

学位論文

ACAT2 選択的阻害剤 pyripyropene A の  
構造活性相関研究

平成 25 年度

北里大学大学院薬学研究科

大多和 正樹



## 略語表

本論文中において以下の略語を使用した。

Ac	acetyl
ACAT	acyl-CoA:cholesterol acyltransferase
Bn	benzyl
BOP	(benzotriazole-1-yloxy)tris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate
BTAF	benzyl trimethylammonium fluoride
Bu	butyl
CE	cholesteryl ester
<sup>13</sup> C-NMR	carbon-nuclear magnetic resonance
Cp	cyclopentadienyl
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DIBAL	diisobutylaluminium hydride
DMAP	4-dimethylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMP	Dess-Martin periodinane
DMSO	dimethyl sulfoxide
EDCI	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide
EDTA	ethylenediamine tetraacetic acid
ESI	electrospray ionization
EI	electron ionization
Et	ethyl
EtOAc	ethyl acetate
FAB	fast atom bombardment
HDL	high density lipoprotein
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A
HMPA	hexamethylphosphoramide
<sup>1</sup> H-NMR	proton-nuclear magnetic resonance
IBDA	iodobenzene diacetate
IBX	2-iodoxybenzoic acid
IC <sub>50</sub>	half maximal (50%) inhibitory concentration

IR	infrared absorption spectrometry
LDA	lithium diisopropylamide
LDL	low density lipoprotein
LHMDS	lithium bis(trimethylsilyl)amide
<i>m</i> CPBA	<i>m</i> -chloroperoxybenzoic acid
Me	methyl
MEM	2-methoxyethoxymethyl
MOM	methoxymethyl
NADP	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
NBA	<i>N</i> -bromoacetamide
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
NMO	<i>N</i> -methylmorpholine <i>N</i> -oxide
NOESY	nuclear Overhauser effect spectroscopy
ODS	octadecylsilyl
Ph	phenyl
PCC	pyridinium chlorochromate
PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
Pr	propyl
ROESY	rotating frame nuclear Overhauser effect spectroscopy
rt	room temperature
SI	selectivity index
SAR	structure-activity relationship
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin layer chromatography
TMS	trimethylsilyl
Ts	tosyl ( <i>p</i> -toluenesulfonyl)
UV	ultra violet
VLDL	very low density lipoprotein



# 目次

序論	1
本論	
第1章 Pyripyropene A の第二次構造活性相関研究	
第1節 7-アシルオキシ基の構造活性相関研究	12
第2節 1, 11 位の構造活性相関研究-ジアシルオキシ誘導体-	16
第3節 1, 11 位の構造活性相関研究-10 位エステル、アミド誘導体-	20
第4節 1, 11 位の構造活性相関研究-ベンジリデンアセタール誘導体-	22
第5節 水溶性向上を目指した PPPA 誘導体の合成	25
第6節 Pyripyropene A の代謝を考慮した 1-ヒドロキシ PPPA 誘導体の合成	27
第7節 1-ヒドロキシ PPPA 誘導体 <b>24a</b> と 11-ヒドロキシ PPPA 誘導体 <b>25</b> の <sup>1</sup> H-NMR 実験によるアシルマイグレーションの検討	31
第8節 7- <i>epi</i> -PPPA 誘導体の合成	34
第9節 小括	35
第2章 Pyripyropene A の全合成	
第1節 研究背景及び pyripyropene A の逆合成解析	36
第2節 Pyripyropene A の全合成研究	39
第3節 小括	46
第3章 Pyripyropene A の A 環簡略型誘導体の合成	
第1節 A 環簡略型誘導体 <b>55</b> の合成	47
第2節 A 環簡略型誘導体 <b>55</b> の合成経路改良	55
第3節 A 環簡略型誘導体 <b>88</b> の合成	59
第4節 A 環簡略型誘導体 <b>101</b> の合成	63
第5節 A 環簡略型誘導体の ACAT2 阻害活性評価	70
第6節 小括	72
第4章 フッ化アンモニウムを用いたシリレンアセタールの位置選択的脱モノシリル 化反応の一般性検討	
第1節 研究背景、ならびに本反応の位置選択性発現機構についての考察	73

第2節	フッ化アンモニウムを用いたシリレンアセタールの位置選択的 脱モノシリル化反応の一般性検討	76
第3節	フルオロシリルエーテルの種々の反応に対する安定性検討	82
第4節	小括	84
総括		85
学位論文目録		86
謝辞		87
実験の部		89
第1章	に関する実験	90
第2章	に関する実験	155
第3章	に関する実験	168
第4章	に関する実験	195
参考文献		210

## 序論

2005 年における心不全や心筋梗塞などの心疾患、および脳梗塞や脳内出血などの脳血管疾患による総死亡数は、男女ともに悪性新生物について多く、高齢になるにつれて、これらの疾患による死亡数が顕著に増加している<sup>1)</sup>。これらの発症の大部分は冠状動脈のアテローム性動脈硬化症が原因となっており、その最も大きな要因と考えられているのが脂質異常症、特にコレステロール血症であることから、これまでその対策に重点が置かれ、その予防治療薬の開発が世界中で行われてきた。このような観点から、今後も脂質異常症に起因する動脈硬化性疾患の予防治療薬の開発は重要なテーマであると考えられる。

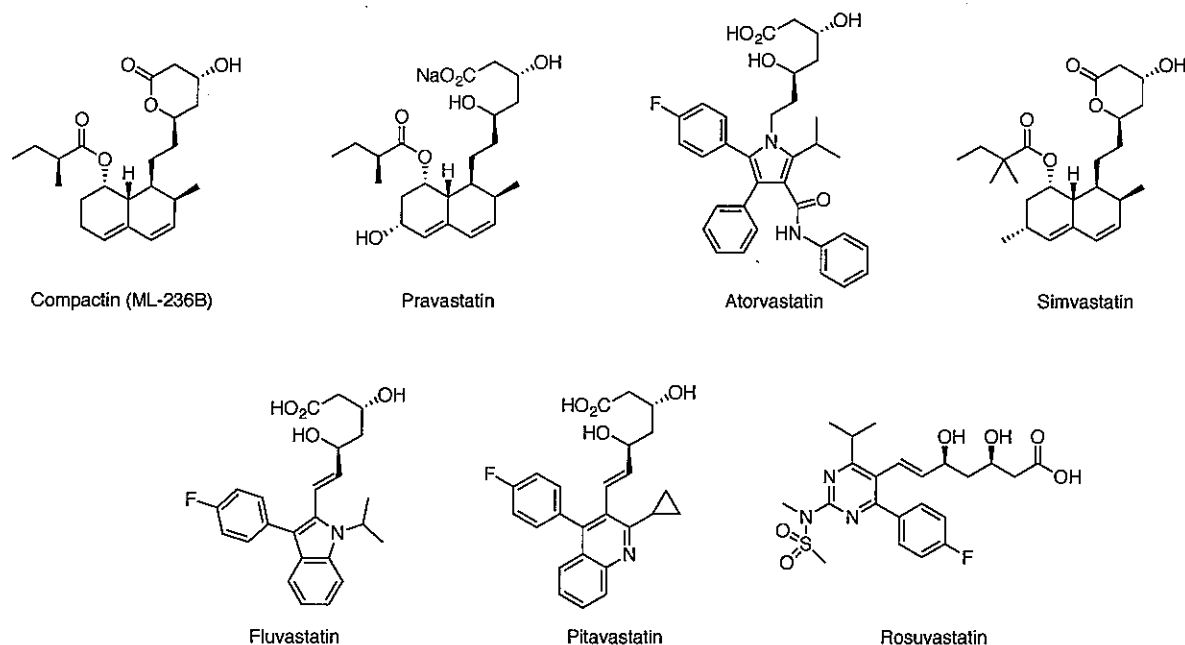
2000 年の厚生省原発性高脂血症調査研究班による報告では、虚血性疾患の発症と血清コレステロール量は正の相関を示し、特に血中低密度リポタンパク質 (LDL) コレステロールとは強い正の相関を、逆に高密度リポタンパク質 (HDL) コレステロールとは負の相関を示している<sup>2)</sup>。近年、日本人の食習慣が欧米化し、過去と比較して年々血清総コレステロール値が増加している<sup>3)</sup>。また、過食による栄養過多や生活習慣に伴う運動不足によって、近い将来、脂質異常症に起因する動脈硬化性疾患の急激な増加が危惧されている。さらに、動脈硬化性疾患の基盤となる病態のなかで、生活習慣が強く影響するとされている耐糖能異常に伴う糖尿病や脂質代謝異常に伴う高脂血症、そして高血圧などの危険因子が集積したマルチプルファクター症候群、即ち生活習慣病と呼ばれる病態が重要視されている。

脂質異常症治療は、禁煙、食生活の是正、体重維持、運動などの生活習慣の改善が第一であるが、その効果が十分でない場合には薬物療法が選択される。現在我が国における高脂血症の薬物療法は、LDL コレステロール低下を中心としたコレステロール低下療法、低 HDL 血症の改善とトリグリセリドの低下療法に大別される。

その中でもコレステロール低下療法として、HMG-CoA reductase 阻害剤 (pravastatin 等) や陰イオン交換樹脂 (cholestyramin 等)、コレステロール異化促進薬 probucol 等が使用されている。

また、トリグリセリド低下療法にはフィブラート系 (bezafibrate 等) やニコチン酸誘導体 (nicomol 等) が主に使用されている。

コレステロール低下療法の中心である HMG-CoA reductase 阻害剤は、現在最も広く臨床で使用されており、真菌の二次代謝産物である compactin (ML-236B) や微生物変換体 pravastatin、そして天然由来の阻害剤のファーマコフォアを生かして合成された atorvastatin、fluvastatin、pitavastatin、rosuvastatin などのスタチン系化合物が市販されている (Figure 1)。



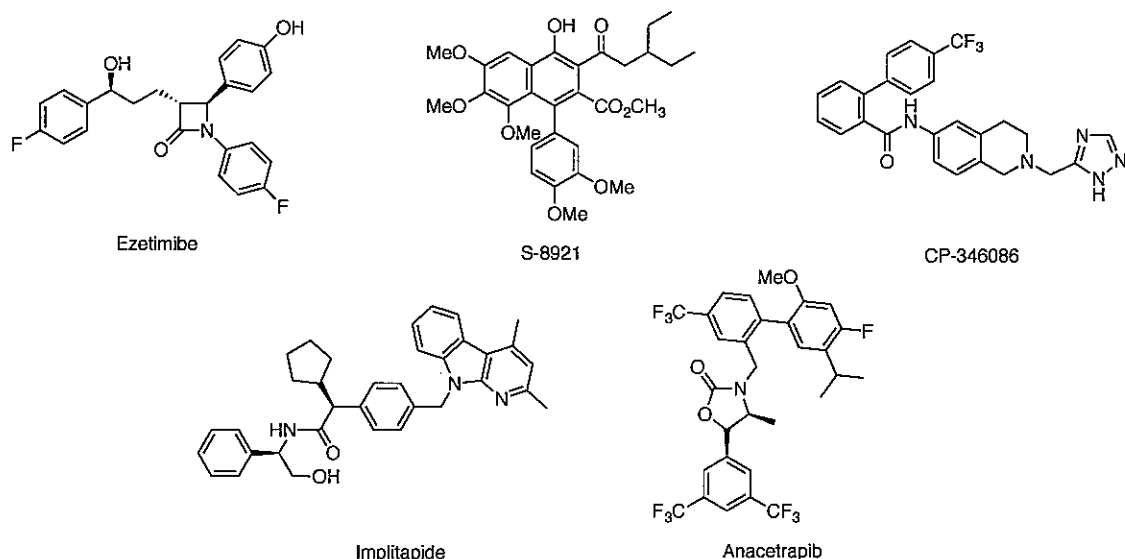
**Figure 1.** Structures of statin derivatives as HMG-CoA reductase inhibitors

これらのスタチン系化合物の中で、rosuvastatin (塩野義製薬/アストラゼネカ社) は pravastatin の次に親水性が高く安全性が高いと考えられている (Figure 1)。スタチン系化合物は HMG-CoA reductase 阻害だけでなく、肝臓でのステロール調節因子活性を上昇させ、LDL 受容体の mRNA の発現を上昇させる作用を有している<sup>4)</sup>。その作用により、LDL 受容体数が上昇し、血中の LDL-コレステロール量の低下が期待される。またスタチン系化合物には、コレステロール低下作用以外にも、いくつかの多面的効果のあることが知られており、これら以外にも血管内皮細胞機能改善・平滑筋細胞の増加作用が報告されている<sup>5)</sup>。このように臨床で広く用いられているスタチン系医薬品は市場が非常に大きく、2008 年の調査では世界の医薬品売上高のトップ 20 に 3 製品も入っている。しかし、現実には 30~40%しか発症抑制効果が得られず、治療を受けていた患者の半数が心血管疾患等を抑制していないことが明らかとなってきた<sup>6)</sup>。その理由として動脈硬化の発症は複雑で遺伝、糖尿病や薬剤など様々な要因が重なり発症していることが多いため、患者個々の病態に合わせた診断、治療が必要とされるためである。以上のことから、これからはスタチン系医薬品とは作用メカニズムが異なり、冠状動脈での発症抑制や冠状動脈病変の退縮が期待できる新しい作用機序を有する医薬品の開発が急務である。しかし、現状としてスタチン系医薬品に代わる医薬品の開発はほとんど進んでいない。

現在、新しい標的分子の 1 つとして、空腸の腸細胞の刷子縁膜に存在するコレステロールトランスポーターである Niemann Pick C1 like L1 (NPC1L1) に作用することで腸管からのコレステロール吸収を抑制する薬剤である ezetimibe が新たな脂質異常症治療薬として期待されている<sup>7,8)</sup>。欧米では、simvastatin/ezetimibe 合剤 (Vytorin; Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals) として承認・販売されており、日本でも 2007 年 6 月に ezetimibe (Zetia; バイエル薬品/Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals) が上市されている薬剤である。

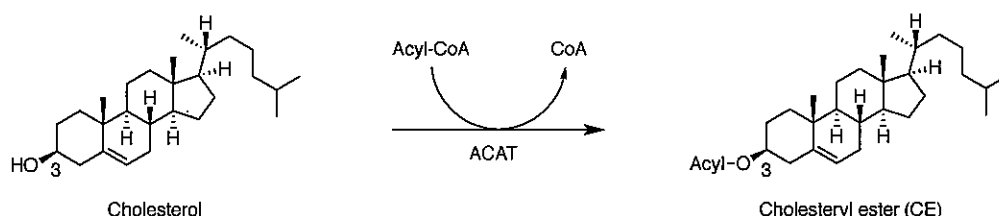
その他に、ミクロソームトリグリセリド転送タンパク (MTP) 阻害剤、implitapibe (Bayer)、

CP-346086 (Pfizer)、回腸 Na イオン依存性胆汁酸トランスポーター (IBAT) 阻害剤 S-8921(塩野義製薬)、CETP 阻害剤 anacetrapib (Merck) などの治験が米国・欧州で行われており、その開発が期待されている (Figure 2)。



**Figure 2.** Structures of hypolipemic drugs

このように新しい作用メカニズムによる脂質異常症予防治療薬が研究、臨床開発されている中、スタチン耐性の脂質異常症の治療や個々の病態に応じたテーラーメイド医療への発展が期待される薬剤標的として、コレステロールにアシル基を導入する酵素である acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT) が注目されている。本酵素は細胞内で小胞体膜に存在し、遊離コレステロールと長鎖アシル CoA を基質としてコレステロールの 3 位ヒドロキシ基にアシル基を転移し、コレステリルエステル (CE) を生成する反応を触媒する酵素である (Figure 3)<sup>9)</sup>。



**Figure 3.** Acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT)

ACAT は生体内でのコレステロール代謝に重要な役割を果たし、細胞内コレステロールの恒常性維持という役割以外にも、臓器特異的な役割を持つ。すなわち、肝臓から血中に分泌される VLDL の合成や小腸におけるコレステロール吸収に関与している。また、副腎皮質などのステロイド産生細胞や動脈硬化病変のマクロファージおよび平滑筋での CE の蓄積という役割を持つ<sup>10)</sup>。このように様々な機能を持つ ACAT を阻害することにより、食物からのコレステロール吸収抑制、肝臓での VLDL 中の CE 生成の抑制、動脈硬化巣でのマクロファージ内脂肪滴形成を阻害することが予想され、血中のコレステロール値の低下、さらには動脈硬化抑制効果が期待できる。

そのような中、近年の分子生物学的研究の発展により ACAT には 2 種類のアイソザイム

ACAT1 と ACAT2 の存在が明らかとなった。ACAT タンパクは界面活性剤により ACAT の発現量が減少し、酵素活性を失ってしまうことから、これまで ACAT タンパクの精製及び生化学的手法による研究は困難であった。ところが 1993 年、Chang らによってヒト単球より最初の ACAT cDNA がクローニングされ<sup>11)</sup>、ACAT 活性を欠損させた細胞にこの cDNA 断片を発現させた結果、ACAT1 活性が確認されたことから、この遺伝子が活性部位をコードしていることが明らかとなった<sup>12)</sup>。この ACAT 遺伝子の発見以降、分子生物学的手法を用いた研究が盛んに行われるようになった。1995 年に、Cheng らによりウサギ ACAT cDNA がクローニングされ、ヒト ACAT cDNA との相同性は 90%以上を示した<sup>13)</sup>。また同年、Uelmen らによりマウス ACAT cDNA がクローニングされ、ヒト ACAT cDNA との相同性は 87%を示した<sup>14)</sup>。また、アフリカミドリザルの cDNA もクローニングされ、ヒト cDNA との相同性は 98.4%であった。1988 年には、Kinnunen らにより動脈及び肝臓由来 ACAT の阻害剤に対する感受性が 38 倍異なること<sup>15)</sup>、さらに Meiner らによりマウスの ACAT ホモログが単離され、肝臓や小腸にわずかに発現しているだけだが、それらが主な ACAT 活性を示すことを明らかにした<sup>16)</sup>。これらのことから ACAT には 1 つ以上のアイソザイムが存在する可能性が示唆された<sup>14, 17)</sup>。この結果を受けて 1998 年に Cases らによって 2 番目の ACAT 遺伝子であるマウス ACAT の cDNA がクローニングされ<sup>18)</sup> (以下、ACAT2)、これまでの ACAT 遺伝子 (以下 ACAT1) と 44%の相同性を示した。さらに同年、Olkers らによってヒト ACAT2 cDNA<sup>19)</sup>が、Andreson らによってアフリカミドリザルの ACAT2 cDNA<sup>20)</sup>がほぼ同時にクローニングされた。ACAT2 ではヒトに比べアフリカミドリザルで 96%、マウスで 80.6%の相同性を示した。この 2 種のアイソザイムの構造と機能に関する知見を Table 1 にまとめた。

**Table 1.** Characteristics of ACAT1 and ACAT2

	ACAT1	ACAT2
Amino acid	550 (human, monkey), 540 (mouse)	522 (human), 526 (monkey), 525 (mouse)
Substrate specificity		
Sterol	Cholesterol, Oxysterols	Cholesterol, Oxysterols
Acyl-CoA	Long-chain fatty acid (16 : 0, 18 : 1, 18 : 2, 20 : 4)	Long-chain fatty acid (16 : 0, 18 : 1, 18 : 2)
Subunit	homotetramer	?
Distribution	Various tissues and cells	Intestine, Liver
Location	Endoplasmic reticulum	Endoplasmic reticulum
	Transmembrane domain (8, 7, 5 times ?)	Transmembrane domain (7, 5, 2 times ?)
Active site	Ser269 (human, monkey) His460 (human)	Ser245 (human), Ser249 (monkey) His434 (human)
KO mouse	Survival	Survival

Joyce らは ACAT 活性が欠損した CHO 細胞 (AC29 細胞) にアフリカミドリザル由来の ACAT1 または ACAT2 を高発現させ、小胞体膜貫通構造を推定した。これによると、アフリカミドリザル ACAT は両アイソザイムとも 5 回膜貫通構造を有していた。さらに興味深いことに ACAT 酵素活性発現に必須であると考えられる Ser 残基 (ACAT1 : Ser<sub>269</sub>、ACAT2 : Ser<sub>249</sub>) はそれぞれ異なる配向性を示し、ACAT1 では細胞質側、ACAT2 では小胞体内質側に存在していた<sup>21)</sup>。一方、Lin らはヒト由来 ACAT について同様の実験を行い、その膜貫通構造を ACAT1 は 7 回、ACAT2 は 2 回であると推定した<sup>22,23)</sup>。また、活性部位は His 残基 (ACAT1 : His<sub>460</sub>、ACAT2 : His<sub>434</sub>) であると予想し、これら His 残基は両アイソザイムとも小胞体膜内部に埋め込まれている可能性を示した<sup>24)</sup>。興味深いことにこれら 2 つのグループによって推定された ACAT の膜貫通構造は大きく異なっており、ACAT2 ではその C 末端の位置が小胞体内室側 (Joyce ら) と細胞質側 (Lin ら) という結果であった。これら推定された膜貫通構造の真偽についてはまだ明らかではないが、少なくとも ACAT は複数回膜を貫通した構造を持ち、酵素活性発現に必須なアミノ酸残基は 2 カ所以上あり、そのうち 1 カ所の配向性はアイソザイムによって異なる可能性が示されている。

前述した構造や発現だけではなく、ACAT1 と ACAT2 はその局在も異なることが明らかとなった。ヒト ACAT1 は、マクロファージ、副腎皮質、尿細管、神経などほぼ全身の組織及び細胞に発現しているのに対して、ヒト ACAT2 は小腸及び肝臓に特異的に発現が認められた (Figure 4)<sup>14,25)</sup>。最近、Parini らはヒト肝臓での ACAT2 の局在を詳細に調べ、肝細胞に特異的に発現していることを報告している<sup>26)</sup>。また、マウスや霊長類の ACAT アイソザイムの発現部位もヒトとほとんど同じであった。このように小腸や肝臓での ACAT2 が発現しているという知見は、リポタンパクの assembly や CE の分泌に対する ACAT の役割を裏付けるものであり、ACAT2 が食餌性コレステロール吸収に重要な役割を果たしている一方、ACAT1 がほぼ全身の細胞においてコレステロールの恒常性を維持する役割があると考えられるようになった<sup>27,28)</sup>。



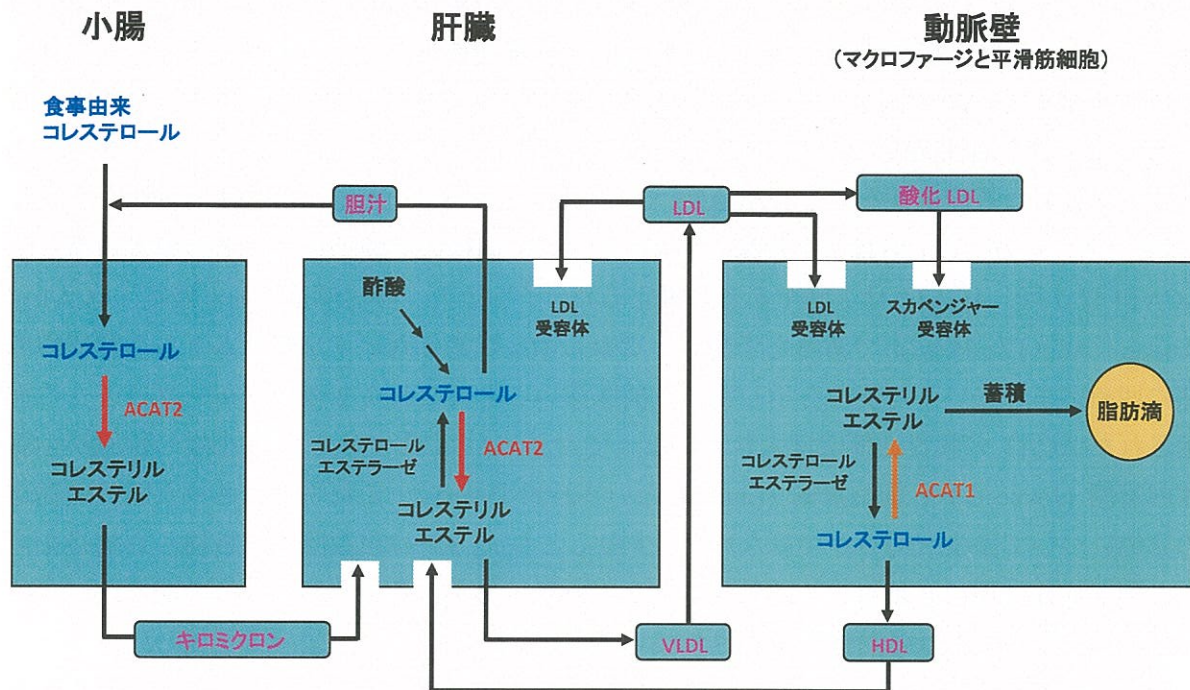


Figure 4. Function of Acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT)

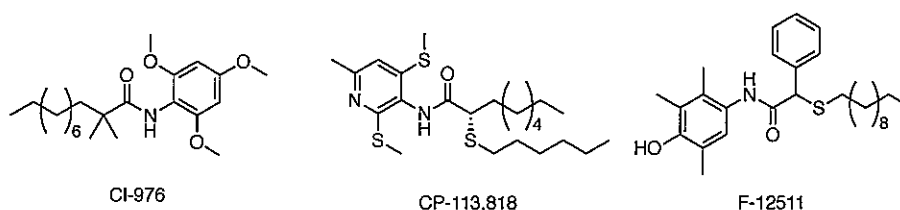
このように ACAT1 と ACAT2 の局在と機能が異なることが明らかとなったことから、それぞれのアイソザイムの細胞内での働きと動脈硬化発症に対する影響が詳細に研究された。ACAT2 は肝臓において VLDL に組み込む CE の生成及びコレステロールが過剰な場合に脂肪滴に貯蔵するための CE の生成を行っていると考えられている。サルでは、高脂肪食を摂取した場合に血中で増加した CE が冠動脈疾患の発生頻度と相関することが明らかとなり<sup>29, 30)</sup>、CE を多く含むことで肥大化した LDL 粒子が認められた。これまで様々な疫学研究において、肥大化した LDL 粒子の増加はヒトにおいても冠動脈疾患のリスクファクターであることが示され、肝臓において ACAT2 により生成する CE と動脈硬化発症との因果関係が明らかとなってきた<sup>31-34)</sup>。さらに、それぞれのアイソザイムを欠損したマウスを用いた研究が行われるようになり、ACAT1 または ACAT2 のそれぞれが特異的に有する役割が明らかになった。前述の Meiner らにより作製された ACAT1 ノックアウト (ACAT1<sup>-/-</sup>) マウスでは、肝臓と小腸のみコレステロールエステル化能に変化が認められないことが示された。また、このノックアウトマウスから調製したマクロファージと変性 LDL を共培養させた結果、CE 量が減少したことから、ACAT1 を欠損させたことで動脈硬化進展が抑制される可能性が示された。さらに、ACAT1 及び apoE ダブルノックアウト (ACAT1<sup>-/-</sup>/apoE<sup>-/-</sup>) マウス及び ACAT1 及び LDL 受容体ダブルノックアウト (ACAT1<sup>-/-</sup>/LDLR<sup>-/-</sup>) マウスを用いた実験により、動脈硬化巣及び CE 量の減少が認められた。また、ACAT2 ノックアウト (ACAT2<sup>-/-</sup>) マウスにおいても小腸及び肝臓でコレステロールのエステル化能がほとんど欠損し、食餌性高コレステロール血症の抑制、コレステロール胆石症の減少が認められた<sup>35)</sup>。また、ACAT2<sup>-/-</sup>/apoE<sup>-/-</sup> マウスでは、血清総コレステロール値は減少したにもかかわらず、apoB 含有リポタンパクの数よりも、これらリポタンパク中に含まれる ACAT2 由来の CE 量が動脈硬化発症に重要であることが示された<sup>36)</sup>。このように様々なノックアウトマウス解析の結果から ACAT を阻害することが動脈



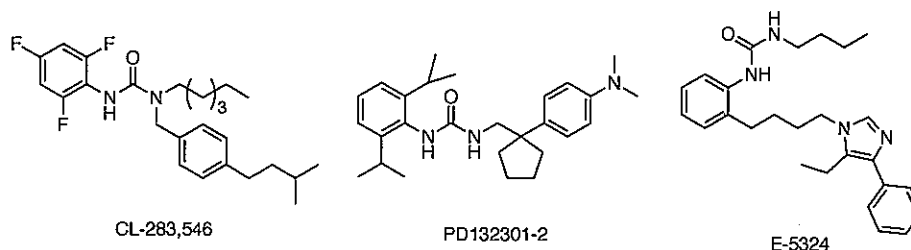
硬化の予防及び治療に有効であることが示された。しかしながら、ACAT1<sup>-/-</sup>マウスではドライアイの症状が観察された他、ACAT1<sup>-/-</sup>/apoE<sup>-/-</sup>マウス及び ACAT1<sup>-/-</sup>/LDLR<sup>-/-</sup>マウスでは皮膚や脳におけるコレステロールの沈着や脱毛を伴う黄色腫症が<sup>37)</sup>、また骨髓移植法により LDLR<sup>-/-</sup>マウスに ACAT1<sup>-/-</sup>マクロファージを導入した結果、動脈硬化が悪化したという報告があった<sup>38)</sup>。さらに、ACAT1<sup>-/-</sup>マウスでマクロファージでのコレステロール排出を行う輸送担体の1つである ABCA1 の発現が増加するにもかかわらず細胞内コレステロール流出が抑制され、その結果、動脈硬化病巣を悪化させるという報告がされたことから、ACAT1<sup>-/-</sup>マウスにおいて動脈硬化を悪化させる新たなメカニズムの存在が示唆された<sup>39)</sup>。逆に、ACAT2<sup>-/-</sup>マウスにおいては、小腸 ABCA1 を介した遊離コレステロールの流出によって起こるコレステロール逆転送系が促進され、動脈硬化抑制効果が認められたという新たな知見が報告された<sup>40)</sup>。この結果から ACAT を標的とした創薬が行われる場合、ACAT2 を選択的に阻害する薬剤の開発が望ましいと考えられる<sup>41)</sup>。

C 一方、上記のような ACAT アイソザイムの発見とその機能の差異が明らかとなる以前から、多くの製薬企業が新規脂質異常症予防治療薬の標的として ACAT に注目し、合成 ACAT 阻害剤の開発が 1980 年代から盛んに行われてきた<sup>42)</sup>。これらの合成 ACAT 阻害剤はアミド系合成剤 (CI-976、F12511 等)、ウレア系合成剤 (CL-283, 546、E-5324 等)、イミダゾール系合成剤 (RP73163、Dup128 等) に大きく分けることができるが、当然ながらアイソザイムの選択性については考慮されていない。これらの合成 ACAT 阻害剤は、臨床試験まで開発が進んだものの、副腎毒性、肝機能障害や下痢などの副作用の問題<sup>43)</sup>等によりその開発が中止された。このように、これまで開発されてきた合成 ACAT 阻害剤は未だ実用化に至っていないのが現状である (Figure 5)。

## Amides



## Ureas



## Imidazoles

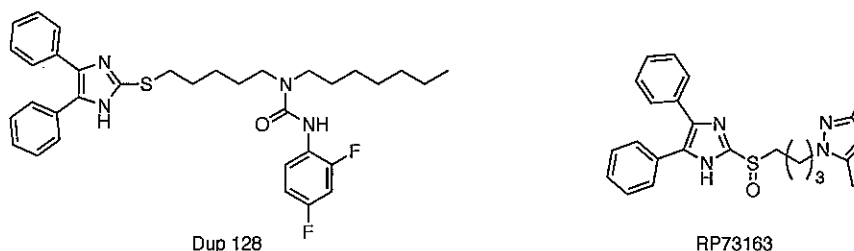


Figure 5. Structures of synthetic ACAT inhibitors

このような背景の下、北里研究所において微生物由来の ACAT 阻害剤の探索が行われ<sup>44)</sup>、1993 年に真菌の 2 次代謝産物である pyripyropene A (PPPA, 1) (Figure 6) が強力な ACAT 阻害剤として発見され<sup>45-47)</sup>、1 をリード化合物として 200 以上の誘導体が合成された (第一次誘導体合成研究)<sup>48-51)</sup>。しかし当時は合成 ACAT 阻害剤の開発研究が多くの製薬企業で進められ、凌ぎを削っていた状況であったことから、1 の周辺誘導体の開発は保留とされていた。

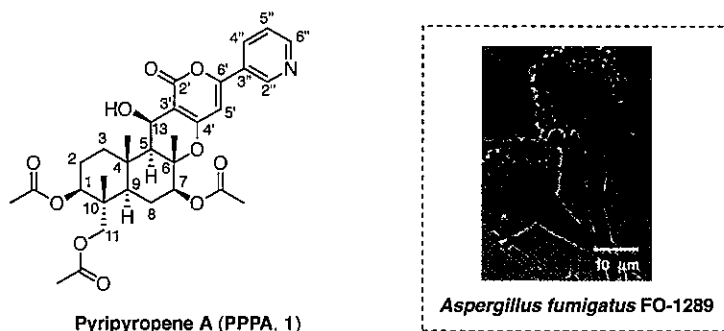


Figure 6. Structure of pyripyropene A and electron micrograph of *A. fumigatus* FO-1289

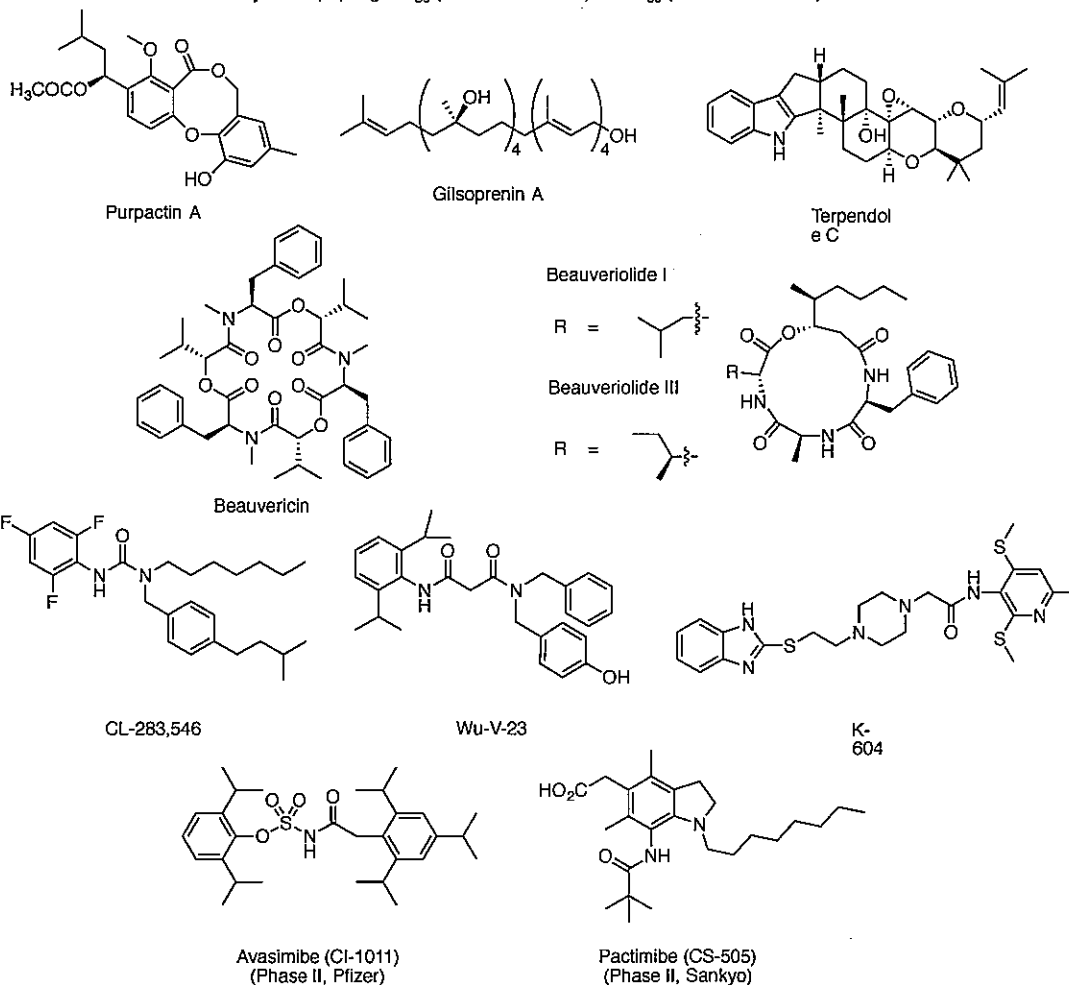
その後 ACAT1 および ACAT2 の両アイソザイムが発見され、それぞれの役割が明らかとなり、両アイソザイムに対する活性評価系も確立された。すなわちアフリカミドリザルの ACAT1 と ACAT2 の遺伝子を選択発現させた CHO 細胞に<sup>14</sup>C]oleic acid を取り組ませ、生成した CE を定量することで ACAT1 あるいは ACAT2 活性を測定する。この方法を用いて 2008 年に過去の代表的な ACAT 阻害剤や以前に合成した誘導体の再評価が行われた結果、これま

で報告されている多くの天然微生物由来および **1** の誘導体を除く合成医薬候補化合物は、ACAT1 選択的に、もしくは ACAT1 および ACAT2 を共に阻害し、**1** のみが ACAT2 を高選択的に阻害する唯一の化合物であること明らかとなった<sup>52, 53)</sup>(Table 2)。またここに示した ACAT1 と ACAT2 の両アイソザイムを同程度阻害する合成 ACAT 阻害剤、avasimibe (CI-1011) と pactimibe (CS-505) は、2000 年代に臨床試験フェーズ II まで進んだ。しかしながら、薬剤投与により予想外の LDL 値の上昇や動脈硬化巣の増大が観察されたため、これらの開発は過去の合成 ACAT 阻害剤と同様に中止された<sup>54, 55)</sup>。

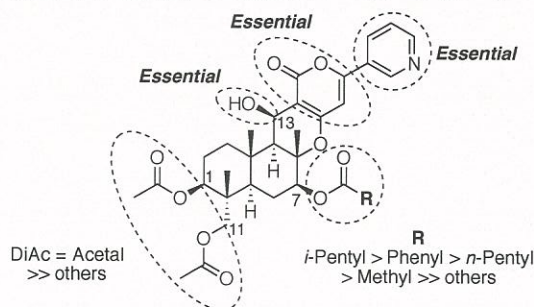
**Table 2.** Selectivity of the known inhibitors toward ACAT isozymes

	IC <sub>50</sub> (μM)		SI*
	ACAT1	ACAT2	
Microbial origin			
Pyripyropene A	>80	0.07	>1000 (ACAT2)
Purpactin A	2.5	1.5	1.7
Gilsoprenin A	4.3	10	2.3
Terpendole C	10	10	1.0
Beauveriolide I	0.6	20	33.3 (ACAT1)
Beauveriolide III	0.9	>20	>22.2 (ACAT1)
Beauvericin	2.0	0.7	2.9
-----			
Synthetic origin			
CL-283,546	0.1	0.09	1.1
Wu-V-23	0.01	1.5	150 (ACAT1)
K-604	0.45	102	227 (ACAT1)
Avasimibe (CI-1011)	24	9.2	2.6
Pactimibe (CS-505)	4.9	3.6	1.4

\*Selectivity index (SI): high IC<sub>50</sub> (ACAT1 or ACAT2)/low IC<sub>50</sub> (ACAT1 or ACAT2)

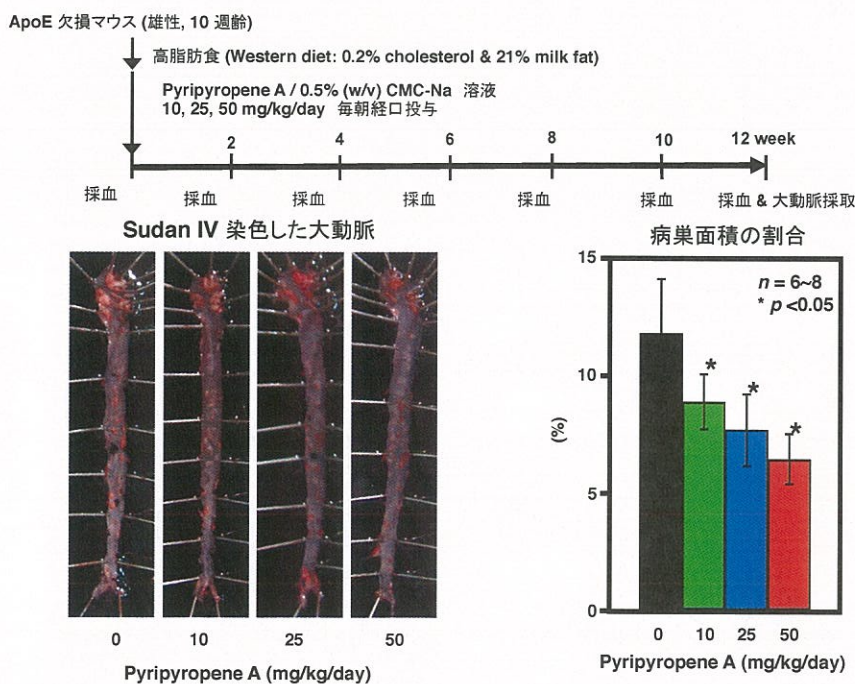


次に以前に合成されていた **1** の誘導体群の再評価も行われた。その結果の概要を **Figure 7** に示す (尚、これ以降に示す PPPA 誘導体 (構造簡略型誘導体も含む) の構造中の炭素番号は、**1** の炭素番号 (**Figure 6**) に対応している。(ただし実験の部の化合物名は除く)。**1** のピリジン環、ピロン環、13 位ヒドロキシ基は ACAT2 阻害活性発現に必須であり、1, 11 位の R 基はアセチル基もしくは環状アセタールが好ましいことが分かった。7 位はアシルオキシ基が最適であり、R 基は炭素数 5~6 のアルキル鎖もしくはフェニル基が適していることが判明した。しかしながら、**1** の ACAT2 阻害活性を上回る誘導体 (最大 12 倍) が確認されたものの、**1** のアイソザイム選択性を超える誘導体は見出されなかった<sup>56)</sup>。



**Figure 7.** Summary of the primary SAR study of the synthetic PPPA derivatives

一方、**1** の動脈硬化発症モデルマウス (高脂肪負荷 apoE ノックアウトマウス) を用いた動物試験が北里大学の供田らによって行われた。**1** を 3 ヶ月間にわたり経口投与した結果、用量依存的に血中へのコレステロール値が減少することを明らかにしただけでなく、動脈硬化病巣の顕著な減少も確認された (**Figure 8**)。一方過去の合成剤で問題となっていた下痢や肝機能障害等は認められず、*in vivo* において初めて ACAT2 選択的阻害剤の有用性が示された<sup>57)</sup>。



**Figure 8.** *In vivo* antiatherosclerotic activity of PPPA (**1**)

これらの結果は、ACAT を標的とする新規脂質異常症予防治療薬の開発を行う場合、ACAT2 選択的阻害剤からの創薬の可能性が非常に高いことを示唆するものである。そして現在のところ **1** がその目的のためのリード化合物となりうる唯一の化合物であることから、著者はより高い ACAT2 阻害活性ならびにアイソザイム選択性を有する **1** の新規誘導体の創製を目指し、第二次構造活性相関研究を進めることとした。その結果、**1** を大きく上回る ACAT2 阻害活性ならびにアイソザイム選択性を有する誘導体の創製に成功した (第 1 章)。さらに将来的な創薬開発を視野に入れ、天然物から誘導できない類縁体の合成に対応可能な、応用性の高い **1** の全合成経路を確立し (第 2 章)、その経路を応用することで **1** の新規構造簡略型誘導体群の合成も行った (第 3 章)。また **1** の第二次構造活性相関研究にて、フッ化アンモニウムを用いたシリレンアセタールの位置選択的脱モノシリル化反応を見出し、その基質一般性を検討した (第 4 章) ので以下順に詳述する。

# 本論

## 第1章 Pyripyropene A の第二次構造活性相関研究

### 第1節 7-アシルオキシ基の構造活性相関研究

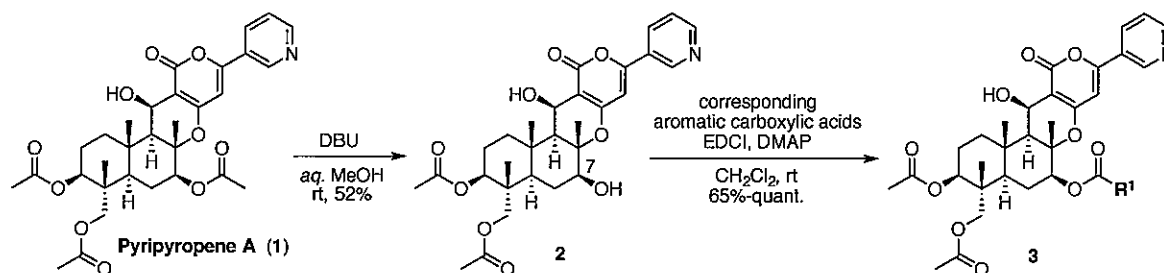
PPPA (1) の第一次構造活性相関研究で合成されていた 7-アシルオキシ誘導体の ACAT2 阻害活性<sup>49,56)</sup>を Table 3 に示す。前述のように、一部の誘導体において ACAT2 阻害活性は向上するものの、いずれの誘導体も 1 のアイソザイム選択性を上回ることはなかった。そこで著者は 7 位アシルオキシ基の構造活性相関を再評価するため、ACAT2 阻害活性が強く、新規誘導体の合成が展開しやすいと思われたベンゾイル体に着目し、まずは 7 位に多様な芳香族アシルオキシ基を有する新規 PPPA 誘導体の合成を開始することとした。

Table 3. ACAT1 and 2 inhibitory activity and isozyme selectivity of 7-acyloxy PPPA derivatives synthesized in the primary SAR study.

R <sup>1</sup>	IC <sub>50</sub> (μM)		SI*
	ACAT1	ACAT2	
<i>n</i> -propyl	> 16	0.45	> 35.6
<i>n</i> -butyl	4.5	0.08	56.3
<i>n</i> -pentyl	2.8	0.012	233.3
<i>n</i> -hexyl	1.4	0.035	40.0
<i>n</i> -nonyl	2.5	0.38	6.6
<i>i</i> -pentyl	> 3.5	0.006	666.7
Ph	0.68	0.01	68.0
Me (PPPA, 1)	> 80	0.07	>1000.0

\*Selectivity index (SI): IC<sub>50</sub> (ACAT1)/IC<sub>50</sub> (ACAT2)

PPPA (1) を出発原料とし、既知の方法に従い<sup>48)</sup>、DBU 存在下位置選択的な 7 位アセチル基の加溶媒分解により 2 を得た後、対応するカルボン酸と縮合することで、7-芳香族アシルオキシ PPPA 誘導体群 3 を合成した (Scheme 1)。



Scheme 1. Synthesis of 7-aromatic acyloxy PPPA derivatives 3

合成した新規 7-芳香族アシルオキシ PPPA 誘導体 3a-i の ACAT2 阻害活性ならびにアイソザイム選択性を Table 4 に示す。驚くべきことに、3a,b,h を除く誘導体はいずれも 1 より高い ACAT2 阻害活性を示した。特に 7-*p*-メチルベンゾイルオキシ PPPA 誘導体 3d は 1 の 77 倍、7-ベンゾイルオキシ PPPA 誘導体 3c の 11 倍という極めて高い ACAT2 阻害活性を有していることが明らかとなった。

**Table 4.** ACAT1 and 2 inhibitory activity and isozyme selectivity of 7-aromatic acyloxy PPPA derivatives **3a-i**

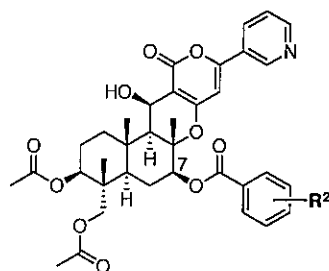
compound	R <sup>1</sup>	IC <sub>50</sub> (μM)		SI*
		ACAT1	ACAT2	
<b>3a</b>		43.60	10.2000	4.3
<b>3b</b>		134.00	0.6700	200.0
<b>3c</b>		0.68	0.0100	68.0
<b>3d</b>		0.27	0.0009	300.0
<b>3e</b>		0.71	0.0190	37.4
<b>3f</b>		0.70	0.0095	73.7
<b>3g</b>		0.46	0.0200	23.0
<b>3h</b>		3.20	0.2700	11.9
<b>3i</b>		3.80	0.0400	95.0
PPPA ( <b>1</b> )		>80.00	0.0700	>1000.0

\*Selectivity index (SI): IC<sub>50</sub> (ACAT1)/IC<sub>50</sub> (ACAT2)

これらのアイソザイム選択性は未だ **1** より劣るものの、ベンゼン環上の置換基が ACAT2 阻害活性に大きく影響することが示唆されたため、続いて種々の 7-置換ベンゾイルオキシ誘導体を合成し、その活性を評価した<sup>58)</sup>。

多くの新規誘導体は期待通り高い ACAT2 阻害活性を示し、先の 7-*p*-メチルベンゾイルオキシ PPPA 誘導体 **3d** と同等の非常に高い ACAT2 阻害活性を有する誘導体も数種見出された (Table 5)。これらの 7-置換ベンゾイルオキシ PPPA 誘導体 **3j-ak** の活性評価より、ベンゼン環上の二つの置換基の位置関係が ACAT2 阻害活性のために重要であることが示唆され、おおよそ *o*-<*m*-<*p*-置換の順で ACAT2 阻害活性が向上する結果となった (ex. **3ai** vs **3ae** vs **3j**)。またベンゼン環上に電子供与性もしくは電子求引性置換基を有する誘導体間で ACAT2 阻害活性に対する大きな差は見られなかった (ex. **3j** vs **3k**)。ただし、*p*-位にアミノ基ならびにヒドロキシ基を有する **3ah**<sup>59)</sup>, **3ak**<sup>60)</sup> の ACAT2 阻害活性は **1** に比べ大きく低下した。一方アイソザイム選択性に注目すると、7-*p*-シアノベンゾイルオキシ PPPA 誘導体 **3k** と 7-*p*-ニトロベンゾイルオキシ PPPA 誘導体 **3t** が、初めて **1** を超える高いアイソザイム選択性を示すことが明らかとなった。

**Table 5.** ACAT1 and 2 inhibitory activity and isozyme selectivity of 7-monosubstituted benzoyloxy PPPA derivatives **3j-ak**

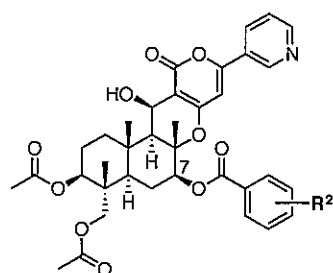


compound	R <sup>2</sup>	IC <sub>50</sub> (μM)		SI*	compound	R <sup>2</sup>	IC <sub>50</sub> (μM)		SI*
		ACAT1	ACAT2				ACAT1	ACAT2	
<b>3j</b>	<i>p</i> -OMe	0.51	0.0008	637.0	<b>3x</b>	<i>o</i> -I	0.19	0.0050	38.0
<b>3k</b>	<i>p</i> -CN	4.16	0.0009	4622.0	<b>3y</b>	<i>p</i> -N <sub>3</sub>	0.66	0.0050	132.0
<b>3d</b>	<i>p</i> -Me	0.27	0.0009	300.0	<b>3z</b>	<i>m</i> -Cl	0.21	0.0070	30.0
<b>3l</b>	<i>m</i> -F	0.23	0.0009	256.0	<b>3aa</b>	<i>m</i> -SMe	0.11	0.0090	12.2
<b>3m</b>	<i>p</i> -Cl	0.69	0.0010	690.0	<b>3ab</b>	<i>m</i> -CN	2.23	0.0100	223.0
<b>3n</b>	<i>p</i> -Et	0.19	0.0010	190.0	<b>3ac</b>	<i>o</i> -Me	0.42	0.0100	42.0
<b>3o</b>	<i>m</i> -Br	0.12	0.0012	100.0	<b>3ad</b>	<i>m</i> -vinyl	0.15	0.0110	13.6
<b>3p</b>	<i>p</i> -F	0.79	0.0017	465.0	<b>3ae</b>	<i>m</i> -OMe	0.15	0.0150	10.0
<b>3q</b>	<i>p</i> -Br	0.83	0.0020	415.0	<b>3af</b>	<i>o</i> -F	1.00	0.0300	33.3
<b>3r</b>	<i>p</i> -SMe	0.54	0.0027	200.0	<b>3ag</b>	<i>o</i> -Cl	1.00	0.0600	16.7
<b>3s</b>	<i>p</i> -I	1.17	0.0040	292.5	<b>PPPA (1)</b>		> 80.00	0.0700	> 1000.0
<b>3t</b>	<i>p</i> -NO <sub>2</sub>	7.41	0.0050	1482.5	<b>3ah</b>	<i>p</i> -NH <sub>2</sub>	> 1.47	0.2000	> 7.4
<b>3u</b>	<i>p</i> -vinyl	0.71	0.0050	142.0	<b>3ai</b>	<i>o</i> -OMe	2.69	0.2300	11.7
<b>3v</b>	<i>m</i> -Me	0.65	0.0050	130.0	<b>3aj</b>	<i>o</i> -CN	1.62	0.2900	5.6
<b>3w</b>	<i>m</i> -I	0.25	0.0050	50.0	<b>3ak</b>	<i>p</i> -OH	> 1.46	0.3400	> 1.5

The derivatives were sorted in descending order of ACAT2 inhibitory activity.  
\*Selectivity Index (SI): IC<sub>50</sub> (ACAT1)/IC<sub>50</sub> (ACAT2)

このように優れた結果を得ることができたので、更に 7-多置換ベンゾイルオキシ PPPA 誘導体 **3al-as** を合成し、それらの活性評価を行った。その結果、これらの誘導体群 **3al-as** も **1** に比べ ACAT2 阻害活性はいずれも向上したが、残念ながら **1** を上回るアイソザイム選択性を有する誘導体は得られなかった (Table 6)。

**Table 6.** ACAT1 and 2 inhibitory activity and isozyme selectivity of 7-di or trisubstituted benzoyloxy PPPA derivatives **3al-as**



compound	R <sup>2</sup>	IC <sub>50</sub> (μM)		SI*
		ACAT1	ACAT2	
<b>3al</b>	<i>m</i> -F, <i>p</i> -Br	0.49	0.0050	98.0
<b>3am</b>	<i>m</i> -F, <i>p</i> -NO <sub>2</sub>	4.14	0.0060	690.0
<b>3an</b>	<i>m</i> -F, <i>p</i> -OMe	0.96	0.0061	157.4
<b>3ao</b>	<i>m</i> -F, <i>p</i> -Me	0.43	0.0063	68.3
<b>3ap</b>	<i>o</i> -F, <i>p</i> -Br	1.15	0.0070	164.3
<b>3aq</b>	<i>m</i> -F, <i>p</i> -CN	0.65	0.0078	83.3
<b>3ar</b>	<i>o</i> , <i>m</i> , <i>p</i> -F	1.43	0.0081	176.5
<b>3as</b>	<i>o</i> -I, <i>p</i> -Cl	0.89	0.0390	22.8
<b>PPPA (1)</b>		> 80.00	0.0700	> 1000.0

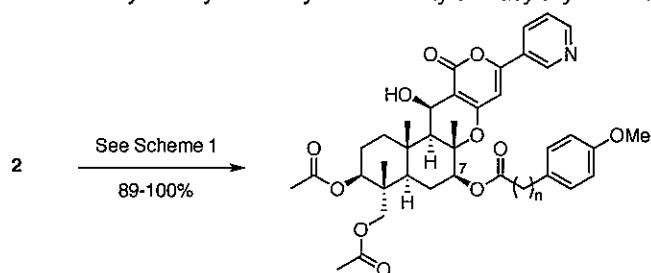
The derivatives were sorted in descending order of ACAT2 inhibitory activity.  
\*Selectivity index (SI): IC<sub>50</sub> (ACAT1)/IC<sub>50</sub> (ACAT2)

以上の結果より、7 位を一置換ベンゾイルオキシ基とすることで ACAT2 阻害活性が向上し、**1** を超える高いアイソザイム選択性を示す誘導体を見出す事が出来た。そこで次に 7 位ベンゾイルオキシ基のカルボニル基とフェニル基との間に炭素鎖を有する新規誘導体を合成し、ACAT2 阻害活性とアイソザイム選択性に対する構造活性相関を検討する事とした。その際、



ベンゼン環上の置換基については、対応する試薬が容易に入手可能な *p*-メトキシ基を選択した。それぞれカルボニル基と *p*-メトキシフェニル基との間に炭素数 1-3 のメチレン鎖を有する誘導体 **4a-c** は **Scheme 1** と同様の手法で合成し、2 より収率 89-100% で得た。合成した **4a-c** の活性を評価したところ、**4a, b** ( $n = 1, 2$ ) は **3j** ( $n = 0$ ) と比べ大きく ACAT2 阻害活性ならびにアイソザイム選択性が低下した。一方誘導体 **4c** ( $n = 3$ ) は **4a, b** に比べ ACAT2 阻害活性とアイソザイム選択性は向上したものの、**3j** と比べるといずれも劣るものであった。従って 7 位の置換基は一置換ベンゾイルオキシ基が最適であることが示唆された (**Table 7**)。

**Table 7.** ACAT1 and 2 inhibitory activity and isozyme selectivity of 7-acyloxy PPPA derivatives **4a-c**



compound	n	IC <sub>50</sub> (μM)		SI*
		ACAT1	ACAT2	
<b>3j</b>	0	0.51	0.0008	637.0
<b>4a</b>	1	5.06	0.9200	5.5
<b>4b</b>	2	16.40	0.5300	30.9
<b>4c</b>	3	2.81	0.0066	425.8
<b>PPPA (1)</b>	—	> 80.00	0.0700	> 1000.0

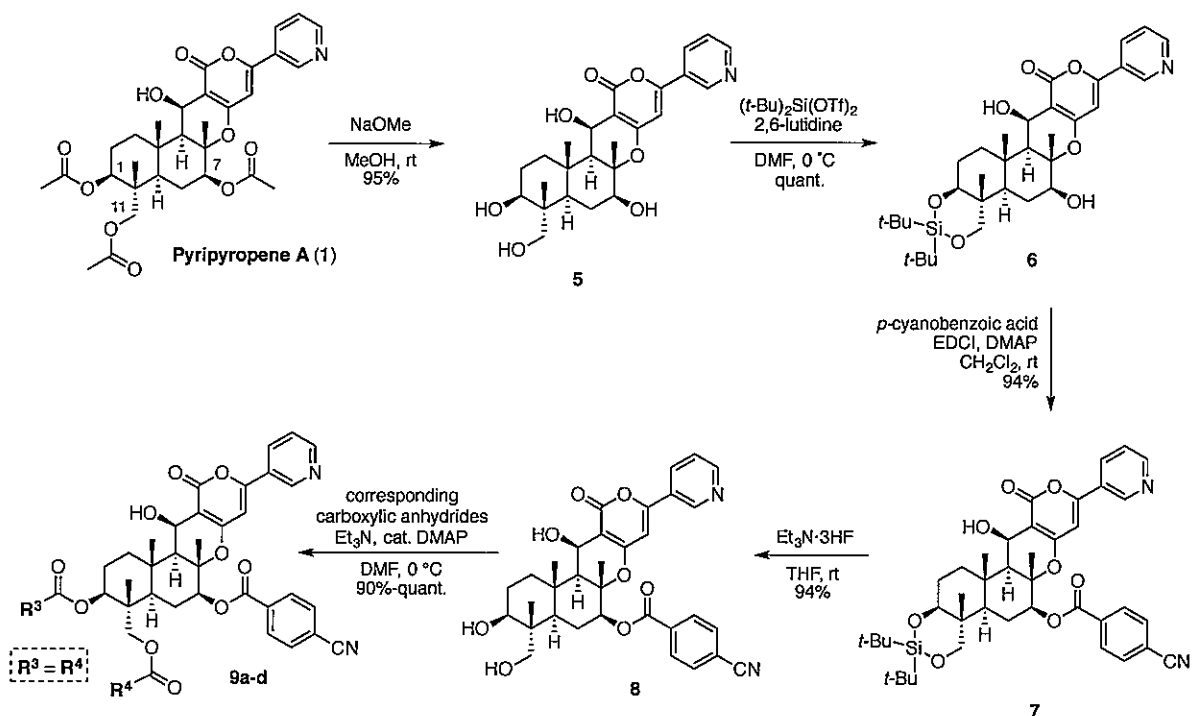
The derivatives were sorted in descending order of ACAT2 inhibitory activity.

