



Title	抗腫瘍活性discorhabdin類および関連化合物の合成と創薬研究
Author(s)	和田, 康史
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/1913">https://hdl.handle.net/11094/1913</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

**抗腫瘍活性 discorhabdin 類および  
関連化合物の合成と創薬研究**

**2010年  
和田 康史**

# 目 次

総論	-1-
本論	-9-
第一章 天然物 Prianosin B および Discorhabdin F の不斉全合成	-9-
第一節 新規脱水素化反応を利用する 16,17-Dehydropyrroloiminoquinone 骨格構築法	-11-
第二節 天然物 Prianosin B および Discorhabdin F の全合成	-18-
第二章 非天然 Discorhabdin アナログの設計および合成	-20-
第一節 Discorhabdin oxa および oxa-aromatic アナログの設計と合成	-20-
第二節 Oxa-dienone アナログの合成	-23-
第三章 Discorhabdin 類の構造活性相関および作用機序解明研究	-29-
第一節 Discorhabdin 類の構造活性相関研究	-29-
第二節 Discorhabdin 類の作用機序解明研究	-36-
結論	-40-
謝辞	-41-
実験の部	-42-
第一章第一節の実験	-42-
第一章第二節の実験	-43-
第二章第一節の実験	-45-
第二章第二節の実験	-58-
第三章の実験	-64-
引用文献	-75-

本文中では以下の略字を用いた

Ac	acetyl
Bn	benzyl
Bz	benzoyl
CAN	cerium(IV) ammonium nitrate (ceric ammonium nitrate)
clayfen	clay-supported iron(III) nitrate
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DEAD	diethyl azodicarboxylate
DIBAH	diisobutylaluminum hydride
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
DPPA	diphenylphosphoryl azide (diphenylphosphorazidate)
ED <sub>50</sub>	effective dose 50 (半数有効量)
GI <sub>50</sub>	growth inhibition 50 (半数増殖抑制濃度)
IBX	<i>o</i> -iodoxybenzoic acid
IC <sub>50</sub>	inhibitory concentration 50 (半数阻害濃度)
LDA	lithium diisopropylamide
<i>m</i> -AMSA	4'-(9-acridnylamino)methanesulfon- <i>m</i> -aniside <sup>8)</sup>
MK10	montmorillonite K10
Ms	mesyl (methanesulfonyl)
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
PIFA	phenyliodine(III) bis(trifluoroacetate)
TBAF	tetra- <i>n</i> -butylammonium fluoride
TBS	<i>t</i> -butyldimethylsilyl
T/C	治療群の相対的腫瘍重量平均/対照群の相対的腫瘍重量平均×100
THF	tetrahydrofuran
TMS	trimethylsilyl
Tr	trityl (triphenylmethyl)
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl
A549	non-small cell lung carcinoma (human)
BR1	a DNA-repair proficient CHO line <sup>8)</sup>
CHO	Chinese hamster ovary <sup>8)</sup>
DU-145	prostate cancer cell line (human)
EL-4	tymoma cell (murine) <sup>48)</sup>

HCT-116	colon cancer cell line (human)
HT-29	colon adenocarcinoma (human)
KB	oral epidermoid carcinoma (human)
L1210	lymphocytic leukemia (murine)
L5178Y	lymphomas cell (murine)
NCI 60	National Cancer Institute's the panel of 60 human cancer cell lines <sup>19a)</sup>
PANC-1	pancreatic tumor cell (human) <sup>49)</sup>
P388	leukemia (murine)
xrs-6	CHO cell line sensitive to agents that cause double stranded breaks <sup>8)</sup>

[HCC panel assay]

<b>breast cancer</b>	HBC-4, BSY-1, HBC-5, MCF-7, MDA-MB-231
<b>central nervous system cancer</b>	U251, SF-268, SF-295, SF-539, SNB-75, SNB-78
<b>colon cancer</b>	HCC2998, KM-12, HT-29, HCT-15, HCT-116
<b>lung cancer</b>	NCI-H23, NCI-H226, NCI-H522, NCI-H460, A549, DMS273, DMS114
<b>melanoma</b>	LOX-IMVI
<b>ovarian cancer</b>	OVCAR-3, OVCAR-4, OVCAR-5, OVCAR-8, SK-OV-3
<b>renal cancer</b>	RXF-631L, ACHN
<b>stomach cancer</b>	St-4, MKN1, MKN7, MKN28, MKN45, MKN74
<b>prostate cancer</b>	DU-145, PC-3

[DNA topoisomerase II]

FEN-1	プライマー-RNA を分解する酵素
DNA ポリメラーゼ	DNA 鎖を延長させる酵素
PCNA (増殖細胞核抗原)	クランプのこと。DNA 複製中に DNA が外れないようにする酵素
RFC (クランプ装着因子)	クランプを装着する酵素
RPA	一本鎖 DNA 結合タンパク質のこと。DNA の一本鎖部分に結合し、再会合を防ぐ酵素
プライマー	親鎖の 3'末端にある相補的な短い DNA や RNA 断片
ヘリカーゼ	DNA ジャイレスが切断した二本鎖 DNA を巻き戻す酵素
リボヌクレアーゼ H1	プライマー-RNA を分解する酵素

## 総論

Discorhabdin アルカロイド類は、1980 年代後半に海綿より単離・構造決定された新しいタイプの多環式海洋天然物であり、<sup>1)</sup> これらはいずれもピロロイミノキノン骨格と、スピロ環骨格を併せ持つ特異な構造を有している。1986 年、Munro らによりニュージーランド産の海綿 *Latrunculia du Bocage* より色素成分として discorhabdin C (4) が単離・構造決定され、<sup>2)</sup> L1210 腫瘍細胞に対し ED<sub>50</sub> < 100 ng/ml、P388 マウス白血病細胞に対し ED<sub>50</sub> 30 ng/ml という強い細胞毒性を有することが報告された。また 1987 年、小林らにより、沖縄産の海綿 *Prianos melanos* から prianosin A が、<sup>3)</sup> 1988 年には、Munro らにより、海綿 *Latrunculia* から discorhabdin A (1) が単離構造決定され、<sup>4)</sup> これらは同一の化合物であることが明らかにされた。Discorhabdin A (prianosin A) は、*in vitro* で L1210, L5178Y マウス白血病細胞に対し、IC<sub>50</sub> 値が各々 37, 14 ng/ml、xrs-6 に対し、IC<sub>50</sub> 13 ng/ml という強力な細胞毒性を有し、また抗菌活性 (*E. coli*, *B. subtilis*, *C. albicans*)、抗カビ活性を有している。現在までに discorhabdin 類は A から X と多くの類縁体が単離されており、<sup>5)</sup> 硫黄架橋構造を持つもの、硫黄原子を持たないもの、メチルスルフィドを持つものや二量体のもなどに分類される (Figure 1)。Prianosin B (2) は discorhabdin A (1) の 16,17 位が脱水素化された構造を有し、これらはわずかな構造の差にもかかわらず、*in vitro* で L1210, L5178Y マウス白血病細胞に対し、IC<sub>50</sub> 値が各々 2.0, 1.8 μg/ml と discorhabdin A と比較して非常に弱い細胞毒性を示すことが報告されているがその詳細は不明である。<sup>6)</sup>

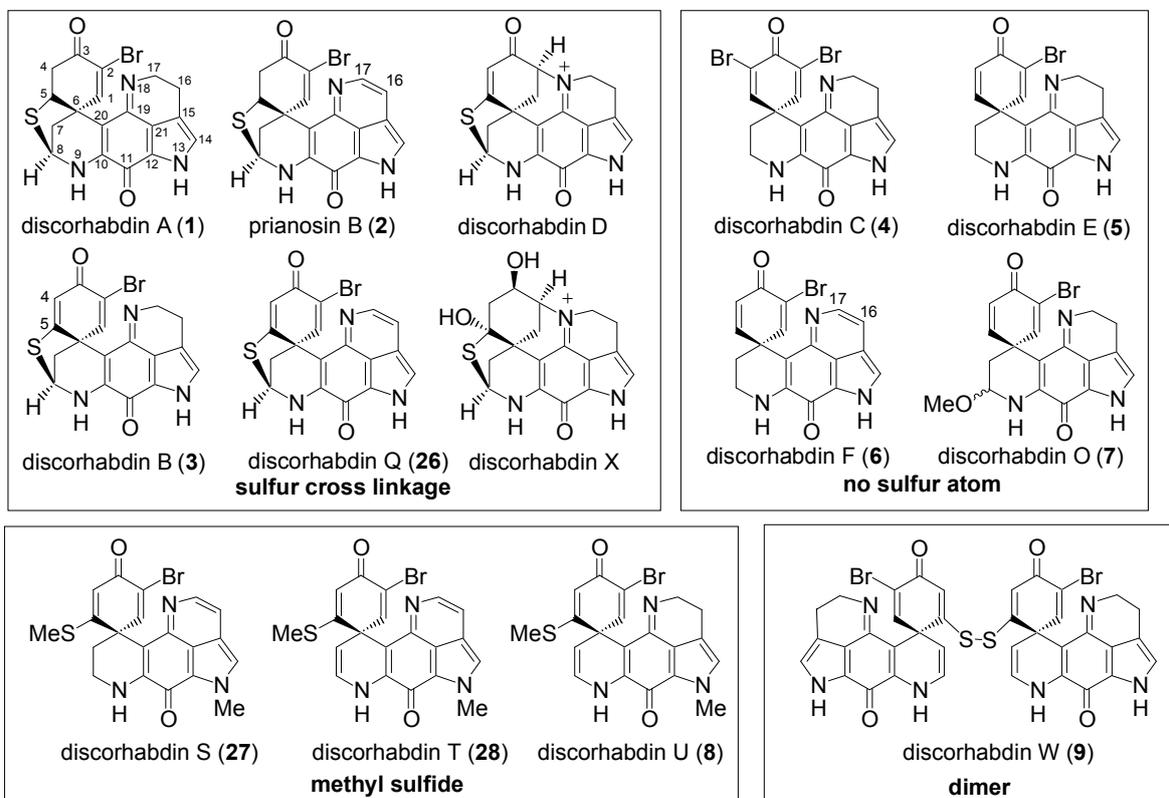
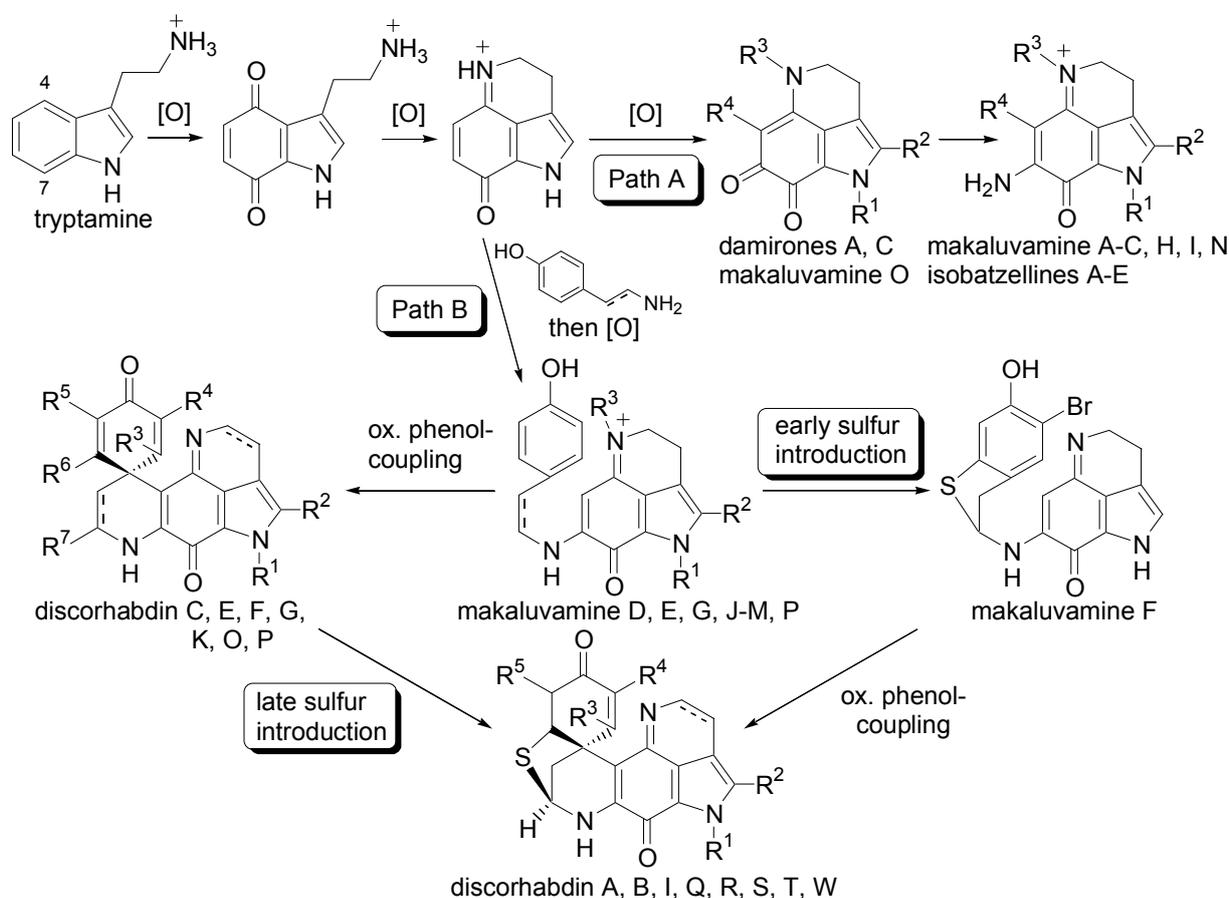


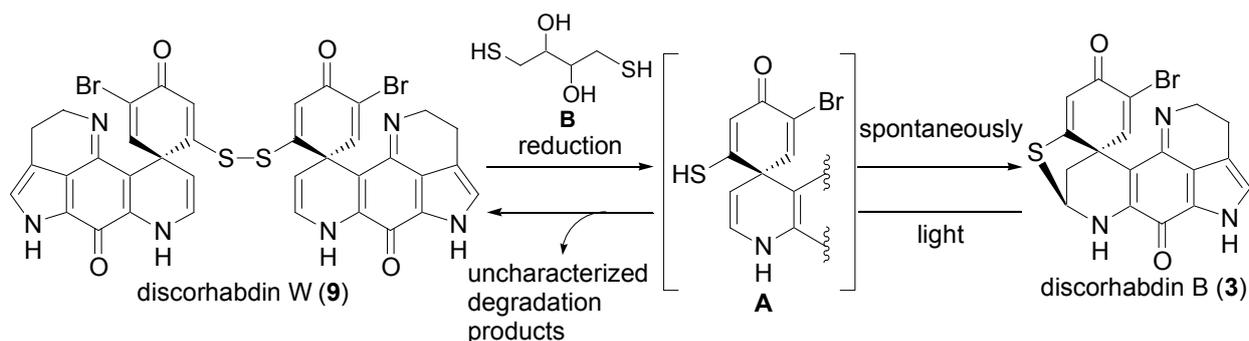
Figure 1. Discorhabdin Alkaloids

1995年にMunroらはピロロイミノキノンアルカロイド類に関して、以下に示す生合成仮説を提唱した (Scheme 1)。<sup>7)</sup> すなわちトリプタミンが酸化され4,7位に水酸基が導入された後に、さらに酸化されることでキノン構造となる。次に、側鎖のアミノ基が巻き込みイミノキノンを生成する。これが酸化される経路 (Path A) では damirone,<sup>8)</sup> makaluvamine,<sup>9)</sup> isobatzelline<sup>10)</sup> が生合成される。一方、イミノキノンにチロシンが付加する経路 (Path B) では、makaluvamine D, E, G, J-M, P が生成する。さらにここから二通りの経路が考えられる。すなわち、先に硫黄が導入され、makaluvamine F を生成した後に、酸化的フェノールカップリングにより含硫黄 discorhabdin 類が生合成される経路 (early sulfur introduction) と酸化的フェノールカップリングによりスピロ型の discorhabdin 類が生成し、最後に硫黄が導入される経路 (late sulfur introduction) である。



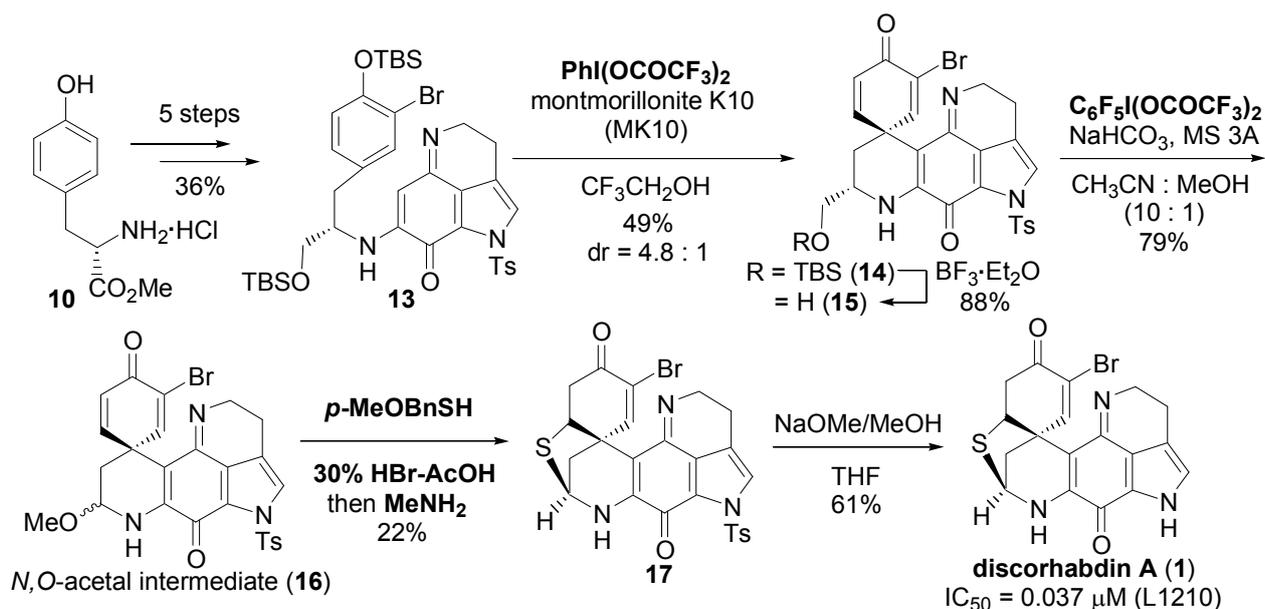
**Scheme 1. Proposed Biosynthesis of Pyrroloiminoquinone Alkaloids**

さらに2005年にMunroらは、二量体構造の discorhabdin W (9) のジスルフィド結合を dithiothreitol (B) で開裂すると、チオール A の存在は UV および MS で確認できるが、不安定なため自然に硫黄架橋が形成され、discorhabdin B (3) を生成すると報告した。<sup>5)</sup> 逆に discorhabdin B (3) に光照射すると、一部分解物が認められるが、discorhabdin W (9) を生成することも明らかにしている (Scheme 2)。このように discorhabdin 類の詳細な生合成経路も徐々に明らかになりつつある。



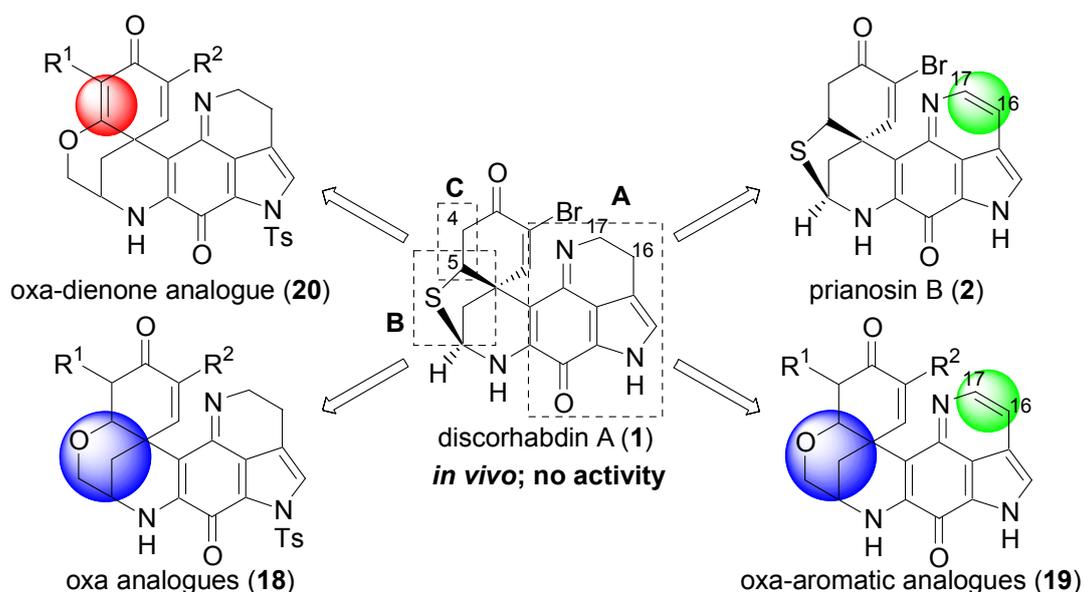
Scheme 2. Formation and Cleavage of Discorhabdin W

Discorhabdin 類は、世界中で活発に合成研究がなされているが、これまでに合成されている discorhabdin 類は、discorhabdin A (1), C (4), E (5) である。まず最初に全合成されたのは硫黄原子を持たない、discorhabdin 類の中で比較的構造の簡単な discorhabdin C であり、当研究室、<sup>12b)</sup> 山村ら、<sup>17k)</sup> Heathcock ら <sup>17a)</sup> の 3 グループが全合成に成功している。また Heathcock らは discorhabdin C の 1 個の臭素原子が水素原子である discorhabdin E も同様の手法で合成している。<sup>17a)</sup> 一方、架橋スルフィド構造を有する含硫黄 discorhabdin 類の合成に関しては、当研究室でのみ達成されている。著者らの研究室ではこれまでに、重金属酸化剤に代わる緩和で毒性の低い酸化剤である超原子価ヨウ素反応剤 phenyliodine(III) bis(trifluoroacetate) (PIFA) を用いるフェノール類及びフェニルエーテル類の新規酸化反応の開発研究を行っており、<sup>11)</sup> PIFA を用いるフェニルエーテル類の分子内スピロ閉環反応を利用し、discorhabdin C (4) を合成し、<sup>12)</sup> 続いて discorhabdin 類の中で、硫黄架橋構造を有し、*in vitro* で最も強い活性を示す discorhabdin A (1) の初の不斉全合成に成功している (Scheme 3)。<sup>13)</sup>



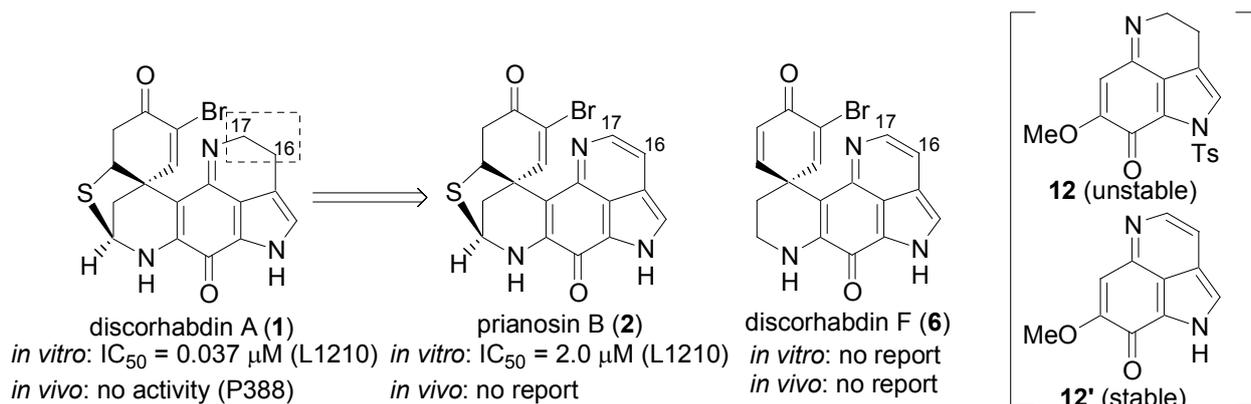
Scheme 3. The First Total Synthesis of Discorhabdin A

このような背景下、著者は discorhabdin 類および関連化合物の創薬研究に着手した。Discorhabdin A (1) は *in vitro* で強力な活性を示すが、*in vivo* では活性を示さないことが報告されている。<sup>4)</sup> それは、discorhabdin A が生体内で非常に不安定であるため、即座に分解することが原因であると考えた。さらにその不安定性の要因は、ピロロイミノキノン部位 A と硫黄架橋部位 B にあると考えた。そこで種々の方法で discorhabdin A の構造を安定化させることを計画した。まずピロロイミノキノン部位 A に着目した。ピロロイミノキノン部の 16,17-位を脱水素化すれば、芳香化されるため、安定性が向上できると考えた。そこで 16,17-dehydropyrroloiminoquinone 骨格を有する prianosin B (2) の合成を計画した (第一章)。次に硫黄架橋部位 B の安定性を向上させた oxa アナログ (18) および oxa-aromatic アナログ (19) の合成を計画した (第二章・第一節)。一方、架橋ジエノン構造を有する discorhabdin 類は *in vivo* で活性を示すことが報告されており、discorhabdin A のエノン構造 C をジエノン構造とした、oxa-dienone アナログ (20) の合成も計画した (第二章・第二節) (Scheme 4)。



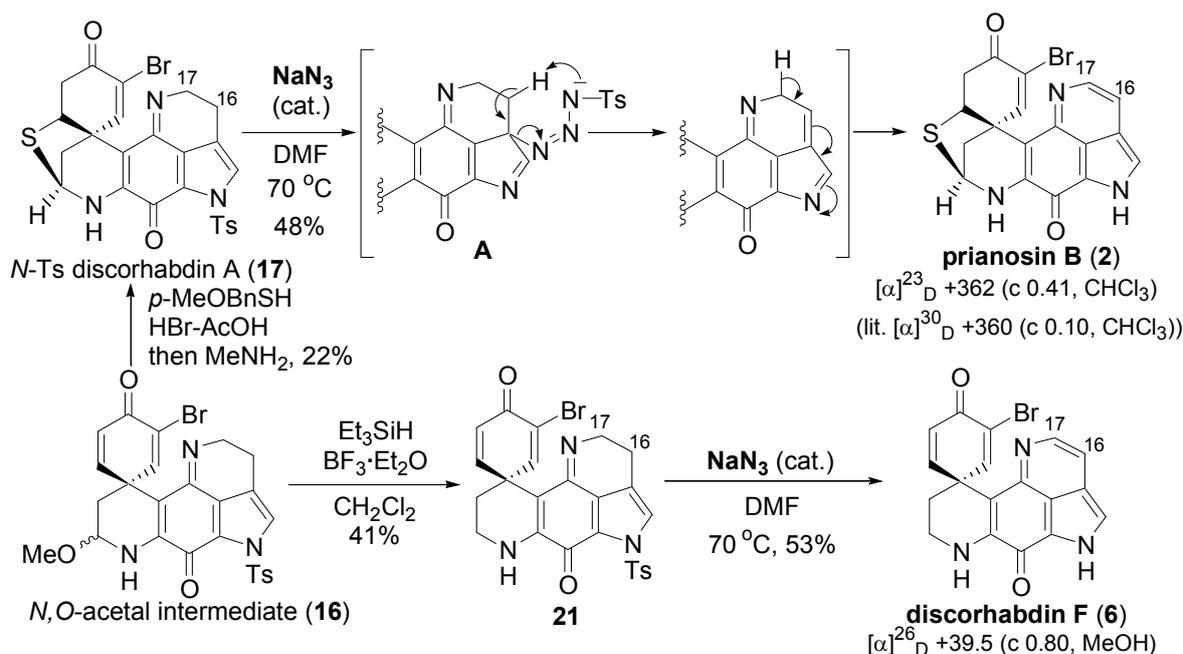
**Scheme 4. The Concept of Stabilizing of Discorhabdin A**

初めにピロロイミノキノン部に着目した。なぜならピロロイミノキノン部分は不安定で、例えば化合物 **12** は、窒素雰囲気下、0 °C でも一日で分解する。しかしながら、化合物 **12'** は、空气中、室温下でも安定である。同様の骨格を有する discorhabdin 類として、prianosin B (**2**) や discorhabdin F (**6**) が知られている。これらは *in vitro* では discorhabdin A と比較して活性が低下するが、いずれも *in vivo* での活性に関する報告例はない。<sup>6)</sup> さらに prianosin B (**2**) や discorhabdin F (**6**) はこれまでに全合成例が報告されていないため、本天然物群の供給経路の確立は、今後の創薬研究において非常に意義深いと考えた。そこで、まずこれらの天然物を合成ターゲットとした (Scheme 5)。



**Scheme 5. Biological Activity of Prianosin B and Discorhabdin F**

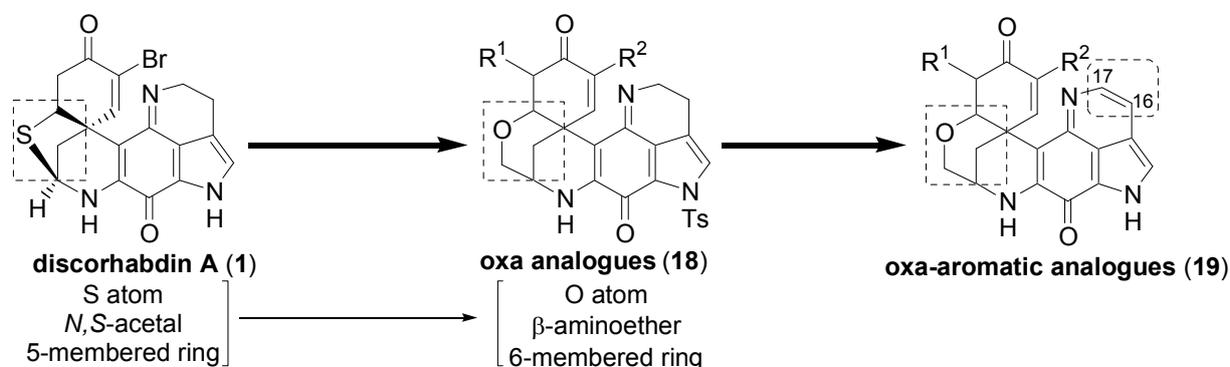
合成は次のように行った (Scheme 6)。N,O-acetal intermediate (**16**) に *p*-MeOBnSH と HBr-AcOH を作用させ、MeNH<sub>2</sub> で後処理することで N-Ts discorhabdin A (**17**) を合成した。また **16** に Et<sub>3</sub>SiH と BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O を作用させ、**21** を合成した。化合物 **17** の 16,17 位部分の酸化によって prianosin B (**2**) の合成が、また同様に、化合物 **21** の酸化によって discorhabdin F (**6**) の合成が行われた。



**Scheme 6. The First Total Syntheses of Prianosin B and Discorhabdin F**

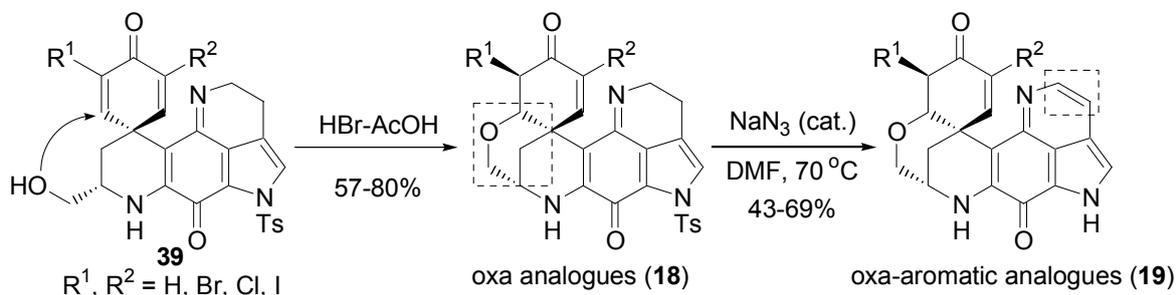
(6) の合成が可能である。しかし、通常の酸化条件である  $\text{MnO}_2$  や  $\text{DDQ}$  による反応は全く進行しなかった。検討の結果、触媒量の  $\text{NaN}_3$  を用いると、脱水素化に伴い脱 Ts 化も進行することが明らかとなり、**17** から一挙に prianosin B (**2**) を、**21** からは discorhabdin F (**6**) の初の不斉全合成を達成した (第一章)。<sup>14)</sup>

続いて著者は、discorhabdin A (**1**) の硫黄架橋部位を安定化させたアナログの設計・合成を行った。discorhabdin A の不安定性の原因は、歪みのある *N,S*-アセタール構造が酸化に弱く、また酸などで分解しやすいためではないかと考えた。そこで、discorhabdin A の歪みのある 5 員環架橋構造を 6 員環架橋構造とし、さらに酸化に対して不安定な硫黄原子を安定な酸素原子に置き換えた oxa アナログ (**18**) を設計した。また **18** のピロロイミノキノンを脱水素化し、芳香化させた oxa-aromatic アナログ (**19**) も設計した (Scheme 7)。<sup>15)</sup>



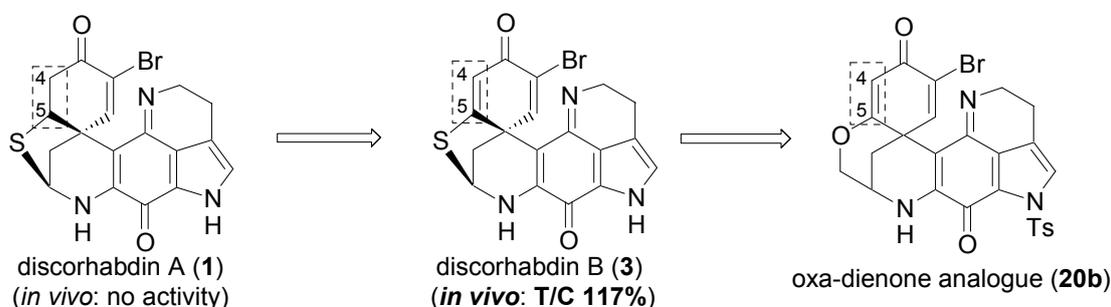
**Scheme 7. The Design of Discorhabdin Oxa and Oxa-aromatic Analogues**

$\text{R}^1$  および  $\text{R}^2$  が無置換およびハロゲン置換されたアミノアルコール体 (**39**) に  $\text{HBr-AcOH}$  を作用させると、側鎖の水酸基が分子内マイケル付加反応を起こし、oxa アナログ (**18**) の合成を達成した。さらに、**18** に DMF 中触媒量の  $\text{NaN}_3$  を作用させ、oxa-aromatic アナログ (**19**) も合成した (Scheme 8)。



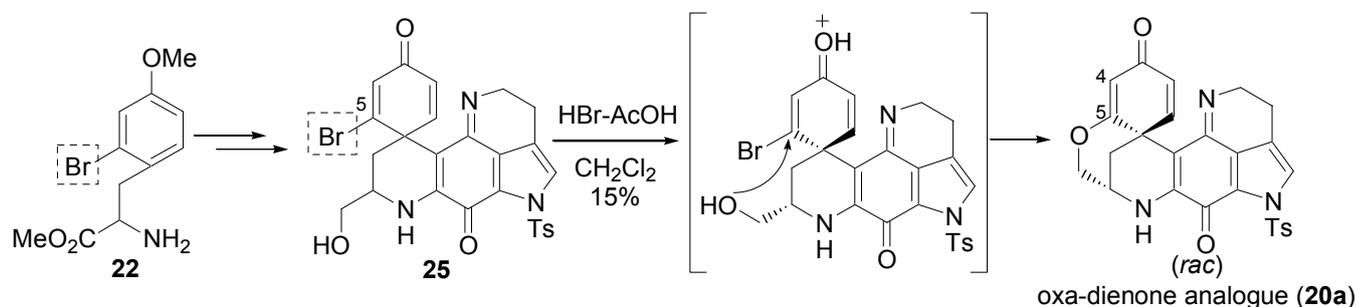
**Scheme 8. Syntheses of Discorhabdin Oxa and Oxa-aromatic Analogues**

一方、discorhabdin A (**1**) の 4,5 位が脱水素化されてジエノン構造となった discorhabdin B (**3**) は、弱いながらも *in vivo* での活性発現が確認されている。<sup>4)</sup> よって架橋ジエノン構造を有する discorhabdin 類は非常に興味深いターゲットであると考えられる。そこで以下に示す oxa-dienone アナログ (**20b**) を設計し、合成を行った (Scheme 9)。



Scheme 9. The Design of Oxa-dienone Analogue

まず Br 基を導入したチロシン誘導体 (**22**) から数工程を経て、アミノアルコール体 (**25**) へと導いた。**25** に対し、oxa アナログ (**18**) の場合と同様に、HBr-AcOH による分子内マイケル付加反応を用いて oxa-dienone アナログ (**20a**) の合成を達成した (Scheme 10) (第二章)。マイケル付加反応が低収率に留まったのは、**25** がラセミ体であり、さらにジエノン-フェノール転位反応が競合するためと考えている。<sup>16)</sup>



Scheme 10. Synthesis of Oxa-dienone Analogue

Discorhabdin と同属のアルカロイドである makaluvamine 類に関しては、合成や活性、作用機序等についてこれまで詳細な研究がなされている。<sup>17), 18)</sup> 一方、discorhabdin 類の活性に関する報告は非常に少ない。<sup>19)</sup> なぜなら discorhabdin 類は、合成が困難で、かつ天然から極微量しか得られないためである。そこで、著者は種々の discorhabdin 類の構造活性相関研究に着手した。結果、これまでに合成した約 70 種の discorhabdin 類から、活性発現に重要な構造を明らかにした (Figure 2)。すなわち、① スピロ環構造、② ピロロイミノキノン構造、③ R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> へのハロゲン導入、④ R<sup>3</sup> への電子求引性基の導入、⑤ 架橋構造が重要であった。一方、⑥ 6 位および 8 位の立体化学は、あまり活性に影響を及ぼさないことも明らかとなった。<sup>20)</sup>

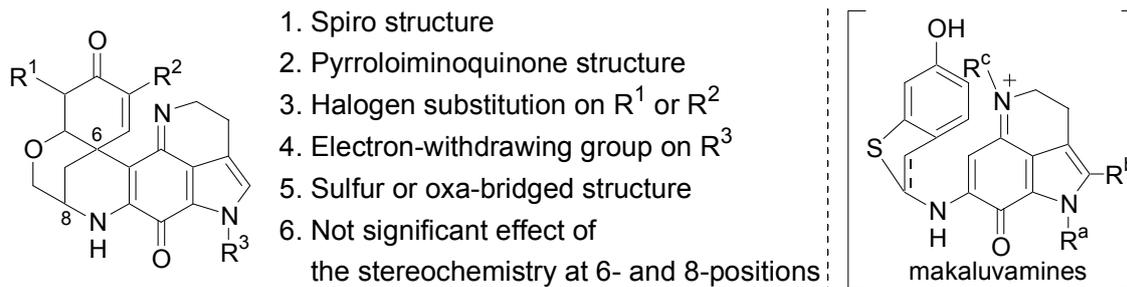


Figure 2. Information of the Structure for Biological Activity

次に作用機序に関する研究を行った。HCC パネルアッセイは、活性試験から得られたデータを用いて、作用機序を推定することができる。<sup>21)</sup> その詳細は 39 系の癌細胞に対する GI<sub>50</sub>、TGI、LC<sub>50</sub> 値を既存の抗癌剤の値と比較し、その阻害パターンの類似性を相関係数 (r) によって算出する。<sup>22)</sup> 作用機序の同じ薬剤は、相関性の高いパターンを示すことが明らかとなっている。そこで種々の誘導体に対して HCC パネルアッセイを行った結果、oxa アナログ ((4*R*,5*R*,6*R*,8*S*)-18b) は、COMPARE プログラムにおいて、チューブリン重合阻害作用を示すビンクリスチンが順位 1 であった。しかし、その相関係数  $r = 0.433$  ( $r < 0.5$  の場合新規作用機序の可能性あり) であり、作用機序が異なる可能性が高いことが示唆された。また本薬剤は、非常に強い活性を示すことも明らかとなった。本アッセイの結果、oxa アナログは有効濃度が十分低く、新規作用機序を持つ有効物質であると期待されることが明らかとなった (Figure 3) (第三章)。<sup>20)</sup>

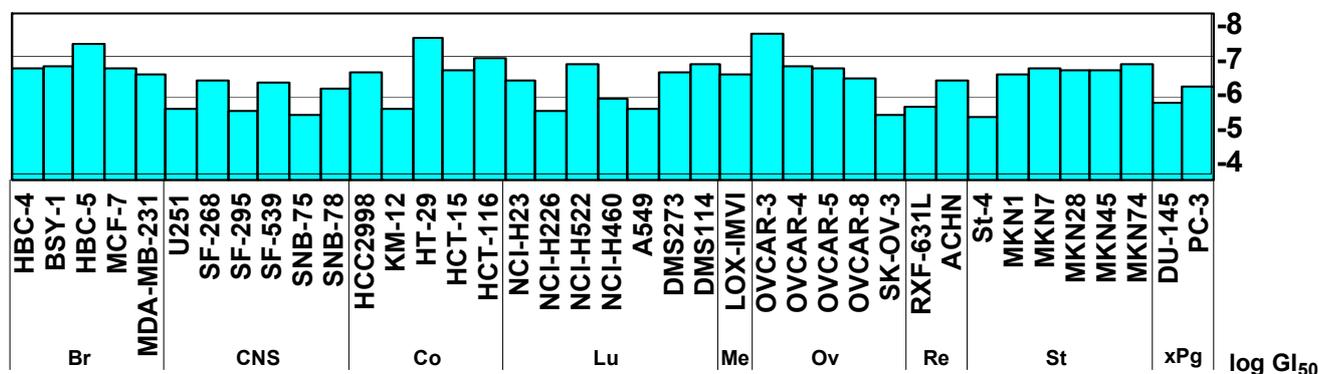
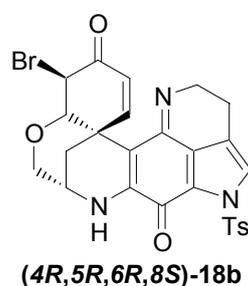


Figure 3. HCC Panel Assay against Oxa Analogue ((4*R*,5*R*,6*R*,8*S*)-18b)

# 本 論

## 第一章 天然物 Prianosin B および Discorhabdin F の不斉合成

Discorhabdin A (**1**) は、*in vitro* で種々の腫瘍細胞に対して強力な活性を示す (P388:  $ED_{50} = 0.05 \mu\text{M}$ , A549:  $IC_{50} = 0.04 \mu\text{M}$ , HT-29:  $IC_{50} = 0.01 \mu\text{M}$ , HCT-116:  $IC_{50} = 0.04 \mu\text{M}$ , xrs-6:  $IC_{50} = 0.013 \mu\text{M}$ , L1210:  $IC_{50} = 0.037 \mu\text{M}$ , L5178Y:  $IC_{50} = 0.014 \mu\text{M}$ , EL-4:  $IC_{50} = 4.8 \mu\text{M}$ )。しかし、*in vivo* では活性を発現しないことが報告されている。<sup>4)</sup> Prianosin B (**2**) は discorhabdin A (**1**) の 16,17 位が脱水素化された dehydropyrroloiminoquinone 構造を有しており、これらはわずかな構造の差にもかかわらず、*in vitro* で L1210, L5178Y マウス白血病細胞に対し、 $IC_{50}$  値が各々 2.0, 1.8  $\mu\text{g/ml}$  と弱い細胞毒性しか示さないことが報告されているが、その詳細は不明である。<sup>6)</sup> その他、同様の骨格を有する discorhabdin 類として、discorhabdin F (**6**), Q (**26**),<sup>24)</sup> S (**27**),<sup>1b)</sup> T (**28**)<sup>1b)</sup> がある (Figure 4)。いずれも *in vitro* での活性が弱いことは知られているが、*in vivo* での報告例は皆無である。またこれらの合成例は報告されていない。