\*Selectivity index (SI): IC<sub>50</sub> (ACAT1)/IC<sub>50</sub> (ACAT2)

以上のように著者は、7-アシルオキシ基の更なる構造活性相関研究を進めた結果、**1** を超える極めて高い ACAT2 阻害活性ならびにアイソザイム選択性を示す 7-*p*-シアノベンゾイル PPPA 誘導体 **3k** を見出すことに成功した<sup>61, 62, 63</sup>。そこで以降の構造活性相関研究に関しては、7 位を *p*-シアノベンゾイルオキシ基に固定し、次に 1,11 位の更なる構造活性相関を検討することとした。

## 第2節 1, 11 位の構造活性相関研究-ジアシルオキシ PPPA 誘導体-

1,11 位の構造活性相関として、まずはじめに 1,11 位に同じアシルオキシ基を有する 7-*p*-シアノベンゾイルオキシ PPPA 誘導体の合成を行うこととした。すなわち、1 の 3 つのアセトキシ基を加溶媒分解して得られるテトラオール **5**<sup>48)</sup> に対し、1,11 位の 1,3-ジオールをシリレンアセタールで保護し **6** を得た。続いて 7 位ヒドロキシ基に *p*-シアノベンゾイル基を導入して **7** とした後、シリレンアセタールの脱保護、続く対応する酸無水物との縮合により、目的の 1,11 位に同じアシルオキシ基を有する新規誘導体 **9a-d** を収率よく合成することができた (Scheme 2)。尚、これらの活性評価は、本節の最後に述べる。

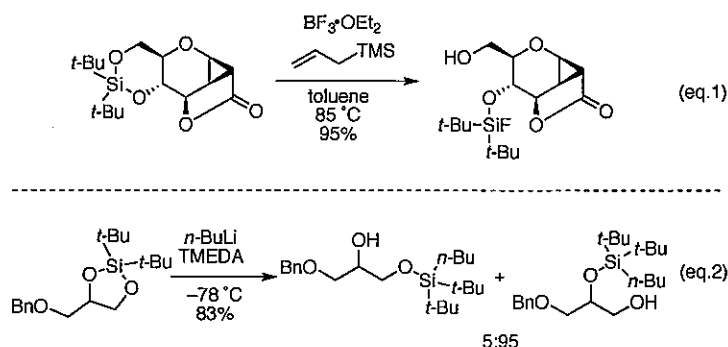


**Scheme 2.** Synthesis of 1,11-acyloxy-7-*p*-cyanobenzoyloxy PPPA derivatives **9** ( $R^3 = R^4$ )

続いて 1,11 位に異なるアシルオキシ基を有する 7-*p*-シアノベンゾイルオキシ誘導体の合成を行うこととした。以前の **1** の構造活性相関研究においても、1,11 位に異なるアシルオキシ基を有する誘導体は数種合成されている。しかし 11 位の第 1 級ヒドロキシ基がネオペンチル位に位置するため立体障害が大きく、1,11-ジヒドロキシ体の位置選択的なモノアシル化反応は大変低収率であった<sup>49)</sup>。よって 1,11 位へ別々の任意のアシル基の導入を可能とする新たな合成法の確立を試みることにした。

そこで著者は、先に合成されていたシリレンアセタール **7** に注目した。シリレンアセタールの位置選択的な脱モノシリル化が達成できれば、1,11 位に段階的に異なるアシル基を導入することができると考えられる。第 1 級および第 2 級ヒドロキシ基から構成される 1,2-もしくは 1,3-ジオールから導かれたシリレンアセタールの位置選択的な脱モノシリル化反応は、現在まで  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ <sup>64,65)</sup> もしくは *n*-BuLi<sup>66)</sup> を用いる方法が報告されており、いずれの方法でも第 1 級アルコールを与えている (Scheme 3)。しかしいずれの反応条件も本基質には適当ではなく、13 位ヒドロキシ基の脱水反応や 7 位における脱アシル化反応等を経た基質の分解が

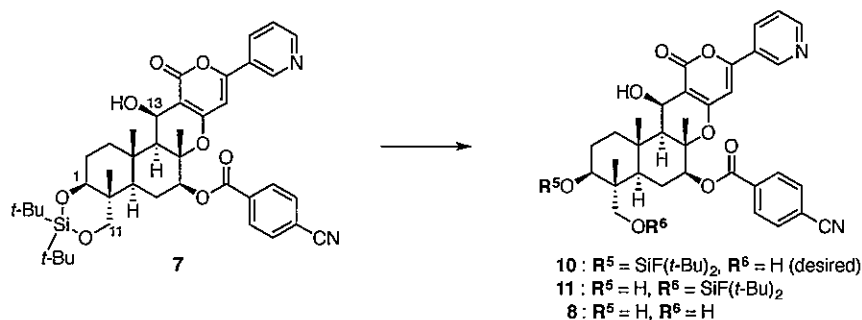
生じ、目的の 11-ヒドロキシ体を得ることはできなかった。



**Scheme 3.** Known procedures for regioselective mono-deprotection of di-*tert*-butylsilyleneacetals

そこで他の条件として、フッ化物イオンによるシリレンアセタールの位置選択的な脱モノシリル化反応を試みることにした。通常フッ化物イオンは、ケイ素との高い親和性から有用な脱シリル化剤として汎用されるが、プロトン性溶媒等を使用することにより水素結合を介してフッ化物イオンが溶媒和され、ケイ素への求核性の低下を促すと予想される。従ってその反応性を調整できれば、7 の位置選択的な脱モノシリル化反応が達成できるのではないかと考えた (Table 8)。

**Table 8.** Optimization of reaction conditions for regioselective mono-deprotection of di-*tert*-butylsilylene acetal-protected PPPA derivative 7



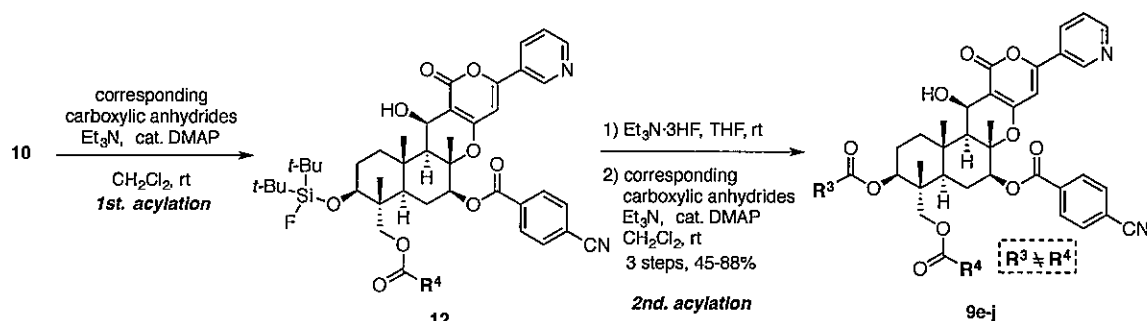
Entry	Conditions <sup>a)</sup>	Yield (%)			
		10	11	8	Recovered 7
1	TBAF (2.5 eq.), AcOH (2.5 eq.), THF, 10 min	—	—	quant.	—
2	TBAF (1.0 eq.), AcOH (1.0 eq.), THF, 2 h	trace <sup>b)</sup>	—	41	47
3	Et <sub>3</sub> N·3HF (1 eq.), THF, 10 min	—	—	quant.	—
4	Et <sub>3</sub> N·3HF (0.3 eq.), THF, 10 min	—	—	41	44
5	CsF (10 eq.), 10% aq. MeCN, 24 h	—	—	—	89
6	KF (10 eq.), 10% aq. THF, 24 h	—	—	—	92
7	NH <sub>4</sub> F (1 eq.), MeOH, 5 h	18	1	2	49
8	NH <sub>4</sub> F (5 eq.), MeOH, 5 h	50	8	21	3
9	NH <sub>4</sub> F (10 eq.), MeOH, 3 h	81	5	11	—
10	NH <sub>4</sub> F (10 eq.), DMF, 3 h	83	12	—	—
11	NH <sub>4</sub> F (10 eq.), MeOH/DMF (1:1), 3 h	80	6	—	—
12	NH <sub>4</sub> F (10 eq.), DMSO, 18 h	15	—	62	—
13	NH <sub>4</sub> F (10 eq.), Et <sub>2</sub> O, 24 h	—	—	—	95
14	NH <sub>4</sub> F (10 eq.), THF, 24 h	10	—	9	75
15	NH <sub>4</sub> F (10 eq.), MeCN, 8 h	63	7	21	—
16	NH <sub>4</sub> F (10 eq.), acetone, 6 h	75	10	9	—

a) All reactions were carried out at room temperature. b) Detected by TLC and ESI-MS.

まずはじめに、酢酸存在下 2.5 当量の TBAF を用い反応を行ったところ、ジオール **8** が定量的に得られた (entry 1)。そこで TBAF を 1 当量に減らし反応を試みたものの、目的の **10** は得られず、ジオール **8** (41%) と **7** を回収する結果となった (entry 2)。続いて  $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$  を用いても同様の結果になり (entries 3 and 4)、含水有機溶媒中、フッ化セシウムやフッ化カリウムを用い反応を試みたものの、**7** をそれぞれ回収するのみであった (entries 5 and 6)。一方、MeOH 中 1 当量のフッ化アンモニウムを用いると低収率ではあるが所望の第 1 級アルコール **10** を 18% で与えた (entry 7)。そこでフッ化アンモニウムの当量を増やしていくと **10** の収率は向上し、10 当量用いるとわずかながら第 2 級アルコール **11** とジオール **8** も生じるものの、**7** が高収率 (81%) かつ高い位置選択性で得られることが明らかとなった (entries 8 and 9)。また溶媒として MeOH/DMF 混合溶媒、もしくは DMF のみを用いても同様の反応性を示した (entries 10 and 11)。しかしながら DMF と同様の非プロトン性極性溶媒である DMSO を用いると第 1 級アルコール **10** の収率は低下し、ジオール **8** を主生成物として与えた (entry 12)。更に THF や  $\text{Et}_2\text{O}$  を溶媒として用いると反応はほとんど進行しないか (entry 13)、原料回収を伴わずかに **10** が得られるのみであった (entry 14)。また MeCN や acetone 溶媒で反応を行うと、望みの第 1 級アルコール **10** を高い位置選択性で与えるものの、MeOH や DMF 溶媒での反応に比べやや長い反応時間を要した (entries 15 and 16)。

以上の結果より、**7** に対し MeOH、DMF、もしくは両者の混合溶媒中、過剰量のフッ化アンモニウムを用いることで位置選択的な脱モノシリル化が生じ、温和な条件で **10** を高収率で得ることに成功した<sup>63, 67)</sup>。尚、本反応の位置選択性の推定機構と基質一般性については第 4 章に詳述する。

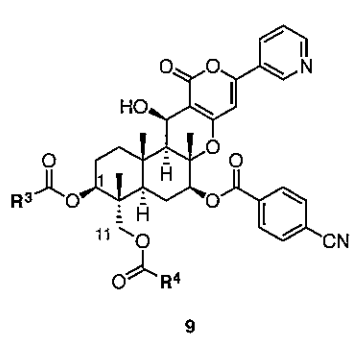
このように位置選択的に脱保護された 11 位ヒドロキシ体 **10** の調製が可能となったので、1 位と 11 位のヒドロキシ基に種々の異なるアシル基を導入し、目的の新規誘導体を合成することとした。化合物 **10** の 11 位ヒドロキシ基を常法により任意のアシル基を導入して **12** とし、1 位のフルオロシリルエーテルの脱保護と続く 2 度目のアシル化により、効率的にかつ再現性よく、1 位と 11 位に異なるアシルオキシ基を有する 7-*p*-シアノベンゾイルオキシ PPPA 誘導体 **9e-j** を合成することができた (Scheme 4)。



**Scheme 4.** Synthesis of 1,11-acyloxy-7-*p*-cyanobenzoyloxy PPPA derivatives **9** ( $\text{R}^3 \neq \text{R}^4$ )

続いて 1,11 位のヒドロキシ基に種々のアシル基を導入した 7-*p*-シアノベンゾイルオキシ PPPA 誘導体群 **9** の活性を評価した (Table 9)。

**Table 9.** ACAT1 and 2 inhibitory activity and isozyme selectivity of 1,11-acyloxy-7-*p*-cyanobenzoyl PPPA derivatives **9a-j**



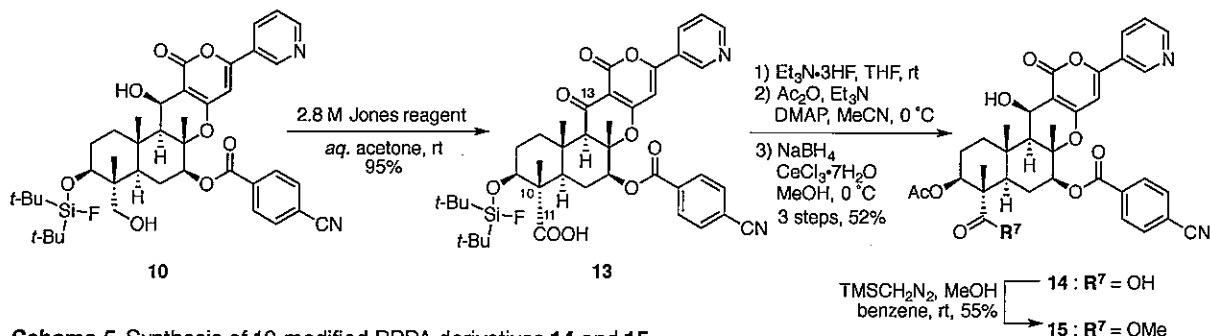
compound	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	IC <sub>50</sub> (μM)		SI*
			ACAT1	ACAT2	
PPPA (1)	—	—	>80.00	0.0700	>1000.0
<b>3k</b>	Me	Me	4.16	0.0009	4622.0
<b>9a</b>	Et	Et	2.76	0.0056	492.3
<b>9b</b>	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	4.90	0.0065	753.9
<b>9c</b>	pentyl	pentyl	>63.90	0.6700	>95.4
<b>9d</b>	Ph	Ph	>63.00	0.7600	>82.4
<b>9e</b>	Me	Et	2.76	0.0144	462.5
<b>9f</b>	Me	<i>i</i> -Pr	9.15	0.0420	216.3
<b>9g</b>	Me	Ph	0.92	0.6190	1.5
<b>9h</b>	Et	Me	2.06	0.0100	206.0
<b>9i</b>	<i>i</i> -Pr	Me	1.99	0.0150	132.7
<b>9j</b>	Ph	Me	0.39	0.0096	40.6

\*Selectivity index (SI): IC<sub>50</sub> (ACAT1)/IC<sub>50</sub> (ACAT2)

1,11 位に同じアシルオキシ基を有する誘導体 **9a-d** および異なるアシルオキシ基を有する誘導体 **9e-j** の ACAT2 阻害活性は、**9c**、**9d**、**9g** を除いて、期待どおり **1** より高い ACAT2 阻害活性を示した。しかしながら、**9b** は比較的高いアイソザイム選択性を示したものの、いずれの誘導体も **1** ならびに **3k** を超える優れたアイソザイム選択性を有していなかった。以上のように、1,11 位におけるアセチルオキシ基よりも立体的に大きなアシルオキシ基の存在は、残念ながらアイソザイム選択性に関しては良い結果を与えなかった<sup>63, 68)</sup>。

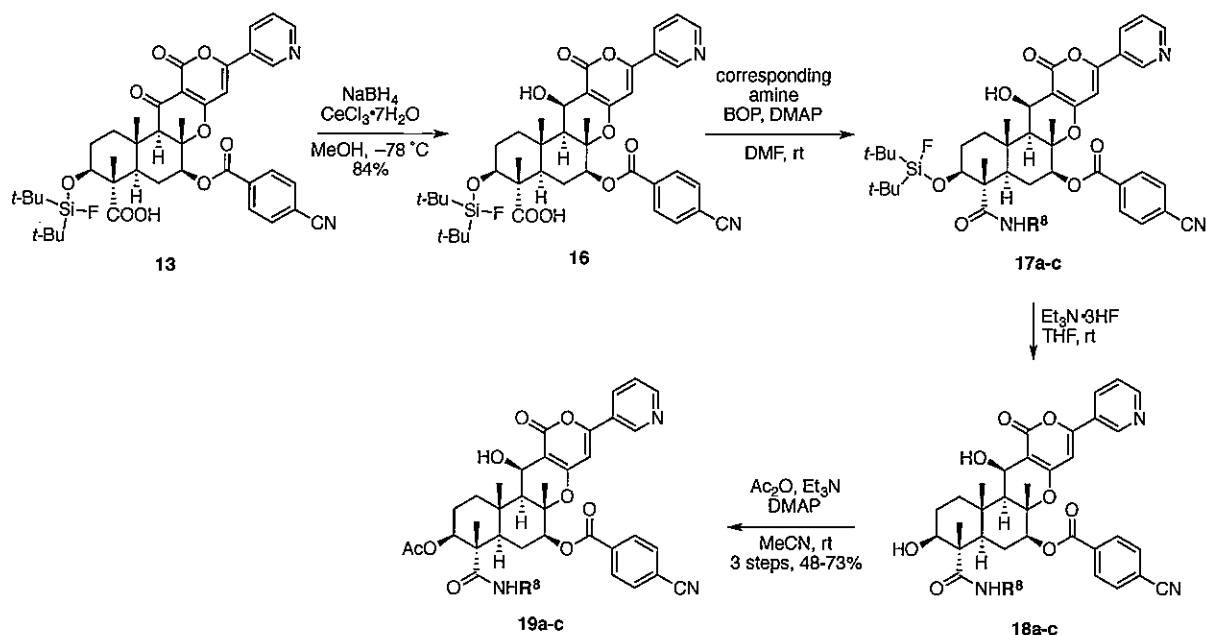
### 第3節 1, 11 位の構造活性相関研究-10 位エステル、アミド誘導体-

次に著者は、**1** の 11 位ヒドロキシ基を酸化しカルボキシル基へと変換する事ができれば、10 位をエステルやアミド等へと導く事が可能となると考えた。このような誘導体は第一次構造活性相関研究では合成されていないため、ACAT2 阻害活性およびアイソザイム選択性への影響を検討することは興味深い。そこでこれら新規誘導体の合成に着手した。



**Scheme 5.** Synthesis of 10-modified PPPA derivatives **14** and **15**

前述の **10** に対し Jones 酸化を試みたところ、酸性条件下であっても 13 位の脱水<sup>49)</sup>や脱シリル化等の副反応は見られず、11 位がカルボキシル基へ、13 位がケトンへと酸化された **13** を 95% と高収率で得る事が出来た。続いて 1 位の脱シリル化とアセチル化を行い、最後に Luche 還元により 13 位を立体選択的に還元することで 10 位にカルボキシル基を有する **14** を 3 工程収率 52% で得た。次に **14** に対するトリメチルシリルジアゾメタン処理により、メチルエステル誘導体 **15** を合成した (Scheme 5)。



**Scheme 6.** Synthesis of 10-amide PPPA derivatives **19a-c**

次にアミド型誘導体の合成を行った。先のカルボン酸 **13** に対し Luche 還元を行い **16** とし、続いて種々の対応するアミンとの縮合、そして Scheme 5 と同様の 1 位の官能基変換を経て、目的のアミド型誘導体 **19a-c** を収率よく得ることが出来た (Scheme 6)。

**Table 10.** ACAT1 and 2 inhibitory activity and isozyme selectivity of 10-modified PPPA derivatives **14**, **15** and **19a-c**

compound	R <sup>7</sup>	IC <sub>50</sub> (μM)		SI*
		ACAT1	ACAT2	
<b>14</b>	OH	>15.2	>15.2	–
<b>15</b>	OMe	>14.8	0.65	>22.9
<b>19a</b>		>126.3	0.14	>909.1
<b>19b</b>		>13.8	3.09	>4.47
<b>19c</b>		3.6	1.01	3.60
<b>3k</b>	11-OAc	4.16	0.0009	4622.0

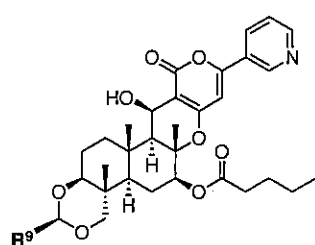
\*Selectivity index (SI): IC<sub>50</sub> (ACAT1)/IC<sub>50</sub> (ACAT2)

ここまで合成した誘導体の活性を **Table 10** に示す。その結果 10-カルボキシル誘導体 **14** は ACAT2 阻害活性を有さず、メチルエステル **15** やアミド型誘導体 **19a-c** も **3k** と比べ ACAT2 阻害活性ならびにアイソザイム選択性が低下する結果となった。従って 10 位は、元来有しているアセトキシメチル基が ACAT2 阻害活性発現に適していることが示唆された<sup>68)</sup>。

#### 第4節 1, 11 位の構造活性相関研究-ベンジリデンアセタール誘導体-

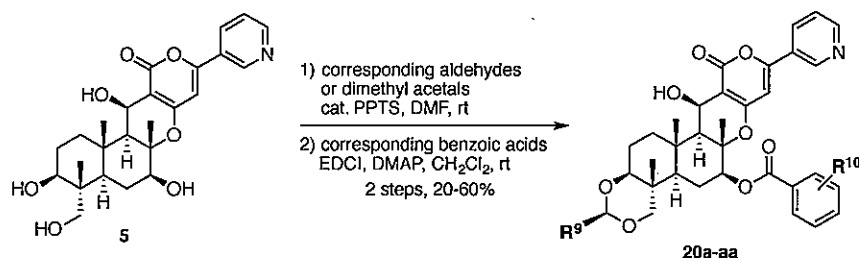
PPPA (1) の第一次構造活性相関研究で合成されていた 1,11-アセタール誘導体の ACAT2 阻害活性を Table 11 に示す。序論で述べた通り、一部の誘導体において 1 よりも ACAT2 阻害活性は向上したものの、いずれの誘導体も 1 のアイソザイム選択性を上回ることはできなかった<sup>49, 56)</sup>。しかしながらこの知見は、ACAT2 阻害活性発現に対し 1,11-アセタール構造が有用である事を示唆している。

**Table 11.** ACAT1 and 2 inhibitory activity and isozyme selectivity of 1,11-*O*-acetal PPPA derivatives synthesized in the primary SAR study

	IC <sub>50</sub> (μM)		SI*
	ACAT1	ACAT2	
Et	2.0	0.02	100.0
Ph	4.0	0.02	200.0
<i>o</i> -MePh	3.2	0.01	320.0
<i>p</i> -MePh	4.0	0.01	400.0
PPPA (1)	> 80	0.07	>1000.0

\*Selectivity index (SI): IC<sub>50</sub> (ACAT1)/IC<sub>50</sub> (ACAT2)

そこで、前節までの結果で得られた 7 位置換基として有望な一置換ベンゾイルオキシ基と組み合わせた新規 1,11-*O*-ベンジリデンアセタール PPPA 新規誘導体 ( $R^9$  =Ph) を合成することとした。これらは過去の合成法<sup>49)</sup>に従い、テトラオール 5 の 1,11 位の 1,3-ジオールを種々のベンジリデンアセタールへと変換した後、7 位ヒドロキシ基に種々の一置換ベンゾイル基を導入し目的の誘導体 20a-p を合成した (Scheme 7)。



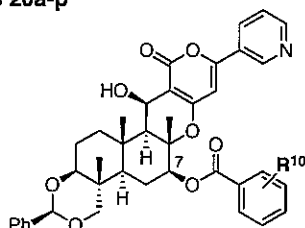
**Scheme 7.** Synthesis of 1,11-*O*-acetal-7-substituted benzoyl PPPA derivatives 20a-aa

合成した 20a-p の ACAT2 阻害活性とアイソザイム選択性の評価結果を Table 12 に示す。*o*-置換誘導体 20n-p を除く、他の全ての 1,11-*O*-ベンジリデン-7-一置換ベンゾイルオキシ PPPA 誘導体は 1 よりも高い ACAT2 阻害活性を示した。そしてこれまでと同様に、7-*p*-シアノベンゾイルオキシ PPPA 誘導体 20a が最も高い ACAT2 阻害活性を示した (IC<sub>50</sub> = 0.0060 μM)。また 7-*p*-ハロベンゾイルオキシ PPPA 誘導体 20b-d も高い ACAT2 阻害活性を有しており、中でも 7-*p*-フルオロベンゾイルオキシ PPPA 誘導体 20b は最も高いアイソザイム選択性を示した (SI = 886)。ベンゾイル基上の置換基の位置関係は、おおよそ *o*-<*m*-<*p*-置換の順で ACAT2 阻害活性が向上する結果となり、これは 7-一置換ベンゾイルオキシ PPPA 誘導体の構造活性相関と同様の傾向であった (Table 5)。従って今回の結果より、7-*p*-シアノベンゾイルオキシ基もしくは 7-*p*-フルオロベンゾイルオキシ基と 1,11-*O*-ベンジリデンアセタールとの組み合わせが、高い ACAT2 阻害活性ならびにアイソザイム選択性を示すために優れていることが



示唆された。

**Table 12.** ACAT1 and 2 inhibitory activity and isozyme selectivity of 1,11-*O*-benzylidene-7-monosubstituted benzoyloxy PPPA derivatives **20a-p**



compound	R <sup>10</sup>	IC <sub>50</sub> (μM)		SI*	compound	R <sup>10</sup>	IC <sub>50</sub> (μM)		SI*
		ACAT1	ACAT2				ACAT1	ACAT2	
<b>20a</b>	<i>p</i> -CN	2.80	0.0080	466.7	<b>20j</b>	<i>p</i> -CHO	5.50	0.0300	183.3
<b>20b</b>	<i>p</i> -F	6.20	0.0070	885.7	<b>20k</b>	<i>o</i> -F	2.70	0.0500	54.0
<b>20c</b>	<i>p</i> -Cl	5.80	0.0090	644.4	<b>20l</b>	<i>p</i> -NO <sub>2</sub>	13.90	0.0800	231.7
<b>20d</b>	<i>p</i> -Br	6.90	0.0100	690.0	<b>20m</b>	<i>m</i> -OMe	4.30	0.0700	61.4
<b>20e</b>	<i>m</i> -F	3.00	0.0130	230.8	<b>PPPA (1)</b>		>80	0.0700	>1000.0
<b>20f</b>	<i>p</i> -OMe	6.90	0.0140	492.9	<b>20n</b>	<i>o</i> -Cl	1.78	0.1100	16.2
<b>20g</b>	<i>m</i> -Cl	2.70	0.0190	142.1	<b>20o</b>	<i>o</i> -CN	0.79	0.3200	2.5
<b>20h</b>	<i>m</i> -CN	2.20	0.0300	73.3	<b>20p</b>	<i>o</i> -OMe	3.40	0.3200	10.5
<b>20i</b>	<i>m</i> -Br	4.30	0.0300	143.3					

The derivatives were sorted in descending order of ACAT2 inhibitory activity.  
\*Selectivity index (SI): IC<sub>50</sub> (ACAT1)/IC<sub>50</sub> (ACAT2)

このように **1** を上回る ACAT2 阻害活性を有する新規 1,11-*O*-ベンジリデンアセタール誘導体を見出すことは出来たものの、そのアイソザイム選択性はいずれも **1** より劣っていた。そこで 1,11-*O*-ベンジリデンアセタールのベンゼン環上に種々の置換基を有する新規誘導体を合成し、アイソザイム選択性向上を目指す事とした。また 7-位の置換基については Table 12 の結果より、*p*-シアノベンゾイルオキシ基もしくは *p*-フルオロベンゾイルオキシ基を採用し、Scheme 7 に従って種々の誘導体 **20q-aa** を合成した。

**Table 13.** ACAT1 and 2 inhibitory activity and isozyme selectivity of 1,11-*O*-substituted benzylidene-7-monosubstituted benzoyloxy PPPA derivatives **20q-aa**

compound	R <sup>9</sup>	R <sup>11</sup>	IC <sub>50</sub> (μM)		SI*
			ACAT1	ACAT2	
<b>PPPA (1)</b>	—	—	>80.00	0.0700	>1000.0
<b>20q</b>	<i>o</i> -MePh	CN	>72.80	0.0118	>6161.0
<b>20r</b>	<i>o</i> -MePh	F	13.90	0.0230	604.3
<b>20s</b>	<i>m</i> -MePh	CN	3.73	0.0078	478.2
<b>20t</b>	<i>m</i> -MePh	F	9.51	0.0476	199.8
<b>20u</b>	<i>p</i> -MePh	CN	8.11	0.0097	836.1
<b>20v</b>	<i>p</i> -MePh	F	5.54	0.0151	366.9
<b>20w</b>	<i>o</i> -MeOPh	CN	>71.00	0.0368	>1929.3
<b>20x</b>	<i>o</i> -FPh	CN	0.33	0.0068	48.5
<b>20y</b>	<i>α</i> -naphtyl	CN	>69.10	0.0232	>2978.4
<b>20z</b>	<i>o,o</i> -diMePh	CN	>71.20	0.0072	>9916.4
<b>20aa</b>	<i>o,p</i> -diMePh	CN	10.00	0.0066	1515.2

\*Selectivity index (SI): IC<sub>50</sub> (ACAT1)/IC<sub>50</sub> (ACAT2)

まずベンジリデンアセタールのベンゼン環上にメチル基を一つ導入した誘導体 **20q-v** は、その位置関係と 7 位のベンゾイルオキシ基上の置換基に関わらず、**1** よりも強い ACAT2 阻害活性を示した。しかしながら驚くべきことに、7-位に *p*-シアノベンゾイルオキシ基を有し、

1,11-位に *o*-メチルベンジリデンアセタールを有する **20q** は **3k** をも上回る非常に高いアイソザイム選択性 (SI=>6161) を有することが分かった。それに対し *m*-メチルベンジリデンアセタールおよび *p*-メチルベンジリデンアセタールを有する **20s** および **20u** は、**20q** と比べ大きくアイソザイム選択性が低下することが明らかとなった。この傾向は第一次構造活性相関研究の結果とは少し異なっていた (Table 13)。また、7-位に *p*-フルオロベンゾイルオキシ基を有する **20r**、**20t**、ならびに **20v** はいずれも対応する *p*-シアノベンゾイルオキシ基を有する誘導体に比べ、アイソザイム選択性が低下する結果となった。以上の結果より、ベンジリデンアセタールのベンゼン環上のオルト位に置換基を導入する事でアイソザイム選択性が向上する可能性が示唆されたため、続いてオルト位に種々の置換基を有する誘導体の合成を行った。尚、7 位の置換基については ACAT2 阻害活性ならびにアイソザイム選択性共に優れていた *p*-シアノベンゾイルオキシ基を採用することとした。その結果、ベンジリデンアセタールのオルト位にフルオロ基を有する **20x** は大きくアイソザイム選択性が低下したものの、メトキシ基を有する **20w** やベンジリデンアセタール中のフェニル基を  $\alpha$ -ナフチル基に変換した誘導体 **20y** も同様に高いアイソザイム選択性を示した。残念ながら、メチル基、メトキシ基、フルオロ基以外の置換基をオルト位に有する他のベンジリデンアセタール誘導体の合成は、その立体障害の問題から達成出来なかったが、ベンジリデンアセタール中のフェニル基のオルト位にある程度嵩高い官能基を導入することでアイソザイム選択性が大幅に向上することが明らかとなった。そこで次に、ベンジリデンアセタールのベンゼン環上の両オルト位にメチル基を導入した誘導体 **20z** を合成し活性を評価したところ、前例のない非常に高いアイソザイム選択性 (SI=>9916) を示すことが明らかとなった。これは現在のところ最高のアイソザイム選択性を有する強力な ACAT2 阻害剤である<sup>63, 69, 70)</sup>。尚、オルト位とパラ位にメチル基を導入した *o,p*-ジメチルベンジリデンアセタール PPPA 誘導体 **20aa** は **20q** に比べ ACAT2 阻害活性は向上したものの、アイソザイム選択性は約 4 倍低下した。この結果も、先のベンジリデンアセタール中のフェニル基にオルト位にある程度かさ高い官能基が存在することが、アイソザイム選択性発現にとって重要であることを支持している



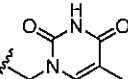
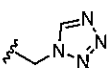
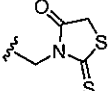
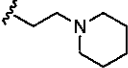
以上のように、**1** の第二次構造活性相関により、**1** を大きく超える ACAT2 阻害活性ならびにアイソザイム選択性を有する新規誘導体群を創製することに成功した。

## 第5節 水溶性向上を目指した PPPA 誘導体の合成

前述のように、**1** の第二次構造活性相関により、より優れた新規誘導体群を創製することができた。しかしながら本研究当初より、**1** ならびにその誘導体群は構造的な問題より水溶性の低さが懸念されていた。そのため、その後の創薬開発を進める際、その点の改善が求められる可能性が高いと考えられた。そこで、前節までの **1** の第二次構造活性相関研究と並行して、活性を維持しつつ水溶性が向上する誘導体の探索も進めていたので、その結果を本節にて述べる。

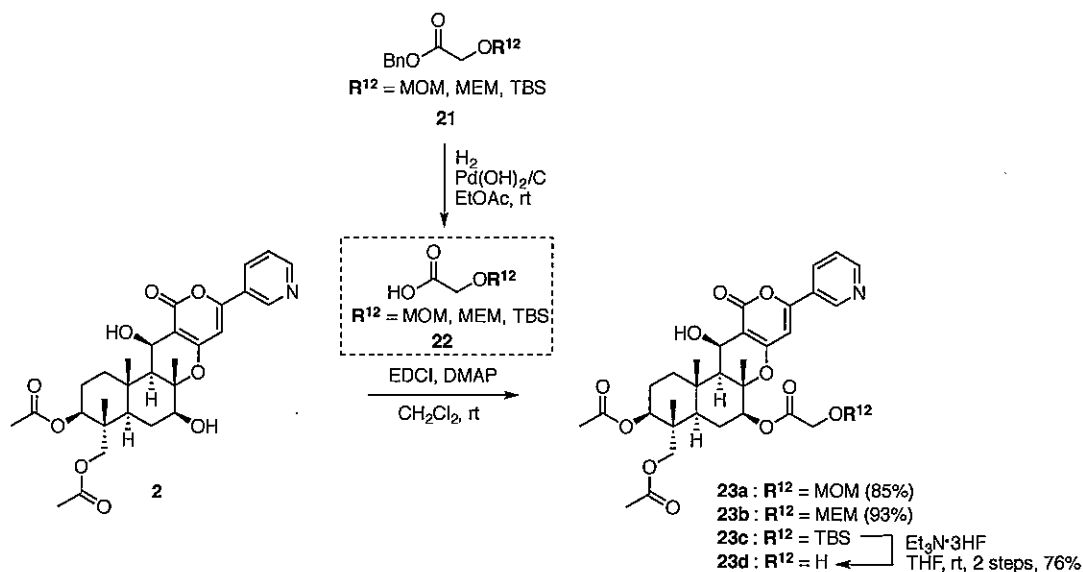
まずはじめに、1,11 位はアセトキシ基に固定し、7 位に種々のヘテロ環を導入した PPPA 誘導体 **3at-ax** の合成を行った。尚、これらは **scheme 1** の方法に従い、**2** と対応するカルボン酸を縮合することで合成した。

**Table 14.** ACAT1 and 2 inhibitory activity and isozyme selectivity of 7-acyl PPPA derivatives **3b** and **3at-ax**

compound	R <sup>1</sup>	IC <sub>50</sub> (μM)		SI*	solubility (μg/mL)
		ACAT1	ACAT2		
<b>3b</b>		134.00	0.67	200.0	107.7
<b>3at</b>		132.00	8.00	16.5	571.2
<b>3au</b>		>14.10	>14.10	—	134.6
<b>3av</b>		>18.40	>18.40	—	1006.3
<b>3aw</b>		40.70	14.00	2.9	15.2
<b>3ax</b>		>147.00	2.76	>53.3	902.4
PPPA ( <b>1</b> )	Ac	>80.00	0.07	>1000.0	51.7

\*Selectivity index (SI): IC<sub>50</sub> (ACAT1)/IC<sub>50</sub> (ACAT2)

第1節にて合成していた **3b**、ならびに今回合成した誘導体 **3at-ax** のリン酸緩衝液に対する水溶性を調べたところ、**3aw** のみ低かったものの、その他の誘導体はいずれも期待通り **1** と比べ大きく水溶性が向上することが明らかとなった。特に **3av** や **3ax** は **1** の約 20 倍の水溶性を有していた。そこでこれらの誘導体群の活性評価を行った結果、先に合成していたピラジン環を有する **3b** のみ中程度の ACAT2 阻害活性とアイソザイム選択性を示しているものの、今回合成した誘導体 **3as-ax** は、残念ながら大きく ACAT2 阻害活性が低下した (**Table 14**)。そこで次に 7 位に直鎖の水溶性置換基を有するアシルオキシ基を導入し、ACAT2 阻害活性の維持と水溶性向上を目指すこととした。



**Scheme 8.** Synthesis of 7-substituted acyloxy PPPA derivatives **23a, b and d**

すなわち対応するベンジルエステル **21**<sup>71, 72)</sup>を加水素分解にて脱ベンジル化しカルボン酸 **22**を調製した後、未精製のまま **2**と縮合する事で **23a-c**を合成した。また **23c**の TBS 基を脱保護する事で、ヒドロキシ基を有する **23d**を二工程収率 76%で得た (Scheme 8)。

**Table 15.** ACAT1 and 2 inhibitory activity and isozyme selectivity of 7-substituted acyloxy PPPA derivatives **23a-b and d**

compound	$\text{R}^{12}$	$\text{IC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )		$\text{SI}^*$	solubility ( $\mu\text{g/mL}$ )
		ACAT1	ACAT2		
PPPA ( <b>1</b> )	—	>80.00	0.070	>1000.0	51.7
<b>23a</b>	MOM	>147.00	2.760	>53.3	169.8
<b>23b</b>	MEM	150.00	12.600	11.7	373.2
<b>23d</b>	OH	43.70	8.360	5.23	488.2

\*Selectivity index (SI):  $\text{IC}_{50}(\text{ACAT1})/\text{IC}_{50}(\text{ACAT2})$

合成した誘導体 **23a,b,d**の水溶性は向上したものの、いずれの誘導体も **1**と比べ大きく ACAT2 阻害活性ならびにアイソザイム選択性が低下した (Table 15)。従って今回の検討では、7位に水溶性の置換基を導入する事による ACAT2 阻害活性の維持は困難である事が示唆された。今後は、プロドラッグ化や製剤学的な手法での PPPA 誘導体の水溶性向上を目指したいと考えている。

## 第6節 Pyripyropene A の代謝を考慮した 1-ヒドロキシ PPPA 誘導体の合成

PPPA (1) は3つのアセチル基を有していることから、*in vivo* で投与した際、それぞれのアセチル基がエステラーゼにより代謝され、活性を有さないテトラオール体へと変換される可能性がある (Figure 9-A)。そこで北里大学薬学部微生物薬品製造学教室にて、1の体内での代謝を調べるために肝ミクロソームを用いた *in vitro* での簡易代謝実験が行われ (Figure 9-B)、3つあるアセチル基の中で1位のアセチル基が最も素早く加水分解され、続いて11位アセチル基が加水分解されることが明らかとなった。また7位アセチル基は加水分解されにくい知見も得られた<sup>73)</sup> (Figure 9-C)。PPPA (1) が *in vivo* においてマウスに対し抗動脈硬化作用を示している事 (Figure 8) を加味すると、体内で1位のアセチル基が代謝されて生じた1-ヒドロキシ体も ACAT2 阻害活性を維持している可能性が示唆された。一方、第4節にて見出された1,11-*O*-ベンジリデンアセタール PPPA 誘導体の代謝安定性は1に比べ非常に高いことが明らかとなっている (未公開データ)。

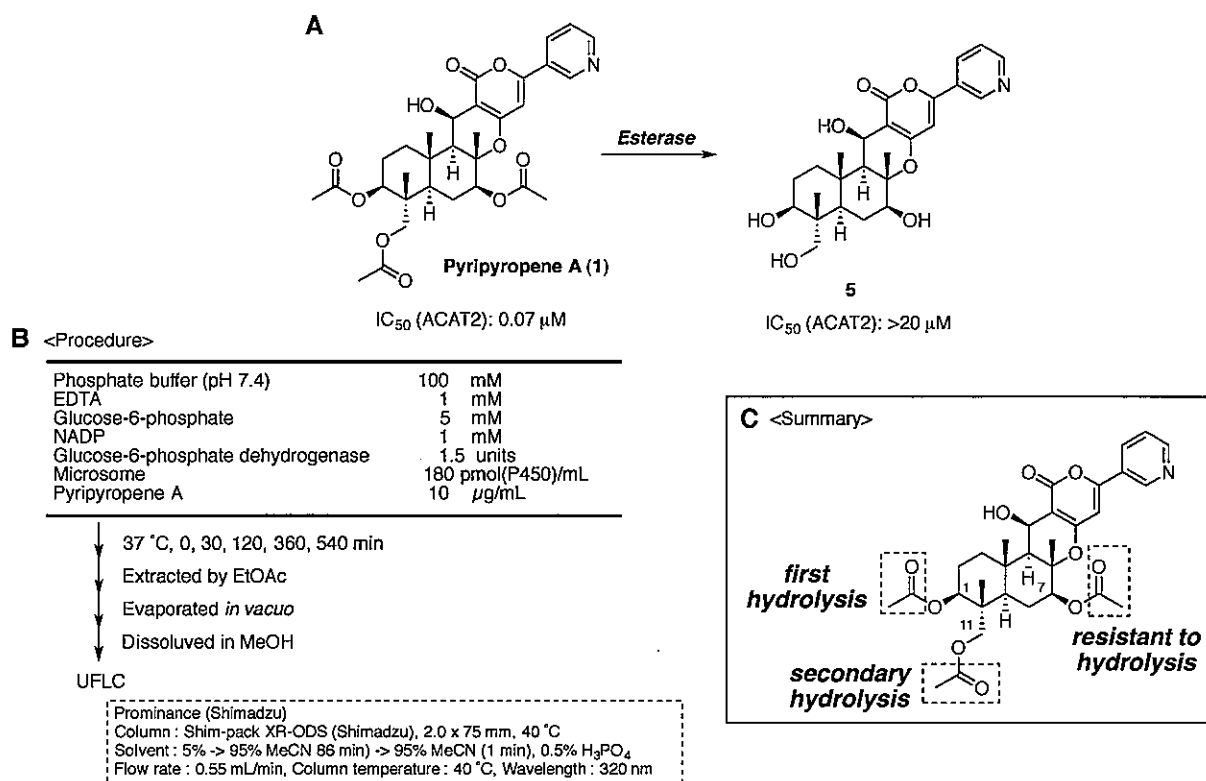
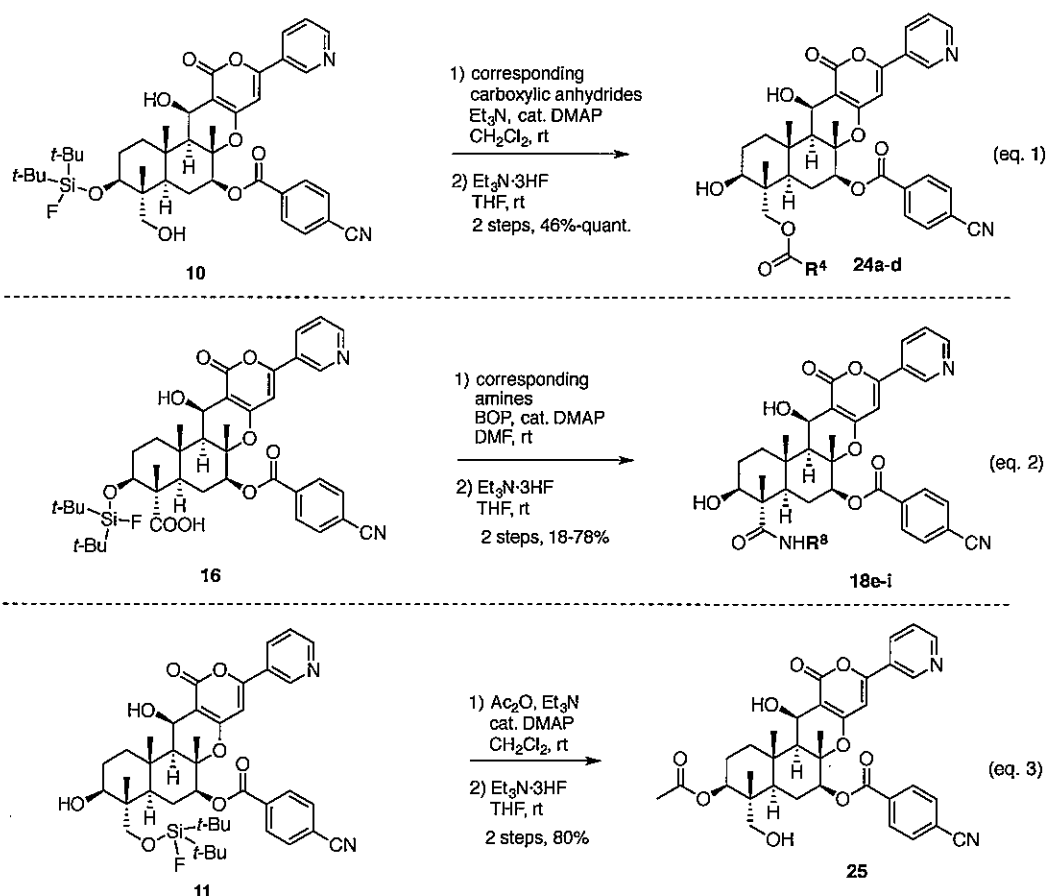


Figure 9. *In vitro* metabolism of pyripyropene A (1)

しかしながら、これまでの構造活性相関研究において1-ヒドロキシ誘導体群の合成は行われておらず、それらのACAT2阻害活性ならびにアイソザイム選択性の評価は未だ不明であった。そこで、著者が見出したフッ化アンモニウムを用いた位置選択的な脱モノシリル化反応 (本章第2節) を利用して種々の1-ヒドロキシ PPPA 誘導体を合成し、それらの構造活性相関を検討することとした。その際、7位については *p*-シアノベンゾイルオキシ基で固定し、10位については種々のアシルオキシメチル基、および種々のアミドを導入することにした。これらは Scheme 4 もしくは Scheme 6 と同様の工程を経て合成した (Scheme 9 eq. 1, 2)。また活性の比較検討を目的に、11-ヒドロキシ PPPA 誘導体 25 も 11 から同様に合成した (Scheme 9

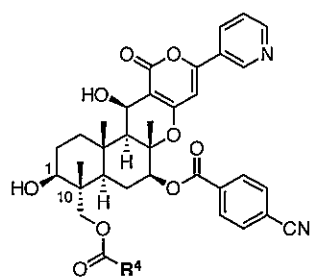
eq. 3)。



**Scheme 9.** Synthesis of 1-or 11-hydroxy PPPA derivatives

合成した 1-ヒドロキシ-10-アシルオキシメチル PPPA 誘導体 **24a-d** と 1-ヒドロキシ-10-アミド PPPA 誘導体 **18e-i** の ACAT2 阻害活性ならびにアイソザイム選択性を評価した (Table 16)。その結果、予想通り 1-ヒドロキシ PPPA 誘導体 **24a** は、**1** と同等の ACAT2 阻害活性ならびにアイソザイム選択性を示した。また、10 位にヘキサノイルオキシメチル基を有する **24c** を除く、他の 1-ヒドロキシ-10-アシルオキシメチル PPPA 誘導体 **24b** および **d** も **1** と同等の ACAT2 阻害活性を示した。特に、10 位にイソブチリルオキシメチル基を有する **24b** はアイソザイム選択性に関しても **1** を上回る結果となった。一方全ての 1-ヒドロキシ-10-アミド PPPA 誘導体 **18e-i** は ACAT2 阻害活性が低下し、アイソザイム選択性もほぼ消失する結果になった。また 10-ヒドロキシメチル PPPA 誘導体 **25** は中程度の ACAT2 阻害活性ならびにアイソザイム選択性を有していたものの、1-ヒドロキシ PPPA 誘導体 **24a** と比べ大変低いものであった (Table 17)。

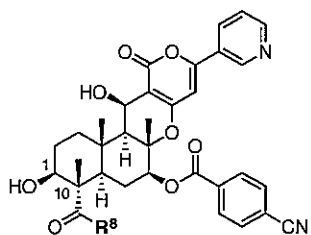
**Table 16.** ACAT1 and 2 inhibitory activity and isozyme selectivity of 1-hydroxy PPPA derivatives



**24a-d**

compound	R <sup>4</sup>	IC <sub>50</sub> (μM)		SI*
		ACAT1	ACAT2	
PPPA (1)	—	>80.00	0.0700	>1000.0
<b>24a</b>	Me	58.10	0.0600	968.3
<b>24b</b>	<i>i</i> -Pr	>76.20	0.0450	>1693.0
<b>24c</b>	pentyl	>73.10	1.9700	>37.1
<b>24d</b>	Ph	>72.40	0.0660	>1087.0

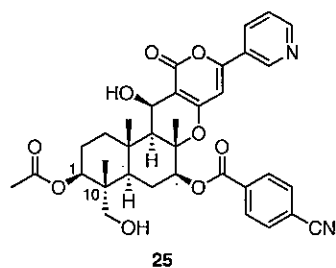
\*Selectivity index (SI): IC<sub>50</sub> (ACAT1)/IC<sub>50</sub> (ACAT2)



**18e-i**

compound	R <sup>8</sup>	IC <sub>50</sub> (μM)		SI*
		ACAT1	ACAT2	
<b>18e</b>		78.00	54.500	>1.4
<b>18f</b>		>76.10	>76.100	—
<b>18g</b>		>72.60	21.700	>3.4
<b>18h</b>		>69.50	5.110	>13.6
<b>18i</b>		>65.70	5.110	>12.6

\*Selectivity index (SI): IC<sub>50</sub> (ACAT1)/IC<sub>50</sub> (ACAT2)



**25**

IC <sub>50</sub> (μM)	
ACAT1	59.6
ACAT2	0.4300
SI	138.6

**Table 17.** ACAT1 and ACAT2 inhibitory activity and isozyme selectivity of 11-deacetyl PPPA derivative **25**

従って 1-ヒドロキシ PPPA 誘導体においては、10 位がアシルオキシメチル基であることが ACAT2 阻害活性発現に好ましいことが示唆された<sup>74)</sup>。また、1 位のアセチル基は活性発現に必須と考えられていたが、1 位のアセチル基が除去されても活性や選択性を維持することを示したことから、**3k** が経口投与された際、速やかに体内のエステラーゼにて 1 位が加水分解された 1-デアセチル体 **24a** が活性発現に大きく寄与している可能性が高まったと言える。しかしながらこれらの 1-ヒドロキシ PPPA 誘導体の ACAT2 阻害活性ならびにアイソザイム選

択性は、前節までの結果で見出された 1,11-ジアシル PPPA 誘導体や 1,11-*O*-ベンジリデンアセタール誘導体と比べ劣っており、今後の誘導化には 1 位ヒドロキシ基へ適切な官能基を導入することが好ましいことが示唆された。



## 第7節 1-ヒドロキシ PPPA 誘導体 24a と 11-ヒドロキシ PPPA 誘導体 25 の $^1\text{H}$ -NMR 実験によるアシルマイグレーションの検討

前節にて 1-ヒドロキシ PPPA 誘導体群の合成を達成し、いくつかの誘導体は **1** と同等、もしくは上回る ACAT2 阻害活性とアイソザイム選択性を有しており、逆に 11-ヒドロキシ PPPA 誘導体 **25** は、ACAT2 阻害活性とアイソザイム選択性共に大きく低下することを明らかにした。しかしながら **1** の 1 位と 11 位は 1,3-ジオールの関係にあるため、化学的見地から、特定の条件下ではアシルマイグレーションが生じ、1-ヒドロキシ PPPA 誘導体と 11-ヒドロキシ PPPA 誘導体群との平衡混合物が生じる可能性が考えられた<sup>49)</sup>。本アシルマイグレーションが生体内で生じた場合、ACAT2 阻害活性とアイソザイム選択性の低下に繋がるため、本節では一度 PPPA (**1**) の構想活性相関研究から離れ、実際に 1-ヒドロキシ PPPA 誘導体 **24a** と 11-ヒドロキシ PPPA 誘導体 **25** が種々の液性下アシルマイグレーションを起こすか、 $^1\text{H}$ -NMR 実験により検討する事とした (Figure 10)。

用いる重溶媒は、中性条件として重クロロホルム、塩基性条件として重ピリジン、そして酸性条件として重酢酸とし、それぞれの誘導体 1.2 mg を 0.5 mL の重溶媒に溶解し、23 °C にて  $^1\text{H}$ -NMR を単位時間ごとに測定し、その挙動を観察した。

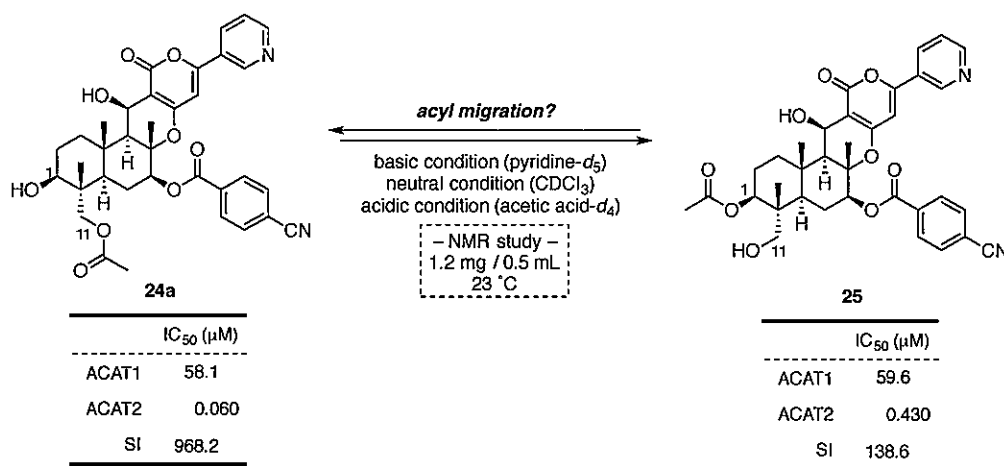


Figure 10.  $^1\text{H}$ -NMR study on acyl migration of 1- or 11-hydroxy PPPA derivatives **24a** and **25**

まず 1-ヒドロキシ PPPA 誘導体 **24a** の  $^1\text{H}$ -NMR 実験を行った。その結果、中性条件と塩基性条件では実験開始 24 時間後も変化が見られなかったが、酸性条件下でアシルマイグレーションが観察された。尚、アシルマイグレーションは 11-ヒドロキシ PPPA 誘導体 **25** の  $^1\text{H}$ -NMR と比較し、11 位プロトンのケミカルシフトの変化にて判断した。 $^1\text{H}$ -NMR 実験より徐々に系中でアシルマイグレーションが生じ 11-ヒドロキシ PPPA 誘導体 **25** へと変化し、72 時間以降は変化が見られず定常状態となった。この時の、1-ヒドロキシ PPPA 誘導体 **24a** と 11-ヒドロキシ PPPA 誘導体 **25** の存在比はおよそ 1.7 : 1 (= **24a** : **25**) であった (Figure 11)。

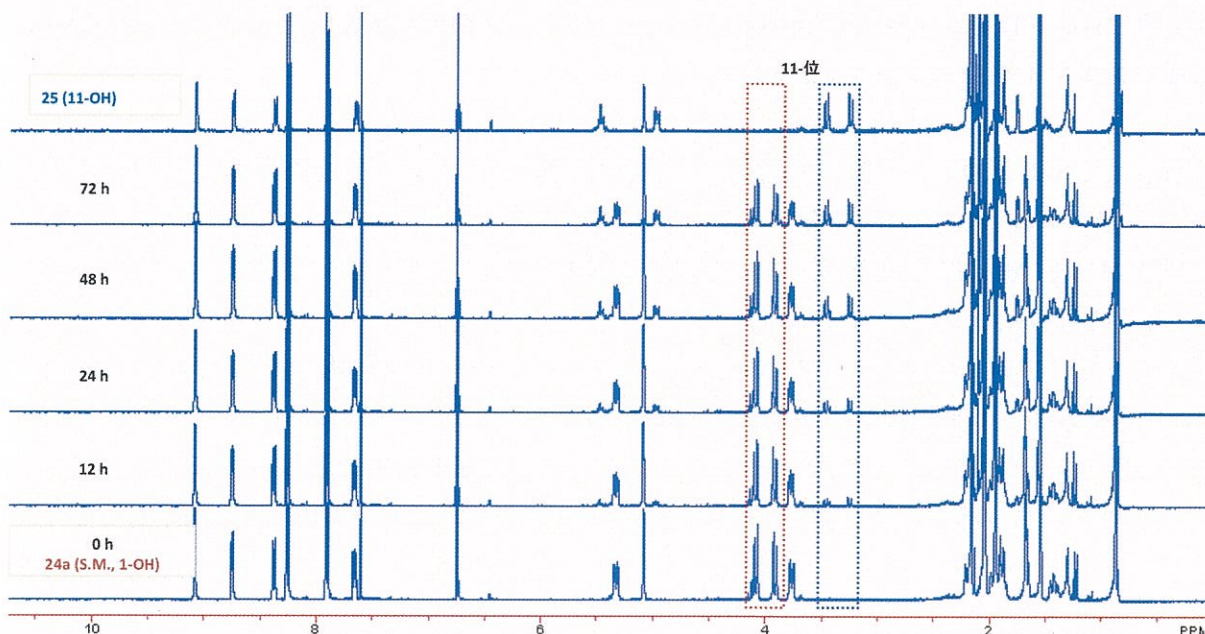


Figure 11.  $^1\text{H}$ -NMR study on acyl migration of 1-hydroxy PPPA **24a**

続いて 11-ヒドロキシ PPPA 誘導体 **25** に対しても  $^1\text{H}$ -NMR 実験を試みたところ、1-ヒドロキシ PPPA 誘導体 **24a** の際と同様に酸性条件下でのみアシルマイグレーションが観察された (Figure 12)。また 11-ヒドロキシ PPPA 誘導体 **25** のマイグレーションの速度は 1-ヒドロキシ PPPA 誘導体 **24a** と比べやや遅く、96 時間後に定常状態となり、その存在比はおよそ 1.7:1 (= **24a** : **25**) であることから、1-ヒドロキシ PPPA 誘導体 **24a** の定常状態の存在比と等しい結果となった。

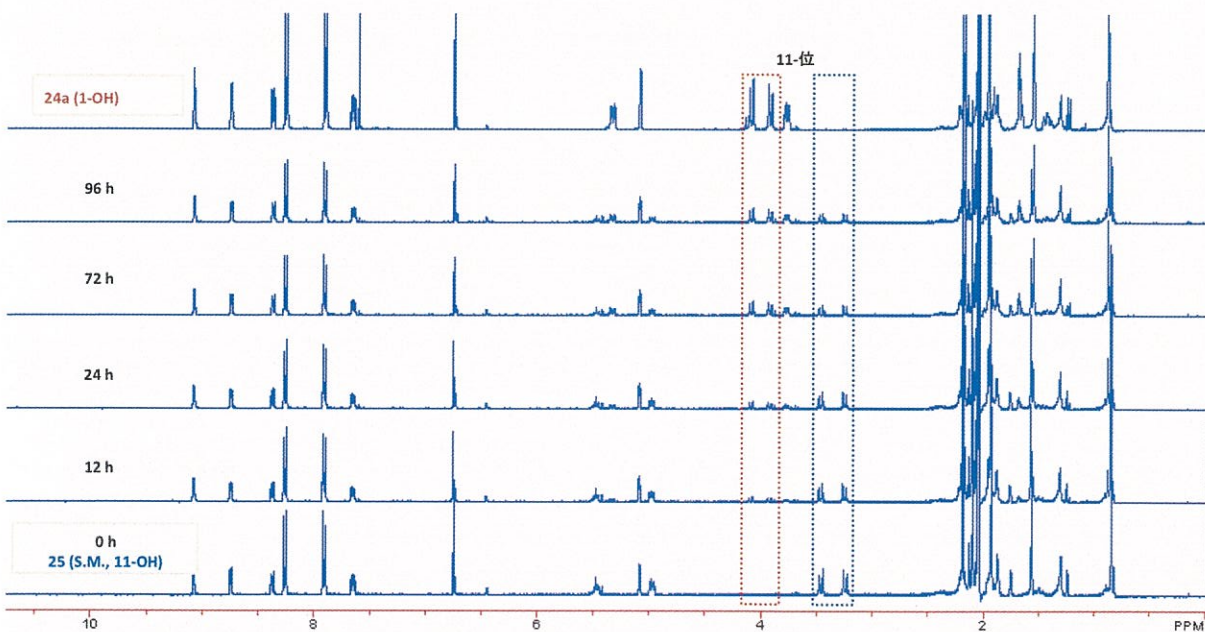


Figure 12.  $^1\text{H}$ -NMR study on acyl migration of 11-hydroxy PPPA **25**

以上をまとめると、1-ヒドロキシ PPPA 誘導体 **24a** と 11-ヒドロキシ PPPA 誘導体 **25** はいずれも酸性条件下でのみアシルマイグレーションが生じ、いずれも 72-96 時間で定常状態となった。尚、その際の **24a** と **25** の存在比は 1.7:1 であった。またアシルマイグレーションの速度は、11 位から 1 位へのマイグレーションの方が 1 位から 11 位へのマイグレーションと

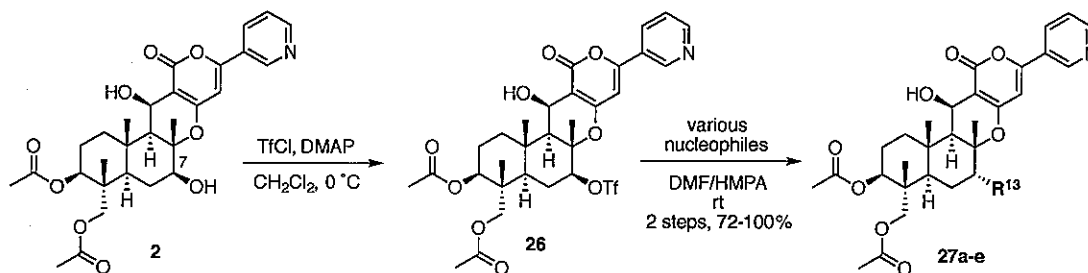
比べやや早かったものの、大差は見られなかった。通常2級ヒドロキシ基のアセチル基から1級ヒドロキシ基へのマイグレーション速度は、その逆と比べ早いことが知られている。しかしながら、今回は1級ヒドロキシ基の存在する13位がネオペンチル位に存在するため、その立体障害からマイグレーション速度に大きな違いが見られなかったものと考えられる。

本節をまとめる。著者は前節にて、**3k**が生体内で代謝酵素により加水分解を受けて生じる1-ヒドロキシPPPA誘導体**24a**も**1**と同等のACAT2阻害活性を有することを見出したものの、化学的な見地から、生体内において**24a**は11位アセチル基がアシルマイグレーションを引き起こし、ACAT2阻害活性とアイソザイム選択性がより低い11-ヒドロキシPPPA誘導体**25**との平衡混合物となる可能性が示唆された。この点を確認するために1-ヒドロキシPPPA誘導体**24**のNMR実験を行ったところ、酸性条件下のみアシルマイグレーションが生じ、11-ヒドロキシPPPA誘導体**25**との混合物となることが明らかとなった。しかしながら**1**は胃液と同等の酸性条件下で加水分解を受けないことが確認されている(未公開データ)こと、**1**が実際に動物実験にて有効な結果を示していること、ならびに今回の結果を併せて総合的に判断すると、**3k**が経口投与され、小腸から吸収後生体内で代謝を受けて1-ヒドロキシPPPA誘導体**24a**に変換されたとしても、アシルマイグレーションが生じ易い酸性条件下に曝されることはほとんどないと考えられるため、**3k**のACAT2阻害活性ならびにアイソザイム選択性が生体内で大きく低下する可能性は極めて低いと推察された。

尚、著者が開発した1,11-*O*-ベンジリデンアセタールPPPA誘導体群や1位と11位にアセチル基よりも嵩高いアシル基を有するPPPA誘導体群についても、*in vitro*における代謝実験が行われており、いずれも**1**で観察された代謝による1位の加水分解に耐性であることが明らかとなっている(未公開データ)。よって今後の開発にはこれらの誘導体群の方が優れていると考えられる。

## 第 8 節 7-*epi* PPPA 誘導体の合成

これまでの 1 の構造活性相関研究にて、7 位の最適な置換基は *p*-シアノベンゾイルオキシ基であることが示された。しかしながら 7 位の立体配置が ACAT2 阻害活性およびアイソザイム選択性に与える影響は現在まで議論されていない。そこで、7 位の立体配置を反転させた誘導体を合成し、それらの活性評価を行う事とした。



**Scheme 10.** Synthesis of 7-*epi* PPPA derivatives **27a-e**

7-デアセチル PPPA 誘導体 **2** の 7 位をトリフラートへと変換し、続いて種々の求核剤と反応させたところ、7 位の立体配置が反転した新規 PPPA 誘導体 **27a-e** を合成することができた (Scheme 10)。