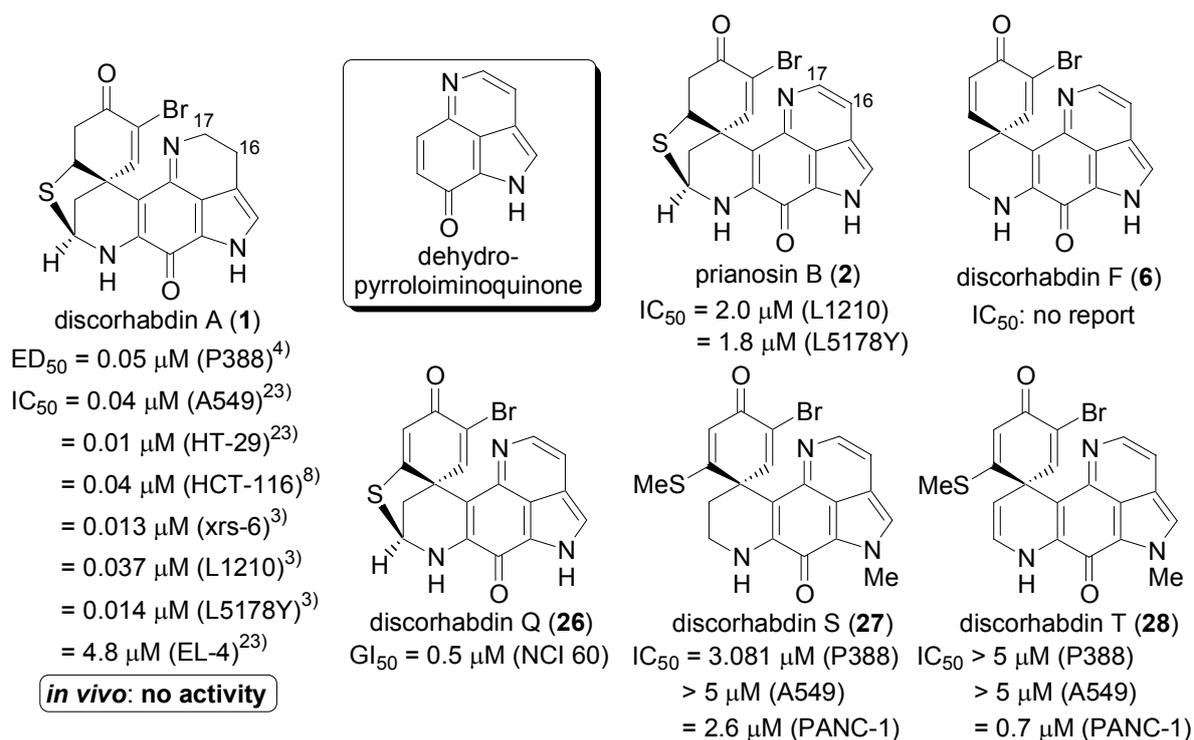
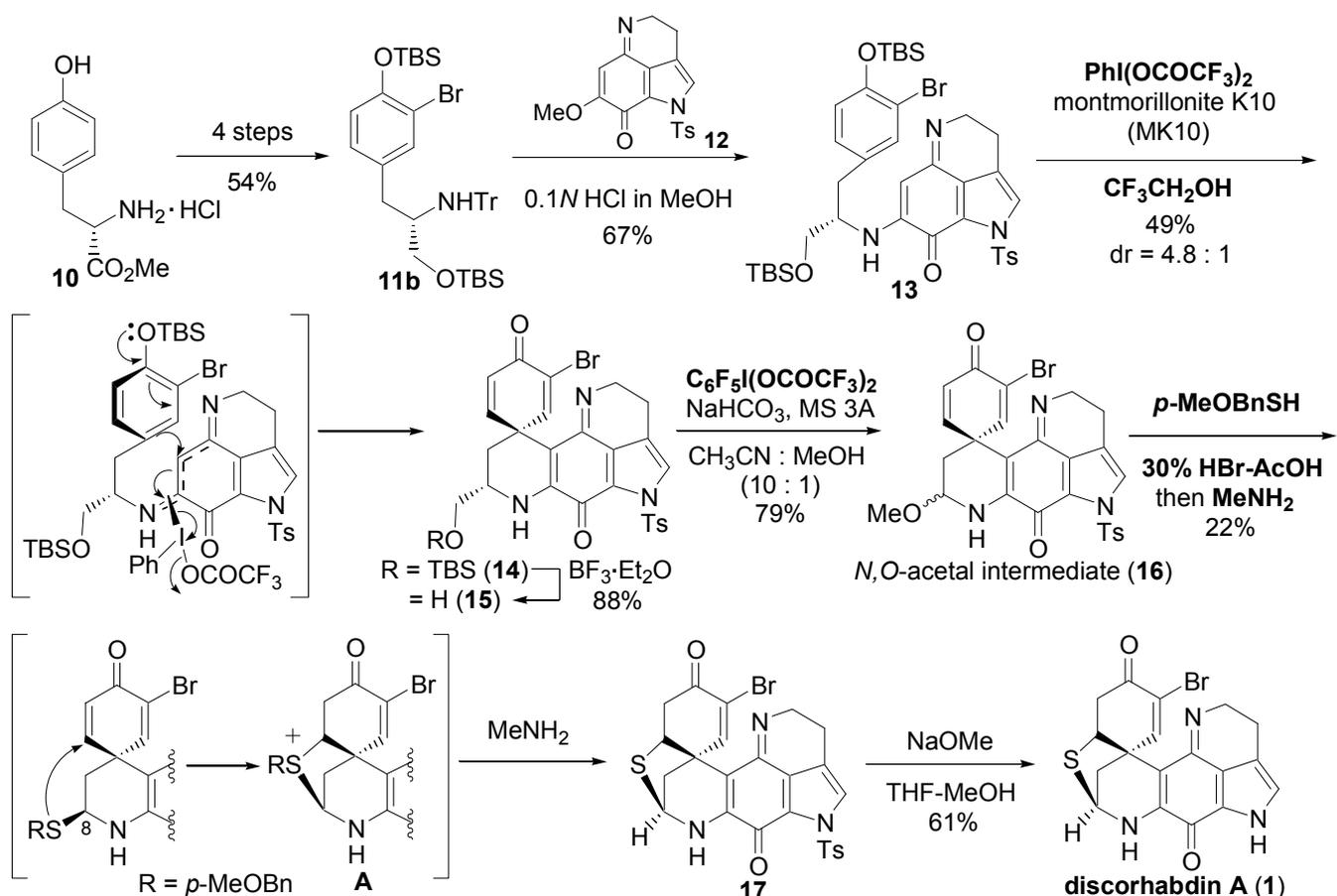


Figure 4. 16,17-dehydropyrroloiminoquinone Discorhabdin Alkaloids

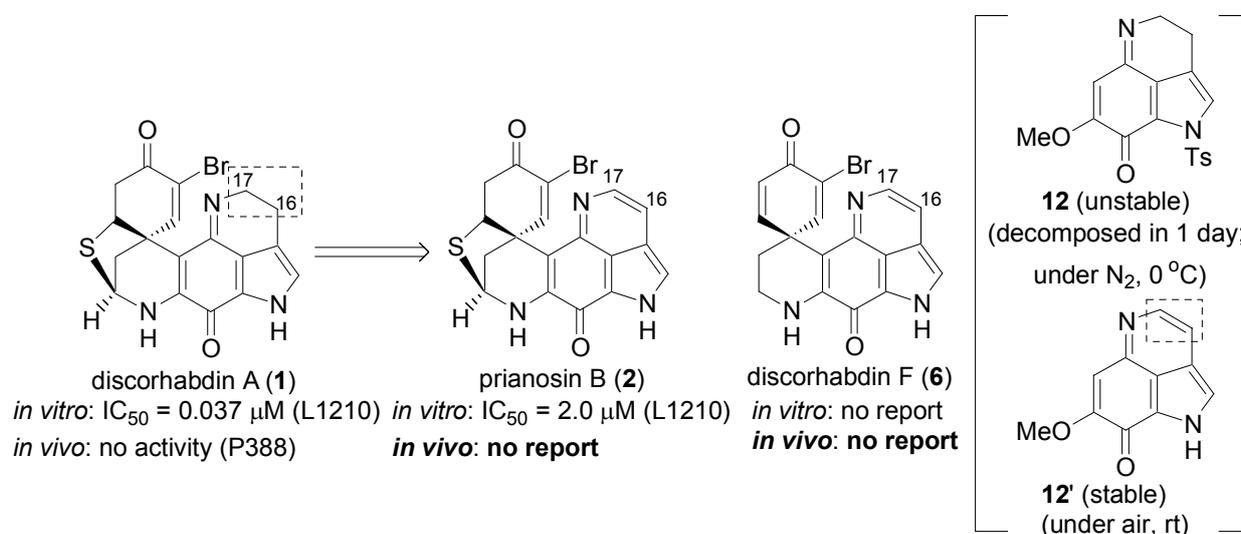
一方、著者らの研究室ではこれまでに、重金属酸化剤に代わる緩和で毒性の低い酸化剤である超原子価ヨウ素反応剤 phenyliodine(III) bis(trifluoroacetate) (PIFA) を用いるフェノール類及びフェニルエーテル類の新規酸化反応の開発研究を行っており、<sup>11)</sup> PIFA を用いるフェニルエーテル類の分子内スピロ閉環反応を利用し、discorhabdin C (**4**) を合成し、<sup>12)</sup> 続いて discorhabdin 類の中で *in vitro* で最も強い活性を示す discorhabdin A (**1**) の初の不斉全合成に成功している (Scheme 11)。<sup>13)</sup> すなわち、L-チロシンメチルエステル塩酸塩 (**10**) を出発原料とし、4 工程を経て **11b** へと導いた。次に HCl/MeOH 条件下、**11b** の脱 Tr 化の後に、ピロロイミノキノン **12** とのカップリングによって **13** を合成した。さらに CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH 中、PIFA を作用させると、PIFA がアミノイミノキノン部位を活性化して、緩やかにスピロ閉環反応が進行し、4.8 : 1 のジアステレオ選択性で光学活性な **14** へと導いた。**14** に BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O を作用させ、脱シリル化して **15** を合成した。さらに C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>I(OCOCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> を用いた酸化的開裂反応によって、*N,O*-acetal intermediate (**16**) を合成した。次に酸性条件下、*p*-MeOBnSH を作用させると 8 位に硫黄が導入され、続くエノンへのマイケル付加が進行し、スルホニウム塩 **A** が形成される。続いて、MeNH<sub>2</sub> による脱ベンジル化を経て、一挙に **17** へと誘導した。最後に NaOMe で脱 Ts 化し、discorhabdin A (**1**) の初の不斉全合成を達成している。



このような背景下、著者は当研究室におけるこれまでの discorhabdin 類の研究から得られた知見および合成手法を基に、discorhabdin 類の創薬研究に着手した。

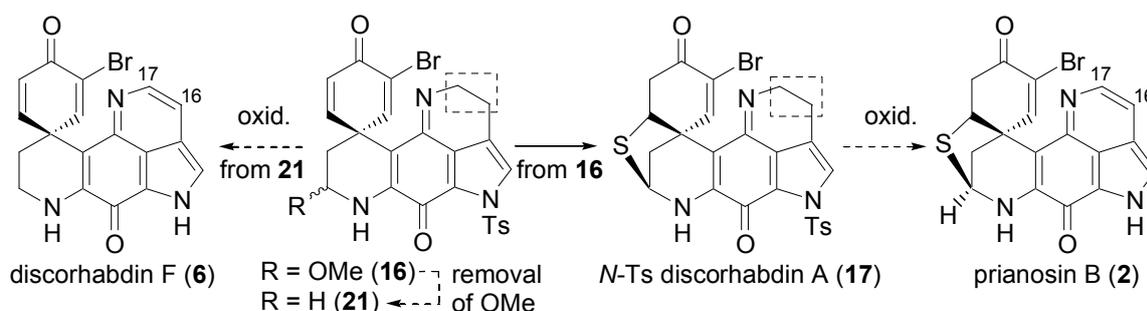
## 第一節 新規脱水素化反応を利用する 16,17-Dehydropyrroloiminoquinone 骨格構築法

先述のように、discorhabdin A (**1**) は、*in vitro* で強力な活性を示すが、*in vivo* では活性を示さない。著者はその原因を discorhabdin A の不安定な構造に起因しているのではないかと考え、discorhabdin A の構造を安定化させることを計画した。Discorhabdin A の不安定性の要因として、まずピロロイミノキノン部に着目した。なぜならピロロイミノキノン **12** は不安定で、窒素雰囲気下、0 °C でも一日放置すると分解する。一方、**12** が脱水素化されて、芳香化した **12'** は安定で、空气中、室温下でも一ヶ月以上分解しない。**12'** と同様の dehydropyrroloiminoquinone 骨格を有する天然物として、prianosin B (**2**) や discorhabdin F (**6**) が報告されている。そこで、**2** および **6** を合成ターゲットとした (Scheme 12)。



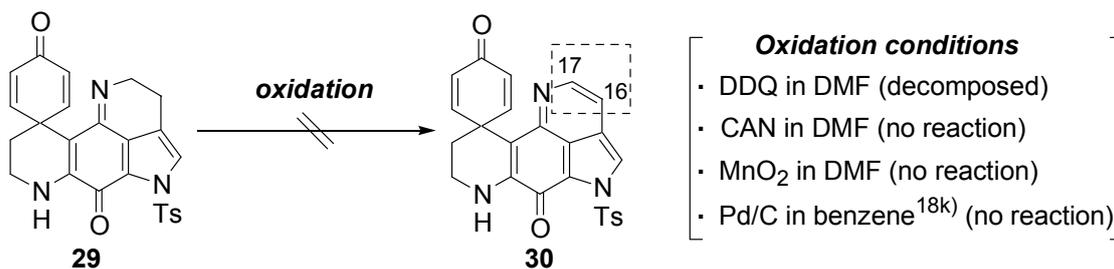
Scheme 12. Biological Activity of Prianosin B and Discorhabdin F

本合成に際し、以下に示す *N,O*-アセタール体 (**16**) を共通中間体とする合成経路を考えた。すなわち **16** の硫黄架橋形成によって誘導される *N*-Ts discorhabdin A (**17**) のピロロイミノキノン部の酸化によって prianosin B (**2**) が、また同様に、**16** の還元的脱 OMe 化によって得られる化合物 **21** のピロロイミノキノン部の酸化によって discorhabdin F (**6**) が合成できると考えた (Scheme 13)。



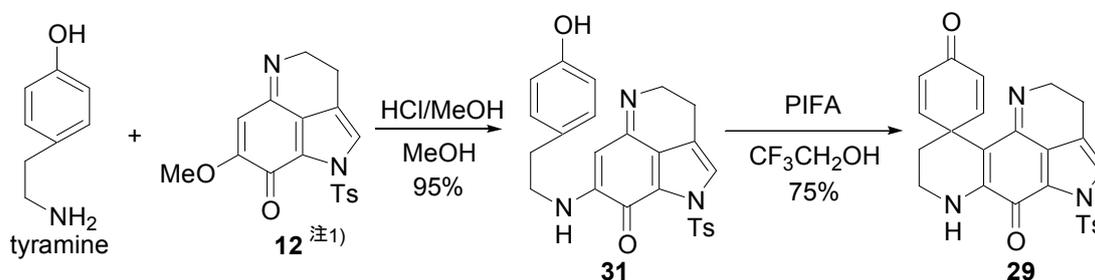
Scheme 13. Synthetic Plan for Prianosin B and Discorhabdin F

まずモデル基質 (**29**) を用いて酸化条件による脱水素化反応を検討した。しかし種々の酸化剤 (DDQ, CAN, MnO<sub>2</sub>, Pd/C) を用いても、目的物は全く得られなかった (Scheme 14)。



**Scheme 14. Dehydrogenation Reaction of Pyrroloiminoquinone Unit-Oxidation**

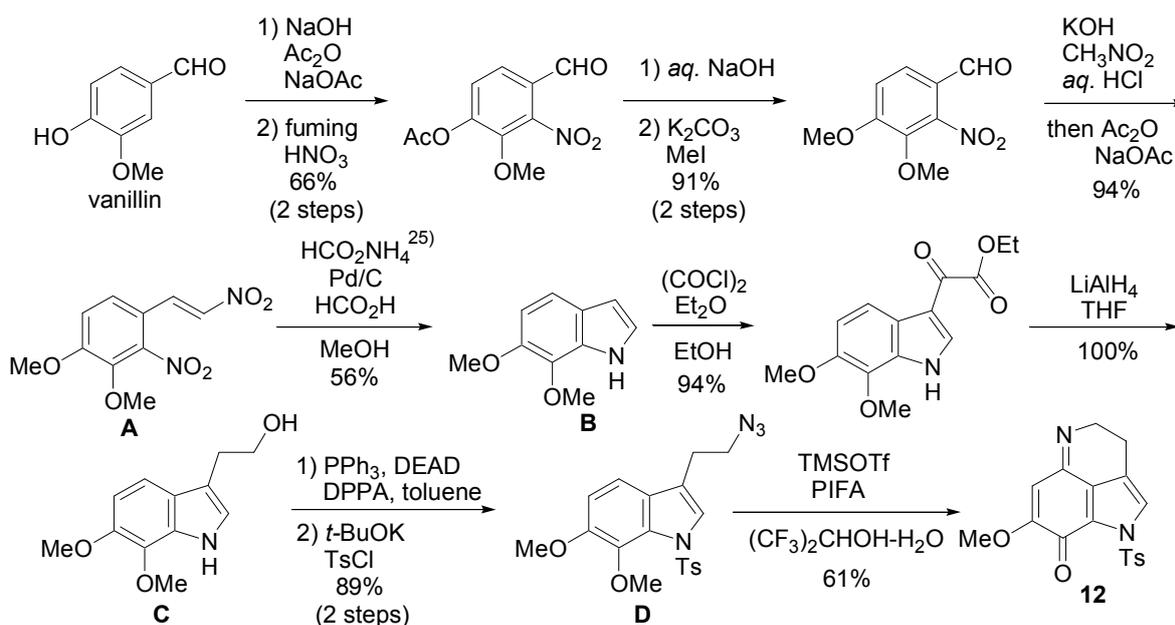
なおモデル基質 (**29**) は tyramine と **12** とのカップリングによって **31** を合成した後に、PIFA を作用させ、スピロ閉環して合成した (Scheme 15)。



**Scheme 15. Synthesis of Model Compound (29)**

注 1)

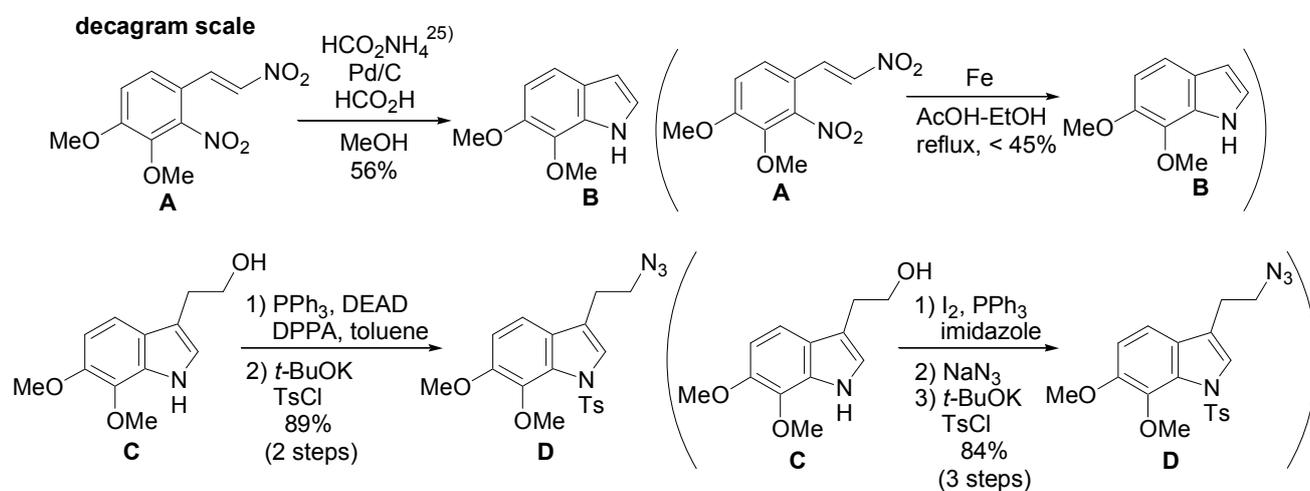
ピロロイミノキノン **12** の合成は、以前に当研究で確立した手法に若干の改良を加えた方法を用いた (Scheme 16)。<sup>11)</sup> 改良点は 1) ジニトロ体 (**A**) の還元的インドール環化による **B** の合成と、2) アルコール体 (**C**) からアジド体 (**D**) の合成におけるアジド化の二点である。



**Scheme 16. Synthesis of Pyrroloiminoquinone 12**

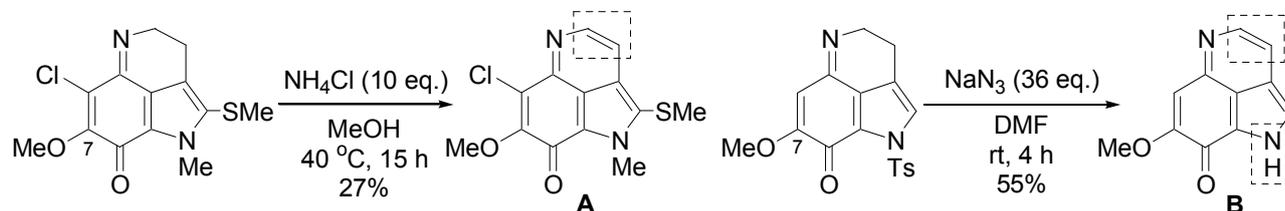
下図の括弧内は以前に用いていた手法である (Scheme 17)。

- 1) 還元的インドール環化は、以前の手法では操作が煩雑で、大量合成には不向きであった。なぜなら加熱による鉄の十分な活性化 (30 分以上) を必要とし、またオーバーヘッドスターラーの使用が不可欠であった。そのため攪拌効率が悪く、10 g 以上のスケールでは低収率に留まるといった問題点があった (40 g スケールでは収率が 30%程度となる)。そこで Pd/C を用いた手法を採用した。この場合、マグネティックスターラーの使用が可能である。収率は中程度であるが、大量合成にも適応可能であった。
- 2) アルコール体 (C) からアジド体 (D) の合成は、以前は I<sub>2</sub>、PPh<sub>3</sub>、imidazole を用いたヨード化の後に、NaN<sub>3</sub> を用いたアジド化によって合成していた。改良法では、PPh<sub>3</sub>、DEAD、DPPA 条件を用いて一工程に短縮でき、収率も向上した。



Scheme 17. Improvement of the Synthesis of Pyrroloiminoquinone 12

一方、ピロロイミノキノンの脱水素化に関して、Alvarez や White らは、7 位 OMe 基を置換して、アミノ基やアジド基を導入しようと大過剰量の求核種 (NH<sub>4</sub>Cl および NaN<sub>3</sub>) を作用させると、予期せず脱水素化体 (**A**, **B**) が得られたと報告している (Scheme 18).<sup>26)</sup> また、White らの報告では、脱水素化と同時に脱 Ts 化も進行した生成物 (**B**) を得ている。



**Scheme 18. Dehydrogenation Reaction of Pyrroloiminoquinone Unit**

先の報告より、ピロロイミノキノンの酸化反応は、求核種により進行すると考えられる。そこで大過剰量の試薬を必要としない反応条件を検討した。系統的な検討を行うため、種々の求核種をソフト (S)、ハード (H)、中間 (M) に分類して、一当量の求核種を用いて検討した (Table 1)。まずソフトな求核種として I<sup>-</sup>アニオンや KSAc、PPh<sub>3</sub> を用いたが、目的物は全く得られなかった (entries 1-3)。次にハードな求核種を検討したところ、F<sup>-</sup>アニオンを用いた場合、低収率ながら目的物 (**32**) が得られた (entry 5)。中間なものとして、Br<sup>-</sup>アニオンを検討すると、ピリジンを添加した場合においてのみ目的物が得られた (entry 10)。次に N<sub>3</sub><sup>-</sup>アニオンで検討した。TMSN<sub>3</sub> は低収率であったが、NaN<sub>3</sub> では 53% で目的物が得られた (entries 11, 12)。White らと同様に大過剰量の NaN<sub>3</sub> を用いると、副反応が起こるためか低収率に留まった (entry 13)。興味深いことに、触媒量の NaN<sub>3</sub> を用いると、66% という高収率で目的物が得られたため、この条件を最適条件とした (entry 14)。なお、本検討にお

entry	reagent	HSAB	time [h]	result	entry	reagent	HSAB	time [h]	result
1	Lil	S	24	trace	8	KBr	M	24	trace
2	AcSK	S	12	decomp.	9	Pyridine	M	24	//
3	PPh <sub>3</sub>	S	24	N.R.	10	KBr, Pyridine	M	7	35%
4	NH <sub>4</sub> Cl	H	12	decomp.	11	TMSN <sub>3</sub>	M	2	38%
5	CsF	H	5	33%	12	NaN <sub>3</sub>	M	1	53%
6	AcONa	H	3	decomp.	13	NaN <sub>3</sub> (36 eq.)	M	1	38%
7	<sup>t</sup> BuOK	H	3	//	14	NaN <sub>3</sub> (0.1 eq.)	M	1	66%

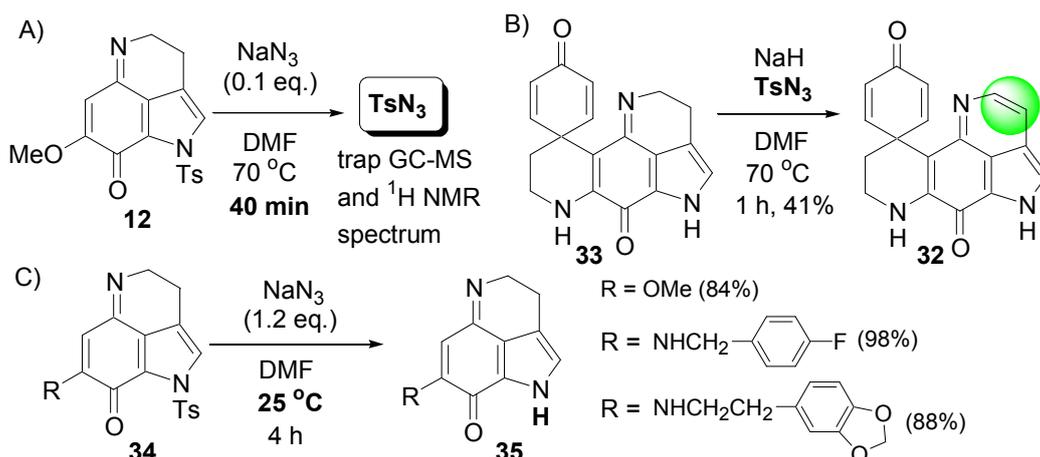
The product was compound **32** (entries 5, 10-14). Compound **30** was not observed.

**Table 1. Dehydrogenation Reaction of Pyrroloiminoquinone Unit-Nucleophile**

いて、生成物は全て化合物 **32** が得られ、化合物 **30** は全く確認されなかった。

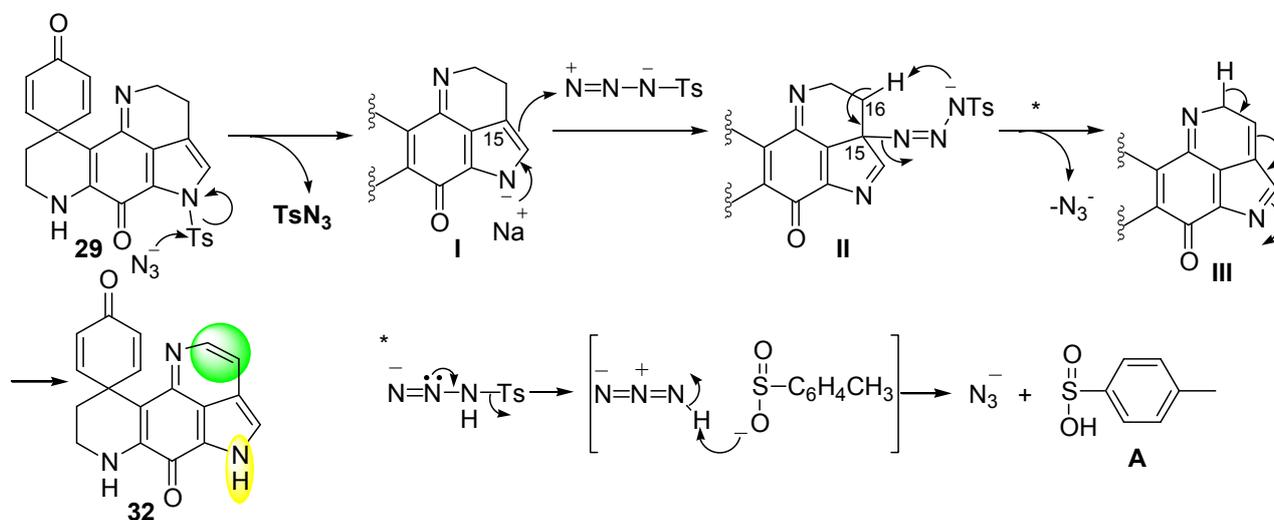
本脱水素化反応の反応機構を明らかにするため、以下の予備実験を行った (Scheme 19)。

- A) イミノキノン (**12**) に触媒量の  $\text{NaN}_3$  を加え、40 分後の溶液を GC-MS で測定すると、 $\text{TsN}_3$  のピークが得られた。また  $^1\text{H NMR}$  によってもその存在を確認した。
- B) *N*-無保護体 (**33**) に塩基性条件下、 $\text{TsN}_3$  を作用させると脱水素化体 (**32**) が得られた。
- C) イミノキノン (**34**) に DMF 中、室温下で 1.2 当量の  $\text{NaN}_3$  を作用させると脱 Ts 化のみが進行した生成物 (**35**) が得られる。<sup>27)</sup>



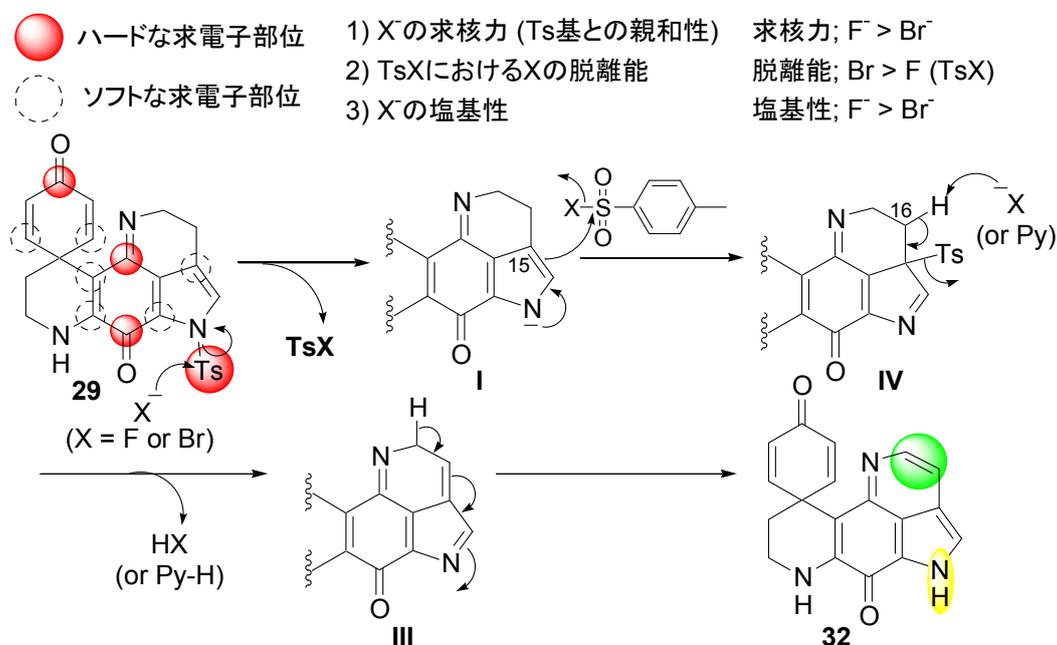
Scheme 19. Pre-examination for Plausible Reaction Mechanism

以上三点から反応機構は次のように考えられる (Scheme 20)。まず  $\text{N}_3^-$  アニオンが **29** の Ts 基に求核攻撃することで、中間体 **I** と  $\text{TsN}_3$  が生成する。<sup>28)</sup> **I** の 15 位で  $\text{TsN}_3$  が再度付加し、中間体 **II** が形成される。<sup>注2)</sup> **II** の  $\text{TsN}_3$  基が分子内で、16 位水素の引き抜きを起こし、中間体 **III** を形成する。最後に **III** が異性化することで目的物 (**32**) が生成すると考えている。また脱離した  $\text{TsN}_3$  から  $\text{N}_3^-$  アニオンが再生することで、触媒サイクルが進行すると考えている。なお  $^1\text{H NMR}$  より **A** の生成も確認している。



Scheme 20. Plausible Reaction Mechanism

また、CsF および KBr, ピリジン条件で反応が進行する機構、および本反応の特徴は以下のように考えられる (Scheme 21)。まず反応機構は、X アニオンがハードな求電子部位である Ts 基に求核攻撃して、<sup>注3)</sup> 中間体 **I** を生成する。生じた TsX が 15 位で付加して、中間体 **IV** を形成する。F アニオンまたはピリジンが塩基として作用し、**IV** の 16 位水素を引き抜き、異性化することで反応が進行すると考えられる。本反応が進行するには、1) X アニオンの Ts 基に対する求核力、2) TsX における X の脱離能、3) X アニオンの塩基性の 3 つのバランスが必要となる。CsF を用いた場合、2) の TsF の F の脱離能が低いため低収率となる。また KBr では 1) の Br アニオンの求核力が低いため低収率となる。またピリジンの添加が必要となるのは、3) の Br アニオンの塩基性が低いため、代わりにピリジンが 16 位水素の引き抜きを起こすためである。一方、NaN<sub>3</sub> を用いた場合、Ts 基との親和性がよく、特に中間体 **II** から **III** の形成段階が、分子内反応であるため、効率よく反応が進行すると考えられる。



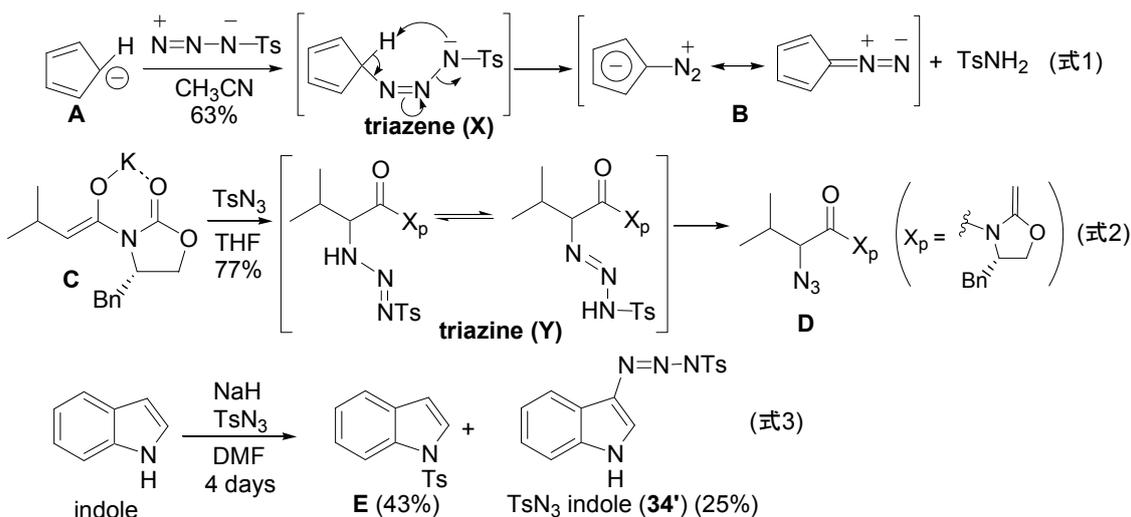
Scheme 21. Plausible Reaction Mechanism using Halogen Anion (CsF, KBr)

注 2)

中間体 **II** の生成の根拠として、以下の三点が挙げられる (Scheme 22)。

Regiz や Evans らは、1) シクロペンタジエニルアニオン (**A**) に TsN<sub>3</sub> を作用させると、triazene 中間体 (**X**) を生成した後に、分子内で水素の引き抜きを起こし、ジアゾシクロペンタジエン (**B**) を生成する (式 1)。<sup>28a), 50)</sup> 2) 化合物 **C** に TsN<sub>3</sub> を作用させると、triazine 中間体 (**Y**) を生成した後に、アジド体 **D** が得られると報告している (式 2)。<sup>28b), 50)</sup>

また著者は、インドールに NaH 存在下、TsN<sub>3</sub> を作用させると **E** とともに TsN<sub>3</sub> indole (**34'**) も単離・同定している (式 3)。



**Scheme 22. The Evidence of Formation of Intermediate II**

注 3)

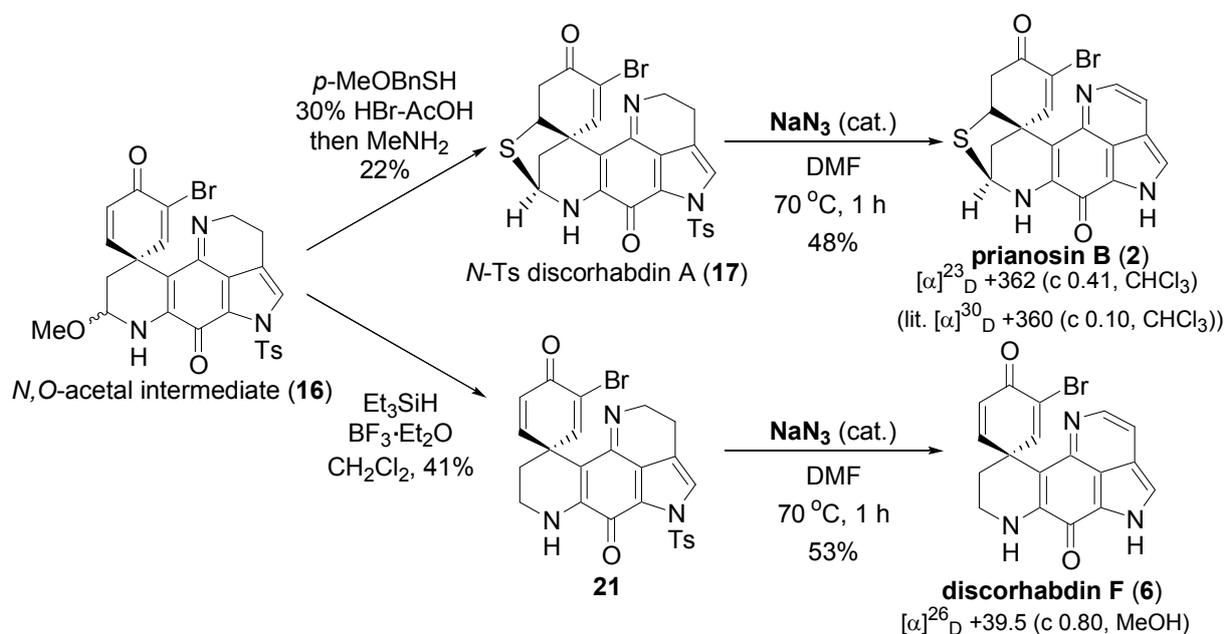
一般に、求核剤と求電子剤との相互作用は、正電荷と負電荷の静電相互作用と求核剤の HOMO と求電子剤の LUMO との軌道相互作用の二つに支配されている。<sup>51)</sup> つまり反応が静電支配であるか軌道支配であるかを決定する因子は、求核剤と求電子剤の種類に依存する。静電効果が支配する反応の反応剤を硬い反応剤と呼び、軌道効果が支配する反応の反応剤を軟らかい反応剤と呼ぶ。硬い求核剤は 1) 分子半径が小さく、2) 電荷があり、3) 塩基性で、4) HOMO が低エネルギーであり、5) C=O を攻撃しやすい。一方、軟らかい求核剤は 1) 分子半径が大きく、2) 電荷を持たず、3) 塩基性ではなく、4) HOMO が高エネルギーであり、5) 飽和炭素を攻撃しやすい性質がある。以下に硬い・軟らかい求核種および求電子種について表にまとめる (Figure 5)。ただし、これらについてはいくつかの理論的説明が試みられているが、今のところ定説はない。<sup>52)</sup>

求核剤		ハード (H)		ソフト (S)	
		(1) 小さい; 2) 電荷がある; 3) 塩基性 (4) 低エネルギーのHOMO (5) C=Oを攻撃しやすい		(1) 大きい; 2) 電荷をもたない (3) 塩基性でない (4) 高エネルギーのHOMO (5) 飽和炭素を攻撃しやすい	
	硬い (H)	中間 (M)	軟らかい (S)		
	$F^-$ , $OH^-$ , $RO^-$ , $SO_4^{2-}$ , $Cl^-$ , $H_2O$ $ROH$ , $ROR'$ , $RCOR'$ , $NH_3$ , $RMgBr$ $RLi$	$N_3^-$ , $CN^-$ , $RNH_2$ , $RR'NH$ $Br^-$ , <b>ピリジン</b>	$I^-$ , $RS^-$ , $RSe^-$ , $S^{2-}$ $RSH$ , $RSR'$ , $R_3P$ アルケン, 芳香環, $H^-$		
求電子剤		ハード (H)		ソフト (S)	
	硬い (H)	中間 (M)	軟らかい (S)		
	$BF_3$ , $B(OR)_3$ , $CO_2$ , $SO_3$ $H^+$ , $Li^+$ , $Mg^{2+}$ , $Al^{3+}$ , $Fe^{3+}$ $RCO^+$ , <b>スルホン酸アルキル</b>	$BR_3$ , <b><math>SO_2</math></b> $Zn^{2+}$ , $Fe^{2+}$ $NO^+$ , $R_3C^+$	$(BH_3)_2$ , キノン $Ag^+$ , $Hg^+$ , $Hg^{2+}$ , 金属 (0) $HO^+$ , $RO^+$ , $RS^+$ , $RSe^+$ $Br^+$ , $I^+$ , $CH_3^+$ , $RCH_2^+$		

**Figure 5. Hard and Soft, Nucleophiles and Electrophiles**

## 第二節 天然物 Prianosin B および Discorhabdin F の全合成

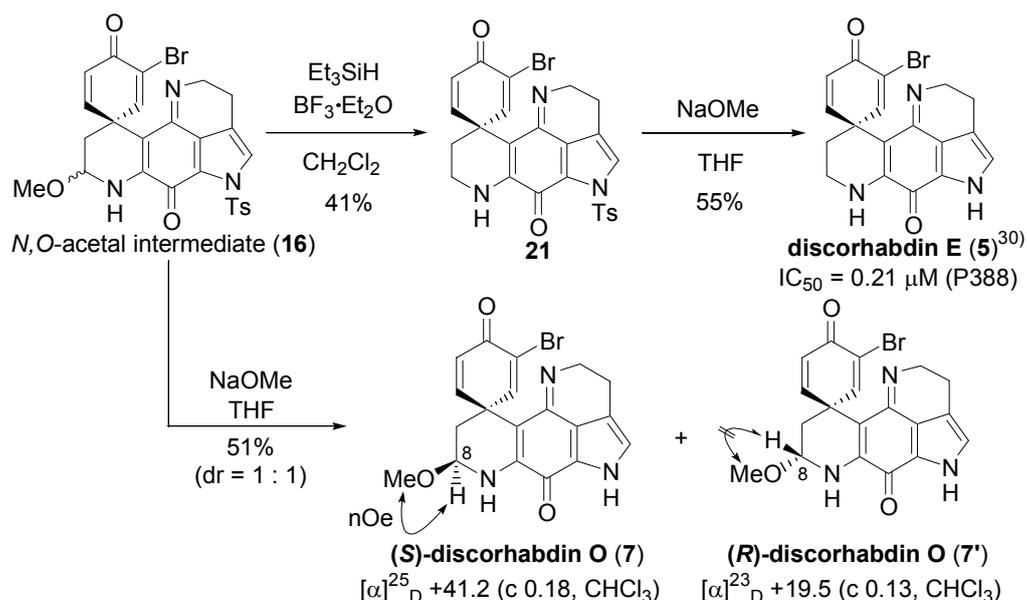
16,17-dehydropyrroloiminoquinone 骨格の構築法を確立したため、次に本法を prianosin B (2) と discorhabdin F (6) の合成に適応した。*N,O*-アセタール体 (16) に *p*-MeOBnSH と HBr-AcOH を作用させ、硫黄導入および架橋形成した後に、MeNH<sub>2</sub> で後処理して脱 Bn 化して、*N*-Ts discorhabdin A (17) を合成した。<sup>注4)</sup> 得られた 17 を DMF 中、70 °C で触媒量の NaN<sub>3</sub> を作用させると、脱 Ts 化と脱水素化反応が一挙に進行し、prianosin B (2) の不斉全合成を達成した。また 16 に Et<sub>3</sub>SiH と BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O を作用させ、脱 MeO 体 (21) を合成した。先と同様に 21 に NaN<sub>3</sub> を作用させ、discorhabdin F (6) の全合成も達成した (Scheme 24)。本系は、エノン構造や歪んだ架橋スルフィド構造等を有するため、非常に緩和な反応条件が必要となる。よって本反応は非常に緩和な条件下でのピロロイミノキノン部の酸化反応であることが明らかとなった。



Scheme 24. Total Syntheses of Prianosin B and Discorhabdin F

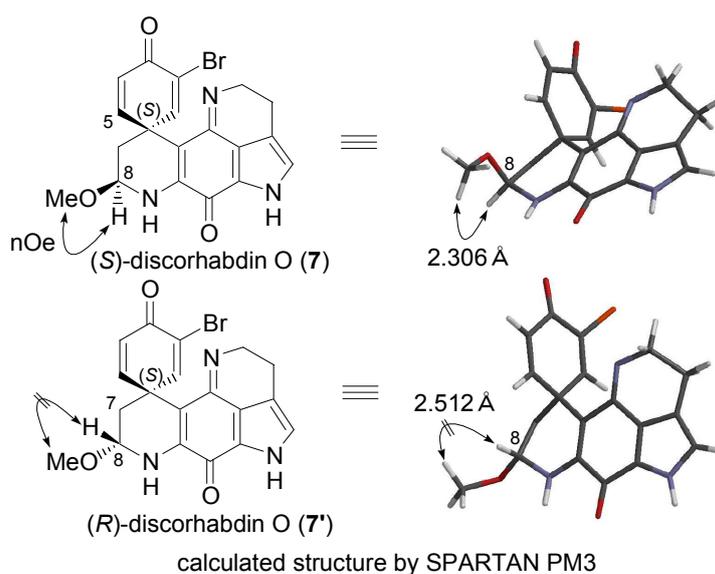
注4)

*N,O*-アセタール体 (16) は、他の discorhabdin 類の合成においても非常に有用な中間体であることを明らかにしている。すなわち 16 から discorhabdin E (5) および O (7) の合成も行った (Scheme 25)。化合物 16 を脱 MeO 化した 21 に、NaOMe を作用させて脱 Ts 化し、discorhabdin E (5) の不斉全合成を達成した。また、16 を脱 Ts 化して、discorhabdin O (7, 7') の合成も達成した。



**Scheme 25. Total Syntheses of Discorhabdin E and O**

Discorhabdin O の二種のジアステレオマーの立体は、nOe 実験によって決定した。すなわち (S)-discorhabdin O (7) は、8 位の OMe 基がアキシアル配置となり、8 位水素と OMe 基が近いため、nOe 相関が観測される。しかし (R)-discorhabdin O (7') の場合、8 位の OMe 基はエクソトリアル配置となり、8 位の水素と MeO 基が離れた配置となるため、nOe 相関は観測されない (Figure 6)。以上のようにして discorhabdin O の構造決定を行った。なお、OMe 基は free rotation するものの、S 体の場合は 5 位水素と R 体の場合は 7 位水素との立体反発のため、可能な配座異性体は制限される。また生成物が 1 : 1 のジアステレオマーで得られたことについて、立体的影響では MeO 基がエクソトリアル配置となる R 体が有利であるが、アキシアル配置となる S 体の場合、アノマー効果が働くことが知られている。<sup>29)</sup> そのため、生成比が 1 : 1 になったと考えられる。



**Figure 6. Determination of Absolute Configuration of Discorhabdin O**

## 第二章 非天然 Discorhabdin アナログの設計および合成

### 第一節 Discorhabdin oxa および oxa-aromatic アナログの設計と合成

Discorhabdin A (**1**) の不安定性の原因は、歪みのある *N,S*-アセタール構造が酸や酸化に弱く、生体内で分解しやすいためではないかと考えられる。よって著者は、discorhabdin A の硫黄架橋部位を安定化させたアナログの設計および合成を計画した。下図は天然物 discorhabdin A, U, E の P388 マウス白血病細胞に対する IC<sub>50</sub> 値を示している (Figure 7)。メチルスルフィドを有する discorhabdin U (**8**) は、硫黄原子を持たない discorhabdin E (**5**) よりも強い活性を示し、硫黄架橋を有する discorhabdin A は discorhabdin U よりも強い活性を示す。このことより、活性発現には硫黄架橋構造が重要であるということが示唆される。

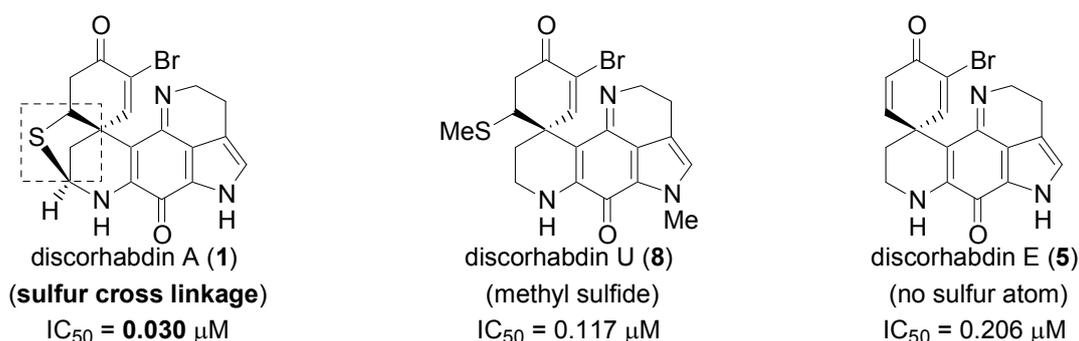
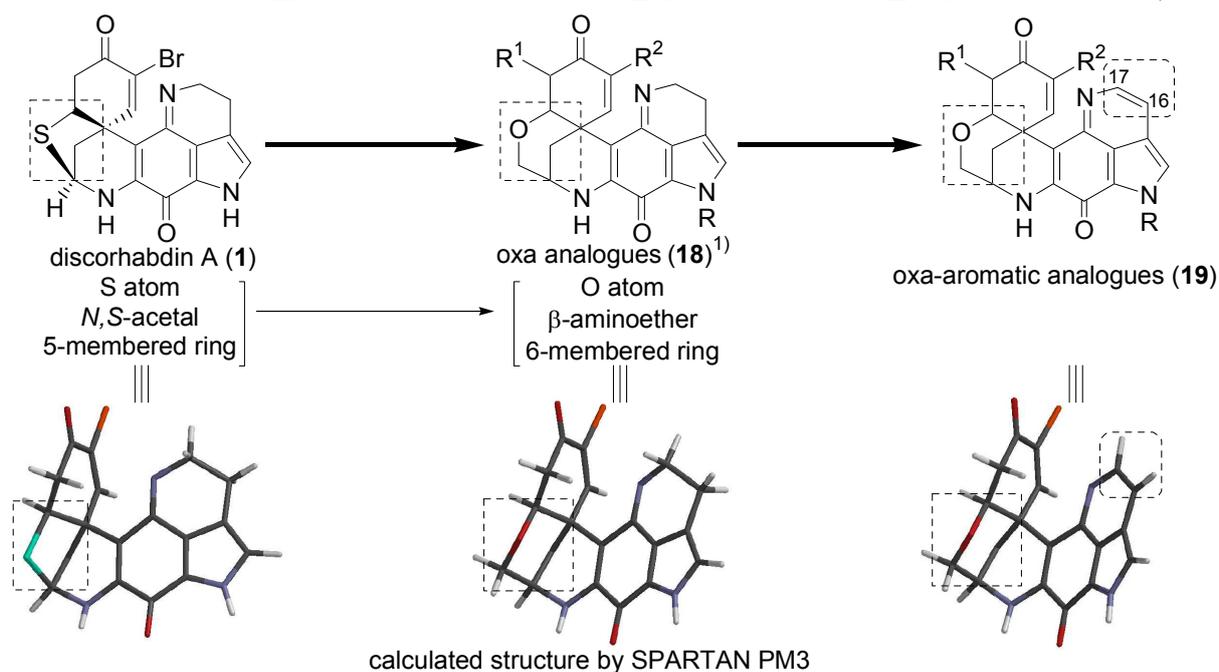


Figure 7. Biological Activity of Discorhabdin A, E, U against P388

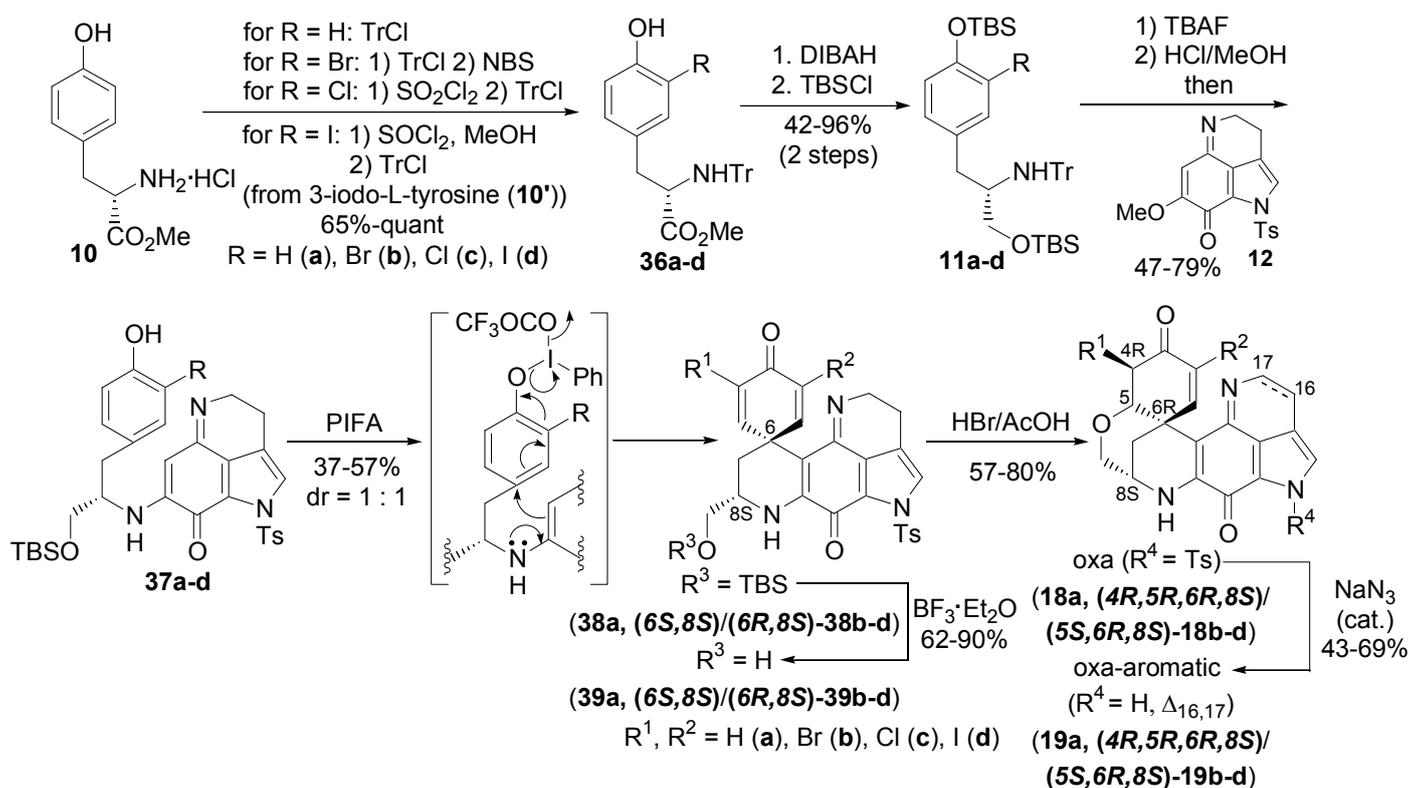
しかし、discorhabdin A (**1**) の硫黄架橋部位は、歪みのある *N,S*-アセタール構造を有し、酸化に弱く、酸などで分解しやすいために、生体内で不安定であると考えられる。そこで、discorhabdin A の硫黄架橋部位を安定化させたアナログの設計および合成を行った。すなわち、discorhabdin A の歪みのある 5 員環架橋構造を 6 員環架橋構造に変え、さらに *N,S*-アセ



Scheme 26. The Design of Discorhabdin Oxa and Oxa-aromatic Analogues

タール構造をβ-アミノエーテル構造とし、酸化に不安定な硫黄原子を酸化に安定な酸素原子に置き換えた oxa アナログ (18) を設計した。また 18 のピロロイミノキノン部を脱水素化させて、安定化させた oxa-aromatic アナログ (21) も合成することを計画した (Scheme 26)。

まず oxa アナログ (18) の合成について、R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> が H およびハロゲン (Br, Cl, I) 置換体の合成を検討した。出発原料を L-チロシンメチルエステル塩酸塩 (10) および 3-ヨード-L-チロシン (10') とし、種々 N-Tr 化およびハロゲン化して、化合物 36a-d を合成した。36a-d のエステル部を DIBAH により還元してアルコール体とし、TBSCl によってフェノール性およびアルコール性の二つの水酸基をともにシリル化して 11a-d を得た。さらに TBAF で選択的にフェノール性のシリルエーテルのみ脱シリル化し、HCl/MeOH 条件下、イミノキノンとカップリングして 37a-d へと誘導した。次に PIFA によるスピロ閉環反応であるが、フェノール体 (37a-d) の場合、PIFA がフェノール性水酸基に配位して反応が進行するため、スピロ中心の立体が制御できず、二種のジアステレオマーがほぼ 1 : 1 の割合で生成した。本合成の目的は、多様性に富んだアナログの合成を目的としているため、本合成手法を採用した。得られたスピロ体 (38a, (6*S*,8*S*)/(6*R*,8*S*)-38b-d) を BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O で脱シリル化し、β-アミノアルコール体 (39a, (6*S*,8*S*)/(6*R*,8*S*)-39b-d) とした。最後に HBr-AcOH を作用させると、側鎖の水酸基が分子内マイケル付加を起こし、目的とする oxa アナログ (18a, (4*R*,5*R*,6*R*,8*S*)/(5*S*,6*R*,8*S*)-18b-d) の合成を達成した。さらにこの oxa アナログに触媒量の NaN<sub>3</sub> を作用させ oxa-aromatic アナログ (19a, (4*R*,5*R*,6*R*,8*S*)/(5*S*,6*R*,8*S*)-19b-d) の合成も成功した (Scheme 27)。



Scheme 27. The Syntheses of Oxa and Oxa-aromatic Analogues

R<sup>1</sup> にハロゲンが置換されたジアステレオマー ((4*R*,5*R*,6*R*,8*S*)-18b-d) は 4 位が新たな不斉点となるが、得られた生成物は単一であった。この部位の立体に関しては nOe による決定が困難であったため、1) カップリング定数 (*J* 値) および 2) 予想される生成物のエネルギー計算により決定した。

- 1) 生成物 ((4*R*,5*R*,6*R*,8*S*)-18b) の <sup>1</sup>H NMR から  $J_{4,5} = 12.5$  Hz であった ((4*R*,5*R*,6*R*,8*S*)-18d は  $J_{4,5} = 13.0$  Hz)。類似の構造を持った天然物 epinaridin B の *trans* の関係にある二つの水素は、 $J_{4,5} = 13.5$  Hz であることが報告されている (*cis* は  $J_{4,5} = 4.3$  Hz)。<sup>29)</sup>
- 2) (4*R*,5*R*,6*R*,8*S*)-18b-d は、マイケル付加生成物であり、エノールを経由して、熱力学的に安定な生成物を与えると考えられる。よって下図の *trans* 体と *cis* 体の安定性を計測した。エネルギー計算より *trans* 体は *cis* 体に比べ、5.01 kcal/mol 安定なことが示された。この *J* 値とエネルギー計算の二点より、ハロゲンの立体は β 体であると決定した (Figure 8) (計算方法は AM1, PM3, MNDO の全てで行い、最も Δ*E* の小さな値を以下に示した)。

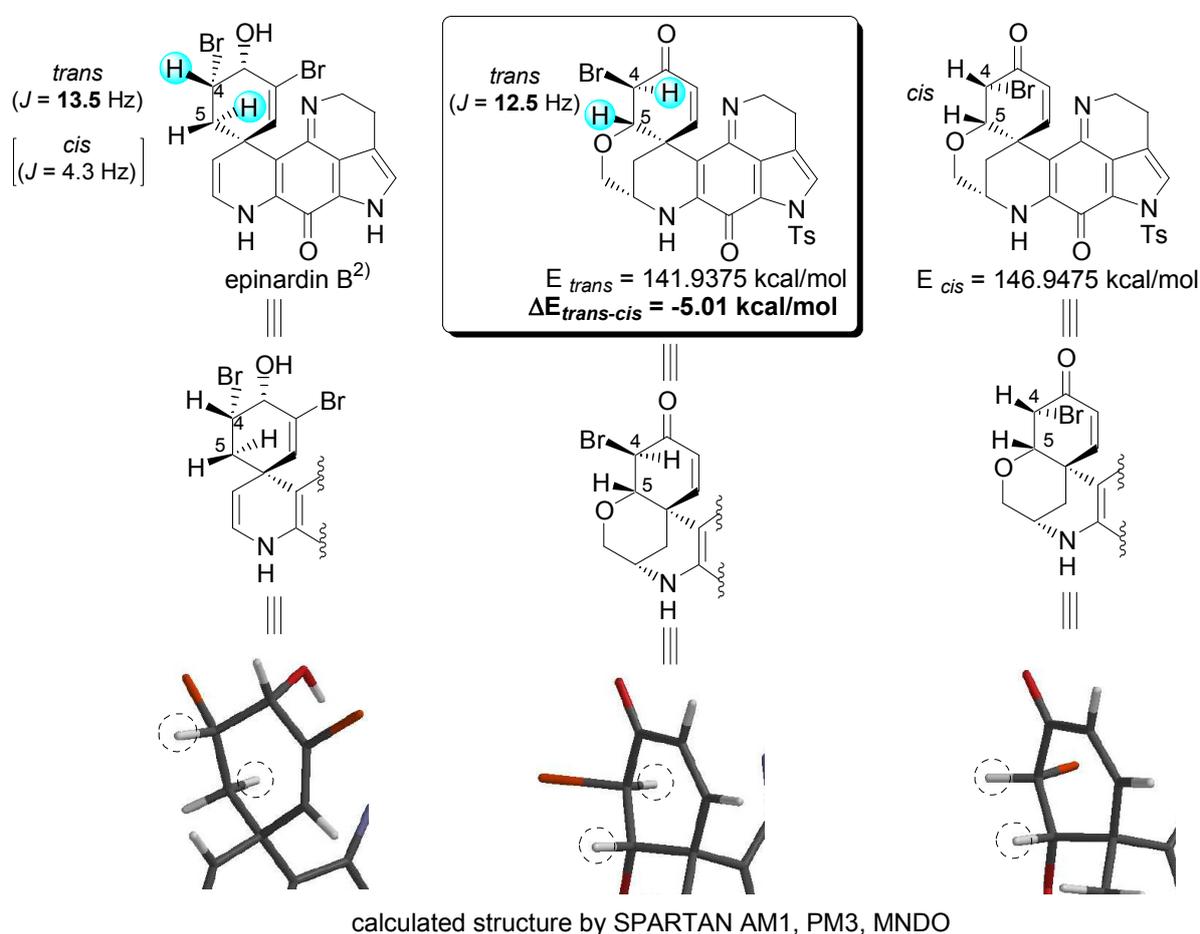
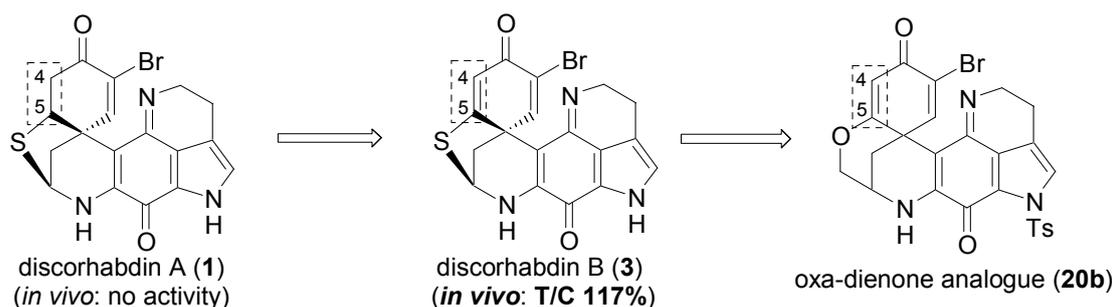


Figure 8. Determination of Absolute Configuration of Discorhabdin Oxa Analogue

## 第二節 Oxa-dienone アナログの合成

Discorhabdin A (**1**) の 4,5 位が脱水素化されて、ジエノン構造となった discorhabdin B (**3**) は、弱いながらも *in vivo* での活性発現が確認されている。<sup>4)</sup> そのため架橋ジエノン構造を有する discorhabdin 類は、非常に興味深いターゲットであると考えられる。そこで以下に示す oxa-dienone analogue (**20b**) を設計した。著者はまず discorhabdin B (**3**) の全合成を行い、そこで 4, 5 位の脱水素化法を確立することを考えた。そして確立した脱水素化反応を用いて、oxa-dienone アナログ (**20b**) の合成を計画した (Scheme 28)。



**Scheme 28. The Design of Oxa-dienone Analogue**

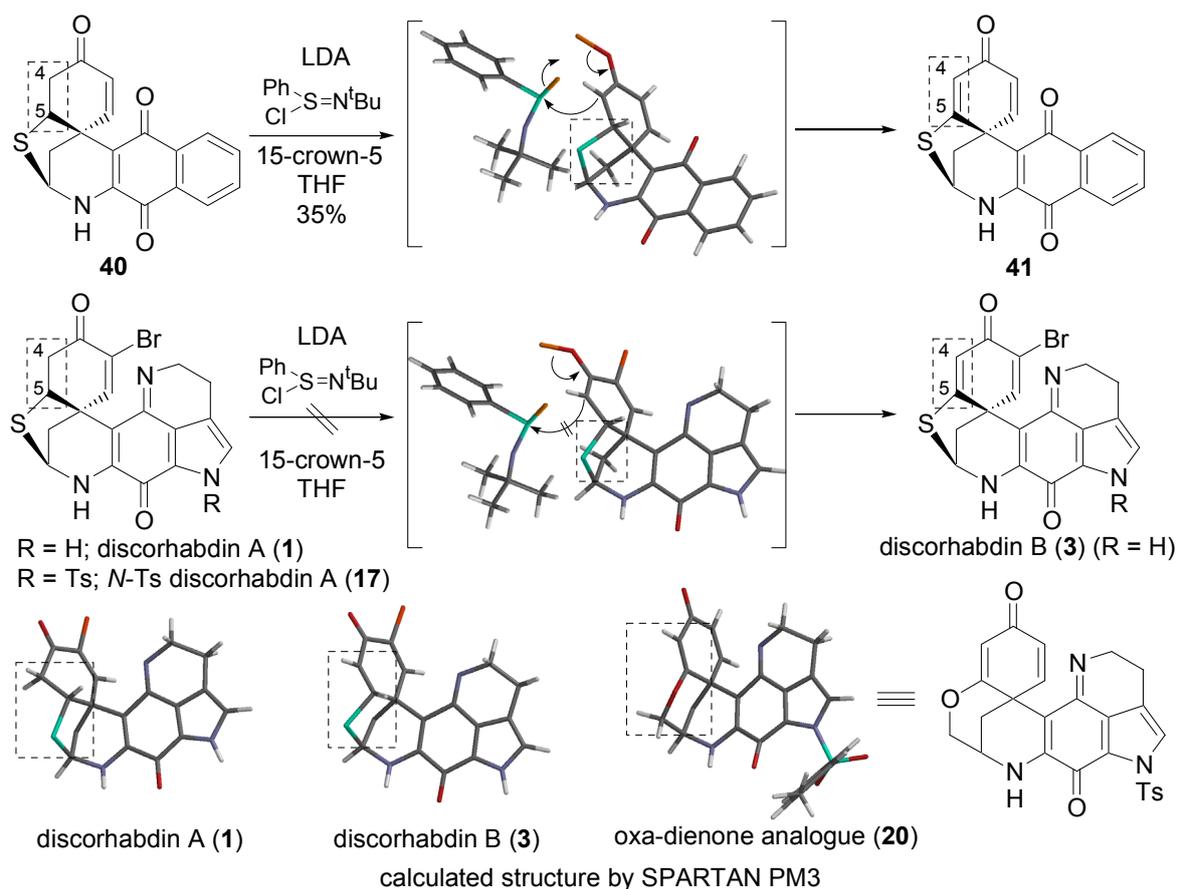
まず硫黄架橋モデル化合物 (**40**) を用いて、<sup>注5)</sup> 酸化条件によるジエノン形成を検討した (Table 2)。ハロゲン化-脱離では、NBS や NCS、さらに効率的なクロロ化剤として知られているトリクロロイソシアヌル酸を用いた場合でも、<sup>31)</sup> 複雑な混合物を与えた (entries 1, 2)。また DDQ のような酸化剤でも全く目的物は得られなかった (entry 3)。種々検討した結果、向山酸化を、クラウンエーテルを添加して行うと、低収率ながら目的とするジエノン化合物 (**41**) を得ることができた (entry 5)。<sup>32)</sup>

entry	reagent	temp. [°C]	solv.	yield
1	NBS or NCS	0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	complex mixture
2	trichloro isocyanuric acid	//	benzene-Et <sub>2</sub> O	//
3	DDQ	rt	dioxane	N.R.
4	LDA, $\text{Ph}-\text{S}=\text{N}^t\text{Bu}$	-78	THF	//
5 <sup>1)</sup>	//	//	//	35%

<sup>1)</sup> 15-crown-5 was added.

**Table 2. Model Study-Dienone Formation-**

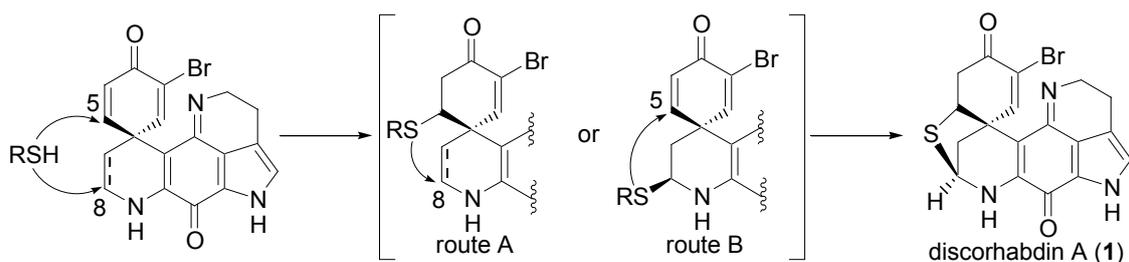
しかしながら予想に反して、真正の系 (**1**, **17**) では向山酸化反応は全く進行せず、原料回収に留まった (Scheme 29)。モデル (**40**) と真正の系 (**1**, **17**) では、架橋部位の立体にわずかな差があり、おそらくその差が反応性に影響を及ぼしたと考えられる。Discorhabdin B (**3**) は架橋ジエノン構造を有し、硫黄架橋部位の歪みが discorhabdin A (**1**) よりも大きくなるため、その合成は非常に困難なことが予想される。そこで discorhabdin B の合成を断念し、架橋部位の歪みが緩和された oxa-dienone アナログ (**20**) の合成へと計画を変更した。



**Scheme 29. The Reaction of Mukaiyama Oxidation of Discorhabdin A**

注 5)

硫黄架橋モデル化合物 (**40**) の合成において、以下に示す検討をした。すなわち 5 位に導入された硫黄から 8 位側に架橋形成を行う経路 (route A) と、8 位に導入された硫黄から 5 位側に架橋形成を行う経路 (route B) のいずれが有利かという検討である。以前に当研究室で discorhabdin A (**1**) を合成したときは、route B の経路を用いた。そこで、route A を検討して、従来法との比較を検討した (Scheme 30)。



Scheme 30. The Study of Sulfur Cross-linked Reaction

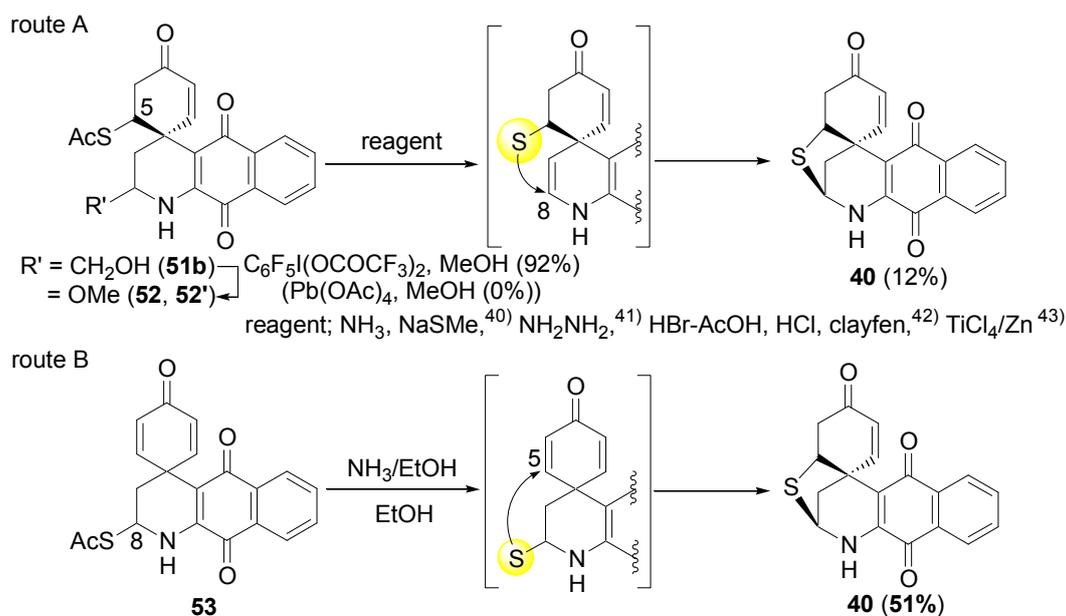
まず5位に硫黄官能基を導入することを検討した (Table 3)。基質を TBS 体 (**50**) として、チオ酢酸のみを作用させた場合、反応は全く進行しなかった (entry 1)。添加剤として HBr-AcOH を用いたところ、基質の分解が確認された。文献を参考に、溶媒を THF-MeOH 混合溶媒にすると、<sup>38)</sup> 反応は進行し、目的物が 1 : 1 のジアステレオマー混合物 (**51a, a'**) で得られた (entry 3)。興味深いことに ZnCl<sub>2</sub> を用いると、単一の脱シリル化された生成物 (**51b**) が得られた (entry 4)。さらに溶媒を CH<sub>3</sub>CN にすると、90% の収率で **51b** が得られた (entry 5)。また硫黄求核種を *p*-MeOBnSH にしたところ、57% の収率で目的物 (**51c**) が得られ、1 位と 5 位に二つ硫黄官能基が導入された化合物 (**51d**) も一部得られた (entry 6)。

entry	R	acid	solv.	R'	time	yield
1	Ac	none	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-	48	N.R.
2	//	HBr-AcOH	//	-	12	decomp.
3	//	none	THF-MeOH	TBS( <b>51a, a'</b> )	24	80% <sup>1)</sup>
4	//	ZnCl <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	H( <b>51b</b> )	48	72%
5	//	//	CH <sub>3</sub> CN	H( <b>51b</b> )	//	90%
6 <sup>2)</sup>	<i>p</i> -MeOBn	//	//	H( <b>51c</b> )	//	57%

<sup>1)</sup> dr = 1 : 1 <sup>2)</sup> 1位と5位に *p*-MeOBnS が導入された化合物 (**51d**) も29%で得られた。

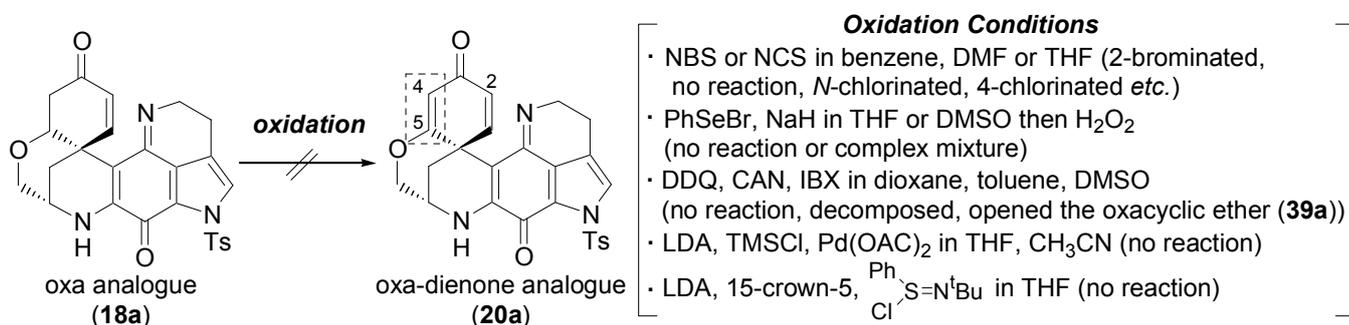
Table 3. 1,4-Addition of Thiol

得られたアミノアルコール体 (**51b**) に  $C_6F_5I(OCOCF_3)_2$  を作用させ、*N,O*-アセタール体 (**52**, **52'**) へと導いた。なお  $Pb(OAc)_4$  を用いた場合、鉛が硫黄と反応するためか目的物は全く得られなかった。<sup>39)</sup> 最後に脱 Ac 化と架橋形成反応を検討した (Scheme 31)。酸性 (HBr-AcOH, HCl, clayfen) および塩基性 ( $NH_3$ , NaSMe,  $NH_2NH_2$ ) 条件、さらにラジカル ( $TiCl_4/Zn$ ) 条件下で検討したが、 $NH_3$  を用いた場合においてのみ硫黄架橋体 (**40**) がわずかに得られた。一方、route B に示すように 8 位に導入した硫黄からの架橋形成では 51% で目的物が得られるため、route B の方が優れていることが明らかとなった。



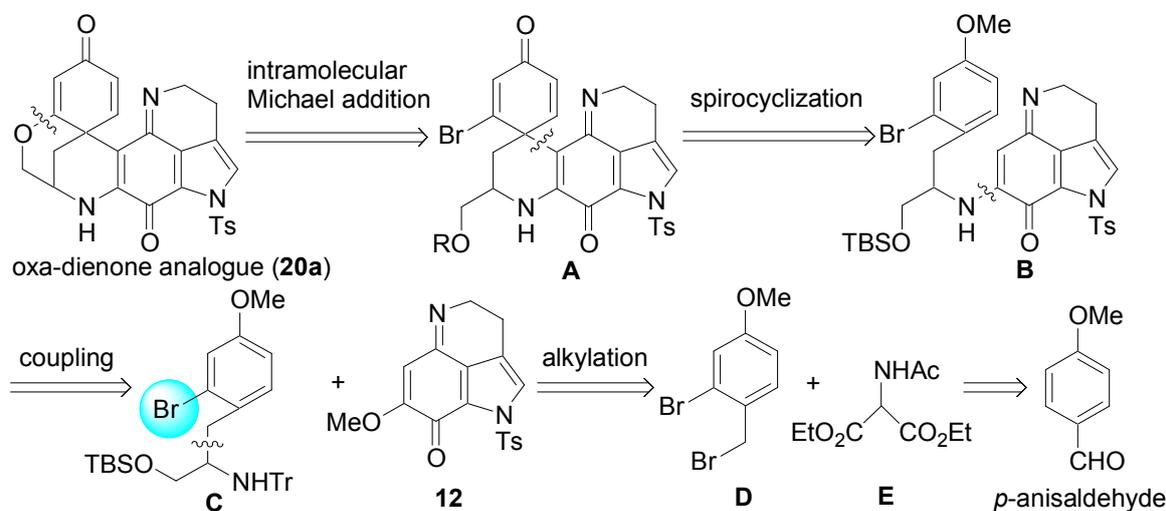
Scheme 31. Sulfur Cross-linked Reaction to 8-position

そこで、oxa-dienone アナログ (20a) の合成を目的として、oxa アナログ (18a) の酸化条件による脱水素化を検討した (Scheme 32)。ハロゲン化-脱離の場合、<sup>33)</sup> 溶媒が THF や DMF の場合、2-Br 化や N-Cl 化および 4-Cl 化されたと考えられる化合物が得られた。次に塩基性条件下で PhSeBr を用いた Se 化、さらに H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> を作用させ、セレノキンドへと変換した後に脱離する手法を検討したが、<sup>34)</sup> Se 導入の段階で、反応が進行しないか複雑な混合物を与えるのみであった。また DDQ や CAN を用いた酸化的手法でも全く目的物を与えなかった。IBX を用いた場合、<sup>35)</sup> エーテル環が開いたアミノアルコール体 (39a) が得られた。また三枝酸化でも目的物は全く得られなかった。先述の架橋部の混み合いに関する仮説の下、向山酸化を検討したが、反応は全く進行しなかった。向山酸化反応が進行しない理由は明確にはわからないが、ピロロイミノキノン部に由来するスピロ架橋部の立体環境が何らかの影響を与えているのではないかと考えている。



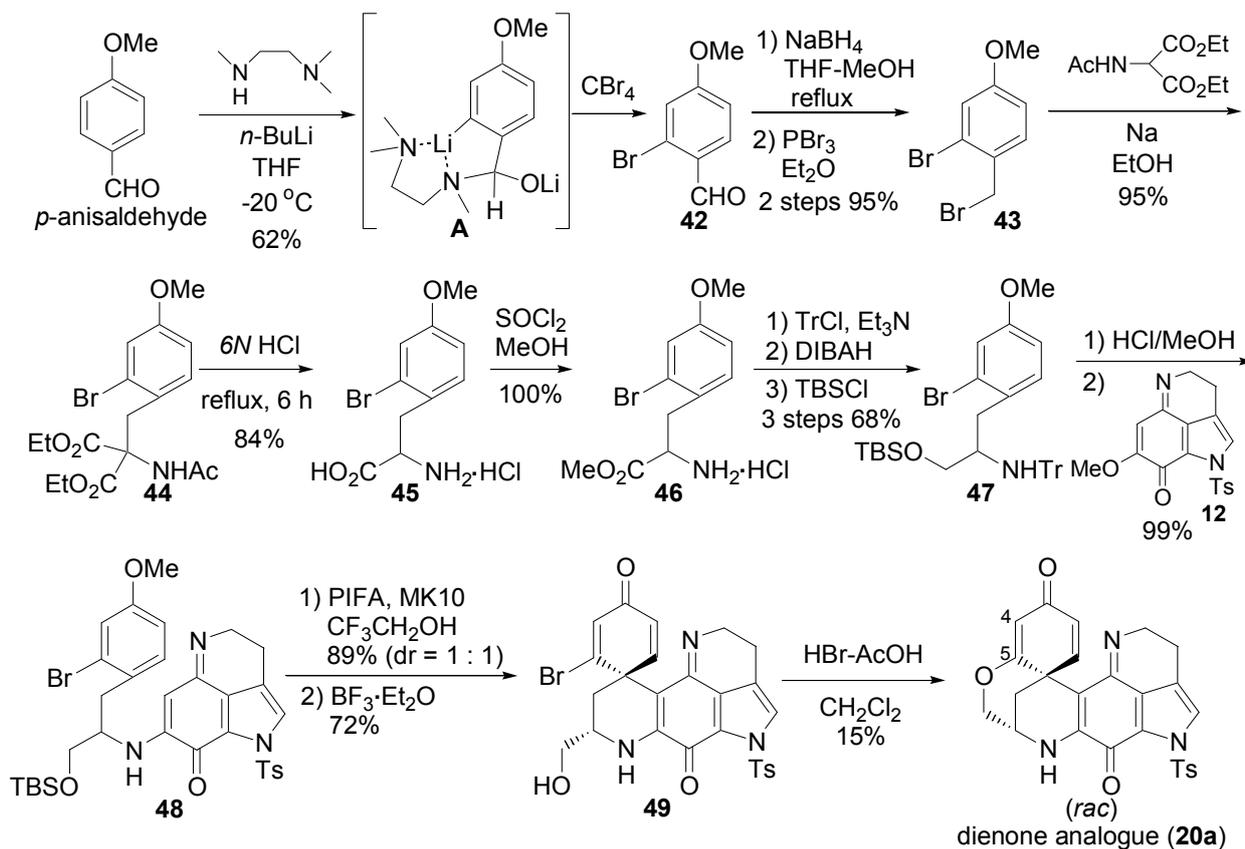
Scheme 32. The Study for Synthesis of Oxa-dienone Analogue from Oxa Analogue

Oxa アナログ (18a) からの合成が困難であったため、次のような逆合成解析を行った (Scheme 33)。すなわち oxa-dienone アナログ (20a) はアミノアルコール体 A の分子内マイケル付加反応によって合成することとし、A はカップリング体 B のスピロ閉環反応によって合成することとした。カップリング体 B は Br チロシン誘導体 C とイミノキノン (12) とのカップリングによって合成できると考えた。Br チロシン誘導体 C は、アニソール誘導体 D とマロン酸誘導体 E から合成できると考え、アニソール誘導体 D は *p*-アニスアルデヒドから合成できると考えた。