**Table 18.** ACAT1 and 2 inhibitory activity and isozyme selectivity of 7-*epi*-PPPA derivatives **27a-e**

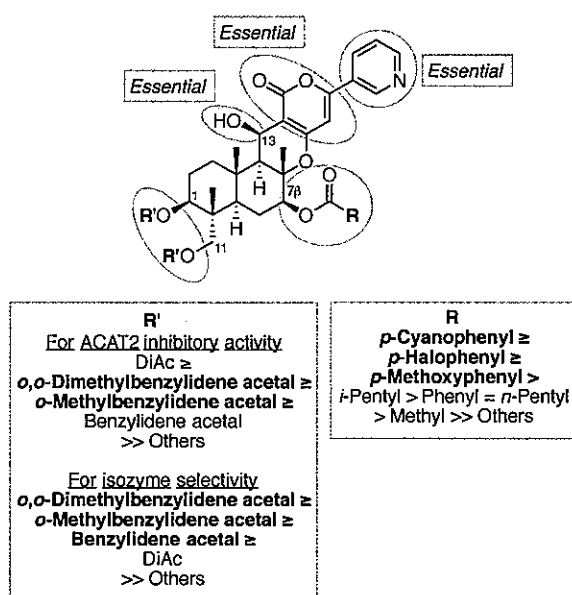
compound	nucleophile	R <sup>13</sup>	IC <sub>50</sub> (μM)		SI*
			ACAT1	ACAT2	
PPPA (1)	—	—	>80.00	0.07	>1000.0
<b>27a</b>	LiOAc	OAc	14.50	10.70	1.4
<b>27b</b>	LiCl	Cl	15.90	5.75	2.8
<b>27c</b>	LiI	I	8.91	3.24	2.8
<b>27d</b>	NaN <sub>3</sub>	N <sub>3</sub>	>17.10	7.59	>2.3
<b>27e</b>	HS-		13.20	4.47	3.0

\*Selectivity index (SI): IC<sub>50</sub> (ACAT1)/IC<sub>50</sub> (ACAT2)

合成した 7- $\alpha$ -PPPA 誘導体 **27a-e** の ACAT2 阻害活性並びにアイソザイム選択性の結果を Table 18 に示す。7-*epi*-PPPA (**27a**) は 1 と比べ大きく ACAT2 阻害活性が低下し、アイソザイム選択性はほぼ有していなかった。また 7 位に  $\alpha$ -ハロ基やアジド基等を有する誘導体 **27b-e** も、**27a** と同様に大幅な ACAT2 阻害活性並びにアイソザイム選択性の低下が観察された。従って、PPPA 誘導体の 7 位置換基は  $\beta$  体が最適である事が明らかとなった<sup>61)</sup>。

## 第9節 小括

以上のように著者は ACAT2 阻害活性ならびにアイソザイム選択性向上を目指し、1 の第二次構造活性相関研究を行った。その結果、7 位は *p*-シアノベンゾイルオキシ基が最適であることを見出し、加えて 1,11 位部分に関しては、*o,o*-ジメチルベンジリデンアセタールとすることで強力な ACAT2 阻害活性ならびに現在のところ最高のアイソザイム選択性を示す新規 PPPA 誘導体を創製することに成功した<sup>61-63, 67-70, 74)</sup> (Figure 13, 太字表記が今回明らかにした結果)。PPPA (1) に続き、今回合成した新規誘導体群は現在動物試験が進められており、現在のところ優れた結果を示している (未公表データ)。今後の新規脂質異常症予防治療薬としての更なる開発が多いに期待されるところである。

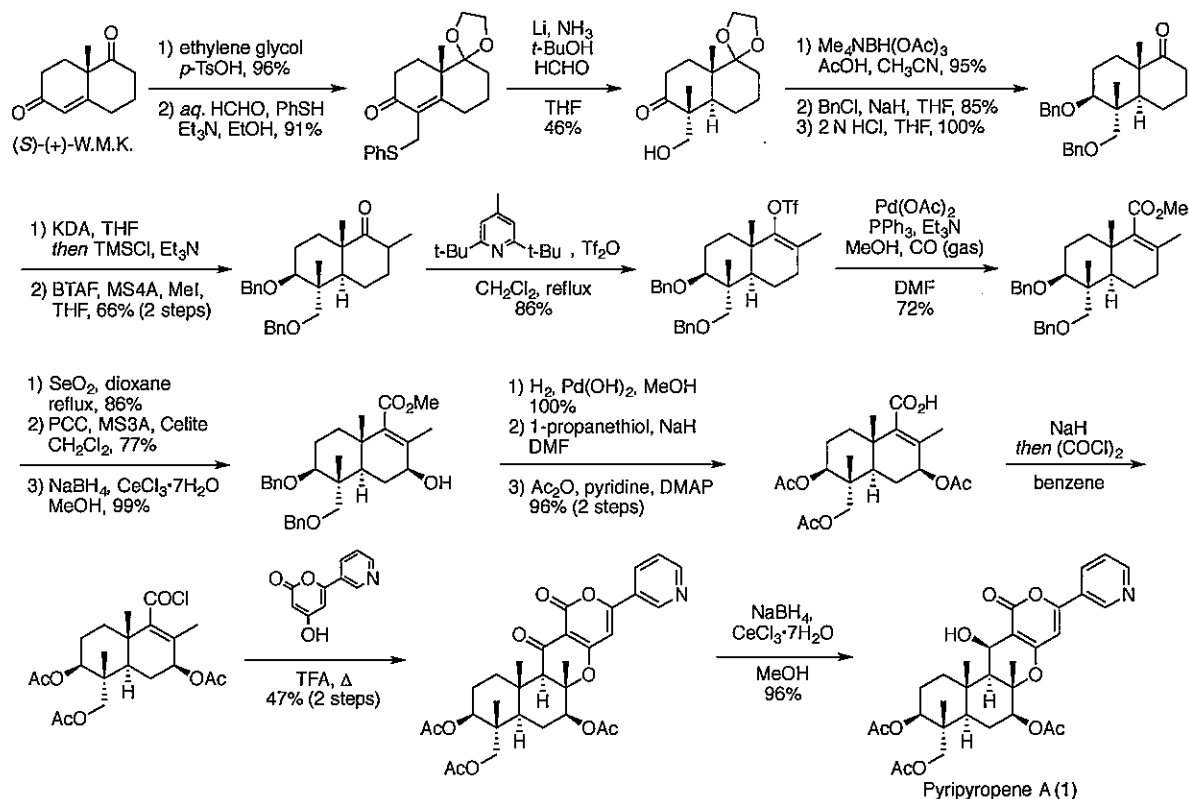


**Figure 13.** Summary of previous and current SAR studies on synthetic PPPA derivatives

## 第2章 Pyripyropene A の全合成

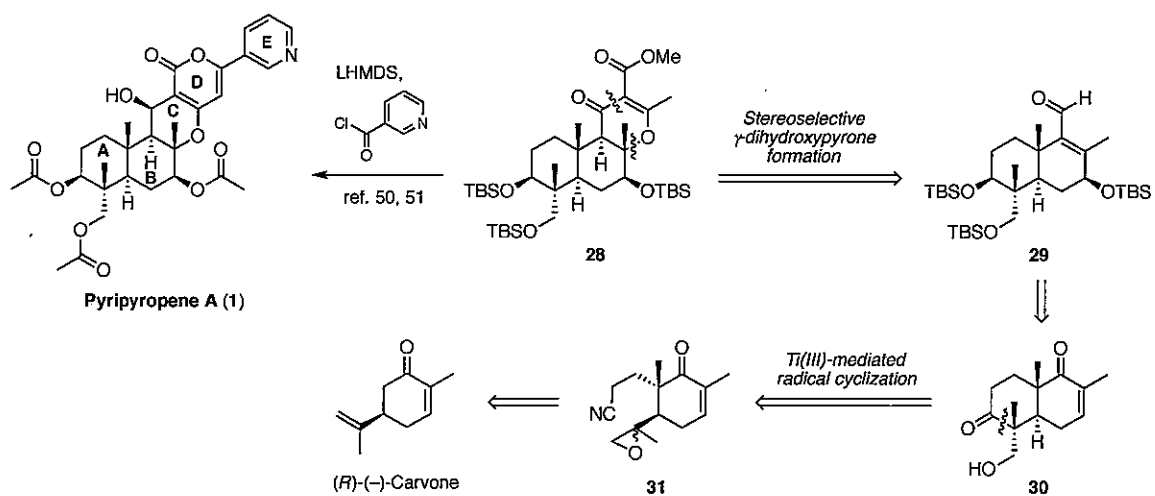
### 第1節 研究背景及び pyripyropene A の逆合成解析

前章までに述べたように、新規脂質異常症予防治療薬の開発を目指した PPPA (1) をリード化合物とする優れた ACAT2 選択的阻害剤の創製研究は今のところ順調に進み、動物試験も実施され、良好な結果を得るまでに至っている。更に ACAT2 のアミノ酸配列は近年判明し、1 との相互作用部位も決定されているものの<sup>41)</sup>、ACAT2 の立体構造は未だ明らかになっていないことから、ACAT2 の立体構造を基にした PPPA 誘導体の設計も現在のところ困難である。そこで更なる構造活性相関研究は一時保留とし、現在行われている動物実験の結果を待ち、それを踏まえて次の研究に移行することも考えられた。しかし、ここ 20 年近く最も売り上げが高い医薬品であるスタチン系脂質異常症予防治療薬の開発の経緯を顧みると、真菌由来の複雑な構造を有する天然物コンパクチンやロバスタチン (メバコール<sup>®</sup>) からそれぞれ微生物変換体であるプラバスタチン (メバロチン<sup>®</sup>) や半合成誘導体であるシンバスタチン (リポバス<sup>®</sup>) へと実用化され、更に現在では、ファーマコフォア部分を残して構造を簡素化した全合成化合物アトロバスタチン (リピトール<sup>®</sup>) へと展開されている (Figure 1)。そこで著者も将来的な創薬開発を見越して、更なる幅広い構造活性相関研究、すなわち 1 からは導くことのできない 1 の構造を簡素化した新規誘導体の合成研究も並行して進めておく必要があると考えた。しかしながら 1 は複雑な骨格を有していることから、1 からの構造の簡略化は非常に困難である。従って、まず構造簡略型誘導体の合成に対応可能な応用性の高い 1 の全合成経路を構築することが望まれた。なお、以前にも北里のグループにおいて 1 の全合成<sup>75)</sup>は達成されていた (Scheme 11)。しかしながらこの合成法は、今回の目的には適さない経路であったため合成戦略を変更することにした。



**Scheme 11.** First total synthesis of pyripyropene A (1)

PPPA (1) を合成するにあたり、以下に示すような逆合成経路を考案した (Scheme 12)。すなわち、過去に報告された手法<sup>50, 51)</sup>に従い既知のエステル 28 より合成することとし、エステル 28 はアルデヒド 29 より増炭シジケトステルとした後に、立体選択的な分子内ヘテロマイケル付加反応によるジヒドロ- $\gamma$ -ピロン環 (C 環) の構築を経て合成できると考えた。アルデヒド 29 は 30 の  $\alpha, \beta$ -不飽和ケトン部位を足掛かりとして B 環上の各官能基を構築することとした。エノン 30 はエポキシド 31 から三価のチタニウム試薬を用いたラジカル環化反応にて立体選択的に A 環を構築することで得られると考え、エポキシド 31 は市販の (*R*)-(-)-carvone を出発原料として、段階的なジアルキル化とエポキシ化を経て合成することとした。本全合成が達成できれば、出発原料である (*R*)-(-)-carvone が 1 の B 環に相当するため、その後の A 環部分の構築に関する工程を省き、以降同様に合成を進めることで、A 環部分を簡略した新規誘導体の合成が可能になると考え、本合成計画を立案するに至った。

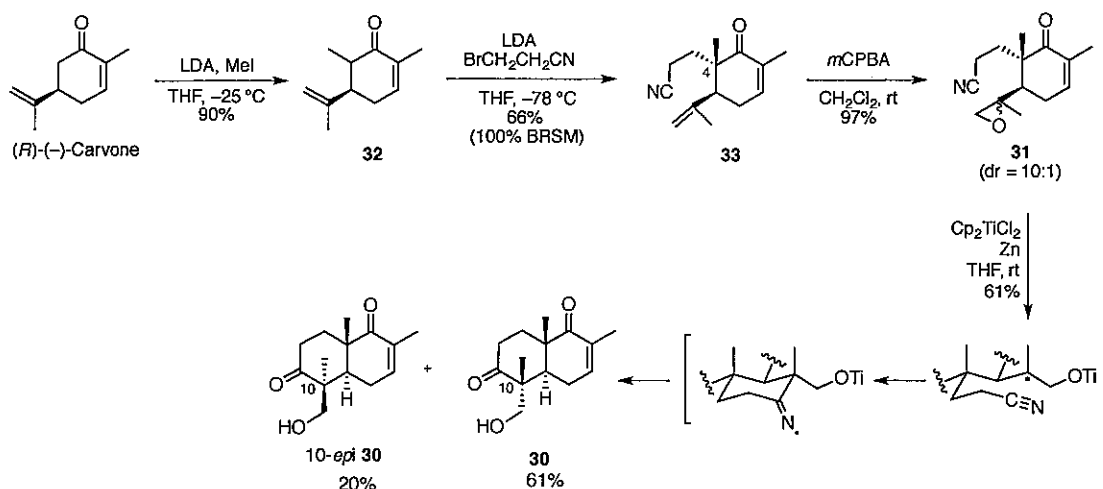


**Scheme 12.** Retrosynthetic analysis of pyripyropene A (1)



## 第2節 Pyripyropene A の全合成研究

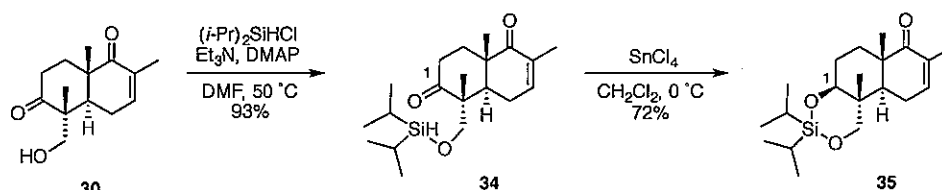
(*R*)-(-)-Carvone を出発原料として、常法によりケトンの $\alpha$ 位をメチル化し **32** を収率 90% で得た<sup>76)</sup>。再び同様にエノール化後、3-ブロモプロピオンニトリルとのアルキル化によってニトリル **33** とした後、更に *m*CPBA を用いた位置選択的なエポキシ化により収率 97% でエポキシド **31** (*dr* = 10 : 1) とした。続いて、三価のチタノセンジクロリドを用いたラジカル環化反応を試みた結果<sup>77)</sup>、目的の立体配置を有する **30** を収率 61% で合成することが出来た。この反応は **Scheme 13** に示すような 6 員環遷移状態を経由して進行すると思われ、 $\beta$ -チタノキシルラジカルが発生した際、立体障害の大きいチタノセンを含む側鎖部分がエクアトリアル位に位置してラジカル環化が進行することにより、立体選択的に **30** が形成されたものと考えている (**Scheme 13**)。なおこの際、逆の立体を有する 10-*epi* **30** も収率 20% で得られた。これはデカリン骨格中に  $sp^2$  混成軌道をとる炭素を 3 つ含んでいる為、遷移状態において最も安定な chair-chair 型を組めず、環内に歪みが生じてしまい、期待した立体的に大きなチタノセンを含む側鎖部位と 4 位メチル基との 1,3-ジアキシアル相互作用が軽減されたことに起因すると考察した。



**Scheme 13.** Synthesis of keto-alcohol **30** via stereoselective radical cyclization

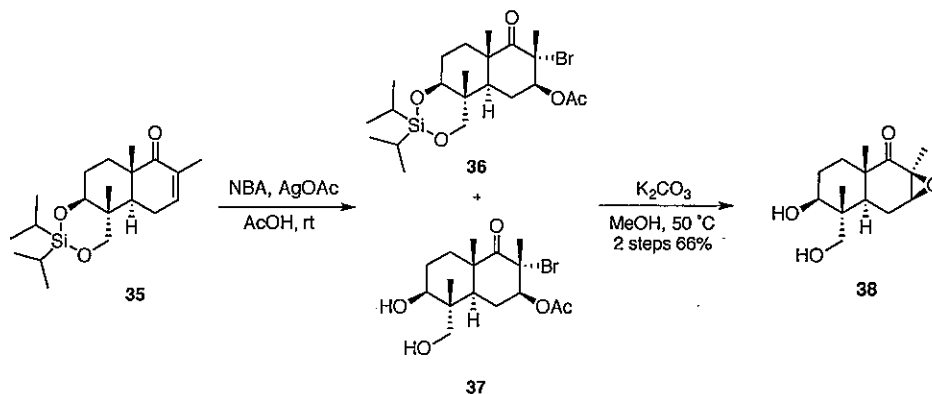
以上のように著者は、(*R*)-(-)-carvone の有する立体化学を利用して、4 工程で鍵中間体であるデカリン **30** を構築することができた。

続いて **30** を用い、AB 環上の各官能基の構築に着手した。Davis の報告に従い<sup>78)</sup>、化合物 **30** より chlorodiisopropylsilane を用いてヒドロキシ基を保護し **34** を収率 93% で得た。続いてルイス酸として  $\text{SnCl}_4$  を加えることにより 1 位のケトン立体選択的に還元し、シリレンアセタール **35** を収率 72% で合成した (**Scheme 14**)。



**Scheme 14.** Synthesis of silylene acetal **35**

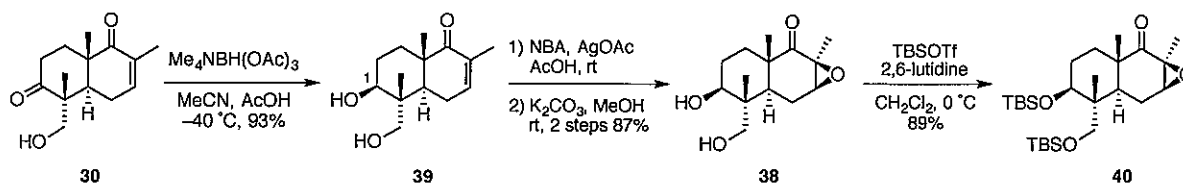
得られたシリレンアセタール **35** に対し、Prévost 反応によるβ-エポキシドの構築を試みた<sup>14)</sup>。その結果反応は進行したものの、目的の **36** とシリレンが脱保護された **37** との混合物を与えた。その後混合物を炭酸カリウムで処理する事でエポキシ化し、完全にシリレンが脱保護されたジオール **38** を 2 工程収率 66% で得た (Scheme 15)。



**Scheme 15.** Synthesis of epoxide **38**

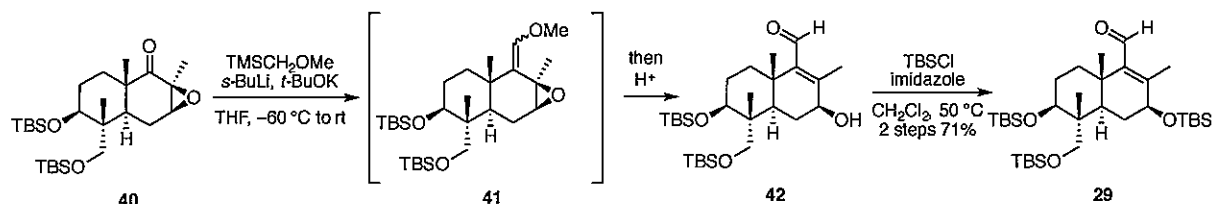
Davis により報告された立体選択的な還元的シリレンアセタール合成法は、還元すると同時にジオールの保護が達成できるという点で有用であった。しかし上記の結果より、酸性条件下シリレンアセタールは容易に脱保護されてしまうことが明らかとなり、シリレンアセタール **35** より先の工程に進むことは困難と判断した。そこで、**30** の 1 位ケトンの立体選択的還元法として、Davis 法に替え **30** に対する Evans 還元<sup>75)</sup>を採用し、続いて前述と同様の方法でβ-エポキシ化を行った後、ジオールに保護基を導入することとした。

化合物 **30** より  $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$  を用いた Evans 還元を行うことでジオール **39** を収率 93% で合成した。次に、Prévost 反応<sup>79)</sup>と続く炭酸カリウム処理によりβ-エポキシジオール **38** へと変換した後、2 つのヒドロキシ基を TBS 基で保護することでβ-エポキシド **40** とした (Scheme 16)。



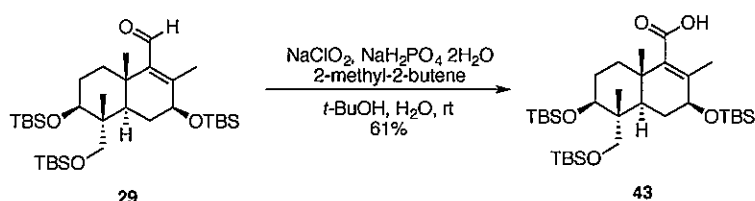
**Scheme 16.** Improved synthesis of β-epoxide **40**

β-エポキシド **40** を収率よく得たので、次にα,β-不飽和アルデヒド **29** の構築を試みた。まず、 $\text{MeOCH}_2\text{PPh}_3\text{Cl}$  を用いて Wittig 反応を行ったところ、ケトンの両α位が 4 級炭素であり立体障害が大きいためか、反応は進行せず原料を回収する結果となった。そこで、より反応性の高い  $\text{TMSCH}_2\text{OMe}$  を用いた Peterson 反応を試みたところ反応は円滑に進行し、ビニルエーテル **41** を生成後、酸で後処理することでエポキシドの開裂と加水分解が生じ、アルデヒド **42** を得ることができた。続いて **42** のヒドロキシ基を TBS 基で保護し、2 工程収率 71% で目的のα,β-不飽和アルデヒド **29** を得た (Scheme 17)。



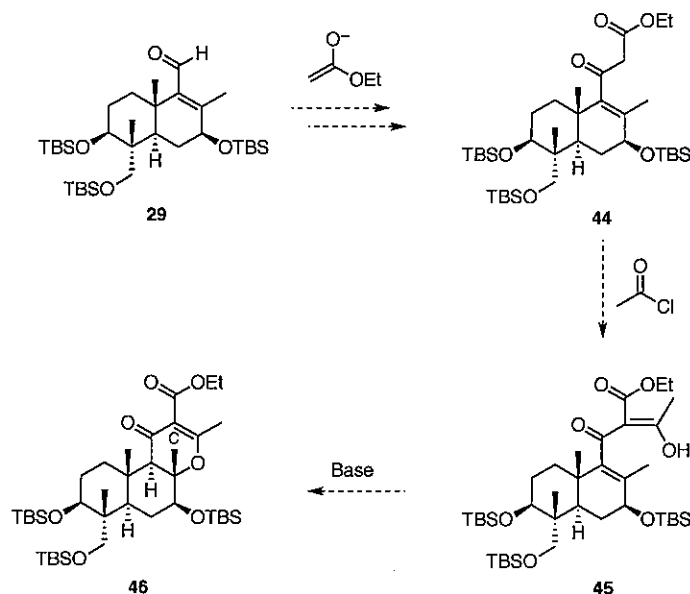
**Scheme 17.** Synthesis of aldehyde **29** via Peterson olefination

なお、このアルデヒドは不安定であり、時間の経過と共に他の化合物へと変換することが確認された。この化合物の構造解析を行った結果、アルデヒドが空気酸化されカルボン酸へと変換されている可能性が高いことが示唆された。そこで実際にアルデヒド **29** に対し Pinnick 酸化を行いカルボン酸 **43** を合成した (Scheme 18)。両化合物の機器データを比較した結果、それらが完全に一致したことから、先の化合物はカルボン酸 **43** であると結論付けることができた。このようにアルデヒド **29** は空気酸化を受け易いことが明らかとなったので、副生成物であるカルボン酸 **43** の形成を抑えるためアルデヒド **42** は未精製のまま TBS 化を行い **29** とし、早急に次の反応に用いることとした。



**Scheme 18.** Synthesis of carboxylic acid **43**

このようにアルデヒド **29** の合成に成功したので、次に C 環の構築を行った。以下に合成計画を示す (Scheme 19)。

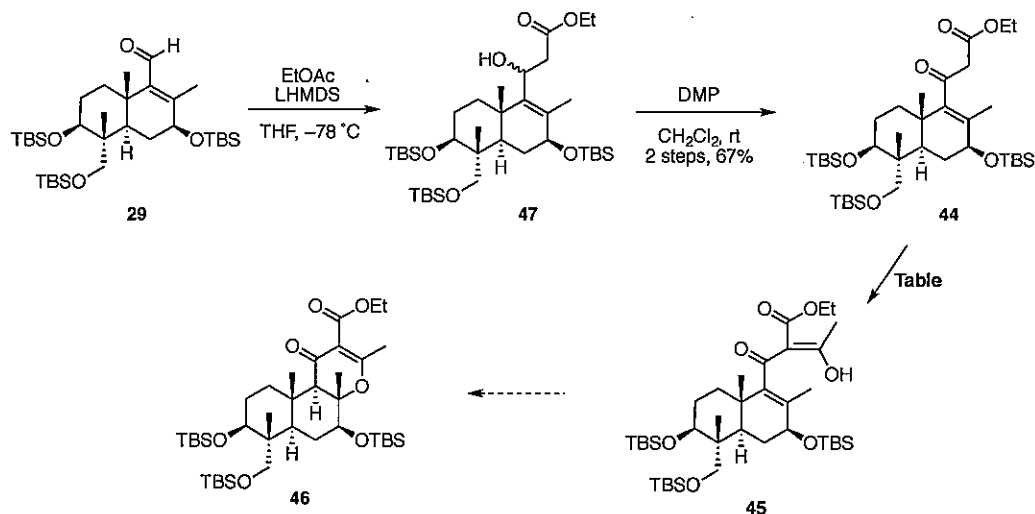


**Scheme 19.** Synthetic strategy for ester **46** via  $\beta$ -ketoester **44**

すなわち、アルデヒド **29** に対し酢酸エチル由来のエノラートを付加させ、続いて生じたヒドロキシ基を酸化することで $\beta$ -ケトエステル **44** とする。これをエノール化後、C-アシル化

によりアセチル基を導入し **45** とし、さらに塩基を作用させることで立体選択的な分子内環化が生じ C 環を構築したエステル **46** を合成出来ると考えた。

まず、常法により酢酸エチルをエノール化後アルデヒド **29** を加え、生じたヒドロキシ基を Dess-Martin 酸化することでβ-ケトエステル **44** を 2 工程収率 67% で得た。続いて、**44** の C-アシル化を試みた。種々の塩基及びルイス酸を用い検討を行ったものの、いずれの条件でも反応は全く進行せず、目的の **45** を得る事ができなかった (Scheme 20)。

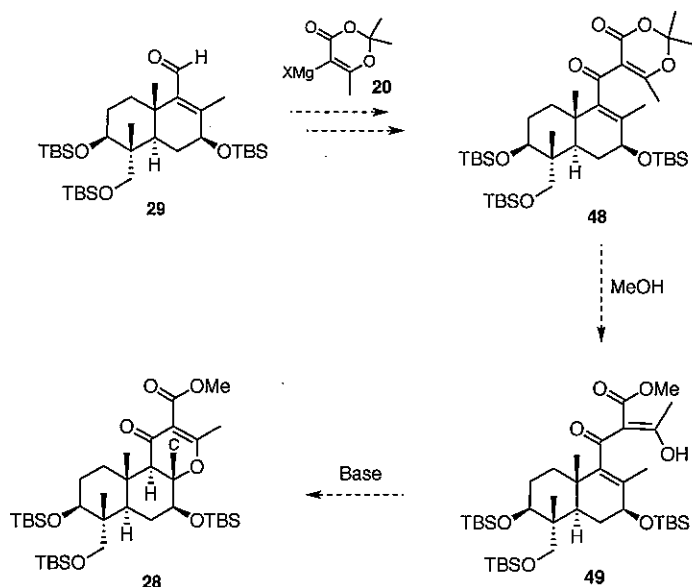


Table

Entry	Conditions	Result
1	MgCl <sub>2</sub> , Et <sub>3</sub> N, AcCl, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C to rt, 2 h	no reaction
2	SmCl <sub>3</sub> , Et <sub>3</sub> N, AcCl, toluene, rt, 3 h	no reaction
3	MeMgBr, AcCl, THF, 0 °C to rt, 1 h	no reaction
4	NaH, AcCl, DMF, 0 °C, 1 h	Unassigned compound
5	LHMDS, AcCl, THF, -78 °C to rt, 2 h	Unassigned compound
6	Mg(OEt) <sub>2</sub> , AcCl, Et <sub>2</sub> O, rt, 1 h	no reaction

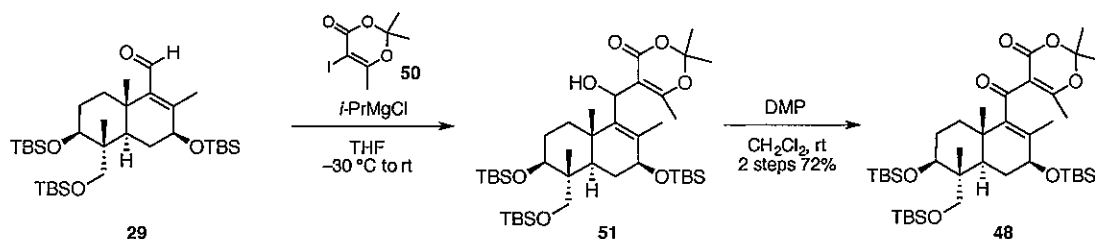
**Scheme 20.** Unsuccessful C-acylation of **44**

以上の結果より、β-ケトエステル **44** の C-アシル化による **45** の合成は達成できなかった。この理由として、核間のアキシャルメチル基やα,β-不飽和カルボニル部位のβ位に存在するメチル基との立体障害が大きいため、反応が進行しなかったものと考えられる。そこで Knochel の報告に従い<sup>80)</sup>、アルデヒド **29** に対し、下記の様な Grignard 試薬 **20** を反応させることで、一挙にジケトエステル等価体 **48** を得る事を計画した。ジケトエステル等価体 **48** の加溶媒分解後、分子内環化により C 環を構築出来るものと考えた (Scheme 21)。



**Scheme 21.** New synthetic strategy for ester **28** via diketoester equivalent **48**

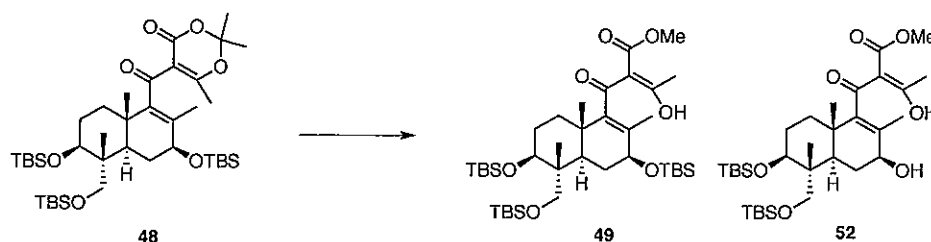
既知のヨージド **50**<sup>81)</sup> とイソプロピルマグネシウムクロリドから対応する Grignard 試薬を調製し、アルデヒド **29** と反応させることで **51** とし、生じたヒドロキシ基を Dess-Martin 試薬により酸化することでジケトエステル等価体 **48** を 2 工程収率 72% で得た (Scheme 22)。



**Scheme 22.** Synthesis of **48**

続いて、ジケトエステル等価体 **48** の加溶媒分解を行った (Table 19)。まず、NaOMe を用事調製して加溶媒分解を試みたところ、原料 **48** が分解する結果となった (entry 1)。次に塩基を添加せず、MeOH 溶媒中 80 °C まで加温したところ、所望の **49** を収率 59% で得たものの同時に 7 位の TBS 基が脱保護された **52** も収率 24% で得られた (entry 2)。この脱保護は MeOH の非常に弱い酸性によってもたらされたと考えられた為、MeOH の濃度を減らし MeOH : DMF = 1 : 4 の混液を用いて 80 °C 下反応を試みたところ、TBS 基の脱保護は起こらず、**49** を収率 76% で得た (entry 3)。更に溶媒を変更し、MeOH : toluene = 1 : 4 の混液中 80 °C 下で反応を行った結果、収率 94% と高収率で所望の **49** を得ることができた (entry 4)。

Table 19. Methanolysis of 48

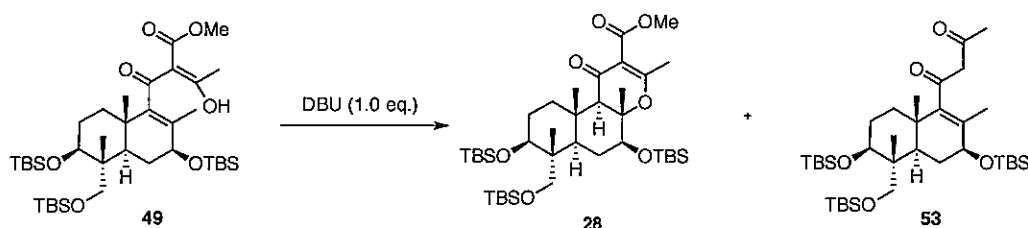


Entry	Conditions	Result
1	NaH (1.0 eq.), MeOH, rt, 6 h	decomposed
2	MeOH, reflux, 5 h	49 (59%) + 52 (24%)
3	MeOH:DMF = 1:4, 80 °C, 2 h	49 (76%)
4	MeOH:toluene = 1:4, 80 °C, 8 h	49 (94%)

収率良くジケトエステル 49 へと導くことができたので、次に立体選択的な分子内環化反応の検討を行った。まず  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  や  $\text{SnCl}_4$  のようなルイス酸を用い酸性条件下反応を試みたものの、望みの環化反応は進行せず、49 の TBS 基が除去された化合物が得られるのみであった。そこで次に、DBU を用いた塩基性条件下での分子内環化反応を検討する事とした (Table 20)。まず DMF を溶媒として用い、還流条件で反応を行ったところ、脱炭酸が生じた 53 が収率 70% で得られるのみであった (entry 1)。次に反応温度を 100 °C とし同様に反応させたところ、痕跡量の環化生成物 28 は生じたものの、脱炭酸を抑制できなかった (entry 2)。次に DMF に比べ沸点の低いベンゼンに溶媒を変更し、還流条件で反応させた。その結果、所望の 28 が 53% で生じたものの、未反応の 49 と脱炭酸された 53 が分離不可能な混合物として得られた (entry 3)。尚、これらの存在比は、 $^1\text{H-NMR}$  より算出した。更に DMF より沸点の低い THF や  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$  を用いて反応を行ったが、脱炭酸はほとんど生じないものの分子内環化反応も進行せず、いずれも良好な結果が得られなかった (entries 4 and 5)。従って望む分子内環化反応の進行と副反応である脱炭酸の進行は溶媒の種類に大きく依存し、芳香族炭化水素系溶媒が entry 3 の結果より最適であることが示唆されたため、続いてより沸点の高い溶媒としてトルエンを選択し検討を行った。まず 100 °C 下で反応を行ったところ、entry 3 と同様に、未反応の 49 と脱炭酸された 53 の混合物も得る結果となったものの、目的の 28 を収率 68% で得る事ができ、収率を向上させることができた (entry 6)。次にトルエン中、温度を 60 °C に下げて環化反応を試みた結果、脱炭酸は観察されなかったものの、環化体 28 の収率は entry 4 と比べやや低下し、長い反応時間も要した (entry 7)。

以上より entry 6 の反応条件が最適であり、立体選択的な分子内環化により C 環を構築したエステル 28 を収率 68% で合成すると共に、副反応である脱炭酸を最小限に抑えることに成功した。

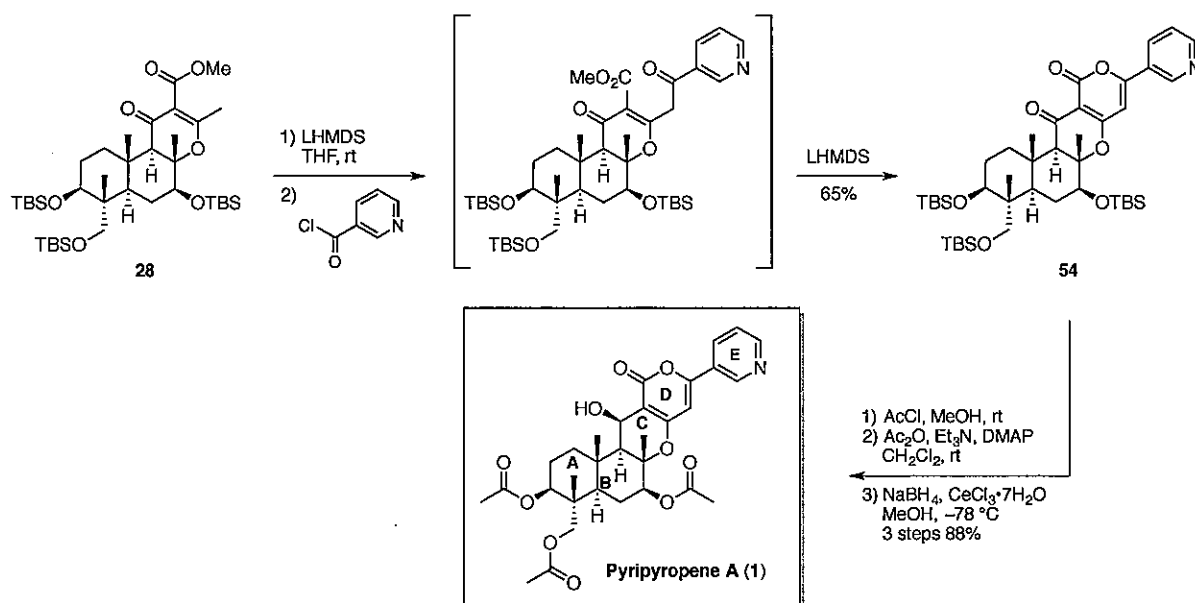
**Table 20.** Construction of dihydro- $\gamma$ -pyrone **28** by intramolecular cyclization



Entry	Solvent	Temp.	Time (h)	Yield (%)		
				28	53	49
1	DMF	reflux	15	–	70	–
2	DMF	100 °C	25	trace	77	–
3	Benzene	reflux	13	53	21 <sup>a</sup>	16 <sup>a</sup>
4	THF	reflux	8	11	7 <sup>a</sup>	46 <sup>a</sup>
5	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	reflux	8	trace	–	>90
6	Toluene	100 °C	8	68	17 <sup>a</sup>	12 <sup>a</sup>
7	Toluene	60 °C	156	50	–	20

<sup>a</sup> Estimated by <sup>1</sup>H NMR.

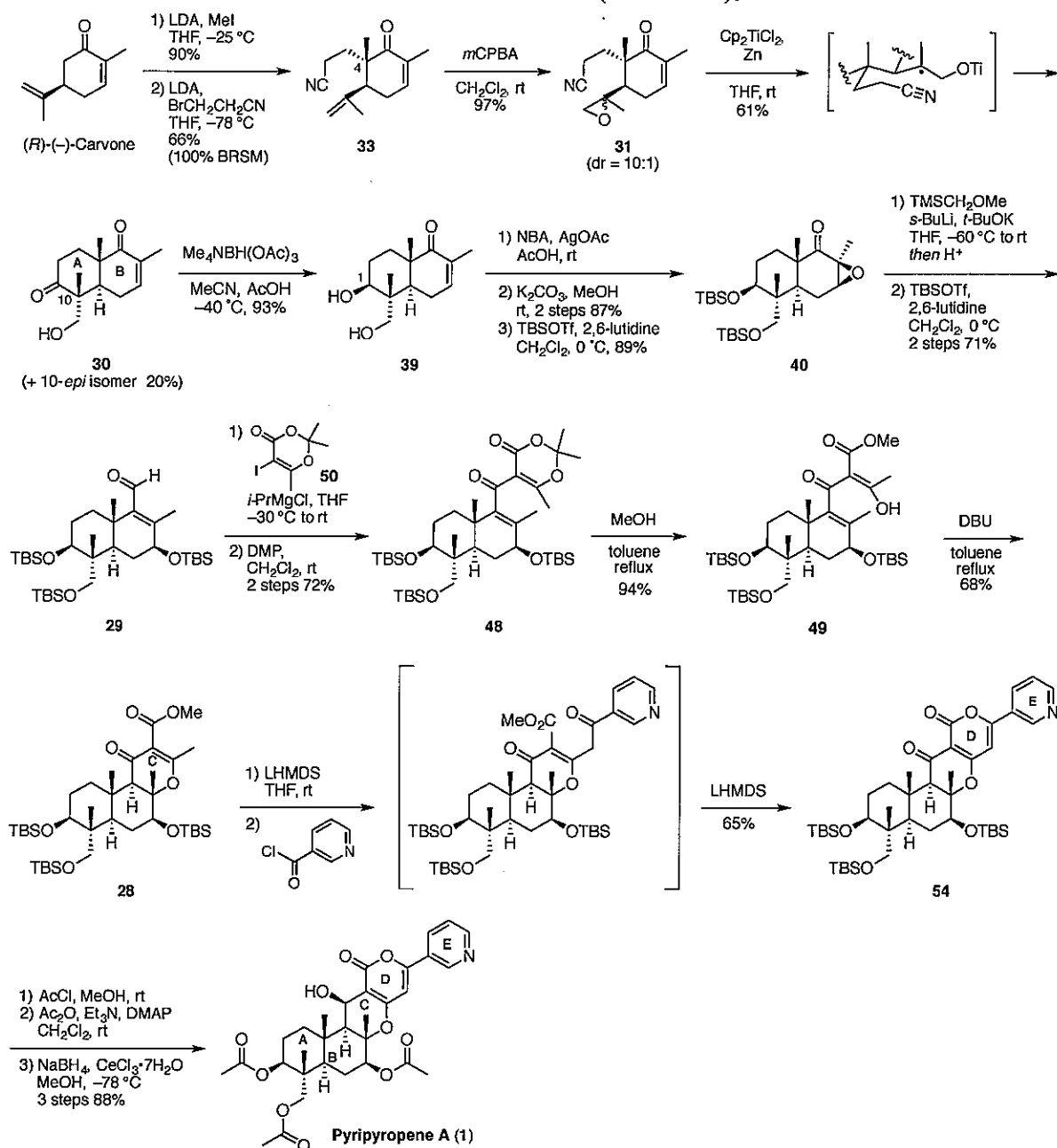
エステル **28** を再現性良く合成出来た為、続いて **1** の合成を試みた。過去に報告された手法を参考にして<sup>50, 51)</sup>、過剰量の LHMDS を加えエノール化した後に、直接 nicotinoyl chloride hydrochloride を加え、更に攪拌することで $\alpha$ -ピロン環を形成した化合物 **54** を収率 65%で合成した。続いて、酸条件にて TBS 基を全て脱保護した後に、3つのヒドロキシ基をアセチル化した。最後にケトンを用い Luche 還元により立体選択的に還元し 3 工程収率 88%で **1** の全合成を達成した<sup>63, 82)</sup> (Scheme 23)。



**Scheme 23.** Completion of the total synthesis of pyripyropene A (**1**)

### 第3節 小括

市販品の (*R*)-(-)-carvone から、三価のチタニウム試薬を用いたラジカル環化反応を鍵反応として A 環を形成し、続いて B 環上の種々の官能基変換を行うことにより重要中間体 **29** を得た。また、**29** より Grignard 反応や立体選択的な分子内環化反応等、4 工程を経てエステル **28** を合成した。エステル **28** から **1** の合成法は過去に報告された手法を用いて達成でき、計 18 工程、総収率 6% で **1** の全合成を完了した<sup>63, 82)</sup> (Scheme 24)。



Scheme 24. Total synthesis of pyripyropene A (**1**)



### 第3章 Pyripyropene A の A 環簡略型誘導体の合成

#### 第1節 A 環簡略型誘導体 55 の合成

前章第1節にて述べていたように、今後の創薬開発を見越して **1** の構造簡略型誘導体の合成を目指すこととした。そこで著者はまず、**1** の A 環部分を簡略化した新規誘導体 **55** を標的化合物として設定した。このような **1** の構造簡略型誘導体は、**1** から直接導くことは不可能であり、効率的な全合成経路を確立し、それを応用することで初めて合成可能となる誘導体群である (Figure 14)。ところが本研究開始当初より、前章に述べた **1** の全合成研究は達成するまで時間がかかることが予想されたため、並行して A 環簡略型誘導体 **55** の合成経路の確立も進めていた。本節ではその結果についてまとめ、次節にて達成した **1** の全合成経路を踏襲した、**55** の合成経路の最適化について述べる。

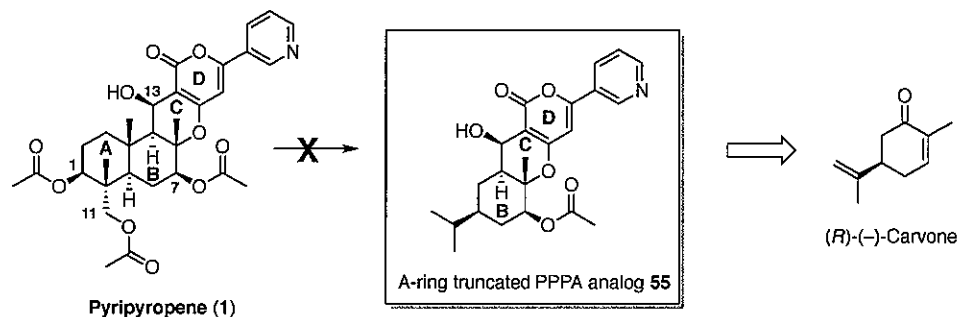
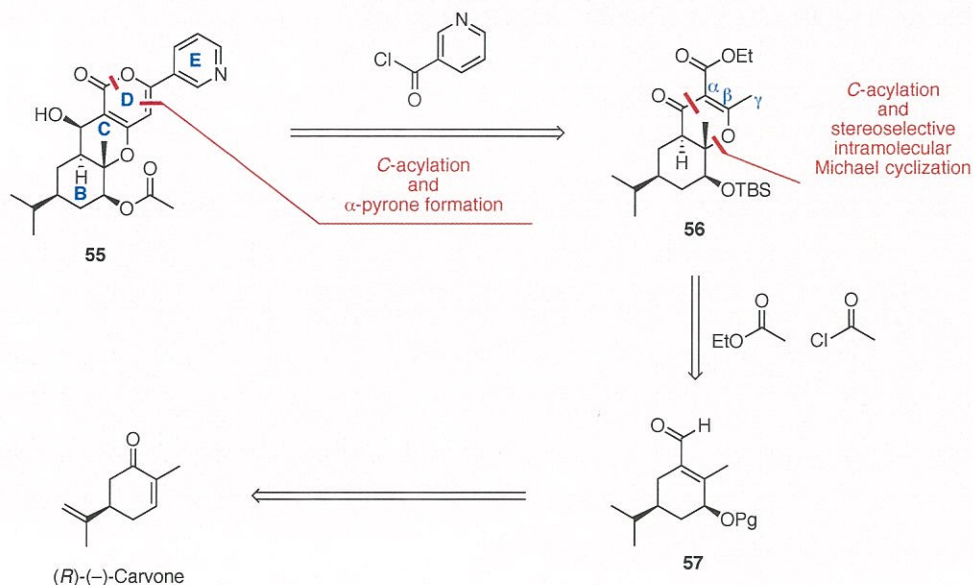


Figure 14. Design of A-ring truncated PPPA analog **55**

著者は以下の様な新規 A 環簡略型誘導体 **55** の合成計画を立案した。すなわちジヒドロ- $\gamma$ -ピロン (D 環) の構築は、当研究室により既に確立されている方法を応用して<sup>51)</sup>、ニコチン酸クロライドとジヒドロ- $\gamma$ -ピロン **56** の  $\gamma$  位における C-アシル化、続く分子内環化反応により達成できると考えた。また **56** のジヒドロ- $\gamma$ -ピロン (C 環) は、アルデヒド **57** を対応する  $\beta$ -ケトエステルへと導き、更にアセチルクロライドとの C-アシル化と続く立体選択的な分子内ヘテロマイケル付加反応を行う事で合成できると考えた。アルデヒド **57** は、市販の (R)-(-)-carvone より種々の官能基変換を行うことで合成する事とした (Scheme 25)。

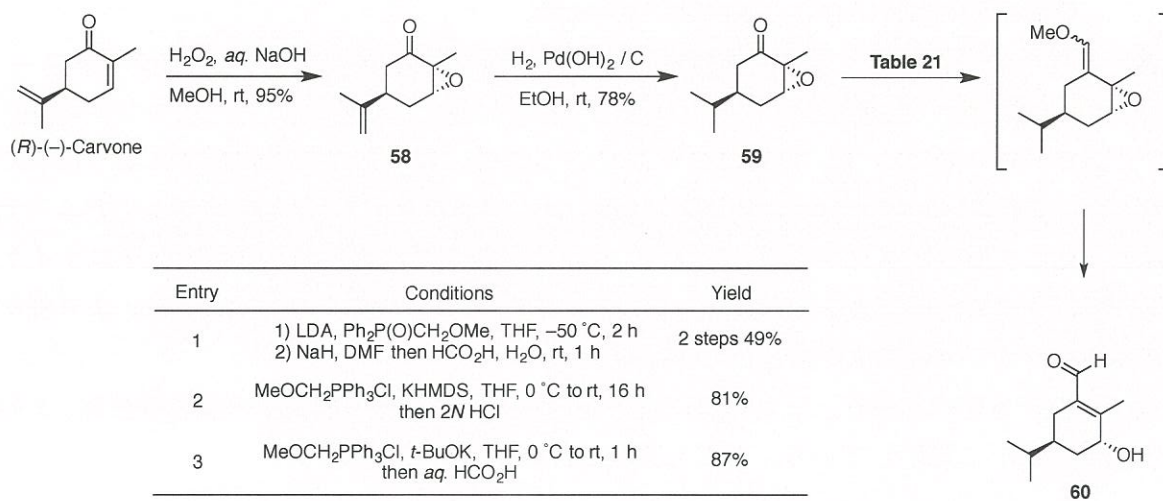
尚、序論でも述べた通り、これ以降に示す構造簡略型誘導体の構造中の炭素番号は、**1** の炭素番号 (Figure 6) に対応している。ただし実験の部の化合物名は除く。



**Scheme 25.** Retrosynthetic analysis of A-ring truncated PPPA analog **55**

A 環簡略型誘導体 **55** の合成に向けて、まずアルデヒド **57** の合成を行うこととした。すなわち市販の (R)-(-)-carvone に対し、立体選択的なエポキシ化を行う事で  $\alpha$ -エポキシド **58** が収率 95% で得られた<sup>83)</sup>。次に、エポキシド **58** に対する接触水素化反応により **59** を収率 78% で得た。続いてエポキシドの開裂を伴うホルミル基の導入を試みた (Table 21)。

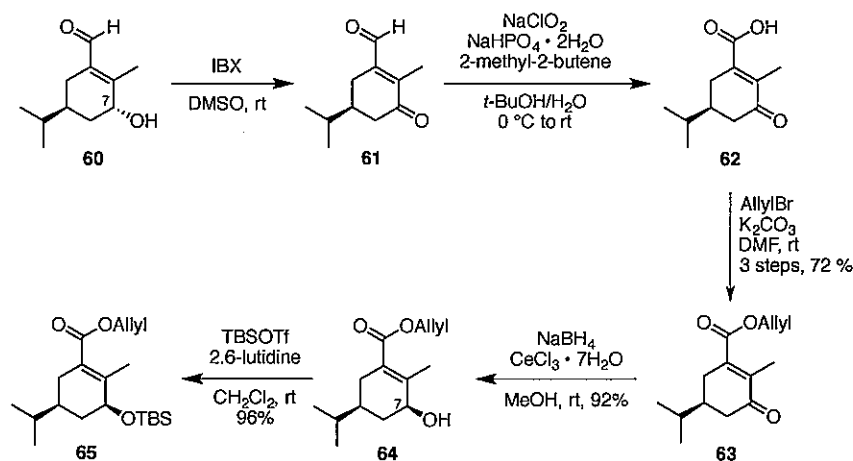
**Table 21.** Synthesis of aldehyde **60**



初めに、Horner-Wittig 反応を試みた。Ph<sub>2</sub>P(O)CH<sub>2</sub>OMe をリチオ化後、**59** と反応させる事で  $\beta$ -ヒドロキシホスフィンオキシドを 4 種類のジアステレオ混合物として得た。これらのジアステレオ混合物を水素化ナトリウムで処理する事で中間体ビニルエーテルへと導き、ギ酸水溶液による加水分解によりアルデヒド **60** を 2 工程収率 49% で得た<sup>84)</sup>(entry 1)。しかし操作手順が煩雑な上、中程度の収率であった事から、Wittig 試薬を用いた **60** の合成を検討する事とした。すなわち市販の MeOCH<sub>2</sub>PPh<sub>3</sub>Cl と、塩基として KHMDS を用いる事でビニルエーテルの合成を行った。得られたビニルエーテルを 2N HCl で処理する事により、81% と高収率でアルデヒド **60** が得られた (entry 2)。次に、entry 2 と同様に MeOCH<sub>2</sub>PPh<sub>3</sub>Cl を用い、塩基

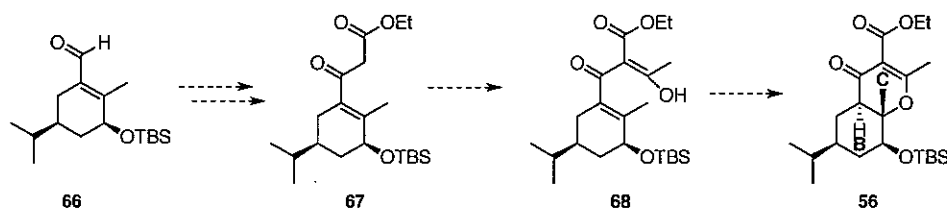
を *t*-BuOK に変えてビニルエーテルとした後、ギ酸水溶液で処理する事でアルデヒド **60** を 87% で得た<sup>85)</sup>(entry 3)。このようにより安価な Wittig 試薬を用いて収率を改善することができ、アルデヒド **60** の合成法を最適化する事ができた。

続いて7位のヒドロキシ基の立体反転を目的に、種々官能基変換を行った。得られたアルデヒド **60** に対し、IBX 酸化と続く Pinnick 酸化を行いカルボン酸 **62** とし、続いてアリルエステルへと変換することで、**63** を 3 工程収率 72% で得た。次に、アリルエステル **63** に対して Luche 還元を行ったところ、立体選択的に還元反応が進行し、望むβ-ヒドロキシ基を有する **64** を単一のジアステレオマーとして得る事ができた。この立体選択性は、より立体障害の少ないα面からヒドリドが接近して反応が進行した事に起因すると考えられる。更に、生じたヒドロキシ基を TBS 基で保護する事により **65** を収率 96% で合成した (Scheme 26)。



Scheme 26. Synthesis of allyl ester **65**

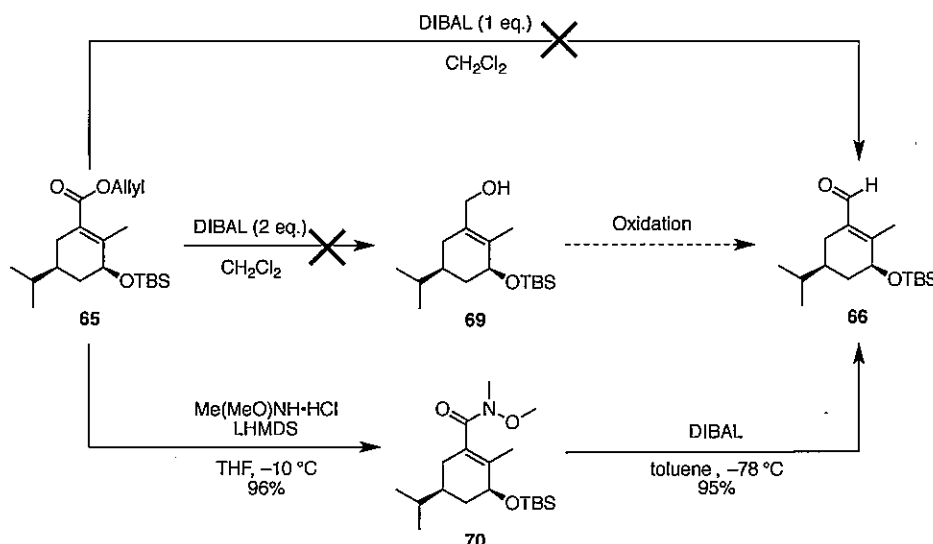
続いて C 環の構築を目指し、β-ケトエステル **67** を経由する以下のような合成計画を立案した (Scheme 27)。PPPA (**1**) の全合成研究では対応するβ-ケトエステルの C-アシル化が進行しなかったものの、**67** は **1** の全合成研究の中間体β-ケトエステル **44** と比べ反応点付近の立体障害が小さいため、C-アシル化と続く立体選択的な分子内環化が進行するのではないかと考えた。



Scheme 27. Synthetic strategy for dihydro-γ-pyrone **56** via β-ketoester

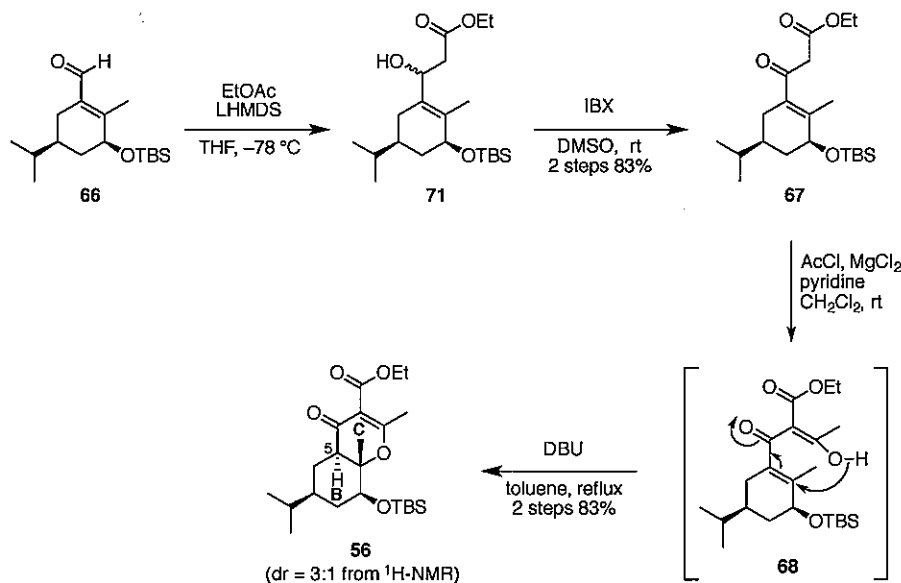
まずβ-ケトエステル **67** の合成を行うにあたり、アルデヒド **66** の合成の検討を行う事とした。最初にアリルエステル **65** をアルコール **69** へと導いた後、酸化する事でアルデヒド **66** の合成を試みた。しかしアルコール **69** は非常に不安定であり、単離が困難である事からこの経路での合成は断念した。そこで、アリルエステル **65** に対して DIBAL 還元を用いた一段階でのアルデヒド **66** の合成を試みたが、アルデヒド **66** と共にアルコール **69** も生じる結果となり、その後種々条件検討を行ったもののアルデヒド **66** を単一の化合物として得る事はできな

かった。そこで工程数の増加は伴うものの、アリルエステル **65** をワインレブアミド **70** へと導いた後 DIBAL 還元を行う事により、高収率でアルデヒド **66** へと導く事ができた<sup>86)</sup>(Scheme 28)。



**Scheme 28.** Synthesis of aldehyde **66**

得られたアルデヒド **66** に対して、酢酸エチル由来のエノラートとのカップリングを行う事によりβ-ヒドロキシエステル **71** が得られた。生じた2級ヒドロキシ基のIBX酸化を行い、β-ケトエステル **67** を2工程収率83%で合成した。続いてβ-ケトエステル **67** に対してアセチルクロリドを用いたC-アシル化を行いジケトエステル **68** へと変換した後、DBUで処理する事で分子内環化が進行し、ジヒドロ-γ-ピロン **56** をC5位の3:1のジアステレオ混合物として得ることができた (Scheme 29)。

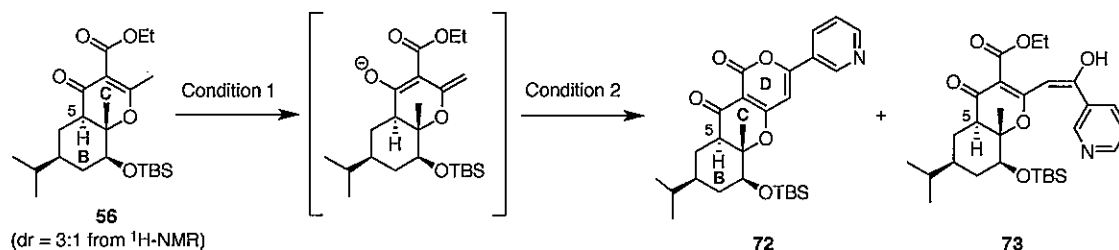


**Scheme 29.** Synthesis of dihydro-γ-pyrone **56**

ジヒドロ-γ-ピロン **56** の合成まで完了したので、続いてD環の構築の条件検討を行った (Table 22)。まず、5当量のLDAと**56**を2時間反応させエノラートとした後、ニコチン酸クロリドを作用させ、one-potでC-アシル化と続く分子内環化反応を試みた。その結果、3-ピリジル-α-ピロンが構築された**72**とC-アシル化のみが進行した**73**が共に得られたが、原料**56**

も多く回収される結果となった (entry 1)。次に塩基として LHMDS を 5 当量用いて **56** と 2 時間反応させエノラートとした後、同様にニコチン酸クロリドを作用させた結果、entry 1 と同様に **72** と **73** が低収率で得られ、**56** を 42%回収する結果となった (entry 2)。そこで、**56** のエノール化が不十分であると考え、今度は 5 当量の LHMDS と **56** を室温にて 4 時間反応させてエノラートとした後、ニコチン酸クロリドと室温で反応させる事とした。その結果 **56** は完全に消失し、収率 29%で **72** が得られ、同様に **73** も 32%得られた (entry 3)。次に、さらに LHMDS を 7 当量用いて同様に室温にて反応を試みたところ、**73** も収率 11%得られたものの、所望のピリジル- $\alpha$ -ピロン **72** が 66%で得られ、収率を改善することができた (entry 4)。

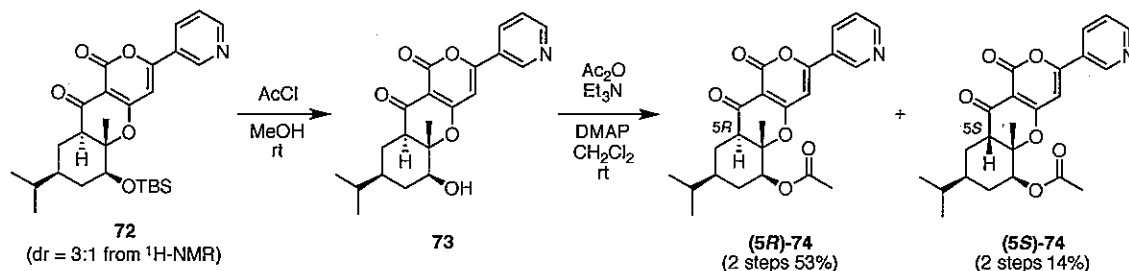
**Table 22.** Synthesis of pyridyl- $\alpha$ -pyrone **72**



Entry	Condition 1	Condition 2	Yield <sup>a)</sup>
1	LDA (5 eq.) -78 °C, 2 h	Nicotinoyl chloride hydrochloride -78 °C to 0 °C, 6 h	<b>56</b> : 52% <b>72</b> : 12% <b>73</b> : 10%
2	LHMDS (5 eq.) -78 °C, 2 h	Nicotinoyl chloride hydrochloride -78 °C to 0 °C, 6 h	<b>56</b> : 42% <b>72</b> : 20% <b>73</b> : 8%
3	LHMDS (5 eq.) -78 °C to rt, 4 h	Nicotinoyl chloride hydrochloride -78 °C to rt, 4 h	<b>72</b> : 29% <b>73</b> : 32%
4	LHMDS (7 eq.) -78 °C to rt, 4 h	Nicotinoyl chloride hydrochloride -78 °C to rt, 4 h	<b>72</b> : 66% <b>73</b> : 11%

a) Compounds **56**, **72** and **73** were yielded as a diastereo mixture (dr = 3:1 from  $^1\text{H-NMR}$ ).