Scheme 33. Retrosynthetic Analysis of Oxa-dienone Analogue

逆合成解析に沿って次のように合成した。*p*-anisaldehyde を出発原料として、*N,N,N'*-trimethylethylenediamine 存在下、*n*-BuLi を作用させると中間体 **A** を形成し、 $\text{CBr}_4$  で後処理して Br アニソール (**42**) を合成した。<sup>36)</sup> 続いて  $\text{NaBH}_4$  によるアルデヒドの還元、生じたアルコールを  $\text{PBr}_3$  によって Br 体 (**43**) とした。さらに塩基性条件下、マロン酸誘導体を付加させ *N*-Ac 体 (**44**) を合成した。*N*-Ac 体 (**44**) を酸性条件下、脱炭酸と脱 Ac 化を同時に行い、チロシン誘導体 (**45**) へと導き、<sup>37)</sup> さらに MeOH 中、 $\text{SOCl}_2$  を作用させ、メチルエステル体 (**46**) とした。メチルエステル体 (**46**) を Tr 化、エステルの還元、シリル化によって **47** へと導いた。次にイミノキノン (**12**) とのカップリングにより **48** を合成した。さらにスピロ閉環、脱シリル化によってアミノアルコール体 (**49**) へと変換した。最後に酸性条件下、分子内マイケル付加反応により、目的の oxa-dienone アナログ (**20a**) の合成を達成した (Scheme 34)。マイケル付加反応が低収率に留まった理由は、**49** がラセミ体であること。さらに反応液の crude の NMR で芳香化したピークが確認されたことから、おそらくジエノン-フェノール転位反応が競合したためではないかと考えている。<sup>16)</sup>



Scheme 34. Synthesis of Oxa-dienone Analogue (**20a**)

### 第三章 Discorhabdin 類の構造活性相関および作用機序解明研究

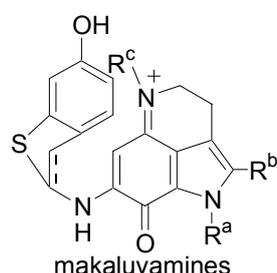
#### 第一節 Discorhabdin 類の構造活性相関研究

Discorhabdin と同属のアルカロイドである makaluvamine 類に関しては、合成や活性、作用機序など多くの研究がなされている。<sup>44)</sup> すなわち makaluvamine 類 (makaluvamine A-I, L-O, V) は、HCT-116 細胞に対し、 $IC_{50}$  値が  $> 50 \sim 0.17 \mu M$  程度の細胞毒性を示し、その作用機序は DNA topoisomerase II 選択的阻害作用である。DNA topoisomerase II 阻害による活性の発現機構は、次の三つの作用によることが知られている (Figure 9)。<sup>8), 9e), 19a-d)</sup>

- (1) 二本鎖 DNA をほぐす働きを阻害することによる DNA 複製の阻害
- (2) ラジカル様式による直接的な DNA への攻撃
- (3) DNA-topoisomerase II 複合体の安定化による DNA の再結合の阻害

一般に、この 3 つの作用が複合的に働き、活性を発現する。DNA topoisomerase II 阻害剤として有名なエトポシドは、(3) の作用によって抗腫瘍活性を発現するのに対し、makaluvamine 類は、(1), (2) の作用によって活性を発現する。Makaluvamine 類の詳細なアッセイの結果を以下に説明する。

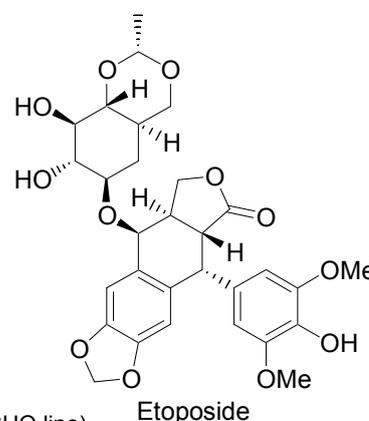
- 1) 二本鎖 DNA をほぐす働きに対する阻害活性は、HF (hypersensitivity factors) 値によって測定された。HF 値は  $IC_{50}$  xrs-6 に対する  $IC_{50}$  BR1 の比で表される。これは DNA 複製阻害による細胞毒性を評価している。<sup>45)</sup> HF 値が高いほど阻害活性が強いことを示している。既存薬である *m*-AMSA は HF = 6 で、makaluvamine 類は HF 4~9 と高い値を示し、本作用が高いことを示している。
- 2) 直接的な DNA への攻撃は  $IC_{50}$ : 181~1.1  $\mu M$  であり、一般に強い作用を示している。また DNA インターカレート能も測定されており、DNA  $K_S$ : 24~4.6  $\mu M$  から DNA にインターカレートする能力が高い。一般に DNA にインターカレートする化合物の構造的特徴は、a) 大きな環構造を有し、b) 平面構造で、c) カチオン性を有する傾向があり、makaluvamine 類はその全ての特徴を備えている。
- 3) DNA-topo II 複合体の安定化能は  $IC_{90}$ :  $> 500 \sim 25$  mM であり、安定化能は弱い。



makaluvamines

- cytotoxicity ( $IC_{50}$ :  $> 50 \sim 0.17 \mu M$  (against HCT-116))
  - the mode of action is the inhibition of DNA topoisomerase II
    - (1) inhibition of DNA strand passage
    - (2) direct DNA damage
    - (3) DNA-topo II complex stabilization
- 1) inhibition of DNA strand passage activity (HF 4 ~ 9) (*m*-AMSA: 6)
  - 2) direct DNA damage ( $IC_{50}$ : 181~1.1  $\mu M$ ) (radical form)  
DNA intercalate activity (DNA  $K_S$ : 24~4.6  $\mu M$ ) (strong)  
[fused-ring, planar aromatic and cationically charged]
  - 3) DNA-topo II complex stabilization ( $IC_{90}$ :  $> 500 \sim 25 \mu M$ ) (weak)

Hypersensitivity factors (HF), HF = ( $IC_{50}$  BR1/ $IC_{50}$  xrs-6), BR1 (a DNA-repair proficient CHO line)  
*m*-AMSA: known inhibitor



Etoposide

Figure 9. Biological Activity of Makaluvamine Alkaloids

DNA topoisomerase II は DNA ジャイレースとも呼ばれ、DNA 複製の S (DNA 合成期) から G<sub>2</sub> (DNA 合成後期) 期において、二本鎖 DNA の切断と通過を必要とする連環 DNA の単環化や結び目を解消する反応に関与する酵素である。<sup>46)</sup> すなわち、DNA 二本鎖を切断し、ラセンを巻き戻した後、二本鎖を再結合する酵素である。一方、DNA topoisomerase I は DNA 鎖を一本だけ切断し、ラセンを巻き戻した後、二本鎖に戻す酵素である。これらは DNA 複製だけでなく、細胞周期での DNA の折りたたみや巻き戻し、転写の際の DNA の巻き戻しなどにも関与する (Figure 10)。トポイソメラーゼ阻害作用を示す抗腫瘍性抗生物質としては、その他ドキソルビシンやイダルビシンなどが知られている。

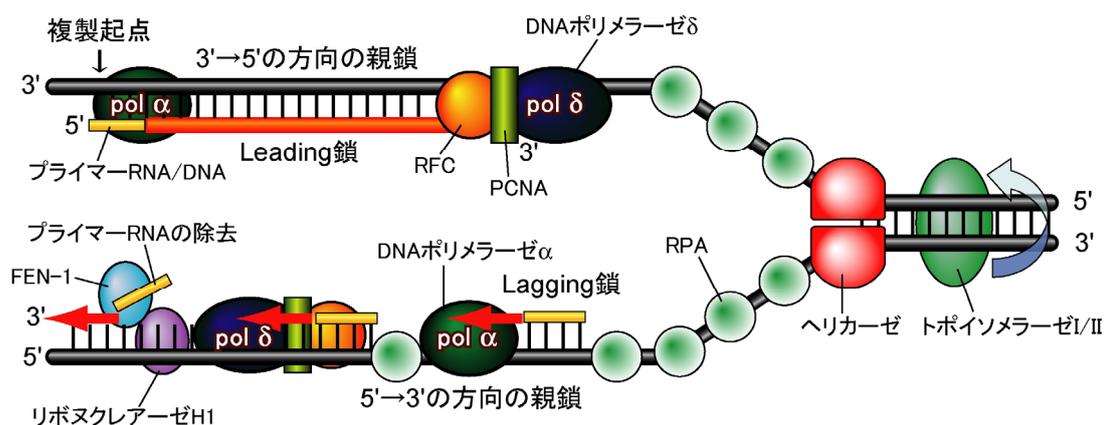
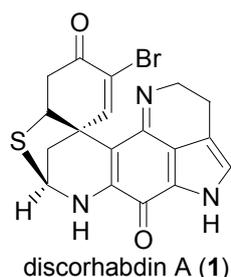


Figure 10. DNA topoisomerase II

一方、discorhabdin 類の作用機序に関しては、Ireland らによって DNA topoisomerase II 阻害作用は弱いと報告されている (Figure 11)。<sup>8)</sup> すなわち、1) 二本鎖 DNA をほぐす働きに対する阻害活性は低く (HF = 2)、また 2) 直接的な DNA への攻撃もあまり強い作用ではない ( $IC_{50} = 33 \mu M$ )。DNA インターカレート能についても makaluvamine 類と比較して、強くないことが示された (DNA  $K_s = 85 \mu M$ )。さらに 3) DNA-topo II 複合体の安定化能は非常に低い値しか示さない ( $IC_{90} > 500 \mu M$ )。

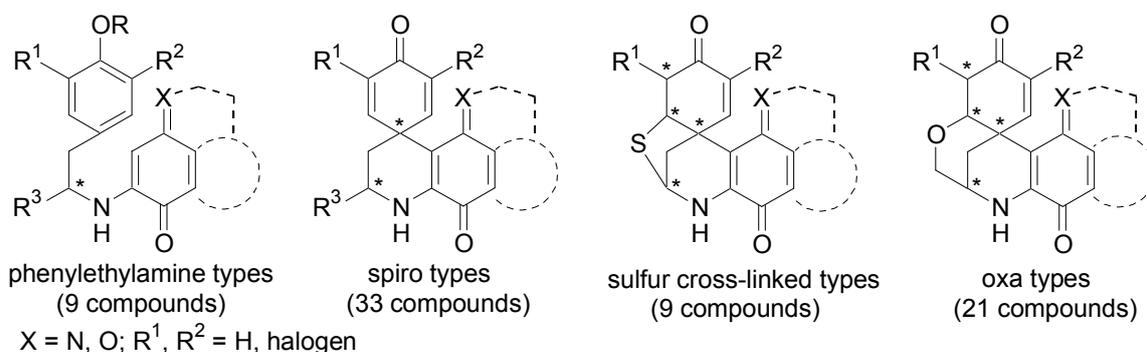
構造活性相関に関しては、Blunt らによって天然の discorhabdin C (4) から誘導した化合物を用いてなされているが、天然からは極微量しか得られないため詳細な検討には到っていない。<sup>19)</sup> このように discorhabdin 類は非常に強い細胞毒性 ( $IC_{50} = 0.08 \mu M$  against HCT-116) を示すことは明らかになっているが、構造活性相関研究や作用機序に関する研究はあまりなされていない。



- ・ cytotoxicity ( $IC_{50} = 0.08 \mu M$  (against HCT-116))
  - 1) inhibition of DNA strand passage activity (HF 2)
  - 2) direct DNA damage ( $IC_{50} = 33 \mu M$ )
    - DNA intercalate activity (DNA  $K_s = 85 \mu M$ )
  - 3) DNA-topo II complex stabilization ( $IC_{90} > 500 \mu M$ )
- ・ little information of SAR and the mode of action

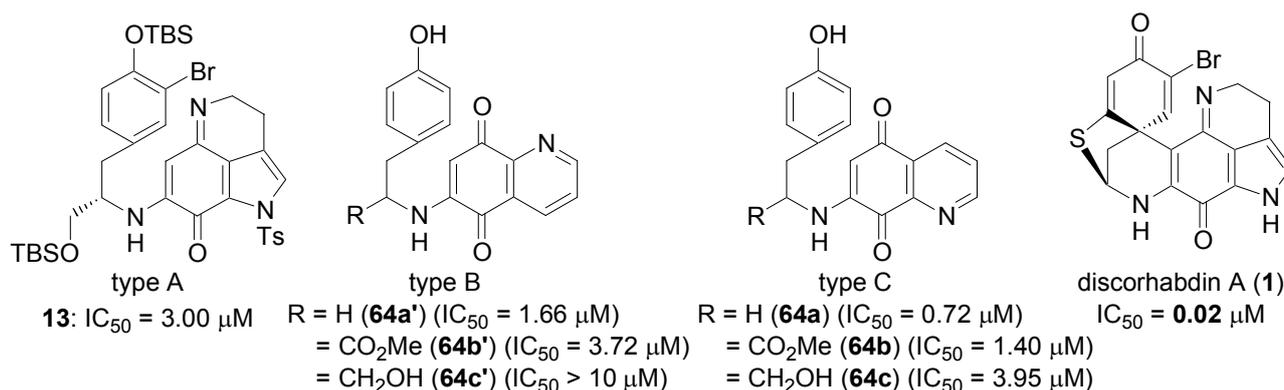
Figure 11. The Activity of Discorhabdin A against DNA topoisomerase II

そこで著者は、これまで合成した discorhabdin 類を用いて、構造活性相関および作用機序に関する研究を行うことを計画した。まず、構造活性相関研究を行った。合成した discorhabdin 類を4つのタイプ (フェネチルアミンタイプ、スピロタイプ、硫黄架橋タイプおよび oxa タイプ) に分類し、HCT-116 細胞に対する *in vitro* MTT アッセイを行った (Figure 12)。



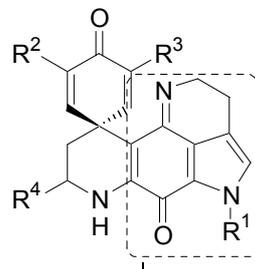
**Figure 12. Structure Activity Relationship (SAR) of Discorhabdins**

まずフェネチルアミンタイプについて、ピロロイミノキノン構造をキノン構造へと変換したもの、および置換基 R による活性の変化を比較した (Figure 13)。type C のキノン構造 (64a, 64b, 64c) は type B (64a', 64b', 64c') と比較して強い活性を示した。また R 側鎖に関して、R = H, CO<sub>2</sub>Me, CH<sub>2</sub>OH で比較すると、IC<sub>50</sub> 値が H (64a, a') > CO<sub>2</sub>Me (64b, b') > CH<sub>2</sub>OH (64c, c') という傾向が明らかとなった。しかし、いずれの場合も discorhabdin A (1) と比較して弱い活性しか示さなかった。



**Figure 13. SAR of Phenylethylamine Types against HCT-116**

次にスピロタイプについて、ピロロイミノキノン構造を種々のキノンへと変換したもの、および置換基  $R^{1-4}$  について詳細に検討した (Table 4)。まず 1) ピロロイミノキノンを種々のキノンへと変換して、活性を比較した (**33**, **67**, **67'**, **65**, **65'**, **68**)。化合物 **33** のピロロイミノキノン部位は合成に多工程を要し、さらに不安定であるため、ピロロイミノキノンを変換しても活性が維持できれば理想的であると考えたが、活性試験の結果より、この構造は活性に重要であることが明らかとなった。次に 2) N の保護基  $R^1$  を検討した。 $R^1 = H$  (**33**), Me (**70**), Ts (**29**) の比較より、保護基は電子求引基が強い活性を示した。さらに 3)  $R^2, R^3$  置換基を検討したところ、ハロゲンを含む **71**, **61** は、ハロゲンがない **29** と比較して 10 倍程度活性の増強が確認された。ハロゲンの種類は、天然型の Br 基を有する **71** が良好な結果を示した。最後に 4) 側鎖の  $R^4$  を検討したが (**15**, **14**, **59**, **60**)、置換基  $R^4$  は活性にさほど影響を与えなかった。

	2) $R^2, R^3, R^4 = H$		3) $R^1 = Ts, R^4 = H$		4) $R^1 = Ts, R^2 = H, R^3 = Br$	
	$R^1$	IC <sub>50</sub> (μM)	( $R^2, R^3$ )	IC <sub>50</sub> (μM)	$R^4$	IC <sub>50</sub> (μM)
	H ( <b>33</b> )	1.32	(H, H) ( <b>29</b> )	0.80	-CH <sub>2</sub> OH ( <b>15</b> )	0.15
	Me ( <b>70</b> )	1.10	(Br, Br) ( <b>71</b> )	<b>0.06</b>	-CH <sub>2</sub> OTBS ( <b>14</b> )	0.29
	Ts ( <b>29</b> )	<b>0.80</b>	(I, I) ( <b>61</b> )	0.09	-CH <sub>2</sub> OBz ( <b>59</b> )	0.22
					-CH <sub>2</sub> N <sub>3</sub> ( <b>60</b> )	0.14

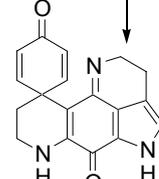
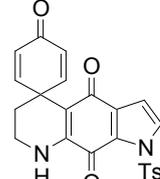
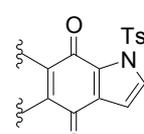
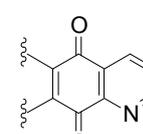
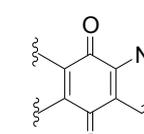
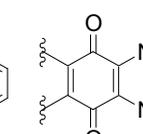
1) $R^2 = R^3 = R^4 = H$	
	
<b>33</b> IC <sub>50</sub> (μM) = <b>1.32</b>	<b>67</b> 7.02
	
<b>67'</b> >10	<b>65</b> 6.16
	
<b>65'</b> >10	<b>69</b> >10

Table 4. SAR of Spiro Types against HCT-116

次に硫黄架橋タイプについて、6 位と 8 位の立体化学による活性の変化を検討した。鏡像異性体の関係にある (+)-discorhabdin A (**1**) と (-)-discorhabdin A (**1'**) は、ともにほぼ同じ活性であった。さらに興味深いことに構造異性体の関係にある **17'** と **17''** もほぼ活性は同じであった (Figure 14)。これより立体化学は活性に影響を与えないことが明らかとなった。

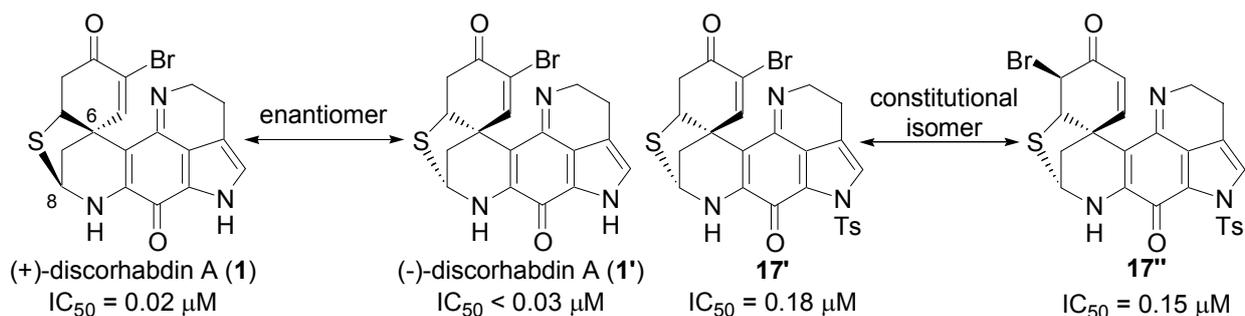
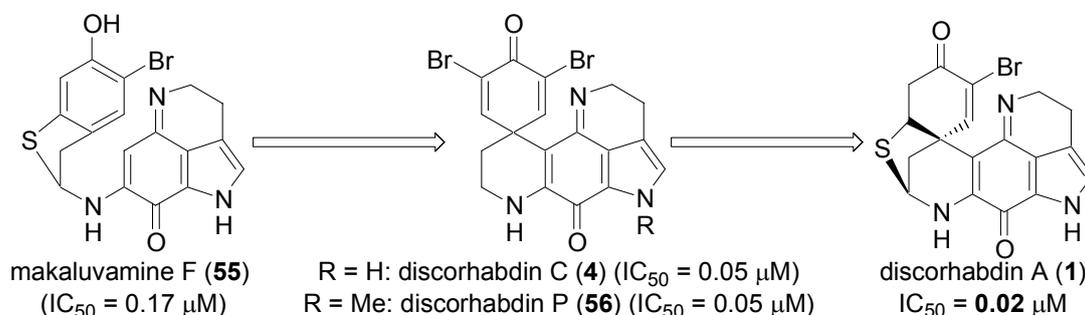


Figure 14. SAR of Sulfur Cross-linked Types against HCT-116

ここで、これまでに示したフェネチルアミン、スピロ、硫黄架橋タイプの活性の比較を行った。フェネチルアミンタイプである makaluvamine F (**55**) よりもスピロタイプである discorhabdin C (**4**), P (**56**) の方が活性が強く、さらに硫黄架橋タイプである discorhabdin A (**1**) はさらに活性が強くなることが明らかとなった (Scheme 34)。



**Scheme 34. Phenylethylamine vs Spiro vs Sulfur Cross Linked Type**

次に oxa タイプにおける活性を検討した (Table 5)。1) N の保護基 R<sup>1</sup> (**57**, **58**, **18a**) はスピロタイプと同様、電子求引基である Ts 基 (**18a**) が良好な結果を示した。また 2) oxa タイプの場合も同様に、置換基 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> は Br 基 ((**4R,5R,6R,8S**)/(**5S,6R,8S**)-**18b**) が強い活性を示した。立体化学に関しては、鏡像異性体 ((**5S,6R,8S**)-**18b** と **ent**-(**5S,6R,8S**)-**18b**) および構造異性体 ((**5S,6R,8S**)-**18b** と (**4R,5R,6R,8S**)-**18b**) はいずれも同等の活性を示した。また 16, 17 位が脱水素化された oxa-aromatic アナログ ((**5S,6R,8S**)-**19b**) は、活性が減弱することが明らかとなった。

R <sup>1</sup>	1) R <sup>2</sup> = R <sup>3</sup> = H		2) R <sup>1</sup> = Ts	
	R <sup>1</sup>	IC <sub>50</sub> (μM)	(R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup> )	IC <sub>50</sub> (μM)
H ( <b>57</b> )	H	1.02	(H, H) ( <b>18a</b> )	0.06
Ms ( <b>58</b> )	Ms	0.18	(Br, H) (( <b>4R,5R,6R,8S</b> )- <b>18b</b> )	<b>0.05</b>
Ts ( <b>18a</b> )	Ts	<b>0.06</b>	(Cl, H) (( <b>4R,5R,6R,8S</b> )- <b>18c</b> )	0.07
			(I, H) (( <b>4R,5R,6R,8S</b> )- <b>18d</b> )	0.06
			(H, Br) ( <b>5S,6R,8S</b> )- <b>18b</b>	<b>0.04</b>
			(H, Cl) ( <b>5S,6R,8S</b> )- <b>18c</b>	0.05
			(H, I) ( <b>5S,6R,8S</b> )- <b>18d</b>	0.05
			( <b>5S,6R,8S</b> )- <b>18d</b>	<b>0.05</b>

constitutional isomer      enantiomer

(**4R,5R,6R,8S**)-**18b** IC<sub>50</sub> = 0.05 μM

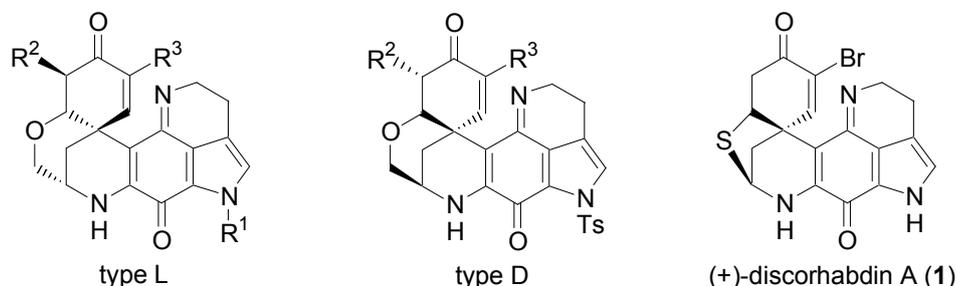
(**5S,6R,8S**)-**18b** IC<sub>50</sub> = 0.04 μM

**ent**-(**5S,6R,8S**)-**18b** IC<sub>50</sub> = 0.04 μM

oxa-aromatic ((**5S,6R,8S**)-**19b**) IC<sub>50</sub> = 4.56 μM

**Table 5. SAR of Oxa Types against HCT-116**

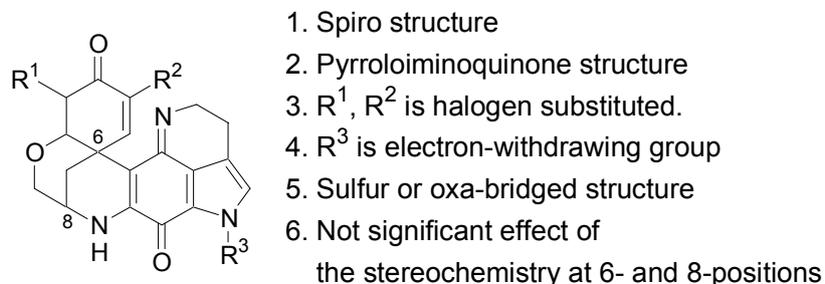
Oxa タイプでさらに4種の癌細胞 (WiDr, DU-145, P388, L1210) に対する細胞毒性を検討した。Oxa タイプはいずれも良好な結果を与え、特に Br 体 (entries 3-6) は(+)-discorhabdin A (1) と同等程度の活性を示すことが明らかとなった。注目すべきは、L1210 細胞に対し oxa アナログが discorhabdin A (1) の活性を上回った点である (entries 4, 6 vs entry 7) (Table 6)。



entry	type	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	compound number	IC <sub>50</sub> values (μM)					
						HCT-116	WiDr	DU-145	P388	L1210	
1	L	H	H	H	<b>57</b>	1.02	1.23	0.71	0.38	0.80	
2	//	Ts	//	//	<b>18a</b>	0.06	0.22	0.18	0.13	0.14	
3	//	//	Br	//	<b>(4R,5R,6R,8S)-18b</b>	0.05	0.06	0.38	0.13	0.12	
4	//	//	H	Br	<b>(5S,6R,8S)-18b</b>	0.04	0.08	0.15	0.09	<b>0.01</b>	
5	D	//	Br	H	<b>ent-(4R,5R,6R,8S)-18b</b>	0.17	0.30	0.33	0.14	0.12	
6	//	//	H	Br	<b>ent-(5S,6R,8S)-18b</b>	0.04	0.18	0.17	0.29	<b>0.02</b>	
7		(+)discorhabdin A (1)					0.03	0.03	0.09	0.03	0.04

**Table 6. Biological Activity of Oxa Types Against Tumor Cells**

以上の結果から、活性発現に重要な構造が明らかとなった。すなわち、① スピロ構造、② ピロロイミノキノン構造、③ 置換基 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>へのハロゲン導入、④ 置換基 R<sup>3</sup>への電子求引基の導入、⑤ 硫黄ないし酸素による架橋構造が重要であった。しかし、⑥ 6位および8位の置換基の立体化学は活性に影響を及ぼさないことが明らかとなった (Figure 15)。



**Figure 15. Information of the Structure for Biological Activity**

次に、oxa アナログ (**18a**) の P388 マウス白血病細胞に対する *in vivo* 活性試験を行った。比較として、discorhabdin P (**56**) でも *in vivo* 試験を行った。**18a** および **56** に対し、毒性試験、薬効評価および体内動態試験を検討した (詳細は実験項を参照)。以下のグラフは、薬効評価試験における薬物投与後の腫瘍の体積の変化を示している (Figure 16)。横軸を腫瘍の生着後の日数とし、縦軸は腫瘍細胞の体積を示している。それぞれ control と比較した結果、**18a** および **56** による腫瘍の有意な減少は見られなかった。また体内動態試験より **18a** および **56** は体内では不安定であることが明らかとなった。すなわち oxa アナログ (**18a**) の場合、40 mg/kg 投与時の 5 分のみ、血中に 0.36  $\mu\text{g/mL}$  が検出されたが、その他は全て検出不可であった (検出限界は、0.30  $\mu\text{g/mL}$  付近)。また discorhabdin P (**56**) の場合いずれの時点でも検出限界以下であった (検出限界は、0.10  $\mu\text{g/mL}$ )

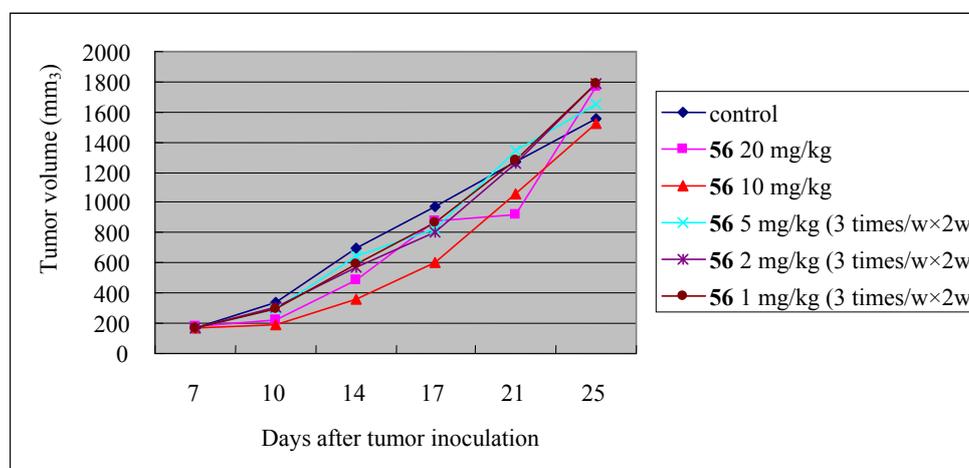
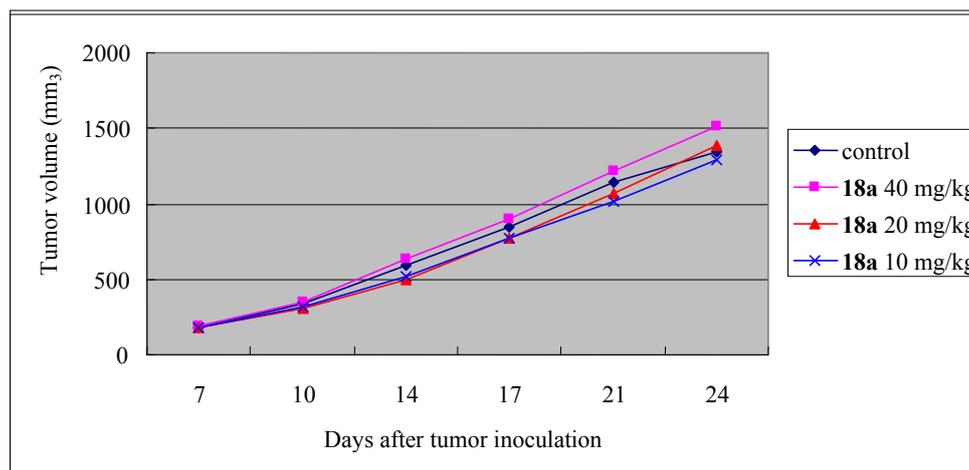
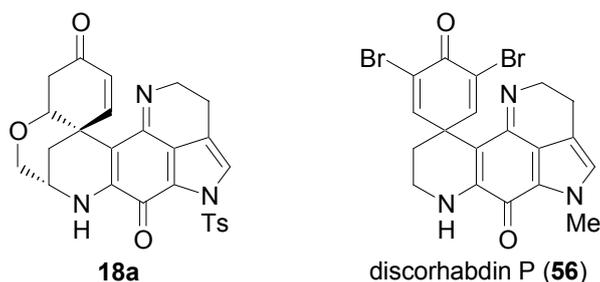


Figure 16. *in vivo* Assay for Oxa analogue (**18a**) and Discorhabdin P (**56**)

## 第二節 Discorhabdin 類の作用機序解明研究

ヒト培養がん細胞 (HCC) パネルアッセイは、活性試験から得られたデータを用いて作用機序の推定を行うことができる。<sup>22)</sup> その詳細は39系の癌細胞 (肺がん7系、胃がん6系、大腸がん5系、卵巣がん5系、脳腫瘍6系、乳がん5系、腎がん2系、前立腺がん2系およびメラノーマ1系) に対するGI<sub>50</sub> (増殖を50%に抑制する濃度)、TGI (見かけ上細胞数の増減がない濃度)、LC<sub>50</sub> (細胞数を50%に減少せしめる濃度) 値を既存の抗癌剤 (83種: 実験項参照) と比較し、そのパターンの類似性を相関係数 (r) によって算出する。<sup>23)</sup> ある化合物 X の作用機序の予測は次のように行う (Figure 17)。化合物 X から得られたデータ (GI<sub>50</sub>, TGI, LC<sub>50</sub>) を基に、似かよったパターン (r 値の近い) を示す化合物のリストを作成する。化合物 X の作用機序の予測は1) および2) のように行われる。

1) r 値が 0.5 以上の化合物があれば、化合物 X は、それらと近い作用機序を持つ。

2) 最上位の化合物の r 値が 0.5 以下であれば、化合物 X は、新規の作用機序を持つ。

例えば、過去の研究から DNA インターカレーター同士は、非常に良く似た r 値を示すことが明らかになっている。その他、チューブリン阻害物質、トポイソメラーゼ阻害物質、シスプラチン類似物質、5-フルオロウラシル類似物質、シタラビン類似物質、メトトレキサート類似物質なども互いによく似た r 値を示す。なお "COMPARE"プログラムとは、薬剤間でのデータを比較し、その類似性を検定することである。

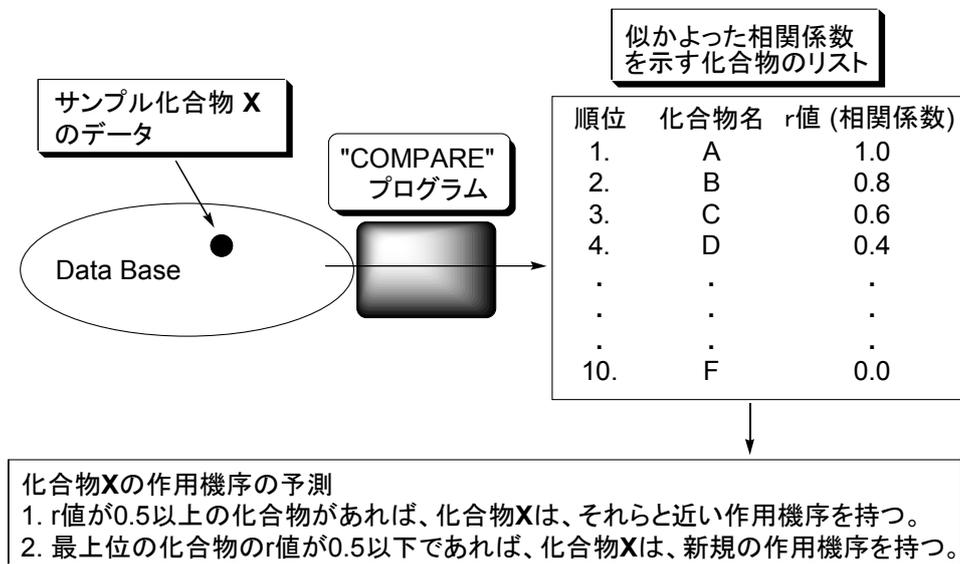


Figure 17. Concept of "COMPARE" Program

種々の誘導体に対して HCC パネルアッセイを行った結果、oxa アナログ ((4*R*,5*R*,6*R*,8*S*)-18b) は、COMPARE プログラムにおいて、チューブリン重合阻害作用を示すビンクリスチンが順位 1 であった。しかし、その相関係数  $r=0.433$  であったため、作用機序が異なる可能性が示唆された。また活性試験より oxa アナログは非常に強い活性を示すことも明らかとなった。結果として、((4*R*,5*R*,6*R*,8*S*)-18b) は有効濃度が十分低く、新規作用機序を持つ有効物質であると期待されることが明らかとなった (Figure 18)。また discorhabdin A (1) についても HCC アッセイを行っており、最も近い  $r$  値を示す薬剤は DNA アルキル化剤として知られる Nitrogen mustard ( $r=0.421$ ) であり、ビンクリスチンは二番目であり  $r=0.413$  であった。なお、discorhabdin A も作用が低いが、同様に新規作用機序を有することが分かった。また oxa アナログ ((4*R*,5*R*,6*R*,8*S*)-18b) と discorhabdin A (1) の相関係数は  $r=0.815$  であり、これらは同様の作用機序を示すと考えられる ( $r \geq 0.75$  ならば同様の作用機序と予想される)。

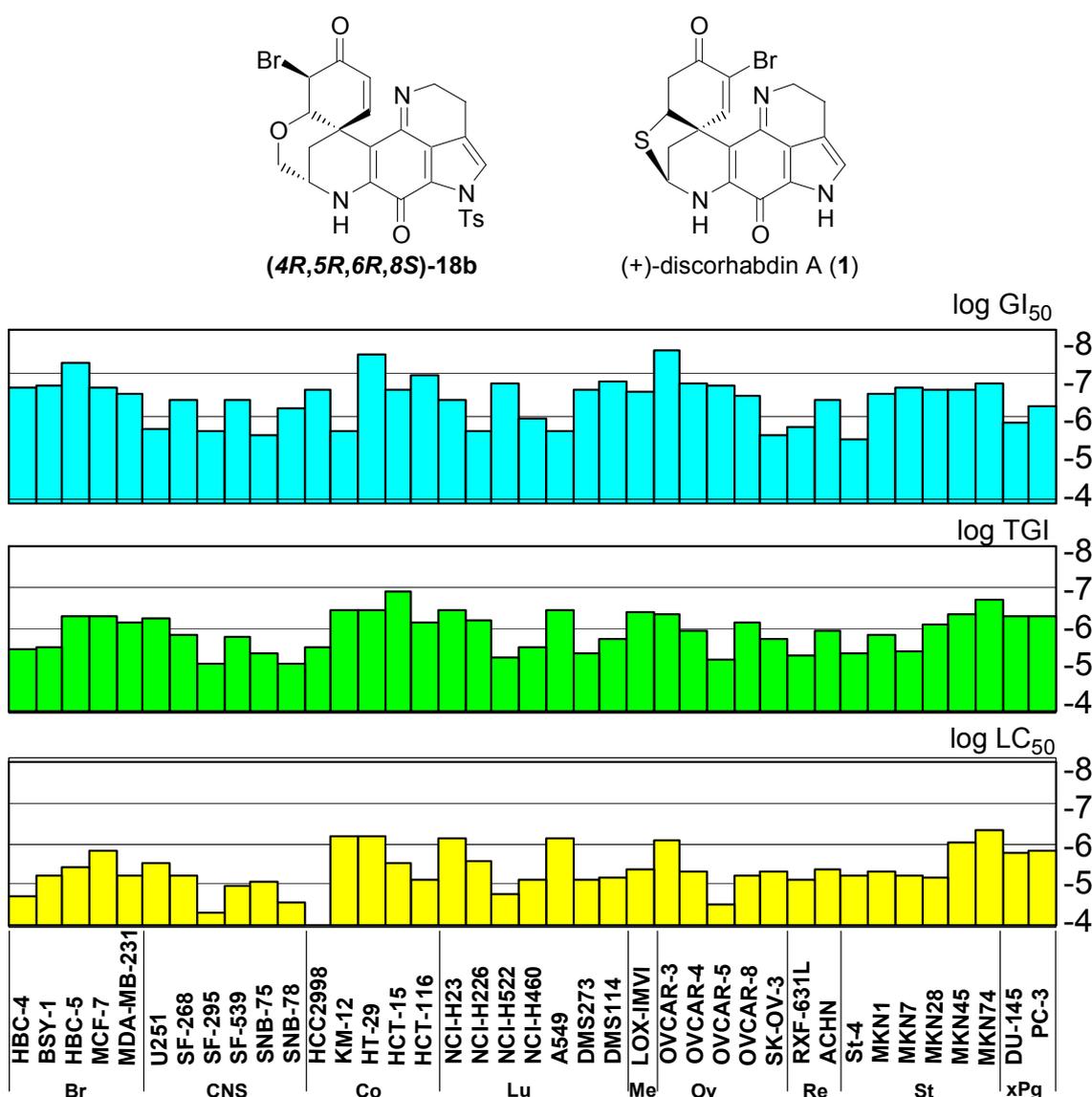


Figure 18. HCC Panel Assay for Oxa Analogue ((4*R*,5*R*,6*R*,8*S*)-18b)

Discorhabdin A (**1**) および oxa アナログ ((**4R,5R,6R,8S**)-**18b**) についての MG-MID、Delta および Range の値を以下に示す (Table 7)。

MG-MID (Mean Graph Midpoint): 検定したすべての株についての平均値

Delta: 最も感受性が高いものと平均値との差

Range: 最も感受性の高い株と最も感受性の低い株の差

		GI <sub>50</sub>	TGI	LC <sub>50</sub>
discorhabdin A ( <b>1</b> )	MG-MID	-5.39	-4.94	-4.32
	Delta	0.43	0.55	0.87
	Range	1.25	1.31	1.19
oxa analogue ( <b>4R,5R,6R,8S</b> )- <b>18b</b> )	MG-MID	-6.39	-5.94	-5.33
	Delta	1.12	0.96	0.99
	Range	2.01	1.77	2.32

Table 7. Summary of Evaluation

なお相関係数 ( $r$ ) は、ピアソンの積率相関係数を用いて以下のように算出した。

ただし、 $\bar{x}$ ,  $\bar{y}$  はそれぞれデータ  $x = \{x_i\}$ ,  $y = \{y_i\}$  の相加平均である。

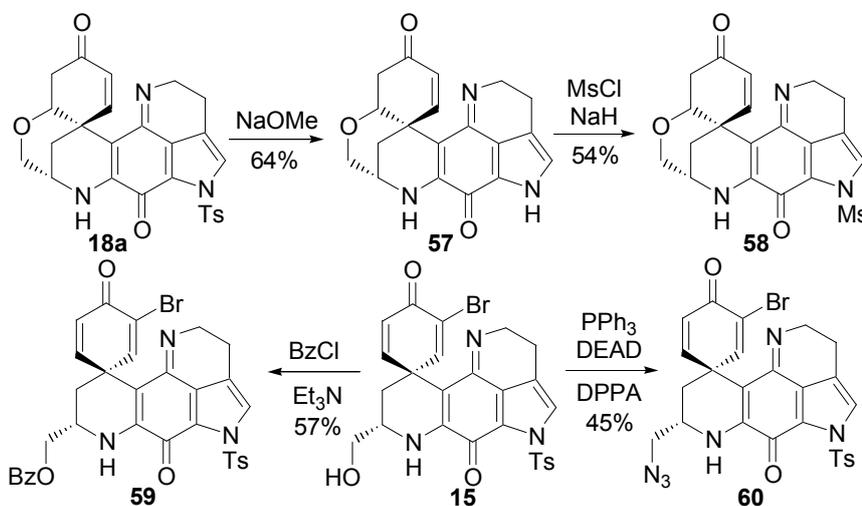
$x - \bar{x} = (x_1 - \bar{x}, \dots, x_n - \bar{x})$ ,  $y - \bar{y} = (y_1 - \bar{y}, \dots, y_n - \bar{y})$

は各データの平均からのずれを表すベクトルを示す。

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \sqrt{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}}$$

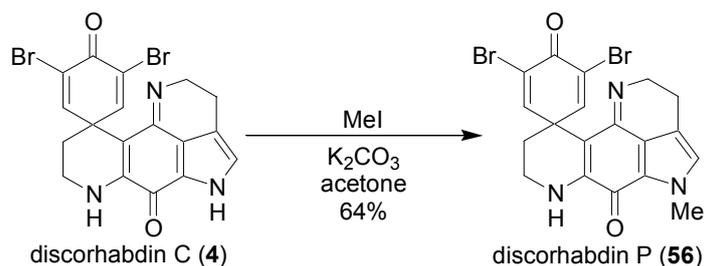
注 6)

活性試験に用いた化合物の中で、記述していない化合物の合成法を示す。Oxa analogue (**18a**) を脱 Ts 化して **57** を合成し、さらに **57** を *N*-Ms 化して **58** を合成した。また、アミノアルコール体 (**15**) を *O*-Bz 化して **59** を、アジド化して **60** を合成した (Scheme 35)。



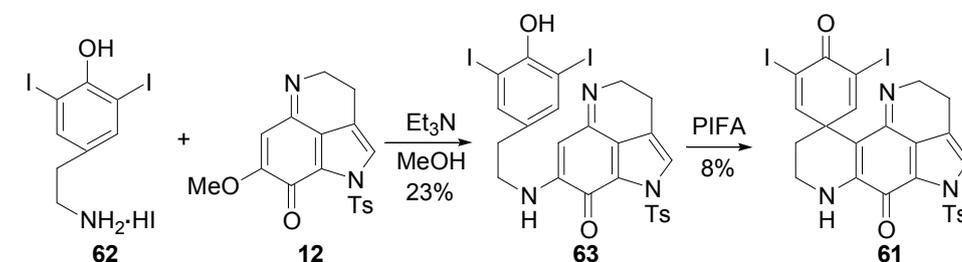
Scheme 35. Syntheses of Compounds 57-60

また以前に当研究室で合成した discorhabdin C (**4**)<sup>12b)</sup> をメチル化して discorhabdin P (**56**) を合成した (Scheme 36)



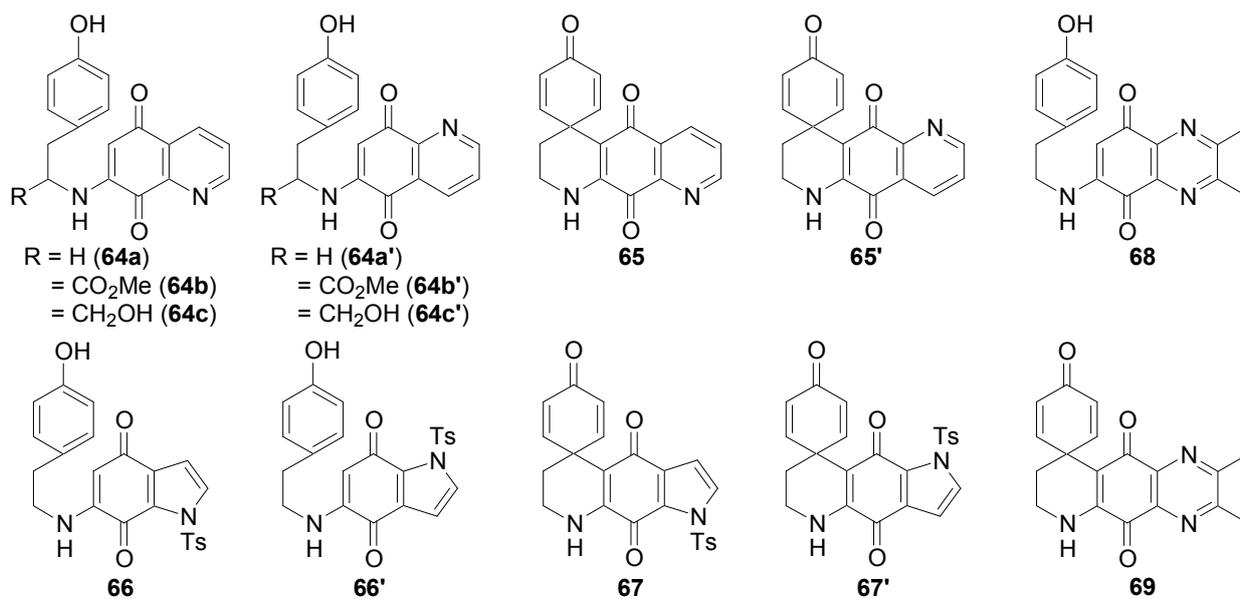
Scheme 36. Synthesis of Discorhabdin P (**56**)

ジヨード体 (**61**) は、ジヨードチラミン (**62**) とイミノキノン (**12**) とのカップリングの後に、PIFA を作用させ、スピロ閉環して合成した (Scheme 37)。



Scheme 37. Synthesis of Diiodo Compound **61**

チラミンおよびチロシン誘導体と、キノン誘導体のカップリング反応とその後のスピロ閉環反応によって、以下に示す化合物の合成を行った (Scheme 38)。



Scheme 38. Syntheses of Quinone Compounds **64-69**

## 結 論

著者は、抗腫瘍活性 discorhabdin 類および関連化合物の合成と創薬研究を行い、以下の成果を得た。

- 1) Discorhabdin A (1) のピロロイミノキノン部を安定化させる目的で、16,17-dehydropyrroloiminoquinone 骨格を有する天然物 prianosin B (2) および discorhabdin F (6) の合成を計画し、新規の脱水素化反応を開発することによって、これらの初の不斉全合成を達成した。
- 2) 不安定な discorhabdin A の硫黄部分を酸素に置き換え、5員環を6員環に拡大することにより、安定な discorhabdin A の oxa アナログ (18) および oxa-aromatic アナログ (19) の合成を達成した。
- 3) *in vivo* での活性発現が知られている discorhabdin B の oxa アナログである oxa-dienone アナログ (20a) を設計し、その合成に成功した。
- 4) Discorhabdin 類の構造活性相関研究を行い、活性発現に重要な種々の構造情報を明らかにした。すなわち、スピロ環およびピロロイミノキノン構造、C2 位および C4 位置換基としてハロゲンが必要、また N14 位置換基は電子求引性基、さらに硫黄及び酸素架橋構造が重要であるということであることを明らかにした。一方、C6 位および C8 位の立体は活性に影響を及ぼさないことも明らかにした。
- 5) HCC パネルアッセイを用いて、合成した discorhabdin 類の作用機序解明研究を行い、その中から discorhabdin A の oxa アナログ ((4R,5R,6R,8S)-18b) が、ビンクリスチンと近い相関係数を示したものの、それとは作用様式は異なり、これまでの抗癌剤にはない新規作用機序を有する可能性がある有望な化合物であることを明らかにした。

## 謝 辞

本稿を終えるにあたり、終始御懇意なる御指導と御鞭撻を賜りました恩師、北 泰行 大阪大学名誉教授（現立命館大学薬学部教授）ならびに藤岡弘道 大阪大学教授に心より感謝いたします。

種々御討論、御便宜を頂きました赤井周司 博士（現静岡県立大学薬学部）、前川智弘 博士、村井健一 博士、土肥寿文 博士、森本功治 博士、澤間善成 博士に感謝致します。

実験に際し、ご協力頂きました原山 悠 博士、上村大護 修士、吉田正子 修士、大谷耕司 修士、遠藤典子 学士の他、終始暖かい御激励を頂きました大阪大学大学院薬学研究科分子合成化学分野の皆様感謝致します。

生物活性試験に当たり、MTT アッセイをしていただきました、第一三共株式会社 創薬基盤研究所 柴田智之 博士、第二生物研究所 藤原康策 博士ならびに HCC パネルアッセイをしていただきました、文部科学省がん特定・統合がん 化学療法基盤情報支援班 矢守隆夫 博士に感謝いたします。

本研究に関する元素分析及び質量分析を施行して頂きました、大阪大学大学院薬学研究科 千原容子 技官、藤原久美子 技官、竹内美由紀 技官、松岡里砂 技官、藤崎清子 技官に感謝致します。

博士課程二年間において、科学研究費補助金（特別研究員奨励費）を支給して頂きました日本学術振興会に感謝致します。

最後に、長い学生生活をあらゆる面から支援してくれた家族、そして友人に感謝致します。

## 実験の部

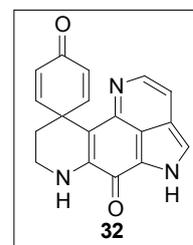
融点 (mp) は柳本微量融点測定器を用いて測定し、すべて未補正である。紫外、可視吸収 (UV-Vis) スペクトルは、島津 UV-2200 型を用いて測定した。旋光度は、JASCO P-1020 型を用いて測定した。赤外線吸収 (IR) スペクトルは島津 FTIR-8400 型を用い、全て KBr 拡散反射法で測定した。核磁気共鳴 ( $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR) スペクトルは、JEOL JNM-LA500 型、JEOL JNM-ECS-400 型、JEOL JNM-AL300 型、JEOL JNM-EX270 型を用いて測定し、tetramethylsilane、chloroform およびその他の重溶媒に含まれる溶媒を内部標準物質として用いた。質量分析 (MS) スペクトルおよび高分解能質量分析 (HRMS) スペクトルは、JEOL JMS-D300 型又は JEOL JMS-600 型を用い、20 eV 又は 70 eV の直接法で測定した。カラムおよびフラッシュカラムクロマトグラフィーの吸着剤は、各々MERCK Kieselgel 60 (70-230 mesh ASTM)、Fuji Silysia Chemical silicagel BW-300 を使用した。また中性およびNH カラムクロマトグラフィーの吸着剤は、各々Kanto Chemical silicagel 60N (spherical, neutral、40-50  $\mu\text{m}$ )、Fuji Silysia Chromatography silicagel NH (100-200 mesh) を使用した。分取薄層クロマトグラフィー (prep. TLC) は、Merck pre-coated TLC plates, silica gel 60F254 を使用した。抽出液は  $\text{MgSO}_4$  又は  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  を用いて乾燥した。反応溶媒及び反応試薬は、市販品を再精製せずそのまま用いた。反応試薬として用いた phenyliodine(III) bis(trifluoroacetate) (PIFA) は、市販の phenyliodine(III) diacetate (PIDA) を trifluoroacetic acid から再結晶することにより合成した。また、PIFA は和光純薬工業株式会社、東京化成工業株式会社、Aldrich 社、Lancaster 社及び Fluka 社より市販されている。また、bis(trifluoroacetoxy)iodo(III) pentafluorobenzene ( $\text{C}_6\text{F}_5\text{I}(\text{OCOCF}_3)_2$ ) は、市販の pentafluoroiodobenzene から文献既知の方法で合成した。<sup>47)</sup>

### 第一章第一節の実験

#### 化合物 32

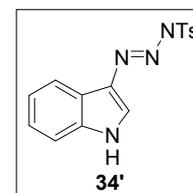
室温で **29** (60.3 mg, 0.131 mmol) の無水 DMF (2.6 ml) 溶液に  $\text{NaN}_3$  (1.02 mg, 0.0160 mmol) を加え、70  $^\circ\text{C}$  で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、AcOEt 抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 20/1$ ) で精製し、**32** (26.5 mg, 66%) を得た。

赤色固体: m.p. > 300  $^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.90-1.92 (2H, m), 3.52-3.55 (2H, m), 6.23 (2H, d,  $J = 9.6$  Hz), 7.24 (2H, d,  $J = 9.6$  Hz), 7.28 (1H, d,  $J = 6.0$  Hz), 7.89 (1H, s), 8.00 (1H, d,  $J = 6.0$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 34.6, 37.2, 40.9, 105.8, 105.9, 106.0, 106.1, 111.2, 126.1, 141.2, 145.6, 156.8, 165.3, 185.4; IR (KBr): 3313, 3115, 1651, 1601, 1539, 1487  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2$  [ $M+\text{H}$ ] $^+$ : 304.1086, found 304.1085.



#### 化合物 34'

窒素雰囲気下、室温で indole (1.50 g, 12.8 mmol) の無水 DMF (120 ml) 溶液に、NaH (461 mg, 19.2 mmol)、 $\text{TsN}_3$  (3.78 g, 19.2 mmol) を加え、4 日間攪拌した。反応液に水を加え、AcOEt 抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー ( $n\text{-hexane}/\text{AcOEt} = 2/1$ ) で精製し、**34'** (992 mg, 25%) を得た。

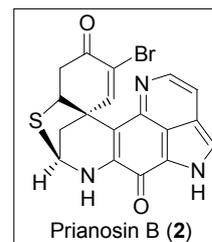


赤茶色結晶: m.p. 112-115 °C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.40 (3H, s), 7.15 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.21 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.22 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.23 (1H, s), 7.27 (2H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.90 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 10.2 (1H, br s); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 22.5, 112.9, 117.6, 118.9, 124.4, 127.2, 127.3, 128.3, 130.4, 130.7, 140.5, 143.8, 160.7; IR (KBr): 3260, 3013, 2106, 1566, 1485, 1461, 1394, 1377, 1344 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>2</sub>S [M+Na]<sup>+</sup>: 336.0657, found 336.0622.

## 第一章第二節の実験

### Prianosin B (2)

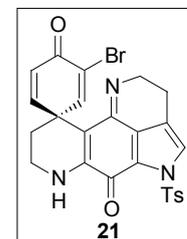
室温で、**17** (99.7 mg, 0.175 mmol) の無水 DMF (0.30 ml) 溶液に NaN<sub>3</sub> (1.10 mg, 0.0175 mmol) を加え、70 °C で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、AcOEt 抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 20/1) で精製し、**2** (35.1 mg, 48%) を得た。



赤色固体: m.p. 253-255 °C; [α]<sub>D</sub><sup>23.0</sup> +362 (c 0.405, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.87-2.94 (3H, m), 2.98 (1H, dd, *J* = 16.5, 4.0 Hz), 4.80 (1H, dd, *J* = 12.0, 6.5 Hz), 5.49-5.58 (1H, m), 6.30 (1H, br s), 7.54 (1H, d, *J* = 5.5 Hz), 7.78 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.49 (1H, d, *J* = 5.5 Hz); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 40.0, 45.6, 50.8, 56.5, 61.7, 113.7, 118.2, 119.6, 120.2, 125.3, 129.0 (2C), 143.0, 143.6, 146.1, 155.7, 167.6, 188.3; IR (KBr): 3057, 2924, 2853, 1682, 1645, 1595, 1472, 1303 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 413.9912, found 413.9920. The <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR, [α]<sub>D</sub>, IR, HRMS spectrum showed good agreement with those of authentic sample.<sup>6)</sup>

### 化合物 21

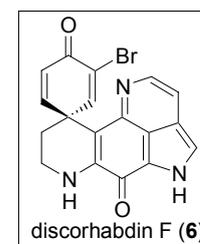
窒素雰囲気下、-78 °C で **16** のジアステレオ混合物 (26.1 mg, 0.0459 mmol) の無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 ml) 溶液に、BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (15.0 μl, 0.138 mmol)、Et<sub>3</sub>SiH (17.0 μl, 0.0918 mmol) を加え、-78 °C から 0 °C まで自然昇温させ、24 時間攪拌した。反応液に飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液を加え、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、減圧濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (*n*-hexane/AcOEt/Et<sub>3</sub>N = 100/200/0.1) で精製し、**21** (10.2 mg, 41%) を得た。なお **21** は既知化合物である。<sup>17a)</sup>



赤色固体: m.p. > 300 °C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.87 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.63 (2H, t, *J* = 7.4 Hz), 3.31-3.33 (2H, m), 3.98 (2H, t, *J* = 7.4 Hz), 6.32 (1H, d, *J* = 9.6 Hz), 6.96 (1H, d, *J* = 9.6 Hz), 7.31 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.35 (1H, s), 7.75 (1H, s), 8.00 (2H, d, *J* = 8.1 Hz).

### Discorhabdin F (6)

窒素雰囲気下、室温で **21** (82.3 mg, 0.153 mmol) の無水 DMF (1.5 ml) 溶液に、NaN<sub>3</sub> (1.05 mg, 0.0153 mmol) を加え、70 °C で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、AcOEt 抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 20/1) で精製し、**6** (31.0 mg, 53%) を得た。

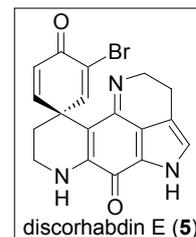


褐色固体: m.p. > 300 °C; [α]<sub>D</sub><sup>26.0</sup> +39.5 (c 0.800, MeOH); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 2.14-2.22 (2H, m), 3.76-3.77 (2H, m), 6.64 (1H, d, *J* = 9.9 Hz), 7.27 (1H, dd, *J* = 9.9, 2.7 Hz), 7.57 (1H, d, *J* = 6.9 Hz), 7.70 (1H, s), 7.80 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 8.16 (1H, d, *J* = 6.9 Hz); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 35.5, 40.4, 45.0, 111.4,

113.2, 119.5, 120.1, 125.2, 125.4, 127.5, 127.9, 143.3, 144.9, 149.5, 149.6, 153.6, 168.9, 177.5; IR (KBr): 3088, 2959, 2852, 1726, 1645, 1595, 1540, 1464  $\text{cm}^{-1}$ .

### Discorhabdin E (5)

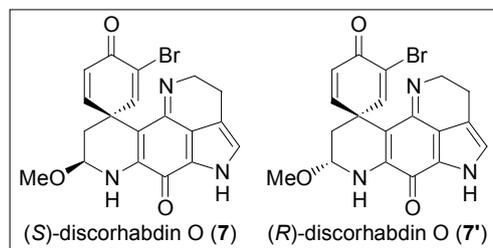
窒素雰囲気下、0 °C で **21** (5.30 mg, 0.00984 mmol) の無水 THF (0.80 ml) 溶液に 5 M NaOMe in MeOH (7.80  $\mu\text{l}$ , 0.0394 mmol) を加え、10 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 5/1$ ) で精製し、**5** (2.1 mg, 55%) を得た。



赤色固体: m.p. > 300 °C;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 2.05-2.07 (2H, m), 2.87 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 3.70-3.72 (2H, m), 3.77 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 6.55 (1H, d,  $J = 9.9$  Hz), 7.18 (1H, s), 7.19 (1H, dd,  $J = 9.9, 2.7$  Hz), 7.70 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 20.2, 35.8, 40.6, 45.1, 94.4, 122.0, 125.3, 125.7, 127.9, 128.4, 130.2, 152.0, 153.5, 154.8, 156.9, 166.6, 179.9; IR (KBr): 3015, 2960, 2928, 2853, 1726, 1651, 1566, 1531, 1495, 1442  $\text{cm}^{-1}$ . The  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR, IR spectrum showed good agreement with those of authentic sample.<sup>30)</sup>

### Discorhabdin O (7, 7')

窒素雰囲気下、0 °C で **16** (22.5 mg, 0.0396 mmol) の無水 THF (2.0 ml) 溶液に 0.1 M NaOMe in MeOH (1.18 ml, 0.118 mmol) を加え、3 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 10/1$ ) で精製し、**7, 7'** (8.30 mg, 51%) のジアステレオ混合物を得た。



**(S)-Discorhabdin O** (less polar): 黄色固体: m.p. > 300 °C;  $[\alpha]^{25.0}_{\text{D}} +41.2$  (c 0.180,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.97 (1H, dd,  $J = 13.5, 2.5$  Hz), 2.09 (1H, dd,  $J = 13.5, 2.5$  Hz), 2.65 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 3.36 (3H, s), 3.93 (1H, m), 4.10-4.12 (1H, m), 4.79-4.84 (1H, m), 6.28 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz), 6.53 (1H, br s), 6.85 (1H, s), 7.32 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz), 7.37 (1H, dd,  $J = 9.5, 2.5$  Hz), 8.86 (1H, br s);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 17.7, 29.0, 43.2, 50.0, 54.1, 78.2, 104.5, 117.0, 120.7, 121.1, 122.3, 123.9, 140.0, 151.8, 154.5, 155.4, 158.5, 169.7, 178.5; IR (KBr): 3018, 2928, 2359, 2341, 1715, 1653, 1574, 1533  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{BrN}_3\text{O}_3$   $[M+\text{H}]^+$ : 414.0453, found 414.0427.

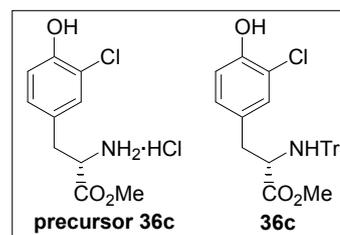
**(R)-Discorhabdin O** (polar): 黄色固体: m.p. > 300 °C;  $[\alpha]^{23.0}_{\text{D}} +19.5$  (c 0.130,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.96 (1H, dd,  $J = 14.0, 3.0$  Hz), 2.07 (1H, dd,  $J = 14.0, 3.0$  Hz), 2.64 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 3.37 (3H, s), 3.90-3.92 (1H, m), 4.08-4.10 (1H, m), 4.78-4.83 (1H, m), 6.38 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz), 6.85 (1H, s), 6.94 (1H, dd,  $J = 9.5, 2.5$  Hz), 7.80 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz), 8.80 (1H, br s);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 17.7, 31.3, 37.6, 43.1, 54.0, 79.2, 117.1, 121.2, 121.4, 124.2, 126.2, 127.8, 128.3, 153.9, 154.6, 155.4, 157.5, 169.6, 178.3; IR (KBr): 3020, 2928, 2853, 2359, 2340, 1719, 1657, 1535  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{BrN}_3\text{O}_3$   $[M+\text{H}]^+$ : 414.0453, found 414.0470.

## 第二章第一節の実験

### 化合物 36c

窒素雰囲気下、0 °C で **10** (1.00 g, 4.32 mmol) の AcOH (7.7 ml)-Et<sub>2</sub>O (0.86 ml) 溶液に SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.380 ml, 4.74 mmol) を加えた後、室温まで自然昇温した。反応液を桐山ろ取し、Et<sub>2</sub>O で洗浄し **precursor 36c** (910 mg, 79%) を得た。

無色固体: m.p. 191-192 °C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 3.06 (1H, dd, *J* = 14.4, 7.5 Hz), 3.16 (1H, dd, *J* = 14.4, 6.0 Hz), 3.81 (3H, s), 4.26 (1H, dd, *J* = 7.5, 6.0 Hz), 6.90 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.01 (1H, dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz), 7.22 (1H, d, *J* = 2.1 Hz); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 34.5, 52.6, 53.2, 116.7, 119.5, 126.0, 129.0, 130.8, 152.4; IR (KBr): 3100, 1743, 1613, 1580, 1510 cm<sup>-1</sup>.



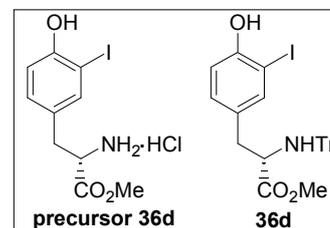
窒素雰囲気下、室温で **precursor 36c** (100 mg, 0.375 mmol) の DMF (1.8 ml) 溶液に Et<sub>3</sub>N (103 μl, 0.750 mmol) を加え、10 分攪拌した後、TrCl (105 mg, 0.375 mmol) を加え、3 時間攪拌した。反応液に水を加え、AcOEt 抽出し、有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗浄、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/AcOEt = 3/1) で精製し、**36c** (123 mg, 69%) を得た。

無色油状物: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.60 (1H, br s), 2.85 (2H, d, *J* = 6.6 Hz), 3.05 (3H, s), 3.47-3.55 (1H, m), 5.64 (1H, s), 6.91 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 6.99 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.09-7.23 (10H, m), 7.40 (6H, d, *J* = 7.2 Hz); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 41.0, 51.4, 58.0, 70.9, 115.9, 126.3, 127.7, 128.7, 129.7, 130.1, 130.5, 145.7, 150.2, 174.8; IR (KBr): 3533, 3342, 1730, 1595, 1500 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) calcd for C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>ClNO<sub>3</sub> [*M*+H]<sup>+</sup>: 472.1679, found 472.1686.

### 化合物 36d

窒素雰囲気下、0 °C で 3-iodo-L-tyrosine (**10'**) (2.00 g, 6.51 mmol) の MeOH (13.0 ml) 溶液に SOCl<sub>2</sub> (0.520 ml, 7.16 mmol) をゆっくり滴下した後、3 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、**precursor 36d** (2.30 g, 99%) を得た。

無色固体: m.p. 201-202 °C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 3.03 (1H, dd, *J* = 14.4, 7.5 Hz), 3.14 (1H, dd, *J* = 14.4, 6.0 Hz), 3.81 (3H, s), 4.24 (1H, dd, *J* = 7.5, 6.0 Hz), 6.82 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.07 (1H, dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz), 7.22 (1H, d, *J* = 1.8 Hz); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 34.3, 52.6, 53.2, 84.8, 115.0, 126.8, 130.5, 139.5, 156.0; IR (KBr): 3200, 1741, 1600, 1570, 1502 cm<sup>-1</sup>.

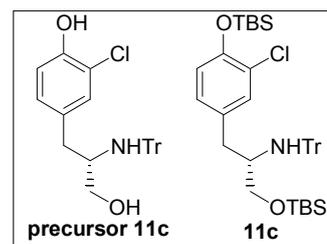


窒素雰囲気下、室温で **precursor 36d** (2.30 g, 6.51 mmol) の無水 DMF (32 ml) 溶液に Et<sub>3</sub>N (1.78 ml, 13.0 mmol) を加え、10 分攪拌した後、TrCl (1.80 g, 6.51 mmol) を加え、3 時間攪拌した。反応液に水を加え、AcOEt 抽出し、有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗浄、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/AcOEt = 3/1) で精製し **36d** (3.62 g, quant.) を得た。

無色油状物: m.p. 95-98 °C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>26.7</sup> +15.2 (c 2.95, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.55 (1H, br s), 2.84 (2H, dd, *J* = 6.5, 2.6 Hz), 3.06 (3H, s), 3.50-3.55 (1H, m), 5.32 (1H, s), 6.92 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.07 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz), 7.17-7.24 (9H, m), 7.39 (6H, d, *J* = 7.2 Hz), 7.55 (1H, d, *J* = 1.6 Hz); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 40.6, 51.4, 57.9, 70.9, 85.2, 114.6, 126.4, 127.8, 128.7, 131.5, 131.6, 139.3, 145.7, 153.6, 174.7; IR (KBr): 3340, 3057, 3030, 2949, 2925, 2848, 1726, 1597, 1574, 1489, 1467, 1417 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) calcd for C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>INO<sub>3</sub> [*M*+H]<sup>+</sup>: 564.1036, found 564.1043.

## 化合物 11c

窒素雰囲気下、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  で **36c** (8.15 g, 17.3 mmol) の無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (86.0 ml) 溶液に、DIBAH (0.94 M solution in hexane, 64.0 ml, 60.5 mmol) をゆっくり滴下し、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  から室温まで自然昇温させながら 5 時間攪拌した。反応液を氷冷し、水を加え、セライトで濾過後、減圧濃縮した。残渣を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー ( $n\text{-hexane}/\text{AcOEt} = 2/1$ ) で精製し、**precursor 11c** (3.90 g, 51%) を得た。



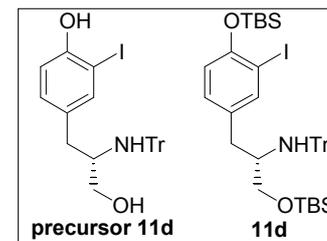
無色油状物:  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.14 (1H, dd,  $J = 13.2, 9.6$  Hz), 2.41 (1H, dd,  $J = 13.2, 9.6$  Hz), 2.64-2.80 (1H, m), 2.97 (1H, dd,  $J = 10.8, 3.9$  Hz), 3.10 (1H, dd,  $J = 10.8, 2.5$  Hz), 6.71 (1H, dd,  $J = 8.1, 1.5$  Hz), 6.80 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 6.83 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 7.16-7.30 (9H, m), 7.55 (6H, d,  $J = 7.5$  Hz);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 37.8, 55.2, 67.9, 71.3, 115.9, 119.5, 126.5, 127.9, 128.6, 129.3, 129.7, 132.1, 146.4, 149.7; IR (KBr): 3247, 1700, 1590, 1575, 1500  $\text{cm}^{-1}$ .

窒素雰囲気下、 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  で **precursor 11c** (3.90 g, 8.78 mmol) の無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (44.0 ml) に DBU (3.90 ml, 26.3 mmol) を加え、10 分ほど攪拌後、TBSCl (3.90 g, 26.3 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  抽出し、飽和食塩水で洗浄、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー ( $n\text{-hexane}/\text{AcOEt} = 20/1$ ) で精製し、**11c** (4.90 g, 83%) を得た。

無色油状物:  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -0.31 (3H, s), -0.29 (3H, s), 0.00 (6H, s), 0.67 (9H, s), 0.83 (9H, s), 1.99 (1H, br s), 2.31-2.39 (3H, m), 2.48-2.50 (1H, m), 2.73 (1H, d,  $J = 9.3$  Hz), 6.52 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 6.57 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 6.81 (1H, s), 6.95-7.09 (9H, m), 7.38 (6H, d,  $J = 7.5$  Hz);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -5.5, -5.4, -4.3, 18.1, 18.3, 25.7, 25.9, 37.8, 55.2, 62.3, 71.1, 120.2, 124.9, 126.3, 127.8, 128.6, 128.7, 131.2, 133.6, 147.2, 149.5; IR (KBr): 3327, 1596, 1494, 1471, 1462, 1448  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{40}\text{H}_{55}\text{ClNO}_2\text{Si}_2$  [ $M+\text{H}$ ] $^+$ : 672.3460, found 672.3453.

## 化合物 11d

窒素雰囲気下、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  で **36d** (792 mg, 1.40 mmol) の無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7.0 ml) 溶液に、DIBAH (0.94 M solution in hexane, 4.46 ml, 4.20 mmol) をゆっくり滴下し、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  から室温まで自然昇温させながら 5 時間攪拌した。反応液を氷冷し、水を加え、セライトで濾過後、減圧濃縮した。残渣を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー ( $n\text{-hexane}/\text{AcOEt} = 2/1$ ) で精製し **precursor 11d** (680 mg, 90%) を得た。



無色油状物:  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.12 (1H, dd,  $J = 13.2, 4.5$  Hz), 2.40 (1H, dd,  $J = 13.2, 9.5$  Hz), 2.72-2.73 (1H, m), 2.98 (1H, dd,  $J = 10.9, 3.9$  Hz), 3.10 (1H, dd,  $J = 10.9, 2.0$  Hz), 6.73 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 6.78 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.2$  Hz), 7.22-7.34 (10H, m), 7.54 (6H, d,  $J = 7.5$  Hz);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 37.5, 55.2, 67.9, 71.3, 85.3, 114.6, 126.6, 127.9, 128.6, 131.0, 132.9, 138.9, 146.4, 153.3; IR (KBr): 3500, 3315, 3057, 3030, 2937, 2889, 1703, 1597, 1574, 1487, 1446  $\text{cm}^{-1}$ .

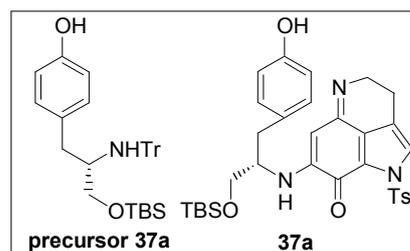
窒素雰囲気下、 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  で **precursor 11d** (680 mg, 1.27 mmol) の無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (12.7 ml) に DBU (0.56 ml, 3.81 mmol) を加え、10 分ほど攪拌後、TBSCl (564 mg, 3.81 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に飽和

重曹水を加え、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 抽出し、飽和食塩水で洗浄、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/AcOEt = 20/1) で精製し、**11d** (883 mg, 91%) を得た。

無色油状物: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -0.35 (3H, s), -0.33 (3H, s), 0.00 (6H, s), 0.61 (9H, s), 0.80 (9H, s), 2.26-2.34 (3H, m), 2.44-2.45 (1H, m), 2.66 (1H, dd, *J* = 9.6, 3.3 Hz), 6.42 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 6.61 (1H, dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz), 6.90-7.04 (9H, m), 7.21 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 7.33 (6H, d, *J* = 6.9 Hz); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -5.4, -4.0, 18.1, 18.3, 25.8, 25.9, 34.6, 37.4, 55.2, 62.3, 71.1, 90.1, 117.8, 126.3, 127.8, 128.7, 130.3, 134.2, 140.5, 147.2, 153.2; IR (KBr): 3327, 1712, 1682, 1595, 1487, 1471, 1446 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) calcd for C<sub>40</sub>H<sub>54</sub>INNaO<sub>2</sub>Si<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 786.2662, found 786.2635.

### 化合物 37a

窒素雰囲気下、0 °C で **11a** (1.05 g, 1.64 mmol) の無水 THF (16.0 ml) 溶液に、TBAF (1.0 M solution in THF, 1.64 ml, 1.64 mmol) を加え、0 °C で 0.5 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、AcOEt 抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、MgSO<sub>4</sub> で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/AcOEt = 10/1) で精製し、**precursor 37a** (818 mg, 95%) を得た。なお **precursor 37a** は既知化合物である。<sup>13b)</sup>



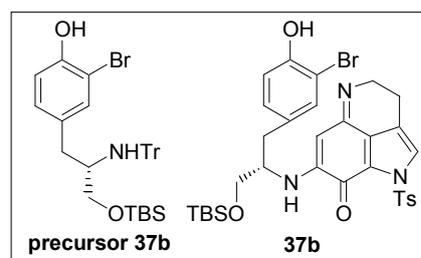
無色油状物: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -0.25 (3H, s), -0.22 (3H, s), 0.74 (9H, s), 2.12 (1H, br s), 2.37 (1H, dd, *J* = 9.6, 4.6 Hz), 2.44-2.52 (3H, m), 2.83 (1H, dd, *J* = 9.6, 3.1 Hz), 6.65 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.77 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.06-7.20 (9H, m), 7.46 (6H, d, *J* = 7.5 Hz).

窒素雰囲気下、室温で **precursor 37a** (446 mg, 0.851 mmol) に 0.1 M HCl/MeOH (9.3 ml) を加え、30 分間攪拌した。この反応液を **12** (260 mg, 0.709 mmol) に滴下し、室温で 16 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/Et<sub>3</sub>N = 100/5/0.1) で精製し、**37a** (228 mg, 53%) を得た。

赤色固体: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.00 (3H, s), 0.01 (3H, s), 0.92 (9H, s), 2.44 (3H, s), 2.61 (2H, d, *J* = 6.9 Hz), 2.80 (2H, t, *J* = 7.2 Hz), 3.30-3.32 (1H, m), 3.47 (2H, d, *J* = 3.0 Hz), 4.14 (2H, t, *J* = 7.2 Hz), 5.63 (1H, s), 5.95 (1H, br s), 6.74 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.84 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.34 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.54 (1H, s), 8.06 (2H, d, *J* = 8.4 Hz); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: -5.5, -5.4, 17.9, 18.2, 21.7, 25.8, 34.2, 48.3, 54.9, 61.4, 94.6, 116.0, 118.0, 122.8, 125.9, 126.3, 128.3, 128.8, 129.7, 130.1, 134.4, 145.2, 145.8, 155.7, 156.1, 169.4; IR (KBr): 3375, 1666, 1614, 1579, 1531, 1514, 1494, 1462, 1380 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) calcd for C<sub>32</sub>H<sub>40</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>SSi [M+H]<sup>+</sup>: 606.2458, found 606.2465.

### 化合物 37b

窒素雰囲気下、0 °C で **11b** (1.58 g, 2.20 mmol) の無水 THF (35.0 ml) 溶液に、TBAF (1.0 M solution in THF, 2.20 ml, 2.20 mmol) を加え、0 °C で 0.5 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、AcOEt 抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、MgSO<sub>4</sub> で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/AcOEt = 10/1) で精製し、**precursor 37b** (1.33 g, quant.) を得た。なお **precursor 37a** は既知化合物である。<sup>13b)</sup>



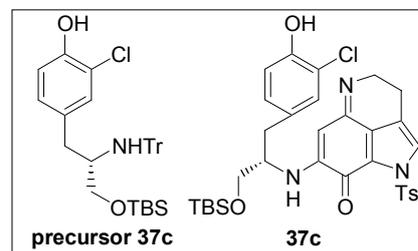
無色油状物:  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -0.13 (3H, s), -0.11 (3H, s), 0.85 (9H, s), 2.10 (1H, br s), 2.54-2.56 (3H, m), 2.69-2.74 (1H, m), 2.88 (1H, dd,  $J = 9.5, 3.0$  Hz), 5.40 (1H, br s), 6.83 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 6.87 (1H, dd,  $J = 8.5, 2.0$  Hz), 7.13 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.22-7.35 (9H, m), 7.56 (6H, d,  $J = 7.5$  Hz);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -5.5, -5.4, 18.1, 25.9, 37.6, 55.1, 62.3, 71.1, 109.7, 115.5, 126.3, 127.8, 128.7, 130.3, 132.9, 133.3, 147.1, 150.3; IR (KBr): 3520, 3325, 1595, 1495, 1470, 1450  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{BrNO}_2\text{Si}$  [ $M+\text{H}$ ] $^+$ : 602.2090, found 602.2075; *Anal.* calcd for  $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{BrNO}_2\text{Si}_2$ : C 67.76, H 6.69, N 2.32, Br 13.26; found C 68.11, H 6.79, N 2.29, Br 12.64.

窒素雰囲気下、室温で **precursor 37b** (312 mg, 0.518 mmol) に 0.1 M HCl/MeOH (5.2 ml) を加え、30 分間攪拌した。この反応液を **12** (145 mg, 0.407 mmol) の MeOH (1.0 ml) 溶液に滴下し、室温で 16 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{Et}_3\text{N} = 100/5/0.1$ ) で精製し、**37b** (150 mg, 54%) を得た。

赤色固体:  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0.01 (3H, s), 0.02 (3H, s), 0.90 (9H, s), 2.42 (3H, s), 2.74-2.81 (4H, m), 3.55-3.57 (1H, m), 3.58 (1H, dd,  $J = 10.0, 4.0$  Hz), 3.65 (1H, dd,  $J = 10.0, 4.0$  Hz), 3.98 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 5.51 (1H, s), 6.76 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.00 (1H, dd,  $J = 8.5, 2.0$  Hz), 7.29 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.39 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.66 (1H, s), 8.00 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : -5.4, -5.3, 19.1, 21.7, 26.4, 30.8, 36.1, 38.7, 47.7, 55.4, 66.5, 95.5, 110.8, 110.9, 117.3, 117.4, 119.7, 128.0, 129.8, 130.4, 130.9, 131.7, 131.8, 134.7, 134.8, 135.8, 147.6, 154.2; IR (KBr): 3370, 1665, 1610, 1580, 1550, 1535, 1495, 1460, 1445, 1380  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{BrN}_3\text{O}_5\text{SSi}$  [ $M+\text{H}$ ] $^+$ : 684.1563, found 684.1586.

### 化合物 37c

窒素雰囲気下、0 °C で **11c** (3.35 g, 4.98 mmol) の無水 THF (50.0 ml) 溶液に、TBAF (1.0 M solution in THF, 4.98 ml, 4.98 mmol) を加え、0 °C で 0.5 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、AcOEt 抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー ( $n\text{-hexane}/\text{AcOEt} = 10/1$ ) で精製し、**precursor 37c** (2.75 g, 99%) を得た。



無色油状物:  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -0.02 (3H, s), -0.01 (3H, s), 0.98 (9H, s), 2.23 (1H, br s), 2.60-2.68 (3H, m), 2.80-2.82 (1H, m), 3.00 (1H, dd,  $J = 9.3, 3.0$  Hz), 6.91-6.97 (2H, m), 7.08 (1H, s), 7.26-7.40 (9H, m), 7.66 (6H, d,  $J = 7.5$  Hz);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -5.4, 18.1, 25.9, 37.7, 55.1, 62.3, 71.1, 115.6, 119.3, 126.3, 127.8, 128.7, 129.6, 129.9, 132.9, 147.1, 149.4; IR (KBr): 3541, 3327, 3057, 3030, 2927, 2854, 1595, 1498, 1470, 1448  $\text{cm}^{-1}$ .

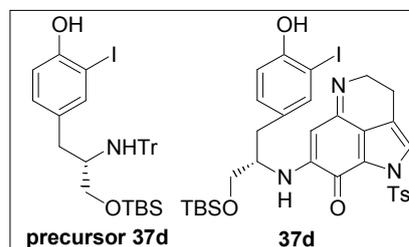
窒素雰囲気下、室温で **precursor 37c** (231 mg, 0.414 mmol) に 0.1 M HCl/MeOH (4.97 ml) を加え、30 分間攪拌した。この反応液を **12** (123 mg, 0.345 mmol) の MeOH (1.0 ml) 溶液に滴下し、室温で 16 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{Et}_3\text{N} = 100/5/0.1$ ) で精製し、**37c** (128 mg, 58%) を得た。

赤色固体:  $^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0.00 (6H, s), 0.91 (9H, s), 2.42 (3H, s), 2.61 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.77 (2H, t,  $J = 8.0$  Hz), 3.33-3.36 (1H, m), 3.64-3.67 (2H, m), 4.11-4.12 (2H, m), 5.57 (1H, s), 6.75 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 6.82 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.03 (1H, s), 7.32 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz), 7.51 (1H, s), 8.03 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -5.6, -5.5, 17.9, 18.2, 21.7, 25.8, 34.0, 48.1, 54.7, 61.3, 74.0, 86.1, 94.4, 107.4, 117.0, 117.9, 120.8, 122.7, 126.0, 126.3, 128.5, 128.8, 129.7, 130.0, 134.2, 145.9, 151.4, 156.0, 162.6, 166.8; IR (KBr): 3375, 3018, 2928, 2856,

1666, 1614, 1580, 1537, 1495, 1462, 1445, 1379  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{42}\text{H}_{43}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{SSi}$   $[M+H]^+$ : 640.2068, found 640.2095.

### 化合物 37d

窒素雰囲気下、 $0^\circ\text{C}$  で **11d** の無水 THF (50.0 ml) 溶液に、TBAF (1.0 M solution in THF, 4.98 ml, 4.98 mmol) を加え、0.5 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、AcOEt 抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/AcOEt = 10/1) で精製し、**precursor 37d** (2.75 g, 99%) を得た。



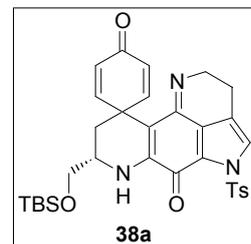
無色油状物:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -0.02 (3H, s), -0.01 (3H, s), 0.98 (9H, s), 2.47-2.56 (3H, m), 2.80 (1H, m), 3.00 (1H, dd,  $J = 9.3, 3.0$  Hz), 6.91-6.97 (2H, m), 7.08 (1H, s), 7.27-7.41 (9H, m), 7.66 (6H, d,  $J = 7.5$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -5.4, 18.1, 25.9, 37.4, 55.1, 62.2, 71.1, 85.3, 114.4, 126.3, 127.8, 128.7, 131.3, 133.8, 139.1, 147.1, 152.9; IR (KBr): 3541, 3327, 3057, 3030, 2927, 2854, 1595, 1498, 1470, 1448  $\text{cm}^{-1}$ .

窒素雰囲気下、室温で **precursor 37d** (171 mg, 0.264 mmol) に 0.1 M HCl/MeOH (3.17 ml) を加え、30 分間攪拌した。この反応液を **12** (78.4 mg, 0.200 mmol) の MeOH (0.50 ml) 溶液に滴下し、室温で 16 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{Et}_3\text{N} = 100/5/0.1$ ) で精製し、**37d** (71.7 mg, 49%) を得た。

赤色固体:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.01 (3H, s), 0.13 (3H, s), 0.85 (9H, s), 2.32 (3H, s), 2.63 (2H, d,  $J = 6.3$  Hz), 2.77 (2H, t,  $J = 8.1$  Hz), 3.37-3.40 (1H, m), 3.48-3.54 (2H, m), 4.03 (2H, t,  $J = 8.1$  Hz), 5.48 (1H, s), 6.79 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 6.89 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.28 (1H, s), 7.30 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.34 (1H, s), 8.00 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -5.5, -5.4, 18.0, 18.2, 18.8, 21.8, 23.9, 25.9, 45.4, 45.6, 53.7, 56.4, 62.0, 97.1, 107.6, 117.2, 118.0, 119.3, 126.5, 128.7, 128.9, 129.8, 130.6, 131.0, 135.4, 137.0, 139.2, 158.1, 164.5, 175.7, 186.2; IR (KBr): 3368, 2953, 2928, 2856, 1709, 1666, 1616, 1578, 1558, 1534, 1491, 1464, 1443, 1379  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{42}\text{H}_{43}\text{IN}_3\text{O}_5\text{SSi}$   $[M+H]^+$ : 732.1424, found 732.1416.