基本骨格である BCD 環が構築された **72** を合成することができたため、続いて官能基変換を行い A 環簡略型誘導体 **55** の合成を目指す事とした。まず、**72** の TBS 基を酸性条件下で脱保護し **73** とした後、生じたヒドロキシ基をアセチル化する事で、今まで困難であった C5 位のジアステレオ混合物の分離が可能となり、所望の立体化学を有する (**5R**)-**74** を得る事が出来た (**Scheme 30**)。

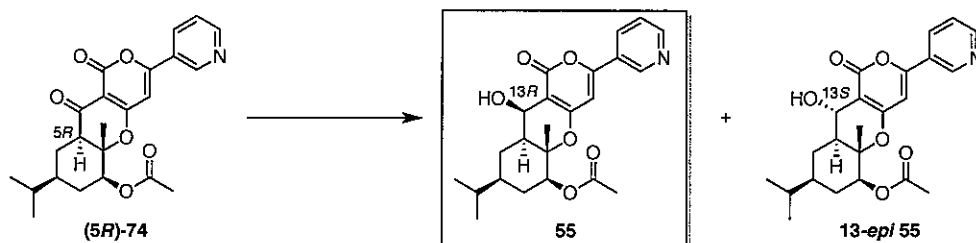


**Scheme 30.** Synthesis of **74**

最後に、得られた (**5R**)-**74** より目的の A 環簡略型誘導体 **55** へと導くため、13 位ヒドロキシ基の立体選択的な還元を試みた (**Table 23**)。過去に報告された PPPA (**1**) の全合成<sup>75)</sup>では、Luche 還元により立体選択的な還元が達成されていた。そこで (**5R**)-**74** に対しても同様に、-78 °C 下 Luche 還元を試みたところ、驚くべき事に、目的の立体化学とは逆の、13 位が S

配置である **13-*epi* 55** が単一のジアステレオマーとして得られた (entry 1)。次に同じ Luche 還元条件下、反応温度を 0 °C に変えて反応を行ったものの、同様に **13-*epi* 55** のみを得る結果となった (entry 2)。一方、**(5*R*)-74** に対して水素化ホウ素ナトリウムのみを用いて -78 °C 下還元を行ったところ、所望の立体化学である 13 位が *R* 配置の A 環簡略型誘導体 **55** を単一のジアステレオマーとして得る事が出来た (entry 3)。水素化ホウ素ナトリウムのみを用いた条件でも、反応温度を 0 °C に変更して試みたものの、同様に **55** のみ得られる結果となった (entry 4)。従って、**(5*R*)-74** に対しては反応温度に依存せず、水素化ホウ素ナトリウムを用いた還元と Luche 還元において立体選択性が完全に逆転するという興味深い結果が得られるとともに、A 環簡略型誘導体 **55** の合成を達成した。

**Table 23.** Completion of the total synthesis of A-ring truncated PPPA analog **55**



Entry	Conditions	yield
1	NaBH <sub>4</sub> (1.2 eq.), CeCl <sub>3</sub> · 7H <sub>2</sub> O (1.2 eq.), MeOH, -78 °C, 15 min	<b>13-<i>epi</i> 55</b> : 78%
2	NaBH <sub>4</sub> (1.2 eq.), CeCl <sub>3</sub> · 7H <sub>2</sub> O (1.2 eq.), MeOH, 0 °C, 15 min	<b>13-<i>epi</i> 55</b> : 74%
3	NaBH <sub>4</sub> (1.2 eq.), MeOH, -78 °C, 15 min	<b>55</b> : 83%
4	NaBH <sub>4</sub> (1.2 eq.), MeOH, 0 °C, 15 min	<b>55</b> : 93%

得られた A 環簡略型誘導体 **55** と **13-*epi* 55** の立体化学は <sup>1</sup>H-NMR 並びに nuclear Overhauser effect (nOe) をそれぞれ測定する事により決定した (**Figure 15**)。A 環簡略型誘導体 **55** の nOe を測定した結果、7 位、13 位の水素原子と 5 位の水素原子との間でそれぞれ相関が得られ、6 位のメチル基と 13 位の水素原子との間で相関は得られなかった。また 13 位の *J* 値は 4.2 Hz である事から、5 位の水素原子との関係は *cis* 配置である事が示唆された。以上より、A 環簡略型誘導体 **55** の有する 4 つの連続する不斉炭素中心をそれぞれ 5*S*、6*S*、7*S*、13*R* と決定した。同様に **13-*epi* 55** の nOe を測定した結果、6 位のメチル基と 4 位のアキシャル位の水素原子との間、6 位のメチル基と 13 位の水素原子との間、7 位の水素原子と 5 位の水素原子の間でそれぞれ相関が得られた。また 13 位の水素原子の *J* 値が 10.0 Hz である事から、5 位の水素原子とは *trans* 配置である事が分かった。従って、**13-*epi* 55** の立体配置をそれぞれ 5*S*、6*S*、7*S*、10*S* と決定した。



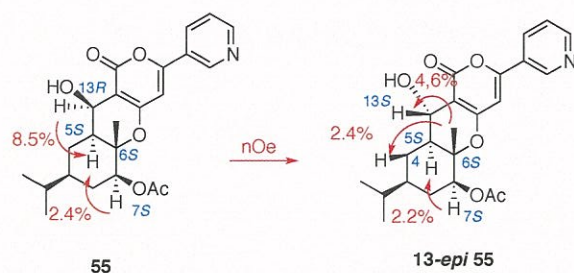


Figure 15. Structure determination of **55** and 13-*epi*-**55**

このような、水素化ホウ素ナトリウムを用いた還元と Luche 還元における立体選択性の逆転は過去にも報告されている (Table 24)<sup>87,88</sup>。Krief らの報告によると、ビスイクリックジオン **75** に対して水素化ホウ素ナトリウムのみを用いた還元では **76** と **77** が 80:20 の割合で得られたが、同基質に対する Luche 還元では **76** と **77** が 22:78 で得られており、立体選択性の逆転が見られている。この現象について、Krief らは以下のように推定している。すなわち、水素化ホウ素ナトリウムを用いた還元ではヒドリドが、より立体障害の少ない **75** の *exo* 面から付加する為に **76** が主生成物として生じたと考えられる (entry 1)。しかし、Luche 還元を用いた条件ではセリウム金属種が **75** のカルボニル酸素へ配位し、更に金属種同士の会合により立体障害の少ない *exo* 面で生じる為、今回の場合 *exo* 面の立体障害が大きくなり、この反応条件においてはヒドリド付加が立体障害の小さい *endo* 面から進行し、**77** が主生成物として得られたものと考えられている<sup>87</sup> (entry 2)。また他の例として Carey らの報告によると、化合物 **78** に対する水素化ホウ素ナトリウムのみを用いた還元では **79** と **80** が 20:80 の割合で得られ、1 位が *R* 配置の **80** が主生成物として得られた (entry 3)。一方、Luche 還元では **79** と **80** が 95:5 で得られており、1 位が *S* 配置の **52** が主生成物として得られ、こちらも立体選択性の逆転が見られている<sup>88</sup> (entry 4)。この場合も、上述の推定機構によりこのような結果が得られたのではないかと推察される。

そこで本基質においても、(**5R**)-**74** に対する水素化ホウ素ナトリウムを用いた還元では、6 位のメチル基による立体障害のため、より立体障害の少ない  $\alpha$  面よりヒドリドが攻撃するため **55** が得られ、Luche 還元条件では、より立体障害の少ない  $\alpha$  面でセリウム金属種がカルボニル基と配位・会合することでより立体障害が増し、その結果ヒドリドが  $\beta$  面から攻撃する為に 13-*epi* **55** が得られたのではないかと考えた。

**Table 24.** Stereoselectivity in reductions of **75** and **78**

Entry	Conditions	Yield	<b>76</b> / <b>77</b>
1	NaBH <sub>4</sub> , MeOH, 20 °C	89%	80 / 20
2	NaBH <sub>4</sub> , CeCl <sub>3</sub> · 7H <sub>2</sub> O, MeOH, 20 °C	85%	22 / 78

Entry	Conditions	<b>79</b> / <b>80</b>
3	NaBH <sub>4</sub> , MeOH	20 / 80
4	NaBH <sub>4</sub> , CeCl <sub>3</sub> · 7H <sub>2</sub> O, MeOH	95 / 5

続いて、**(5R)**-**74** の 5 位のエピマーである、**(5S)**-**74** に対しても、同様に水素化ホウ素ナトリウムを用いた還元と Luche 還元を行う事で、立体選択性の差を観察する事とした (Table 25)。まず、**(5S)**-**74** に対して Luche 還元を行ったところ **(13R)**-**81** を単一のジアステレオマーとして得る事が出来た (entry 1)。続いて、**(5S)**-**74** に対して水素化ホウ素ナトリウムを用いて還元を試みたところ、原料は完全に消失したものの、複雑な混合物を得る結果となった (entry 2)。これは、**(5R)**-**74** に対して Luche 還元を行った際と同様、より立体障害の少ないβ面からセリウム金属種が配位・会合する事でβ面を塞ぎ、ヒドリドがα面から選択的に攻撃する為に **(13R)**-**81** が得られたと考えられる。また、水素化ホウ素ナトリウムで還元を行った際は、ヒドリドの攻撃は立体障害の少ないβ面から行われているものの、生じた **(13S)**-**81** が還元条件下、もしくは **(13R)**-**81** そのものが物理化学的に不安定であり、基質の分解が起こってしまったのではないかと予想した。

尚、合成した A 環簡略型誘導体 **55** ならびに立体異性体の活性評価は本章第 5 節にて述べる。

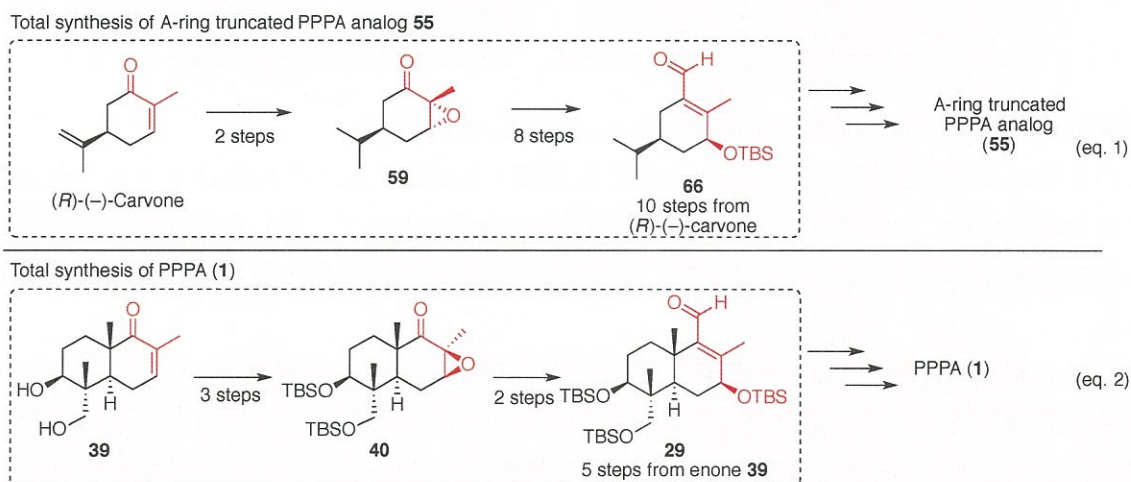
**Table 25.** Reduction of **(5S)**-**74**

Entry	Conditions	Yield
1	NaBH <sub>4</sub> , CeCl <sub>3</sub> · 7H <sub>2</sub> O, MeOH, 0 °C, 15 min	<b>(13R)</b> - <b>81</b> : 88%
2	NaBH <sub>4</sub> , MeOH, 0 °C, 15 min	complex mixture



## 第2節 A 環簡略型誘導体 55 の合成経路改良

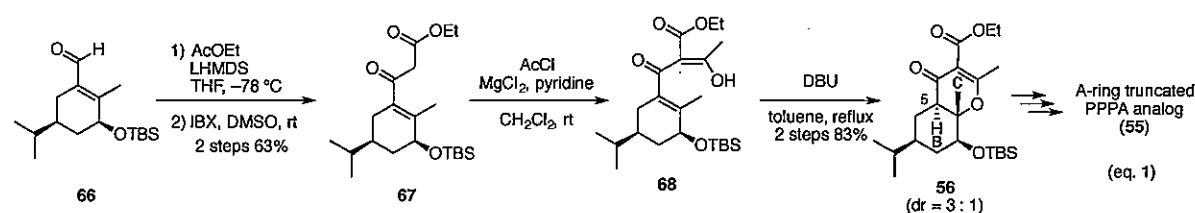
前節まで述べたように、PPPA (1) の全合成研究ならびに A 環簡略型誘導体 55 の合成研究を並行して進め、いずれも異なる合成経路にて達成することができた。そこで、著者が確立した A 環簡略型誘導体 55 の合成法と PPPA (1) の全合成経路を比較すると、中間体 $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒドの合成法ならびに C 環構築法に大きな違いがある。まず中間体 $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒドの合成法の相違点を述べる。 $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒド 66 ならびに 29 はいずれも (*R*)-(-)-carvone もしくは 39 のエノン部位を足掛かりとして合成しており、前者は (*R*)-(-)-carvone から一度 $\alpha$ -エポキシド 59 へと変換した後、エポキシドの開裂により生じた $\alpha$ -ヒドロキシ基の立体反転に多段階工程を必要としたため、計 10 工程で 66 へと導いている (Scheme 31 eq. 1)。一方、後者の $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒド 29 は、対応するエノン 39 から直接 $\beta$ -エポキシドを構築することで、その後 $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒド部位を効率的に合成することができたため、計 5 工程と工程数が短くなっている (Scheme 31 eq. 2)。



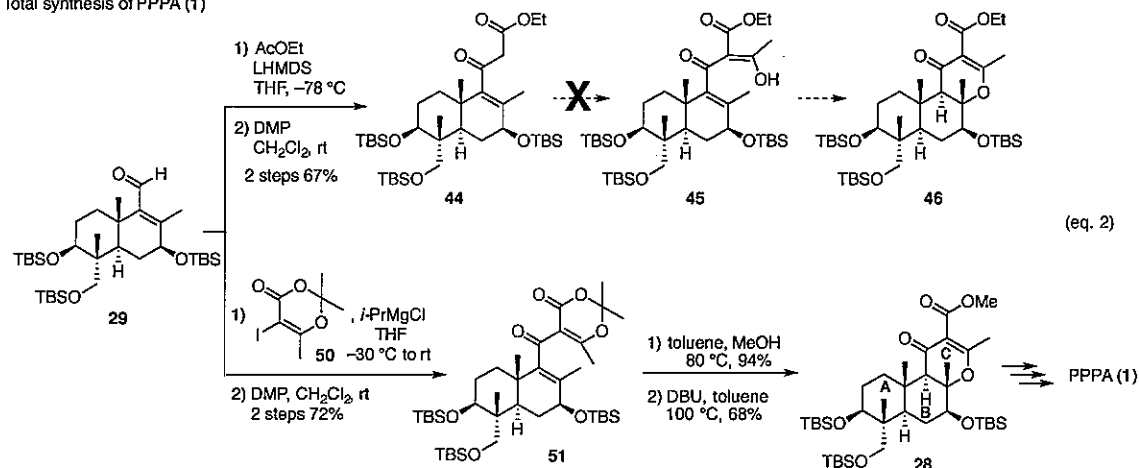
Scheme 31. Comparison of synthetic routes of 55 and PPPA (1)

次に C 環部分の構築法の違いについて述べる。A 環簡略型誘導体 55 の合成の場合、対応するアルデヒド 66 から $\beta$ -ケトエステル 67 へと変換後、C-アシル化を経た分子内環化反応にて C 環が構築された 56 を 5 位の 3:1 のジアステレオ混合物として合成している (Scheme 32 eq. 1)。一方 PPPA (1) の全合成においては、56 の合成と同様のアプローチでアルデヒド 29 から $\beta$ -ケトエステル 44 を経由して 46 を得ようと試みたものの、立体障害の影響によって $\beta$ -ケトエステル 44 からの C-アセチル化が進行しなかった。そこでアルデヒド 29 から、対応するジケトエステル等価体 51 へと変換後、加溶媒分解を経てジケトエステルへと導いた後に立体選択的な分子内環化を行い、28 を合成している (Scheme 32 eq. 2)。

Total synthesis of A-ring truncated PPPA analog 55



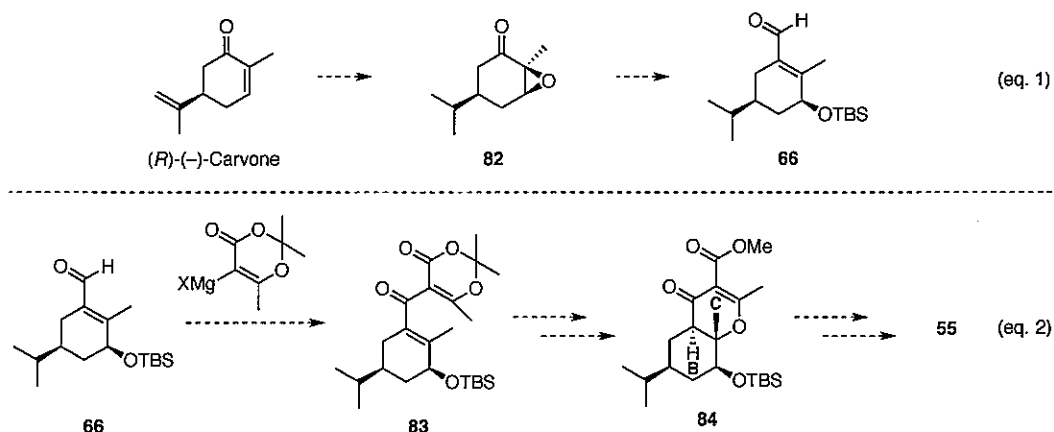
Total synthesis of PPPA (1)



**Scheme 32.** Comparison of the syntheses of PPPA (1) and A-ring truncated PPPA analog 55

このように C 環を構築する際、eq. 1 のような対応するβ-ケトエステルの C-アセチル化を経由する合成法では、今後種々の A 環簡略型誘導体の合成において、用いる基質中の反応箇所における立体障害の大小により、1 の全合成の際と同様の問題が生じる可能性があると思われ。

そこで A 環簡略型誘導体 55 の合成経路の改善を図るため、α,β-不飽和アルデヒドおよび C 環部分の構築に関しても 1 の全合成経路を踏襲し、β-エポキシド 82 とジケトエステル等価体 83 を経由して、55 へと導く効率的な新規合成経路を確立できれば、新規 A 環簡略型誘導体合成への汎用性を向上させることができると考えた (Scheme 33)。

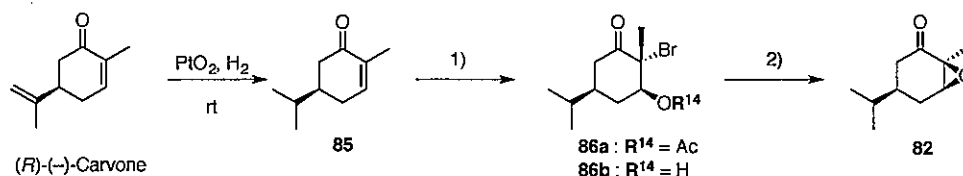


**Scheme 33.** New synthetic plan for aldehyde 66 and ester 84

まずはじめに、中間体α,β-不飽和アルデヒド 66 の合成法の改良を試みることとした (Scheme 33 eq.1)。(R)-(-)-Carvone に対し酸化白金 (IV) を用いた位置選択的な接触還元反応<sup>89)</sup>を行い 85 とし、未精製のままβ-エポキシド 82 の合成を試みた (Table 26)。まず 85 に対し、

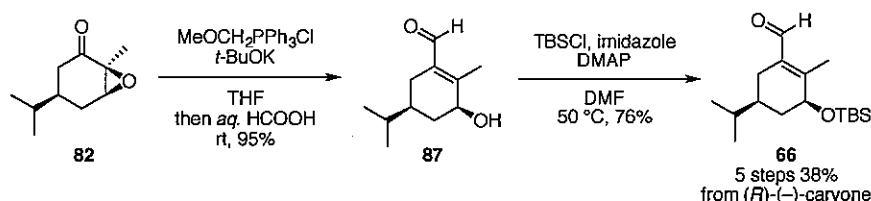
1 の全合成の際に採用された条件である Prévost 反応<sup>79)</sup>を試みたところ、プロモアセタート **86a** は得られるものの、続く塩基処理により基質が分解してしまい、目的のβ-エポキシド **82** を得ることはできなかった (entries 1 and 2)。そこで別法<sup>90)</sup>として、**85** に対し *N*-ブロモスクシンイミドと過塩素酸を用いてプロモヒドリン **86b** へと変換した後 DBU を作用させたところ、分子内環化は円滑に進行し、目的のβ-エポキシド **82** を 3 工程収率 55% で得ることができた (entry 3)。

**Table 26.** β-Epoxidation of enone **85**



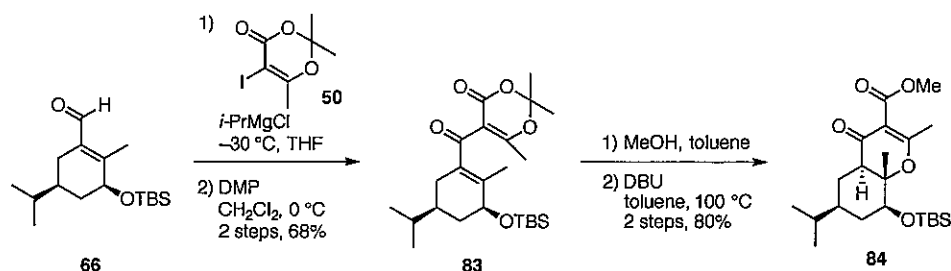
Entry	Reagents	Solvent	Temp.	Result
1	1) NBA, AgOAc 2) K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1) AcOH 2) MeOH	rt	decomp.
2	1) NBA, AgOAc 2) <i>t</i> -BuOK	1) AcOH 2) <i>t</i> -BuOH	rt	decomp.
3	1) NBS, 1N HClO <sub>4</sub> 2) DBU	1) H <sub>2</sub> O/dioxane 2) CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1) 0 °C 2) rt	3 steps 55%

得られたβ-エポキシド **82** に対し MeOCH<sub>2</sub>PPh<sub>3</sub>Cl を用いた Wittig 反応を行いビニルエーテルへと導き、ギ酸処理による加水分解を経て **87** を収率 95% で得た。続いて生じた 2 級ヒドロキシ基を TBS 基で保護し、アルデヒド **66** を収率 76% で合成することができた。このアルデヒド **66** は前節で合成されたアルデヒドと機器データが完全に一致し、(*R*)-(-)-carvone より 5 工程収率 38% と工程数、総収率ともに大幅に改善することができた (**Scheme 34**)。



**Scheme 34.** Improved synthesis of aldehyde **66**

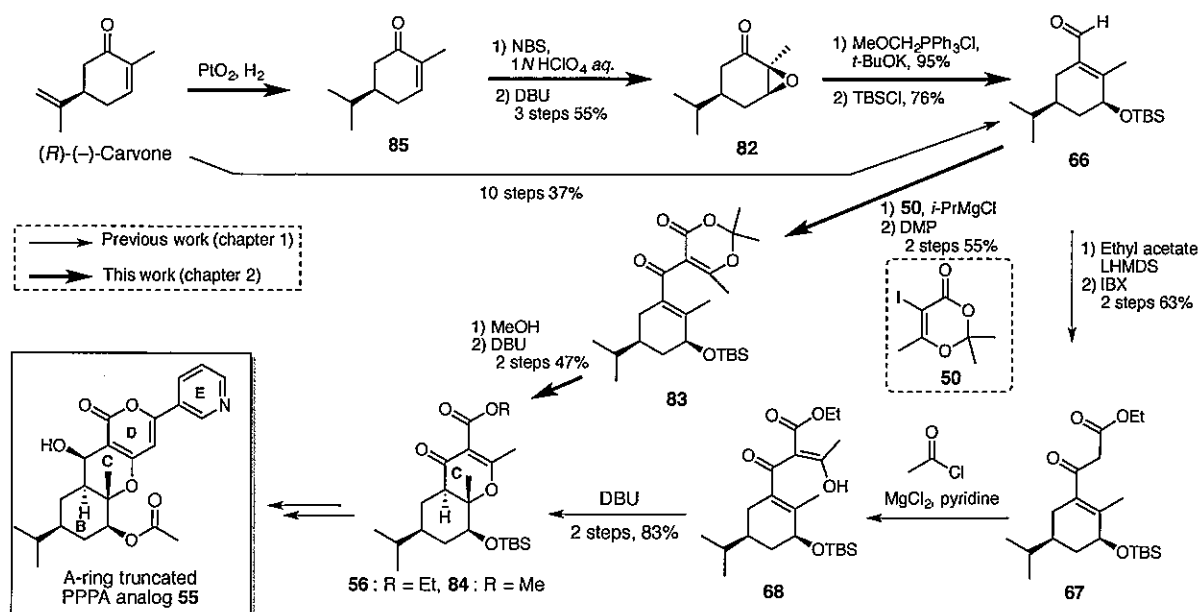
続いて、ジケトエステル等価体 **83** を経由したジヒドロ-γ-ピロン **84** の合成を行うこととした (**Scheme 33** eq.2)。ヨージド **50** から対応する Grignard 試薬を調製しアルデヒド **66** と反応させ、その後生じた 2 級ヒドロキシ基の DMP 酸化によりジケトエステル等価体 **83** を 2 工程収率 68% で得た。得られた **83** の加溶媒分解を行い、続く DBU 処理により分子内環化が生じ、目的の **84** を 2 工程収率 80% で得ることができた (**Scheme 35**)。なお、ジヒドロ-γ-ピロン **84** から A 環簡略型誘導体 **55** への変換は、前節にて確立された方法を踏襲することで可能であることから、より効率的な **55** の形式全合成を達成することに成功した。



**Scheme 35.** Conversion of **66** to dihydro- $\gamma$ -pyrone **84**

以上のように前節にて達成された A 環簡略型誘導体 **55** の合成経路において、**1** の全合成経路を踏襲して  $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒド **66** ならびに C 環の構築法を改善することにより、工程数の短縮ならびに総収率の向上 (前節で述べた合成経路 : 14 工程、総収率 15% 新規合成経路 : 9 工程、総収率 22%) に成功した (Scheme 36)。また今回最適化した **55** の合成経路は、**1** の全合成経路において A 環を構築する工程のみを省いた経路と同等であり、前章にて述べた **1** の全合成経路は新規構造簡略型 PPPA 誘導体の合成にとって汎用性の高いものであるかを示すものである。

そこで次に本合成経路を用い、更なる新規 A 環簡略型誘導体の合成を行うこととした。

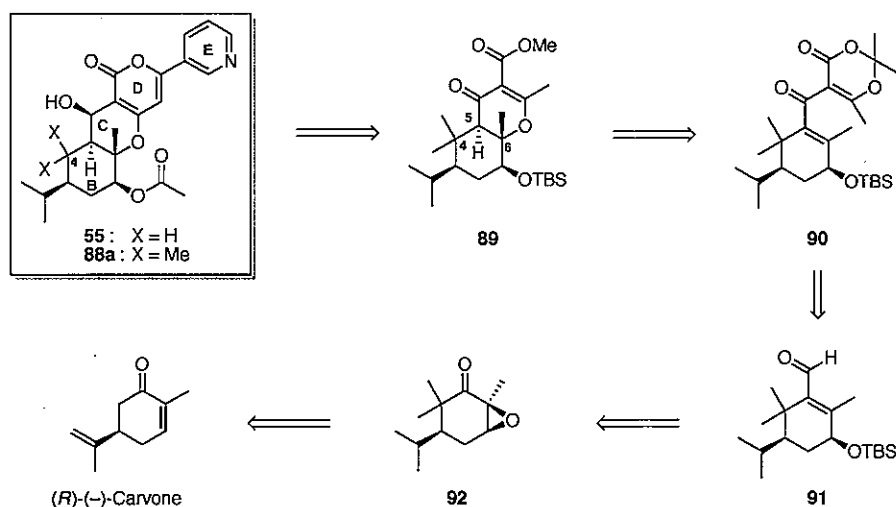


**Scheme 36.** Summary of the improved synthesis of A-ring truncated PPPA analog **55**

### 第3節 A 環簡略型誘導体 88 の合成

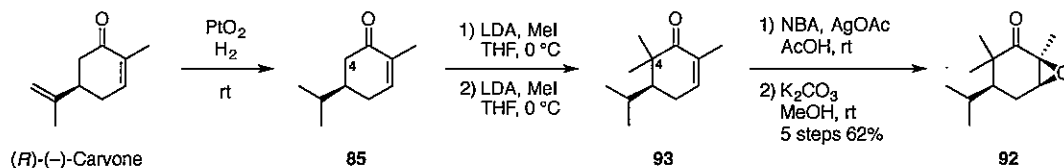
前節にて 1 の全合成経路を踏襲した A 環簡略型誘導体 55 の効率的な合成経路が確立されたため、続いて次の点に注目した。4 位がメチレン基である 55 の合成の際には、C 環構築において 5 位のジアステレオ混合物が得られ、55 の総収率低下につながったものの、4 位がジアルキル化されている 1 の全合成の際にはそのような結果は得られなかった (Scheme 32)。そのため、5 位を立体選択的に構築するためには、4 位と 6 位両方のアキシアル位のメチル基による立体障害が重要であると推測し、新規 A 環簡略型誘導体として 88a を設計した。

以下にその合成計画を述べる。新規 A 環簡略型誘導体 88a は前節にて改善された経路を踏襲することで合成することとした。すなわち 88a は 89 からニコチン酸クロリドとカップリングして得ることとし、89 はアルデヒド 91 からジケトエステル等価体 90 を経て合成することとした。アルデヒド 91 は (R)-(-)-carvone より種々の官能基変換を経て合成することとした (Scheme 37)。



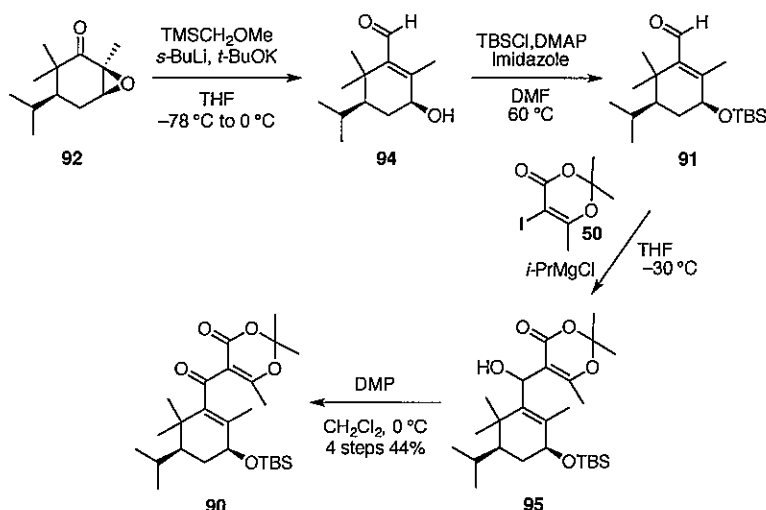
Scheme 37. Retrosynthesis of A-ring truncated PPPA analog 88a

まず (R)-(-)-carvone より接触水素化反応で得られた 85 に対し、常法<sup>91)</sup>に従い 4 位に段階的にメチル基を導入することで 93 とした。続いて 93 に対し、β-エポキシドの構築を試みることとした。前節では、エノン 85 に対し PPPA (1) の全合成で採用した Prévost 反応を経由する β-エポキシドの構築を試みたが、続くプロモアセタートの加溶媒分解の際化合物が分解したため、別法としてハロヒドリンを経由した β-エポキシドの構築法を用いた (Table 26)。従って本基質 93 に対しても同様の現象が起こる事を懸念したものの、まずはじめに Prévost 反応と続く加溶媒分解を試みたところ、プロモアセタートの分解も見られず、β-エポキシド 92 を (R)-(-)-carvone より 5 工程収率 62% で得ることができた (Scheme 38)。



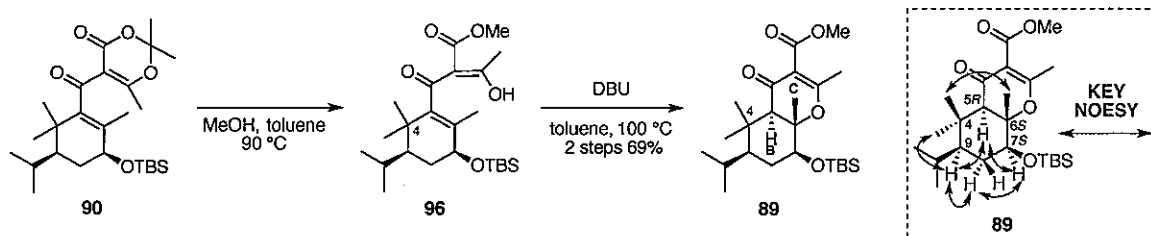
Scheme 38. Synthesis of β-epoxide 92

続いてエポキシド **92** よりジケトエステル等価体 **90** の合成を試みた。まずエポキシド **92** に対し  $\text{MeOCH}_2\text{PPh}_3\text{Cl}$  を用いて Wittig 反応を試みたものの、反応は進行せず原料を回収する結果となった。これは 4 位にジメチル基を導入したことによる立体障害の増加によるものと考えられる。そこで  $\text{TMSCH}_2\text{OMe}$  を用いた Peterson 反応を行ったところ円滑に反応が進行しアルデヒド **94** とし、生じた 2 級ヒドロキシ基を TBS 基で保護し **91** とした。なお、両アルデヒド **94** および **91** は不安定であり、時間の経過と共に副生成物が確認された。PPPA (**1**) の全合成での知見からアルデヒドが空気酸化されカルボン酸が生成していると考えられたため (Scheme 18)、いずれも粗精製の後、早急に次の反応に用いることとした。続いて、**50** から対応する Grignard 試薬を調製しアルデヒド **91** と反応させることで **95** とし、生じた 2 級ヒドロキシ基を DMP 酸化することで、ジケトエステル等価体 **90** を 4 工程収率 44% で得た (Scheme 39)。



Scheme 39. Synthesis of diketoester equivalent **90**

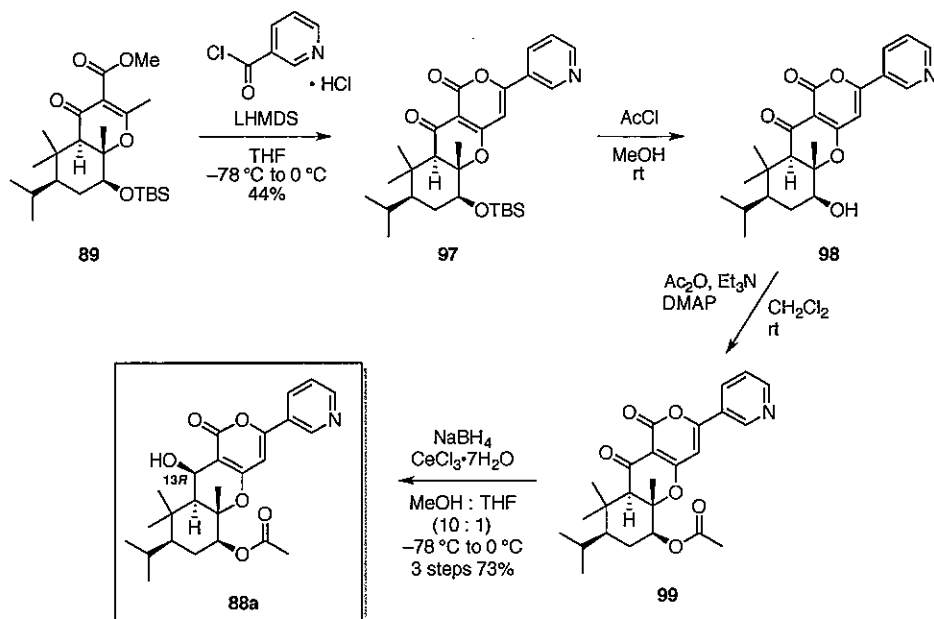
次にジケトエステル等価体 **90** の加溶媒分解に続く、立体選択的な分子内環化反応による C 環の構築を行った。化合物 **90** を  $\text{MeOH} : \text{toluene} = 1 : 4$  混液中 90 °C 条件下にて加溶媒分解することで **96** とした。次に **96** に対し塩基として DBU を用いて toluene 溶媒中 100 °C で反応を行ったところ、円滑に反応は進行し、期待通り **89** が単一のジアステレオマーとして得られた。得られた **89** の立体化学は Scheme 40 に示すような NOESY 相関が観測されたため、それぞれ 5*R*、6*S*、7*S* と決定でき、目的の立体配置を有していることを確認した。



Scheme 40. Synthesis and structure determination of dihydro- $\gamma$ -pyrone **89**

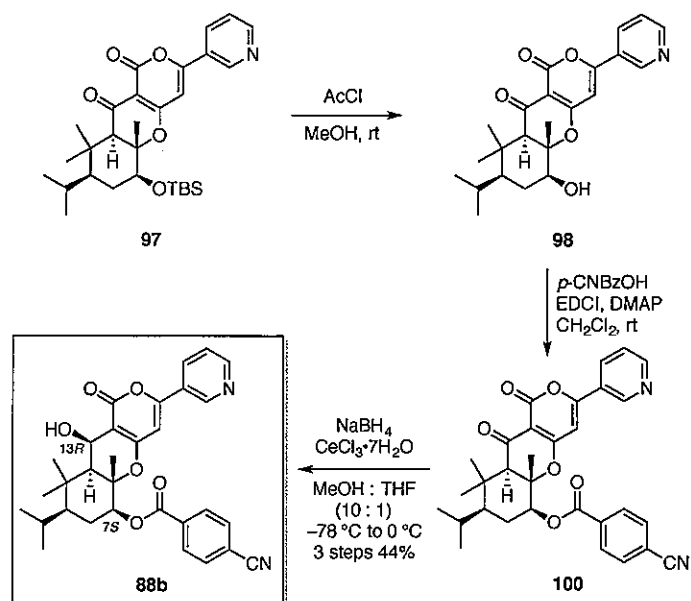
ジヒドロ- $\gamma$ -ピロン **89** を合成することができたため、新規 A 環簡略型誘導体 **88a** の合成を試みた。過剰量の LHMDs を用いて **89** をエノール化させた後、ニコチン酸クロリドを直接加えて攪拌することで C-アシル化と同時に分子内環化反応が進行し、BCD 環を有する **97**

を収率 44%で合成した。続いて **97** の TBS 基を酸性条件により脱保護して **98** とした後、生じたヒドロキシ基のアセチル化を行い **99** とした。最後に Luche 還元を行うことにより、望みの立体配置を有する 13 位ヒドロキシ基を構築でき、新規 A 環簡略型誘導体 **88a** を 3 工程 73%、総収率 6% (15 工程) で得ることに成功した (Scheme 41)。尚、**88a** の 13 位の立体配置は  $^1\text{H-NMR}$  を測定することにより決定した。すなわち 13 位プロトンの  $J$  値は 4.0 Hz であることから 5 位の水素原子との関係は *cis* 配置であると決定した。



**Scheme 41.** Completion of the total synthesis of new A-ring truncated PPPA analog **88a**

また、**1** の 7 位ヒドロキシ基に *p*-シアノベンゾイル基を導入すると ACAT2 選択性が著しく向上することを第 1 章にて述べた。そこで今回合成した新規 A 環簡略型誘導体 **88a** の 7 位に *p*-シアノベンゾイル基を導入し、ACAT2 阻害活性ならびに選択性向上を試みた。先と同様に化合物 **97** の TBS 基を酸性条件により脱保護し **98** とした後、生じたヒドロキシ基に *p*-シアノベンゾイル基を導入し **100** とし、Luche 還元を行うことで新規誘導体 **88b** を 3 工程収率 44%で合成した (Scheme 42)。

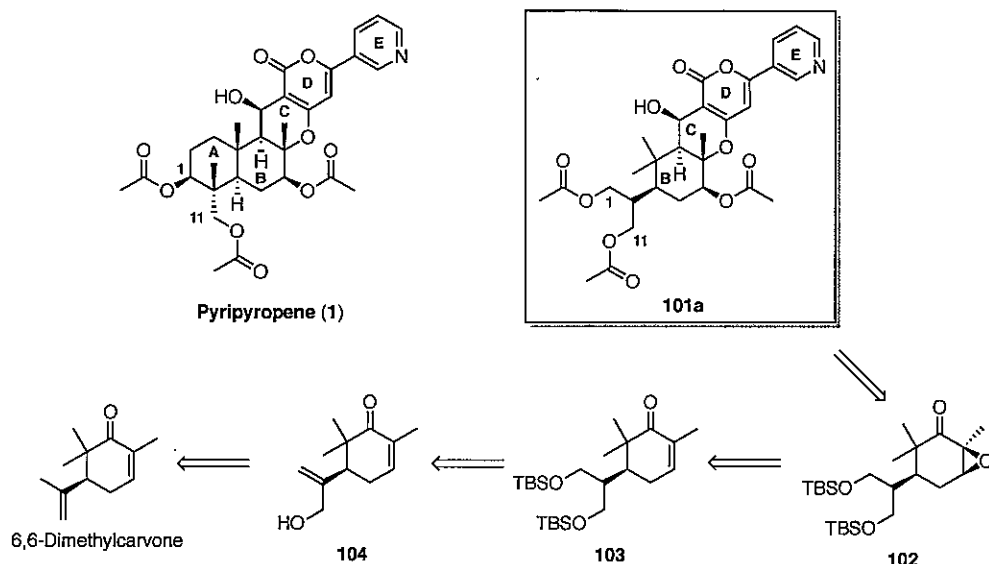


**Scheme 42.** Synthesis of new A-ring truncated PPPA analog **88b**



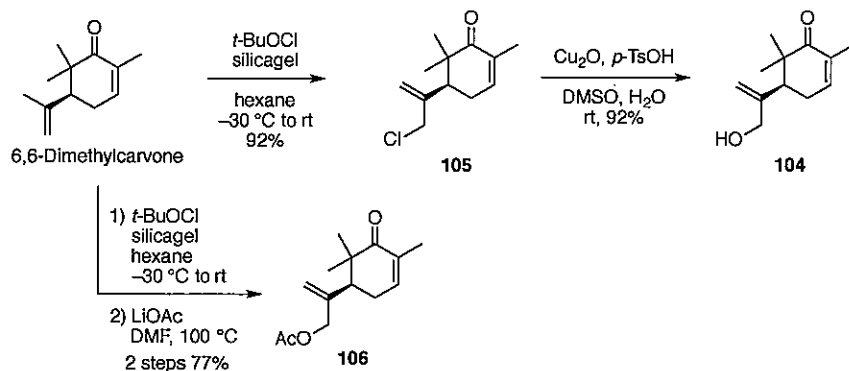
## 第4節 A環簡略型誘導体 101 の合成

次に水溶性の向上を目標に新規 A 環簡略型誘導体 **88** の側鎖イソプロピル基に 2 つのアセトキシ基を導入した新規 A 環簡略型誘導体 **101a** の合成を次に試みることにした。また 2 つのアセトキシ基は **1** の 1, 11-アセトキシ基に相当し、その活性にも興味を持たれる。A 環簡略型誘導体 **101a** について以下の様な合成計画を立案した。D 環、C 環の構築は、**102** から前章までに確立された合成法を用いることとし、**102** は **103** より立体選択的にβ-エポキシドを導入できると考えた。エノン **103** は **104** からエキソメチレンの酸化を経て構築することとし、アリルアルコール **104** は既知の 6,6-dimethylcarvone<sup>91)</sup> のアリル位の官能基変換により合成することを考えた (Scheme 43)。



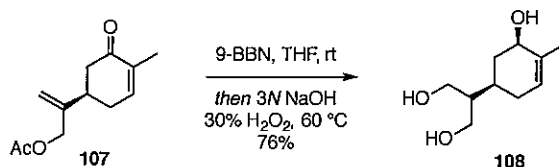
**Scheme 43.** Retrosynthesis of A-ring truncated PPPA analog **101a**

新規 A 環簡略型誘導体 **101a** の合成に向けて、まず 6,6-dimethylcarvone<sup>91)</sup> に対し、次亜塩素酸 *tert*-ブチルとシリカゲルを用いたアリル位のクロル化<sup>92)</sup>を行うことでアリルクロライド **105** を収率 92%で得た。続いて亜酸化銅を用いた加水分解<sup>93)</sup>により、92%と高収率でアリルアルコール **104** を得ることができた。また 6,6-dimethylcarvone より先と同様にアリル位をクロル化後、酢酸リチウムを用いてアリル位をアセトキシ基へと変換し **106** を 2 工程収率 77%で合成した (Scheme 44)。



**Scheme 44.** Synthesis of allyl alcohol **104** and allyl acetate **106**

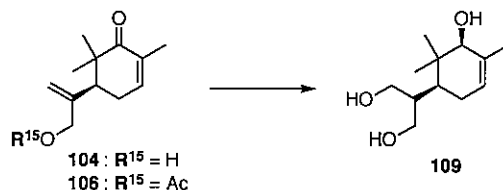
次にエキソメチレン部位に酸素官能基の導入を試みる事とした。Bermejo らは、(R)-(-)-carvone 誘導体 **107** のヒドロホウ素化反応によりトリオール **108** の合成を報告している (Scheme 45)<sup>94)</sup>。そこで著者も本法を参考にアリルアルコールに対して酸素官能基の導入を行った (Table 27)。



Scheme 45. Hydroboration of allyl acetate **107** reported by Bermejo

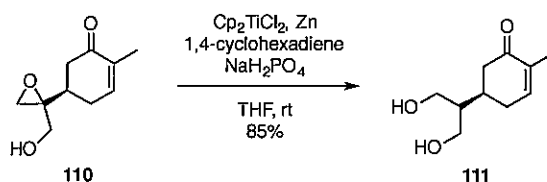
まず、アリルアルコール **104** に 9-BBN を作用させた後、MeOH と 3N NaOH 及び 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> を用いて酸化処理を行いトリオール **109** の合成を試みたが、目的の生成物は得られず **104** を 53%の収率で回収する結果となった (entry 1)。次に、BH<sub>3</sub>·THF を作用させたところ原料は完全に消失したものの、複雑な混合物を与え、目的とする化合物は得られなかった (entry 2)。次にホウ素試薬として 4,4,5,5,-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane を作用させたものの、反応は進行しなかった (entry 3)。また **106** に対し entry 1 と同様にヒドロホウ素化反応を行ったが複雑な混合物を与え、目的とする化合物は得られなかった (entry 4)。これらの結果から、ジメチル基の立体障害によりヒドロホウ素化反応が進行しにくいことが示唆され、本法のよる側鎖へのヒドロキシ基の導入は困難と考え、一時保留することにした。

Table 27. Hydroboration of **104** and **106**



Entry	Compound	R <sup>15</sup>	Reagents and conditions	Result
1	<b>104</b>	H	9-BBN (5 eq.), THF, rt, 17 h then MeOH, NaOH aq., H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> aq.	<b>104</b> (53%)
2	<b>104</b>	H	BH <sub>3</sub> ·THF (3 eq.), THF, rt, 17 h then MeOH, NaOH aq., H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> aq.	complex mixture
3	<b>104</b>	H	4,4,5,5,-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (3 eq.), THF, rt then NaOH aq., H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> aq.	no reaction
4	<b>106</b>	Ac	9-BBN (4 eq.), THF, rt, 17 h then NaOH aq., H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> aq.	complex mixture

続いて Bermejo の報告<sup>94)</sup>に従い (Scheme 46)、エポキシアルコールに対する活性種 Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub>を用いたエポキシドの還元的開裂反応によりジオールを合成することとした。

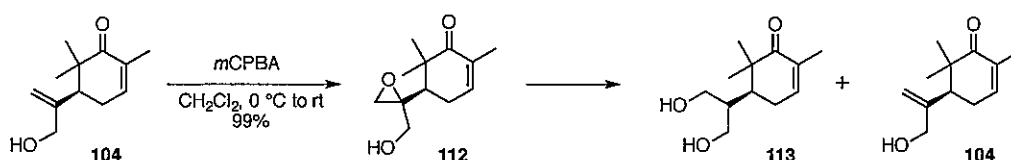


Scheme 46. Titanocene-catalyzed reductive epoxide opening of **110** reported by Bermejo

まずアリルアルコール **104** に対しエポキシ化を行い、エポキシド **112** を収率 99%で得た。

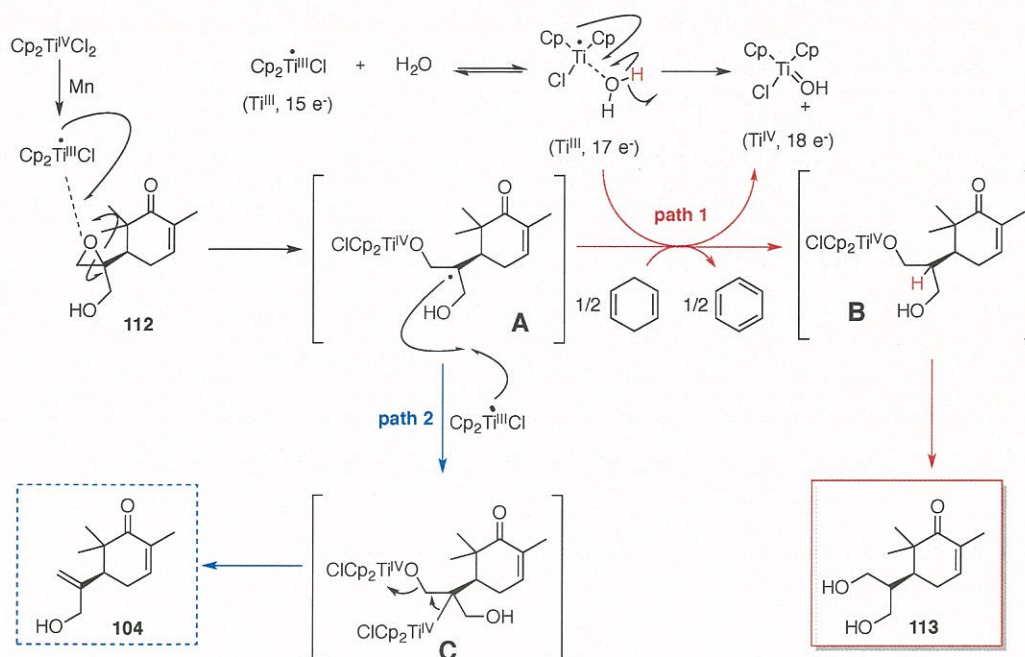
次に、**112** に対するエポキシドの還元的開裂反応を行った (Table 28)。まず、チタノセンジクロライドの還元剤として亜鉛、そして水素ラジカル源として 1,4-シクロヘキサジエンを用い反応を行ったところ、原料は消失したものの複雑な混合物を与え、目的とする **113** を得ることができなかった (entry 1)。次に還元剤をマンガンに変更し、添加剤として水<sup>95,96)</sup>を用いて反応を試みたところ、原料が消失し目的の **113** が 30%の収率で得られたが、副生成物としてアリルアルコール **104** が収率 32%で生じた (entry 2)。次に添加剤としてコリジン塩酸塩<sup>97)</sup>を用い、活性種の  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  を過剰量から触媒量に減らして反応を試みたものの反応は完結せず (**112** の回収率 48%)、目的のジオール **113** が 5%、副生成物 **104** が 33%の収率で得られる結果となった (entry 3)。次に活性種の  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  を過剰量に戻し、添加剤として水を 40 当量用い反応を試みたところ、わずかながら収率が向上し所望の **113** が収率 40%で得られ、同様に副生成物であるアリルアルコール **104** が 40%で得られた<sup>95)</sup>(entry 4)。

Table 28. Titanocene-catalyzed reductive epoxide opening of epoxide **112**



Entry	Conditions (eq.)	Results (%)
1	$\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$ (2.2), Zn (5.7), 1,4-cyclohexadiene (6.0) THF, rt, 2 h	decomp.
2	$\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$ (2.5), Mn (8.0), $\text{H}_2\text{O}$ (10) THF, rt, 1 h	<b>113</b> (30), <b>104</b> (32)
3	$\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$ (0.2), Mn (8.0), $\text{H}_2\text{O}$ (10), collidineHCl (7) THF, rt, 1 h	<b>113</b> (5), <b>112</b> (48), <b>104</b> (33)
4	$\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$ (2.2), Mn (8.0), $\text{H}_2\text{O}$ (40) THF, rt, 1 h	<b>113</b> (40), <b>104</b> (40)

提唱されているエポキシドの還元的開裂機構<sup>95, 97)</sup>をもとに、今回の反応基質エポキシド **112** に対する反応機構を Scheme 47 に記す。チタノセンジクロライドと還元剤 (Mn) から 3 価のチタニウム種  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  が生じ、エポキシド **112** と反応することでエポキシドの 1 つの炭素-酸素結合がホモリティック開裂し、3 級ラジカル **A** を生じる。続いて 1,4-シクロヘキサジエンもしくは水-Ti (III) 複合体のような水素ラジカルドナーと反応することにより、目的のジオール **113** を与えた (path 1)。一方、3 級ラジカル **A** が更に 3 価のチタニウム種と反応し **C** となり、続く  $\beta$  脱離が進行することで副生成物であるアリルアルコール **104** が生じたと考えられる (path 2)。

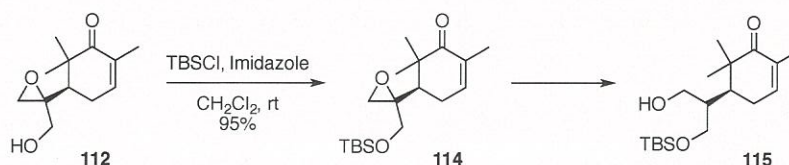


**Scheme 47.** Reaction mechanism of titanocene-catalyzed reductive epoxide opening of **112**

そこで **112** の一級ヒドロキシ基を TBS 化し、立体的に嵩高くすることで path 2 における更なる Ti (III) 種との反応を抑え、β-脱離の進行を抑制できるのではないかと考えた。そこでエポキシド **112** のヒドロキシ基を TBS 基で保護することにより **114** を収率 95% で得、続いて活性種  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  を介したエポキシドの還元的開裂反応を行った (Table 29)。

まずチタノセンジクロライドの還元剤として亜鉛、そして水素ラジカル源として 1,4-シクロヘキサジエンを用い反応を行ったが、先と同様に複雑な混合物を与え、1 級アルコール **115** は得られなかった (entry 1)。続いて還元剤をマンガンに変更し、添加剤として 40 当量の水を用いて反応を試みたところ、反応は完結しなかったものの (**114** の回収率 37%)、対応する副生成物 (アリルアルコール) は得られず所望の **115** を 53% と中程度の収率で得ることができた (entry 2)。このようにアリル位のヒドロキシ基を TBS 基で保護することで、中程度の収率ではあるが副反応を伴わず、目的のアルコール **115** を合成することができた。

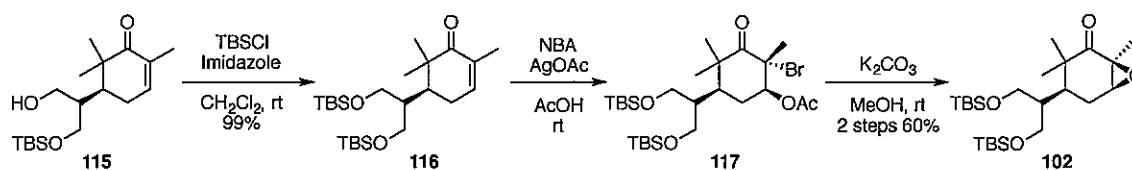
**Table 29.** Titanocene-catalyzed reductive epoxide opening of TBS ether **114**



Entry	Conditions (eq.)	Results (%)
1	$\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$ (2.2), Zn (5.7), 1,4-cyclohexadiene (6.0) THF, rt, 2 h	decomp.
2	$\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$ (2.5), Mn (8.0), $\text{H}_2\text{O}$ (40) THF, rt, 12 h	<b>115</b> (53), <b>114</b> (37)

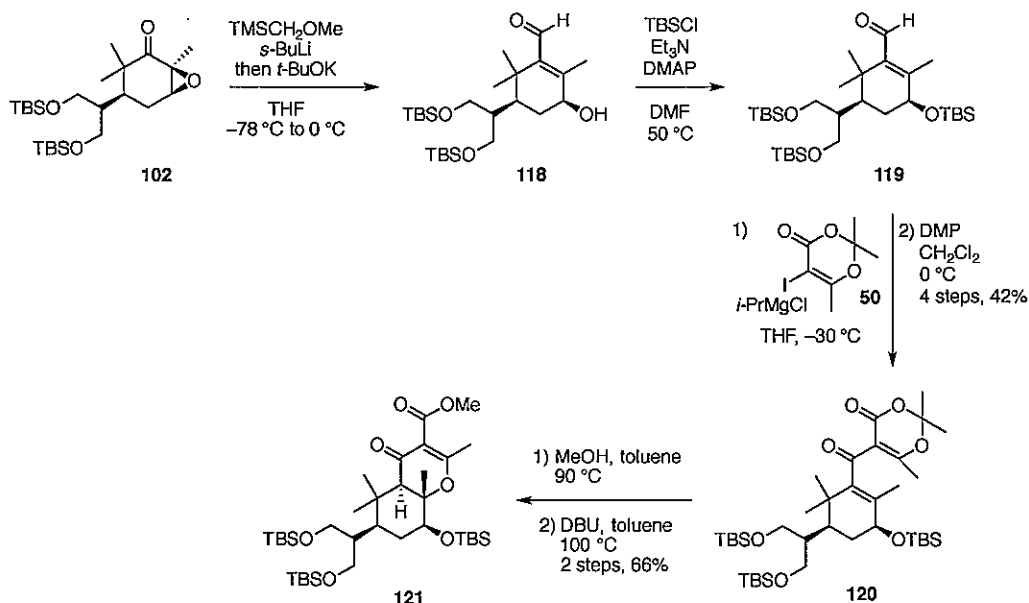
以上のように側鎖部に酸素官能基を導入することができたので、続いてβ-エポキシド **102** の合成を試みた。化合物 **115** の 1 級ヒドロキシ基を TBS 基で保護することにより **116** を収率 99% で合成した。続いて得られた **116** に対し Prévost 反応を行いプロモアセタート **117** とし、

続く加溶媒分解と分子内環化によりβ-エポキシド **102** を 2 工程収率 60% で得た (Scheme 48)。



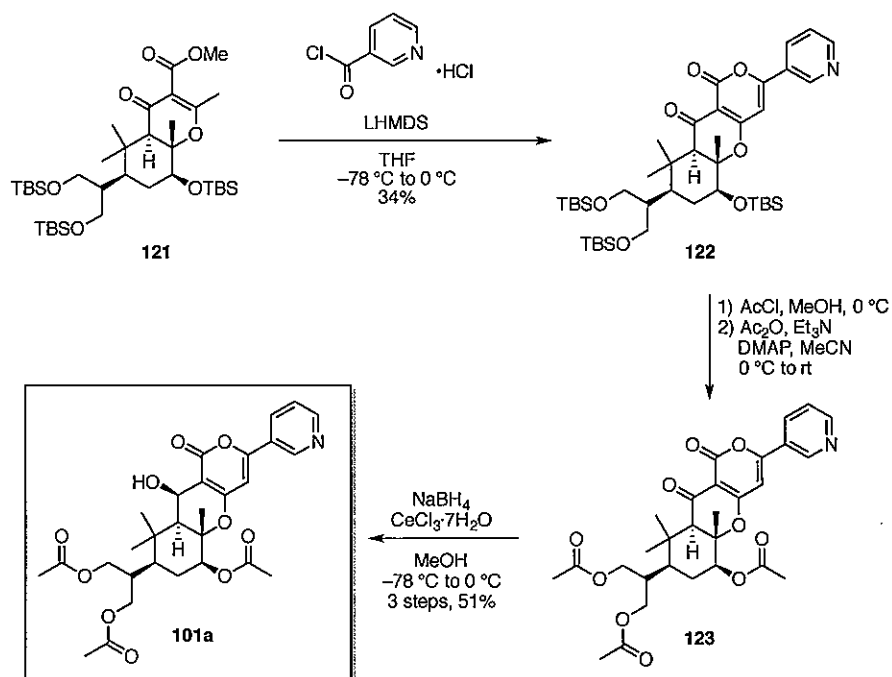
Scheme 48. Synthesis of β-epoxide **102**

β-エポキシド **102** を合成することができたので、前述の確立した経路に従い **101a** の合成を目指した。得られた **102** に対し TMSCH<sub>2</sub>OMe を用いた Peterson 反応を行いアルデヒド **118** へと変換した後、生じた 2 級ヒドロキシ基を TBS 基で保護し **119** とした。なお、両アルデヒド **118** および **119** も前節で述べたアルデヒド **91** および **94** と同様に不安定であったため、いずれも粗精製の後早急に次の反応に用いることとした。ビニルヨード **50** から調製した Grignard 試薬とアルデヒド **119** と反応させ、続いて生じた 2 級ヒドロキシ基を DMP 酸化することで、ジケトエステル等価体 **120** を 4 工程収率 42% で得た。得られたジケトエステル等価体 **120** を MeOH と toluene の混液 (1:4) 中 90 °C 条件下にて加溶媒分解し、その後 DBU 処理により分子内環化が生じ、ジヒドロ-γ-ピロン **121** を 2 工程収率 66% で得ることができた (Scheme 49)



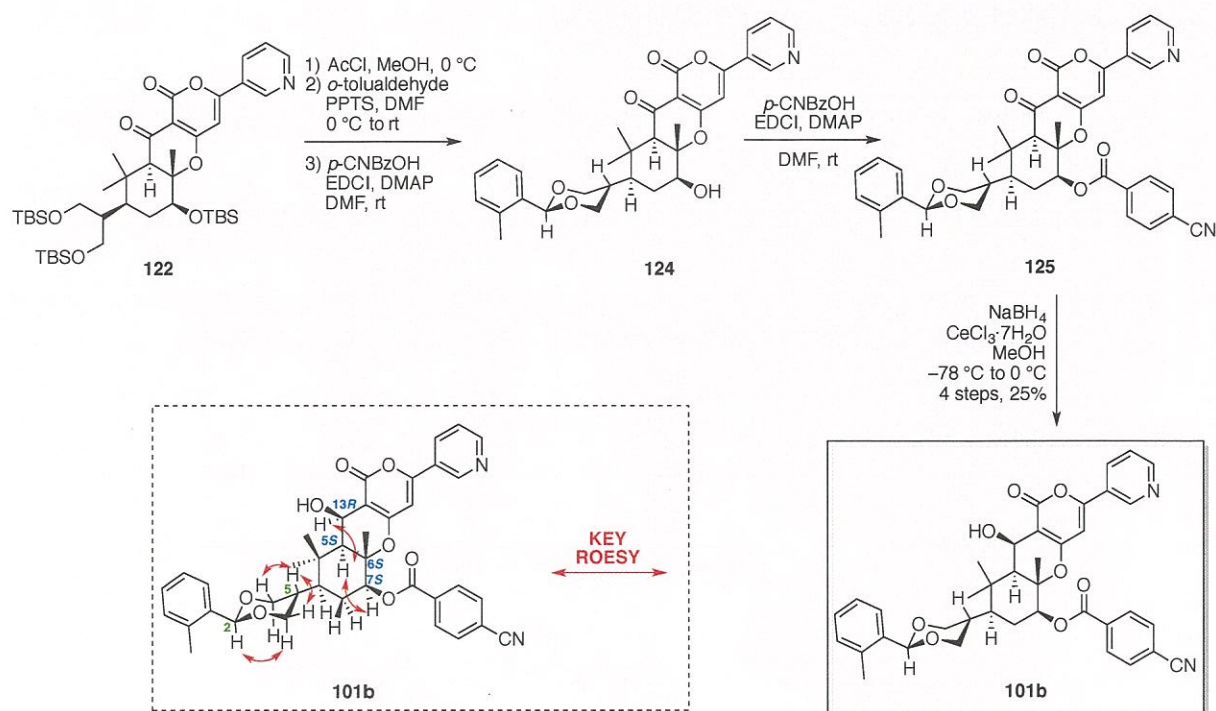
Scheme 49. Synthesis of dihydro-γ-pyrone **121**

更に確立した方法に従い **121** に過剰量の LHMDs を用い **121** をエノール化させた後、ニコチン酸クロリドを直接加えて攪拌することでγ位での C-アシル化、続く分子内環化反応により 3-ピリジニル-α-ピロン **122** を収率 34% で合成した。得られた 3-ピリジニル-α-ピロン **122** を酸性条件下で TBS 基を脱保護した後、3 つのヒドロキシ基をアセチル化しトリアセタート **123** を得た。最後にケトンを選択的に Luche 還元することで、新規 A 環簡略型誘導体 **101a** を 3 工程収率 51% で得ることに成功した (計 18 工程、総収率 2%) (Scheme 50)。



**Scheme 50.** Completion of the total synthesis of A-ring truncated PPPA analog **101a**

また、当研究室にて行われた **1** の構造活性相関研究にて ACAT2 阻害活性ならびにアイソザイム選択性に大きな影響を与えることが明らかにされた、7-*p*-シアノベンゾイル基、ならびに 1,11-*o*-メチルベンジリデンアセタールを導入した新規誘導体 **101b** も合成することとした。3-ピリジニル- $\alpha$ -ピロン **122** の TBS 基を酸性条件により脱保護しトリオールとした後に、触媒量の PPTS 存在下 *o*-メチルベンズアルデヒドと反応させアセタール化した。その後 7 位の 2 級ヒドロキシ基に *p*-シアノベンゾイル基を導入し **125** とした。最後に **125** に対し Luche 還元を行うことで誘導体 **101b** を 4 工程収率 25% で合成することができた (**Scheme 51**)。得られた **101b** の立体化学は **Scheme 51** に示すような ROESY 相関が観測されたため、それぞれ 5*S*、6*S*、7*S*、13*R* と決定し、またジオキサン部の 2 位と 5 位の立体配置はトランスであることが明らかとなった。



**Scheme 51.** Synthesis and structure determination of A-ring truncated PPPA analog **101b**

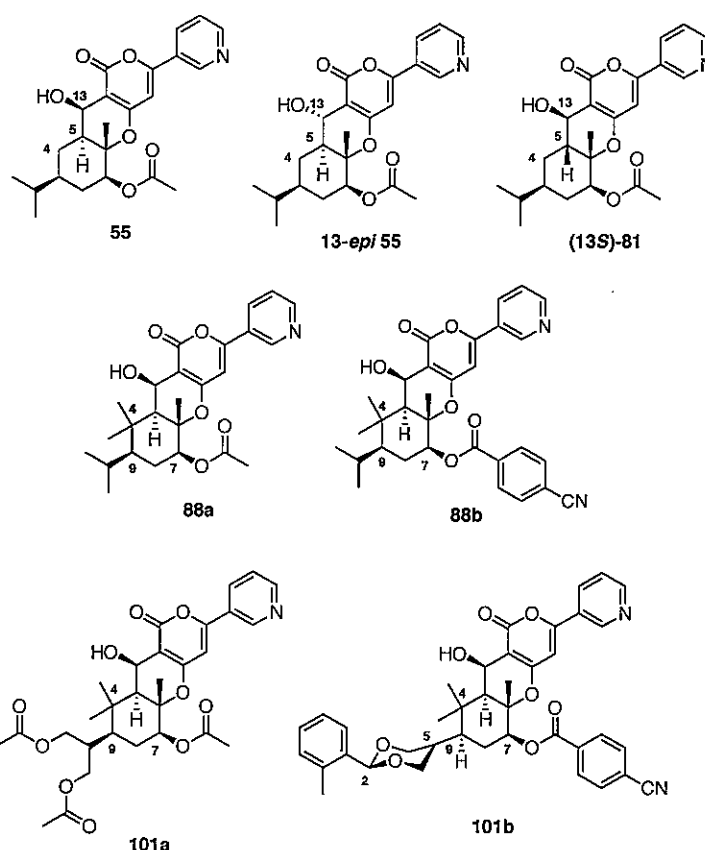
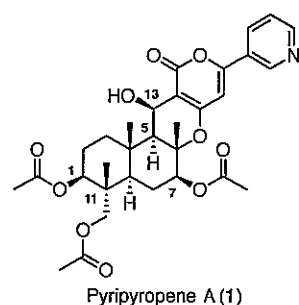
## 第5節 A環簡略型誘導体のACAT2阻害活性評価

ここまでに種々のA環簡略型誘導体を合成できたので、これらACAT阻害活性およびアイソザイム選択性の評価を行った (Table 30)。

Table 30. ACAT1 and 2 inhibitory activity and isozyme selectivity of A-ring truncated PPPA analogs

	IC <sub>50</sub> (μM)		SI*
	ACAT1	ACAT2	
Pyripyropene A (1)	>80.0	0.07	>1000.0
<b>55</b>	>23.5	>23.50	—
<b>13-<i>epi</i> 55</b>	>23.5	>23.50	—
<b>(13<i>S</i>)-81</b>	>23.5	>23.50	—
<b>88a</b>	>22.0	3.40	6.5
<b>88b</b>	8.0	0.07	114.3
<b>101a</b>	>17.4	>17.40	—
<b>101b</b>	9.8	0.11	89.1

\*Selectivity index (SI): IC<sub>50</sub> (ACAT1)/IC<sub>50</sub> (ACAT2)



A環簡略型誘導体 **55** と **13-*epi* 55** ならびに (**5*S***)-**81** はいずれも ACAT2 阻害活性を示さなかった。一方4位にジメチル基を導入した **88a** の ACAT2 阻害活性は、**1** に比べ大きく低下したものの、弱いながら活性を示した (IC<sub>50</sub> = 3.4 μM)。4位がメチレン基のA環簡略型誘導体 **55** に ACAT2 阻害活性が見られなかったことから、4位にある程度の空間を占める置換基の存在がA環簡略型誘導体の活性発現に必須であることが示唆された。この部分のより詳細な検討は今後の課題である。また7位に

-シアノベンゾイル基を導入した **88b** は期待通り **1** と同等の高い ACAT2 阻害活性 (IC<sub>50</sub> = 0.07 μM) を示し、合成低分子化合物としては極めて高い ACAT2 選択性 (SI = 114) を示した。従って、**1** の構造活性相関研究にて見出された *p*-シ



アノベンゾイル基等の ACAT2 阻害活性にとって有効な官能基は、A 環簡略型誘導体群においても高い相関があることが示唆された。また **88a** のイソプロピル基中の両メチル基に **1** の 1,11-アセトキシ基に相当する 2 つのアセトキシ基を導入した **101a** は、期待に反し ACAT2 阻害活性、アイソザイム選択性ともに大幅に低下したものの、7 位に *p*-シアノベンゾイル基、1,11 位に *o*-メチルベンジリデンアセタールを導入した誘導体 **101b** は ACAT2 阻害活性並びにアイソザイム選択性共に **88b** と同等であった。このように、合成化合物としては初めてアイソザイム選択性を有する ACAT2 阻害剤を見出すことに成功した<sup>63, 98)</sup>。今後は更なる構造活性相関を進め、より優れた構造簡略型誘導体の開発を進めて行きたい。

## 第6節 小括

著者は、これまでに進めてきた PPPA (1) の誘導体合成研究の方向性とは異なり、1 の構造の低分子化を目的として、まずは A 環簡略型誘導体 55 の合成を達成し、またその合成経路の確立ならびに最適化も行った。続いて 55 の最適化した合成経路を応用し、4 位にジメチル基を有する新規 A 環簡略型誘導体 81a, b ならびに 101a, b の合成を行った。合成した 7 位に *p*-シアノベンゾイル基を有する 81b ならびに、7 位に *p*-シアノベンゾイル基を、1,11 位に *o*-メチルベンジリデンアセタールを導入した誘導体 101b は 1 と同等の ACAT2 阻害活性を有しており、また合成低分子化合物としては極めて高い ACAT2 選択性を示した<sup>63,98)</sup>。未だ 1 以外に優れた ACAT2 阻害活性並びにアイソザイム選択性を有する天然及び合成由来化合物の報告例が無いことから、著者が今回得た結果は、次の新たな創薬研究のための重要な知見となると考えている。

## 第4章 フッ化アンモニウムを用いたシリレンアセタールの位置選択的脱モノシリル化反応の一般性検討

### 第1節 研究背景、ならびに本反応の位置選択性発現機構についての考察

複数の官能基を有する天然有機化合物や生理活性物質を合成する際、ある特定の官能基のみを選択的に反応させることは困難な場合が多い。従って、目的の反応のみを選択的に行うために、他の官能基を一時的に別の官能基へと変換し保護することが必要となる。例として、ケトンやアルデヒドに酸化されやすいアルコールは、エステルやエーテルに導くことで酸化的条件に対する安定性を向上させることが出来る。その際、同じタイプの保護基でも、その種類を変えることで化学的安定性を幅広く調節することも可能である。現在までこれを目的として多くの保護基が開発され、多様な有機合成研究を可能としている<sup>99,100)</sup>。

保護基に求められる条件としては、その導入と除去が選択的に簡便かつ高収率で行え、かつ脱保護までの反応操作に十分な安定性を持つ事である。更に、保護基の導入により新たな不斉点が生じ結果として立体異性体が生成してしまうことや、毒性や爆発性を有する化合物が必要とならないことが望ましいとされている。また保護基の使用は、必然的にその導入と除去という工程が増えるため、必要のない保護基の導入や合成工程途中での保護基の変換は可能な限り避ける等、その選択には合成計画の段階で細心の注意が必要となる。

官能基に保護基を導入すると、化合物の化学的安定性の向上に加えて、次のような利点も期待できる。

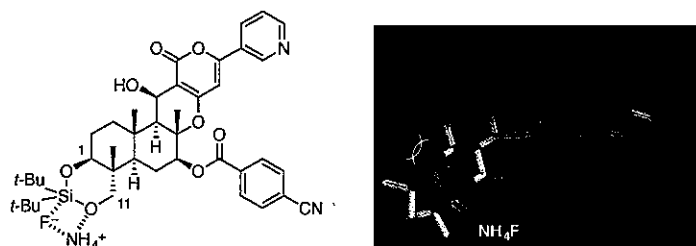
- 1) 溶解性の向上: 合成の出発物質として利用される糖質やアミノ酸、核酸等は極性が高く、多くの有機溶媒に溶けにくい。そこで保護基を導入すると、溶解性は格段に向上し扱いやすくなる。
- 2) 結晶性の向上: 合成中間体を再結晶により精製する場合には特に重要であり、X線結晶構造解析を行う為にヒドロキシ基やアミノ基を *p*-ブロモベンゾイル基や 3,5-ジニトロベンゾイル化することもある。
- 3) 生物活性の変化: 生理活性物質では、保護基を導入することで受容体と相互作用する官能基が遮蔽されるので、一般に生物活性は低減する。一方、保護基を導入することで脂溶性が向上し、生体内への吸収されやすくなり結果的に活性が向上することもある。
- 4) 揮発性の変化: 低分子化合物に保護基を導入すると分子量が増加し沸点が上昇するので、減圧下での溶媒留去や乾燥、精製における取り扱いが容易になる。一方、ヒドロキシ基をメチルエーテルや TMS エーテルとすると逆に揮発性が増加するので、質量分析や GC による分析が容易となる。
- 5) 構造解析の容易さ: NMR や IR、UV スペクトルなどに特徴のある吸収を与える保護基を導入しておくと構造解析が容易となる。また強い UV 吸収を有する保護基を導入しておくことにより、本来 UV 吸収を持たない化合物でも TLC や HPLC などでの検出を高感度に行うことが可能となる。
- 6) 反応性の変化: 保護基の嵩高さや、各種金属化合物に対する配位力などを利用して、化合

物自身の反応性や反応の立体選択性を制御できる。保護基の導入により、立体配座に変化をもたらし、化合物の安定性を変える事もできる<sup>99,100)</sup>。

このような背景のもと、糖質やマクロライド系抗生物質、ヌクレオシドなどをはじめとしたポリオール化合物の有機合成研究において、様々な性質を有するジオール類の保護基が開発されてきた。この種の保護法として、環状アセタール、環状オルトエステル、炭酸エステル、環状ボロナート等が一般的に用いられており、それぞれ特有の性質を有している。その中でも有機合成研究にて用いられることの多いジオールの保護基は環状アセタール類である。最も簡素な環状アセタールはメチレンアセタール(メチリデン)であるが、安定性が高すぎるが故に脱保護に強い酸性条件を用いる必要がある。従って環状アセタール系保護基としてメチリデンは一般的ではなく、アセトニド(イソプロピリデン)等が汎用される。多くの環状アセタールは保護・脱保護共に酸性条件が用いられるが、ベンジリデンアセタールは脱保護に加水素分解も使用でき、また *p*-メトキシベンジリデンアセタールの脱保護には DDQ や CAN なども使用可能である。加えて、ケイ素を介してジオールを保護するシリレンアセタールも知られている。シリルエーテルと同様にフッ化物イオンや弱酸により容易に脱保護が可能である事に加え、強塩基性条件にも安定であることから非常に有用である。

一方、1,3-ジオール類のよりかさ高いヒドロキシ基への位置選択的な保護基の導入は有機合成において重要であるが、直接的な方法での導入は非常に困難である。一般的には、立体的に空いているヒドロキシ基を先に保護し、もう一方のかさ高いヒドロキシ基へ別の保護基を導入した後に、先に保護した部位を脱保護する3工程を経た段階的な方法が一般的である<sup>99,100)</sup>。別法としては、ベンジリデンアセタールの還元的開裂<sup>101)</sup>や、環状シリレンアセタールの位置選択的な脱モノシリル化等が挙げられるが、本研究では後者に注目した。環状シリレンアセタールの位置選択的な脱モノシリル化は、現在までに2例報告されていることを第1章第2節で述べた (Scheme 3)。しかしいずれの条件も強酸性<sup>64,65)</sup>もしくは強塩基条件<sup>66)</sup>であり、官能基許容性には難があると考えられる。

従って今回著者が見出した、フッ化アンモニウムを用いる環状シリレンアセタールの位置選択的な脱モノシリル化反応<sup>67)</sup>の条件は非常に温和であり、官能基許容性も極めて高い事が予想される (Table 9)。フッ化アンモニウムは他のフッ化物イオン源として用いられる脱シリル化剤とは少し異なり、それ自身、フッ化物イオンとアンモニウムイオン間で水素結合を形成していることが知られている<sup>102,103)</sup>。従ってフッ化アンモニウムを用いて反応を行った場合、フッ化物イオンのケイ素に対する求核性が低いいため更なる脱保護が生じず、脱モノシリル化が進行したものと考えている。また本反応は、より立体障害の小さい1級の酸素-ケイ素結合側からフッ化アンモニウムが反応する事で、上記のような位置選択性が生じたと考察している (Figure 16)。



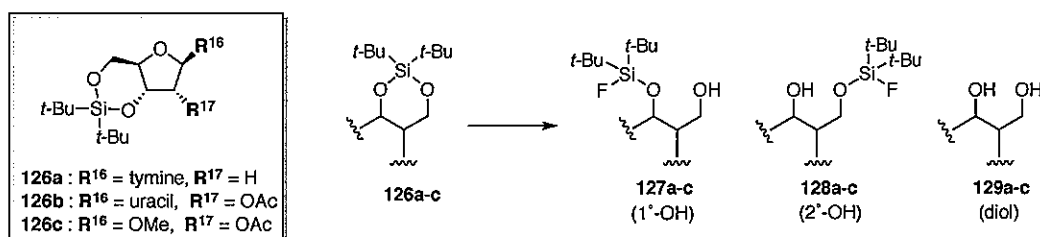
**Figure 16.** Proposed transition-state in regioselective mono-deprotection of di-*tert*-butylsilylene acetal  
 そこで本反応の基質一般性を精査し、応用性の高さを検討することとした。

## 第2節 フッ化アンモニウムを用いたシリレンアセタールの位置選択的脱モノシリル化反応の一般性検討

本反応条件については第1章第2節にて最適化されたものを基準とし、続いて基質の一般性を検討することとした。

まずはじめに、シリレンアセタールで保護された D-リボフラノシド誘導体 **126a-c** に対する反応を試みた (Table 31)。デオキシリボヌクレオシドであるチミジン誘導体 **126a**<sup>104)</sup> に対し、第一章第二節で最適化された条件 (MeOH 溶媒中、フッ化アンモニウム 10 当量、室温) 下で反応に附したところ、予想通り位置選択的な開環反応は進行し 67%で 1 級アルコール **127a** が得られ、同時に 2 級アルコール **128a** も 4%と低収率ながら生じた (entry 1)。しかし完全に脱保護されたジオール **129a** も 28%得られた。そこで用いるフッ化アンモニウムを 5 当量とし、更に反応温度を 0 °C にて同様に反応を行ったところ、所望の **127a** が収率 81%で得られた (entry 2)。続いてリボヌクレオシドであるウリジンのシリレンアセタール誘導体 **126b**<sup>105)</sup> に対し、entry 2 と同条件にて反応に供したところ、原料 **126b** を 15%回収したものの、72%で **127b** を単一の位置異性体として得た (entry 3)。そこでフッ化アンモニウムを 7 当量用い同様に反応を行ったところ、ほぼ原料 **126b** は消失し、**127b** が 83%で得られた (entry 4)。またメチル-β-D-リボフラノシド **126c**<sup>105)</sup> に対しフッ化アンモニウムを作用させたところ、少量のジオール **129c** も生じたものの所望の 1 級アルコール **127c** を 86%で得た (entry 5)。

Table 31. Regioselective mono-deprotection of di-*tert*-butylsilylene-acetal-protected D-glucofuranosides **126a-c**



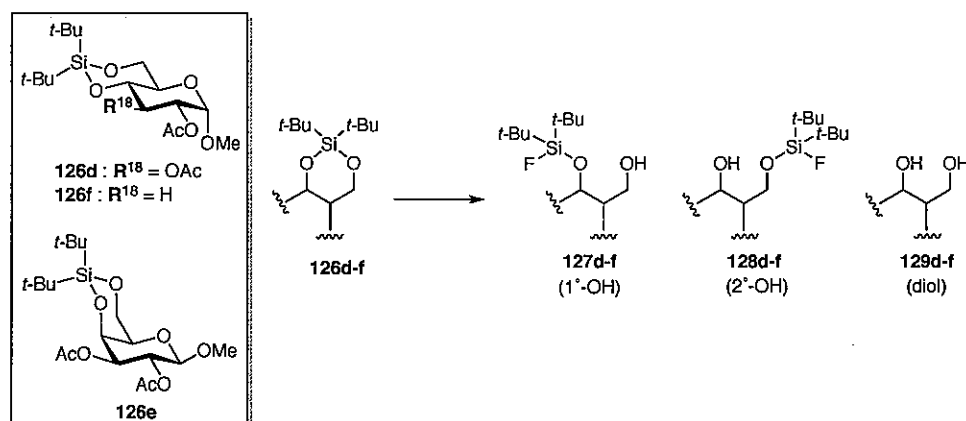
Entry	126	Conditions	Yield (%)			
			127	128	129	Recovered 126
1	a	NH <sub>4</sub> F (10 eq.), MeOH, rt, 0.5 h	67	4	28	—
2	a	NH <sub>4</sub> F (5 eq.), MeOH, 0 °C, 3 h	81	4	13	—
3	b	NH <sub>4</sub> F (5 eq.), MeOH, 0 °C, 3.5 h	72	—	—	15
4	b	NH <sub>4</sub> F (7 eq.), MeOH, 0 °C, 2 h	83	—	—	trace
5	c	NH <sub>4</sub> F (5 eq.), MeOH, 0 °C, 3.5 h	86	—	7	—

従って、試薬の当量の調整が若干必要ではあるものの、シリレンアセタールで保護された D-グルコフラノシド誘導体に対しても、フッ化アンモニウムを用いることで位置選択的な脱モノシリル反応が生じる事が明らかとなった。

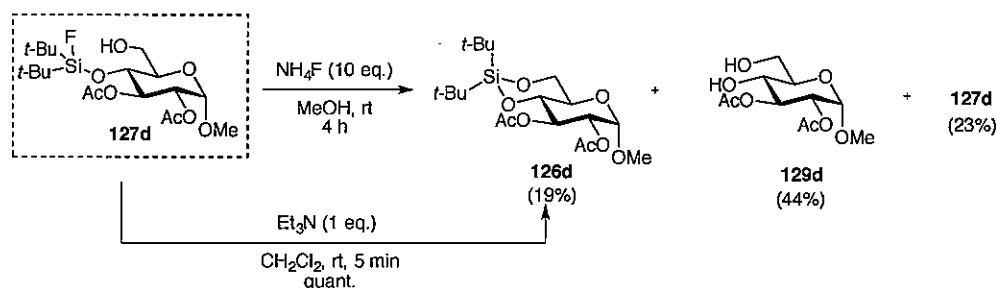
続いて D-グルコピラノシド誘導体 **126d-f** に対しフッ化アンモニウムを用いた位置選択的

脱モノシリル化反応の検討を行った (Table 32)。まずグルコース誘導体 **126d**<sup>105)</sup> に対しフッ化アンモニウムを 10 当量用い、室温下で反応させたところ原料 **126d** は消失しないものの、位置選択的なシリレンアセタールの脱モノシリル化反応が生じ、対応する 1 級アルコール **127d** を単一の位置異性体として得た (entry 1)。原料の消失を目的としてフッ化アンモニウムの増量や反応時間の延長、反応温度の上昇等を試みたものの、原料が減少すると同時に **127d** の更なる脱シリル化が進行しジオール **129d** が生成してしまう結果となった (entries 2-4)。続いてガラクトース誘導体 **126e**<sup>106)</sup> に対し entry 1 と同条件下反応に附したところ、先と同様に原料の残存と共に目的の 1 級アルコール **127e** を中程度の収率 (54%) で単一の位置異性体として得た (entry 5)。Entry 1 と 5 の結果より、**126d** と **126e** では共に目的物は得られるものの、原料が消失しない現象が観察された。これは脱モノシリル化反応が進行し生じた 1 級アルコール **127d, e** が系中で再環化し、熱力学的に安定な **126d, e** へと変換されていることが予想された。そこで **127d** に対し再びフッ化アンモニウム処理を行ったところ、**127d** の残存とジオール **129d** の生成が観察されたものの、再環化した **126d** が 19% で得られた。また **127d** を 1 当量のトリエチルアミンと反応させると、速やかに再環化し定量的に **126d** を与えた。従って **127d** や **127e** は再環化し易く、**126d** や **126e** に対する脱モノシリル化反応の際に系中で再環化が起こる事で原料が残存することが示唆された (Scheme 51)。

Table 32. Regioselective mono-deprotection of di-*tert*-butylsilylene-acetal-protected sugar derivatives **126d-f**



Entry	126	Conditions	Yield (%)			
			127	128	129	Recovered 126
1	d	NH <sub>4</sub> F (10 eq.), MeOH, rt, 6 h	58	—	—	37
2	d	NH <sub>4</sub> F (10 eq.), MeOH, rt, 12 h	27	—	48	5
3	d	NH <sub>4</sub> F (20 eq.), MeOH, rt, 6 h	35	—	32	12
4	d	NH <sub>4</sub> F (10 eq.), MeOH, 60 °C, 2 h	—	—	92	—
5	e	NH <sub>4</sub> F (10 eq.), MeOH, rt, 6 h	54	—	—	44
6	d	NH <sub>4</sub> F (10 eq.), DMP (2 eq.), DMF, rt, 2 h	85	—	—	7
7	e	NH <sub>4</sub> F (10 eq.), DMP (2 eq.), DMF, rt, 2 h	82	—	—	9
8	e	NH <sub>4</sub> F (10 eq.), IBX (2 eq.), DMSO, rt, 3 h	78	—	—	11
9	e	NH <sub>4</sub> F (10 eq.), IBDA (2 eq.), DMF, rt, 2 h	78	—	—	7
10	f	NH <sub>4</sub> F (10 eq.), MeOH, rt, 0.5 h	39	—	14	42
11	f	NH <sub>4</sub> F (10 eq.), MeOH, rt, 1 h	28	—	32	18



**Scheme 51.** Recyclization of di-*tert*-butylfluorosilyl ether **127d**

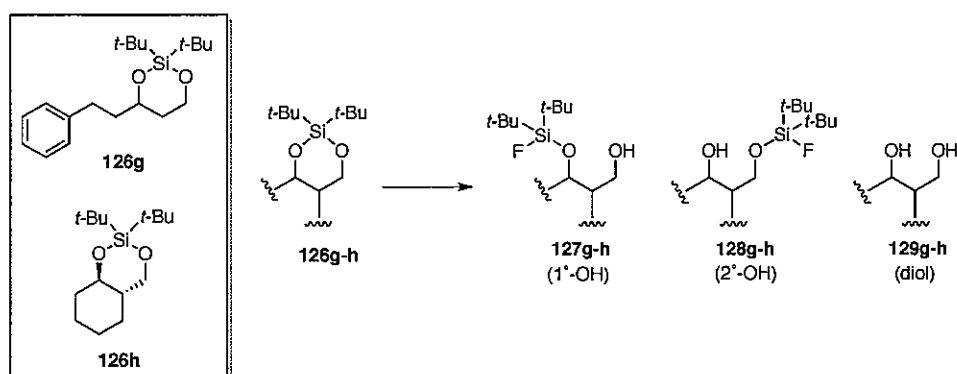
そこで脱モノシリル化反応中に適当な酸化剤を混在させることで、生じた1級ヒドロキシ基が酸化され再環化を防ぐことが出来るのではないかと考えた。そこで**126d**に対し、DMF溶媒中DMP存在下フッ化アンモニウムと反応させた。その結果、目的のアルデヒドは観察されなかったものの、驚くべき事に反応開始2時間で**127d**が85%で生じ、脱モノシリル化反応の収率と速度が向上した (Table 32, entry 6)。またガラクトース誘導体**126e**に対しても同様に、1級アルコール**127e**の収率が向上する結果が得られた (entry 7)。そこでDMPと同じ超原子価ヨウ素試薬であるIBXやIBDAを用い同様に**126e**に対し反応を試みたところ、entry 6, 7と同じく対応するアルデヒドは得られず、1級アルコール**127e**を良い収率で与える結果となった (entries 8 and 9)。従って**126d**と**126e**に対するフッ化アンモニウムを用いた位置選択的脱モノシリル化反応では、超原子価ヨウ素試薬を添加することで収率と反応速度が向上することが示唆された。

この結果は、反応系中において超原子価ヨウ素由来の化学種が生じた1級ヒドロキシ基をトラップし、一時的に保護した状態となるため再環化が生じず、最終的に後処理することでフリーの1級ヒドロキシ基が再生し、目的の1級アルコールの収率が向上したものと考えている。しかしながら本反応の詳細な反応機構は現在のところ不明であり、また反応系中にて酸化反応が進行しない理由も不明であることから、超原子価ヨウ素を介したフッ化アンモニウムによる脱モノシリル化反応の詳細な反応機構の解明は今後の課題である。

一方3-デオキシグルコース誘導体**126f**<sup>105)</sup>に対し反応を試みたところ、反応開始後0.5時間で1級アルコール**127f**が39%で得られたものの、ジオール**129f**も14%生じ、また原料**126f**も42%で回収した (entry 8)。次に反応時間を0.5時間延長すると、その分原料もより多く消失するものの、目的の**127f**の過剰な脱保護も進行してしまうため収率が低下し、ジオール**129f**の収率が増える結果となった。これは**126f**の2級ヒドロキシ基周辺の立体障害が**126d**に比べ小さいため、生じた2級フルオロシリルエーテルの更なる脱保護が進行しジオール**129f**がより多く生成したものと予想した。この仮説を検証する目的で、2級ヒドロキシ基周辺がより立体的に空いている、1,3-ジオール由来のシリレンアセタール**126g-h**に対しフッ化アンモニウムを用いた脱モノシリル化反応を試みた (Table 33)。



**Table 33.** Regioselective mono-deprotection of silylene acetals **126g-h**

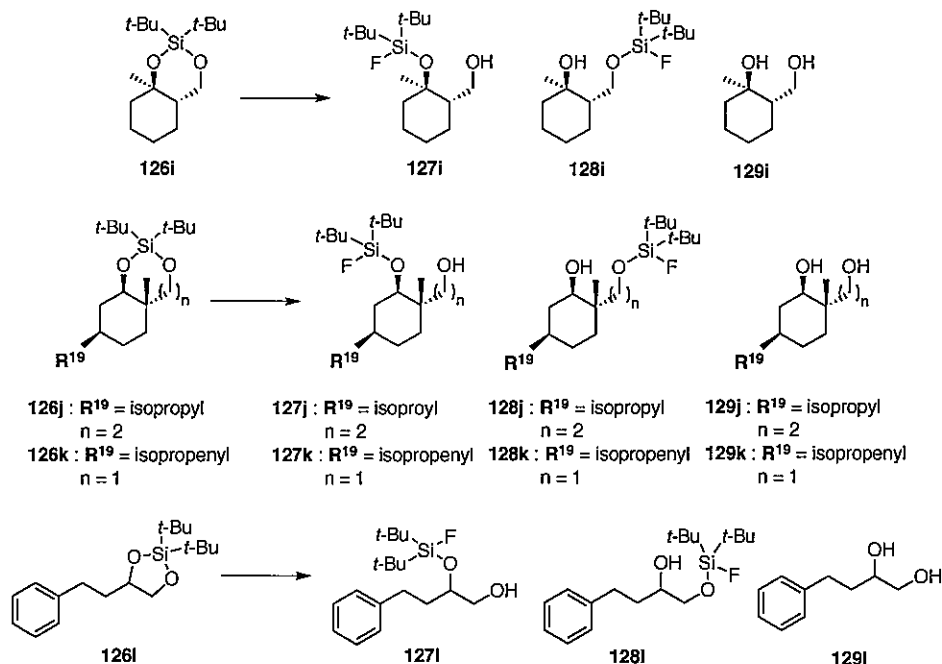


Entry	126	Conditions	Yield (%)			
			127	128	129	Recovered 126
1	<b>g</b>	NH <sub>4</sub> F (10 eq.), DMF, rt, 2 h	trace	—	9	82
2	<b>g</b>	NH <sub>4</sub> F (10 eq.), DMF, rt, 24 h	trace	—	45	33
3	<b>g</b>	NH <sub>4</sub> F (10 eq.), IBDA (2 eq.), DMF, rt, 2 h	trace	—	23	64
4	<b>h</b>	NH <sub>4</sub> F (10 eq.), MeOH, rt, 2 h	5	—	4	77
5	<b>h</b>	NH <sub>4</sub> F (10 eq.), MeOH, rt, 20 h	7	—	51	35
6	<b>h</b>	NH <sub>4</sub> F (10 eq.), IBDA (2 eq.), DMF, rt, 20 h	6	—	42	42

まず、より単純な1,3-ジオールから導いたシリレンアセタール **126g**<sup>65)</sup> に対し反応を試みた。尚、**126g** は MeOH への溶解性が低かったため、溶媒として DMF を用いた。その結果、反応時間に関わらず、1 級アルコール **127g** は痕跡量しか得られず、ジオール **129g** と原料 **126g** を回収する結果となった (entries 1 and 2)。また、反応系中に IBDA を添加することで、Table 32 に示したように 1 級アルコール **127g** の収率向上を期待したものの、IBDA 未添加の結果と大差はなかった (entry 3)。次に単純な 2 環性シリレンアセタール **126h**<sup>105)</sup> に対して反応を試みたものの、**126g** と同様の結果を示した (entries 4 and 5)。従って著者が予想した通り、2 級ヒドロキシ基周辺に立体障害が存在する事で、更なる脱保護が進行せず、所望の 1 級アルコールを高収率で得る事が可能であると考えられる。

ここまで検討してきた基質は、いずれも 1 級と 2 級の 1,3-ジオール由来のシリレンアセタールのみであった。そこで他のタイプのシリレンアセタールに対する本反応の基質一般性を検討することとした (Table 34)。

**Table 34.** Regioselective mono-deprotection of silylene acetals **126i-l**



Entry	126	Conditions	Yield (%)			
			127	128	129	Recovered 126
1	i	$NH_4F$ (10 eq.), MeOH, rt, 20 h	35	–	30	31
2	j	$NH_4F$ (10 eq.), MeOH, rt, 24 h	–	–	5	91
3	k	$NH_4F$ (10 eq.), MeOH, rt, 4 h	56	–	trace	35
4	l	$NH_4F$ (10 eq.), MeOH, rt, 14 h	trace	–	88	–

まず1級と3級の1,3-ジオール由来のシリレンアセタール **126i**<sup>105)</sup>を本反応条件に附すと、反応の進行が遅く、目的の1級アルコール **127i**は収率35%で得られたものの、対応するジオール **129i**も収率30%で得られ、更に原料 **126i**も回収 (30%) される結果となった (entry 1)。これは、生成物である非常にかさ高い3級フルオロシリルエーテルが形成しにくいと、収率の低下をもたらしたと予想される。次に1,4-ジオール由来のシリレンアセタール **126j**<sup>105)</sup>に対してフッ化アンモニウムを作用させたところ、反応はほとんど進行しなかった (entry 2)。また2位の位置にメチル基を導入して2級ヒドロキシ基周辺の立体障害を増大させたシリレンアセタール **126k**<sup>105)</sup>に対しては、**126h**を用いた時の反応結果とは異なり、中程度の収率で目的の1級アルコール **127k**を得ることができた (entry 3)。更に、1,2-ジオール由来のシリレンアセタール **126l**<sup>105)</sup>をフッ化アンモニウムで処理すると、対応するジオール **129l**を高収率で与えた (entry 4)。

これらの結果 (Table 31-34) より、フッ化アンモニウムを用いたシリレンアセタールの位置選択的脱モノシリル化反応に適する基質は、1級と2級ヒドロキシ基からなる1,3-ジオールから導かれ、かつ2級ヒドロキシ基周辺に適度な立体障害を有するシリレンアセタールが好ましいことが示唆された。このようにある程度基質は制限されるものの、本反応が適用可

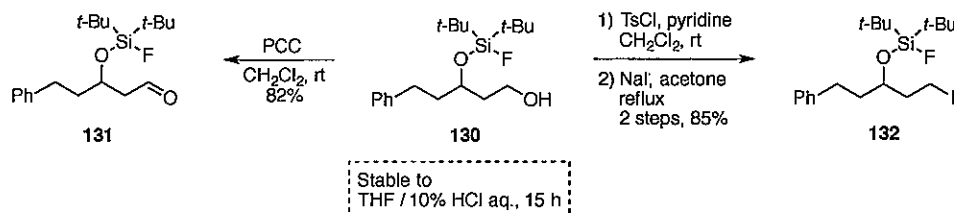
能なシリレンアセタールに対しては非常に有用な反応であると言える。

○

○

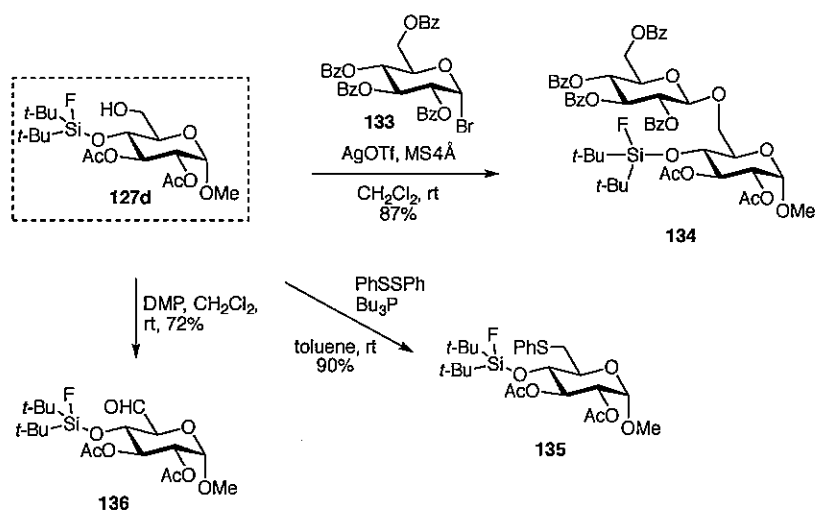
### 第3節 フルオロシリルエーテルの種々の反応に対する安定性検討

用いる基質に制限はあるものの、フッ化アンモニウムを用いたシリレンアセタールの位置選択的脱モノシリル化反応は、従来の方法と比べ非常に温和な条件でフルオロシリルエーテルを有する1級アルコールを与えることが明らかとなった。一方、生じたフルオロシリルエーテル誘導体の種々の反応条件下における安定性も、本反応の汎用性を語る上で重要な要素となる。第1章では、PPPA (1) の構造活性相関研究において、フルオロシリルエーテルを有する PPPA 誘導体が Jones 酸化やアシル化、アミド化、Lucas 還元などの反応条件下に安定であることを示した (Scheme 4-6)。加えて、本反応を適用することで、それまで導く事の出来なかった多様な新規 PPPA 誘導体の創製できることも示した。また著者以外にも Pagenkopf らは、フルオロシリルエーテル **130** が、弱酸条件では安定であるが塩基性条件では再環化が生じてしまうこと、また PCC 酸化や Filkelstein 反応条件下にて安定であり、にそれぞれの化学変換が可能であることを報告している<sup>65)</sup> (Scheme 52)。



**Scheme 52.** Chemical transformations of di-*tert*-butylfluorosilylether **130** reported by Pagenkopf

そこで本反応の汎用性拡大を目的とし、グルコース誘導体に対する位置選択的脱モノシリル化反応で得られたフルオロシリルエーテル **127d** に対し、種々の反応を試みた (Scheme 53)。まず AgOTf を Lewis 酸として用いたドナー-**133** とのグリコシル化反応の条件に附したところ<sup>106)</sup>、所望β-1,6-グリコシル結合を有する2糖 **134** を単一のジアステレオマーとして収率 87% で得た。また **127d** に対するジフェニルジスルフィドとトリブチルホスフィンを用いたフェニルスルファニル化<sup>107)</sup>を行ったところ、収率 90% でフェニルスルフィド **135** を与えた。最後にジクロロメタン溶媒中で DMP 酸化を行ったところ、アルデヒド **136** へと収率 72% で変換することができた。



**Scheme 53.** Chemical transformations of di-*tert*-butylfluorosilyl ether **127d**

このように、フッ化アンモニウムを用いたシリレンアセタールの位置選択的脱モノシリル化反応により生じたフルオロシリルエーテルを有する1級アルコールは、グリコシル化を含む数種の重要な反応の基質として適用可能であることが判明した。

#### 第4節 小括

著者は、第一章で見出した PPPA 誘導体に対するフッ化アンモニウムを用いる環状シリレンアセタールの位置選択的な脱モノシリル化反応の基質一般性を検討した。その結果、本反応に適する基質は、1級と2級ヒドロキシ基からなる1,3-ジオールから導かれ、かつ2級ヒドロキシ基周辺に適度な立体障害を有するシリレンアセタールが好ましいことが示唆された。このようにある程度基質は制限されるものの、本反応が適用可能なシリレンアセタールに対しては非常に有用な反応であると言える。

また、本反応より生じたフルオロシリルエーテルの種々の反応条件下における安定性を検討した結果、グリコシル化を含む数種の重要な反応条件下においても十分安定であり、1級アルコール部分を化学変換することが可能であることを明らかにした。従ってこの結果は、著者が見いだした本反応が、比較的高い汎用性を有していることを示すものである。

## 総括

1) 新規脂質異常症予防治療薬の新たな標的として注目されている ACAT2 に対する唯一のアイソザイム選択的阻害剤 pyripyropene A (1) の第二次構造活性相関研究を行った。その結果、pyripyropene A (1) の新たな構造活性相関を明らかにし、pyripyropene A (1) の ACAT2 阻害活性ならびにアイソザイム選択性を大きく上回る誘導体群を見出す事に成功した。

2) 将来的な創薬開発を見越して、pyripyropene A (1) からは導くことのできない構造を簡素化した新規誘導体の合成を可能とするため、応用性の高い pyripyropene A (1) の全合成経路の確立に成功した。

3) 達成した pyripyropene A (1) の全合成経路を応用し、種々の A 環簡略型誘導体の合成を行った。その結果、数種の誘導体が pyripyropene A (1) と同等の ACAT2 阻害活性ならびに低分子化合物としては極めて高いアイソザイム選択性を有していることが明らかとなった。従って、合成化合物としては初めて高いアイソザイム選択性を有する ACAT2 阻害剤を見出すことに成功した。

4) フッ化アンモニウムを用いる環状シリレンアセタールの位置選択的な脱モノシリル化反応を見出すことに成功した。また本反応の基質一般性を明らかとすると共に、その結果生じるフルオロシリルエーテルを有する 1 級アルコールが、グリコシル化を含む数種の重要な反応の基質として適用可能であることを示すことができた。従って本反応の比較的高い汎用性を明らかにすることができた。

## 学位論文目録

### 主論文

1) Synthesis and structure-activity relationship of pyripyropene A derivatives as potent and selective acyl-CoA:cholesterol acyltransferase 2 (ACAT2) inhibitors: Part 1

M. Ohtawa, H. Yamazaki, S. Ohte, D. Matsuda, T. Ohshiro, L. L. Rudel, S. Ōmura, H. Tomoda, T. Nagamitsu. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 1285-1287. 2013 年 1 月

2012 年 impact factor 2.338

2) Synthesis and structure-activity relationship of pyripyropene A derivatives as potent and selective acyl-CoA:cholesterol acyltransferase 2 (ACAT2) inhibitors: Part 2

M. Ohtawa, H. Yamazaki, D. Matsuda, T. Ohshiro, L. L. Rudel, S. Ōmura, H. Tomoda, T. Nagamitsu. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 2659-2662. 2013 年 3 月

2012 年 impact factor 2.338

3) Synthesis and structure-activity relationship of pyripyropene A derivatives as potent and selective acyl-CoA:cholesterol acyltransferase 2 (ACAT2) inhibitors: Part 3

M. Ohtawa, H. Yamazaki, S. Ohte, D. Matsuda, T. Ohshiro, L. L. Rudel, S. Ōmura, H. Tomoda, T. Nagamitsu. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 3798-3801. 2013 年 4 月

2012 年 impact factor 2.338

### 参考論文

1) Regioselective mono-deprotection of di-*tert*-butylsilylene acetal derived from 1,3-diol with ammonium fluoride

M. Ohtawa, H. Tomoda, T. Nagamitsu. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2014**, 87, 113-118. 2014 年 1 月

2) Total synthesis of pyripyropene A

A. Odani, K. Ishihara, M. Ohtawa, H. Tomoda, S. Ōmura, T. Nagamitsu. *Tetrahedron* **2011**, 67, 8195-8203. 2011 年 6 月

3) Selectivity of pyripyropene derivatives in inhibition toward Acyl-CoA:cholesterol acyl transferase 2 isozyme

T. Ohshiro, S. Ohte, D. Matsuda, M. Ohtawa, T. Nagamitsu, T. Sunazuka, Y. Harigaya, L. L. Rudel, S. Ōmura, H. Tomoda. *J. Antibiot.* **2008**, 61, 503-508. 2008 年 8 月



## 謝辞

今回快く学位申請を許可して頂き、北里大学に入職後現在に至るまで7年間、暖かい御指導を終始賜りました、北里大学薬学部薬品製造化学教室 長光 亨 教授に深く感謝致します。

本研究に対して、有益なる御指導、御助言を頂きました、針谷 義弘 北里大学名誉教授、北里大学薬学部薬品製造化学教室 伊藤 文博 講師、有馬 志保 助教に深く感謝申し上げます。

今回の学位申請に御理解を頂きました、大村 智 北里大学特別栄誉教授に心より御礼申し上げます。

本論文を審査して頂いただけでなく、本研究を進めるにあたり、終始暖かい御指導、御鞭撻を賜りました、北里大学薬学部微生物薬品製造学教室 供田 洋 教授に深謝致します。

本論文を審査して頂いた北里大学薬学部 牧野 一石 教授、藤井 秀明 教授 に心より感謝致します。

本研究において、誘導体群の *in vitro* ならびに *in vivo* 評価を行って頂いただけでなく、数々の有益なる御助言、御討論を賜りました独立行政法人医薬品医療機器総合機構 松田 大介 博士、Wake forest 大学 (USA) 博士研究員 大城 太一 博士に心より感謝致します。

誘導体群の *in vitro* 評価を行って頂き、また多くの御助言を頂きました、東北薬科大学薬学部 助教 山崎 寛之 博士、埼玉医科大学ゲノム医学研究センター 助教 大手 聡 博士、自治医科大学博士研究員 坂井 謙斗 博士、北里大学薬学部微生物薬品製造学教室 講師 内田 龍児 博士、同助教 小山 信裕 博士、同助教 福田 隆志 博士、ならびに小林 啓介 氏に深く感謝致します。

数多くの御協力と御助言を賜りました、Meiji Seika ファルマ株式会社 三富 正明 氏、尾山 和彦 氏、後藤 公彦 氏、Wake Forest 大学 (USA) Lawrence L. Rudel 教授、自治医科大学 石橋 俊一 教授、東京工業大学理工学研究科 高橋 孝志 名誉教授、東北大学大学院薬学研究科 土井 隆行 教授、株式会社ケムジェネシス 多屋 幸夫 氏、今 言成 氏、株式会社ファルマデザイン 古谷 利夫 氏に感謝致します。

各種機器データを測定して頂き、貴重な御助言も賜りました、北里大学薬学部化学系共有機器室 佐藤 倫子 女史、中川 暁子 女史、長井 賢一郎 博士に心より感謝致します。

本研究の実験に御尽力頂きました、市田 直樹 修士、小谷 篤輝 修士、福永 恵子 修士、寺山 富明 修士、岡本 大介 氏、高山 莉加 氏、島本 卓弥 氏、大野 浩直 氏、津崎 陽平 氏、岡本 紀彦 氏、渡辺 慧介 氏に深く感謝致します。

これまでに多くの御協力を頂きました、荻原 悟 修士、杉山 晃平 修士、樋浦 徹 修士、宮尾 篤欣 修士、金津 希 氏、窪田 俊幸 氏、富田 忠良 氏、八木 真希子 氏、近藤 丈和 修士、伊澤 秀二郎 氏、小田 彩絵 氏、尾形 静香 氏、加藤 智之 氏、浅田 陽子 氏、太田 愛 氏、大槻 健樹 氏、橋川 実生 氏、本城 ひかり 氏、美原 彩乃 氏、清水 理紗 氏、矢野 圭祐 氏、阿部 友太 氏、斎藤 悠 氏、深作 萌 氏、君和田 未来 氏、薩田 豊 氏、長屋 祐希 氏、野上 佳菜子 氏、清水 恵里 氏に心より感謝致します。

最後に、学生時代から経済的にも精神的にも支援して下さった両親、親戚の方々、そして著者の進んだ道に理解を頂き全面的に応援して下さい、妻 由美子、娘 紗良に感謝致します。

平成 26 年 1 月

大多和 正樹

## 実験の部

### 測定機器

$^1\text{H}$ -NMR スペクトルは Agilent Technologies INOVA-600 (600 MHz)、Agilent Technologies UNITY-400 (400 MHz)、Agilent Technologies NMR System 400 (400 MHz)、Agilent Technologies MERCURY 300 (300 MHz) を、 $^{13}\text{C}$ -NMR スペクトルは Agilent Technologies INOVA-600 (150 MHz)、Agilent Technologies UNITY-400 (100 MHz)、Agilent Technologies NMR System 400 (100 MHz)、Agilent Technologies MERCURY 300 (75 MHz) を用いて測定した。

化学シフトは  $\delta$  (ppm) で表し、カップリングパターンは以下の略語で示した。

s : singlet; d : doublet; m : multiplet; t : triplet; q : quartet; dd : double doublet; ddd : double double doublet, dt : double triplet

Mass スペクトルは JEOL JMS-AX505HA、JEOL JMS-700 Mstation、JEOL JMS-T100LP により測定した。

IR スペクトルは JASCO FT/IR 460-plus を用いて測定した。

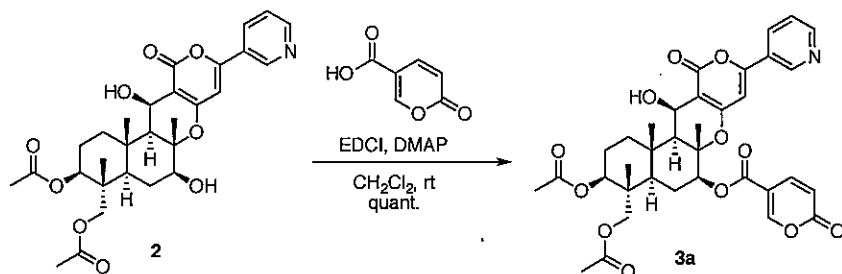
比旋光度は JASCO DIP-1000 により測定した。

分取薄層クロマトグラフィー (prep. TLC) は Merck 社製 silica gel 60 F254 を使用し、化合物の検出には UV 照射 (254 nm)、アニスアルデヒド発色、リンモリブデン発色を用いた。

カラムクロマトグラフィーは flash column chromatography で行い、関東化学社製 silica gel 60N (Art. 1.09385) をカラム管に充填したものをを用いた。

## 第1章 Pyripyropene A の第二次構造活性相関研究

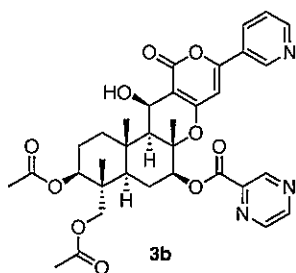
### 7-Deacetyl-7-2-oxo-2H-pyran-5-carbonyl pyripyropene A (3a)



窒素雰囲気下、**2** (15.0 mg, 27.7  $\mu\text{mol}$ ) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL) 溶液に EDCI (15.9 mg, 83.1  $\mu\text{mol}$ )、2-oxo-2H-pyrancarboxylic acid (11.6 mg, 83.1  $\mu\text{mol}$ ) ならびに触媒量の DMAP を加え、室温で 0.5 時間攪拌した。反応液に EtOAc を加え希釈し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液をろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **3a** (18.1 mg, quant.) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +107.0$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3445, 3017, 2394, 1720, 1641, 1213  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.99 (dd, 1H, H-2'',  $J = 0.6, 1.5$  Hz), 8.70-8.68 (m, 1H, H-6''), 8.38-8.37 (m, 1H, H-Ar), 8.11-8.07 (m, 1H, H-4''), 7.86-7.82 (m, 1H, H-Ar), 7.42-7.28 (m, 1H, H-5''), 6.43-6.38 (m, 2H, H-5', Ar), 5.20 (dd, 1H, H-7,  $J = 4.8, 11.1$  Hz), 5.02 (d, 1H, H-13,  $J = 3.3$  Hz), 4.82 (dd, 1H, H-1,  $J = 4.8, 11.1$  Hz), 3.80 (d, 1H, H-11a,  $J = 12.0$  Hz), 3.73 (d, 1H, H-11b,  $J = 12.0$  Hz), 3.04 (br s, 1H, OH-13), 2.22-1.26 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 2.12 (s, 3H, Ac), 2.06 (s, 3H, Ac), 1.78 (s, 3H, Me), 1.48 (s, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  170.6, 163.9, 162.1, 159.7, 158.4, 157.6, 151.2, 146.8, 141.6, 133.2, 127.2, 123.8, 115.6, 112.1, 103.1, 99.3, 83.1, 79.2, 73.6, 64.9, 60.2, 54.8, 45.5, 40.5, 38.0, 36.2, 29.8, 25.4, 22.8, 21.2, 20.9, 17.6, 16.6, 13.3; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd. for  $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{NNaO}_{12}$  676.2370, found 676.2347 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

### 7-Deacetyl-7-pyrazine-2-carbonyl pyripyropene A (3b)

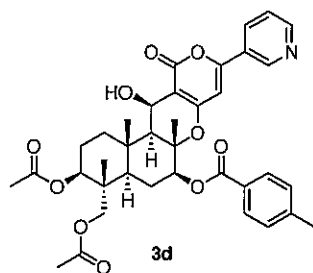


化合物 **3b** は、**3a** の合成法と同様に従い **2** (15.0 mg, 27.7  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **3b** (16.3 mg, 92%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +42.0$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3573, 3019, 2961, 1729, 1700  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  9.38 (d, 1H, H-Ar,  $J = 1.6$  Hz), 8.97 (d, 1H, H-2'',  $J = 0.6$  Hz), 8.82-8.79 (m, 2H, H-Ar), 8.67 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.6, 4.8$  Hz), 8.09-8.05 (m, 1H, H-4''), 7.41-7.36 (m, 1H, H-5''), 6.42 (s, 1H, H-5'), 5.40 (dd, 1H, H-7,  $J = 5.4,$

11.1 Hz), 5.05 (d, 1H, H-13,  $J = 1.5$  Hz), 4.82 (dd, 1H, H-1,  $J = 4.8, 11.1$  Hz), 3.84 (d, 1H, H-11a,  $J = 12.0$  Hz), 3.71 (d, 1H, H-11b,  $J = 12.0$  Hz), 3.04 (br s, 1H, OH-13), 2.23-1.26 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 2.13 (s, 3H, Ac), 2.06 (s, 3H, Ac), 1.87 (s, 3H, Me), 1.51 (s, 3H, Me), 0.92 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  170.9, 170.5, 163.8, 162.8, 162.0, 157.2, 147.8, 146.3, 144.8, 143.4, 133.7, 112.0, 103.2, 99.6, 83.4, 79.6, 76.7, 73.5, 64.8, 60.1, 54.7, 45.5, 40.4, 37.9, 37.8, 36.2, 29.7, 25.2, 22.7, 21.1, 20.8, 17.5, 16.5, 13.3 ; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd. for  $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{NaO}_{10}$  670.2377, found 674.2391 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

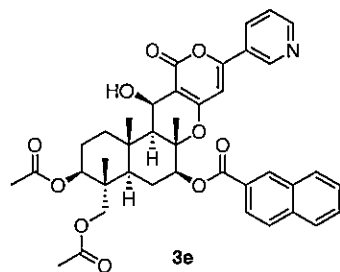
### 7-Deacetyl-7-*p*-methylbenzoyl pyripyropene A (3d)



化合物 **3d** は、**3a** の合成法と同様に従い **2** (15.0 mg, 27.7  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **3d** (16.1 mg, 83%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +67.5$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3448, 2956, 1715, 1642, 1274, 1247  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.96 (d, 1H, H-2'',  $J = 1.5$  Hz), 8.66 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.5, 4.8$  Hz), 8.08-8.04 (m, 1H, H-4''), 8.00 (d, 2H, H-Ar,  $J = 8.1$  Hz), 7.37 (dd, 1H, H-5'',  $J = 4.8, 7.8$  Hz), 7.29 (d, 2H, H-Ar,  $J = 8.1$  Hz), 6.42 (s, 1H, H-5'), 5.27 (dd, 1H, H-7,  $J = 4.8, 10.5$  Hz), 5.03 (d, 1H, H-13,  $J = 3.6$  Hz), 4.81 (dd, 1H, H-1,  $J = 5.1, 11.1$  Hz), 3.85 (d, 1H, H-11a,  $J = 12.0$  Hz), 3.67 (d, 1H, H-11b,  $J = 12.0$  Hz), 3.00 (br s, 1H, OH-13), 2.44 (s, 3H, Ar-Me), 2.22-1.44 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 2.13 (s, 3H, Ac), 2.05 (s, 3H, Ac), 1.85 (s, 3H, Me), 1.50 (s, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  170.9, 170.5, 165.5, 164.0, 162.2, 157.3, 151.5, 146.8, 144.0, 132.9, 129.8, 129.2, 127.4, 127.1, 123.6, 102.9, 99.4, 83.5, 78.0, 73.5, 64.9, 60.3, 54.8, 45.5, 40.4, 37.9, 36.2, 25.4, 22.7, 21.7, 21.1, 20.9, 17.5, 16.5, 13.2; FAB-HRMS ( $m$ -NBA) calcd. for  $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{NO}_{10}$  660.2809 ( $\text{MH}^+$ ), found 660.2816 ( $\text{MH}^+$ ).

### 7-Deacetyl-7-2-naphthoyl-pyripyropene A (3e)

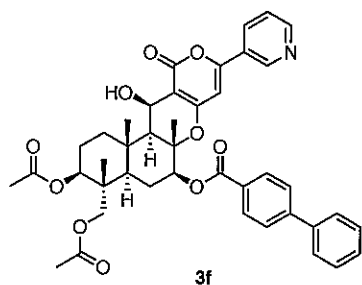


化合物 **3e** は、**3a** の合成法と同様に従い **2** (10.0 mg, 18.5  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **3e** (9.5 mg, 74%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +155.2$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3447, 3018, 2360, 2098, 1719, 1643, 1207  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.96 (d, 1H, H-2'',  $J = 2.4$  Hz), 8.67-8.64 (m, 2H, H-6'', Ar), 8.12 (dd, 1H, H-4'',  $J = 1.5, 8.7$  Hz), 8.07-7.90 (m, 4H, H-Ar), 7.65-7.57 (m, 2H, H-Ar), 7.38-7.33 (m, 1H, H-5''), 6.42 (s, 1H, H-5'), 5.35 (dd, 1H, H-7,  $J = 4.8, 11.1$  Hz), 5.05 (d, 1H, H-13,

$J = 2.1$  Hz), 4.83 (dd, 1H, H-1,  $J = 5.1, 11.1$  Hz), 3.86 (d, 1H, H-11a,  $J = 12.0$  Hz), 3.72 (d, 1H, H-11b,  $J = 12.0$  Hz), 2.99 (br s, 1H, OH-13), 2.24-1.26 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 2.16 (s, 3H, Ac), 2.06 (s, 3H, Ac), 1.92 (s, 3H, Me), 1.92 (s, 3H, Me), 0.93 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  171.1, 171.0, 166.5, 164.0, 162.2, 157.4, 151.5, 146.8, 135.7, 132.9, 132.5, 131.3, 129.4, 128.5, 127.8, 127.3, 127.1, 126.8, 125.2, 123.6, 103.0, 99.4, 83.5, 78.4, 73.6, 64.9, 60.3, 54.8, 45.5, 40.4, 38.0, 36.2, 29.7, 25.4, 22.7, 21.1, 20.9, 17.5, 16.6, 13.2; FAB-HRMS ( $m$ -NBA) calcd. for  $\text{C}_{40}\text{H}_{42}\text{NO}_{10}$  696.2809 ( $\text{MH}^+$ ), found 696.2833 ( $\text{MH}^+$ ).

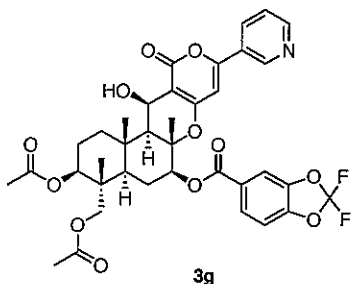
### 7-Deacetyl-7-*p*-phenylbenzoyl pyripyropene A (3f)



化合物 **3f** は、**3a** の合成法と同様に従い **2** (10.0 mg, 18.5  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **3f** (11.1 mg, 83%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +50.6$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3450, 3019, 2924, 1714, 1643, 1210  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.98 (d, 1H, H-2''),  $J = 2.4$  Hz), 8.66 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.5, 4.8$  Hz), 8.15 (s, 2H, H-Ar), 8.09-8.05 (m, 2H, H-4'', Ar), 7.93-7.88 (m, 3H, H-Ar), 7.52-7.27 (m, 4H, H-5'', Ar), 6.45 (s, 1H, H-5'), 5.26 (dd, 1H, H-7,  $J = 5.7, 12.0$  Hz), 5.04 (d, 1H, H-13,  $J = 3.9$  Hz), 4.82 (dd, 1H, H-1,  $J = 5.1, 11.1$  Hz), 3.86 (d, 1H, H-11a,  $J = 12.0$  Hz), 3.71 (d, 1H, H-11b,  $J = 12.0$  Hz), 3.00 (br s, 1H, OH-13), 2.23-1.44 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 2.14 (s, 3H, Ac), 2.06 (s, 3H, Ac), 1.87 (s, 3H, Me), 1.51 (s, 3H, Me), 0.92 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  170.0, 170.5, 166.4, 164.0, 162.2, 157.4, 151.6, 146.8, 133.9, 133.7, 133.0, 131.5, 130.2, 128.7, 127.9, 127.1, 127.0, 126.8, 126.4, 125.8, 124.5, 123.6, 103.0, 99.4, 83.5, 78.5, 73.6, 65.0, 60.3, 54.9, 45.6, 40.4, 38.0, 36.2, 29.7, 25.3, 22.8, 21.2, 20.9, 17.6, 16.7, 13.3; FAB-HRMS ( $m$ -NBA) calcd. for  $\text{C}_{42}\text{H}_{44}\text{NO}_{10}$  722.2965 ( $\text{MH}^+$ ), found 722.2950 ( $\text{MH}^+$ ).