### 化合物 38a

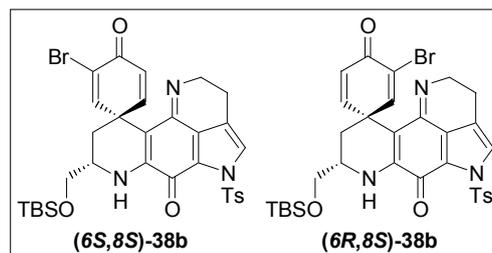
窒素雰囲気下、室温で **37a** (115 mg, 0.190 mmol) の  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$  (6.3 ml) 溶液に、PIFA (98.0 mg, 0.228 mmol) を加え、30 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/AcOEt/ $\text{Et}_3\text{N} = 100/50/0.1$ ) で精製し、**38a** (66.0 mg, 57%) を得た。



赤色固体:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -0.02 (3H, s), 0.02 (3H, s), 0.84 (9H, s), 1.41 (1H, d,  $J = 13.2$  Hz), 1.61 (1H, d,  $J = 13.2$  Hz), 2.33 (3H, s), 2.52 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.43-3.45 (2H, m), 3.63-3.75 (3H, m), 3.99 (1H, t,  $J = 7.2$  Hz), 5.99 (1H, br s), 6.12 (1H, dd,  $J = 9.9, 3.0$  Hz), 6.13 (1H, dd,  $J = 9.9, 3.0$  Hz), 6.80 (1H, dd,  $J = 9.9, 3.0$  Hz), 6.89 (1H, dd,  $J = 9.9, 3.0$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.35 (1H, s), 7.95 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -5.4, -5.3, 17.5, 18.3, 21.7, 25.7, 37.5, 40.8, 49.5, 66.3, 105.5, 118.5, 121.9, 125.8, 126.4, 127.5, 128.6, 129.7, 134.6, 141.9, 145.7, 152.9, 157.3, 168.7, 186.1; IR (KBr): 3394, 1660, 1620, 1595, 1574, 1524, 1460, 1435, 1379  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_5\text{SSi}$   $[M+H]^+$ : 604.2301, found 604.2323.

### 化合物 (6*S*,8*S*)-38b, (6*R*,8*S*)-38b

窒素雰囲気下、室温で **37b** (111 mg, 0.162 mmol) の CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH (10.0 ml) 溶液に、MK10 (50.0 mg) と PIFA (90.4 mg, 0.210 mmol) を加え、30 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/AcOEt/Et<sub>3</sub>N = 100/50/0.1) で精製し、**(6*S*,8*S*)-38b** (25.0 mg, 23%) と **(6*R*,8*S*)-38b** (24.2 mg, 22%) のジアステレオマーを得た。

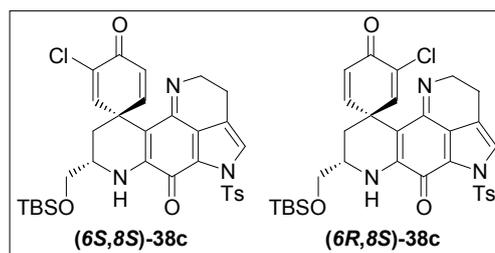


**(6*S*,8*S*)-38b**: 赤色固体: m.p. > 300 °C; [ $\alpha$ ]<sup>23.0</sup><sub>D</sub> +150 (c 0.460, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.10 (3H, s), 0.12 (3H, s), 0.94 (9H, s), 1.60 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 1.74 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 2.43 (3H, s), 2.62 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 3.52-3.55 (2H, m), 3.72-3.76 (1H, m), 3.85 (1H, dt, *J* = 18.0, 7.5 Hz), 4.09 (1H, dt, *J* = 18.0, 7.5 Hz), 6.09 (1H, br s), 6.29 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 6.98 (1H, dd, *J* = 10.0, 2.0 Hz), 7.28 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.32 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.45 (1H, s), 8.04 (2H, d, *J* = 8.5 Hz); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : -5.4, -5.3, 17.5, 18.4, 21.7, 25.9, 29.7, 36.7, 43.9, 49.7, 66.2, 104.2, 118.6, 122.0, 125.5, 125.9, 126.1, 126.5, 128.7, 129.7, 134.8, 142.1, 145.7, 152.2, 152.8, 157.1, 168.5, 179.0; UV/Vis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\lambda$ <sub>max</sub> = 487 (log  $\epsilon$  0.20), 330 (1.13), 234 (2.78) nm; IR (KBr): 3390, 1660, 1595, 1575, 1525, 1460, 1435, 1380 cm<sup>-1</sup>.

**(6*R*,8*S*)-38b**: 赤色固体: [ $\alpha$ ]<sup>25.0</sup><sub>D</sub> +108 (c 0.340, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.10 (3H, s), 0.12 (3H, s), 0.95 (9H, s), 1.58 (1H, d, *J* = 13.0 Hz), 1.73 (1H, d, *J* = 13.0 Hz), 2.43 (3H, s), 2.61 (2H, t, *J* = 7.0 Hz), 3.48-3.60 (2H, m), 3.74-3.86 (2H, m), 4.07 (1H, dt, *J* = 17.5, 7.0 Hz), 6.12 (1H, br s), 6.33 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 6.91 (1H, dd, *J* = 10.0, 2.5 Hz), 7.32 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.42 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 7.45 (1H, s), 8.03 (2H, d, *J* = 8.5 Hz); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : -5.4, -5.3, 17.5, 18.3, 21.7, 25.9, 29.6, 36.6, 44.0, 49.5, 66.1, 103.8, 118.5, 121.8, 123.8, 124.9, 125.5, 126.0, 128.6, 129.7, 134.5, 142.1, 145.8, 152.4, 152.8, 157.2, 168.3, 179.0; UV/Vis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\lambda$ <sub>max</sub> = 486 (log  $\epsilon$  0.22), 331 (1.22), 233 (2.69) nm; IR (KBr): 3390, 1660, 1595, 1575, 1525, 1460, 1435, 1380 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) calcd for C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>SSi [*M*+H]<sup>+</sup> 682.1407, found 682.1413.

### 化合物 (6*S*,8*S*)-38c, (6*R*,8*S*)-38c

窒素雰囲気下、室温で **37c** (106 mg, 0.165 mmol) の CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH (5.5 ml) 溶液に、PIFA (85.1 mg, 0.198 mmol) を加え、30 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/AcOEt/Et<sub>3</sub>N = 100/50/0.1) で精製し、**(6*S*,8*S*)-38c** (24.7 mg, 24%) と **(6*R*,8*S*)-38c** (18.2 mg, 17%) のジアステレオマーを得た。

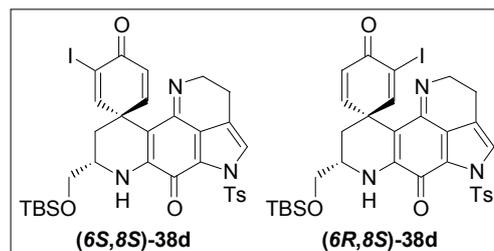


**(6*S*,8*S*)-38c**: 赤色固体: m.p. > 300 °C; [ $\alpha$ ]<sup>26.3</sup><sub>D</sub> +225 (c 1.84, MeOH); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.01 (3H, s), 0.02 (3H, s), 0.84 (9H, s), 1.46-1.65 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.52 (2H, t, *J* = 7.3 Hz), 3.38-3.45 (2H, m), 3.64-3.76 (2H, m), 3.97-4.04 (1H, m), 6.19 (1H, d, *J* = 9.9 Hz), 6.88 (1H, dd, *J* = 9.9, 2.7 Hz), 6.93 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 7.22 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.36 (1H, s), 7.72 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.94 (1H, d, *J* = 8.4 Hz); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : -5.4, 17.5, 18.3, 21.7, 25.9, 36.6, 41.8, 42.9, 48.1, 49.5, 53.4, 66.1, 118.5, 121.8, 125.4, 126.1, 126.3, 128.6, 129.7, 130.2, 134.5, 145.8, 152.5, 153.2, 168.4, 179.3; IR (KBr): 3387, 3153, 2928, 1798, 1660, 1597, 1574, 1528, 1460, 1379 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) calcd for C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>SSi [*M*+H]<sup>+</sup>: 638.1912, found 638.1909.

**(6R,8S)-38c**: 赤色固体:  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.00 (3H, s), 0.02 (3H, s), 0.84 (9H, s), 1.45-1.62 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.52 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 3.40-3.46 (2H, m), 3.64-3.73 (2H, m), 3.94-3.41 (1H, m), 5.27 (1H, br s), 6.24 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 6.82 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 7.06 (1H, s), 7.23 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.36 (1H, s), 7.93 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -5.4, -5.4, 17.5, 18.3, 21.7, 25.9, 36.9, 43.0, 49.4, 53.4, 66.1, 77.2, 125.4, 126.4, 128.6, 129.6, 129.7, 133.0, 134.6, 142.1, 143.5, 145.8, 148.2, 157.2, 179.2; IR (KBr): 3393, 3153, 2955, 2930, 2856, 1661, 1595, 1574, 1529, 1462, 1379  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{SSi}$  [ $M+\text{H}$ ] $^+$ : 638.1912, found 638.1926.

#### 化合物 (6S,8S)-38d, (6R,8S)-38d

窒素雰囲気下、室温で **37d** (88.4 mg, 0.121 mmol) の  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$  (4.0 ml) 溶液に、PIFA (63.3 mg, 0.145 mmol) を加え、30 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー ( $n\text{-hexane}/\text{AcOEt}/\text{Et}_3\text{N} = 100/50/0.1$ ) で精製し、**(6S,8S)-38d** (21.8 mg, 25%) と **(6R,8S)-38d** (10.8 mg, 12%) のジアステレオマーを得た。

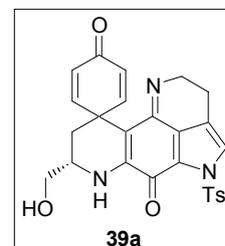


**(6S,8S)-38d**: 赤色固体:  $[\alpha]_{\text{D}}^{27.4} -164$  (c 4.50, MeOH);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -0.23 (3H, s), 0.21 (3H, s), 0.84 (9H, s), 1.36-1.68 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.53 (2H, t,  $J = 7.1$  Hz), 3.38-3.49 (2H, m), 3.63-3.82 (2H, m), 3.94-4.04 (1H, m), 5.99 (1H, br s), 6.19 (1H, d,  $J = 9.7$  Hz), 6.90 (1H, dd,  $J = 9.7, 2.6$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 7.36 (1H, s), 7.49 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 7.94 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz);  $^{13}\text{C NMR}$  (67.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -5.3, -5.2, 17.6, 18.4, 21.6, 21.8, 24.7, 25.9, 29.7, 36.7, 45.1, 49.6, 66.1, 104.0, 118.5, 121.7, 123.2, 124.1, 125.5, 126.0, 126.3, 128.5, 129.5, 129.6, 129.7, 134.4, 139.0, 143.3, 145.6, 152.7, 157.2, 160.1, 168.1, 179.5; IR (KBr): 3395, 2928, 2856, 1659, 1574, 1529, 1461  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{IN}_3\text{O}_5\text{SSi}$  [ $M+\text{H}$ ] $^+$ : 730.1268, found 730.1266.

**(6R,8S)-38d**: 赤色固体:  $^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.03 (3H, s), 0.06 (3H, s), 0.88 (9H, s), 1.60-1.65 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.55 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 3.43-3.46 (2H, m), 3.66-3.77 (2H, m), 3.97-4.04 (1H, m), 6.05 (1H, br s), 6.26 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 6.87 (1H, dd,  $J = 9.6, 2.5$  Hz), 7.25 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.38 (1H, s), 7.69 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz), 7.96 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz);  $^{13}\text{C NMR}$  (67.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -5.2 (2C), 17.7, 18.4, 21.8, 24.7, 26.0, 29.8, 36.7, 45.1, 49.4, 49.6, 66.1, 104.1, 118.5, 121.8, 123.3, 125.5, 126.0, 126.3, 128.6, 129.2, 129.6, 129.8, 134.4, 143.4, 145.7, 152.7, 157.1, 160.0, 168.1, 179.5; IR (KBr): 3391, 3153, 2928, 2856, 1794, 1655, 1575, 1528, 1462, 1382  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{IN}_3\text{O}_5\text{SSi}$  [ $M+\text{H}$ ] $^+$ : 730.1268, found 730.1284.

#### 化合物 39a

窒素雰囲気下、0 °C で **38a** (50.1 mg, 0.0829 mmol) の無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.5 ml) 溶液に、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (0.100 ml, 0.780 mmol) を加え、0 °C から室温まで自然昇温させながら 7 時間攪拌した。反応液に  $\text{NaHCO}_3$  を加え、綿栓濾過後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{Et}_3\text{N} = 100/5/0.1$ ) で精製し、**39a** (35.3 mg, 87%) を得た。

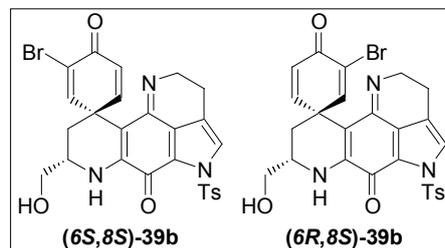


赤色固体:  $^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 1.53 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 1.81 (1H, t,  $J = 12.0$  Hz), 2.64 (3H, s), 2.83 (2H, m), 3.57-3.82 (4H, m), 4.32 (1H, m), 6.06 (2H, dd,  $J = 10.2, 2.2$  Hz), 6.96 (1H, dd,  $J = 10.2, 2.2$  Hz), 7.47 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.63 (1H, s), 8.06 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 18.0, 21.5, 38.4, 41.6, 50.4, 65.5, 111.9, 119.6, 122.5, 126.8, 127.3, 127.8, 129.4, 130.7, 135.6, 140.0, 147.0, 153.8, 158.0, 169.4,

185.6; IR (KBr): 3305, 1659, 1614, 1595, 1573, 1525, 1487, 1461, 1375  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 490.1437, found 490.1429.

#### 化合物 (6*S*,8*S*)-39b, (6*R*,8*S*)-39b

窒素雰囲気下、0 °C で(6*S*,8*S*)/(6*R*,8*S*)-38b (45.1 mg, 0.0661 mmol) の無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5.0 ml) 溶液に、 $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$  (0.130 ml, 1.04 mmol) を加え、0 °C から室温まで自然昇温させながら 7 時間攪拌した。反応液に  $\text{NaHCO}_3$  を加え、綿栓濾過後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{Et}_3\text{N} = 100/5/0.1$ ) で精製し、(6*S*,8*S*)-39b, (6*R*,8*S*)-39b (33.7 mg, 90%) のジアステレオ混合物を得た。各種スペクトルデータは、二種のジアステレオマーを分離して得た。

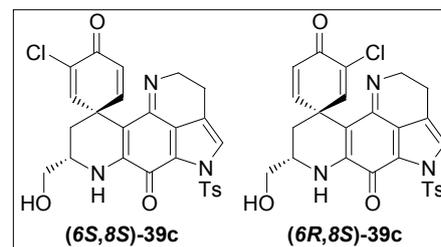


(6*S*,8*S*)-39b: 赤色固体: m.p. > 300 °C;  $[\alpha]^{24.9}_{\text{D}} +182$  (c 0.133,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 1.65 (1H, d,  $J = 12$  Hz), 1.91 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 2.43 (3H, s), 2.65 (2H, dd,  $J = 8.0, 7.0$  Hz), 3.56 (1H, dd,  $J = 10.0, 7.5$  Hz), 3.59-3.68 (1H, m), 3.71-3.84 (1H, m), 3.84-3.87 (1H, m), 4.05-4.08 (1H, m), 6.17 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz), 6.25 (1H, br s), 7.22 (1H, dd,  $J = 9.5, 2.5$  Hz), 7.46 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz), 7.47 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.64 (1H, s), 8.06 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 18.0, 21.6, 28.8, 37.2, 45.0, 50.4, 65.3, 105.0, 119.6, 122.2, 122.6, 126.9, 127.5, 128.2, 129.4, 130.2, 130.3, 130.7, 135.7, 143.2, 147.1, 154.1, 158.6, 169.3, 178.8; UV/Vis ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )  $\lambda_{\text{max}} = 486$  (log  $\epsilon$  0.16), 330 (1.00), 230 (2.80) nm; IR (KBr): 3390, 1660, 1570, 1525, 1485, 1460, 1375  $\text{cm}^{-1}$ .

(6*R*,8*S*)-39b: 赤色固体:  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 1.68 (1H, d,  $J = 13.0$  Hz), 1.87 (1H, d,  $J = 13.0$  Hz), 2.43 (3H, s), 2.60-2.68 (2H, m), 3.52-3.73 (2H, m), 3.75-3.86 (2H, m), 4.04-4.05 (1H, m), 4.35 (1H, br s), 6.21 (1H, d,  $J = 10.0$  Hz), 6.25 (1H, br s), 7.06 (1H, dd,  $J = 10.0, 2.5$  Hz), 7.47 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.65 (1H, s), 7.71 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz), 8.06 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 18.0, 21.5, 28.9, 37.5, 45.1, 50.2, 65.3, 104.8, 119.6, 122.5, 123.9, 125.2, 126.3, 127.4, 129.4, 130.7, 130.7, 135.6, 143.3, 147.0, 153.8, 154.2, 158.7, 169.2, 178.7; IR (KBr): 3385, 3130, 1660, 1650, 1595, 1575, 1525, 1485, 1460, 1375  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{BrN}_3\text{O}_5\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 568.0542, found 568.0526.

#### 化合物 (6*S*,8*S*)-39c, (6*R*,8*S*)-39c

窒素雰囲気下、0 °C で(6*S*,8*S*)/(6*R*,8*S*)-38c (28.6 mg, 0.0473 mmol) の無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.4 ml) 溶液に、 $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$  (0.0600 ml, 0.473 mmol) を加え、0 °C から室温まで自然昇温させながら 7 時間攪拌した。反応液に  $\text{NaHCO}_3$  を加え、綿栓濾過後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{Et}_3\text{N} = 100/5/0.1$ ) で精製し、(6*S*,8*S*)-39c, (6*R*,8*S*)-39c (14.5 mg, 62%) のジアステレオ混合物を得た。各種スペクトルデータは、二種のジアステレオマーを分離して得た。



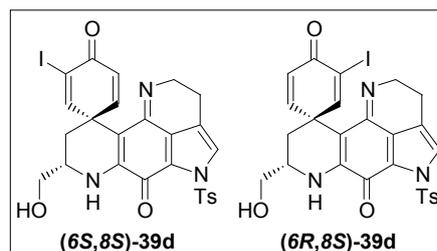
(6*S*,8*S*)-39c: 赤色固体:  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.55 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 1.79 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 2.36 (3H, s), 2.57-2.62 (2H, m), 3.54-3.56 (2H, m), 3.78-3.83 (2H, m), 4.00-4.03 (1H, m), 6.03 (1H, br s), 6.22 (1H, d,  $J = 9.9$  Hz), 6.92 (1H, dd,  $J = 9.9, 2.4$  Hz), 6.98 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 7.27 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.40 (1H, s), 7.95 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz);  $^{13}\text{C NMR}$  (67.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 17.8, 21.7, 28.9, 29.6, 38.6, 44.2, 49.4, 59.6, 68.1, 77.2, 80.1, 118.6, 122.0,

123.3, 125.4, 126.0, 128.5, 129.8, 134.5, 145.9, 152.5, 157.4, 168.3, 191.2; IR (KBr): 3389, 2930, 1713, 1661, 1595, 1573, 1529, 1485, 1462, 1377  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 524.1047, found 524.1066.

**(6R,8S)-39c**: 赤色固体:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.56-1.57 (1H, m), 1.80-1.84 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.57-2.62 (2H, m), 3.54-3.59 (2H, m), 3.79-3.85 (2H, m), 3.98-4.01 (1H, m), 4.72 (1H, br s), 6.29 (1H, d,  $J = 9.9$  Hz), 6.86 (1H, d,  $J = 9.9$  Hz), 7.10 (1H, s), 7.27 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.41 (1H, s), 7.95 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 18.0, 21.5, 37.6, 39.8, 42.4, 44.0, 47.9, 50.2, 65.2, 119.6, 125.8, 127.4, 129.4, 130.7, 131.7, 135.6, 147.0, 150.0, 158.7, 169.3, 178.9; IR (KBr): 3385, 3130, 1660, 1650, 1595, 1575, 1525, 1485, 1460, 1375  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 524.1047, found 524.1060.

#### 化合物 **(6S,8S)-39d**, **(6R,8S)-39d**

窒素雰囲気下、 $0^\circ\text{C}$  で **(6S,8S)/(6R,8S)-38d** (32.7 mg, 0.0448 mmol) の無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.2 ml) 溶液に、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (0.0560 ml, 0.448 mmol) を加え、 $0^\circ\text{C}$  から室温まで自然昇温させながら 7 時間攪拌した。反応液に  $\text{NaHCO}_3$  を加え、綿栓濾過後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{Et}_3\text{N} = 100/5/0.1$ ) で精製し、**(6S,8S)-39d**, **(6R,8S)-39d** (21.2 mg, 77%) のジアステレオ混合物を得た。各種スペクトルデータは、二種のジアステレオマーを分離して得た。

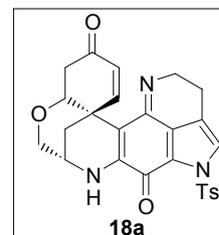


**(6S,8S)-39d**: 赤色固体:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.65 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 1.78 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 2.36 (3H, s), 2.58 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.54-3.57 (2H, m), 3.79-3.85 (2H, m), 4.00-4.05 (1H, m), 6.23 (1H, d,  $J = 9.7$  Hz), 6.94 (1H, dd,  $J = 9.7, 2.6$  Hz), 7.27 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.41 (1H, s), 7.53 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 7.96 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 18.0, 21.6, 37.1, 45.9, 50.0, 50.4, 65.4, 65.5, 119.6, 122.6, 124.3, 126.2, 127.4, 129.4, 130.2, 130.7, 135.6, 147.0, 153.8, 154.2, 166.4, 169.2, 179.7; IR (KBr): 3387, 2925, 2853, 1794, 1655, 1572, 1528, 1460, 1379  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 616.0403, found 616.0403.

**(6R,8S)-39d**: 赤色固体:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.93-1.98 (1H, m), 2.15-2.22 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.53-2.62 (2H, m), 3.51-3.55 (3H, m), 3.79-3.84 (2H, m), 6.30 (1H, d,  $J = 9.8$  Hz), 6.90 (1H, d,  $J = 9.8$  Hz), 7.23 (1H, s), 7.28 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.71 (1H, s), 7.95 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ : 18.0, 21.6, 37.6, 46.2, 46.7, 50.3, 50.4, 65.3, 104.2, 119.6, 123.5, 127.4, 128.3, 129.4, 130.2, 130.7, 131.3, 147.0, 153.9, 158.9, 162.1, 169.3; IR (KBr): 3370, 2924, 1655, 1574, 1528, 1458, 1377  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 616.0403, found 616.0413.

#### Discorhabdin oxa analogue (**18a**)

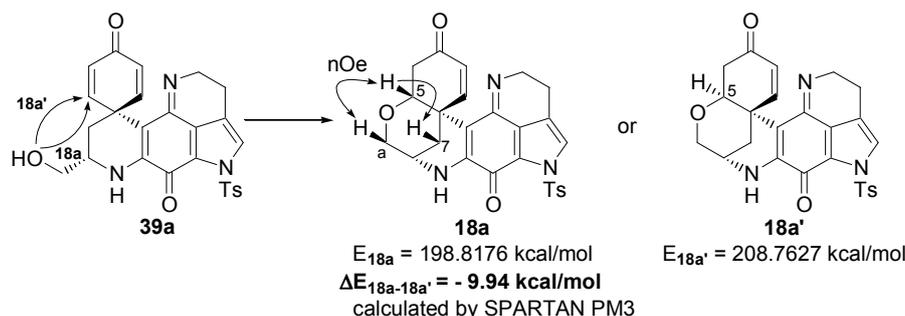
窒素雰囲気下、 $0^\circ\text{C}$  で **39a** (35.3 mg, 0.0721 mmol) の無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.6 ml) 溶液に、30%  $\text{HBr}-\text{AcOH}$  (0.0670 ml) を加え、 $0^\circ\text{C}$  から室温まで自然昇温させながら 18 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー ( $n$ -hexane/ $\text{AcOEt} = 1/1$ ) で精製し、**18a** (23.5 mg, 66%) を得た。



赤色固体: m.p.  $> 300^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_D^{26.5} +956$  (c 0.541, MeOH);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.69 (1H, d,  $J = 12.9$  Hz), 1.92 (1H, d,  $J = 12.9$  Hz), 2.34 (3H, s), 2.53-2.58 (3H, m), 2.84 (1H, dd,  $J = 16.8, 12.9$  Hz), 3.55 (1H, s), 3.73-3.79 (2H, m), 4.15 (1H, dd,  $J = 16.8, 6.0$  Hz), 4.28 (1H, dd,  $J = 9.6, 6.0$  Hz), 5.85 (1H, s), 5.89 (1H, d,  $J = 10.2$  Hz), 7.03 (1H, d,  $J = 10.2$  Hz); IR (KBr): 3370, 2924, 1655, 1574, 1528, 1458, 1377  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 616.0403, found 616.0413.

= 10.2 Hz), 7.25 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.40 (1H, s), 7.95 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 17.8, 21.7, 27.9, 36.5, 37.5, 44.0, 44.5, 49.5, 53.4, 68.0, 75.0, 118.6, 122.1, 124.8, 125.5, 126.7, 128.6, 129.7, 134.6, 145.8, 148.3, 152.7, 157.6, 168.5, 174.9, 197.5; IR (KBr): 3392, 2941, 2842, 1660, 1595, 1569, 1523, 1488, 1458  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$   $[M+H]^+$ : 490.1437, found 490.1439.

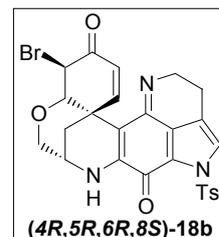
Discorhabdin oxa analogue (**18a**) の5位の立体は、nOe 実験およびエネルギー計算によって決定した。まず、nOe 実験より5位とa位および5位と7位のプロトンの相関が見られた。さらにエネルギー計算より**18a**と**18a'**の安定性の差が9.94 kcal/molと非常に大きな値であった。以上より、本生成物は**18a**に示す立体であると決定した。なお本反応における生成物は単一であった (Scheme 39)。



**Scheme 39. Determination of Absolute Configuration of Discorhabdin Oxa Analogue (**18a**)**

#### Discorhabdin oxa analogue ((*4R,5R,6R,8S*)-**18b**)

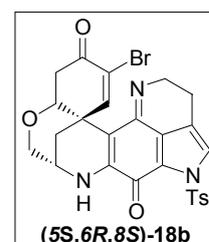
窒素雰囲気下、 $0^\circ\text{C}$  で (**6S,8S**)-**39b** (24.2 mg, 0.0426 mmol) の無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.7 ml) 溶液に、30% HBr-AcOH (0.0400 ml) を加え、 $0^\circ\text{C}$  から室温まで自然昇温させながら36時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/AcOEt = 1/1) で精製し、(*4R,5R,6R,8S*)-**18b** (19.4 mg, 80%) を得た。



赤色固体:  $[\alpha]_D^{26.2} -28.6$  (c 0.281,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.85 (1H, d,  $J = 12.5$  Hz), 1.94 (1H, d,  $J = 12.5$  Hz), 2.40 (3H, s), 2.64 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 3.67 (1H, m), 3.69-3.87 (2H, m), 3.83-3.85 (2H, m), 4.12 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 4.22 (1H, d,  $J = 12.5$  Hz), 5.06 (1H, d,  $J = 12.5$  Hz), 5.95 (1H, br s), 6.07 (1H, d,  $J = 10.0$  Hz), 7.12 (1H, d,  $J = 10.0$  Hz), 7.31 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.46 (1H, s), 7.98 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 17.8, 21.7, 28.9, 38.9, 44.3, 49.5, 52.3, 68.0, 80.2, 108.5, 118.6, 122.1, 123.0, 125.4, 126.0, 128.6, 129.8, 134.6, 143.7, 145.9, 152.5, 157.4, 168.4, 190.7; IR (KBr): 3391, 2926, 2851, 1661, 1572, 1524, 1487, 1460  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{BrN}_3\text{O}_5\text{S}$   $[M+H]^+$ : 568.0541, found 568.0549.

#### Discorhabdin oxa analogue ((*5S,6R,8S*)-**18b**)

窒素雰囲気下、 $0^\circ\text{C}$  で (**6R,8S**)-**39b** (9.10 mg, 0.0160 mmol) の無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 ml) 溶液に、30% HBr-AcOH (0.0150 ml) を加え、 $0^\circ\text{C}$  から室温まで自然昇温させながら41時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/AcOEt = 1/1) で精製し、(*5S,6R,8S*)-**18b** (5.70 mg, 63%) を得た。

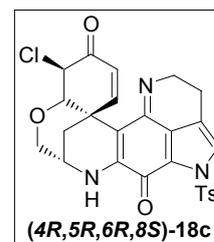


赤色固体:  $[\alpha]_D^{27.2} -49.8$  (c 0.227,  $\text{CHCl}_3$ );  $[\alpha]_D^{27.6} -1066$  (c 0.478, MeOH);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.83 (1H, d,  $J = 12.5$  Hz), 2.06 (1H, d,  $J = 12.5$  Hz), 2.42 (3H, s), 2.68 (2H, dd,  $J = 8.5, 1.5$  Hz), 2.85 (1H, dd,  $J = 16.5, 5.5$  Hz),

3.03 (1H, dd,  $J = 16.5, 13.0$  Hz), 3.64-3.66 (1H, m), 3.74 (1H, d,  $J = 13.0$  Hz), 3.80-3.89 (2H, m), 4.26-4.29 (1H, m), 4.34 (1H, dd,  $J = 11.5, 5.5$  Hz), 5.89 (1H, d,  $J = 4.0$  Hz), 7.33 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.49 (1H, s), 7.51 (1H, s), 8.02 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 17.8, 21.7, 27.2, 37.4, 39.2, 44.3, 49.7, 68.1, 74.4, 108.5, 118.5, 119.1, 122.0, 125.3, 125.9, 128.5, 128.6, 129.7, 129.8, 134.5, 143.3, 145.9, 152.3, 157.9, 168.4, 190.2; IR (KBr): 3393, 2926, 1682, 1659, 1595, 1572, 1524, 1493, 1460  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{S}$  [ $M+H$ ] $^+$ : 568.0542, found 568.0556.

#### Discorhabdin oxa analogue ((4*R*,5*R*,6*R*,8*S*)-18c)

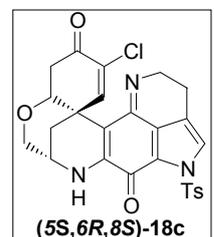
窒素雰囲気下、0 °C で(6*S*,8*S*)-39c (4.90 mg, 0.00935 mmol) の無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.47 ml) 溶液に、30% HBr-AcOH (7.00  $\mu\text{l}$ ) を加え、0 °C から室温まで自然昇温させながら 36 時間撹拌した。反応液に飽和重曹水を加え、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー ( $n$ -hexane/AcOEt = 1/1) で精製し、(4*R*,5*R*,6*R*,8*S*)-18c (3.50 mg, 71%) を得た。



赤色固体:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.91 (1H, d,  $J = 12.9$  Hz), 2.34 (1H, dd,  $J = 12.9, 2.1$  Hz), 2.44 (3H, s), 2.85-2.99 (2H, m), 3.67-4.15 (7H, m), 5.48 (1H, br s), 6.36 (1H, d,  $J = 10.6$  Hz), 7.06 (1H, d,  $J = 10.6$  Hz), 7.45 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.91 (1H, s), 8.09 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 17.8, 21.7, 28.9, 29.6, 38.6, 44.2, 49.4, 59.6, 68.1, 77.2, 80.1, 118.6, 122.0, 123.3, 125.4, 126.0, 129.8, 134.5, 145.9, 152.5, 157.4, 168.3, 191.2; IR (KBr): 3395, 2928, 2853, 1682, 1658, 1574, 1526, 1487, 1462, 1379  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$  [ $M+H$ ] $^+$ : 524.1047, found 524.1057.

#### Discorhabdin oxa analogue ((5*S*,6*R*,8*S*)-18c)

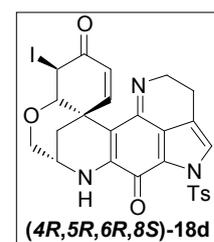
窒素雰囲気下、0 °C で(6*R*,8*S*)-39c (4.20 mg, 0.00801 mmol) の無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.4 ml) 溶液に、30% HBr-AcOH (6.00  $\mu\text{l}$ ) を加え、0 °C から室温まで自然昇温させながら 41 時間撹拌した。反応液に飽和重曹水を加え、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー ( $n$ -hexane/AcOEt = 1/1) で精製し、(5*S*,6*R*,8*S*)-18c (2.40 mg, 57%) を得た。



赤色固体:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.87 (1H, d,  $J = 13.5$  Hz), 2.38 (1H, dd,  $J = 13.5, 2.1$  Hz), 2.44 (3H, s), 2.78 (1H, dd,  $J = 16.8, 4.8$  Hz), 2.93-2.99 (2H, m), 3.36 (1H, dd,  $J = 16.8, 13.2$  Hz), 3.65-4.02 (5H, m), 4.32 (1H, dd,  $J = 13.2, 5.3$  Hz), 7.22 (1H, s), 7.45 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.91 (1H, s), 8.09 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 17.8, 21.7, 27.5, 29.7, 30.9, 37.7, 38.2, 44.3, 49.7, 68.2, 74.5, 118.6, 122.0, 125.9, 128.6, 129.8, 134.5, 140.8, 145.9, 152.4, 153.7, 174.9, 190.2; IR (KBr): 3400, 2928, 2853, 1682, 1659, 1595, 1574, 1526, 1489, 1462, 1377  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$  [ $M+H$ ] $^+$ : 524.1047, found 524.1071.

#### Discorhabdin oxa analogue ((4*R*,5*R*,6*R*,8*S*)-18d)

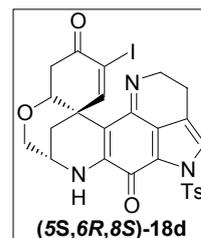
窒素雰囲気下、0 °C で(6*S*,8*S*)-39d (3.70 mg, 0.00601 mmol) の無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.3 ml) 溶液に、30% HBr-AcOH (9.00  $\mu\text{l}$ ) を加え、0 °C から室温まで自然昇温させながら 36 時間撹拌した。反応液に飽和重曹水を加え、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー ( $n$ -hexane/AcOEt = 1/1) で精製し、(4*R*,5*R*,6*R*,8*S*)-18d (2.80 mg, 76%) を得た。



赤色固体:  $[\alpha]_D^{21.0} +96.8$  (c 0.322,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.78 (1H, d,  $J = 13.0$  Hz), 2.00 (1H, d,  $J = 13.0$  Hz), 2.43 (3H, s), 2.61-2.70 (2H, m), 2.92 (1H, dd,  $J = 16.8, 13.0$  Hz), 3.61 (1H, s), 3.73 (1H, d,  $J = 12.5$  Hz), 3.80-3.84 (1H, m), 3.88 (1H, d,  $J = 12.5$  Hz), 4.23 (1H, dt,  $J = 17.5, 6.0$  Hz), 4.36 (1H, dd,  $J = 13.0, 5.5$  Hz), 5.89 (1H, br s), 5.97 (1H, d,  $J = 10.0$  Hz), 7.11 (1H, d,  $J = 10.0$  Hz), 7.33 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.48 (1H, s), 8.03 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 17.9, 21.7, 28.1, 36.6, 37.6, 44.5, 49.6, 68.1, 75.1, 109.4, 118.6, 122.2, 124.9, 125.5, 125.7, 128.7, 129.8, 134.7, 143.5, 145.8, 152.8, 157.6, 168.6, 198.5; IR (KBr): 2928, 2853, 2359, 2341, 2253, 1659, 1570, 1523, 1489, 1458; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 524.1047, found 524.1071.

#### Discorhabdin oxa analogue ((5*S*,6*R*,8*S*)-18d)

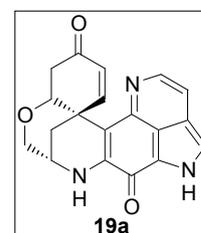
窒素雰囲気下、0 °C で (**6*R*,8*S*)-39d** (2.10 mg, 0.0341 mmol) の無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.17 ml) 溶液に、30% HBr-AcOH (3.00  $\mu\text{l}$ ) を加え、0 °C から室温まで自然昇温させながら 41 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/AcOEt = 1/1) で精製し、(**5*S*,6*R*,8*S*)-18d** (1.40 mg, 67%) を得た。



赤色固体: m.p. > 300 °C;  $[\alpha]_D^{22.0} -76.0$  (c 0.626,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.79 (1H, d,  $J = 12.8$  Hz), 2.04 (1H, d,  $J = 12.8$  Hz), 2.41 (3H, s), 2.67 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.88 (1H, dd,  $J = 16.5, 6.0$  Hz), 3.01 (1H, dd,  $J = 16.8, 13.0$  Hz), 3.61 (1H, s), 3.72 (1H, d,  $J = 12.4$  Hz), 3.82-3.99 (2H, m), 4.25 (1H, dt,  $J = 18.0, 6.5$  Hz), 4.31 (1H, dd,  $J = 12.5, 5.0$  Hz), 5.85 (1H, br s), 7.32 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.47 (1H, s), 7.74 (1H, s), 8.01 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 17.8, 21.7, 27.1, 29.7, 36.3, 44.4, 49.8, 63.4, 68.2, 74.8, 98.4, 102.1, 118.5, 124.4, 125.9, 128.7, 129.8, 129.8, 145.8, 152.3, 154.1, 154.3, 165.5, 168.4, 185.0, 191.4; IR (KBr): 3018, 1710, 1659, 1526, 1487, 1460; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 524.1047, found 524.1071.

#### Discorhabdin oxa-aromatic analogue (19a)

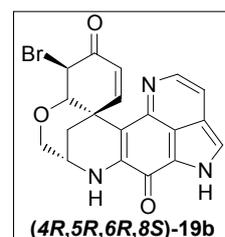
窒素雰囲気下、室温で、**18a** (19.5 mg, 0.0397 mmol) の無水 DMF (0.68 ml) 溶液に、 $\text{NaN}_3$  (0.250 mg, 0.00397 mmol) を加え、70 °C で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、AcOEt 抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 20/1$ ) で精製し、**19a** (9.19 mg, 69%) を得た。



赤色固体: m.p. > 300 °C;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.82 (1H, d,  $J = 12.9$  Hz), 2.19 (1H, d,  $J = 12.9$  Hz), 2.47 (1H, dd,  $J = 16.5, 4.8$  Hz), 3.15 (1H, d,  $J = 16.5$  Hz), 3.68-3.74 (2H, m), 3.94 (1H, d,  $J = 11.7$  Hz), 4.32 (1H, dd,  $J = 13.2, 4.8$  Hz), 5.99 (1H, d,  $J = 9.9$  Hz), 7.32 (1H, d,  $J = 6.0$  Hz), 7.36 (1H, d,  $J = 9.9$  Hz), 7.91 (1H, s), 8.11 (1H, d,  $J = 6.0$  Hz);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 29.7, 38.4, 40.1, 64.4, 68.2, 76.3, 107.7, 114.2, 119.7, 119.9, 128.2, 130.1, 134.4, 144.9, 145.6, 152.7, 152.9, 167.5, 202.1.

#### Discorhabdin oxa-aromatic analogue (4*R*,5*R*,6*R*,8*S*)-19b)

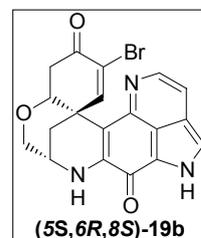
窒素雰囲気下、室温で、(**4*R*,5*R*,6*R*,8*S*)-18b** (20.8 mg, 0.0366 mmol) の無水 DMF (0.063 ml) 溶液に、 $\text{NaN}_3$  (0.248 mg, 0.00382 mmol) を加え、70 °C で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、AcOEt 抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 20/1$ ) で精製し、(**4*R*,5*R*,6*S*,8*S*)-19b** (8.15 mg, 54%) を得た。



赤色固体:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.10 (1H, d,  $J = 11.7$  Hz), 2.29 (1H, d,  $J = 11.7$  Hz), 2.79-2.82 (2H, m), 4.01-4.06 (1H, m), 4.14 (1H, d,  $J = 10.4$  Hz), 4.57 (1H, d,  $J = 10.4$  Hz), 5.97 (1H, s), 6.56 (1H, d,  $J = 9.7$  Hz), 6.57 (1H, br s), 7.04 (1H, d,  $J = 9.7$  Hz), 7.34 (1H, d,  $J = 5.8$  Hz), 7.90 (1H, s), 8.31 (1H, d,  $J = 5.8$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 26.0, 30.0, 35.5, 42.7, 57.7, 72.8, 80.6, 101.9, 114.9, 117.2, 117.3, 117.7, 119.3, 124.2, 132.5, 170.7, 178.1, 190.6, 191.8; IR (KBr): 2924, 1651, 1601, 1531, 1548, 1454  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Discorhabdin oxa-aromatic analogue ((5*S*,6*R*,8*S*)-19b)

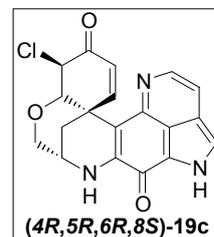
窒素雰囲気下、室温で、(5*S*,6*R*,8*S*)-18b (14.0 mg, 0.0246 mmol) の無水 DMF (0.042 ml) 溶液に、 $\text{NaN}_3$  (0.205 mg, 0.00315 mmol) を加え、70 °C で1時間攪拌した。反応液に水を加え、AcOEt 抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 20/1$ ) で精製し、(5*S*,6*R*,8*S*)-19b (5.07 mg, 50%) を得た。



赤色固体: m.p. >300 °C;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.10 (1H, d,  $J = 12.8$  Hz), 2.25 (1H, d,  $J = 12.8$  Hz), 2.97-3.00 (1H, m), 3.15-3.23 (1H, m), 3.86-4.05 (2H, m), 4.45-4.59 (1H, m), 5.23-5.30 (1H, m), 6.32 (1H, br s), 7.26-7.49 (2H, m), 7.87-7.94 (2H, m), 8.41 (1H, d,  $J = 5.9$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 27.4, 29.1, 39.7, 40.0, 52.4, 80.8, 110.6, 112.3, 118.0, 123.6, 125.0, 129.2, 142.9, 143.3, 146.2, 158.6, 165.3, 190.5, 191.0; IR (KBr): 3057, 2930, 2856, 1682, 1645, 1599, 1535, 1504, 1485, 1461  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{BrN}_3\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 412.0297, found 412.0293.