### 7-Deacetyl-7-2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxole-5-carbonyl pyripyropene A (3g)

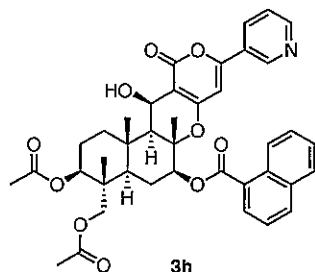


化合物 **3g** は、**3a** の合成法と同様に従い **2** (10.0 mg, 18.5  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **3g** (12.8 mg, 85%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +73.1$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3439, 3013, 2423, 1719, 1642, 1216  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.97 (d, 1H, H-2'',  $J = 2.4$  Hz), 8.67 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.2, 4.8$  Hz), 8.09-8.05 (m, 1H, H-4''), 7.95 (dd, 1H, H-Ar,  $J = 1.5, 8.1$  Hz), 7.79 (d, 1H, H-Ar,  $J = 1.5$  Hz), 7.41-7.36 (m, 1H, H-5''), 7.17 (d, 1H, H-Ar,  $J = 8.1$  Hz), 6.41 (s, 1H, H-5'), 5.25 (dd, 1H, H-7,  $J$

= 4.8, 11.1 Hz), 5.03 (d, 1H, H-13,  $J = 4.2$  Hz), 4.82 (dd, 1H, H-1,  $J = 5.4, 11.4$  Hz), 3.83 (d, 1H, H-11a,  $J = 12.0$  Hz), 3.71 (d, 1H, H-11b,  $J = 12.0$  Hz), 3.01 (br s, 1H, OH-13), 2.23-1.42 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 2.13 (s, 3H, Ac), 2.07 (s, 3H, Ac), 1.84 (s, 3H, Me), 1.50 (s, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  170.9, 170.5, 164.0, 163.9, 162.1, 157.4, 151.6, 147.3, 146.8, 143.8, 133.0, 127.1, 126.7, 126.3, 123.6, 110.9, 109.3, 103.0, 99.3, 83.3, 78.9, 73.5, 64.9, 60.2, 54.8, 45.5, 40.4, 37.9; 36.2, 29.7, 25.3, 22.7, 21.1, 20.8, 17.5, 16.5, 13.2; FAB-HRMS ( $m$ -NBA) calcd. for  $\text{C}_{37}\text{H}_{38}\text{F}_2\text{NO}_{12}$  726.2362 ( $\text{MH}^+$ ), found 726.2388 ( $\text{MH}^+$ ).

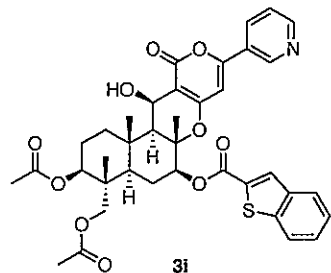
### 7-Deacetyl-7-1-naphthoyl-pyripyropene A (3h)



化合物 **3h** は、**3a** の合成法と同様に従い **2** (10.0 mg, 18.5  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **3h** (9.5 mg, 74%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +109.8$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3012, 2952, 2423, 1710, 1642, 1214  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  9.02-8.97 (m, 2H, H-2'', Ar), 8.66-8.52 (m, 2H, H-6'', Ar), 8.26 (dd, 1H, H-4'',  $J = 0.9, 7.5$  Hz), 7.92 (d, 1H, H-Ar,  $J = 8.1$  Hz), 7.70-7.64 (m, 1H, H-Ar), 7.60-7.53 (m, 2H H-Ar), 7.40-7.35 (m, 1H, H-5''), 6.45 (s, 1H, H-5'), 5.37 (dd, 1H, H-7,  $J = 4.5, 10.5$  Hz), 5.06 (d, 1H, H-13,  $J = 1.5$  Hz), 4.85 (dd, 1H, H-1,  $J = 5.1, 11.1$  Hz), 3.88 (d, 1H, H-11a,  $J = 12.0$  Hz), 3.75 (d, 1H, H-11b,  $J = 12.0$  Hz), 2.98 (br s, 1H, OH-13), 2.24-1.26 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 2.18 (s, 3H, Ac), 2.06 (s, 3H, Ac), 1.88 (s, 3H, Me), 1.51 (s, 3H, Me), 0.93 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  170.9, 170.5, 164.0, 162.2, 161.7, 157.3, 151.4, 146.7, 142.3, 138.6, 133.3, 133.0, 131.0, 127.2, 127.1, 125.6, 125.1, 123.6, 122.8, 103.0, 99.4, 83.3, 78.9, 73.5, 64.9, 60.2, 54.7, 45.5, 40.4, 37.9, 36.2, 30.0, 25.4, 22.7, 21.1, 20.9, 17.5, 17.2, 16.5, 13.2; FAB-HRMS ( $m$ -NBA) calcd. for  $\text{C}_{40}\text{H}_{42}\text{NO}_{10}$  696.2809 ( $\text{MH}^+$ ), found 696.2833 ( $\text{MH}^+$ ).

### 7-Deacetyl-7-benzo[*b*]thiophene-2-carbonyl pyripyropene A (3i)

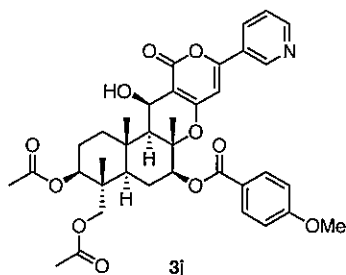


化合物 **3i** は、**3a** の合成法と同様に従い **2** (10.0 mg, 18.5  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **3i** (12.2 mg, 94%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +114.7$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3456, 3017, 2953, 2396, 1714, 1642, 1581, 1212  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.97 (d, 1H, H-2'',  $J = 2.4$  Hz), 8.68-8.65 (m, 1H, H-6''), 8.18 (d, 2H, H-Ar,  $J = 8.1$  Hz), 8.08-8.05 (m, 1H, H-4''), 7.72 (d, 2H, H-Ar,  $J = 8.1$  Hz), 7.51-7.35 (m, 2H, H-5'', Ar), 6.44 (s, 1H, H-5'), 5.31 (dd, 1H, H-7,  $J = 4.8, 10.5$  Hz), 5.05 (d, 1H,

H-13,  $J = 3.9$  Hz), 4.83 (dd, 1H, H-1,  $J = 5.1, 11.1$  Hz), 3.87 (d, 1H, H-11a,  $J = 12.0$  Hz), 3.71 (d, 1H, H-11b,  $J = 12.0$  Hz), 3.01 (br s, 1H, OH-13), 2.23-1.26 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 2.15 (s, 3H, Ac), 2.06 (s, 3H, Ac), 1.88 (s, 3H, Me), 1.51 (s, 3H, Me), 0.92 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  171.0, 170.5, 165.3, 164.0, 162.2, 157.4, 151.5, 146.8, 146.1, 139.9, 132.9, 130.3, 129.0, 128.8, 128.3, 127.3, 127.2, 127.1, 123.6, 103.0, 99.4, 83.5, 78.3, 73.6, 64.9, 60.3, 54.8, 45.5, 40.4, 37.9, 36.2, 25.4, 22.7, 21.1, 20.9, 17.5, 16.6, 13.2; FAB-HRMS ( $m$ -NBA) calcd. for  $\text{C}_{38}\text{H}_{39}\text{NO}_{10}\text{S}$  701.2295, found 702.2340 ( $\text{MH}^+$ );

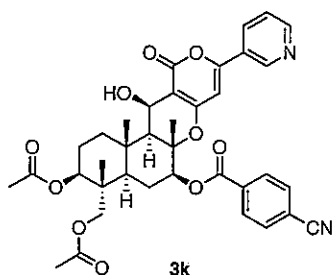
### 7-Deacetyl-7-*p*-methoxybenzoyl pyripyropene A (3j)



化合物 **3j** は、**3a** の合成法と同様に従い **2** (15.0 mg, 27.7  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **3j** (18.7 mg, quant.) を得た。

$[\alpha]^{24}_{\text{D}} +73.7$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3641, 3091, 2960, 1702, 1643, 1606, 1215  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.96 (d, 1H, H-2'',  $J = 1.7$  Hz), 8.66 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.8, 5.1$  Hz), 8.09-8.04 (m, 3H, H-4'', Ar), 7.40-7.35 (m, 1H, H-5''), 6.97 (d, 2H, H-Ar,  $J = 4.8$  Hz), 6.43 (s, 1H, H-5'), 5.24 (dd, 1H, H-7,  $J = 5.1, 11.1$  Hz), 5.03 (d, 1H, H-13,  $J = 3.9$  Hz), 4.81 (dd, 1H, H-1,  $J = 5.1, 11.4$  Hz), 3.89 (s, 3H, OMe), 3.85 (d, 1H, H-11a,  $J = 12.0$  Hz), 3.68 (d, 1H, H-11b,  $J = 12.0$  Hz), 3.03 (br s, 1H, OH-13), 2.22-1.45 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 2.13 (s, 3H, Ac), 2.05 (s, 3H, Ac), 1.85 (s, 3H, Me), 1.49 (s, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  170.9, 170.5, 165.2, 164.0, 163.6, 162.2, 157.2, 151.4, 146.7, 133.0, 131.8, 122.5, 115.8, 113.7, 103.0, 99.5, 83.5, 77.9, 73.5, 64.9, 60.3, 55.5, 54.8, 45.4, 41.4, 40.4, 37.9, 36.2, 25.4, 22.7, 21.1, 20.9, 17.5, 16.5, 13.2; FAB-HRMS ( $m$ -NBA) calcd. for  $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{NO}_{11}$  676.2756 ( $\text{MH}^+$ ), found 676.2753 ( $\text{MH}^+$ );

### 7-Deacetyl-7-*p*-cyanobenzoyl pyripyropene A (3k)



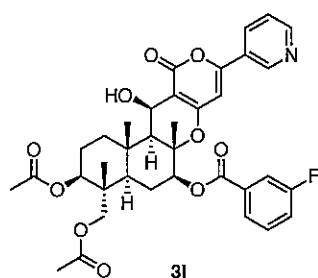
化合物 **3k** は、**3a** の合成法と同様に従い **2** (15.0 mg, 27.7  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **3k** (14.6 mg, 78%) を得た。

$[\alpha]^{24}_{\text{D}} +72.3$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3490, 2950, 2230, 1730, 1210  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.96 (dd, 1H, H-2'',  $J = 2.4, 0.6$  Hz), 8.67 (dd, 1H, H-6'',  $J = 4.8, 1.5$  Hz), 8.21 (d, 2H, H-Ar,  $J = 7.8$  Hz), 8.09-8.05 (m, 1H, H-4''), 7.80 (d, 2H, H-Ar,  $J = 7.8$  Hz), 7.41-7.36 (m, 1H, H-5''), 6.40 (s, 1H, H-5'), 5.29 (dd, 1H, H-7,  $J = 11.1, 6.0$  Hz), 5.04 (d, 1H, H-13,  $J = 4.2$  Hz), 4.82 (dd, 1H, H-1,  $J = 11.0, 6.0$  Hz), 3.82 (d, 1H, H-11a,  $J = 12.0$  Hz), 3.73 (d, 1H,



H-11b,  $J = 12.0$  Hz), 3.00 (br s, 1H, OH-13), 2.18-1.50 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 2.13 (s, 3H, Ac), 2.05 (s, 3H, Ac), 1.85 (s, 3H, Me), 1.50 (s, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  170.9, 170.5, 163.9, 162.0, 159.7, 157.5, 153.7, 151.6, 146.8, 133.9, 133.0, 132.3, 130.2, 127.0, 123.6, 117.8, 116.7, 103.0, 99.2, 83.2, 79.3, 73.5, 64.8, 60.2, 54.8, 45.4, 40.4, 37.9, 36.1, 25.2, 22.7, 21.1, 20.8, 17.5, 16.6, 13.2; FAB-HRMS ( $m$ -NBA) calcd for  $\text{C}_{37}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_{10}$  671.2605 ( $\text{MH}^+$ ), found 671.2600 ( $\text{MH}^+$ ).

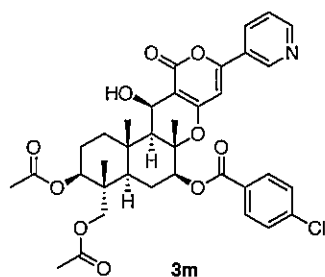
### 7-Deacetyl-7-*m*-fluorobenzoyl pyripyropene A (3l)



化合物 **3l** は、**3a** の合成法と同様に従い **2** (10.0 mg, 18.5  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **3l** (11.7 mg, 95%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +86.5$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3445, 3019, 2965, 1721, 1677, 1643, 1216  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.97 (d, 1H, H-2'',  $J = 2.1$  Hz), 8.66 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.5, 4.8$  Hz), 8.08-8.04 (m, 1H, H-4''), 7.92-7.88 (m, 1H, H-Ar), 7.79-7.75 (m, 1H, H-Ar), 7.51-7.44 (m, 1H, H-Ar), 7.40-7.28 (m, 2H, H-5'', Ar), 6.42 (s, 1H, H-5'), 5.26 (dd, 1H, H-7,  $J = 4.8, 11.1$  Hz), 5.03 (d, 1H, H-13,  $J = 4.2$  Hz), 4.81 (dd, 1H, H-1,  $J = 5.1, 11.4$  Hz), 3.85 (d, 1H, H-11a,  $J = 12.0$  Hz), 3.68 (d, 1H, H-11b,  $J = 12.0$  Hz), 2.98 (br s, 1H, OH-13), 2.21-1.41 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 2.12 (s, 3H, Ac), 2.04 (s, 3H, Ac), 1.82 (s, 3H, Me), 1.48 (s, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  170.9, 170.5, 163.9, 162.1, 161.8, 157.4, 151.6, 146.8, 132.9, 130.67 (d,  $J = 15.6$  Hz), 127.1, 125.5, 123.6, 120.4, 120.3, 116.7, 116.5, 103.0, 99.3, 83.3, 78.7, 73.5, 64.9, 60.2, 54.8, 45.5, 40.4, 37.9, 36.2, 25.3, 22.7, 21.1, 20.9, 17.5, 16.5, 13.2; FAB-HRMS ( $m$ -NBA) calcd. for  $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{FNO}_{10}$  664.2558 ( $\text{MH}^+$ ), found 664.2581 ( $\text{MH}^+$ ).

### 7-Deacetyl-7-*p*-chlorobenzoyl pyripyropene A (3m)

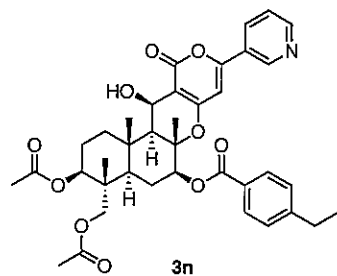


化合物 **3m** は、**3a** の合成法と同様に従い **2** (15.0 mg, 27.7  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **3m** (15.0 mg, 80%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +83.2$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3473, 3008, 2955, 2071, 1720, 2643, 1581, 1245  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.97 (d, 1H, H-2'',  $J = 2.1$  Hz), 8.67 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.5, 4.8$  Hz), 8.09-8.02 (m, 3H, H-4'', Ar), 7.49-7.45 (m, 2H, Ar), 7.40-7.36 (m, 1H, H-5'), 6.42 (s, 1H, H-5'), 5.26 (dd, 1H, H-7,  $J = 4.8, 11.1$  Hz), 5.03 (d, 1H, H-13,  $J = 4.2$  Hz), 4.82 (dd, 1H, H-1,  $J = 4.8, 11.1$  Hz), 3.83 (d, 1H, H-11a,  $J = 12.0$  Hz), 3.70 (d, 1H, H-11b,  $J = 12.0$  Hz), 3.00 (br s,

1H, OH-13), 2.22-1.43 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 2.12 (s, 3H, Ac), 2.05 (s, 3H, Ac), 1.84 (s, 3H, Me), 1.50 (s, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  170.9, 170.5, 164.6, 163.9, 162.1, 157.4, 151.6, 146.8, 139.8, 133.0, 131.1, 128.9, 128.6, 127.1, 123.6, 120.8, 116.4, 103.0, 99.3, 83.3, 78.6, 73.5, 64.9, 60.2, 54.8, 45.4, 40.4, 37.9, 36.2, 25.3, 22.7, 21.1, 20.9, 20.8, 17.5, 13.2; FAB-HRMS (*m*-NBA) calcd. for  $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{NO}_{10}$  680.2262 ( $\text{MH}^+$ ), found 680.2269 ( $\text{MH}^+$ ).

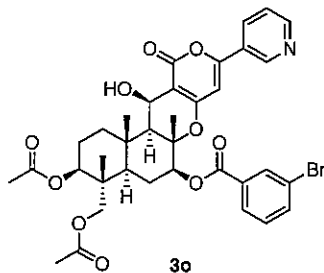
#### 7-Deacetyl-7-*p*-ethylbenzoyl pyripyropene A (3n)



化合物 **3n** は、**3a** の合成法と同様に従い **2** (10.0 mg, 18.5  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **3n** (11.7 mg, 94%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +86.4$  (*c* 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3445, 3019, 2965, 2399, 1716, 1677, 1215  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.90 (dd, 1H, H-2'',  $J = 0.9, 2.4$  Hz), 8.59 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.5, 4.8$  Hz), 8.01-7.95 (m, 3H, H-4'', Ar), 7.33-7.19 (m, 3H, H-5'', Ar), 6.35 (s, 1H, H-5'), 5.20 (dd, 1H, H-7,  $J = 5.4, 11.1$  Hz), 4.97-4.96 (m, 1H, H-13), 4.74 (dd, 1H, H-1,  $J = 5.1, 11.1$  Hz), 3.79 (d, 1H, H-11a,  $J = 12.0$  Hz), 3.61 (d, 1H, H-11b,  $J = 12.0$  Hz), 2.89 (br d, 1H, OH-13,  $J = 1.5$  Hz), 2.15-1.39 (m, 10H, H-2, 3, 5, 8, 9,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.06 (s, 3H, Ac), 1.98 (s, 3H, Ac), 1.78 (s, 3H, Me), 1.42 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.84 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  170.9, 170.5, 165.5, 164.0, 162.2, 157.3, 151.6, 150.3, 146.8, 132.9, 129.9, 128.0, 127.6, 127.1, 125.2, 123.6, 102.9, 99.4, 83.5, 78.0, 73.5, 64.9, 60.3, 54.8, 45.5, 40.4, 37.9, 36.2, 29.0, 26.7, 25.4, 22.7, 21.1, 20.9, 17.5, 16.5, 15.3, 13.2; FAB-HRMS (*m*-NBA) calcd. for  $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{NO}_{10}$  674.2965 ( $\text{MH}^+$ ), found 674.2955 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 7-Deacetyl-7-*m*-bromobenzoyl pyripyropene A (3o)

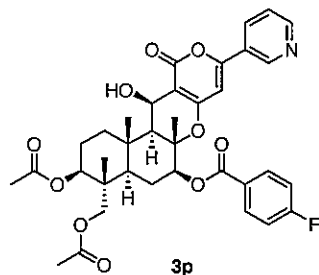


化合物 **3o** は、**3a** の合成法と同様に従い **2** (10.0 mg, 18.5  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **3o** (9.5 mg, 71%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +71.9$  (*c* 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3437, 3019, 2928, 2400, 1721, 1643, 1215  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.97 (d, 1H, H-2'',  $J = 2.1$  Hz), 8.66 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.5, 4.8$  Hz), 8.23-8.21 (m, 1H, H-Ar), 8.09-8.02 (m, 2H, H-4'', Ar), 7.75-7.72 (m, 1H, H-Ar), 7.40-7.35 (m, 2H, H-5'', Ar), 6.42 (s, 1H, H-5'), 5.26 (dd, 1H, H-7,  $J = 5.1, 11.4$  Hz), 5.03 (d, 1H, H-13,  $J = 2.7$  Hz), 4.81 (dd, 1H, H-1,  $J = 5.1, 11.4$  Hz), 3.83 (d, 1H, H-11a,  $J = 12.0$  Hz), 3.70 (d, 1H, H-11b,  $J = 12.0$  Hz), 2.97 (br s, 1H, OH-13), 2.22-1.43 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 2.13 (s, 3H, Ac), 2.05

(s, 3H, Ac), 1.84 (s, 3H, Me), 1.49 (s, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  170.9, 170.5, 164.2, 163.9, 162.1, 157.4, 151.6, 146.8, 136.2, 133.0, 132.7, 132.1, 130.1, 128.3, 123.6, 122.6, 103.0, 99.4, 83.3, 78.8, 73.5, 64.9, 60.3, 54.8, 45.5, 40.4, 37.9, 36.2, 29.7, 25.3, 22.7, 21.1, 20.9, 17.5, 16.6, 13.2; FAB-HRMS (*m*-NBA) calcd. for  $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{BrNO}_{10}$  724.1757 ( $\text{MH}^+$ ), found 724.1744 ( $\text{MH}^+$ ).

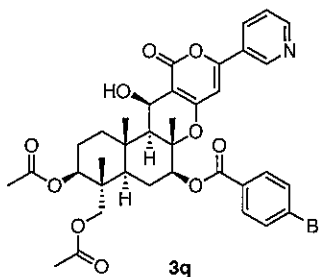
### 7-Deacetyl-7-*p*-fluorobenzoyl pyripyropene A (3p)



化合物 **3p** は、**3a** の合成法と同様に従い **2** (10.0 mg, 18.5  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **3p** (9.2 mg, 75%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +79.3$  (*c* 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3446, 3019, 2958, 1717, 1680, 1215  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.90 (d, 1H, H-2'',  $J = 2.1$  Hz), 8.59 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.5, 4.8$  Hz), 8.08-8.04 (m, 2H, H-Ar), 8.01-7.97 (m, 1H, H-4''), 7.30 (dd, 1H, H-5'',  $J = 4.8, 8.1$  Hz), 7.12-7.07 (m, 2H, H-Ar), 6.35 (s, 1H, H-5'), 5.18 (dd, 1H, H-7,  $J = 5.1, 10.8$  Hz), 4.97-4.95 (m, 1H, H-13), 4.75 (dd, 1H, H-1,  $J = 5.1, 11.4$  Hz), 3.76 (d, 1H, H-11a,  $J = 12.0$  Hz), 3.63 (d, 1H, H-11b,  $J = 12.0$  Hz), 2.91 (br d, 1H, OH-13,  $J = 1.5$  Hz), 2.15-1.42 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 2.06 (s, 3H, Ac), 1.98 (s, 3H, Ac), 1.77 (s, 3H, Me), 1.42 (s, 3H, Me), 0.84 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  170.9, 170.5, 166.8, 165.1, 164.5, 164.0, 162.2, 157.4, 151.6, 146.8, 134.1, 132.9, 132.3, 132.3, 127.1, 126.4, 123.6, 116.7 ( $J = 22.1$  Hz), 103.0, 99.4, 83.3, 78.5, 73.5, 64.9, 60.3, 54.8, 40.4, 37.9, 36.2, 25.3, 22.7, 21.1, 20.9, 17.5, 16.5, 13.2; FAB-HRMS (*m*-NBA) calcd. for  $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{FNO}_{10}$  664.2558 ( $\text{MH}^+$ ), found 664.2589 ( $\text{MH}^+$ ).

### 7-Deacetyl-7-*p*-bromobenzoyl pyripyropene A (3q)

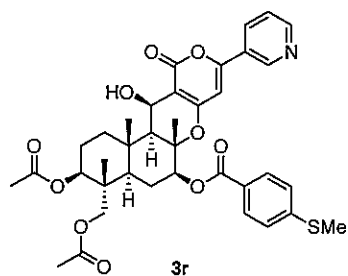


化合物 **3q** は、**3a** の合成法と同様に従い **2** (10.0 mg, 18.5  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **3q** (12.5 mg, 93%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +51.0$  (*c* 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3471, 3005, 2955, 1718, 1644, 1589, 1247  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.90 (d, 1H, H-2'',  $J = 2.1$  Hz), 8.59 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.5, 4.8$  Hz), 8.01-7.98 (m, 1H, H-4''), 7.90 (d, 2H, H-Ar,  $J = 8.2$  Hz), 7.56 (d, 2H, H-Ar,  $J = 8.2$  Hz), 7.33-7.20 (m, 1H, H-5''), 6.34 (s, 1H, H-5'), 5.18 (dd, 1H, H-7,  $J = 4.5, 10.8$  Hz), 4.96 (d, 1H, H-13,  $J = 2.1$  Hz), 4.75 (dd, 1H, H-1,  $J = 5.1, 11.1$  Hz), 3.76 (d, 1H, H-11a,  $J = 12.0$  Hz), 3.64 (d, 1H, H-11b,  $J = 12.0$  Hz), 2.91 (br s, 1H, OH-13), 2.15-1.35 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 2.06 (s, 3H, Ac), 1.98

(s, 3H, Ac), 1.77 (s, 3H, Me), 1.42 (s, 3H, Me), 0.84 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  170.9, 170.5, 164.8, 163.9, 162.1, 157.4, 151.6, 146.8, 132.9, 131.9, 131.2, 129.0, 128.4, 127.1, 123.6, 103.0, 99.3, 83.3, 78.6, 73.5, 64.9, 60.3, 54.8, 45.5, 40.4, 37.9, 36.2, 32.4, 30.9, 25.3, 22.7, 21.1, 20.9, 17.5, 16.5, 13.2; FAB-HRMS (*m*-NBA) calcd. for  $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{BrNO}_{10}$  724.1757 ( $\text{MH}^+$ ), found 724.1740 ( $\text{MH}^+$ ).

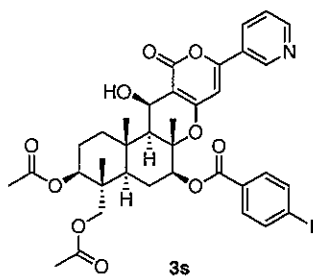
### 7-Deacetyl-7-*p*-methylthiobenzoyl pyripyropene A (3r)



化合物 **3r** は、**3a** の合成法と同様に従い **2** (10.0 mg, 18.5  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **3r** (12.7 mg, quant.) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +87.0$  (*c* 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3460, 3020, 2400, 1715, 1662, 1592, 1212  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.90 (d, 1H, H-2''), 8.59 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.8, 4.8$  Hz), 8.01-7.97 (m, 1H, H-4''), 7.93 (dd, 2H, H-Ar,  $J = 2.1, 6.9$  Hz), 7.93 (dd, 2H, H-Ar,  $J = 2.1, 6.9$  Hz), 7.33-7.28 (m, 1H, H-5''), 6.34 (s, 1H, H-5'), 5.18 (dd, 1H, H-7,  $J = 4.8, 10.8$  Hz), 4.96 (dd, 1H, H-13,  $J = 2.1, 3.6$  Hz), 4.74 (dd, 1H, H-1,  $J = 5.1, 11.1$  Hz), 3.78 (d, 1H, H-11a,  $J = 12.0$  Hz), 3.62 (d, 1H, H-11b,  $J = 12.0$  Hz), 2.90 (br d, 1H, OH-13,  $J = 2.1$  Hz), 2.47 (s, 3H, SMe), 2.15-1.42 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 2.06 (s, 3H, Ac), 2.05 (s, 3H, Ac), 1.77 (s, 3H, Me), 1.42 (s, 3H, Me), 0.84 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  171.0, 170.5, 165.2, 164.0, 162.2, 157.3, 151.5, 146.8, 146.0, 132.9, 130.0, 127.1, 126.1, 125.0, 123.6, 102.9, 99.4, 83.4, 78.1, 73.5, 64.9, 60.3, 54.8, 45.5, 40.4, 37.9, 36.2, 25.4, 22.7, 21.1, 20.9, 17.5, 16.5, 14.8, 13.2; FAB-HRMS (*m*-NBA) calcd. for  $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{NO}_{10}\text{S}$  692.2529 ( $\text{MH}^+$ ), found 692.2539 ( $\text{MH}^+$ ).

### 7-Deacetyl-7-*p*-iodobenzoyl pyripyropene A (3s)

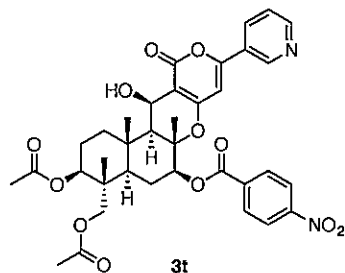


化合物 **3s** は、**3a** の合成法と同様に従い **2** (25.0 mg, 46.3  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **3s** (29.8 mg, 84%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +97.5$  (*c* 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3460, 3010, 2954, 1721, 1644, 1584, 1248  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.97 (d, 1H, H-2''), 8.67 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.8, 4.8$  Hz), 8.08-8.04 (m, 1H, H-4''), 7.88-7.79 (m, 4H, H-Ar), 7.40-7.35 (m, 1H, H-5''), 6.41 (s, 1H, H-5''), 5.25 (dd, 1H, H-7,  $J = 4.8, 10.5$  Hz), 5.03 (d, 1H, H-13,  $J = 3.9$  Hz), 4.82 (dd, 1H, H-1,  $J = 4.8, 11.1$  Hz), 3.84 (d, 1H, H-11a,  $J = 12.0$  Hz), 3.71 (d, 1H, H-11b,  $J = 12.0$  Hz), 3.02 (br s, 1H, OH-13), 2.22-1.46 (m, 8H, H-2', 3', 5', 8', 9'), 2.13 (s, 3H, Ac), 2.05 (s, 3H, Ac), 1.84 (s, 3H, Me),

1.49 (s, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  170.9, 170.5, 165.0, 163.9, 162.1, 157.3, 151.4, 146.7, 137.9, 133.0, 131.1, 129.6, 123.6, 112.5, 103.0, 101.2, 99.3, 83.3, 78.6, 73.5, 64.8, 60.2, 54.7, 45.4, 40.4, 37.9, 36.1, 25.3, 22.7, 21.1, 20.8, 17.5, 16.5, 13.2; FAB-HRMS (*m*-NBA) calcd. for  $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{INO}_{10}$  772.1614 ( $\text{MH}^+$ ), found 772.1619 ( $\text{MH}^+$ ).

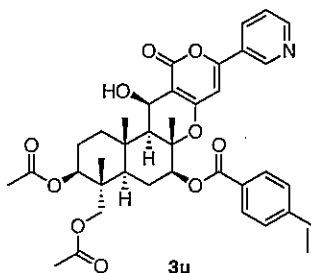
### 7-Deacetyl-7-*p*-nitrobenzoyl pyripyropene A (3t)



化合物 **3t** は、**3a** の合成法と同様に従い **2** (10.0 mg, 18.5  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **3t** (11.1 mg, 87%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +68.1$  (*c* 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 1433, 3020, 2400, 1723, 1707, 1216  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.95 (d, 1H, H-2'',  $J = 1.5$  Hz), 8.59 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.5$ , 5.1 Hz), 8.29-8.19 (m, 4H, H-Ar), 8.02-7.98 (m, 1H, H-4''), 7.34-7.30 (m, 1H, H-5''), 6.34 (s, 1H, H-5'), 5.22 (dd, 1H, H-7,  $J = 5.4$ , 11.7 Hz), 4.97 (d, 1H, H-13,  $J = 3.9$  Hz), 4.76 (dd, 1H, H-1,  $J = 5.1$ , 11.4 Hz), 3.75 (d, 1H, H-11a,  $J = 12.0$  Hz), 3.66 (d, 1H, H-11b,  $J = 12.0$  Hz), 2.94 (br s, 1H, OH-13), 2.16-1.42 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 2.07 (s, 3H, Ac), 1.99 (s, 3H, Ac), 1.80 (s, 3H, Me), 1.44 (s, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  170.9, 170.5, 163.6, 161.9, 160.3, 157.2, 150.7, 148.7, 135.4, 133.1, 130.9, 123.7, 99.7, 83.3, 79.4, 73.5, 64.9, 60.2, 54.8, 49.7, 45.5, 40.4, 37.9, 36.2, 33.1, 29.7, 25.3, 22.7, 21.1, 20.8, 18.4, 17.5, 16.6, 13.3; FAB-HRMS (*m*-NBA) calcd. for  $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_{12}$  691.2503 ( $\text{MH}^+$ ), found 691.2510 ( $\text{MH}^+$ ).

### 7-Deacetyl-7-*p*-vinylbenzoyl pyripyropene A (3u)

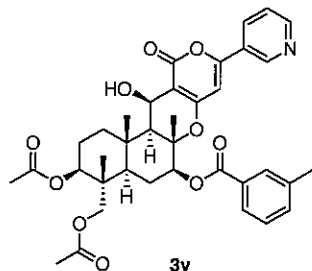


化合物 **3u** は、**3a** の合成法と同様に従い **2** (15.0 mg, 27.7  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **3t** (16.1 mg, 87%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +81.5$  (*c* 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3457, 3012, 2934, 2855, 1703, 1644, 1607, 1247  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.97 (d, 1H, H-2'',  $J = 1.8$  Hz), 8.66 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.5$ , 4.8 Hz), 8.08-8.04 (m, 3H, H-4'', Ar $\times$ 2), 7.51 (d, 2H, H-Ar,  $J = 8.4$  Hz), 7.39-7.35 (m, 1H, H-5''), 6.78 (dd, 1H, H-vinyl,  $J = 11.1$ , 17.7 Hz), 6.42 (s, 1H, H-5'), 5.89 (d, 1H, H-vinyl,  $J = 17.7$  Hz), 5.41 (d, 1H, H-vinyl,  $J = 11.1$  Hz), 5.27 (dd, 1H, H-7,  $J = 5.4$ , 11.1 Hz), 5.04 (d, 1H, H-13,  $J = 4.2$  Hz), 4.82 (dd, 1H, H-1,  $J = 5.4$ , 11.4 Hz), 3.85 (d, 1H, H-11a,  $J = 12.0$  Hz), 3.68 (d, 1H, H-11b,  $J = 12.0$  Hz), 3.00 (br s, 1H, OH-13), 2.22-1.43 (m, 8H, H-2', 3', 5', 8', 9'), 2.13 (s, 3H, Ac), 2.05 (s, 3H, Ac), 1.84 (s, 3H, Me), 1.50 (s, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)

$\delta$  170.9, 170.5, 165.2, 164.0, 162.2, 157.4, 151.5, 146.8, 142.3, 135.9, 132.9, 130.0, 129.2, 127.1, 126.2, 123.6, 116.8, 102.9, 99.4, 83.4, 78.2, 73.5, 64.9, 60.3, 54.8, 45.5, 40.4, 37.9, 36.2, 33.9, 25.6, 25.3, 22.7, 21.1, 20.9, 17.5, 16.5, 13.2; FAB-HRMS (*m*-NBA) calcd. for  $C_{38}H_{42}NO_{10}$  672.2809 ( $MH^+$ ), found 672.2796( $MH^+$ ).

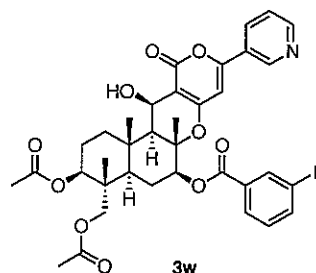
#### 7-Deacetyl-7-*m*-methylbenzoyl pyripyropene A (3v)



化合物 **3v** は、**3a** の合成法と同様に従い **2** (15.0 mg, 27.7  $\mu$ mol) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70:1  $CH_2Cl_2/MeOH$ ) にて精製し、白色非晶質 **3v** (15.3 mg, 84%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +66.5$  (*c* 1.0,  $CHCl_3$ ); IR (KBr) 3447, 2956, 1717, 1643, 1245  $cm^{-1}$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.97 (d, 1H, H-2'',  $J = 1.5$  Hz), 8.66 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.8, 4.8$  Hz), 8.08-8.04 (m, 1H, H-4''), 7.92-7.90 (m, 2H, Ar), 7.41-7.35 (m, 3H, H-5'', Ar), 6.42 (s, 1H, H-5'), 5.28 (dd, 1H, H-7,  $J = 5.4, 11.4$  Hz), 5.03 (d, 1H, H-13,  $J = 4.2$  Hz), 4.82 (dd, 1H, H-1,  $J = 5.1, 11.4$  Hz), 3.84 (d, 1H, H-11a,  $J = 12.0$  Hz), 3.69 (d, 1H, H-11b,  $J = 12.0$  Hz), 3.00 (br s, 1H, OH-13), 2.44 (s, 3H, Ar-Me), 2.22-1.44 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 2.13 (s, 3H, Ac), 2.05 (s, 3H, Ac), 1.86 (s, 3H, Me), 1.50 (s, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me);  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 150 MHz)  $\delta$  170.9, 170.5, 165.6, 164.0, 162.2, 157.4, 151.6, 146.8, 138.3, 134.0, 132.9, 130.3, 130.1, 128.4, 127.1, 126.8, 123.6, 102.9, 99.4, 83.5, 78.1, 73.5, 64.9, 60.3, 54.8, 45.5, 40.4, 37.9, 36.2, 25.3, 22.7, 21.3, 21.1, 20.9, 17.5, 16.6, 13.2; FAB-HRMS (*m*-NBA) calcd. for  $C_{37}H_{42}NO_{10}$  660.2809 ( $MH^+$ ), found 660.2816 ( $MH^+$ ).

#### 7-Deacetyl-7-*m*-iodobenzoyl pyripyropene A (3w)

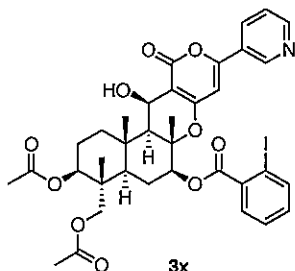


化合物 **3w** は、**3a** の合成法と同様に従い **2** (25.0 mg, 46.3  $\mu$ mol) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70:1  $CH_2Cl_2/MeOH$ ) にて精製し、白色非晶質 **3w** (24.1 mg, 68%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +47.6$  (*c* 1.0,  $CHCl_3$ ); IR (KBr) 3446, 3007, 2954, 2116, 1720, 1643, 1580, 1220  $cm^{-1}$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.98 (d, 1H, H-2'',  $J = 1.8$  Hz), 8.67 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.8, 4.8$  Hz), 8.43 (dd, 1H, H-4''  $J = 1.5, 1.8$  Hz), 8.09-8.05 (m, 3H, H-5'', Ar $\times$ 2), 7.96-7.92 (m, 1H, H-Ar), 7.40-7.22 (m, 1H, H-5'), 7.24 (s, 1H, H-Ar), 6.43 (s, 1H, H-5'), 5.26 (dd, 1H, H-7,  $J = 5.1, 11.1$  Hz), 5.03 (d, 1H, H-13,  $J = 4.2$  Hz), 4.82 (dd, 1H, H-1,  $J = 5.1, 11.4$  Hz), 3.83 (d, 1H, H-11a,  $J = 12.0$  Hz), 3.70 (d, 1H, H-11b,  $J = 12.0$  Hz), 3.00 (br s, 1H, OH-13), 2.22-1.343 (m, 8H, H-2', 3', 5', 8', 9'), 2.13 (s, 3H, Ac), 2.05 (s, 3H, Ac), 1.84 (s, 3H, Me), 1.50 (s, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me);  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 150 MHz)  $\delta$  178.9, 170.5, 164.0, 163.9, 162.1, 158.0, 157.2, 151.2, 146.5,

142.1, 138.6, 133.2, 132.0, 130.2, 128.9, 103.0, 99.5, 93.9, 83.3, 78.7, 73.5, 64.8, 60.2, 54.8, 45.5, 40.4, 37.9, 36.2, 29.2, 25.3, 22.7, 21.1, 20.8, 17.5, 16.5, 13.2; FAB-HRMS (*m*-NBA) calcd. for C<sub>36</sub>H<sub>39</sub>INO<sub>10</sub> 772.1613 (MH<sup>+</sup>), found 772.1619 (MH<sup>+</sup>).

### 7-Deacetyl-7-*o*-iodobenzoyl pyripyropene A (3x)

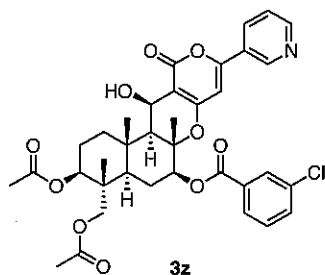


化合物 **3x** は、**3a** の合成法と同様に従い **2** (25.0 mg, 46.3 μmol) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) にて精製し、白色非晶質 **3x** (27.3 mg, 77%) を得た。

[α]<sub>D</sub><sup>24</sup> +64.6 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 3445, 3005, 2933, 2855, 1721,

1643, 1580, 1200 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8.97 (d, 1H, H-2'', *J* = 0.9 Hz), 8.67 (dd, 1H, H-6'', *J* = 1.8, 4.8 Hz), 8.43 (dd, 1H, H-Ar, *J* = 1.5, 1.8 Hz), 8.09-8.05 (m, 2H, H-4'', Ar), 7.96-7.92 (m, 1H, H-Ar), 7.40-7.36 (m, 1H, H-5''), 7.28-7.22 (m, 1H, H-Ar), 6.42 (s, 1H, H-5'), 5.26 (dd, 1H, H-7, *J* = 5.1, 11.1 Hz), 5.04-5.02 (m, 1H, H-13), 4.81 (dd, 1H, H-1, *J* = 5.1, 11.1 Hz), 3.83 (d, 1H, H-11a, *J* = 12.0 Hz), 3.71 (d, 1H, H-11b, *J* = 12.0 Hz), 2.92 (br d, 1H, OH-13, *J* = 1.8 Hz), 2.22-1.38 (m, 8H, H-2', 3', 5', 8', 9'), 2.12 (s, 3H, Ac), 2.05 (s, 3H, Ac), 1.58 (s, 3H, Me), 1.49 (s, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz) δ 170.9, 170.5, 164.0, 163.9, 162.1, 157.3, 151.5, 146.7, 142.1, 138.6, 132.9, 132.0, 130.1, 128.8, 123.6, 103.0, 99.3, 93.9, 83.3, 78.7, 73.5, 64.8, 60.2, 54.7, 45.4, 40.4, 37.9, 36.1, 25.3, 24.9, 22.67, 21.1, 20.8, 17.5, 16.5, 13.2; FAB-HRMS (*m*-NBA) calcd. for C<sub>36</sub>H<sub>39</sub>INO<sub>10</sub> 772.1613 (MH<sup>+</sup>), found 772.1619 (MH<sup>+</sup>).

### 7-Deacetyl-7-*m*-chlorobenzoyl pyripyropene A (3z)



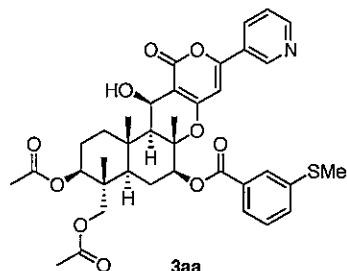
化合物 **3z** は、**3a** の合成法と同様に従い **2** (15.0 mg, 27.7 μmol) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) にて精製し、白色非晶質 **3z** (15.1 mg, 80%) を得た。

[α]<sub>D</sub><sup>24</sup> +70.3 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 3446, 2953, 1721, 1644, 1578,

1251 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8.97 (d, 1H, H-2'', *J* = 1.5 Hz), 8.67 (dd, 1H, H-6'', *J* = 1.5, 4.8 Hz), 8.09-8.05 (m, 2H, H-4'', Ar), 8.02-7.98 (m, 1H, Ar), 7.61-7.57 (m, 1H, Ar), 7.45 (d, 1H, H-Ar, *J* = 7.8 Hz), 7.42-7.36 (m, 1H, H-5'), 6.43 (s, 1H, H-5'), 5.27 (dd, 1H, H-7, *J* = 5.1, 11.1 Hz), 5.04 (d, 1H, H-13, *J* = 4.2 Hz), 4.82 (dd, 1H, H-1, *J* = 5.1, 11.1 Hz), 3.84 (d, 1H, H-11a, *J* = 12.0 Hz), 3.71 (d, 1H, H-11b, *J* = 12.0 Hz), 3.00 (br s, 1H, OH-13), 2.22-1.49 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 2.13 (s, 3H, Ac), 2.05 (s, 3H, Ac), 1.85 (s, 3H, Me), 1.50 (s, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz) δ 170.9, 170.5, 164.3, 163.9, 162.1, 157.4, 151.6, 146.8, 134.7, 133.3, 133.0, 131.9, 129.8,

129.8, 127.9, 127.1, 123.6, 103.0, 99.3, 83.3, 78.8, 73.5, 64.9, 60.2, 54.8, 45.5, 40.4, 37.9, 36.2, 25.3, 22.7, 21.1, 20.8, 17.5, 16.6, 13.2; FAB-HRMS (*m*-NBA) calcd. for C<sub>36</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>10</sub>Cl 680.2262 (MH<sup>+</sup>), found 680.2269 (MH<sup>+</sup>).

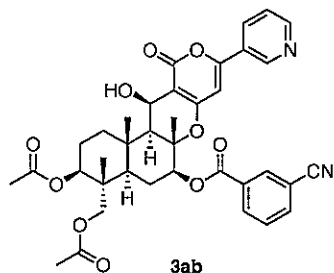
#### 7-Deacetyl-7-*m*-methylthiobenzoyl pyripyropene A (3aa)



化合物 **3aa** は、**3a** の合成法と同様に従い **2** (10.0 mg, 18.5 μmol) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) にて精製し、白色非晶質 **3aa** (11.1 mg, 87%) を得た。

[α]<sub>D</sub><sup>24</sup> +58.5 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 3449, 3019, 1716, 1708, 1216 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8.91 (d, 1H, H-2'', *J* = 2.1 Hz), 8.60 (dd, 1H, H-6'', *J* = 1.5, 5.1 Hz), 8.02-7.98 (m, 1H, H-4''), 7.91-7.90 (m, 1H, H-Ar), 7.81-7.77 (m, 1H, H-Ar), 7.43-7.29 (m, 3H, H-5'', Ar), 6.36 (s, 1H, H-5'), 5.20 (dd, 1H, H-7, *J* = 5.4, 11.4 Hz), 4.97 (d, 1H, H-13, *J* = 4.2 Hz), 4.75 (dd, 1H, H-1, *J* = 5.1, 11.1 Hz), 3.78 (d, 1H, H-11a, *J* = 12.0 Hz), 3.63 (d, 1H, H-11b, *J* = 12.0 Hz), 2.92 (br s, 1H, OH-13), 2.48 (s, 3H, SMe), 2.15-1.41 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 2.06 (s, 3H, Ac), 1.98 (s, 3H, Ac), 1.78 (s, 3H, Me), 1.43 (s, 3H, Me), 0.84 (s, 3H, Me); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz) δ 170.91, 170.5, 165.1, 164.0, 162.2, 157.4, 151.6, 146.8, 139.6, 132.9, 131.0, 130.8, 128.9, 127.3, 127.1, 126.2, 123.6, 102.9, 99.4, 83.4, 78.5, 73.5, 64.9, 60.3, 54.8, 45.5, 40.4, 37.9, 36.2, 25.3, 22.7, 21.1, 20.9, 17.5, 16.6, 15.7, 13.2; FAB-HRMS (*m*-NBA) calcd. for C<sub>37</sub>H<sub>42</sub>NO<sub>10</sub>S 692.2529 (MH<sup>+</sup>), found 692.2545 (MH<sup>+</sup>).

#### 7-Deacetyl-7-*m*-cyanobenzoyl pyripyropene A (3ab)



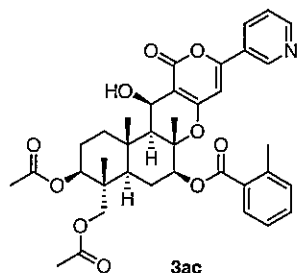
化合物 **3ab** は、**3a** の合成法と同様に従い **2** (15.0 mg, 27.7 μmol) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) にて精製し、白色非晶質 **3ab** (14.4 mg, 78%) を得た。

[α]<sub>D</sub><sup>24</sup> +56.6 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 3462, 3008, 2954, 2234, 1725, 1644, 1580, 1187 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8.90 (dd, 1H, H-2'', *J* = 1.5, 2.4 Hz), 8.60 (dd, 1H, H-6'', *J* = 1.5, 4.8 Hz), 8.31-8.25 (m, 2H, H-Ar), 8.03-7.99 (m, 1H, H-4''), 7.84-7.81 (m, 1H, H-Ar), 7.61-7.55 (m, 1H, H-Ar), 7.34-7.30 (m, 1H, H-5''), 6.34 (s, 1H, H-5'), 5.20 (dd, 1H, H-7, *J* = 5.4, 11.7 Hz), 4.97 (d, 1H, H-13, *J* = 4.2 Hz), 4.75 (dd, 1H, H-1, *J* = 5.1, 11.4 Hz), 3.74 (d, 1H, H-11a, *J* = 12.0 Hz), 3.65 (d, 1H, H-11b, *J* = 12.0 Hz), 3.00 (br s, 1H, OH-13), 2.16-1.36 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 2.06 (s, 3H, Ac), 1.98 (s, 3H, Ac), 1.79 (s, 3H, Me), 1.44 (s, 3H, Me), 0.84 (s, 3H, Me); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz) δ 170.9, 170.5, 163.9, 163.5, 162.0, 157.4, 151.5, 146.7, 136.3, 133.8, 133.3,



133.1, 131.4, 129.6, 127.1, 123.7, 117.8, 113.1, 103.0, 99.3, 83.2, 79.3, 73.5, 64.8, 60.1, 54.8, 45.5, 40.4, 37.9, 36.1, 25.3, 22.7, 21.1, 20.8, 17.5, 16.6, 13.2; FAB-HRMS (*m*-NBA) calcd. for  $C_{37}H_{39}N_2O_{10}$  671.2605 ( $MH^+$ ), found 671.2621 ( $MH^+$ ).

### 7-Deacetyl-7-*o*-methylbenzoyl pyripyropene A (3ac)

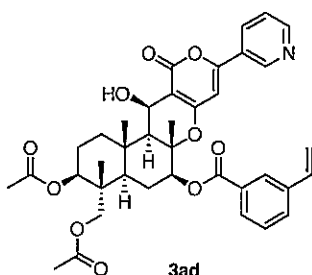


化合物 **3ac** は、**3a** の合成法と同様に従い **2** (15.0 mg, 27.7  $\mu$ mol) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70:1  $CH_2Cl_2/MeOH$ ) にて精製し、白色非晶質 **3ac** (12.7 mg, 70%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +69.9$  (*c* 1.0,  $CHCl_3$ ); IR (KBr) 3448, 3004, 1720, 1698, 1644,

1216  $cm^{-1}$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.98 (d, 1H, H-2'',  $J = 2.1$  Hz), 8.67 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.5$ , 4.8 Hz), 8.09-8.05 (m, 1H, H-4''), 8.00 (dd, 1H, H-Ar,  $J = 1.8$ , 8.7 Hz), 7.45-7.27 (m, 2H, H-5'', Ar), 7.32-7.27 (m, 2H, H-Ar), 6.42 (s, 1H, H-5'), 5.25 (dd, 1H, H-7,  $J = 4.5$ , 10.2 Hz), 5.04 (d, 1H, H-13,  $J = 4.2$  Hz), 4.83 (dd, 1H, H-1,  $J = 5.4$ , 11.4 Hz), 3.84 (d, 1H, H-11a,  $J = 12.0$  Hz), 3.72 (d, 1H, H-11b,  $J = 12.0$  Hz), 3.00 (br s, 1H, OH-13), 2.67 (s, 3H, Ar-Me), 2.22-1.44 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 2.14 (s, 3H, Ac), 2.05 (s, 3H, Ac), 1.83 (s, 3H, Me), 1.49 (s, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me);  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 150 MHz)  $\delta$  171.0, 170.5, 166.3, 163.9, 162.2, 157.8, 155.7, 140.5, 133.3, 132.3, 131.9, 130.6, 129.5, 125.8, 115.8, 113.2, 103.1, 99.5, 83.4, 78.2, 73.6, 65.0, 60.3, 54.9, 45.6, 40.4, 38.0, 36.2, 29.4, 25.4, 22.7, 22.0, 21.1, 20.9, 17.5, 16.7, 13.3; FAB-HRMS (*m*-NBA) calcd. for  $C_{37}H_{42}NO_{10}$  660.2809 ( $MH^+$ ), found 660.2820 ( $MH^+$ ).

### 7-Deacetyl-7-*m*-vinylbenzoyl pyripyropene A (3ad)



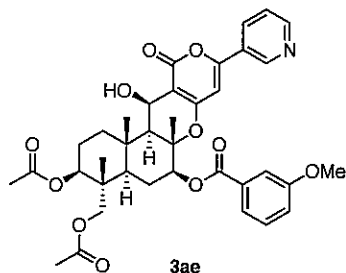
化合物 **3ad** は、**3a** の合成法と同様に従い **2** (15.0 mg, 27.7  $\mu$ mol) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70:1  $CH_2Cl_2/MeOH$ ) にて精製し、白色非晶質 **3ad** (16.3 mg, 88%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +92.6$  (*c* 1.0,  $CHCl_3$ ); IR (KBr) 3460, 3008, 2954, 1719, 1644,

1246  $cm^{-1}$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.97 (d, 1H, H-2'',  $J = 2.1$  Hz), 8.66 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.2$ , 4.5 Hz), 8.14 (dd, 1H, H-Ar,  $J = 1.2$ , 1.8 Hz), 8.08-8.04 (m, 1H, H-4''), 7.99 (dd, 1H, H-Ar,  $J = 1.2$ , 7.5 Hz), 7.65 (d, 1H, H-Ar,  $J = 8.1$  Hz), 7.46 (t, 1H, H-Ar,  $J = 8.1$  Hz), 7.37 (dd, 1H, H-5'',  $J = 4.5$ , 8.1 Hz), 6.78 (dd, 1H, H-vinyl,  $J = 10.8$ , 17.7 Hz), 6.43 (s, 1H, H-5'), 5.85 (d, 1H, H-vinyl,  $J = 17.7$  Hz), 5.36 (d, 1H, H-vinyl,  $J = 10.8$  Hz), 5.28 (dd, 1H, H-7,  $J = 4.8$ , 11.4 Hz), 5.04 (d, 1H, H-13,  $J = 4.2$  Hz), 4.82 (dd, 1H, H-1,  $J = 5.1$ , 11.4 Hz), 3.85 (d, 1H, H-11a,  $J = 11.7$  Hz), 3.70 (d, 1H, H-11b,  $J = 11.7$  Hz), 3.00 (br s, 1H, OH-13), 2.23-1.44 (m, 8H, H-2', 3', 5', 8', 9'), 2.14 (s, 3H, Ac), 2.05 (s,

3H, Ac), 1.87 (s, 3H, Me), 1.50 (s, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  171.1, 170.7, 165.5, 164.1, 162.3, 157.4, 151.5, 146.8, 138.1, 135.9, 133.2, 130.9, 130.6, 129.0, 128.9, 127.7, 127.3, 115.5, 103.1, 99.6, 83.6, 78.5, 73.7, 65.0, 60.4, 54.9, 45.6, 40.5, 38.0, 36.3, 29.8, 25.5, 22.8, 21.3, 21.0, 17.7, 16.7, 13.4; FAB-HRMS (*m*-NBA) calcd. for  $\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{NO}_{10}$  672.2809 ( $\text{MH}^+$ ), found 672.2823 ( $\text{MH}^+$ ).

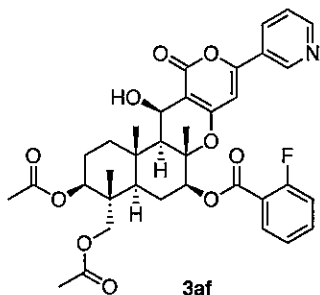
#### 7-Deacetyl-7-*m*-methoxybenzoyl pyripyropene A (3ae)



化合物 **3ae** は、**3a** の合成法と同様に従い **2** (15.0 mg, 27.7  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **3ae** (17.5 mg, 94%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +50.5$  (*c* 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3458, 3014, 2961, 1698, 1644, 1588, 1185  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.97 (d, 1H, H-2'',  $J = 1.8$  Hz), 8.66 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.5, 4.8$  Hz), 8.08-8.04 (m, 1H, H-4''), 7.72-7.69 (m, 1H, H-Ar), 7.63 (dd, 1H, H-Ar,  $J = 1.5, 2.4$  Hz), 7.43-7.35 (m, 2H, H-5'', Ar), 7.17-7.13 (m, 1H, H-Ar), 6.43 (s, 1H, H-5'), 5.26 (dd, 1H, H-7,  $J = 5.1, 11.1$  Hz), 5.03 (d, 1H, H-13,  $J = 4.2$  Hz), 4.82 (dd, 1H, H-1,  $J = 5.1, 11.1$  Hz), 3.87 (s, 3H, OMe), 3.75 (d, 1H, H-11a,  $J = 12.0$  Hz), 3.54 (d, 1H, H-11b,  $J = 12.0$  Hz), 3.01 (br s, 1H, OH-13), 2.22-1.46 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 2.13 (s, 3H, Ac), 2.05 (s, 3H, Ac), 1.85 (s, 3H, Me), 1.50 (s, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  170.9, 170.5, 165.3, 163.9, 162.2, 159.6, 157.3, 151.4, 146.7, 133.0, 131.4, 123.8, 122.0, 119.5, 114.5, 103.0, 99.4, 83.4, 78.4, 73.5, 64.9, 60.2, 55.5, 54.8, 45.4, 40.4, 37.9, 37.2, 36.2, 29.8, 25.3, 22.7, 21.1, 20.9, 17.5, 16.5, 13.2; FAB-HRMS (*m*-NBA) calcd. for  $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{NO}_{11}$  676.2756 ( $\text{MH}^+$ ), found 676.2756 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 7-Deacetyl-7-*o*-fluorobenzoyl pyripyropene A (3af)

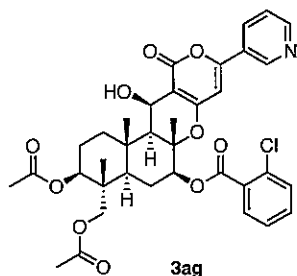


化合物 **3af** は、**3a** の合成法と同様に従い **2** (10.0 mg, 18.5  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **3af** (12.2 mg, 99%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +57.6$  (*c* 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3442, 3019, 2068, 1697, 1644, 1210  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.98 (d, 1H, H-2'',  $J = 1.8$  Hz), 8.67-8.66 (m, 1H, H-6''), 8.10-8.00 (m, 2H, H-4'', Ar), 7.58-7.55 (m, 1H, H-Ar), 7.38 (dd, 1H, H-5'',  $J = 4.8, 8.1$  Hz), 7.28-7.14 (m, 2H, H-Ar), 6.45 (s, 1H, H-5'), 5.27 (dd, 1H, H-7,  $J = 5.4, 11.7$  Hz), 5.02 (d, 1H, H-13,  $J = 4.2$  Hz), 4.81 (dd, 1H, H-1,  $J = 5.1, 11.4$  Hz), 3.85 (d, 1H, H-11a,  $J = 12.0$  Hz), 3.68 (d, 1H, H-11b,  $J = 12.0$  Hz), 2.98 (br s, 1H, OH-13), 2.21-1.41 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 2.12 (s, 3H, Ac), 2.04 (s, 3H,

Ac), 1.82 (s, 3H, Me), 1.48 (s, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  170.9, 170.5, 163.7, 162.1, 161.2, 156.5, 149.9, 145.5, 134.9 ( $J = 8.1$  Hz), 134.3, 132.4, 124.2, 124.1, 118.6, 117.2, 117.1, 103.3, 100.0, 83.5, 78.8, 73.5, 64.9, 60.2, 54.7, 45.5, 40.4, 37.9, 36.2, 29.7, 25.3, 22.7, 21.1, 20.9, 17.5, 16.5, 13.2; FAB-HRMS ( $m$ -NBA) calcd. for  $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{FNO}_{10}$  664.2558 ( $\text{MH}^+$ ), found 664.2581 ( $\text{MH}^+$ ).

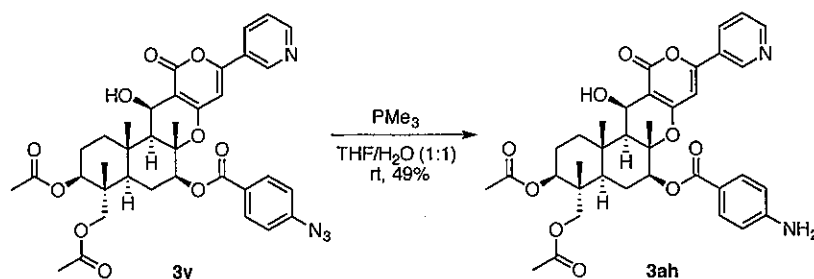
#### 7-Deacetyl-7-*o*-chlorobenzoyl pyripyropene A (3ag)



化合物 **3ag** は、**3a** の合成法と同様に従い **2** (15 mg, 27.7  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (70:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **3ag** (15.3 mg, 81%) を得た。

$[\alpha]^{24}_{\text{D}} +66.6$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3457, 2954, 1727, 1644, 1580, 1160  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  9.02 (dd, 1H, H-2'',  $J = 0.6, 2.4$  Hz), 8.68 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.8, 5.1$  Hz), 8.11-8.07 (m, 1H, H-4''), 7.94-7.91 (m, 1H, Ar), 7.52-7.35 (m, 4H, H-5'', Ar), 6.45 (s, 1H, H-5'), 5.28 (dd, 1H, H-7,  $J = 5.4, 11.4$  Hz), 5.03 (d, 1H, H-13,  $J = 4.5$  Hz), 4.82 (dd, 1H, H-1,  $J = 5.1, 11.4$  Hz), 3.87 (d, 1H, H-11a,  $J = 12.0$  Hz), 3.71 (d, 1H, H-11b,  $J = 12.0$  Hz), 2.56 (br s, 1H, OH-13), 2.22-1.49 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 2.13 (s, 3H, Ac), 2.05 (s, 3H, Ac), 1.82 (s, 3H, Me), 1.49 (s, 3H, Me), 0.92 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  170.9, 170.5, 164.8, 164.0, 162.2, 157.4, 154.3, 151.5, 146.8, 133.8, 133.0, 132.8, 131.6, 131.3, 130.0, 127.1, 126.7, 123.6, 103.0, 99.4, 83.2, 73.5, 64.9, 60.2, 54.8, 45.6, 40.4, 37.9, 36.2, 25.2, 22.7, 21.1, 20.9, 17.5, 16.7, 13.3; FAB-HRMS ( $m$ -NBA) calcd. for  $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{NO}_{10}\text{Cl}$  680.2262 ( $\text{MH}^+$ ), found 680.2278 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 7-Deacetyl-7-*p*-aminobenzoyl pyripyropene A (3ah)

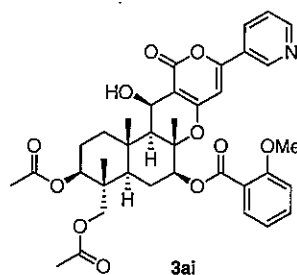


化合物 **3y** (13.0 mg, 24.0  $\mu\text{mol}$ ) の THF/ $\text{H}_2\text{O}$  溶液 (0.5 mL, 1:1) に  $\text{Me}_3\text{P}$  (1.0 M sol. in toluene, 29  $\mu\text{L}$ , 28.8  $\mu\text{mol}$ ) を加え、室温で 5 分攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣を中性フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (50:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **3ah** (7.8 mg, 49%) を得た。

$[\alpha]^{24}_{\text{D}} +92.9$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3448, 3020, 2952, 1696, 1671, 1638, 1215  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.97 (dd, 1H, H-2'',  $J = 0.6, 2.1$  Hz), 8.66 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.5, 4.8$  Hz),

8.08-8.04 (m, 1H, H-4''), 7.92 (d, 2H, H-Ar,  $J = 8.8$  Hz), 7.40-7.35 (m, 1H, H-5''), 6.69 (d, 2H, H-Ar,  $J = 8.8$  Hz), 6.43 (s, 1H, H-5'), 5.24 (dd, 1H, H-7,  $J = 4.2, 10.2$  Hz), 5.02 (dd, 1H, H-13,  $J = 1.5, 3.9$  Hz), 4.80 (dd, 1H, H-1,  $J = 5.4, 11.4$  Hz), 4.12 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.86 (d, 1H, H-11a,  $J = 12.0$  Hz), 3.67 (d, 1H, H-11b,  $J = 12.0$  Hz), 2.92 (br s, 1H, OH-13), 2.21-1.41 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 2.12 (s, 3H, Ac), 2.05 (s, 3H, Ac), 1.85 (s, 3H, Me), 1.48 (s, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz)  $\delta$  171.0, 170.5, 165.4, 164.1, 162.3, 157.3, 151.5, 151.1, 146.8, 132.9, 131.8, 127.1, 123.6, 119.5, 113.8, 102.9, 99.5, 83.6, 73.6, 64.9, 60.3, 59.0, 54.8, 45.6, 45.5, 40.4, 40.2, 37.9, 36.2, 25.5, 22.7, 21.1, 20.9, 17.5, 16.6, 13.2; FAB-HRMS (*m*-NBA) calcd. for C<sub>36</sub>H<sub>41</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub> 661.2761 (MH<sup>+</sup>), found 661.2781 (MH<sup>+</sup>).