#### Discorhabdin oxa-aromatic analogue ((4*R*,5*R*,6*R*,8*S*)-19c)

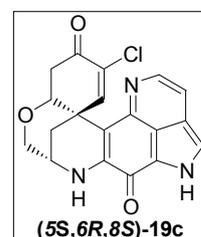
窒素雰囲気下、室温で、(4*R*,5*R*,6*R*,8*S*)-18c (12.1 mg, 0.0231 mmol) の無水 DMF (0.040 ml) 溶液に、 $\text{NaN}_3$  (0.131 mg, 0.00202 mmol) を加え、70 °C で1時間攪拌した。反応液に水を加え、AcOEt 抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 20/1$ ) で精製し、(4*R*,5*R*,6*R*,8*S*)-19c (4.08 mg, 48%) を得た。



赤色固体:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.14-2.22 (2H, m), 3.89-3.96 (1H, m), 4.01-4.04 (2H, m), 4.36 (1H, d,  $J = 12.3$  Hz), 5.07 (1H, d,  $J = 12.3$  Hz), 6.30 (1H, d,  $J = 10.2$  Hz), 6.32 (1H, br s), 7.37 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz), 7.47 (1H, d,  $J = 10.2$  Hz), 7.91 (1H, s), 8.33 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz).

#### Discorhabdin oxa-aromatic analogue ((5*S*,6*R*,8*S*)-19c)

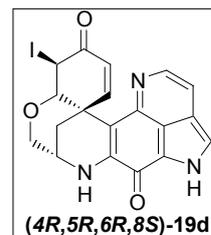
窒素雰囲気下、室温で、(5*S*,6*R*,8*S*)-18c (10.5 mg, 0.0200 mmol) の無水 DMF (0.034 ml) 溶液に、 $\text{NaN}_3$  (0.196 mg, 0.00302 mmol) を加え、70 °C で1時間攪拌した。反応液に水を加え、AcOEt 抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 20/1$ ) で精製し、(5*S*,6*R*,8*S*)-19c (3.09 mg, 42%) を得た。



赤色固体:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.01-2.19 (2H, m), 2.82-2.88 (1H, m), 3.12-3.17 (1H, m), 4.47-4.55 (1H, m), 3.75-4.04 (3H, m), 6.19 (1H, br s), 7.35 (1H, d,  $J = 5.7$  Hz), 7.86 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.34 (1H, d,  $J = 5.7$  Hz).

### Discorhabdin oxa-aromatic analogue ((4R,5R,6R,8S)-19d)

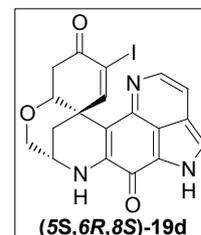
窒素雰囲気下、室温で、(4R,5R,6R,8S)-18d (10.5 mg, 0.0171 mmol) の無水 DMF (0.029 ml) 溶液に、NaN<sub>3</sub> (0.109 mg, 0.00168 mmol) を加え、70 °C で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、AcOEt 抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 20/1) で精製し、(4R,5R,6R,8S)-19d (4.73 mg, 45%) を得た。



赤色固体: m.p. > 300 °C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.03-2.05 (2H, m), 3.79-3.85 (1H, m), 3.93-4.03 (2H, m), 4.39 (1H, d, *J* = 12.3 Hz), 5.19 (1H, d, *J* = 12.3 Hz), 6.25 (1H, d, *J* = 10.2 Hz), 6.29 (1H, br s), 7.32 (1H, d, *J* = 5.7 Hz), 7.45 (1H, d, *J* = 10.2 Hz), 7.80 (1H, s), 8.26 (1H, d, *J* = 5.7 Hz); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 25.1, 31.4, 42.4, 44.7, 55.3, 87.7, 110.1, 113.7, 116.2, 123.7, 125.0, 129.8, 139.2, 140.4, 148.9, 158.4, 163.6, 186.6, 188.8; IR (KBr): 3624, 3449, 2918, 2849, 1730, 1661, 1649, 1602, 1556, 1492, 1379 cm<sup>-1</sup>.

### Discorhabdin oxa-aromatic analogue ((5S,6R,8S)-19d)

窒素雰囲気下、室温で、(5S,6R,8S)-18d (9.30 mg, 0.0151 mmol) の無水 DMF (0.026 ml) 溶液に、NaN<sub>3</sub> (0.0858 mg, 0.00132 mmol) を加え、70 °C で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、AcOEt 抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 20/1) で精製し、(5S,6R,8S)-19d (2.98 mg, 43%) を得た。

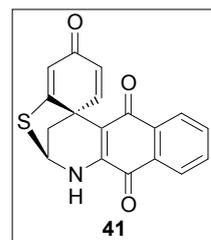


赤色固体: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.07-2.30 (2H, m), 3.01-3.07 (1H, m), 3.19-3.22 (1H, m), 3.85-4.01 (3H, m), 4.01-4.09 (1H, m), 6.27 (1H, br s), 7.42 (1H, d, *J* = 6.0 Hz), 7.89 (1H, s), 7.90 (1H, s), 8.41 (1H, d, *J* = 6.0 Hz); IR (KBr): 3387, 3055, 2953, 2924, 1732, 1663, 1643, 1589, 1537, 1485, 1464 cm<sup>-1</sup>.

## 第二章第二節の実験

### 化合物 41

アルゴン雰囲気下、-78 °C で 40 (38.0 mg, 0.118 mmol) の無水 THF (1.5 ml) 溶液に LDA (0.500 ml, 0.470 mmol) (-78 °C で *i*Pr<sub>2</sub>NH (62.0 μl, 0.470 mmol) の無水 THF (0.50 ml) 溶液に *n*-BuLi (0.290 ml, 0.470 mmol) を加え、30 分攪拌して調整) を加え、20 分攪拌した。15-crown-5 (0.14 ml, 0.705 mmol) を加え、10 分攪拌した後、*N*-*tert*-butyl phenylsulfinimidoyl chloride (101.4 mg, 0.470 mmol) の無水 THF (1.0 ml) 溶液を加え、0 °C まで自然昇温させ 5 時間攪拌した。中性シリカカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/AcOEt = 2/1) により精製し、41 (13.2 mg, 35%) を得た。

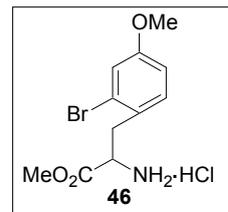


赤色固体: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 2.32 (1H, dd, *J* = 12.0, 3.5 Hz), 2.69 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 5.51 (1H, d, *J* = 3.5 Hz), 5.87 (1H, d, *J* = 1.5 Hz), 6.33 (1H, dd, *J* = 9.5, 1.5 Hz), 7.08 (1H, d, *J* = 9.5 Hz), 7.56 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.64 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.81 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.89 (1H, d, *J* = 8.0 Hz); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 42.9, 51.0, 63.0, 92.1, 118.5, 126.7, 127.3, 131.2, 133.4, 136.1, 149.2, 153.6, 171.9, 184.2, 189.6, 194.7; IR (KBr): 3271, 1674, 1643, 1591, 1562 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>3</sub>S<sup>+</sup> [*M*+H]<sup>+</sup>: 322.0538, found 322.0526.

### 化合物 46

窒素雰囲気下、0 °C で **45** (1.23 g, 4.76 mmol) の MeOH (13.2 ml) 溶液に、SOCl<sub>2</sub> (0.377 ml, 5.24 mmol) をゆっくり滴下した後、3 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、**46** (1.30 g, 100%) を得た。

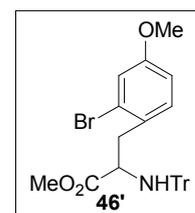
無色固体: m.p. 68-73 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 3.15 (1H, dd, *J* = 14.0, 7.6 Hz), 3.34 (1H, dd, *J* = 14.0, 7.6 Hz), 3.73 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.25 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 6.90 (1H, dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz), 7.17 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.19 (1H, d, *J* = 8.4 Hz); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 40.6, 52.0, 54.6, 55.5, 113.6, 118.2, 124.9, 128.9, 131.9, 159.0, 175.5; IR (KBr): 3383, 2951, 2837, 2253, 1732, 1604, 1566, 1493, 1439 cm<sup>-1</sup>.



### 化合物 46'

窒素雰囲気下、0 °C、**46** (391 mg, 1.44 mmol) の無水 DMF (8.0 ml) 溶液に、Et<sub>3</sub>N (0.520 ml, 3.73 mmol)、TrCl (520 mg, 1.87 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、AcOEt 抽出し、有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗浄、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/AcOEt = 6/1) で精製し、**46'** (669 mg, 88%) を得た。

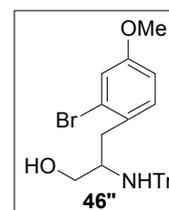
無色固体: m.p. 53-55 °C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.95 (1H, dd, *J* = 13.0, 7.1 Hz), 3.01 (3H, s), 3.17 (1H, dd, *J* = 13.0, 7.1 Hz), 3.65 (1H, t, *J* = 7.1 Hz), 3.80 (3H, s), 6.81 (1H, dd, *J* = 8.3, 2.6 Hz), 7.12-7.40 (17H, m); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 41.4, 51.4, 55.5, 56.8, 70.8, 113.4, 117.8, 126.3, 127.7, 127.9, 128.8, 129.1, 132.4, 145.8, 159.0, 175.0; IR (KBr): 3318, 3055, 2947, 2835, 1732, 1605, 1566, 1493, 1447; HRMS (FAB) calcd for C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>BrNO<sub>3</sub><sup>+</sup> [*M*+*H*]<sup>+</sup>: 530.1331, found 530.1328.



### 化合物 46''

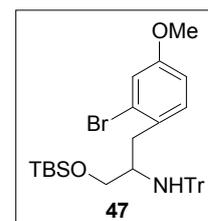
窒素雰囲気下、-78 °C で **46'** (669 mg, 1.26 mmol) の無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (13.0 ml) 溶液に、DIBAH (0.94 M solution in hexane, 3.80 ml, 3.78 mmol) をゆっくり滴下し、-78 °C から自然昇温させながら 5 時間攪拌した。反応液を氷冷し、水を加え、セライトで濾過後、減圧濃縮した。残渣を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/AcOEt = 4/1) で精製し、**46''** (532 mg, 84%) を得た。

無色形状無形物: m.p. 40-42 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.24 (1H, br s), 2.49-2.53 (1H, m), 2.69-2.74 (1H, m), 2.80-2.86 (1H, m), 2.93-2.96 (2H, m), 3.74 (3H, s), 6.72-6.74 (1H, m), 6.96 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.02-7.07 (1H, m), 7.16-7.28 (9H, m), 7.51-7.54 (6H, m); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 39.0, 54.3, 55.5, 62.0, 71.1, 113.7, 117.7, 125.0, 126.4, 127.9, 128.7, 130.6, 132.0, 146.7, 158.5; IR (KBr): 3430, 3325, 3055, 2940, 1605, 1566, 1493, 1462, 1446 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) calcd for C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>BrNO<sub>2</sub><sup>+</sup> [*M*+*H*]<sup>+</sup>: 502.1382, found 502.1389.



### 化合物 47

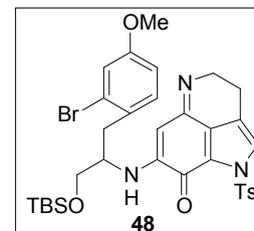
窒素雰囲気下、0 °C で **46''** (532 mg, 1.06 mmol) の無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (11.0 ml) に DBU (0.610 ml, 4.23 mmol) を加え、10 分ほど攪拌後、TBSCl (399 mg, 2.65 mmol) を加え、室温で 2.5 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 抽出し、飽和食塩水で洗浄、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/AcOEt = 20/1) で精製し、**47** (601 mg, 92%) を得た。



無色形状無形物: m.p. 118-120 °C;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -0.20 (3H, s), -0.14 (3H, s), 0.84 (9H, s), 2.20 (1H, dd,  $J = 9.6, 3.2$  Hz), 2.49-2.54 (1H, m), 2.86 (2H, dd,  $J = 9.6, 1.8$  Hz), 2.92-3.06 (1H, m), 3.72 (3H, s), 6.72 (1H, dd,  $J = 8.3, 2.8$  Hz), 7.02 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.17-7.27 (10H, m), 7.56-7.59 (6H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -5.4, 18.1, 25.9, 39.6, 53.9, 55.4, 62.5, 70.8, 113.3, 117.6, 125.1, 126.1, 127.7, 128.8, 131.5, 132.3, 147.2, 158.3; IR (KBr): 3327, 3057, 2953, 2247, 1956, 1900, 1815, 1604, 1566, 1487  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{BrLiNO}_2\text{Si}$   $[M+\text{Li}]^+$ : 622.2328, found 622.2301.

#### 化合物 48

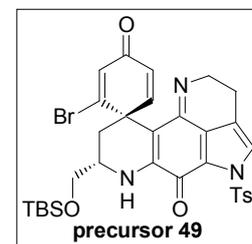
窒素雰囲気下、室温で **47** (274 mg, 0.444 mmol) に 0.1 M HCl/MeOH (8.00 ml) を加えた。溶液を 60 °C に加温し 1.5 時間攪拌した。この反応液を **12** (190 mg, 0.533 mmol) に滴下し、室温で 48 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を NH カラムクロマトグラフィー ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 20/1$ ) で精製し、**48** (310 mg, 99%) を得た。



赤色固体:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -0.01 (3H, s), 0.00 (3H, s), 0.90 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.69-2.72 (2H, m), 2.93-3.01 (2H, m), 3.53-3.55 (2H, m), 3.73 (3H, s), 4.06-4.12 (3H, m), 5.66 (1H, s), 5.74 (1H, br s), 6.71 (1H, dd,  $J = 8.3, 2.7$  Hz), 7.03 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 7.09 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.28 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.45 (1H, s), 8.00 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -5.5, -5.4, 17.9, 18.3, 21.7, 25.9, 36.2, 49.8, 53.5, 55.5, 62.4, 96.8, 106.0, 113.6, 117.9, 118.1, 122.6, 124.8, 125.7, 125.7, 128.8, 129.5, 129.6, 131.9, 134.7, 145.6, 155.9, 158.8, 169.7; IR (KBr): 2870, 1722, 1454, 1361  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{BrN}_3\text{O}_5\text{SSi}$   $[M+\text{H}]^+$ : 698.1720, found 689.1715.

#### 化合物 precursor 49

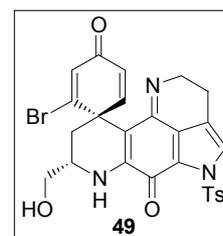
窒素雰囲気下、室温で **48** (310 mg, 0.444 mmol) の  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$  (12 ml) 溶液に、PIFA (763 mg, 1.77 mmol), MK10 (77.5 mg) を加え、7.5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を NH カラムクロマトグラフィー ( $n\text{-hexane}/\text{AcOEt} = 2/1$ ) で精製し、**precursor 49** (180 mg, 59%) を 1 : 1 のジアステレオ混合物として得た。分離可能なジアステレオマーについてのみのデータを示す。



赤色固体: m.p. > 300 °C;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.02 (3H, s), 0.03 (3H, s), 0.94 (9H, s), 2.45 (3H, s), 2.71-2.77 (2H, m), 2.87 (1H, dd,  $J = 13.5, 7.5$  Hz), 3.03 (1H, dd,  $J = 13.5, 7.5$  Hz), 3.58 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz), 3.66 (1H, d,  $J = 4.0$  Hz), 4.21 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 4.95-5.01 (1H, m), 5.82 (1H, br s), 6.63 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.03 (1H, s), 7.12 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.31 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.46 (1H, s), 8.02 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -5.6, -5.4, 17.8, 18.2, 21.7, 25.8, 36.1, 49.7, 53.4, 55.4, 62.3, 106.6, 113.6, 117.8, 118.0, 122.5, 124.7, 125.6, 128.7, 129.4, 129.6, 131.9, 134.6, 144.9, 145.6, 158.7, 169.7, 180.1; IR (KBr): 2928, 2855, 2253, 1667, 1604, 1568, 1541, 1525, 1493, 1462  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 化合物 49

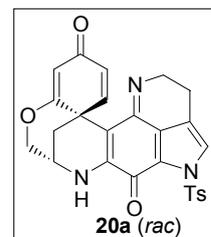
窒素雰囲気下、0 °C で **precursor 49** (180 mg, 0.264 mmol) のジアステレオ混合物の無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) 溶液に、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (0.520 ml, 4.14 mmol) を加え、0 °C から室温まで自然昇温させながら 3 時間攪拌した。反応液に  $\text{NaHCO}_3$  を加え、綿栓濾過後、減圧濃縮した。残渣を NH カラムクロマトグラフィー ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 35/1$ ) で精製し、**49** (109 mg, 72%) を得た。分離可能なジアステレオマーについてのみのデータを示す。



赤色固体:  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.36 (3H, s), 2.66 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.80 (1H, dd,  $J = 14.5, 7.0$  Hz), 2.95 (1H, dd,  $J = 14.5, 7.0$  Hz), 3.53-3.65 (2H, m), 4.16 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 4.84-4.88 (1H, m), 5.93 (1H, br s), 6.58 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.5$  Hz), 6.96 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz), 7.07 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.27 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.42 (1H, s), 7.96 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 21.7, 22.3, 22.7, 26.0, 36.1, 50.5, 51.9, 55.5, 62.9, 105.4, 113.6, 119.5, 119.9, 121.5, 124.3, 125.1, 128.7, 129.8, 129.8, 131.5, 135.2, 143.9, 144.5, 163.0, 170.4, 182.8; IR (KBr): 3349, 3239, 2951, 1732, 1715, 1682, 1645, 1589, 1566, 1520, 1447  $\text{cm}^{-1}$ .

### Discorhabdin oxa-dienone analogue (20a)

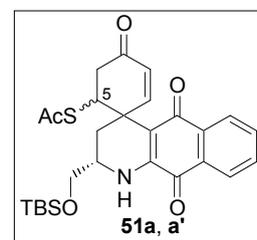
窒素雰囲気下、 $0^\circ\text{C}$  で **49** (32.0 mg, 0.0563 mmol) の無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.6 ml) 溶液に、30% HBr-AcOH (0.0530 ml) を加え、 $0^\circ\text{C}$  から室温まで自然昇温させながら 24 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後、減圧濃縮した。残渣を NH カラムクロマトグラフィー ( $n\text{-hexane}/\text{AcOEt} = 1/2$ ) で精製し、さらに分取薄層クロマトグラフィー ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 30/1$ ) で精製し、**20a** (4.80 mg, 15%) を得た。



赤色固体: m.p.  $> 300^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.44 (3H, s), 2.73-2.76 (2H, m), 2.87 (1H, dd,  $J = 14.0, 7.5$  Hz), 3.04 (1H, dd,  $J = 14.0, 7.5$  Hz), 4.02 (1H, dd,  $J = 12.0, 4.0$  Hz), 4.16-4.24 (3H, m), 5.03-5.08 (1H, m), 6.64 (1H, dd,  $J = 9.1, 2.5$  Hz), 7.04 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz), 7.08 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 7.35 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.49 (1H, s), 8.03 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 19.8, 21.9, 45.0, 45.3, 46.0, 54.7, 55.9, 97.5, 121.9, 122.2, 123.3, 124.9, 127.4, 127.6, 128.9, 129.3, 133.0, 135.2, 136.5, 146.0, 150.9, 152.6, 159.7, 161.1, 179.4, 191.0; IR (KBr): 2926, 1740, 1667, 1605, 1528, 1460  $\text{cm}^{-1}$ .

### 化合物 51a, a'

窒素雰囲気下、室温で **50** (30.0 mg, 0.0688 mmol) の無水 THF (1.0 ml)-MeOH (1.0 ml) 溶液に AcSH (7.30  $\mu\text{l}$ , 0.103 mmol) を加え、同温で 24 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー ( $n\text{-hexane}/\text{AcOEt} = 2/1$ ) により精製し、**51a, a'** (28.3 mg, 80%) のジアステレオ混合物を得た。なおこのジアステレオ混合物は、カラムクロマトグラフィーによる精製が困難なため、混合物として同定した。

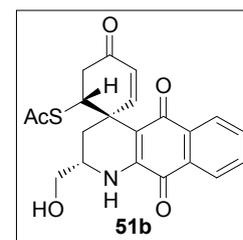


黄色結晶: 精製困難なため  $^1\text{H NMR}$  については、特徴的な 5 位プロトンとアセチルチオ基および-NH についてのみ記載する。

赤色固体: m.p.  $73\text{-}76^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.03, 2.06 (3H, s, (-SAc)), 3.70-3.72, 4.00-4.04 (1H, m, (5位)), 6.48, 6.60 (1H, br s, (-NH)); IR (KBr): 3387, 1678, 1597, 1568, 1502  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{NO}_5\text{SSi}$  [ $M+\text{H}$ ] $^+$ : 512.1927, found 512.1913.

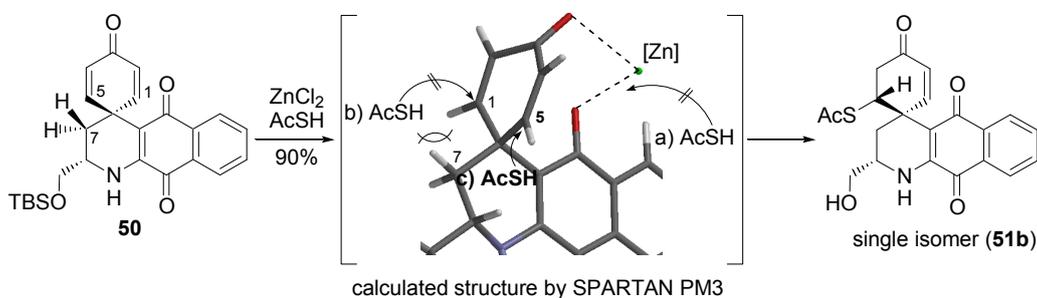
### 化合物 51b

窒素雰囲気下、 $0^\circ\text{C}$  で **50** (41.4 mg, 0.0950 mmol) の無水  $\text{CH}_3\text{CN}$  (2.0 ml) 溶液に、AcSH (20.0  $\mu\text{l}$ , 0.280 mmol) と  $\text{ZnCl}_2$  (1.0 M solution in diethyl ether) (15.5  $\mu\text{l}$ , 0.163 mmol) を加え、室温で 48 時間攪拌した。反応液に水を加えて、AcOEt で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー ( $n\text{-hexane}/\text{AcOEt} = 1/1 \rightarrow 1/2$ ) により精製し、**51b** (34.0 mg, 90%) を得た。



黄色結晶: m.p. 74-77 °C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.09 (1H, dd, *J* = 13.5, 2.5 Hz), 2.19 (3H, s), 2.20 (1H, d, *J* = 13.5 Hz), 2.80 (1H, dd, *J* = 17.5, 4.5 Hz), 3.03 (1H, dd, *J* = 17.5, 4.5 Hz), 3.68-3.73 (1H, m), 3.91-3.99 (1H, m), 4.04-4.05 (1H, m), 4.17-4.19 (1H, m), 6.11 (1H, d, *J* = 10.5 Hz), 6.73 (1H, br s), 6.99 (1H, d, *J* = 10.5 Hz), 7.62 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.75 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 8.03 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 8.11 (1H, d, *J* = 7.5 Hz); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 31.1, 34.3, 41.4, 47.6, 49.1, 66.1, 76.7, 112.3, 126.1, 126.4, 127.0, 127.1, 130.1, 132.5, 135.6, 144.7, 155.7, 171.0, 180.7, 180.8, 195.9; IR (KBr): 3377, 1674, 1595, 1564, 1504 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>5</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 398.1062, found 398.1087.

**51b** の立体は、既知化合物 (**40**) へと誘導することにより決定した。立体発現の理由は次のように説明できる。Zn がジエノンとキノンの酸素原子に配位し、立体を強固に固定し a) の方向からの攻撃を防ぐ。さらにテトラヒドロピリジン環が安定な chair 構造となり、7 位のメチレンの水素原子により b) の攻撃を防ぐことで、選択的に c) のみからチオールの求核攻撃が進行するために位置および立体選択的に硫黄官能基を導入できたと考えられる (Scheme 40)。

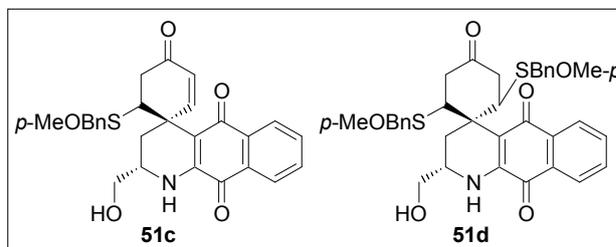


Scheme 40. Regio- and Stereoselective 1,4-addition

### 化合物 51c, 51d

窒素雰囲気下、室温で **50** (23.4 mg, 0.0536 mmol) の無水 CH<sub>3</sub>CN (2.0 ml) 溶液に *p*-MeOBnSH (36.0 μl, 0.262 mmol) と ZnCl<sub>2</sub> (1.0 M solution in diethyl ether) (44.0 μl, 0.0440 mmol) を加え、室温で 36 時間攪拌した。反応液に水を加えて、AcOEt で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、減圧濃縮した。

得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/AcOEt = 1/1→1/2) により精製し、**51c** (18.0 mg, 57%) と **51d** (9.80 mg, 29%) を得た。

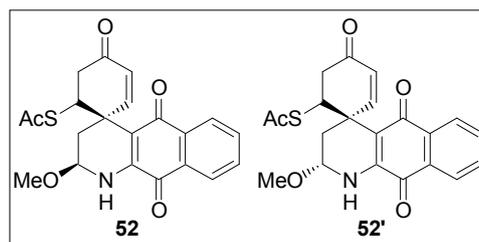


**51c**: 黄色結晶: m.p. 81-86 °C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.72 (1H, dd, *J* = 13.5, 3.5 Hz), 1.85 (1H, t, *J* = 3.5 Hz), 2.88 (1H, dd, *J* = 16.0, 5.0 Hz), 2.97 (1H, dd, *J* = 7.5, 5.0 Hz), 3.10 (1H, dd, *J* = 13.5, 7.5 Hz), 3.52 (1H, d, *J* = 13.5 Hz), 3.64 (1H, d, *J* = 13.5 Hz), 3.79 (3H, s), 3.80-3.86 (1H, m), 6.11 (1H, d, *J* = 10.5 Hz), 6.44 (1H, br s), 6.71 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 6.81 (1H, d, *J* = 10.5 Hz), 7.03 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.62 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.73 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 8.04 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 8.09 (1H, d, *J* = 8.0 Hz); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 35.8, 38.6, 53.4, 55.1, 62.2, 66.1, 113.7, 125.9, 126.7, 128.8, 128.9, 129.4, 129.9, 130.0, 132.1, 133.4, 134.1, 134.8, 136.5, 143.4, 158.5, 181.7, 182.1; IR (KBr): 3309, 2922, 2850, 1643, 1597, 1512, 1342 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) calcd for C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>S [M]<sup>+</sup>: 475.1453, found 475.1389.

**51d**: 赤色結晶: m.p. 90-99 °C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.58 (1H, d, *J* = 13.0 Hz), 1.83 (1H, d, *J* = 13.0 Hz), 2.34 (2H, d, *J* = 7.0 Hz), 3.47-3.50 (1H, m), 3.53 (1H, d, *J* = 11.5 Hz), 3.59 (1H, d, *J* = 11.5 Hz), 3.64 (1H, d, *J* = 12.5 Hz), 3.74-3.77 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.86 (2H, q, *J* = 12.5 Hz), 4.58-4.62 (1H, m), 4.75 (1H, t, *J* = 8.5 Hz), 5.44-5.46 (1H, m), 6.31 (1H, br s), 6.79 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 6.85 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.22 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.25 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.56 (1H, dt, *J* = 8.0, 1.5 Hz), 7.70 (1H, dt, *J* = 8.0, 1.5 Hz), 7.99 (1H, dt, *J* = 8.0, 1.5 Hz), 8.07 (1H, dt, *J* = 8.0, 1.5 Hz); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 23.4, 35.2, 36.2, 36.6, 39.0, 43.9, 45.8, 55.2, 55.2, 68.6, 113.8, 113.9, 114.6, 122.6, 125.6, 126.0, 128.5, 129.8, 130.0, 130.3, 130.4, 131.4, 134.5, 134.9, 135.8, 147.6, 158.5, 158.7, 180.4; IR (KBr): 3401 2955, 2837, 2251, 1672, 1610, 1440 cm<sup>-1</sup>.

## 化合物 52, 52'

窒素雰囲気下、室温で **51b** (103 mg, 0.259 mmol) の CH<sub>3</sub>CN (12 ml)-MeOH (1.3 ml) 溶液に MS 3A (219 mg, 850 mg mmol<sup>-1</sup>), C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>I(OCOCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (269 mg, 0.518 mmol), NaHCO<sub>3</sub> (152 mg, 1.81 mmol) を加え、2 時間攪拌した後、セライトろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/AcOEt = 2/1 → 1/1 → 1/2) により精製し、ジアステレオ混合物 **52**, **52'** を得た。less polar (23.3 mg, 22 %), polar (51.1 mg, 50%) を得た。



(less polar: R<sub>f</sub> = 0.52 (*n*-hexane/AcOEt = 1/1): 黄色固体: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.07 (1H, dd, *J* = 15.0, 5.0 Hz), 2.23 (1H, dd, *J* = 15.0, 5.0 Hz), 2.24 (3H, s), 2.85 (1H, dd, *J* = 17.5, 6.0 Hz), 3.46 (3H, s), 3.51 (1H, dd, *J* = 17.5, 9.5 Hz), 4.16 (1H, dd, *J* = 9.5, 6.0 Hz), 4.84-4.87 (1H, m), 6.09 (1H, d, *J* = 10.5 Hz), 6.79 (1H, br s), 7.14 (1H, d, *J* = 10.5 Hz), 7.64 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.76 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 8.05 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 8.09 (1H, d, *J* = 8.0 Hz); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 30.6, 38.7, 39.8, 42.8, 46.0, 55.5, 80.7, 107.5, 107.9, 126.0, 126.6, 126.9, 129.8, 131.7, 132.4, 135.2, 143.9, 151.7, 180.4, 194.9; IR (KBr): 3349, 1678, 1599, 1567, 1504 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>5</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 398.1062, found 398.1059.

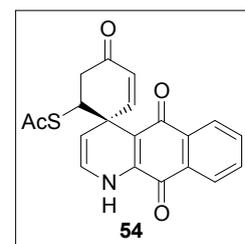
(polar: R<sub>f</sub> = 0.33 (*n*-hexane/AcOEt = 1/1): 黄色固体: m.p. 96-100 °C; [α]<sub>D</sub><sup>25.3</sup> +633 (c 1.25, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.87 (1H, dd, *J* = 15.0, 5.0 Hz), 2.11 (3H, s), 2.49 (1H, d, *J* = 15.0 Hz), 2.71 (1H, dd, *J* = 18.0, 2.0 Hz), 3.12 (1H, dd, *J* = 18.0, 4.5 Hz), 3.53 (3H, s), 4.87 (1H, m), 5.04-5.06 (1H, m), 6.10 (1H, d, *J* = 10.5 Hz), 7.00 (1H, br s), 7.12 (1H, d, *J* = 10.5 Hz), 7.66 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.77 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 8.05 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 8.13 (1H, d, *J* = 8.0 Hz); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 30.7, 34.8, 38.9, 41.6, 45.8, 55.4, 80.1, 114.8, 125.4, 126.0, 126.9, 129.8, 132.4, 135.1, 142.6, 155.1, 180.4, 181.0, 195.4, 196.4; IR (KBr): 3315, 1678, 1601, 1572, 1512 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>5</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 398.1062, found 398.1067.

化合物 **52** と **52'** がともにジアステレオマーであることの確認として、化合物 **54** へと導いた。

## 化合物 54

窒素雰囲気下、室温で **52**, **52'** (21.6 mg, 0.0543 mmol) の EtOH (3.0 ml) 溶液に 38% HCl (0.834 ml) の EtOH (3.0 ml) 溶液を加え、10 分攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、AcOEt 抽出し、減圧濃縮した。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/AcOEt = 2/1 → 1/1 → 1/2) により精製し、**54** (17.6 mg, 89%) を得た。

紫色固体: m.p. 100-105 °C; [α]<sub>D</sub><sup>26.5</sup> +12.8 (c 0.883, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

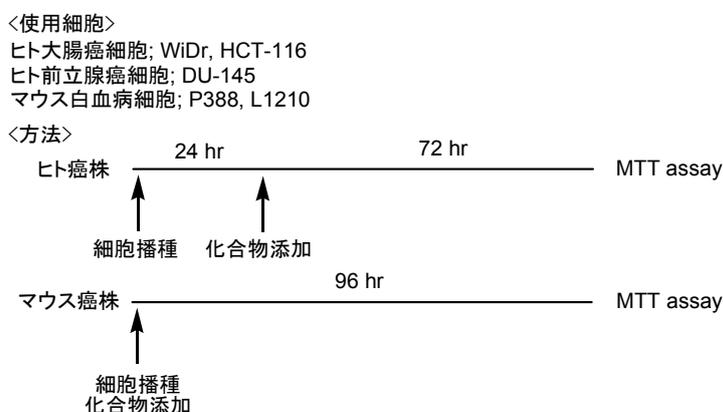


$\delta$ : 2.05 (3H, s), 2.75 (1H, m), 2.77-2.78 (1H, m), 4.02 (1H, dd,  $J = 12.5, 7.0$  Hz), 4.68 (1H, dd,  $J = 7.0, 1.5$  Hz), 5.91 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz), 6.45-6.52 (1H, m), 7.14 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz), 7.20 (1H, br s), 7.69 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 7.78 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 8.07 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 8.09 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 30.8, 40.9, 41.4, 52.3, 108.8, 111.0, 124.9, 125.0, 126.0, 126.8, 129.6, 132.7, 132.9, 135.2, 140.2, 152.4, 179.9, 183.5, 194.7, 196.6; IR (KBr): 3314, 3067, 3019, 2926, 1682, 1591, 1566, 1487  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{NO}_4\text{S}$   $[M+H]^+$ : 366.0800, found 366.0799.

### 第三章の実験

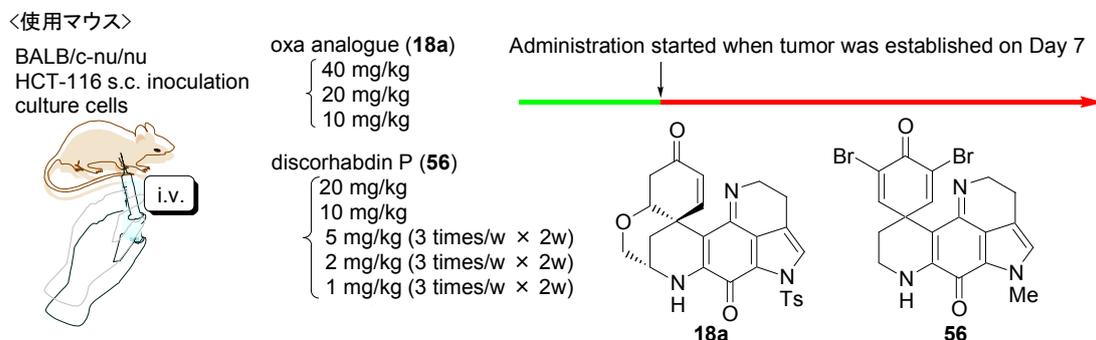
#### [*in vitro* MTT assay]

MTT アッセイは、以下に示すプロトコルで行った。ヒト癌株は細胞を播種後、24 時間の後に化合物を添加し、さらに 72 時間後に MTT assay を行った。一方、マウス癌株は、細胞播種と化合物添加を同時に行い、96 時間後に MTT assay を行った。



#### [*in vivo* assay]

ヌードマウス (BALB/c-nu/nu) に HCT-116 (*in vitro* 培養細胞 10-7 cells/mouse) を移植し、腫瘍の生着を確認した移植後 Day 7 に群分け、投与を開始した。投与は化合物によって、以下のように静注で行い、Day 7~11 まで 5 日間連投した。最終判定日 Day 24 までの一日あたりの腫瘍増殖速度 ( $\text{mm}^3/\text{Day}$ ) を算出し、コントロールと比較した。血漿中濃度の検定については、単回投与後、5 分、30 分、1 時間、2 時間、4 時間の時点で採血を行った。なお化合物は oxa analogue (**18a**) および discorhabdin P (**56**) を用いた。



*in vivo* アッセイの結果を以下に示す。oxa アナログ (**18a**) および discorhabdin P (**56**) に対する毒性試験 (単回投与)、体内動態および薬効評価を行った。

**[毒性試験]**

**18a**; 58 mg/kg×2: 投与直後白くなり低体温。呼吸が荒く運動能低下。翌日死亡。

58 mg/kg: 投与直後から白くなり運動能低下。

**56**; 100 mg/kg: 投与直後硬直。その後状態は戻るが投与 20 min 経過後異常行動 (飛び跳ね、全身のこわばりなど)、痙攣を起こし約 1 時間後死亡。

80、60 mg/kg: 100 mg/kg 投与と同様

40 mg/kg: 高用量に比較しやや軽症。1/2 例死亡。

いずれの用量においても死亡時までには下痢なし。

**[体内動態試験]**

**18a**; <実験条件> BALB/c-nu/nu (n = 2)、i.v.

投与用量: 10、20、40 mg/kg

採血時点: 5、30、60、120、240 min

<結果> 40 mg/kg 投与の 5 分後のみ検出 (0.36 µg/mL)。検出限界: 0.3 µg/mL

**56**; <実験条件> BALB/c-nu/nu (n = 2)、i.v.

投与用量: 10 mg/kg

採血時点: 15、30、60、120、240 min

<結果> いずれの時点でも検出限界以下。検出限界: 0.1 µg/mL

**[薬効評価試験]**

腫瘍細胞の体積の変化 (**18a**)

Grouping	Tumor volume (mm <sub>3</sub> ) (average/SE)						Tumor volume (mm <sub>3</sub> ) (%inhibition)					
	7 d	10 d	14 d	17 d	21 d	24 d	7 d	10 d	14 d	17 d	21 d	24 d
control	183	342	595	844	1141	1341						
<b>18a</b> 40 mg/kg	193	354	631	901	1213	1518	-5	-4	-6	-7	-6	-13
<b>18a</b> 20 mg/kg	179	310	497	774	1071	1381	2	9	16	8	6	-3
<b>18a</b> 10 mg/kg	185	315	517	770	1013	1288	-1	8	13	9	11	4

体重 (**18a**)

Grouping	Body weight (g) (average/SE)								
	7 d	9 d	10 d	11 d	14 d	17 d	21 d	24 d	
control	20.8	20.7	21.3	20.6	21.2	20.9	20.6	20.7	
<b>18a</b> 40 mg/kg	21.0	20.5	21.2	20.4	21.2	20.9	21.0	21.3	
<b>18a</b> 20 mg/kg	21.8	21.7	22.2	21.5	22.0	21.8	22.1	22.1	
<b>18a</b> 10 mg/kg	19.9	20.0	20.2	19.6	20.1	20.4	20.5	20.5	

腫瘍細胞の体積の変化 (56)

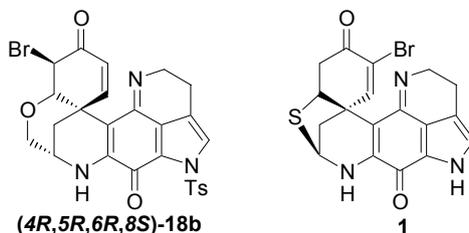
Grouping	Tumor volume (mm <sub>3</sub> ) (average)						Tumor volume (mm <sub>3</sub> ) (%inhibition)					
	7	10	14	17	21	25	7	10	14	17	21	25
control	169	341	703	970	1275	1557						
56 20 mg/kg	175	225	487	880	924	1772						
56 10 mg/kg	167	195	362	603	1054	1521						
56 5 mg/kg (3 times/w×2w)	167	301	643	823	1348	1647	1	12	9	15	-6	-6
56 2 mg/kg (3 times/w×2w)	166	310	567	809	1259	1792	2	9	19	17	1	-15
56 1 mg/kg (3 times/w×2w)	172	294	590	871	1283	1786	-2	14	16	10	-1	-15

体重の変化

Grouping	Body Weight Change (average/SE)												
	7	8	9	10	11	14	15	16	17	18	21	23	25
control	0	0.2	-0.3	-0.2	-0.4	-0.2	-0.4	0.0	0.3	-0.2	-1.8	-1.5	-0.8
56 20 mg/kg	0	-1.1	-3.0	-2.8	-1.7	-0.9	-1.2	-1.1	-0.4	-0.3	0.0	0.2	0.3
56 10 mg/kg	0	-2.0	-4.0	-5.1	-5.8	-4.5	-4.2	-3.1	-2.4	-2.1	-1.1	-1.2	0.3
56 5 mg/kg (3 times/w×2w)	0	-0.3	-1.2	-1.5	-1.5	-0.9	-1.3	-0.6	-0.3	-0.5	-0.3	-0.7	-0.7
56 2 mg/kg (3 times/w×2w)	0	-0.2	-0.6	-0.4	-0.1	-0.6	-1.0	-0.8	-1.1	-1.4	-1.4	-1.4	-1.1
56 1 mg/kg (3 times/w×2w)	0	0.2	0.0	-0.3	-0.2	-0.5	-1.0	-0.6	-0.4	-0.7	-1.1	-1.3	-0.7

### [HCC panel assay]

HCC アッセイは以下のプロトコルで行った。すなわち、癌細胞を 96 ウェルプレートにまき込み、翌日検体溶液 (5 doses、通常  $10^{-4}$  から  $10^{-8}$  M まで 1 log 間隔) を添加、2 日間培養後、細胞増殖をスルホローダミン B による比色定量で測定した。なお比較した 83 種の抗癌剤のリストを次ページに示した。また HCC アッセイにおける discorhabdin oxa analogue ((*4R,5R,6R,8S*)-**18b**) と discorhabdin A (**1**) の各々における最も相関係数が近い上位 3 つの既存の抗癌剤、相関係数およびその作用機序の表を以下に示す。



discorhabdin oxa analogue (( <i>4R,5R,6R,8S</i> )- <b>18b</b> )			
Rank	compounds	r	Molecular Targets/Drug Type
1	Vincristine	0.433	tubulin
2	Actinomycin-D	0.430	anti-neoplastic antibiotic. inhibits RNA polymerase and is a potent inducer of apoptosis
3	Vinblastine	0.392	tubulin

discorhabdin A ( <b>1</b> )			
Rank	compounds	r	Molecular Targets/Drug Type
1	Nitrogen mustard	0.421	DNA alkylating agent
2	Vincristine	0.413	tubulin
3	Vinblastine	0.390	tubulin

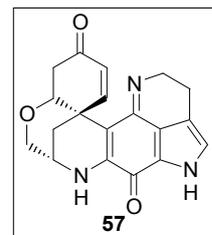
4-Hydroperoxycyclophosphamide	NK109 hydrogensulfate
6-Mercaptopurine	NK611 hydrochloride
6-Thioguanine	Oxaliplatin (I-OHP)
Aclarubicin	paclitaxel
Actinomycin-D	Peplomycin
Amsacrine	Pirarubicin
aragusterol A	PSC833
Bleomycin hydrochloride	Ranimustine
Busulfan	SM-5887
Camptothecin	SM-5887-13-OH
Carboplatin	SN-38
Carboquone	Soblidotin
Carmofur	SU5416
Cisplatin	TAC-101
Clofarabine	Tamoxifen citrate
CNDAC	TAS-103
Colchicine	Tegafur
Cytarabine	Thiotepa
Dacarbazine	TNP-470
Daunorubicin hydrochloride	Toremifene citrate
DMDC dihydrate	Vinblastine sulfate
Docetaxel	Vincristine sulfate
Dolastatin 10	Vindesine sulfate
Doxifluridine	
Doxorubicin hydrochloride	
E7010	
Edatrexate	
Ellipticine	
Enocitabine	
Epirubicin	
Estramustine phosphate sodium	
Etoposide	
FK317	
FK973	
Fluorouracil	
FUdR	
FUR	
Gemcitabine monoHCl	
Genistein	
ICRF-154	
ICRF-193	
Indisulam	
Interferon- $\alpha$	
Interferon- $\beta$	
Interferon- $\gamma$	
Irinotecan hydrochloride	
KRN5500	
KW2170	
KW2331	
L-Asparaginase	
Melphalan	
Methotrexate	
Mitomycin-C	
Mitoxantrone dihydrochloride	
Navelbine	
NC-190	
Nedaplatin	
Neocarzinostatin	
Nimustine hydrochloride	
Nitrogen mustard N-oxide hydrochloride	

HCC パネルアッセイの結果を以下に示す。

		oxa analogue ((4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,8 <i>S</i> )-18b)			discorhabdin A (1)		
		log GI <sub>50</sub>	log TGI	log LC <sub>50</sub>	log GI <sub>50</sub>	log TGI	log LC <sub>50</sub>
Br	HBC-4	-6.67	-6.30	-5.84	-5.66	-5.26	-4.72
	BSY-1	-6.73	-6.31	-5.79	-5.82	-5.45	-5.08
	HBC-5	-7.25	-6.72	-6.32	-5.79	-5.49	-5.19
	MCF-7	-6.69	-6.35	-6.01	-5.67	-5.31	-4.00
	MDA-MB-231	-6.53	-6.10	-5.17	-5.56	-5.08	-4.14
CNS	U251	-5.72	-5.46	-5.19	-5.45	-4.87	-4.22
	SF-268	-6.38	-5.85	-5.30	-5.53	-5.01	-4.23
	SF-295	-5.66	-5.42	-5.19	-4.98	-4.57	-4.16
	SF-539	-6.36	-5.93	-5.36	-5.61	-5.29	-4.88
	SNB-75	-5.57	-5.33	-5.09	-4.79	-4.45	-4.10
	SNB-78	-6.20	-5.73	-5.30	-5.57	-5.01	-4.36
Co	HCC2998	-6.60	-6.13	-5.24	-5.62	-5.20	-4.54
	KM-12	-5.69	-5.25	-4.50	-4.84	-4.49	-4.13
	HT-29	-7.41	-5.95	-5.31	-5.49	-4.96	-4.39
	HCT-15	-6.64	-6.37	-6.10	-5.47	-4.91	-4.20
	HCT-116	-6.94	-6.42	-5.36	-5.62	-5.20	-4.36
Lu	NCI-H23	-6.39	-5.75	-5.14	-5.25	-4.59	-4.00
	NCI-H226	-5.67	-5.38	-5.10	-4.58	-4.18	-4.00
	NCI-H522	-6.76	-6.45	-6.13	-5.73	-5.37	-5.01
	NCI-H460	-5.96	-5.53	-5.10	-5.14	-4.61	-4.14
	A549	-5.69	-5.29	-4.74	-4.89	-4.49	-4.08
	DMS273	-6.60	-6.18	-5.55	-5.63	-5.20	-4.42
	DMS114	-6.79	-6.45	-6.11	-5.73	-5.42	-5.11
Me	LOX-IMVI	-6.55	-6.14	-5.10	-5.72	-5.29	-4.00
Ov	OVCAR-3	-7.51	-6.90	-5.51	-5.49	-5.04	-4.13
	OVCAR-4	-6.75	-6.47	-6.19	-5.50	-5.02	-4.47
	OVCAR-5	-6.70	-6.43	-6.16	-5.61	-5.24	-4.73
	OVCAR-8	-6.46	-5.54	-4.00	-5.47	-4.45	-4.00
	SK-OV-3	-5.58	-5.13	-4.56	-4.82	-4.51	-4.20
Re	RXF-631L	-5.74	-5.41	-5.08	-4.96	-4.60	-4.25
	ACHN	-6.40	-5.80	-4.97	-5.50	-5.02	-4.00
St	St-4	-5.50	-5.13	-4.30	-4.89	-4.37	-4.00
	MKN1	-6.52	-5.87	-5.19	-5.51	-4.98	-4.24
	MKN7	-6.69	-6.25	-5.51	-5.51	-5.16	-4.20
	MKN28	-6.62	-6.16	-5.19	-5.53	-5.01	-4.00
	MKN45	-6.61	-6.28	-5.81	-5.51	-4.93	-4.35
	MKN74	-6.76	-6.32	-5.42	-5.58	-5.21	-4.19
xPg	DU-145	-5.87	-5.56	-5.24	-4.86	-4.51	-4.16
	PC-3	-6.25	-5.50	-4.69	-5.37	-4.71	-4.00

### Discorhabdin oxa analogue (57)

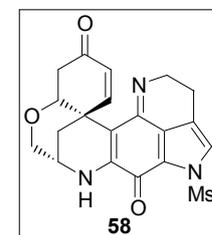
窒素雰囲気下、0 °C で **18a** (23.5 mg, 0.0480 mmol) の無水 THF (1.6 ml) 溶液に、5 M NaOMe in MeOH (9.60  $\mu$ l, 0.0480 mmol) を加え、30 分撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 5/1) で精製し、**57** (10.3 mg, 64%) を得た。



緑色固体: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 1.88 (1H, d,  $J$  = 13.2 Hz), 2.32-2.35 (1H, m), 2.89-2.95 (3H, m), 3.25 (1H, dd,  $J$  = 15.3, 12.0 Hz), 3.77-3.79 (3H, m), 3.90 (1H, s), 4.02 (1H, d,  $J$  = 12.0 Hz), 4.34 (1H, dd,  $J$  = 13.2, 5.1 Hz), 6.26 (1H, d,  $J$  = 10.2 Hz), 7.08 (1H, d,  $J$  = 10.2 Hz), 7.18 (1H, s); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 19.4, 28.9, 37.7, 38.8, 46.6, 63.7, 67.7, 76.2, 103.2, 120.3, 124.1, 124.3, 124.8, 125.9, 128.5, 155.5, 156.7, 169.4, 200.5; IR (KBr): 3350, 2931, 2852, 1651, 1602, 1556, 1537, 1523, 1488, 1434 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) calcd for C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 336.1348, found 336.1370.