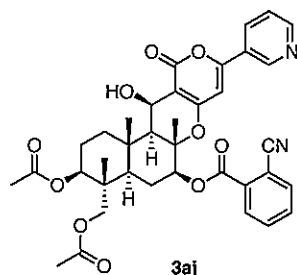
#### 7-Deacetyl-7-*o*-methoxybenzoyl pyripyropene A (3ai)



化合物 **3ai** は、**3a** の合成法と同様に従い **2** (15.0 mg, 27.7  $\mu$ mol) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) にて精製し、白色非晶質 **3ai** (17.1 mg, 91%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +42.9$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 3457, 3028, 2006, 1724, 1644, 1600, 1187 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  8.98 (d, 1H, H-2'',  $J = 2.1$  Hz), 8.67 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.2, 4.5$  Hz), 8.09-8.05 (m, 1H, H-4''), 7.93 (dd, 1H, H-Ar,  $J = 1.8, 7.8$  Hz), 7.41-7.27 (m, 1H, H-5''), 7.06-7.01 (m, 2H, H-Ar), 6.45 (s, 1H, H-5'), 5.28 (dd, 1H, H-7,  $J = 4.8, 11.1$  Hz), 5.03 (d, 1H, H-13,  $J = 4.2$  Hz), 4.81 (dd, 1H, H-1,  $J = 5.1, 11.1$  Hz), 3.94 (s, 3H, OMe), 3.90 (d, 1H, H-11a,  $J = 11.7$  Hz), 3.64 (d, 1H, H-11b,  $J = 11.7$  Hz), 2.92 (br s, 1H, OH-13), 2.22-1.46 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 2.12 (s, 3H, Ac), 2.05 (s, 3H, Ac), 1.84 (s, 3H, Me), 1.49 (s, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz)  $\delta$  171.0, 170.5, 164.9, 164.0, 162.3, 159.6, 157.2, 151.4, 146.7, 134.0, 133.0, 132.0, 123.7, 120.2, 119.5, 112.1, 102.9, 99.5, 83.5, 78.1, 73.5, 64.9, 60.3, 55.9, 54.7, 45.5, 40.4, 37.9, 36.1, 25.8, 22.7, 21.1, 20.9, 17.5, 17.4, 15.7, 13.2; FAB-HRMS (*m*-NBA) calcd. for C<sub>37</sub>H<sub>42</sub>NO<sub>11</sub> 676.2758 (MH<sup>+</sup>), found 676.2756 (MH<sup>+</sup>).

#### 7-Deacetyl-7-*o*-cyanobenzoyl pyripyropene A (3aj)

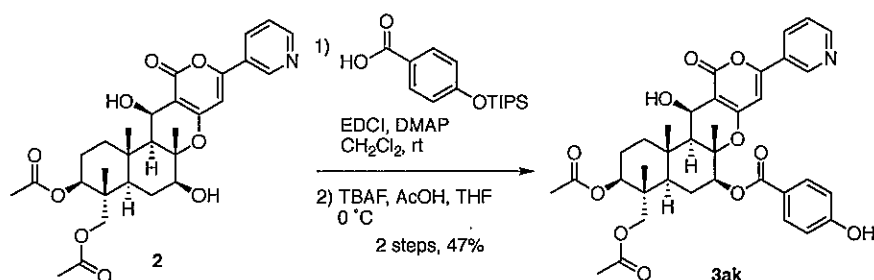


化合物 **3aj** は、**3a** の合成法と同様に従い **2** (15.0 mg, 27.7  $\mu$ mol) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) にて精製し、白色非晶質 **3aj** (14.5 mg, 78%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +40.7$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 3446, 3005, 2955, 2230, 1725, 1644, 1579, 1248 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  8.99 (d, 1H, H-2'',  $J = 2.4$  Hz), 8.68 (dd, 1H,

H-6'',  $J = 1.5, 6.3$  Hz), 8.23-8.20 (m, 1H, H-Ar), 8.11-8.07 (m, 1H, H-4''), 7.88-7.85 (m, 1H, H-Ar), 7.77-7.71 (m, 2H, H-Ar), 7.42-7.27 (m, 1H, H-5''), 6.47 (s, 1H, H-5'), 5.37 (dd, 1H, H-7,  $J = 5.4, 11.1$  Hz), 5.04 (d, 1H, H-13,  $J = 3.9$  Hz), 4.82 (dd, 1H, H-1,  $J = 5.1, 11.4$  Hz), 3.86 (d, 1H, H-11a,  $J = 12.0$  Hz), 3.71 (d, 1H, H-11b,  $J = 12.0$  Hz), 2.75 (br s, 1H, OH-13), 2.23-1.50 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 2.13 (s, 3H, Ac), 2.05 (s, 3H, Ac), 1.88 (s, 3H, Me), 1.50 (s, 3H, Me), 0.92 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  170.9, 170.5, 163.9, 163.3, 162.1, 157.3, 151.4, 146.7, 134.9, 133.1, 132.9, 132.6, 131.4, 127.2, 126.6, 123.7, 117.6, 112.9, 103.0, 99.4, 83.2, 80.1, 73.5, 64.8, 60.2, 54.8, 45.7, 40.4, 37.9, 36.1, 25.2, 22.7, 21.1, 20.9, 17.5, 16.8, 13.3; FAB-HRMS ( $m$ -NBA) calcd. for  $\text{C}_{37}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_{10}$  671.2605 ( $\text{MH}^+$ ), found 671.2617 ( $\text{MH}^+$ ).

### 7-Deacetyl-7-*p*-hydroxybenzoyl pyripyropene A (3ak)

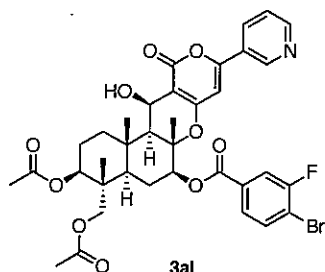


窒素雰囲気下、**2** (10.0 mg, 18.5  $\mu\text{mol}$ ) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL) 溶液に EDCI (28.4 mg, 148  $\mu\text{mol}$ )、4-(triisopropylsilyloxy)benzoic acid (21.8 mg, 74.0  $\mu\text{mol}$ ) ならびに触媒量の DMAP を加え、室温で 13 時間攪拌した。反応液に EtOAc を加え希釈し、有機層を 1 M HCl 水溶液、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液をろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣を中性フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (MeOH in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  0.5-2%) にて粗精製を行い、目的物を含む画分を得た。得られた残渣の THF (0.5 mL) 溶液に AcOH (1.3  $\mu\text{L}$ , 22.8  $\mu\text{mol}$ ) ならびに TBAF (1.0 M sol. in THF, 23  $\mu\text{L}$ , 22.8  $\mu\text{mol}$ ) を加え、0  $^\circ\text{C}$  で 5 分攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣を中性フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (33:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **3ak** (5.7 mg, 2 steps, 47%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +89.4$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3432, 3020, 1685, 1672, 1642, 1216  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  9.15 (br s, 1H, Ar-OH), 8.96 (d, 1H, H-2'',  $J = 2.1$  Hz), 8.66 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.8, 5.1$  Hz), 8.24-8.19 (m, 1H, H-4''), 7.94 (d, 2H, H-Ar,  $J = 6.9$  Hz), 7.48 (dd, 1H, H-5'',  $J = 5.1, 8.4$  Hz), 6.88 (d, 2H, H-Ar,  $J = 6.9$  Hz), 6.50 (s, 1H, H-5'), 5.23 (dd, 1H, H-7,  $J = 4.8, 10.2$  Hz), 5.01 (d, 1H, H-13,  $J = 6.9$  Hz), 4.82 (dd, 1H, H-1,  $J = 5.1, 11.2$  Hz), 3.85 (d, 1H, H-11a,  $J = 12.0$  Hz), 3.68 (d, 1H, H-11b,  $J = 12.0$  Hz), 2.98 (br s, 1H, OH-13), 2.21-1.41 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 2.13 (s, 3H, Ac), 2.05 (s, 3H, Ac), 1.83 (s, 3H, Me), 1.48 (s, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  171.2, 170.7, 165.2, 163.9, 162.2, 161.6, 156.5, 150.5, 145.8, 133.9, 132.7, 132.0, 127.8, 124.3, 121.5, 115.4, 103.1, 99.7, 83.6, 73.6, 64.9, 60.2, 54.6, 45.4, 40.4, 37.9, 36.1, 25.3, 22.7, 21.2, 20.9, 17.5, 16.6, 13.2; FAB-HRMS ( $m$ -NBA) calcd. for  $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{NO}_{10}$  662.2601 ( $\text{MH}^+$ ), found 662.2610 ( $\text{MH}^+$ ).

⁺).

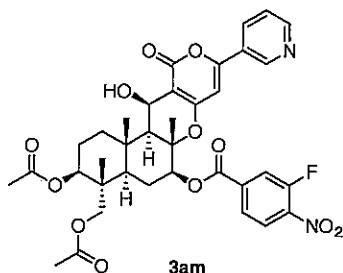
#### 7-Deacetyl-7-*p*-bromo-*m*-fluorobenzoyl pyripyropene A (3al)



化合物 **3al** は、**3a** の合成法と同様に従い **2** (15.0 mg, 27.7  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **3al** (18.3 mg, 90%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +120.7$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3215, 2953, 1728, 1582, 1455, 1296, 1103  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.97 (d, 1H, H-2'',  $J = 2.4$  Hz), 8.67 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.6, 4.8$  Hz), 8.08-8.05 (m, 1H, H-4''), 7.83-7.76 (m, 2H, H-Ar), 7.71-7.68 (m, 1H, H-Ar), 7.40-7.36 (m, 1H, H-5''), 6.41 (s, 1H, H-5'), 5.25 (dd, 1H, H-7,  $J = 5.2, 11.6$  Hz), 5.04-5.03 (m, 1H, H-13), 4.82 (dd, 1H, H-1,  $J = 5.2, 11.6$  Hz), 3.83 (d, 1H, H-11a,  $J = 12.0$  Hz), 3.72 (d, 1H, H-11b,  $J = 12.0$  Hz), 3.00 (br d, 1H, OH-13,  $J = 2.0$  Hz), 2.19-1.26 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 2.13 (s, 3H, Ac), 2.05 (s, 3H, Ac), 1.84 (s, 3H, Me), 1.62 (s, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  170.9, 170.5, 163.8, 158.2, 151.1, 146.4, 133.9, 133.3, 131.3, 131.2, 126.4, 126.3, 117.6, 115.3, 103.1, 99.4, 83.2, 79.0, 73.5, 64.8, 60.2, 54.7, 45.4, 40.4, 37.9, 36.1, 25.2, 22.7, 21.1, 20.8, 17.5, 16.5, 13.2; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd. for  $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{BrFNO}_{10}$  742.1663 ( $\text{MH}^+$ ), found 742.1663 ( $\text{MH}^+$ ).

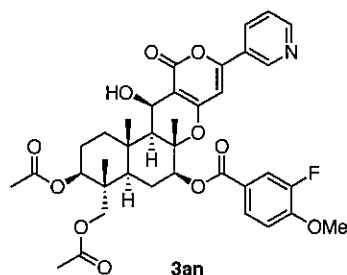
#### 7-Deacetyl-7-*m*-fluoro-*p*-nitrobenzoyl pyripyropene A (3am)



化合物 **3am** は、**3a** の合成法と同様に従い **2** (15.0 mg, 27.7  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **3am** (16.8 mg, 86%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +103.5$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3211, 2954, 1731, 1583, 1286, 1041  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.96 (d, 1H, H-2'',  $J = 1.2$  Hz), 8.67 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.2, 3.6$  Hz), 8.16 (dd, 1H, H-Ar,  $J = 5.4, 6.6$  Hz), 8.08-7.99 (m, 3H, H-4'', Ar  $\times 2$ ), 7.39 (dd, 1H, H-5'',  $J = 3.6, 6.0$  Hz), 6.40 (s, 1H, H-5'), 5.27 (dd, 1H, H-7,  $J = 3.6, 8.7$  Hz), 5.04 (d, 1H, H-13,  $J = 3.0$  Hz), 4.83 (dd, 1H, H-1,  $J = 3.6, 8.7$  Hz), 3.81 (d, 1H, H-11a,  $J = 12.0$  Hz), 3.75 (d, 1H, H-11b,  $J = 12.0$  Hz), 3.03 (br s 1H, OH-13), 2.23-1.26 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 2.14 (s, 3H, Ac), 2.06 (s, 3H, Ac), 1.84 (s, 3H, Me), 1.43 (s, 3H, Me), 0.92 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  171.0, 170.6, 163.9, 162.7, 162.0, 157.4, 156.1, 154.4, 151.1, 146.4, 140.4, 136.6 ( $J = 3.0$  Hz), 133.6, 126.5, 125.8, 120.0, 119.8, 103.3, 99.5, 83.2, 80.0, 73.6, 65.0, 60.3, 54.9, 45.6, 40.5, 38.1, 36.3, 25.4, 22.8, 21.3, 21.0, 17.6, 16.7, 13.4; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd. for  $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{FN}_2\text{NaO}_{12}$  731.2228 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), found 764.2226 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

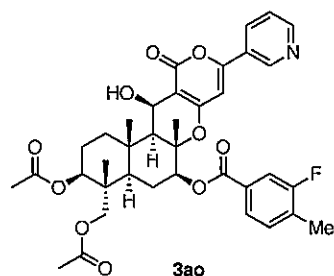
### 7-Deacetyl-7-*m*-fluoro-*p*-methoxybenzoyl pyripyropene A (**3an**)



化合物 **3an** は、**3a** の合成法と同様に従い **2** (15.0 mg, 27.7  $\mu$ mol) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **3an** (14.0 mg, 73%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +83.4$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3458, 3014, 2958, 1716, 1644, 1617, 1248  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.97 (d, 1H, H-2'',  $J = 1.2$  Hz), 8.67 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.2, 3.6$  Hz), 8.09-8.06 (m, 1H, H-4''), 7.89 (dd, 1H, H-Ar,  $J = 1.5, 6.6$  Hz), 7.80 (dd, 1H, H-Ar,  $J = 1.5, 6.6$  Hz), 7.40-7.37 (m, 1H, H-5''), 7.04 (t, 1H, H-Ar,  $J = 6.6$  Hz), 6.42 (s, 1H, H-5'), 5.24 (dd, 1H, H-7,  $J = 3.6, 8.4$  Hz), 5.03 (d, 1H, H-13,  $J = 3.0$  Hz), 4.81 (dd, 1H, H-1,  $J = 3.6, 8.9$  Hz), 3.98 (s, 3H, OMe), 3.84 (d, 1H, H-11a,  $J = 9.0$  Hz), 3.70 (d, 1H, H-11b,  $J = 9.0$  Hz), 3.01 (br s 1H, OH-13), 2.21-0.91 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 2.13 (s, 3H, Ac), 2.05 (s, 3H, Ac), 1.84 (s, 3H, Me), 1.45 (s, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  171.1, 170.6, 164.5, 164.4, 163.9, 162.2, 157.0, 153.0, 152.1, 146.1, 133.7, 127.0 ( $J = 5.4$  Hz), 122.8, 117.5, 117.3, 112.6, 112.5, 103.3, 99.8, 83.5, 78.4, 73.6, 65.0, 60.3, 56.4, 54.8, 40.5, 38.0, 36.3, 29.8, 25.4, 22.8, 21.3, 20.9, 17.6, 16.6, 13.3; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd. for  $\text{C}_{37}\text{H}_{41}\text{FNO}_{11}$  694.2663 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), found 694.2659 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

### 7-Deacetyl-7-*m*-fluoro-*p*-methylbenzoyl pyripyropene A (**3ao**)

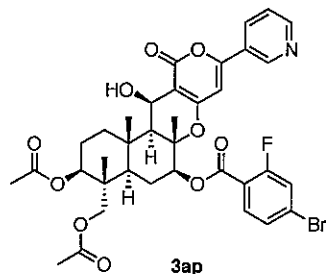


化合物 **3ao** は、**3a** の合成法と同様に従い **2** (15.0 mg, 27.7  $\mu$ mol) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **3ao** (15.7 mg, 84%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +106.6$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3650, 2955, 1726, 1644, 1582, 1419, 1252, 1082  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.97 (dd, 1H, H-2'',  $J = 0.3, 1.2$  Hz), 8.67 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.2, 3.6$  Hz), 8.08-8.05 (m, 1H, H-4''), 7.80 (dd, 1H, H-Ar,  $J = 1.2, 6.0$  Hz), 7.71 (dd, 1H, H-Ar,  $J = 1.2, 6.3$  Hz), 7.40-7.36 (m, 1H, H-5''), 7.33-7.27 (m, 1H, H-Ar), 6.42 (s, 1H, H-5'), 5.25 (dd, 1H, H-7,  $J = 3.9, 8.7$  Hz), 5.03 (d, 1H, H-13,  $J = 2.4$  Hz), 4.81 (dd, 1H, H-1,  $J = 3.6, 8.7$  Hz), 3.84 (d, 1H, H-11a,  $J = 9.0$  Hz), 3.70 (d, 1H, H-11b,  $J = 9.0$  Hz), 3.01 (br s 1H, OH-13), 2.13 (s, 3H, Ar-Me), 2.18-0.91 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 2.13 (s, 3H, Ac), 2.05 (s, 3H, Ac), 1.84 (s, 3H, Me), 1.50 (s, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  171.1, 170.7, 164.6, 164.0, 162.2, 161.9, 160.3, 157.2, 151.1, 146.5, 133.5, 131.7 ( $J = 5.0$  Hz), 131.2, 125.4, 124.0, 116.4, 116.2, 103.2, 99.7, 83.5, 78.6, 73.7, 65.0, 60.4, 54.9, 45.6, 40.5, 38.1, 36.3, 25.5, 22.9, 21.3, 21.0, 17.7, 16.8, 15.0, 13.4; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd. for  $\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{FNNaO}_{10}$  700.2534 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), found 700.2528 ( $\text{M}+\text{Na}$

⁺).

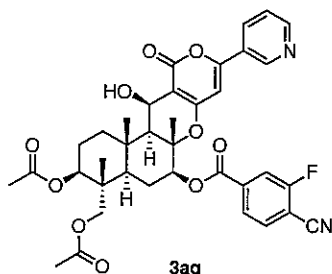
#### 7-Deacetyl-7-*p*-bromo-*m*-fluorobenzoyl pyripyropene A (3ap)



化合物 **3ap** は、**3a** の合成法と同様に従い **2** (15.0 mg, 27.7  $\mu$ mol) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **3ap** (19.0 mg, 93%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +128.3$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3216, 2955, 1727, 1643, 1583, 1482, 1252, 1104  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.98 (dd, 1H, H-2'',  $J = 0.6, 1.5$  Hz), 8.67 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.5, 4.8$  Hz), 8.10-8.06 (m, 1H, H-4''), 7.91 (dd, 1H, H-Ar,  $J = 1.8, 2.1$  Hz), 7.44-7.37 (m, 3H, H-5'', Ar), 6.44 (s, 1H, H-5'), 5.26 (dd, 1H, H-7,  $J = 5.1, 11.1$  Hz), 5.03 (d, 1H, H-13,  $J = 4.2$  Hz), 4.82 (dd, 1H, H-1,  $J = 5.1, 11.1$  Hz), 3.85 (d, 1H, H-11a,  $J = 12.0$  Hz), 3.71 (d, 1H, H-11b,  $J = 12.0$  Hz), 2.98 (br s 1H, OH-13), 2.22-1.25 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 2.13 (s, 3H, Ac), 2.05 (s, 3H, Ac), 1.81 (s, 3H, Me), 1.49 (s, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  171.0, 170.5, 164.0, 163.5, 162.9, 162.2, 159.9, 157.4, 151.5, 146.8, 133.4, 133.0, 128.4, 127.7, 127.1, 123.7, 121.0, 117.6, 103.0, 99.4, 83.2, 79.2, 73.5, 64.9, 60.2, 54.7, 45.5, 40.4, 37.9, 36.2, 25.2, 22.7, 20.9, 17.5, 16.5, 13.3; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd. for  $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{BrFNNaO}_{10}$  764.1483 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), found 764.1445 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

#### 7-Deacetyl-7-*p*-cyano-*m*-fluorobenzoyl pyripyropene A (3aq)



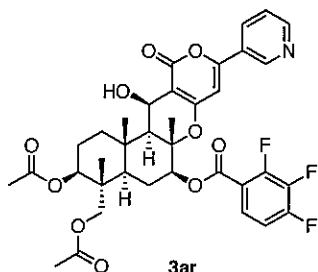
化合物 **3aq** は、**3a** の合成法と同様に従い **2** (15.0 mg, 27.7  $\mu$ mol) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **3aq** (18.9 mg, quant.) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +96.4$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3219, 2955, 1727, 1643, 1582, 1252, 1103  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.92 (dd, 1H, H-2'',  $J = 0.8, 1.5$  Hz), 8.67 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.5, 4.8$  Hz), 8.08-8.05 (m, 1H, H-4''), 7.83-7.76 (m, 1H, H-Ar), 7.71-7.68 (m, 2H, H-Ar), 7.40-7.36 (m, 1H, H-5''), 6.41 (s, 1H, H-5'), 5.24 (dd, 1H, H-7,  $J = 5.2, 11.6$  Hz), 5.03 (d, 1H, H-13,  $J = 4.0$  Hz), 4.82 (dd, 1H, H-1,  $J = 4.8, 11.6$  Hz), 3.83 (d, 1H, H-11a,  $J = 12.0$  Hz), 3.72 (d, 1H, H-11b,  $J = 12.0$  Hz), 3.04 (br s, 1H, OH-13), 2.22-1.24 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 2.10 (s, 3H, Ac), 2.05 (s, 3H, Ac), 1.71 (s, 3H, Me), 1.44 (s, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  170.9, 170.5, 163.8, 162.0, 159.8, 158.1, 157.2, 151.2, 146.5, 133.9, 133.3, 131.3, 127.2, 126.3, 123.8, 117.4, 115.3, 103.1, 99.4, 88.2, 79.0, 73.5, 64.8, 60.2, 54.7, 45.4, 40.4, 37.9, 36.1, 29.7, 25.2, 22.7, 21.1, 20.8, 17.5, 16.5, 13.2; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd. for  $\text{C}_{37}\text{H}_{37}\text{FN}_2\text{NaO}_{10}$  711.2330 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ),



found 711.2338 ( $M+Na^+$ ).

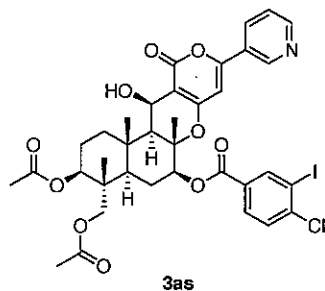
#### 7-Deacetyl-7-*o,m,p*-trifluorobenzoyl pyripyropene A (3ar)



化合物 **3ar** は、**3a** の合成法と同様に従い **2** (15.0 mg, 27.7  $\mu$ mol) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70:1  $CH_2Cl_2/MeOH$ ) にて精製し、白色非晶質 **3ar** (17.0 mg, quant.) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +100.1$  ( $c$  1.0,  $CHCl_3$ ); IR (KBr) 3019, 2400, 1729, 1644, 1583, 1216  $cm^{-1}$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.97 (dd, 1H, H-2'',  $J$  = 0.6, 1.5 Hz), 8.67 (dd, 1H, H-6'',  $J$  = 1.5, 4.8 Hz), 8.10-8.06 (m, 1H, H-4''), 7.77-7.72 (m, 2H, H-Ar), 7.42-7.37 (m, 1H, H-5''), 6.41 (s, 1H, H-5'), 5.23 (dd, 1H, H-7,  $J$  = 5.1, 11.4 Hz), 5.03 (d, 1H, H-13,  $J$  = 4.2 Hz), 4.82 (dd, 1H, H-1,  $J$  = 5.4, 11.1 Hz), 3.81 (d, 1H, H-11a,  $J$  = 12.0 Hz), 3.72 (d, 1H, H-11b,  $J$  = 12.0 Hz), 3.01 (br s, 1H, OH-13), 2.23-1.25 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 2.13 (s, 3H, Ac), 2.05 (s, 3H, Ac), 1.84 (s, 3H, Me), 1.50 (s, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me);  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 75 MHz)  $\delta$  170.9, 170.5, 163.9, 162.0, 157.4, 151.5, 146.7, 133.0, 131.0, 127.1, 123.7, 114.5, 114.4, 114.2, 103.0, 99.2, 83.1, 83.1, 79.5, 73.5, 64.9, 60.2, 54.7, 45.4, 40.4, 37.9, 37.8, 37.7, 36.2, 25.3, 22.7, 21.2, 20.9, 17.5, 16.6, 13.3; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd. for  $C_{36}H_{37}F_3NO_{10}$  700.2370 ( $MH^+$ ), found 674.2331 ( $MH^+$ ).

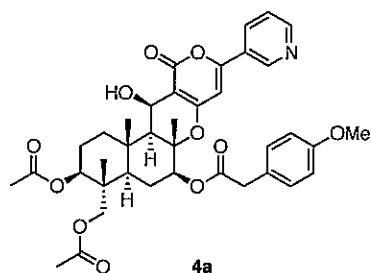
#### 7-Deacetyl-7-*p*-chloro-*m*-iodobenzoyl pyripyropene A (3as)



化合物 **3as** は、**3a** の合成法と同様に従い **2** (15.0 mg, 27.7  $\mu$ mol) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70:1  $CH_2Cl_2/MeOH$ ) にて精製し、白色非晶質 **3as** (17.3 mg, 78%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +84.7$  ( $c$  1.0,  $CHCl_3$ ); IR (KBr) 3564, 2954, 1730, 1644, 1463, 1107  $cm^{-1}$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.98 (d, 1H, H-2'',  $J$  = 1.2 Hz), 8.68 (dd, 1H, H-6'',  $J$  = 1.2, 3.6 Hz), 8.09-8.04 (m, 2H, H-4'', Ar), 7.83 (d, 1H, H-Ar,  $J$  = 6.3 Hz), 7.45-7.27 (m, 2H, H-5'', Ar), 6.44 (s, 1H, H-5'), 5.28 (dd, 1H, H-7,  $J$  = 3.9, 8.7 Hz), 5.03 (d, 1H, H-13,  $J$  = 3.0 Hz), 4.81 (dd, 1H, H-1,  $J$  = 3.9, 8.7 Hz), 3.84 (d, 1H, H-11a,  $J$  = 9.0 Hz), 3.73 (d, 1H, H-11b,  $J$  = 9.0 Hz), 3.00 (br s, 1H, OH-13), 2.21-1.25 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 2.14 (s, 3H, Ac), 2.05 (s, 3H, Ac), 1.80 (s, 3H, Me), 1.49 (s, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me);  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 150 MHz)  $\delta$  170.9, 170.5, 164.5, 163.8, 162.0, 157.0, 150.8, 146.2, 141.1, 138.4, 133.5, 132.9, 131.7, 128.3, 103.1, 99.5, 94.7, 83.2, 79.5, 73.5, 64.9, 60.2, 54.8, 45.7, 40.4, 37.9, 36.1, 29.6, 25.2, 22.7, 21.1, 20.9, 20.8, 17.5, 17.0, 13.3; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd. for  $C_{36}H_{37}ClINO_{10}Na$  828.1048 ( $M+Na^+$ ), found 828.1054 ( $M+Na^+$ ).

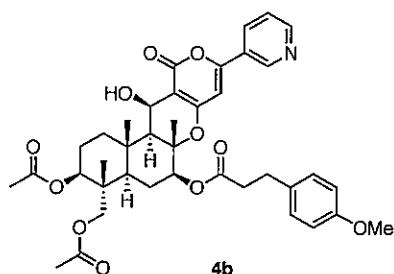
#### 7-Deacetyl-7-*p*-methoxyphenylacetyl pyripyropene A (4a)



化合物 **4a** は、**3a** の合成法と同様に従い **2** (10.0 mg, 18.5  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **4a** (14.0 mg, quant.) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +99.0$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3258, 3019, 1638, 1218  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.99 (dd, 1H, H-2'',  $J = 0.9, 2.4$  Hz), 8.70 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.5, 6.3$  Hz), 8.10-8.06 (m, 1H, H-4''), 7.44-7.39 (m, 1H, H-5''), 7.26 (dd, 2H, H-Ar,  $J = 2.1, 6.6$  Hz), 6.90 (dd, 2H, H-Ar,  $J = 2.1, 6.6$  Hz), 6.20 (s, 1H, H-5'), 4.99-4.95 (m, 2H, H-7, 13), 4.78 (dd, 1H, H-1,  $J = 5.1, 11.1$  Hz), 3.78 (d, 1H, H-11a,  $J = 13.5$  Hz), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.67 (d, 1H, H-11b,  $J = 13.5$  Hz), 3.65 (s, 2H,  $\text{ArCH}_2$ ), 2.90 (br s, 1H, OH-13), 2.17-1.24 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 2.05 (s, 3H, Ac), 2.02 (s, 3H, Ac), 1.62 (s, 3H, Me), 1.42 (s, 3H, Me), 0.88 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  170.9, 170.8, 163.8, 162.0, 158.8, 158.7, 156.9, 150.9, 146.2, 133.5, 130.4, 130.3, 127.4, 126.1, 123.9, 113.9, 103.0, 99.5, 83.2, 78.0, 73.5, 64.8, 60.2, 55.3, 45.5, 40.9, 40.3, 37.8, 36.1, 25.1, 22.7, 21.1, 20.8, 17.5, 16.2, 13.2; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd. for  $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{NO}_{11}$  690.2914 ( $\text{MH}^+$ ), found 690.2908 ( $\text{MH}^+$ ).

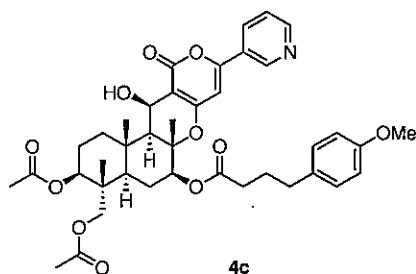
#### 7-Deacetyl-7-*p*-methoxyphenylpropionyl pyripyropene A (4b)



化合物 **4b** は、**3a** の合成法と同様に従い **2** (10.0 mg, 18.5  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **4b** (12.2 mg, 89%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +76.8$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3329, 3019, 1731, 1694, 1642, 1582, 1422, 1222, 1040  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  9.01 (dd, 1H, H-2'',  $J = 0.6, 2.1$  Hz), 8.70 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.5, 4.8$  Hz), 8.11-8.07 (m, 1H, H-4''), 7.43-7.39 (m, 1H, H-5''), 7.17 (d, 2H, H-Ar,  $J = 8.4$  Hz), 6.85 (d, 2H, H-Ar,  $J = 8.4$  Hz), 6.33 (s, 1H, H-5'), 5.03-4.97 (m, 2H, H-7, 13), 4.79 (dd, 1H, H-1,  $J = 5.1, 11.7$  Hz), 3.80 (d, 1H, H-11a,  $J = 12.0$  Hz), 3.75 (s, 3H, OMe), 3.66 (d, 1H, H-11b,  $J = 12.0$  Hz), 2.98 (t, 2H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$ ,  $J = 7.2$  Hz), 2.92 (br d, 1H, OH-13,  $J = 1.8$  Hz), 2.72 (t, 2H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$ ,  $J = 7.2$  Hz), 2.17-1.36 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 2.09 (s, 3H, Ac), 2.04 (s, 3H, Ac), 1.65 (s, 3H, Me), 1.42 (s, 3H, Me), 0.87 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  171.9, 170.9, 170.5, 163.8, 162.1, 158.1, 158.0, 157.0, 151.0, 146.4, 133.5, 132.2, 129.3, 123.8, 113.8, 103.0, 99.6, 83.2, 77.6, 73.5, 64.8, 60.2, 55.2, 54.7, 45.3, 40.3, 37.8, 36.1, 30.1, 29.7, 25.1, 22.7, 21.1, 20.8, 17.4, 16.3, 13.2; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd. for  $\text{C}_{39}\text{H}_{45}\text{NNaO}_{11}$  726.2890 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), found 712.2754 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

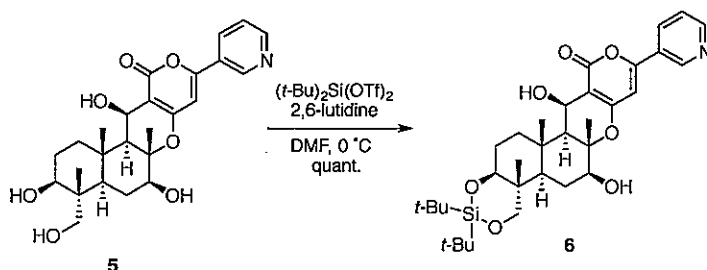
## 7-Deacetyl-7-*p*-methoxyphenylbutyryl pyripyropene A (4c)



化合物 **4c** は、**3a** の合成法と同様に従い **2** (15.0 mg, 27.7  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **4c** (19.7 mg, quant.) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +87.3$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3460, 3020, 2951, 1732, 1665, 1600, 1216  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.92 (dd, 1H, H-2''), 8.67 (dd, 1H, H-6''), 7.96-7.92 (m, 1H, H-4''), 7.39-7.34 (m, 1H, H-5''), 7.13 (d, 2H, H-Ar,  $J = 8.4$  Hz), 6.84 (d, 2H, H-Ar,  $J = 8.4$  Hz), 6.34 (s, 1H, H-5'), 5.05-4.99 (m, 2H, H-7, 13), 4.79 (dd, 1H, H-1,  $J = 5.4, 11.1$  Hz), 3.83-3.77 (m, 4H, H-11a, OMe), 3.70 (d, 1H, H-11b,  $J = 12.0$  Hz), 3.01 (br s, 1H, OH-13), 2.67 (t, 2H,  $\text{COCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{Ar}$ ,  $J = 7.2$  Hz), 2.47-2.41 (m, 2H,  $\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 2.19-1.26 (m, 10H, H-2, 3, 5, 8, 9,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 2.10 (s, 3H, Ac), 2.05 (s, 3H, Ac), 1.71 (s, 3H, Me), 1.44 (s, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  172.7, 171.1, 170.7, 164.0, 162.2, 158.1, 157.3, 151.2, 146.6, 133.5, 129.5, 127.4, 123.9, 114.0, 103.3, 99.6, 83.5, 77.8, 76.9, 73.7, 65.0, 60.3, 55.4, 54.8, 45.6, 40.5, 38.0, 36.3, 34.3, 34.2, 27.1, 25.4, 22.9, 21.3, 21.0, 17.6, 16.6, 13.4; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd. for  $\text{C}_{40}\text{H}_{47}\text{NNaO}_{11}$  740.3047 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), found 740.3049 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

## 1,11-*O*-(Di-*tert*-butylsilylene)-1,7,11-trideacetyl pyripyropene A (6)

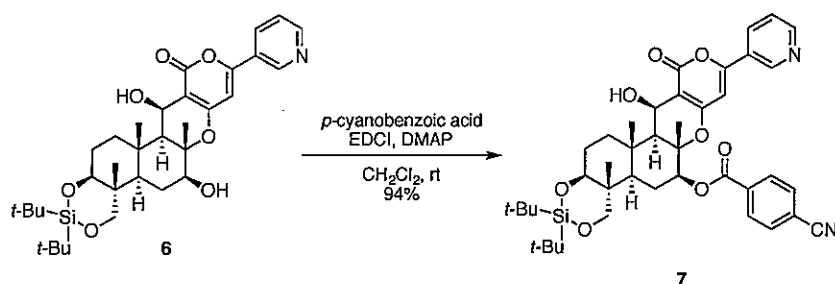


窒素雰囲気下、化合物 **5**<sup>48)</sup> (168 mg, 0.367 mmol) の DMF (4.0 mL) 溶液に 2,6-lutidine (103  $\mu\text{L}$ , 0.88 mmol)、 $(t\text{-Bu})_2\text{Si}(\text{OTf})_2$  (161  $\mu\text{L}$ , 0.44 mmol) を加え、0  $^\circ\text{C}$  で 30 分攪拌した。MeOH を加え反応を停止し、反応液に EtOAc を加え希釈した後、有機層を 1M HCl、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた残渣を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (33:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **6** (220 mg, quant.) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +83.3$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3448, 3020, 2946, 1697, 1644, 1581, 1216, 755  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.99 (d, 1H, H-2''), 8.68 (dd, 1H, H-6''), 8.13-8.09 (m, 1H, H-4''), 7.44-7.40 (m, 1H, H-5''), 6.50 (s, 1H, H-5'), 5.31 (t, 1H, H-13,  $J = 3.0$  Hz), 3.93-3.73 (m, 4H, H-1, 7, 11), 3.26 (br s, 1H, OH-13), 2.85 (br s, 1H, OH-7), 2.18-1.26 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9),

1.66 (s, 3H, Me), 1.40 (s, 3H, Me), 1.14 (s, 3H, Me), 1.09 (s, 9H, *t*-Bu), 1.05 (s, 9H, *t*-Bu);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  164.0, 162.6, 157.0, 151.3, 146.6, 133.2, 127.4, 123.9, 103.4, 99.5, 85.8, 80.2, 59.9, 54.2, 50.1, 40.7, 38.7, 37.3, 29.1, 27.8, 27.5, 26.4, 23.6, 20.4, 17.8, 15.6, 12.7; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd. for  $\text{C}_{33}\text{H}_{47}\text{NNaO}_7\text{Si}$  620.3020 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), found 620.2998 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

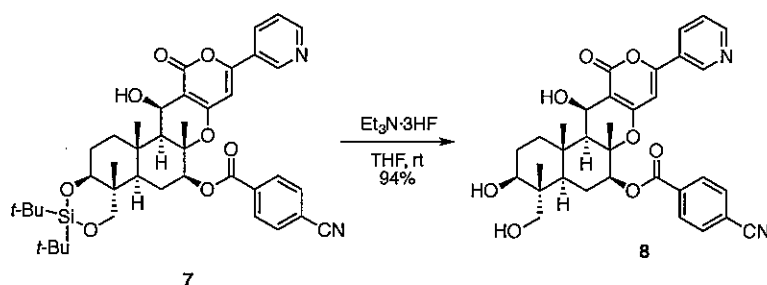
**7-*O*-*p*-Cyanobenzoyl-1,11-*O*-(di-*tert*-butylsilylene)-1,7,11-trideacetyl pyripyropene A (7)**



窒素雰囲気下、化合物 **6** (947 mg, 1.59 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (16 mL) 溶液に EDCI (365 mg, 1.90 mmol)、*p*-cyanobenzoic acid (257 mg, 1.74 mmol) ならびに DMAP (19.4 mg, 0.159 mmol) を加え、室温で 2.5 時間攪拌した。反応液に MeOH を加え反応を停止させた後、EtOAc を加え希釈し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液をろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **7** (1.09 g, 94%) を得た。

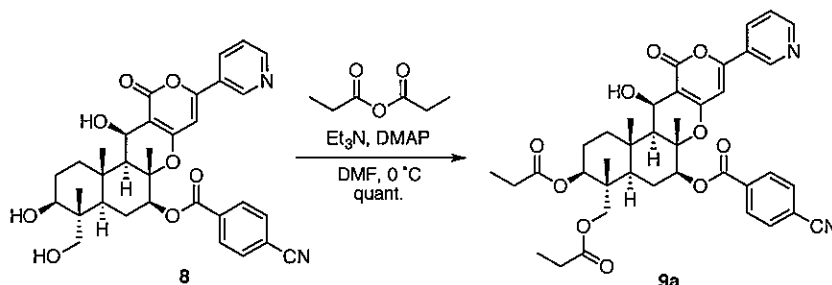
$[\alpha]_{\text{D}}^{24} +86.7$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3435, 3020, 2911, 2400, 2360, 2699, 1677, 1643, 1217  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.97 (dd, 1H, H-2'',  $J = 0.6, 1.5$  Hz), 8.67 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.8, 4.8$  Hz), 8.22 (d, 2H, H-Ar,  $J = 8.4$  Hz), 8.09-8.05 (m, 1H, H-4''), 7.81 (d, 2H, H-Ar,  $J = 8.4$  Hz), 7.41-7.29 (m, 1H, H-5''), 6.40 (s, 1H, H-5'), 5.28-5.25 (m, 1H, H-7), 5.03 (d, 1H, H-13,  $J = 4.2$  Hz), 3.95 (dd, 1H, H-1,  $J = 4.5, 11.4$  Hz), 3.82 (d, 2H, H-11,  $J = 12.0$  Hz), 3.23 (br s, 1H, OH-13), 2.23-1.37 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 1.85 (s, 3H, Me), 1.48 (s, 3H, Me), 1.15 (s, 3H, Me), 1.10 (s, 9H, *t*-Bu), 1.04 (s, 9H, *t*-Bu);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  164.2, 164.0, 162.2, 157.5, 151.7, 146.9, 134.1, 133.2, 132.6, 130.5, 118.1, 116.9, 103.3, 99.5, 83.5, 80.3, 79.7, 60.0, 54.7, 50.0, 40.9, 38.7, 37.3, 31.7, 29.9, 29.3, 28.0, 27.9, 26.5, 25.3, 23.8, 21.2, 20.5, 17.9, 16.9, 14.4, 12.8; FAB-HRMS (*m*-NBA) calcd. for  $\text{C}_{41}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_8\text{Si}$  727.3415 ( $\text{MH}^+$ ), found 727.3428 ( $\text{MH}^+$ ).

### 7-*O*-*p*-Cyanobenzoyl-1,7,11-trideacetyl pyripyropene A (8)



化合物 **7** (740 mg, 1.02 mmol) の THF (10.2 mL) 溶液に  $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$  (333  $\mu\text{L}$ , 2.04 mmol) を加え、室温で 20 分攪拌した。生じた固体をろ取り、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で洗浄することで白色固体 **8** (516 mg, 86%) を得た。ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色固体 **8** (47.8 mg, 8%, total 94%) を得た。  
 $[\alpha]_D^{24} +171.5$  ( $c$  1.0,  $\text{EtOH}/\text{CHCl}_3 = 1$ ); IR (KBr) 3405, 2939, 2884, 2233, 1703, 1643, 1577, 1480, 1435, 1411, 1279, 1222, 1106  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  9.02 (br s, 1H, H-2''), 8.63 (dd, 1H, H-6'',  $J = 3.4, 1.5$  Hz), 8.23-8.19 (m, 3H, H-4'', Ar), 8.07 (d, 2H, H-Ar,  $J = 4.8$  Hz), 7.48 (dd, 1H, H-5'',  $J = 8.0, 3.6$  Hz), 6.86 (s, 1H, H-5'), 5.49 (br s, 1H, OH-13), 5.19 (dd, 1H, H-7,  $J = 11.6, 5.2$  Hz), 4.82 (d, 1H, H-13,  $J = 1.6$  Hz), 4.57 (br s, 1H, OH-1), 4.29 (br s, 1H, OH-11), 3.50 (dd, 1H, H-1,  $J = 10.8, 4.8$  Hz), 3.35 (d, 1H, H-11a,  $J = 10.4$  Hz), 3.03 (d, 1H, H-11b,  $J = 10.4$  Hz), 2.02-1.03 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 1.82 (s, 3H, Me), 1.35 (s, 3H, Me), 0.59 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 100 MHz)  $\delta$  164.1, 162.5, 162.1, 156.7, 151.7, 147.0, 134.3, 133.5, 133.4, 130.5, 127.4, 124.4, 118.6, 116.2, 103.9, 99.8, 83.5, 80.4, 80.3, 79.7, 70.4, 64.7, 54.1, 44.8, 42.4, 37.9, 36.2, 27.4, 26.9, 25.6, 17.5, 17.0, 13.0; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd for  $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_8\text{Na}$  609.2218 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), found 609.2233 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

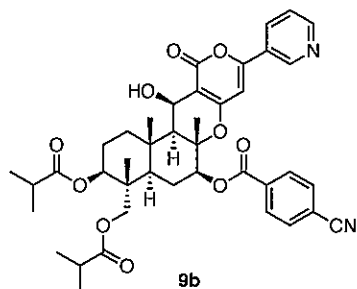
### 7-*O*-*p*-Cyanobenzoyl-1,11-*O*-dipropionyl-1,7,11-trideacetyl pyripyropene A (9a)



窒素雰囲気下、化合物 **8** (8.2 mg, 14.0  $\mu\text{mol}$ ) の DMF (0.5 mL) 溶液に propionic anhydride (5  $\mu\text{L}$ , 42.0  $\mu\text{mol}$ )、 $\text{Et}_3\text{N}$  (12  $\mu\text{L}$ , 84.0  $\mu\text{mol}$ ) ならびに触媒量の DMAP を加え、0 °C で 30 分攪拌した。反応液に MeOH を加え反応を停止させた後、 $\text{EtOAc}$  を加え希釈し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液をろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **9a** (10.6 mg, quant.) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +90.8$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3445, 3021, 2234, 2066, 1644, 1213  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.89 (dd, 1H, H-2'',  $J = 0.6, 1.5$  Hz), 8.60 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.5, 4.8$  Hz), 8.13 (d, 2H, H-Ar,  $J = 7.5$  Hz), 8.01-7.97 (m, 1H, H-4''), 7.73 (d, 2H, H-Ar,  $J = 7.5$  Hz), 7.33-7.20 (m, 1H, H-5''), 6.33 (s, 1H, H-5'), 5.18 (dd, 1H, H-7,  $J = 4.8, 10.2$  Hz), 4.97 (d, 1H, H-13,  $J = 2.1$  Hz), 4.77 (dd, 1H, H-1,  $J = 4.8, 11.4$  Hz), 3.73 (d, 1H, H-11a,  $J = 12.0$  Hz), 3.65 (d, 1H, H-11b,  $J = 12.0$  Hz), 2.89 (br s, 1H, OH-13), 2.90-2.25 (m, 4H,  $2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}$ ), 2.16-1.04 (m, 14H, H-2, 3, 5, 8, 9,  $2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}$ ), 1.78 (s, 3H, Me), 1.43 (s, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  174.4, 174.0, 164.0, 163.3, 161.8, 155.1, 136.9, 134.1, 132.6, 130.5, 130.4, 118.0, 116.9, 104.3, 101.1, 83.8, 79.4, 73.4, 64.9, 60.2, 55.0, 45.8, 40.8, 40.7, 38.2, 38.1, 36.4, 29.9, 29.8, 28.0, 27.8, 25.5, 22.9, 22.8, 17.7, 16.8, 13.5, 9.4, 9.3; ESI-HRMS (TFA-Na) Calcd for  $\text{C}_{39}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_{10}$ : 699.2918, Found: 699.2918 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 7-*O-p*-Cyanobenzoyl-1,11-*O*-diisobutyryl-1,7,11-trideacetyl pyripyropene A (9b)



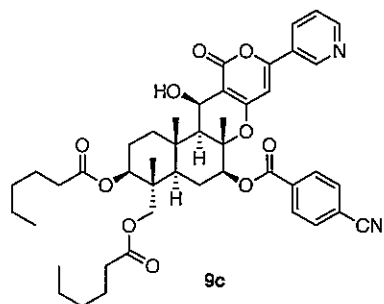
化合物 9b は、9a の合成法と同様に従い 8 (11.0 mg, 18.8  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 9b (11.1 mg, 81%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +101.5$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3448, 3020, 2974, 2400, 1725, 1678, 1218  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.96 (dd, 1H, H-2'',  $J = 0.6, 2.1$  Hz), 8.67 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.5, 4.5$  Hz), 8.20 (d, 2H, H-Ar,  $J = 8.1$  Hz), 8.08-8.04 (m, 1H, H-4''), 7.80 (d, 2H, H-Ar,  $J = 8.1$  Hz), 7.41-7.36 (m, 1H, H-5''), 6.40 (s, 1H, H-5'), 5.25 (dd, 1H, H-7,  $J = 5.1, 10.8$  Hz), 5.05 (dd, 1H, H-13,  $J = 1.2, 3.0$  Hz), 4.83 (dd, 1H, H-1,  $J = 4.5, 11.1$  Hz), 3.75 (d, 2H, H-11,  $J = 1.2$  Hz), 3.02 (br s, 1H, OH-13), 2.61 (q, 1H,  $\text{CH}(\text{Me})_2$ ,  $J = 7.2$  Hz), 2.54 (q, 1H,  $\text{CH}(\text{Me})_2$ ,  $J = 7.2$  Hz), 2.23-1.13 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 1.85 (s, 3H, Me), 1.51 (s, 3H, Me), 1.26-1.14 (m, 12 H,  $i\text{-Pr} \times 2$ ), 0.93 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  176.8, 176.4, 163.9, 163.4, 161.8, 155.4, 147.6, 143.5, 136.4, 134.1, 132.6, 130.4, 129.0, 125.3, 118.6, 116.9, 104.2, 100.9, 83.7, 79.4, 73.1, 64.7, 60.3, 55.1, 45.9, 40.9, 38.2, 36.4, 34.5, 34.3, 29.9, 25.4, 22.9, 19.4, 19.2, 19.1, 19.0, 17.7, 16.8, 13.5; FAB-HRMS ( $m\text{-NBA}$ ) calcd. for  $\text{C}_{41}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{O}_{10}$  727.3231 ( $\text{MH}^+$ ), found 727.3237 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 7-*O-p*-Cyanobenzoyl-1,11-*O*-dihexanoyl-1,7,11-trideacetyl pyripyropene A (9c)

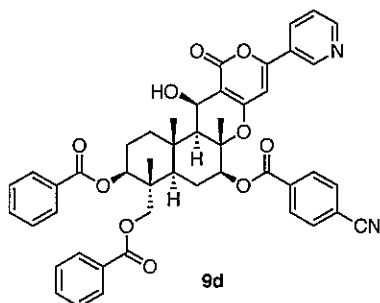
化合物 9c は、9a の合成法と同様に従い 8 (20.0 mg, 34.1  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物をプレパラティブ TLC (33:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 9c (29.7 mg, quant.) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +93.4$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3447, 3020, 2873, 2400, 2234, 1729, 1644, 1216  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$



(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  8.96 (dd, 1H, H-2'',  $J$  = 0.8, 2.4 Hz), 8.67 (dd, 1H, H-6'',  $J$  = 1.6, 5.2 Hz), 8.20 (d, 2H, H-Ar,  $J$  = 8.8 Hz), 8.06 (ddd, 1H, H-5'',  $J$  = 1.6, 2.4, 8.4 Hz), 7.80 (d, 2H, H-Ar,  $J$  = 8.8 Hz), 7.38 (ddd, 1H, H-5'',  $J$  = 0.8, 4.8, 8.0 Hz), 6.40 (s, 1H, H-5'), 5.27 (dd, 1H, H-7,  $J$  = 5.2, 11.6 Hz), 5.04 (dd, 1H, H-13,  $J$  = 2.4, 4.0 Hz), 4.83 (dd, 1H, H-1,  $J$  = 4.8, 11.6 Hz), 3.78 (d, 1H, H-11a,  $J$  = 12.0 Hz), 3.73 (d, 1H, H-11b,  $J$  = 12.0 Hz), 3.03 (br d, 1H, OH-13,  $J$  = 1.6 Hz), 2.38 (dt, 2H, COCH<sub>2</sub>,  $J$  = 2.0, 7.2 Hz), 2.29 (dt, 2H, COCH<sub>2</sub>,  $J$  = 2.0, 8.0 Hz), 2.21-1.42 (m, 12H, H-2, 3, 5, 8, 9, hexanoyl), 1.85 (s, 3H, Me), 1.50 (s, 3H, Me), 1.36-1.26 (m, 7H, H-Me, hexanoyl), 0.92-0.88 (m, 10H, hexanoyl); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  173.8, 173.3, 163.9, 163.8, 162.1, 134.1, 132.5, 130.4, 118.1, 116.9, 103.4, 99.8, 83.5, 79.4, 73.4, 64.9, 60.3, 55.0, 45.7, 40.7, 38.1, 36.4, 34.7, 34.3, 31.5, 31.4, 25.5, 24.8, 24.7, 22.9, 22.5, 22.4, 17.7, 16.8, 14.1, 14.0, 13.5; ESI-LRMS  $m/z$  805 (M+Na<sup>+</sup>); ESI-HRMS (TFA-Na) calcd. for C<sub>45</sub>H<sub>54</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>10</sub> 805.3676 (M+Na<sup>+</sup>), found 805.3672 (M+Na<sup>+</sup>).

#### 7-*O*-*p*-Cyanobenzoyl-1,11-*O*-dibenzoyl-1,7,11-trideacetyl pyripyropene A (9d)

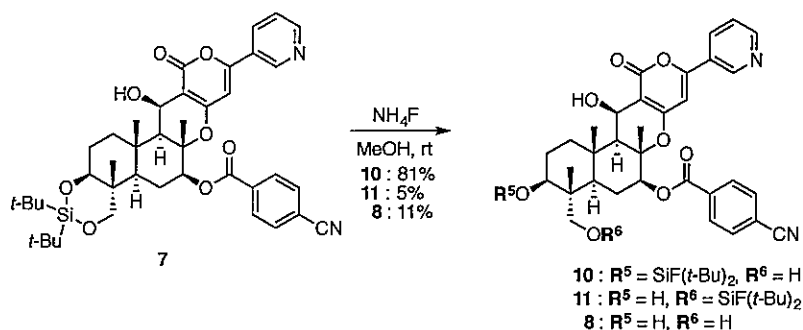


化合物 **9d** は、**9a** の合成法と同様に従い **8** (20.0 mg, 34.1  $\mu$ mol) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) にて精製し、白色非晶質 **9d** (24.3 mg, 90%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +105.7$  ( $c$  1.0, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 3446, 3020, 2401, 2231, 1715, 1677, 1216 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  8.95 (dd, 1H, H-2'',  $J$  = 0.8, 2.0 Hz), 8.66 (dd, 1H, H-6'',  $J$  = 1.6, 4.8 Hz), 8.19 (d, 2H, H-Ar,  $J$  = 4.8 Hz), 8.08-8.01 (m, 5H, H-Ar), 7.78 (d, 2H, H-Ar,  $J$  = 4.8 Hz), 7.59-7.53 (m, 2H, H-5'', Ar), 7.46-7.42 (m, 4H, Ar), 7.39-7.35 (m, 1H, H-4''), 6.38 (s, 1H, H-5'), 5.25 (ddd, 2H, H-1,7,  $J$  = 4.8, 5.2, 11.6 Hz), 5.06 (dd, 1H, H-13,  $J$  = 2.4, 4.0 Hz), 4.22 (d, 1H, H-11a,  $J$  = 12.0 Hz), 4.10 (d, 1H, H-11b,  $J$  = 12.0 Hz), 3.05 (br d, 1H, OH-13,  $J$  = 2.4 Hz), 2.30-1.52 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 1.87 (s, 3H, Me), 1.58 (s, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  166.1, 165.7, 163.7, 163.4, 161.8, 156.0, 144.6, 135.0, 133.9, 133.1, 132.3, 130.3, 129.9, 129.7, 129.6, 129.5, 129.4, 129.3, 128.5, 128.4, 117.9, 116.6, 103.6, 100.2, 83.4, 79.1, 74.4, 65.5, 60.1, 54.7, 46.2, 41.4, 28.1, 16.2, 25.6, 22.8, 17.6, 16.7, 13.5; ESI-LRMS  $m/z$  795 (MH<sup>+</sup>); ESI-HRMS (TFA-Na) calcd. for C<sub>47</sub>H<sub>43</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub> 795.2918 (MH<sup>+</sup>), found 795.2916 (MH<sup>+</sup>).

**7-*O*-*p*-Cyanobenzoyl-1-*O*-(di-*tert*-butylfluorosilyl)-1,7,11-trideacetyl pyripyropene A (10)**

**7-*O*-*p*-Cyanobenzoyl-11-*O*-(di-*tert*-butylfluorosilyl)-1,7,11-trideacetyl pyripyropene A (11)**



化合物 7 (539 mg, 0.742 mmol) の MeOH (8.0 mL) 溶液に  $\text{NH}_4\text{F}$  (275 mg, 7.42 mmol) を加え、室温下 3 時間撹拌した。反応液に水を加え  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出し、有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後ろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70:1-10:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) で精製を行うことにより、白色非晶質 10 (448 mg, 81%) 及び白色非晶質 11 (28.0 mg, 5%) 及び白色固体 8 (48.0 mg, 11%) を得た。

**Data for 10**

$[\alpha]_D^{24} +101.1$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3456, 2942, 2890, 2862, 2235, 1716, 1274  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.97 (d, 1H, H-2'',  $J = 2.4$  Hz), 8.65 (dd, 1H, H-6'',  $J = 5.1, 1.8$  Hz), 8.21 (d, 2H, H-Ar,  $J = 8.7$  Hz), 8.09-8.04 (m, 1H, H-4''), 7.78 (d, 2H, H-Ar,  $J = 8.7$  Hz), 7.39-7.35 (m, 1H, H-5''), 6.45 (s, 1H, H-5'), 5.36 (dd, 1H, H-7,  $J = 10.8, 4.8$  Hz), 5.03 (d, 1H, H-13,  $J = 3.0$  Hz), 4.17 (dd, 1H, H-1,  $J = 8.4, 7.8$  Hz), 3.60 (dd, 1H, H-11a,  $J = 10.5, 3.6$  Hz), 3.31 (dd, 1H, H-11b,  $J = 10.5, 3.6$  Hz), 3.03 (br s, 1H, OH-13), 2.17-1.09 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 1.85 (s, 3H, Me), 1.47 (s, 3H, Me), 1.07-1.05 (m, 18H,  $\text{-tBu} \times 2$ ), 0.74 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  164.1, 163.9, 162.1, 157.2, 151.4, 146.8, 134.0, 132.9, 132.3, 130.2, 127.1, 123.6, 117.8, 116.6, 103.1, 99.3, 83.5, 83.3, 79.9, 73.7, 63.9, 60.1, 54.7, 44.0, 43.3, 40.6, 37.8, 36.3, 29.0, 27.7, 27.2, 27.1, 26.3, 25.5, 20.6 (d,  $J = 15.5$  Hz), 20.2 (d,  $J = 15.5$  Hz), 17.5, 16.7, 12.7; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd. for  $\text{C}_{41}\text{H}_{51}\text{FN}_2\text{NaO}_{11}\text{Si}$  769.3296 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), found 769.3261 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

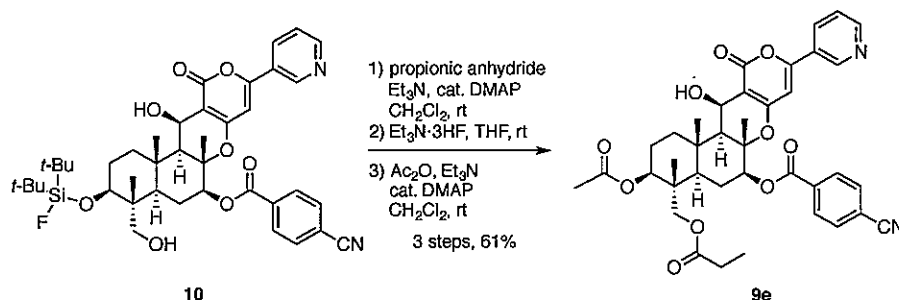
**Data for 11**

$[\alpha]_D^{24} +85.0$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3451, 2938, 2888, 2861, 2233, 1725, 1273  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.96 (dd, 1H, H-2'',  $J = 1.2, 0.4$  Hz), 8.66 (dd, 1H, H-6'',  $J = 4.8, 1.6$  Hz), 8.22 (d, 2H, H-Ar,  $J = 8.8$  Hz), 8.08-8.05 (m, 1H, H-4''), 7.80 (d, 2H, H-Ar,  $J = 8.8$  Hz), 7.40-7.36 (m, 1H, H-5''), 6.40 (s, 1H, H-5'), 5.31 (dd, 1H, H-7,  $J = 12.0, 5.2$  Hz), 5.04 (br s, 1H, H-13), 3.90 (d, 1H, H-11a,  $J = 10.4$  Hz), 3.78 (dd, 1H, H-1,  $J = 8.8, 7.6$  Hz), 3.56 (d, 1H, H-11b,  $J = 10.4$  Hz), 3.21 (br s, 1H, OH-13), 2.34 (br s, 1H, OH-1), 2.21-1.26 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 1.85 (s, 3H, Me), 1.48 (s, 3H, Me), 1.09-1.08 (m, 18H,  $\text{-tBu} \times 2$ ), 0.81 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  164.1, 163.9, 162.1, 157.2, 151.4, 146.8, 134.0, 132.9, 132.3, 130.2, 127.1, 123.6, 117.8, 116.6, 103.1, 99.3, 83.5, 83.3, 79.9, 72.1, 68.1, 60.1, 54.9, 45.3, 42.7, 37.8, 36.3, 27.3, 27.2, 27.1, 26.3, 25.8, 20.4 (d,  $J = 14.6$



Hz), 20.2 (d,  $J = 14.6$  Hz), 19.1, 17.4, 16.7, 11.8; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd. for  $C_{41}H_{51}FN_2NaO_{11}Si$  769.3296 ( $M+Na^+$ ), found 769.3265 ( $M+Na^+$ ).