### Discorhabdin oxa analogue (58)

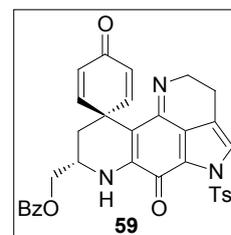
窒素雰囲気下、0 °C で **57** (5.10 mg, 0.0152 mmol) の無水 THF (0.75 ml) に NaH (0.902 mg, 0.0228 mmol) を加え、10 分ほど撹拌した後、MsCl (1.40  $\mu$ l, 0.0182 mmol) を加え、0 °C で 30 分撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 20/1) で精製し、**58** (3.40 mg, 54%) を得た。



赤色固体: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.78 (1H, d,  $J$  = 12.6 Hz), 1.99 (1H, d,  $J$  = 12.6 Hz), 2.61-2.66 (3H, m), 2.89 (1H, dd,  $J$  = 17.0, 13.2 Hz), 3.57-3.58 (2H, m), 3.63-3.67 (1H, m), 3.71-3.88 (3H, m), 4.20 (1H, dt,  $J$  = 17.7, 6.0 Hz), 4.35 (1H, dd,  $J$  = 12.9, 5.1 Hz), 5.89-5.92 (1H, m), 5.94 (1H, d,  $J$  = 10.2 Hz), 7.08 (1H, d,  $J$  = 10.2 Hz), 7.26 (1H, s); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 17.7, 28.0, 31.8, 36.7, 37.6, 42.3, 44.6, 49.7, 68.1, 74.2, 109.8, 118.4, 122.1, 124.9, 125.5, 145.9, 152.8, 157.5, 159.4, 165.4, 198.5; IR (KBr): 3400, 2933, 2849, 1651, 1614, 1568, 1523, 1494, 1462 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 414.1124, found 414.1138.

### 化合物 59

窒素雰囲気下、0 °C で **15** (17.0 mg, 0.0300 mmol) の無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 ml) 溶液に、Et<sub>3</sub>N (6.30  $\mu$ l, 0.0450 mmol)、BzCl (5.00  $\mu$ l, 0.0450 mmol) を加え、0 °C から室温まで自然昇温させながら 3 時間撹拌した。反応液に水を加え、AcOEt 抽出し、有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥、減圧濃縮した。残渣を NH カラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/AcOEt = 2/1) で精製し、**59** (11.5 mg, 57%) を得た。

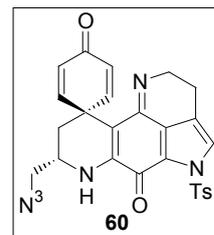


赤色固体: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.00-2.07 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.66 (2H, t,  $J$  = 8.0 Hz), 3.63-3.66 (2H, m), 4.01 (2H, t,  $J$  = 8.0 Hz), 4.15-4.17 (1H, m), 6.12 (2H, d,  $J$  = 10.4 Hz), 7.14 (2H, dd,  $J$  = 10.4, 2.8 Hz), 7.32 (2H, d,  $J$  = 8.4 Hz), 7.38 (1H, s), 7.47-7.56 (3H, m), 7.61 (1H, d,  $J$  = 7.2 Hz), 8.03 (2H, d,  $J$  = 8.4 Hz); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 15.4, 22.3, 25.9, 29.7, 52.6, 72.5, 76.2, 93.4, 98.7, 102.0, 115.5, 117.6, 123.7, 129.3, 145.4, 145.8, 147.2, 147.8, 147.9, 148.3, 155.7, 157.9, 158.3, 163.7, 165.5, 169.3, 180.0, 191.7, 198.3; IR (KBr): 2963, 2924, 1719, 1655, 1595, 1481, 1458 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) calcd for C<sub>33</sub>H<sub>26</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S [M]<sup>+</sup>: 671.0726, found 671.0690.

## 化合物 60

窒素雰囲気下、0 °C で **15** (28.0 mg, 0.0490 mmol) の toluene (1.0 ml) 溶液に、PPh<sub>3</sub> (19.4 mg, 0.0740 mmol)、DEAD (33.6 μl, 0.0740 mmol)、DPPA (16.0 μl, 0.0740 mmol) を加え、0 °C から室温まで自然昇温させながら 7 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を NH カラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 20/1) で精製し、**60** (13.1 mg, 45%) を得た。

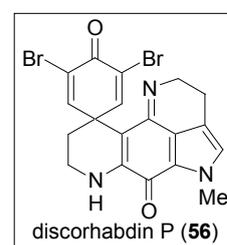
赤色固体: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.88 (1H, d, *J* = 12.8 Hz), 1.94 (1H, d, *J* = 12.8 Hz), 2.43 (3H, s), 2.66 (2H, t, *J* = 7.2 Hz), 3.67-3.85 (3H, m), 4.11-4.23 (2H, m), 5.94 (1H, d, *J* = 10.4 Hz), 6.09 (1H, d, *J* = 10.4 Hz), 7.14 (2H, d, *J* = 10.4 Hz), 7.33 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.49 (1H, s), 8.01 (2H, d, *J* = 8.4 Hz); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 17.3, 21.2, 43.6, 49.2, 55.1, 67.5, 80.2, 100.1, 100.7, 111.0, 121.9, 126.2, 126.8, 128.0, 130.0, 143.9, 146.0, 152.0, 155.5, 157.2, 158.9, 168.1, 189.3, 195.0; IR (KBr): 1659, 1575, 1525, 1493, 1462, 1369 cm<sup>-1</sup>.



## Discorhabdin P (56)

窒素雰囲気下、discorhabdin C (**4**) (5.50 mg, 0.0118 mmol) の無水 acetone (0.50 ml) 溶液に K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (16.3 mg, 0.118 mmol)、MeI (3.70 μl, 0.0593 mmol) を加え、40 °C で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 10/1) で精製し、**56** (3.60 mg, 64%) を得た。

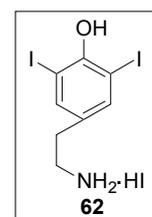
赤色固体: m.p. > 300 °C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.87-1.89 (2H, m), 2.51 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 3.43-3.47 (2H, m), 3.73 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 3.82 (3H, s), 6.79 (1H, s), 7.56 (2H, s); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 18.0, 35.4, 37.6, 43.1, 45.9, 71.1, 97.1, 99.2, 106.3, 128.2, 133.1, 141.2, 149.9, 155.3, 168.0, 186.0, 193.2; UV/Vis (MeOH) λ<sub>max</sub> = 488 (log ε 0.18), 341 (1.60), 246 (3.29), 211 (3.41) nm; IR (KBr): 3387, 2926, 2503, 1649, 1566, 1523, 1493 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) calcd for C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [*M*+H]<sup>+</sup>: 477.9766, found 477.9581. The <sup>1</sup>H- and <sup>13</sup>C-NMR, UV/Vis, IR, HRMS spectrum showed good agreement with those of authentic sample.<sup>1e)</sup>



## 化合物 62

室温下、tyramine (4.00 g, 29.2 mmol) の H<sub>2</sub>O (140 ml) 溶液に I<sub>2</sub> (8.20 g, 32.3 mmol) と 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (7.20 ml) を加え、55 °C で 3 時間攪拌した。反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム溶液、飽和重曹水を加えた。生成した固体を桐山ロートで濾取した。トルエンを加え、減圧濃縮して **62** (10.8 g, 99%) を得た。

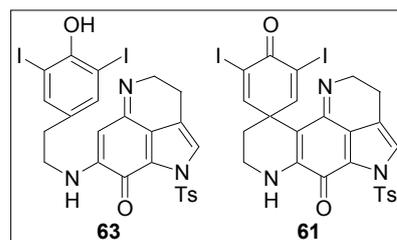
褐色固体: m.p. 208-212 °C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2.68 (2H, t, *J* = 7.8 Hz), 2.98 (2H, t, *J* = 7.8 Hz), 3.32 (1H, br s), 7.59 (2H, s), 8.01 (2H, br s); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 30.9, 40.0, 87.7, 132.7, 139.3, 154.8; IR (KBr): 3349, 3127, 2997, 1589, 1471, 1454, 1300 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) calcd for C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>I<sub>3</sub>NNaO [*M*+Na]<sup>+</sup>: 539.7794, found 539.7800.



## 化合物 61

窒素雰囲気下、**62** (240 mg, 0.464 mmol) の MeOH (5.5 ml) 溶液に Et<sub>3</sub>N (64.3 μl, 0.464 mmol) を加え、10 分間攪拌した。反応液を **12** (138 mg, 0.387 mmol) に滴下し、室温で 16 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/Et<sub>3</sub>N = 100/5/0.1) で精製し、**63** (76.6 mg, 23%) を得た。

赤色固体: <sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 2.42 (3H, s), 2.88 (2H, t, *J* = 7.0



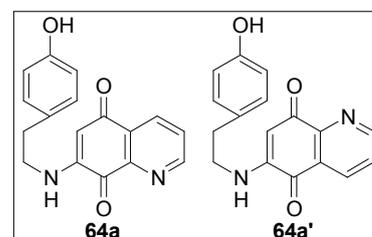
Hz), 3.04 (2H, d,  $J = 7.0$  Hz), 3.09 (2H, d,  $J = 7.0$  Hz), 3.62 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz), 5.48 (1H, s), 7.41 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.48 (2H, s), 7.72 (1H, s), 8.05 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 19.7, 21.7, 42.5, 47.2, 54.9, 94.6, 115.0, 119.4, 125.5, 128.3, 128.7, 130.0, 130.7, 131.0, 135.2, 135.8, 146.1, 148.1, 150.1, 156.6, 170.8; IR (KBr): 3262, 3053, 2101, 1681, 1614, 1566, 1556, 1531, 1525, 1494, 1469, 1446  $\text{cm}^{-1}$ .

窒素雰囲気下、室温で **63** (76.6 mg, 0.107 mmol) の  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$  (4.0 ml) 溶液に、PIFA (55.0 mg, 0.129 mmol) を加え、3 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{Et}_3\text{N} = 100/1/0.1$ ) で精製し、**61** (6.10 mg, 8.0%) を得た。

赤色固体:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.92-1.95 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.64 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 3.48-3.54 (2H, m), 3.99 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 5.81 (1H, br s), 7.33 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.48 (1H, s), 7.71 (2H, s), 8.01 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 21.8, 29.7, 32.8, 37.5, 48.5, 49.8, 96.4, 102.2, 111.3, 118.6, 121.7, 125.6, 126.4, 126.5, 127.2, 128.6, 129.8, 134.6, 142.1, 145.9, 162.6, 168.4, 174.1; IR (KBr): 3391, 2926, 2853, 1659, 1574, 1528, 1495, 1460, 1435  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{I}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$   $[M+\text{H}]^+$ : 711.9264, found 711.9258.

#### 化合物 **64a**, **64a'** (known compounds)

窒素雰囲気下、室温で tyramine (26.0 mg, 0.189 mmol) の MeOH (2.0 ml) 溶液に quinoline-5,8-dione (25.1 mg, 0.158 mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 20/1$ ) で精製し、**64a** および **64a'** (less polar; (13.3 mg, 24%), polar (27.3 mg, 49%)) を得た。

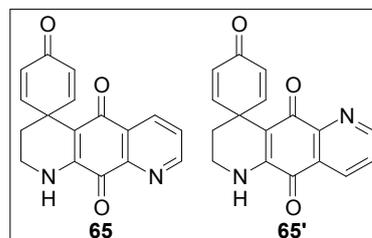


**64a'** (less polar): 褐色固体:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.92 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 3.46 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 5.83 (1H, s), 6.80 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.07 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.72 (1H, dd,  $J = 7.8, 4.5$  Hz), 8.44 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz), 8.87 (1H, dd,  $J = 4.5, 1.8$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 32.2, 43.5, 98.5, 114.9, 128.2, 128.6, 129.4, 130.0, 133.1, 146.3, 148.6, 152.3, 155.5, 179.4, 180.1; IR (KBr): 3297, 2982, 2947, 1769, 1759, 1703, 1605, 1581, 1564, 1514, 1454  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$   $[M+\text{H}]^+$ : 295.1083, found 295.1079.

**64a** (polar): 褐色固体:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.90 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz), 3.44 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz), 5.94 (1H, s), 6.11 (1H, br s), 6.80 (2H, d,  $J = 8.4, 2.1$  Hz), 7.05 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.58 (1H, dd,  $J = 7.8, 4.8$  Hz), 8.34 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz), 8.99 (1H, dd,  $J = 4.8, 1.8$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 33.5, 43.9, 101.7, 115.8, 126.4, 127.4, 128.6, 129.7, 134.3, 147.6, 149.2, 155.0, 155.7, 181.3, 181.4; IR (KBr): 3556, 2986, 2086, 1757, 1606, 1568  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$   $[M+\text{H}]^+$ : 295.1083, found 295.1089.

#### 化合物 **65**, **65'**

窒素雰囲気下、室温で **64a**, **64a'** (42.4 mg, 0.144 mmol) の  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$  (7.2 ml) 溶液に、PIFA (74.3 mg, 0.173 mmol) を加え、1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 15/1$ ) で精製し、**65**, **65'** (less polar: 9.80 mg, 23%. polar: 20.1mg, 48%) を得た。



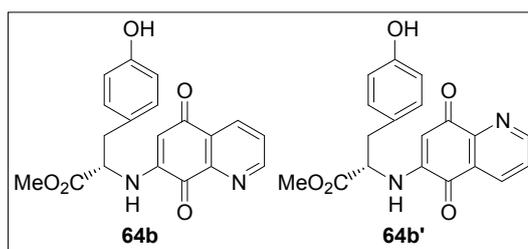
**65'** (less polar): m.p. 246-249 °C; 褐色固体:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.99 (2H, t,  $J = 5.7$  Hz), 3.65 (2H, t,  $J = 5.7$  Hz), 6.42 (2H, d,  $J = 9.9$  Hz), 6.57 (1H, br s), 6.96 (2H, d,  $J = 9.9$  Hz), 7.64 (1H, dd,  $J = 7.8, 4.5$  Hz), 8.35 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz), 8.91 (1H, dd,  $J = 4.5, 1.8$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 32.8, 37.0, 48.6, 107.0, 126.8, 128.6, 130.6, 133.6, 146.1, 146.7, 152.4, 154.7, 176.9, 179.0, 185.1; IR (KBr): 3242,

2928, 1693, 1659, 1595, 1556, 1514, 1437, 1404  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3$   $[M+H]^+$ : 293.0926, found 293.0932.

**65** (polar): 褐色固体:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.98 (2H, t,  $J = 5.7$  Hz), 3.62 (2H, t,  $J = 5.7$  Hz), 6.39 (2H, d,  $J = 9.9$  Hz), 7.00 (2H, d,  $J = 9.9$  Hz), 7.59 (1H, dd,  $J = 7.8, 4.8$  Hz), 8.35 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz), 8.93 (1H, dd,  $J = 4.8, 1.8$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 33.3, 37.3, 39.7, 126.3, 126.6, 127.9, 130.1, 133.9, 137.3, 148.7, 153.2, 155.0, 177.2, 180.2, 186.2; IR (KBr): 3265, 2927, 2860, 2359, 2341, 2248, 2067, 1655, 1618, 1593, 1566, 1517, 1434  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{NaO}_3$   $[M+\text{Na}]^+$ : 315.0746, found 315.0735.

#### 化合物 **64b**, **64b'**

窒素雰囲気下、室温で **10** (340 mg, 1.47 mmol) の MeOH (7.5 ml) 溶液に  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.200 ml, 1.47 mmol) を加え、10 分間攪拌した。反応液に quinoline-5,8-dione (213 mg, 1.33 mmol) の MeOH (7.5 ml) 溶液を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 10/1$ ) で精製し、**64b** および **64b'** (less polar; (140 mg, 27%), polar (223 mg, 43%)) を得た。

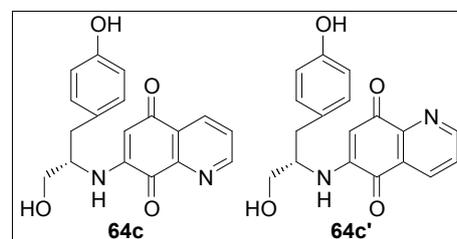


**64b'** (less polar): 褐色固体:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.10 (1H, dd,  $J = 13.8, 6.6$  Hz), 3.21 (1H, dd,  $J = 13.8, 5.4$  Hz), 3.77 (3H, s), 4.29 (1H, dd,  $J = 13.8, 5.7$  Hz), 5.74 (1H, s), 6.46 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 6.82 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.00 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.17 (1H, br s), 7.67 (1H, dd,  $J = 7.5, 4.5$  Hz), 8.43 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz), 8.90 (1H, dd,  $J = 4.5, 1.5$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 36.6, 52.9, 56.4, 101.5, 116.0, 126.0, 128.6, 130.3, 130.4, 134.6, 146.3, 147.0, 153.0, 155.9, 170.5, 179.3, 181.9; IR (KBr): 3306, 3015, 2926, 2853, 1742, 1693, 1607, 1566, 1514, 1443  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_5$   $[M+H]^+$ : 353.1137, found 353.1146.

**64b** (polar): 褐色固体:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.07 (1H, dd,  $J = 14.0, 7.0$  Hz), 3.17 (1H, d,  $J = 14$  Hz), 3.76 (3H, s), 4.28 (1H, dd,  $J = 14.0, 7.0$  Hz), 5.82 (1H, s), 6.35 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 6.79 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 6.95 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.57 (1H, dd,  $J = 7.5, 4.5$  Hz), 8.32 (1H, dd,  $J = 7.5, 1.5$  Hz), 8.95 (1H, dd,  $J = 4.5, 1.5$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 37.5, 53.6, 57.0, 103.5, 116.8, 126.7, 127.3, 128.0, 130.9, 135.2, 147.1, 149.4, 155.6, 156.6, 171.4, 181.4, 182.3; IR (KBr): 3252, 2953, 1741, 1682, 1607, 1572, 1514, 1443  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_5$   $[M+H]^+$ : 353.1137, found 353.1138.

#### 化合物 **64c**, **64c'**

窒素雰囲気下、室温で tyrosinol (182 mg, 0.893 mmol) の MeOH (4.5 ml) 溶液に  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.120 ml, 0.893 mmol) を加え、10 分間攪拌した。反応液に quinoline-5,8-dione (129 mg, 0.812 mmol) の MeOH (4.5 ml) 溶液を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 15/1$ ) で精製し、**64c** および **64c'** (less polar; (63.7 mg, 22%), polar (116 mg, 40%)) を得た。



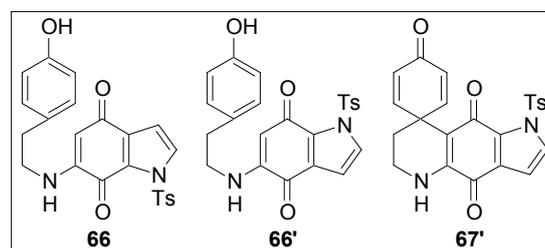
**64c'** (less polar): 褐色固体:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 2.80 (1H, dd,  $J = 14.0, 8.0$  Hz), 2.91 (1H, dd,  $J = 14.0, 6.0$  Hz), 3.63-3.75 (3H, m), 5.76 (1H, s), 6.67 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.08 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.77 (1H, dd,  $J = 8.0, 5.0$

Hz), 8.39 (1H, dd,  $J = 7.5, 1.5$  Hz), 8.81 (1H, dd,  $J = 5.0, 1.5$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 36.8, 57.9, 63.5, 100.4, 102.0, 116.3, 126.6, 129.8, 130.0, 131.4, 135.5, 150.6, 153.5, 175.2, 179.6, 183.1; IR (KBr): 3287, 2922, 2853, 1730, 1693, 1605, 1566, 1556, 1514, 1462  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4$  [ $M+\text{H}$ ] $^+$ : 325.1188, found 325.1173.

**64c** (polar): 褐色固体:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 2.70 (1H, dd,  $J = 13.6, 6.0$  Hz), 2.81 (1H, dd,  $J = 13.6, 6.0$  Hz), 3.53-3.65 (3H, m), 5.74 (1H, s), 6.57 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 6.97 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.56 (1H, dd,  $J = 7.2, 4.4$  Hz), 8.28 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz), 8.76 (1H, d,  $J = 3.6$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 36.8, 57.8, 63.4, 101.4, 116.2, 116.3, 128.0, 129.7, 131.4, 135.8, 150.1, 150.3, 155.3, 157.2, 182.0, 182.6; IR (KBr): 3336, 2924, 2853, 1732, 1685, 1600, 1568, 1514, 1462  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_4$  [ $M+\text{Na}$ ] $^+$ : 347.1008, found 347.1008. なお、**64b**, **b'**および**64c**, **c'**の構造は既知化合物**64 a**, **a'**を参考に決定した。<sup>12b)</sup>

### 化合物 67'

窒素雰囲気下、室温で tyramine (114 mg, 0.831 mmol) の MeOH (8.3 ml) 溶液に 1-(toluene-4-sulfonyl)-1H-indole-4,7-dione (228 mg, 0.755 mmol) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/AcOEt = 3/1) で精製し **66** (polar: 116 mg, 32%) および **66'** (less polar: 60.7 mg, 17%) を得た。なお **66** および **66'** は既知化合物である。



窒素雰囲気下、室温で **66'** (60.7 mg, 0.139 mmol) の  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$  (7.0 ml) 溶液に、PIFA (65.8 mg, 0.153 mmol) を加え、1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/AcOEt = 3/1) で精製し、**67'** (28.3 mg, 47%) を得た。

褐色固体:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.82 (2H, t,  $J = 6.0$  Hz), 2.42 (3H, s), 3.46-3.50 (2H, m), 6.07 (1H, br s), 6.28 (2H, dd,  $J = 8.4, 1.6$  Hz), 6.62 (1H, d,  $J = 4.0$  Hz), 6.76 (2H, d,  $J = 8.4, 1.6$  Hz), 7.27 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.63 (1H, d,  $J = 3.2$  Hz), 7.95 (2H, dd,  $J = 8.4, 1.6$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 21.8, 34.0, 37.6, 39.4, 105.8, 106.7, 126.0, 127.8, 127.9, 129.3, 129.6, 132.7, 133.8, 143.8, 145.9, 153.2, 171.4, 177.8, 185.9; IR (KBr): 3372, 2359, 2341, 1658, 1620, 1589, 1541, 1510, 1462  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$  [ $M+\text{H}$ ] $^+$  435.1015, found 435.1021.

## 引用文献

- 1) Recent reviews see: (a) Urban, S.; Hickford, S. J. H.; Blunt, J. W.; Munro, M. H. G. *Curr. Org. Chem.*, **2000**, *4*, 765. (b) Gunasekera, S. P.; Zuleta, I. A.; Longley, R. E.; Wright, A. E.; Pomponi, S. A. *J. Nat. Prod.*, **2003**, *66*, 1615. (c) Reyes, F.; Martin, R.; Rueda, A.; Fernandez, R.; Montalvo, D.; Gomez, C.; Sanchez-Puelles, J. M. *J. Nat. Prod.*, **2004**, *67*, 463. (d) Antunes, E. M.; Beukes, D. R.; Kelly, M.; Samaai, T.; Barrows, L. R.; Marshall, K. M.; Sincich, C.; Davies-Coleman, M. T. *J. Nat. Prod.*, **2004**, *67*, 1268. (e) Gunasekera, S. P.; McCarthy, P. J.; Longley, R. E.; Pomponi, S. A.; Wright, A. E.; Lobkovsky, E.; Clardy, J. *J. Nat. Prod.*, **1999**, *62*, 173.
- 2) Perry, N. B.; Blunt, J. W.; McCombs, J. D.; Munro, M. H. G. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 5476.
- 3) Kobayashi, J.; Cheng, J. F.; Ishibashi, M.; Nakamura, H.; Ohizumi, Y.; Hirata, Y.; Sasaki, T.; Lu, H.; Clardy, J. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 4939.
- 4) Perry, N. B.; Blunt, J. W.; Munro, M. H. G. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 1727.
- 5) *Discorhabdin W*: Lang, G.; Pinkert, A.; Blunt, J. W.; Munro, M. H. G. *J. Nat. Prod.*, **2005**, *68*, 1796. *Discorhabdin X*: El-Naggar, M.; Capon, R. J. *J. Nat. Prod.*, **2009**, *72*, 460.
- 6) Cheng, J.; Ohizumi, Y.; Wälchli, M. R.; Nakamura, H.; Hirata, Y.; Sasaki, T.; Kobayashi, J. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 4621.
- 7) (a) Lill, R. E.; Major, D. A.; Blunt, J. W.; Munro, M. H. G.; Battershill, C. N.; Mclean, M. G.; Baxter, R. L. *J. Nat. Prod.*, **1995**, *58*, 306. (b) Antunes, E. M.; Copp, B. R.; Davies-Coleman, M. T.; Samaai, T. *Nat. Prod. Rep.*, **2005**, *22*, 62.
- 8) Radisky, D. C.; Radisky, E. S.; Barrows, L. R.; Copp, B. R.; Kramer, R. A.; Ireland, C. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 1632.
- 9) (a) Boyd, M. R. in: "Principles and Practice of Oncology." Ed. by DeVita, V. T. Jr.; Hellman, S.; Rosenberg, S. A. Lippincott Co., Philadelphia, **1989**, *3*, 1. (b) Monks, A.; Scuderio, D. A.; Skehan, P.; Shoemaker, R. H.; Paull, K. D.; Hose, V. C.; Langley, J.; Cronise, P.; Vaigro-Wolff, A.; Grey-Goodrich, M.; Campbell, H.; Boyd, M. R. *J. Natl. Cancer Inst.*, **1991**, *83*, 757. (c) Carney, J. R.; Scheuer P. J.; Kelly-Borges, M. *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 8483. (d) Schmidt, E. W.; Harper, M. K.; Faulkner, D. J.; *J. Nat. Prod.*, **1995**, *58*, 1861. (e) Venables, D. A.; Concepción, G. P.; Matsumoto, S.; Barrows, L. R.; Ireland, C. M. *J. Nat. Prod.*, **1997**, *60*, 408.
- 10) Sun, H. H.; Sakemi, S.; Burres, N.; McCarthy, P.; *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 4964.
- 11) (a) Tamura, Y.; Yakura, T.; Haruta, J.; Kita, Y. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 3927. (b) Kita, Y.; Tohma, H.; Kikuchi, K.; Inagaki, M.; Yakura, T. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 435. (c) Kita, Y.; Tohma, H.; Inagaki, M.; Hatanaka, K.; Yakura, T. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 4321. (d) Kita, Y.; Tohma, H.; Hatanaka, K.; Takeda, T.; Fujita, S.; Mitoh, S.; Sakurai, H.; Oka, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 3684. (e) Kita, Y.; Takada, T.; Mihara, S.; Whelan, B. A.; Tohma, H. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 7144. (f) Kita, Y.; Gyoten, M.; Ohtubo, M.; Tohma, H.; Takada, T. *Chem. Commun.*, **1996**, 1481. (g) Kita, Y.; Egi, M.; Okajima, A.; Ohtubo, M.; Takada, T.; Tohma, H. *Chem. Commun.*, **1996**, 1491. (h) Kita, Y.; Egi, M.; Ohtubo, M.; Saiki, T.; Takada, T.; Tohma, H. *Chem. Commun.*, **1996**, 2225. (i) Kita, Y.; Watanabe, H.; Egi, M.; Saiki, T.; Fukuoka, Y.; Tohma, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 635. (j) Takada, T.; Arisawa, M.; Gyoten, M.; Hamada, R.; Tohma, H.; Kita, Y. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 7698. (k)

- Arisawa, M.; Utsumi, S.; Nakajima, M.; Ramesh, N. G.; Tohma, H.; Kita, Y. *Chem. Commun.*, **1999**, 469. (l) Kita, Y.; Egi, M.; Ohtubo, M.; Saiki, T.; Okajima, A.; Takada, T.; Tohma, H. *Chem. Pharm. Bull.*, **1999**, *47*, 241.
- 12) (a) Kita, Y.; Takada, T.; Ibaraki, M.; Gyoten, M.; Mihara, S.; Fujita, S.; Tohma, H. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 223. (b) Kita, Y.; Tohma, H.; Inagaki, M.; Hatanaka, K.; Yakura, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 2175.
- 13) (a) Tohma, H.; Harayama, Y.; Hashizume, M.; Iwata, M.; Egi, M.; Kita, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 348. (b) Tohma, H.; Harayama, Y.; Hashizume, M.; Iwata, M.; Kiyono, Y.; Egi, M.; Kita, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 11235. (c) Harayama, Y.; Kita, Y. *Curr. Org. Chem.*, **2005**, *9*, 1567. (d) Harayama, Y.; Tohma, H.; Kita, Y. *Gendaikagaku*, **2005**, *43*, 166. (e) Harayama, Y.; Yoshida, M.; Kamimura, D. Kita, Y. *Chem. Commun.*, **2005**, 1764. (f) Harayama, Y.; Yoshida, M.; Kamimura, D. Wada, Y.; Kita, Y. *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 4893. (g) 北 泰行; 当麻 博文, JP2003246787 A.
- 14) Wada, Y.; Otani, K.; Endo, N.; Harayama, Y.; Kamimura, D.; Yoshida, M.; Fujioka, H.; Kita, Y. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 1059.
- 15) Wada, Y.; Otani, K.; Endo, N.; Harayama, Y.; Kamimura, D.; Yoshida, M.; Fujioka, H.; Kita, Y. *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 4048.
- 16) Wada, Y.; Otani, K.; Endo, N.; Kita, Y.; Fujioka, H. *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 797.
- 17) (a) Aubart, K. M.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 16. (b) Iwao, M.; Motoi, O.; Fukuda, T.; Ishibashi, F. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 8999. (c) Kraus, G. A.; Selvakumar, N. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 9846. (d) Kita, Y.; Watanabe, H.; Egi, M.; Saiki, T.; Fukuoka, Y.; Tohma, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 635. (e) Makosza, M.; Stalewski, J.; Maslennikova, O. S. *Synthesis*, **1997**, 1131. (f) Zhao, R.; Lown, J. W. *Synth. Commun.*, **1997**, *27*, 2103. (g) Roberts, D.; Joule, J. A.; Bros, M. A.; Alvarez, M. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 568. (h) Peat, A. J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 1028. (i) Ciufolini, M. A.; Dong, Q.; Yates, M. H.; Schunk, S. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 2881. (j) Sadanandan, E. V.; Pillai, S. K.; Lakshmikantham, M. V.; Billimoria, A. D.; Culpepper, J. S.; Cava, M. P. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 1800. (k) Nishiyama, S.; Cheng, J. F.; Tao, X. L.; Yamamura, S. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 4151. (l) Knölker, H.-J.; Hartmann, K. *Synlett*, **1991**, 428. (m) Kubiak, G. G.; Confalone, P. N. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 3845. (n) Knölker, H.-J.; Boese, R.; Hartmann, K. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1989**, *28*, 1678. (o) Kita, Y.; Yakura, T.; Tohma, H.; Kikuchi, K.; Tamura, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 1119.
- 18) (a) Dijoux, M. G.; Schnabel, P. C.; Hallock, Y. F.; Boswell, J. L.; Johnson, T. R.; Wilson, J. A.; Ireland, C. M.; Soest, R.; Boyd, M. R.; Barrows, L. R.; Cardellina, J. H. *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, *13*, 6035. (b) Shinkre, B. A.; Raisch, K. P.; Fan, L.; Velu, S. E. *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *17*, 2890. (c) Passarella, D.; Belinghieri, F.; Scarpellini, M.; Pratesi, G.; Zunino, F.; Gia, O. M.; Via, L. D.; Santoro, G.; Danieli, B. *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, *16*, 2431. (d) Shinkre, B. A.; Raisch, K. P.; Fan, L.; Velu, S. E. *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, *16*, 2541.
- 19) Blunt, J. W.; Munro, M. H. G.; Battershill, C. N.; Copp, B. R.; McCombs, J. D.; Perry, N. B.; Prinsep, M.; Thompson, A. M.; *New J. Chem.*, **1990**, *14*, 761.
- 20) Wada, Y.; Fujioka, H.; Kita, Y. *in preparation*.
- 21) Yamori, T.; Matsunaga, A.; Sato, S.; Yamazaki, K.; Komi, A.; Ishizu, K.; Mita, I.; Edatsugi, H.; Matsuba, Y.; Takezawa, K.; Nakanishi, O.; Kohno, H.; Nakajima, Y.; Komatsu, H.; Andoh, T.; Tsuruo, T. *Cancer Res.*, **1999**, *59*, 4042.

- 22) Paull, K. D.; Shoemaker, R. H.; Hodes, L.; Monks, A.; Scudiero, D. A.; Rubinstein, L.; Plowman, J.; Boyd, M. R. *J. Nat. Cancer Inst.*, **1989**, *81*, 1088.
- 23) Longley, R. E.; McConnell, O. J.; Essich, E.; Harmody, D. *J. Nat. Prod.*, **1993**, *56*, 915.
- 24) Dijoux, M. G.; Gamble, W. R.; Hallock, Y. F.; Cardellina II, J. H.; Soest, R.; Boyd, M. R. *J. Nat. Prod.*, **1999**, *62*, 636.
- 25) Rajeswari, S.; Drost, K. J.; Cava, M. P. *Heterocycles*, **1989**, *29*, 415.
- 26) (a) White, J. D.; Yager, K. M.; Yakura, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 1831. (b) Alvarez, M.; Bros, M. A.; Gras, G.; Ajana, W.; Joule, J. A. *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, 1173.
- 27) Patel, S. P.; Nadkarni, D. H.; Murugesan, S.; King, J. R.; Velu, S. E. *Synlett*, **2008**, 2864.
- 28) (a) Regitz, M. *Synthesis*, **1972**, 351; (b) Evans, D. A.; Britton, T. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 6881.
- 29) D'Ambrosio, M.; Guerriero, A.; Chiasera, G.; Pietra, F. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 8899.
- 30) Copp, B. R.; Fulton, K. F.; Perry, N. B.; Blunt, J. W.; Munro, M. H. G. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 8233.
- 31) Groot, A.; Peperzak, R. M.; Vader, J. *Synth. Commun.*, **1987**, *17*, 1607.
- 32) (a) Mukaiyama, T.; Matsuo, J.; Kitagawa, H. *Chem. Lett.*, **2000**, 1250. (b) Matsuo, J.; Aizawa, Y. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 407.
- 33) Martin, S. F.; Campbell, C. L. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 3184.
- 34) Liotta, D.; Barnum, C.; Puleo, R.; Zima, G.; Bayer, C.; Kezar, H. S. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 2920.
- 35) Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 993.
- 36) (a) Comins, D. L.; Brown, J. D. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 1078. (b) Nguyen, T.; Chau, N. T. T.; Castanet, A.; Nguyen, K. P. P.; Mortier, J. *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 3419.
- 37) (a) Bower, J. F.; Szeto, P.; Gallagher, T. *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, *5*, 143. (b) McCord, T. J.; Smith, D. R.; Winters, D. W.; Grimes, J. F.; Hulme, K. L.; Robinson, L. Q.; Gage, L. D.; Davis, A. L. *J. Med. Chem.*, **1975**, *18*, 26.
- 38) Nickisch, K.; Bittler, D.; Casals-Stenzel, J.; Laurent, H.; Nickolson, R.; Nishino, Y.; Petzoldt, K.; Wiechert, R. *J. Med. Chem.*, **1985**, *28*, 546.
- 39) (a) Gledhill A. P.; McCall C. J.; Threadgill M. D. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 3196. (b) Apitz G.; Steglich W. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 3163.
- 40) Wallace, O. B.; Springer, D. M. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 2693.
- 41) (a) Endo, A.; Yanagisawa, A.; Abe, M.; Tohma, S.; Kan, T.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 6552. (b) Dion, A.; Dube, P.; Spino, C. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 5601.
- 42) Meshram, H. M. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 2521.
- 43) Jin, C. K.; Jeong, H. J.; Kim, M. K.; Kim, J. Y.; Yoon, Y. -J. Lee, S. -G. *Synlett*, **2001**, 1956.
- 44) (a) Dijoux, M. -G.; Schnabel, P. C.; Hallock, Y. F.; Boswell, J. L.; Johnson, T. R.; Wilson, J. A.; Ireland, C. M.; Soest, R.; Boyd, M. R.; Barrows, L. R.; Cardellina, J. H. *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, *13*, 6035. (b) Shinkre, B. A.; Raisch, K. P.; Fan, L.; Velu, S. E. *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *17*, 2890. (c) Passarella, D.; Belinghieri, F.; Scarpellini, M.; Pratesi, G.; Zunino, F.; Gia, O. M.; Via, L. D.; Santoro, G.; Danieli, B. *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, *16*, 2431. (d) Shinkre, B. A.; Raisch, K. P.; Fan, L.; Velu, S. E. *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, *16*, 2541.
- 45) (a) Kemp, L. M.; Sedgwick, S. G.; Jeggo, P. A.; *Mutat. Res.* **1984**, *132*, 189. (b) Barrows, L. R.; Borchers, A. H.; Paxton, M. B. *Carcinogenesis*, **1987**, *8*, 1853.

- 46) <http://www.sc.fukuoka-u.ac.jp/~bc1/Biochem/replicat.htm>.
- 47) Patzelt, H.; Woggon, W. D. *Helv. Chim. Acta.*, **1992**, *75*, 523.
- 48) Longley, R. E.; Harmody, D. *J. Antibiot.*, **1991**, *44*, 93.
- 49) Grkovic, T.; Kaur, B.; Webb, V. L.; Copp, B. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, *16*, 1944.
- 50) (a) Weil, T.; Cais, M. *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 2472. (b) Regitz, M.; Liedhegener, A. *Tetrahedron*, **1967**, *23*, 2701.
- 51) (a) Greeves, C.; Wothers, W. (著), “ウォーレン有機化学 上”, 東京化学同人 (b) 野依良治, 柴崎正勝, 鈴木啓介, 玉尾皓平, 中筋一弘, 奈良坂紘一 (編), “大学院講義有機化学 I. 分子構造と反応・有機金属化学”, 東京化学同人
- 52) Ho, T. -L. “Hard and Soft Acids and Bases Principle in Organic Chemistry”, Academic Press, New York, **1977**.