#### 7-*O*-*p*-Cyanobenzoyl-7,11-dideacetyl-11-*O*-propionyl pyripyropene A (9e)



窒素雰囲気下、化合物 **10** (20.0 mg, 26.8  $\mu$ mol) の  $CH_2Cl_2$  (0.5 mL) 溶液に propionic anhydride (4  $\mu$ L, 29.5  $\mu$ mol)、 $Et_3N$  (5  $\mu$ L, 32.2  $\mu$ mol) ならびに触媒量の DMAP を加え、室温で 30 分撹拌した。反応液に MeOH を加え反応を停止させた後、EtOAc を加え希釈した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶液をろ過後、ろ液を減圧下濃縮した。

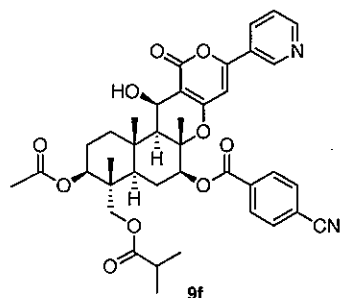
得られた残渣の THF (0.5 mL) 溶液に  $Et_3N \cdot 3HF$  (5  $\mu$ L, 26.8 mmol) を加え、室温で 15 分撹拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (40:1  $CH_2Cl_2/MeOH$ ) にて粗精製を行い、生成物を含む画分を濃縮した。

得られた粗生成物の  $CH_2Cl_2$  (0.5 mL) 溶液に acetic anhydride (5  $\mu$ L, 32.2  $\mu$ mol)、 $Et_3N$  (9  $\mu$ L, 64.3  $\mu$ mol) ならびに触媒量の DMAP を加え、室温で 30 分撹拌した。反応液に MeOH を加え反応を停止させた後、EtOAc を加え希釈した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶液をろ過後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた粗物質をプレパラティブ TLC (40:1  $CH_2Cl_2/MeOH$ ) で精製する事で白色非晶質 **9e** (11.1 mg, 3 steps, 61%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +93.8$  ( $c$  1.0,  $CHCl_3$ ); IR (KBr) 3446, 3020, 2400, 2234, 1730, 1645, 1216  $cm^{-1}$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.96 (br s, 1H, H-2''), 8.67 (d, 1H, H-6'',  $J = 4.0$  Hz), 8.20 (d, 2H, H-Ar,  $J = 8.4$  Hz), 8.08-8.05 (m, 1H, H-4''), 7.80 (d, 2H, H-Ar,  $J = 8.4$  Hz), 7.38 (dd, 1H, H-5'',  $J = 4.0, 8.0$  Hz), 6.40 (s, 1H, H-5'), 5.25 (dd, 1H, H-7,  $J = 5.2, 8.7$  Hz), 5.04 (d, 1H, H-13,  $J = 3.6$  Hz), 4.83 (dd, 1H, H-1,  $J = 4.8, 11.6$  Hz), 3.82 (d, 1H, H-11a,  $J = 10.8$  Hz), 3.73 (d, 1H, H-11b,  $J = 10.8$  Hz), 2.97 (br s, 1H, OH-13), 2.42 (dq, 2H,  $CH_3CH_2CO$ ,  $J = 2.8, 7.6$  Hz), 2.22-1.25 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 2.05 (s, 3H, Ac), 1.85 (s, 3H, Me), 1.50 (s, 3H, Me), 1.20 (t, 3H,  $CH_3CH_2CO$ ,  $J = 7.6$  Hz), 0.88 (s, 3H, Me);  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  174.4, 170.7, 164.1, 164.0, 162.2, 157.7, 147.0, 134.2, 134.1, 133.2, 132.6, 130.5, 118.1, 117.0, 103.2, 99.5, 99.4, 83.4, 79.5, 73.7, 64.9, 60.5, 60.4, 55.1, 45.8, 40.7, 38.1, 36.4, 27.8, 27.2, 25.5, 22.9, 21.4, 17.7, 16.8, 13.5; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd. for  $C_{38}H_{40}N_2NaO_{10}$  707.2592 ( $M+Na^+$ ), found 707.2574 ( $M+Na^+$ ).

### 7-*O*-*p*-Cyanobenzoyl-7,11-dideacetyl-11-*O*-isobutyryl pyripyropene A (**9f**)

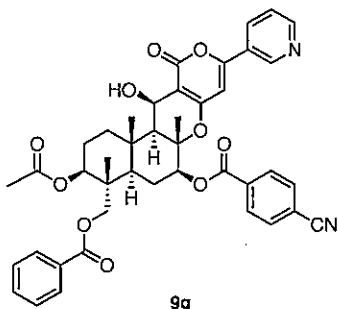
化合物 **9f** は、**9e** の合成法と同様に従い **10** (39.9 mg, 53.5  $\mu$ mol) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **9f** (22.2 mg, 3 steps, 85%) を得た。



$[\alpha]_D^{24} +91.9$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3460, 3020, 2400, 2234, 1730, 1645, 1215  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.90 (br s, 1H, H-2''), 8.61 (br s, 1H, H-6''), 8.12 (d, 2H, H-Ar,  $J = 8.8$  Hz), 8.02 (br s, 1H, H-4''), 7.72 (d, 2H, H-Ar,  $J = 8.8$  Hz), 7.34 (m, 1H, H-5''), 6.44 (s, 1H, H-5'), 5.17 (dd, 1H, H-7,  $J = 5.2, 11.6$  Hz), 4.97 (d, 1H, H-13,  $J = 4.0$  Hz), 4.75 (dd, 1H, H-1,  $J = 5.2, 11.6$  Hz), 3.71 (d, 1H,

H-11a,  $J = 12.0$  Hz), 3.65 (d, 1H, H-11b,  $J = 12.0$  Hz), 2.56 (q, 1H,  $\text{COCHMe}_2$ ,  $J = 6.8$  Hz), 2.15-1.10 (m, 14H, H-2, 3, 5, 8, 9,  $\text{Me} \times 2$ ), 1.98 (s, 3H, Ac), 1.78 (s, 3H, Me), 1.43 (s, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  176.9, 170.6, 170.5, 163.9, 163.6, 162.0, 134.1, 132.5, 130.4, 118.0, 117.0, 116.9, 103.8, 100.4, 83.5, 83.1, 79.4, 73.6, 64.7, 60.3, 55.0, 46.1, 45.8, 40.8, 38.1, 36.4, 34.3, 29.9, 27.4, 25.4, 22.9, 21.6, 21.3, 19.3, 17.7, 16.6, 13.5; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd. for  $\text{C}_{39}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_{10}$  699.2918 ( $\text{MH}^+$ ), found 699.2914 ( $\text{MH}^+$ ).

### 11-*O*-Benzoyl-7-*O*-*p*-cyanobenzoyl-7,11-dideacetyl pyripyropene A (**9g**)



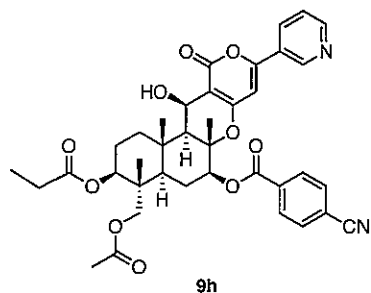
化合物 **9g** は、**9e** の合成法と同様に従い **10** (20.0 mg, 26.8  $\mu$ mol) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **9g** (10.6 mg, 3 steps, 54%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +39.7$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3447, 3020, 2400, 2234, 1721, 1644, 1216  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.98 (dd, 1H, H-2'',  $J = 0.8, 2.4$  Hz), 8.67 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.6, 4.8$  Hz), 8.14 (d, 2H,

H-Ar,  $J = 6.8$  Hz), 8.09-8.06 (m, 3H, H-4'', Ar), 7.67 (d, 2H, H-Ar,  $J = 6.8$  Hz), 7.34-7.30 (m, 1H, H-Ar), 7.20-7.16 (m, 2H, H-Ar), 7.07-7.02 (m, 1H, H-5'), 6.38 (s, 1H, H-5'), 5.25 (dd, 1H, H-7,  $J = 4.8, 12.0$  Hz), 5.02 (dd, 1H, H-13,  $J = 2.4, 4.0$  Hz), 4.92 (dd, 1H, H-1,  $J = 4.8, 11.6$  Hz), 4.09-4.07 (m, 2H, H-11), 2.95 (br d, 1H, OH-13,  $J = 2.4$  Hz), 2.24-1.21 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 2.08 (s, 3H, Ac), 1.85 (s, 3H, Me), 1.53 (s, 3H, Me), 1.00 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  170.3, 166.0, 163.6, 162.8, 161.4, 154.3, 142.1, 137.2, 133.8, 133.0, 132.2, 130.1, 129.8, 129.6, 128.4, 125.5, 124.2, 117.8, 116.6, 104.1, 101.1, 83.6, 79.0, 73.6, 65.1, 59.9, 54.6, 46.0, 40.9, 37.9, 36.0, 29.6, 25.4, 22.6, 21.1, 17.5, 16.5, 13.2; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd. for  $\text{C}_{42}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{NaO}_{10}$  755.2581 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), found 755.2574 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

### 7-*O*-*p*-Cyanobenzoyl-1,7-dideacetyl-7-*O*-propionyl pyripyropene A (9h)

化合物 **9h** は、**9e** の合成法と同様に従い **10** (20.0 mg, 26.8  $\mu$ mol) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) にて精製し、

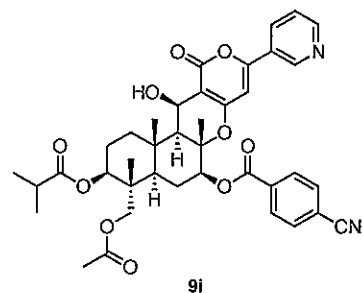


白色非晶質 **9h** (15.7 mg, 3 steps, 84%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +106.9$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 3448, 3020, 2400, 2234, 1726, 1644, 1215 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  8.96 (dd, 1H, H-2'', *J* = 0.8, 1.5 Hz), 8.67 (dd, 1H, H-6'', *J* = 1.5, 4.4 Hz), 8.20 (d, 2H, H-Ar, *J* = 9.2 Hz), 8.08-8.05 (m, 1H, H-4''), 7.81 (d, 2H, H-Ar, *J* = 9.2 Hz), 7.40-7.37 (m, 1H, H-5''), 6.40 (s, 1H, H-5'),

5.30-5.25 (m, 1H, H-7), 5.04 (d, 1H, H-13, *J* = 1.2 Hz), 4.84 (dd, 1H, H-1, *J* = 4.4, 11.6 Hz), 3.80 (d, 1H, H-11a, *J* = 12.0 Hz), 3.72 (d, 1H, H-11b, *J* = 12.0 Hz), 3.01 (br s, 1H, OH-13), 2.34 (q, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CO, *J* = 6.8 Hz), 2.18-1.26 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 2.14 (s, 3H, Ac), 1.85 (s, 3H, Me), 1.50 (s, 3H, Me), 1.14 (t, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CO, *J* = 6.8 Hz), 0.91 (s, 3H, Me); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  173.8, 170.9, 163.9, 162.0, 157.5, 133.9, 133.0, 132.3, 130.4, 130.2, 117.9, 116.7, 104.0, 103.0, 99.6, 99.2, 86.0, 83.2, 79.3, 73.2, 64.8, 60.2, 54.8, 45.4, 40.5, 37.9, 36.1, 31.4, 29.7, 27.8, 25.2, 22.7, 20.9, 17.5, 16.4, 13.3; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd. for C<sub>38</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>10</sub> 707.2581 (*M*+Na<sup>+</sup>), found 707.2574 (*M*+Na<sup>+</sup>).

### 7-*O*-*p*-Cyanobenzoyl-1,7-dideacetyl-1-*O*-isobutyryl pyripyropene A (9i)



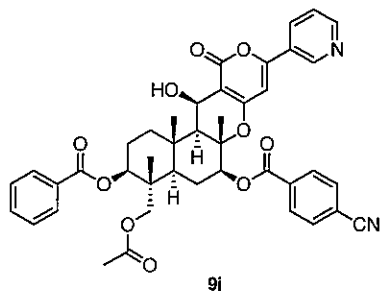
化合物 **9i** は、**9e** の合成法と同様に従い **10** (20.0 mg, 26.8  $\mu$ mol) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) にて精製し、白色非晶質 **9i** (16.5 mg, 3 steps, 88%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +119.6$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 3446, 2973, 2401, 2231, 1723, 1643, 1215 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  8.96 (dd, 1H, H-2'', *J* = 0.8, 2.4 Hz), 8.67 (dd, 1H, H-6'', *J* = 1.6, 2.4 Hz), 8.21 (d, 2H, H-Ar, *J* = 8.4 Hz), 8.08-8.05 (m, 1H, H-4''), 7.80 (d, 2H, H-Ar, *J* = 8.4 Hz), 7.38 (ddd, 1H, H-5'', *J* = 1.2, 5.2, 5.6 Hz), 6.40 (s, 1H, H-5'), 5.27 (dd, 1H, H-7, *J* = 5.2, 11.6 Hz), 5.04 (d, 1H, H-13, *J* = 3.6 Hz), 4.83 (dd, 1H, H-1, *J* = 5.2, 11.6 Hz), 3.78 (d, 1H, H-11a, *J* = 12.0 Hz), 3.75 (d, 1H, H-11b, *J* = 12.0 Hz), 3.01 (br s, 1H, OH-13), 2.58 (q, 1H, COCHMe<sub>2</sub>, *J* = 6.8 Hz), 2.21-1.17 (m, 14H, H-2, 3, 5, 8, 9, Me $\times$ 2), 2.15 (s, 3H, Ac), 1.88 (s, 3H, Me), 1.49 (s, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz)  $\delta$  176.5, 171.0, 164.0, 163.4, 162.2, 157.5, 151.4, 146.7, 134.1, 133.4, 132.6, 130.4, 118.0, 117.0, 103.3, 99.5, 83.4, 83.0, 79.5, 73.1, 65.0, 60.4, 55.0, 45.7, 40.8, 38.1, 36.3, 34.5, 29.9, 25.4, 22.8, 21.6, 21.0, 19.1, 17.6, 16.5, 13.5; ESI-HRMS

(TFA-Na) calcd. for  $C_{39}H_{43}N_2O_{10}$  699.2918 ( $MH^+$ ), found 699.2903 ( $MH^+$ ).

#### 1-*O*-Benzoyl-7-*O*-*p*-cyanobenzoyl-1,7-dideacetyl pyripyropene A (9j)

化合物 **9j** は、**9e** の合成法と同様に従い **8** (20.0 mg, 26.8  $\mu$ mol) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70:1  $CH_2Cl_2/MeOH$ ) にて精製し、

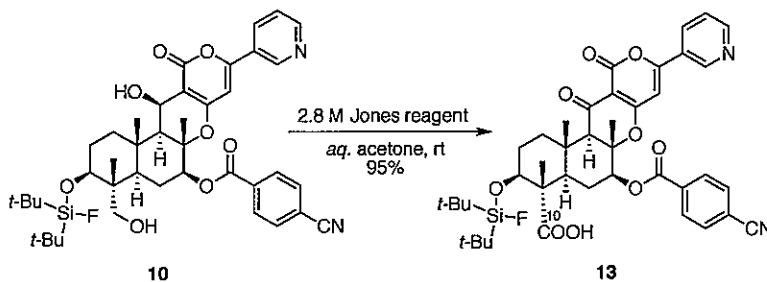


白色非晶質 **9j** (8.8 mg, 3 steps, 45%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +129.5$  ( $c$  1.0,  $CHCl_3$ ); IR (KBr) 3447, 3020, 2400, 2234, 1715, 1645, 1216  $cm^{-1}$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.96 (dd, 1H, H-2'',  $J = 0.8, 2.4$  Hz), 8.67 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.6, 4.8$  Hz), 8.21 (d, 2H, H-Ar,  $J = 8.8$  Hz), 8.09-8.06 (m, 1H, H-5''), 8.02-7.99 (m, 2H, H-Ar), 7.80 (d, 2H, H-Ar,  $J = 8.8$  Hz),

7.59-7.55 (m, 1H, H-Ar), 7.46-7.40 (m, 2H, H-Ar), 7.39-7.37 (m, 1H, H-4'), 6.41 (s, 1H, H-5'), 5.31-5.27 (m, 1H, H-7), 5.11 (dd, 1H, H-1,  $J = 4.4, 11.6$  Hz), 5.07 (d, 1H, H-13,  $J = 2.0$  Hz), 3.84 (d, 1H, H-11a,  $J = 7.2$  Hz), 3.82 (d, 1H, H-11b,  $J = 7.2$  Hz), 3.02 (br s, 1H, OH-13), 2.25-1.23 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 2.13 (s, 3H, Ac), 1.87 (s, 3H, Me), 1.55 (s, 3H, Me), 1.08 (s, 3H, Me);  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 150 MHz)  $\delta$  171.0, 166.0, 164.0, 163.2, 161.7, 133.9, 133.3, 132.5, 130.4, 130.3, 129.7, 128.6, 128.0, 127.4, 118.0, 116.9, 116.8, 104.3, 101.1, 83.7, 79.3, 74.3, 65.4, 60.2, 54.9, 45.7, 45.6, 20.9, 38.2, 36.3, 29.8, 25.4, 23.0, 21.0, 17.6, 16.7, 16.4, 13.7; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd. for  $C_{42}H_{40}N_2NaO_{10}$  755.2581 ( $M+Na^+$ ), found 755.2587 ( $M+Na^+$ ).

#### 10-Carboxyl-7-*O*-*p*-cyanobenzoyl-10-deacetoxymethyl-1-*O*-(di-*tert*-butylfluorosilyl)-1,7-dideacetyl 13-keto pyripyropene A (**13**)

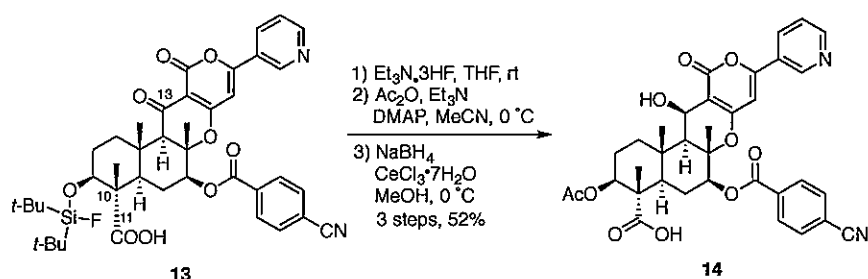


化合物 **10** (354 mg, 0.474 mmol) の 95% *aq.* acetone (140 mL) 溶液に、Jones 試薬 (2.66 mL) を加え、室温下 13.5 時間攪拌した。2-propanol を加えて反応を停止し、溶液をセライトとフロリジルでろ過した。ろ液に EtOAc を加え希釈し、 $H_2O$  で洗浄した。有機層を  $Na_2SO_4$  で乾燥後ろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (33:1  $CH_2Cl_2/MeOH$ ) で精製を行うことにより、白色非晶質 **13** (342 mg, 95%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +22.3$  ( $c$  1.0,  $CHCl_3$ ); IR (KBr) 3466, 2941, 2361, 1725, 1630, 1542, 1421, 1272, 1114  $cm^{-1}$ ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  9.04 (d, 1H, H-2'',  $J = 2.0$  Hz), 8.65 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.3, 4.9$  Hz), 8.33-8.28 (m, 1H, H-4''), 7.84 (d, 2H, H-Ar,  $J = 8.2$  Hz), 7.57 (d, 2H, H-Ar,  $J = 8.2$  Hz), 7.51 (dd, 1H, H-5'',  $J = 4.9, 8.2$  Hz), 7.26 (s, 1H, H-5'), 5.44 (dd, 1H, H-7,  $J = 5.2, 10.8$  Hz), 4.51-4.45 (m, 1H, H-1), 2.82-0.77 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 1.74 (s, 3H, Me), 1.29 (s, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 1.01 (s, 9H, *t*-Bu), 1.00 (s, 9H, *t*-Bu);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  194.7, 185.7, 178.3, 172.3, 164.0, 161.9, 156.6, 139.1, 135.8, 133.1, 132.3, 130.0, 117.5, 117.1, 100.9, 98.8, 87.2, 78.5, 62.7, 53.7, 47.6, 37.3, 36.8, 28.0, 27.4, 27.1, 27.0, 26.7, 20.9, 20.7, 20.2, 20.0, 16.1, 11.1; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd. for  $\text{C}_{41}\text{H}_{47}\text{FN}_2\text{NaO}_9\text{Si}$  781.2933, found 781.2931 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

#### 10-Carboxyl-7-*O*-*p*-cyanobenzoyl-10-deacetoxyethyl-7-deacetyl pyripyropene A (14)



化合物 **13** (311 mg, 0.410 mmol) の THF (4.0 mL) 溶液に、 $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$  (80  $\mu\text{L}$ , 492  $\mu\text{mol}$ ) を加え室温で 20 分攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (MeOH in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  2-5%) にて粗精製し、生成物が含まれる画分を濃縮した。

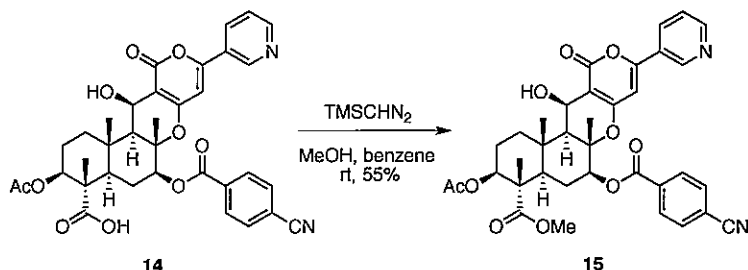
得られた残渣を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4.0 mL) に溶解し、 $\text{Ac}_2\text{O}$  (51  $\mu\text{L}$ , 540  $\mu\text{mol}$ )、 $\text{Et}_3\text{N}$  (82  $\mu\text{L}$ , 591  $\mu\text{mol}$ )、および触媒量の DMAP を加え、0 °C で 4 時間攪拌した。反応液に MeOH を加え反応を停止させ、更に  $\text{EtOAc}$  を加え希釈し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液をろ過後、ろ液を減圧下濃縮した。

得られた残渣の MeOH (4.0 mL) 溶液に、 $\text{NaBH}_4$  (54.8 mg, 1.45 mmol) および  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (540 mg, 1.45 mmol) を加え 0 °C で 30 分攪拌した。反応液に acetone を加え反応を停止させ、反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (33:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **14** (137 mg, 3 steps, 52%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +11.7$  ( $c$  0.5,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3456, 2942, 2890, 2462, 2235, 1716, 1274  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.96 (br s, 1H, H-2''), 8.64 (brs, 1H, H-6''), 8.35 (br d, 1H, H-4'',  $J = 8.0$  Hz), 7.71 (d, 2H, H-Ar,  $J = 8.0$  Hz), 7.60 (br s, 1H, H-5''), 7.50 (d, 2H, H-Ar,  $J = 8.0$  Hz), 7.20 (s, 1H, H-5'), 5.40 (dd, 1H, H-7,  $J = 4.8, 11.6$  Hz), 5.17 (dd, 1H, H-1,  $J = 4.4, 12.0$  Hz), 5.02 (d, 1H, H-13,  $J = 2.4$  Hz), 2.19-1.21 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 1.96 (s, 3H, Ac), 1.84 (s, 3H, Me), 1.44 (s, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  164.1, 162.1, 157.2, 151.4, 146.8, 134.0, 132.9, 132.3, 130.2, 127.1, 123.6, 117.8, 116.6, 103.1, 99.3, 83.5, 83.3, 79.9, 72.1, 68.1, 60.1, 54.9, 45.3, 42.7, 37.8, 36.3, 27.3, 27.2, 27.1, 26.3, 20.4, 19.1, 17.4, 16.7, 11.8; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd. for

$C_{35}H_{35}N_2O_{10}$  643.2292 ( $MH^+$ ), found 643.2285 ( $MH^+$ ).

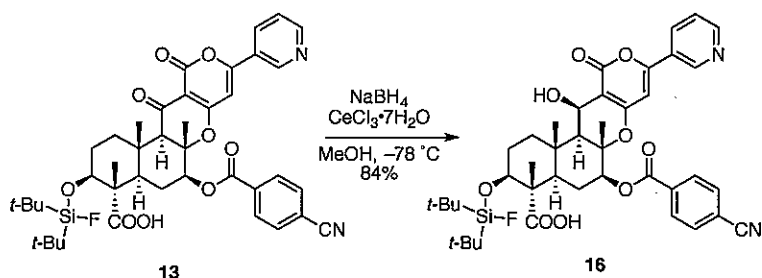
**7-*O*-*p*-Cyanobenzoyl-10-deacetoxymethyl-7-deacetyl-11-methoxycarbonyl pyripyropene A (15)**



化合物 **14** (22.3 mg, 34.7  $\mu$ mol) の MeOH/benzene (1:2, 0.6 mL) 溶液に (trimethylsilyl)diazomethane (2.0 M in hexane, 52.0  $\mu$ L, 0.104 mmol) を加え、室温で 5 分撹拌した。反応液に AcOH を加え反応を停止し、反応液を濃縮した。得られた残渣をプレパラティブ TLC (15:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) にて精製し、白色非晶質 **15** (12.5 mg, 55%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +69.8$  ( $c$  1.0, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 3427, 3020, 2400, 1726, 1666, 1216 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  8.96 (dd, 1H, H-2'',  $J$  = 0.9, 2.4 Hz), 8.67 (dd, 1H, H-6'',  $J$  = 1.5, 4.8 Hz), 8.19 (d, 2H, H-Ar,  $J$  = 9.0 Hz), 8.07 (ddd, 1H, H-4'',  $J$  = 1.5, 2.1, 8.1 Hz), 7.79 (d, 2H, H-Ar,  $J$  = 9.0 Hz), 7.38 (ddd, 1H, H-5'',  $J$  = 1.5, 4.8, 8.1 Hz), 6.40 (s, 1H, H-5'), 5.29 (dd, 1H, H-7,  $J$  = 5.7, 12.0 Hz), 5.23 (dd, 1H, H-1,  $J$  = 4.8, 11.7 Hz), 5.04 (d, 1H, H-13,  $J$  = 3.3 Hz), 3.72 (s, 3H, CO<sub>2</sub>Me), 2.98 (br s, 1H, OH-13), 2.13-1.59 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 2.01 (s, 3H, Ac), 1.83 (s, 3H, Me), 1.48 (s, 3H, Me), 1.25 (s, 3H, Me); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  175.6, 175.4, 170.1, 166.4, 163.9, 163.7, 162.0, 146.9, 133.9, 132.5, 130.0, 118.0, 116.9, 105.6, 103.4, 100.0, 83.5, 83.1, 79.0, 60.3, 54.6, 52.9, 51.6, 48.1, 37.5, 37.2, 36.3, 29.8, 27.8, 22.9, 21.2, 17.5, 16.7, 12.0; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd. for C<sub>36</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>10</sub> 679.2268 ( $M+Na^+$ ), found 679.2254 ( $M+Na^+$ ).

**10-Carboxyl-7-*O*-*p*-cyanobenzoyl-10-deacetoxymethyl-1-*O*-(di-*tert*-butylfluorosilyl)-1,7-dideacetyl pyripyropene A (16)**

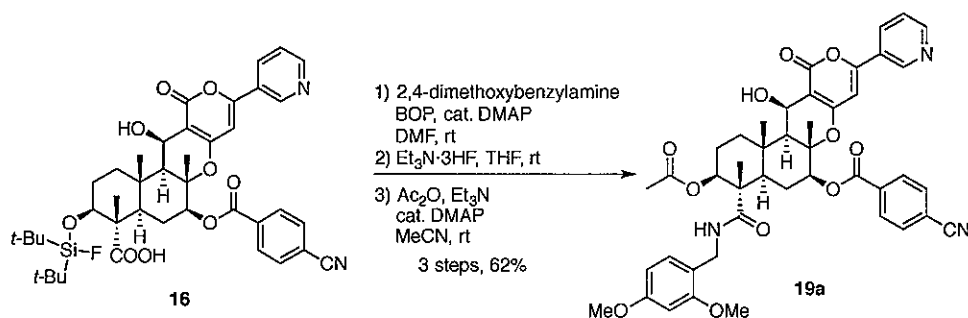


化合物 **13** (274 mg, 0.362 mmol) の MeOH (6.0 mL) 溶液を -78 °C 下、CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O (674 mg, 1.81 mmol) を加え、よく撹拌した。その後 NaBH<sub>4</sub> (68.5 mg, 1.81 mmol) を少量ずつ加え、発泡が収まるまで撹拌した。反応液に acetone を加え反応を停止し、更に EtOAc を加え希釈し、H<sub>2</sub>O で洗浄した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後ろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣を

中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) で精製を行うことにより、淡黄色非晶質 **16** (232 mg, 84%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +44.4$  ( $c$  1.0, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 3449, 2938, 2860, 2360, 1712, 1644, 1576, 1473, 1274, 1106 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  9.09 (d, 1H, H-2'',  $J$  = 0.73 Hz), 8.70 (d, 1H, H-6'',  $J$  = 2.4 Hz), 8.45 (d, 1H, H-4'',  $J$  = 6.9 Hz), 7.89 (d, 2H, H-Ar,  $J$  = 7.9 Hz), 7.69-7.27 (m, 3H, H-5'', Ar), 7.23 (s, 1H, H-5'), 5.44 (dd, 1H, H-7,  $J$  = 5.3, 11.4 Hz), 5.08 (d, 1H, H-1',  $J$  = 3.4 Hz), 4.49 (dd, 1H, H-1,  $J$  = 4.7, 11.2 Hz), 2.03-0.85 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 1.89 (s, 3H, Me), 1.48 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.01 (s, 9H, *t*-Bu), 1.00 (s, 9H, *t*-Bu); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  164.1, 163.9, 162.1, 157.2, 151.4, 146.8, 134.0, 132.9, 132.3, 130.2, 127.1, 123.6, 117.8, 116.6, 103.1, 99.3, 83.5, 83.3, 79.9, 72.1, 68.1, 60.1, 54.9, 45.3, 42.7, 37.8, 36.3, 27.3, 27.2, 27.1, 26.3, 25.8, 20.4, 20.2, 19.1, 17.4, 16.7, 11.8; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd. for C<sub>41</sub>H<sub>50</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>9</sub>Si 761.3270, found 761.3271 (MH<sup>+</sup>).

### 7-*O*-*p*-Cyanobenzoyl-10-deacetoxymethyl-7-deacetyl-10-(2,4-dimethoxybenzylamino)carbonyl pyripyropene A (**19a**)



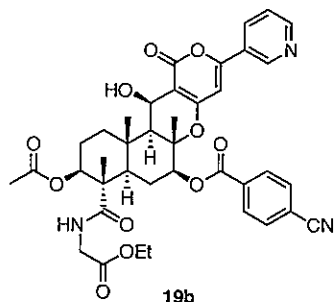
窒素雰囲気下、化合物 **16** (16.0 mg, 21.0  $\mu$ mol) の DMF (0.5 mL) 溶液に 2,4-dimethoxybenzylamine (16  $\mu$ L, 105  $\mu$ mol)、BOP (40.0 mg, 105  $\mu$ mol) ならびに触媒量の DMAP を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に H<sub>2</sub>O を加え反応を停止させた後、EtOAc を加え希釈した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶液をろ過後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (MeOH in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2%) にて粗精製を行い、生成物を含む画分を濃縮した。

得られた残渣の THF (0.5 mL) 溶液に Et<sub>3</sub>N·3HF (6  $\mu$ L, 35.2 mmol) を加え、室温で 15 分攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (25:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) にて粗精製を行い、生成物を含む画分を濃縮した。

得られた粗生成物の MeCN (0.5 mL) 溶液に acetic anhydride (3  $\mu$ L, 35.2  $\mu$ mol)、Et<sub>3</sub>N (10  $\mu$ L, 70.4  $\mu$ mol) ならびに触媒量の DMAP を加え、室温で 30 分攪拌した。反応液に MeOH を加え反応を停止させた後、EtOAc を加え希釈した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶液をろ過後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた粗物質を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (33:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) で精製する事で白色非晶質 **19a** (10.2 mg, 3 steps, 62%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +84.4$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3470, 3020, 2400, 1730, 1673, 1217  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.96 (d, 1H, H-2'',  $J = 1.5$  Hz), 8.66 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.5, 5.1$  Hz), 8.19 (d, 2H, H-Ar,  $J = 8.4$  Hz), 8.09-8.04 (m, 1H, H-4''), 7.80 (d, 2H, H-Ar,  $J = 8.4$  Hz), 7.37 (dd, 1H, H-5'',  $J = 4.8, 8.1$  Hz), 6.39-6.28 (m, 5H, H-Ar, 5', NH), 5.34 (dd, 1H, H-7,  $J = 6.6, 11.7$  Hz), 5.17-5.20 (m, 1H, H-1), 5.01 (d, 1H, H-13,  $J = 3.9$  Hz), 4.39-4.33 (m, 2H, benzyl), 3.80 (s, 3H, Ar-OMe), 3.71 (s, 3H, Ar-OMe), 3.00 (br s, 1H, OH-13), 2.20-1.50 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 1.78 (s, 3H, Ac), 1.77 (s, 3H, Me), 1.47 (s, 3H, Me), 1.24 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  174.1, 173.9, 169.7, 169.6, 163.8, 163.4, 162.0, 160.5, 158.5, 134.2, 134.2, 132.5, 130.9, 130.0, 119.0, 118.0, 116.7, 104.1, 103.2, 99.9, 98.7, 83.7, 83.3, 78.6, 60.4, 55.5, 54.4, 54.1, 51.0, 50.6, 48.3, 39.5, 37.5, 36.0, 29.8, 27.3, 22.7, 21.6, 20.8, 17.8, 16.5, 11.8; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd. for  $\text{C}_{44}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{NaO}_{11}$  814.2972 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), found 814.2954 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

**7-*O*-*p*-Cyanobenzoyl-10-deacetoxymethyl-7-deacetyl-10-(ethoxycarbonylmethylamino)carbonyl pyripyropene A (19b)**



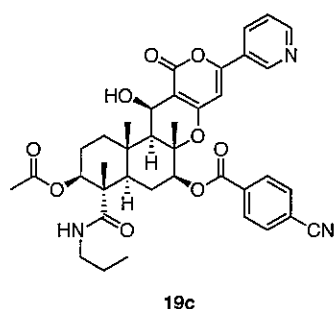
化合物 **19b** は、**19a** の合成法と同様に従い **16** (10.5 mg, 13.8  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (40:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **19b** (4.8 mg, 3 steps, 48%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +61.4$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3441, 3056, 3021, 2401, 1728, 1629, 1216  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.96 (dd, 1H, H-2'',  $J = 1.5, 2.7$  Hz), 8.67 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.5, 4.8$  Hz), 8.18 (d, 2H, H-Ar,  $J = 8.4$  Hz), 8.20-8.17 (m, 1H, H-4''), 7.79 (d, 2H, H-Ar,  $J = 8.4$  Hz), 7.40-7.36 (m, 1H, H-5''), 6.39 (s, 1H, H-5'), 6.35 (br s, 1H, NH), 5.36 (dd, 1H, H-7,  $J = 6.0, 10.8$  Hz), 5.14 (dd, 1H, H-1,  $J = 4.8, 11.7$  Hz), 5.02 (d, 1H, H-13,  $J = 4.2$  Hz), 4.18 (q, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7.2$  Hz), 4.04 (d, 1H,  $1/2\text{NHCH}_2$ ,  $J = 5.1$  Hz), 3.98 (d, 1H,  $1/2\text{NHCH}_2$ ,  $J = 5.1$  Hz), 3.00 (br s, 1H, OH-13), 2.12-1.21 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 2.01 (s, 3H, Ac), 1.80 (s, 3H, Me), 1.50 (s, 3H, Me), 1.32 (s, 3H, Me), 1.28 (t, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7.2$  Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  175.1, 175.0, 170.2, 170.1, 163.8, 163.7, 162.0, 134.2, 132.6, 132.4, 130.4, 118.1, 116.9, 116.6, 103.5, 83.8, 78.9, 61.8, 60.2, 54.5, 50.9, 50.8, 48.3, 46.3, 42.0, 37.6, 37.3, 36.0, 29.9, 27.5, 22.8, 21.3, 17.8, 16.9, 16.6, 14.3, 11.9; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd. for  $\text{C}_{39}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{NaO}_{11}$  750.2639, found 750.2636 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

**7-*O*-*p*-Cyanobenzoyl-10-deacetoxymethyl-7-deacetyl-10-ethylaminocarbonyl pyripyropene A (19c)**

化合物 **19c** は、**19a** の合成法と同様に従い **16** (15.0 mg, 19.7  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生



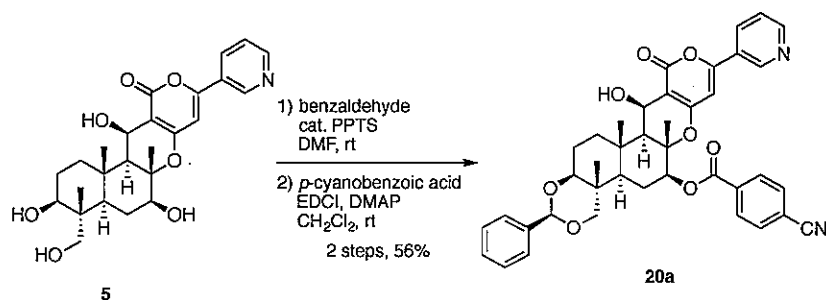


成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (40:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) にて精製し、白色非晶質 **19c** (9.8 mg, 3 steps, 73%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +98.6$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 3434, 3020, 2400, 1644, 1526, 1216 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  8.96 (dd, 1H, H-2'', *J* = 1.5, 2.1 Hz), 8.67 (dd, 1H, H-6'', *J* = 1.5, 4.8 Hz), 8.18 (d, 2H, H-Ar, *J* = 8.4 Hz), 8.09-8.04 (m, 1H, H-4''), 7.78 (d, 2H, H-Ar, *J* = 8.4 Hz), 7.36 (dd,

1H, H-5'', *J* = 4.8, 8.1 Hz), 6.40 (s, 1H, H-5'), 6.34 (br s, 1H, NH), 5.86 (dd, 1H, H-7, *J* = 6.0, 12.6 Hz), 5.38-5.31 (m, 1H, H-1), 5.21-5.14 (m, 1H, NHCH<sub>2</sub>), 5.04-5.03 (m, 1H, H-13), 3.32-3.12 (m, 2H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.03 (br s, 1H, OH-13), 2.19-1.26 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 1.98 (s, 3H, Ac), 1.81 (s, 3H, Me), 1.50 (s, 3H, Me), 1.28 (s, 3H, Me), 0.88 (t, 3H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* = 4.8 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  174.5, 174.3, 169.9, 169.7, 163.6, 163.3, 162.1, 134.1, 132.5, 130.3, 124.0, 118.0, 116.9, 99.7, 83.6, 83.2, 79.0, 61.0, 60.3, 54.5, 54.2, 50.9, 48.7, 48.4, 41.9, 37.5, 37.3, 36.0, 35.9, 27.4, 22.9, 21.6, 21.2, 17.8, 16.6, 12.0; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd. for C<sub>38</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>9</sub> 706.2741, found 706.2738 (M+Na<sup>+</sup>).

#### 1,11-*O*-Benzylidene-7-*O*-*p*-cyanobenzoyl-1,7,11-trideacetyl pyripyropene A (**20a**)



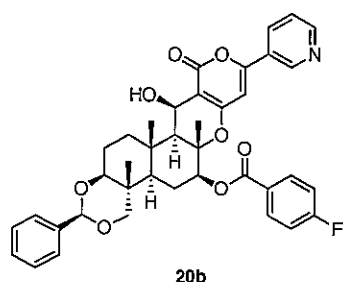
窒素雰囲気下、**5** (14.0 mg, 30.5  $\mu$ mol) の DMF (1.0 mL) 溶液に benzaldehyde (31  $\mu$ L, 0.305 mmol) および触媒量の PPTS を加え、室温で 72 時間攪拌した。反応液に EtOAc を加え希釈し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液をろ過後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (40:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) にて精製し、生成物が含まれる画分を濃縮した。

得られた残渣を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL) に溶解し、*p*-cyanobenzoic acid (10.8 mg, 73.4  $\mu$ mol)、EDCI (28.1 mg, 146  $\mu$ mol) および触媒量の DMAP を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に MeOH を加え反応を停止させ、更に EtOAc を加え希釈し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液をろ過後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (MeOH in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1%) にて精製し、白色非晶質 **20a** (11.5 mg, 2 steps, 56%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +92.6$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 3426, 2998, 1931, 2396, 1725, 1643, 1276 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  8.97 (d, 1H, H-2'', *J* = 2.1 Hz), 8.67 (dd, 1H, H-6'', *J* = 1.8, 4.8 Hz), 8.22 (d, 2H,

H-Ar,  $J = 8.4$  Hz), 8.09-8.06 (m, 1H, H-4''), 7.80 (d, 2H, H-Ar,  $J = 8.4$  Hz), 7.53-7.49 (m, 2H, H-Ar), 7.49-7.34 (m, 4H, H-5'', Ar), 6.42 (s, 1H, H-5'), 5.56 (s, 1H, H-benzyl), 5.31 (dd, 1H, H-7,  $J = 6.0$ , 11.4 Hz), 5.05 (d, 1H, H-13,  $J = 4.2$  Hz), 3.90 (d, 1H, H-11a,  $J = 10.5$  Hz), 3.57-3.51 (m, 2H, H-11b, 1), 3.12 (br s, 1H, OH-13), 2.29 (d, 1H, H-3a,  $J = 12.9$  Hz), 2.00-1.17 (m, 7H, H-2, 3b, 5, 8, 9), 1.86 (s, 3H, Me), 1.53 (s, 3H, Me), 1.26 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  164.0, 163.9, 162.0, 157.4, 151.5, 146.7, 138.2, 133.8, 133.0, 132.4, 130.3, 129.0, 128.4, 127.1, 126.3, 123.7, 117.8, 116.8, 103.0, 102.8, 99.2, 85.6, 83.4, 79.4, 78.2, 60.1, 54.7, 48.8, 40.3, 38.4, 36.5, 29.7, 25.4, 23.1, 18.2, 17.2, 16.7, 13.3; FAB-HRMS (*m*-NBA) calcd. for  $\text{C}_{40}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_8$  675.2706 ( $\text{MH}^+$ ), found 675.2678 ( $\text{MH}^+$ ).

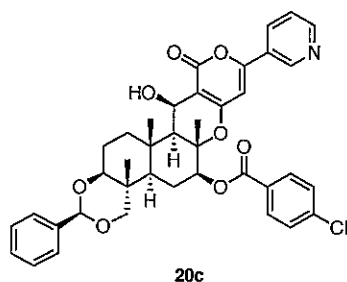
#### 1,11-*O*-Benzylidene-7-*O*-*p*-fluorobenzoyl-1,7,11-trideacetyl pyripyropene A (20b)



化合物 **20b** は、**20a** の合成法と同様に従い **5** (14.0 mg, 30.5  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (40:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **20b** (12.2 mg, 2 steps, 59%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +61.1$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3425, 2954, 2855, 2054, 1697, 1642, 1240  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  8.98 (d, 1H, H-2'',  $J = 2.4$  Hz), 8.67 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.5$ , 4.8 Hz), 8.16-8.12 (m, 2H, H-Ar), 8.09-8.05 (m, 1H, H-4''), 7.53-7.49 (m, 2H, H-Ar), 7.41-7.35 (m, 4H, H-5'', Ar), 7.21-7.15 (m, 2H, Ar), 6.42 (s, 1H, H-5'), 5.55 (s, 1H, H-benzyl), 5.30 (dd, 1H, H-7,  $J = 6.3$ , 11.1 Hz), 5.04 (d, 1H, H-13,  $J = 4.2$  Hz), 3.90 (d, 1H, H-11a,  $J = 10.5$  Hz), 3.57-3.51 (m, 2H, H-11b, 1), 3.01 (br s, 1H, OH-13), 2.30 (d, 1H, H-3a,  $J = 12.9$  Hz), 1.96-1.26 (m, 7H, H-2, 3b, 5, 8, 9), 1.85 (s, 3H, Me), 1.52 (s, 3H, Me), 1.26 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  165.2, 164.7, 163.9, 162.1, 157.4, 151.6, 146.8, 138.2, 132.9, 132.3 ( $J = 9.3$  Hz), 129.0, 128.4, 127.1, 126.3, 123.6, 115.8, 115.7, 102.9, 102.8, 99.3, 85.6, 83.5, 78.5, 78.2, 60.1, 54.7, 48.8, 38.4, 37.1, 36.5, 29.7, 28.2, 25.1, 23.1, 18.2, 16.7, 13.3; FAB-HRMS (*m*-NBA) calcd. for  $\text{C}_{39}\text{H}_{39}\text{FNO}_8$  668.2660 ( $\text{MH}^+$ ), found 668.2635 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 1,11-*O*-Benzylidene-7-*O*-*p*-chlorobenzoyl-1,7,11-trideacetyl pyripyropene A (20c)

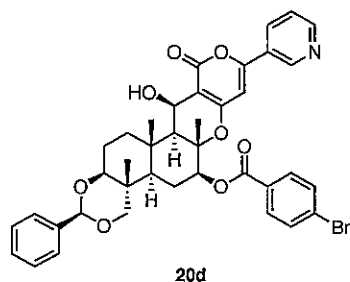


化合物 **20c** は、**20a** の合成法と同様に従い **5** (14.0 mg, 30.5  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (40:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **20c** (10.9 mg, 2 steps, 52%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +87.9$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3445, 2955, 2068, 1698, 1643, 1272  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.98 (dd, 1H, H-2'',  $J = 0.6$ , 2.4 Hz), 8.67 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.8$ , 3.9 Hz), 8.09-8.03 (m, 3H, H-4'', Ar), 7.53-7.47 (m, 4H, H-5'',

Ar), 7.41-7.34 (m, 4H, H-Ar), 6.42 (s, 1H, H-5'), 5.56 (s, 1H, H-benzyl), 5.29 (dd, 1H, H-7,  $J = 6.3, 11.1$  Hz), 5.04 (d, 1H, H-13,  $J = 3.9$  Hz), 3.90 (d, 1H, H-11a,  $J = 10.5$  Hz), 3.57-3.51 (m, 2H, H-11b, 1), 2.99 (br s, 1H, OH-13), 2.28 (d, 1H, H-3a,  $J = 12.9$  Hz), 1.96-1.26 (m, 7H, H-2, 3b, 5, 8, 9), 1.85 (s, 3H, Me), 1.52 (s, 3H, Me), 1.26 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  164.8, 163.9, 162.1, 157.4, 151.6, 146.8, 139.9, 138.2, 132.9, 131.1, 129.1, 128.9, 128.4, 127.1, 126.3, 123.6, 102.9, 102.8, 99.3, 85.7, 83.5, 78.7, 78.2, 60.2, 54.7, 48.8, 38.4, 37.1, 36.5, 30.2, 29.7, 25.1, 23.1, 21.1, 18.2, 16.7, 13.3; FAB-HRMS ( $m$ -NBA) calcd. for  $\text{C}_{39}\text{H}_{39}\text{ClNO}_8$  684.2364 ( $\text{MH}^+$ ), found 684.2363 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 1,11-*O*-Benzylidene-7-*O*-*p*-bromobenzoyl-1,7,11-trideacetyl pyripyropene A (20d)

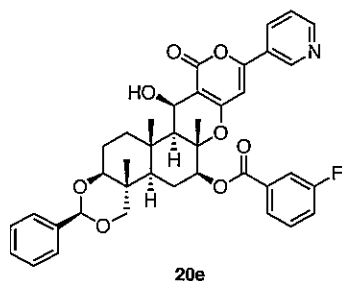


化合物 **20d** は、**20a** の合成法と同様に従い **5** (14.0 mg, 30.5  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (40:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **20d** (12.6 mg, 2 steps, 58%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +72.8$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3459, 3070, 3020, 2961, 2400, 2054, 1698, 1644, 1590, 1210  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)

$\delta$  8.98 (d, 1H, H-2'',  $J = 2.1$  Hz), 8.67 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.5, 4.8$  Hz), 8.09-8.05 (m, 1H, H-4''), 7.98 (d, 2H, H-Ar,  $J = 8.7$  Hz), 7.64 (d, 2H, H-Ar,  $J = 8.7$  Hz), 7.53-7.41 (m, 2H, Ar), 7.41-7.33 (m, 4H, H-5'', Ar), 6.42 (s, 1H, H-5'), 5.55 (s, 1H, H-benzyl), 5.28 (dd, 1H, H-7,  $J = 5.1, 10.8$  Hz), 5.04 (d, 1H, H-13,  $J = 3.9$  Hz), 3.90 (d, 1H, H-11a,  $J = 10.5$  Hz), 3.56-3.50 (m, 2H, H-11b, 1), 2.97 (br s, 1H, OH-13), 2.28 (d, 1H, H-3a,  $J = 12.5$  Hz), 2.05-1.17 (m, 7H, H-2, 3b, 5, 8, 9), 1.85 (s, 3H, Me), 1.52 (s, 3H, Me), 1.26 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  165.0, 163.9, 162.1, 157.4, 151.6, 146.8, 138.2, 134.0, 133.0, 131.9, 131.2, 129.1, 128.9, 128.6, 127.1, 126.3, 123.6, 103.0, 102.8, 99.3, 85.7, 83.5, 78.2, 60.2, 54.7, 48.8, 38.4, 37.1, 36.5, 31.9, 29.7, 25.1, 23.1, 18.2, 16.9, 16.7, 13.3; FAB-HRMS ( $m$ -NBA) calcd. for  $\text{C}_{39}\text{H}_{39}\text{BrNO}_8$  728.1859 ( $\text{MH}^+$ ), found 728.1861 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 1,11-*O*-Benzylidene-7-*O*-*m*-fluorobenzoyl-1,7,11-trideacetyl pyripyropene A (20e)



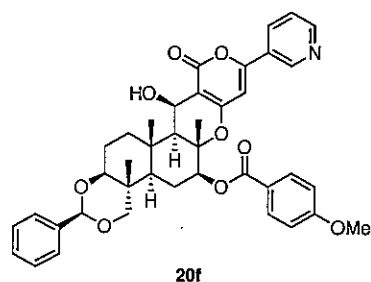
化合物 **20e** は、**20a** の合成法と同様に従い **5** (14.0 mg, 30.5  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (40:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **20e** (11.6 mg, 2 steps, 57%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +59.9$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3460, 2856, 2381, 1642, 1591, 1201  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.98 (d, 1H, H-2'',  $J = 2.4$

Hz), 8.67 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.5, 4.8$  Hz), 8.10-8.06 (m, 1H, H-4''), 7.94-7.91 (m, 1H, H-Ar), 7.81-7.77 (m, 1H, H-Ar), 7.53-7.45 (m, 3H, Ar), 7.41-7.32 (m, 5H, H-5'', Ar), 6.43 (s, 1H, H-5'),

5.56 (s, 1H, H-benzyl), 5.32-5.27 (m, 1H, H-7), 5.04 (d, 1H, H-13,  $J = 3.9$  Hz), 3.90 (d, 1H, H-11a,  $J = 10.5$  Hz), 3.57-3.51 (m, 2H, H-11b, 1), 3.01 (br s, 1H, OH-13), 2.30 (d, 1H, H-3a,  $J = 13.2$  Hz), 1.96-1.26 (m, 7H, H-2, 3b, 5, 8, 9), 1.86 (s, 3H, Me), 1.53 (s, 3H, Me), 1.26 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  164.6, 163.9, 163.4, 162.1, 161.8, 157.4, 151.6, 146.8, 138.2, 133.0, 130.2 ( $J = 7.7$  Hz), 129.0, 128.4, 127.1, 126.3, 125.5, 123.6, 120.5, 120.4, 116.7, 116.6, 103.0, 102.8, 99.3, 85.7, 83.5, 78.8, 78.2, 60.2, 54.7, 48.8, 38.4, 37.1, 36.5, 25.1, 23.1, 18.2, 16.7, 13.3; FAB-HRMS ( $m$ -NBA) calcd. for  $\text{C}_{39}\text{H}_{39}\text{FNO}_8$  668.2660 ( $\text{MH}^+$ ), found 668.2664 ( $\text{MH}^+$ ).

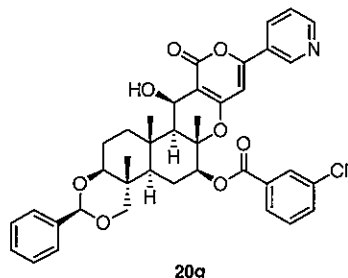
#### 1,11-*O*-Benzylidene-7-*O*-*p*-methoxybenzoyl-1,7,11-trideacetyl pyripyropene A (20f)



化合物 **20f** は、**20a** の合成法と同様に従い **5** (14.0 mg, 30.5  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (40:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **20f** (4.4 mg, 2 steps, 21%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +36.6$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3459, 3020, 2972, 1860, 1642, 1216  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.98 (dd, 1H, H-2'',  $J = 0.3, 2.1$  Hz), 8.66 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.5, 4.8$  Hz), 8.10-8.05 (m, 3H, H-4'', Ar), 7.51 (dd, 2H, H-Ar,  $J = 2.1, 7.8$  Hz), 7.40-7.34 (m, 4H, H-5'', Ar), 6.98 (d, 2H, H-Ar,  $J = 9.0$  Hz), 6.43 (s, 1H, H-5'), 5.55 (s, 1H, H-benzyl), 5.30-5.28 (m, 1H, H-7), 5.04 (d, 1H, H-13,  $J = 2.7$  Hz), 3.90 (d, 1H, H-11a,  $J = 9.6$  Hz), 3.89 (s, 3H, H-OMe), 3.55-3.50 (m, 2H, H-11b, 1), 2.94 (br s, 1H, OH-13), 2.31 (d, 1H, H-3a,  $J = 13.0$  Hz), 1.85-1.19 (m, 7H, H-2, 3b, 5, 8, 9), 1.85 (s, 3H, Me), 1.52 (s, 3H, Me), 1.26 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  165.4, 164.0, 163.7, 162.2, 157.3, 151.5, 146.8, 138.3, 133.0, 129.0, 128.4, 127.1, 126.3, 123.6, 122.4, 113.8, 102.9, 102.8, 99.5, 85.7, 83.7, 78.3, 78.0, 60.2, 55.5, 54.8, 48.8, 44.4, 38.4, 37.1, 36.5, 29.7, 25.2, 23.8, 23.2, 18.2, 16.7, 13.3; FAB-HRMS ( $m$ -NBA) calcd. for  $\text{C}_{40}\text{H}_{42}\text{NO}_9$  680.2860 ( $\text{MH}^+$ ), found 680.2853 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 1,11-*O*-Benzylidene-7-*O*-*m*-chlorobenzoyl-1,7,11-trideacetyl pyripyropene A (20g)

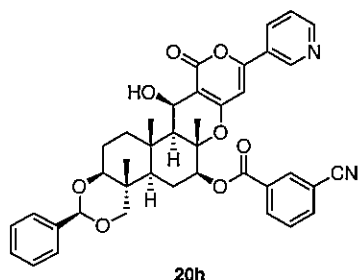


化合物 **20g** は、**20a** の合成法と同様に従い **5** (14.0 mg, 30.5  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (40:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **20g** (10.9 mg, 2 steps, 52%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +73.7$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3445, 3009, 2052, 1699, 1644, 1578, 1255  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.99 (dd, 1H, H-2'',  $J = 0.6, 2.4$  Hz), 8.67 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.8, 4.8$  Hz), 8.10-8.06 (m, 2H, H-Ar), 8.03-7.99 (m, 1H, H-4''), 7.62-7.58 (m, 1H, H-5''), 7.58-7.34 (m, 7H, Ar), 6.43 (s, 1H, H-5'), 5.56 (s, 1H, H-benzyl),

5.29 (dd, 1H, H-7,  $J = 6.3, 11.7$  Hz), 5.04 (d, 1H, H-13,  $J = 3.9$  Hz), 3.90 (d, 1H, H-11a,  $J = 10.5$  Hz), 3.57-3.51 (m, 2H, H-11b, 1), 2.98 (br s, 1H, OH-13), 2.29 (d, 1H, H-3a,  $J = 12.9$  Hz), 2.02-1.18 (m, 7H, H-2, 3b, 5, 8, 9), 1.86 (s, 3H, Me), 1.53 (s, 3H, Me), 1.26 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  167.5, 163.9, 162.1, 157.4, 151.6, 146.8, 138.2, 134.7, 133.4, 133.0, 131.8, 129.9, 129.8, 129.0, 128.4, 127.9, 127.1, 126.3, 123.6, 102.9, 102.8, 99.3, 85.6, 83.5, 78.8, 78.2, 60.2, 50.8, 54.7, 48.8, 38.4, 37.1, 36.5, 30.9, 25.1, 23.1, 18.2, 16.3, 13.3; FAB-HRMS ( $m$ -NBA) calcd. for  $\text{C}_{39}\text{H}_{39}\text{ClNO}_8$  684.2364 ( $\text{MH}^+$ ), found 684.2368 ( $\text{MH}^+$ ).

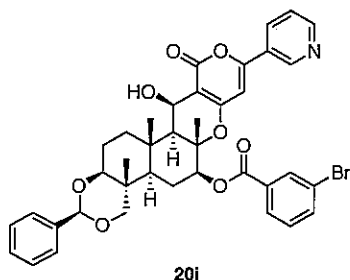
#### 1,11-*O*-Benzylidene-7-*O*-*m*-cyanobenzoyl-1,7,11-trideacetyl pyripyropene A (20h)



化合物 **20h** は、**20a** の合成法と同様に従い **5** (15.0 mg, 19.7  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (40:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **20h** (8.0 mg, 2 steps, 39%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +58.7$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3458, 3020, 2350, 1735, 1641, 1216  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.98 (dd, 1H, H-2'',  $J = 0.6, 2.4$  Hz), 8.67 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.8, 4.8$  Hz), 8.40-8.33 (m, 2H, H-Ar), 8.10-8.06 (m, 1H, H-4''), 7.92-7.89 (m, 1H, H-Ar), 7.69-7.63 (m, 1H, H-Ar), 7.53-7.49 (m, 2H, H-Ar), 7.41-7.34 (m, 4H, H-5'', Ar), 6.42 (s, 1H, H-5'), 5.56 (s, 1H, H-benzyl), 5.35-5.29 (m, 1H, H-7), 5.05 (d, 1H, H-13,  $J = 4.2$  Hz), 3.90 (d, 1H, H-11a,  $J = 10.5$  Hz), 3.57-3.51 (m, 2H, H-11b, 1), 3.00 (br s, 1H, OH-13), 2.29 (d, 1H, H-3a,  $J = 12.9$  Hz), 2.01-1.25 (m, 7H, H-2, 3b, 5, 8, 9), 1.87 (s, 3H, Me), 1.53 (s, 3H, Me), 1.27 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  163.9, 163.7, 162.0, 157.5, 151.5, 146.8, 138.2, 136.3, 133.8, 133.4, 133.0, 131.4, 129.7, 129.1, 127.1, 123.6, 122.0, 117.8, 113.2, 103.0, 102.8, 99.3, 85.6, 83.4, 79.4, 78.2, 60.1, 54.7, 48.8, 38.4, 37.1, 36.5, 28.2, 25.1, 23.1, 18.2, 16.7, 13.3; FAB-HRMS ( $m$ -NBA) calcd. for  $\text{C}_{40}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_8$  675.2706 ( $\text{MH}^+$ ), found 675.2679 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 1,11-*O*-Benzylidene-7-*O*-*m*-bromobenzoyl-1,7,11-trideacetyl pyripyropene A (20i)

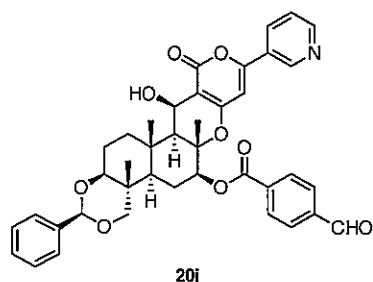


化合物 **20i** は、**20a** の合成法と同様に従い **5** (14.0 mg, 30.5  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (40:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **20i** (8.6 mg, 2 steps, 35%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +61.4$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3444, 3011, 2053, 1692, 1642, 1580, 1254  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.98 (d, 1H, H-2'',  $J = 2.1$  Hz), 8.67 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.5, 4.8$  Hz), 8.24 (t, 1H, H-Ar,  $J = 1.8$  Hz), 8.09-8.04 (m, 2H, H-4'', Ar), 7.79-7.73 (m, 1H, H-Ar), 7.53-7.50 (m, 2H, Ar), 7.42-7.34 (m, 5H, H-5'', Ar), 6.43 (s, 1H, H-5'), 5.56 (s, 1H, H-benzyl), 5.30

(dd, 1H, H-7,  $J = 5.7, 11.4$  Hz), 5.04 (s, 1H, H-13), 3.90 (d, 1H, H-11a,  $J = 10.5$  Hz), 3.57-3.51 (m, 2H, H-11b, 1), 2.97 (br s, 1H, OH-13), 2.29 (d, 1H, H-3a,  $J = 13.2$  Hz), 1.90-1.26 (m, 7H, H-2, 3b, 5, 8, 9), 1.86 (s, 3H, Me), 1.53 (s, 3H, Me), 1.26 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  164.3, 164.0, 162.1, 157.4, 151.6, 146.8, 138.2, 136.3, 133.0, 132.0, 130.1, 129.1, 128.4, 127.1, 126.3, 124.1, 123.6, 122.7, 102.9, 102.8, 99.3, 85.7, 83.5, 78.8, 78.2, 60.2, 54.7, 54.1, 48.9, 38.4, 37.1, 36.9, 36.5, 29.7, 25.1, 23.1, 18.2, 16.7, 13.3; FAB-HRMS ( $m$ -NBA) calcd. for  $\text{C}_{39}\text{H}_{39}\text{BrNO}_8$  728.1859 ( $\text{MH}^+$ ), found 728.1861 ( $\text{MH}^+$ ).

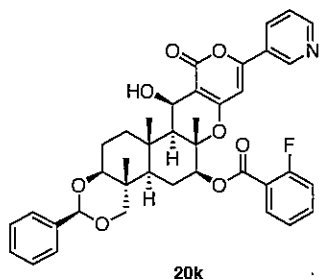
#### 1,11-*O*-Benzylidene-7-*O*-*p*-formylbenzoyl-1,7,11-trideacetyl pyripyropene A (20j)



化合物 **20j** は、**20a** の合成法と同様に従い **5** (14.0 mg, 30.5  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (40:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **20j** (7.7 mg, 2 steps, 37%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +69.0$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3434, 3009, 2953, 1701, 1644, 1578, 1274  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  10.14 (s, 1H, aldehyde), 8.98 (d, 1H, H-2'',  $J = 2.4$  Hz), 8.67 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.5, 4.8$  Hz), 8.28 (d, 2H, H-Ar,  $J = 8.4$  Hz), 8.09-8.05 (m, 1H, H-4''), 8.02 (d, 2H, H-Ar,  $J = 8.4$  Hz), 7.53-7.50 (m, 2H, Ar), 7.41-7.34 (m, 4H, H-5'', Ar), 6.42 (s, 1H, H-5'), 5.56 (s, 1H, H-benzyl), 5.32 (dd, 1H, H-7,  $J = 5.1, 10.8$  Hz), 5.05 (d, 1H, H-13,  $J = 3.9$  Hz), 3.90 (d, 1H, H-11a,  $J = 10.2$  Hz), 3.57-3.52 (m, 2H, H-11b, 1), 2.99 (br s, 1H, OH-13), 2.30 (d, 1H, H-3a,  $J = 13.2$  Hz), 2.05-1.24 (m, 7H, H-2, 3b, 5, 8, 9), 1.88 (s, 3H, Me), 1.54 (s, 3H, Me), 1.27 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  191.5, 164.7, 163.9, 162.0, 157.4, 151.6, 146.8, 139.4, 138.2, 135.0, 133.0, 130.4, 129.6, 128.4, 127.1, 126.3, 123.6, 103.0, 102.8, 99.3, 85.6, 83.5, 79.1, 78.2, 60.3, 58.8, 54.7, 49.7, 48.9, 45.1, 38.4, 37.1, 36.5, 25.1, 23.1, 18.2, 16.7, 13.3; FAB-HRMS ( $m$ -NBA) calcd. for  $\text{C}_{40}\text{H}_{40}\text{NO}_9$  678.2703 ( $\text{MH}^+$ ), found 678.2703 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 1,11-*O*-Benzylidene-7-*O*-*o*-fluorobenzoyl-1,7,11-trideacetyl pyripyropene A (20k)

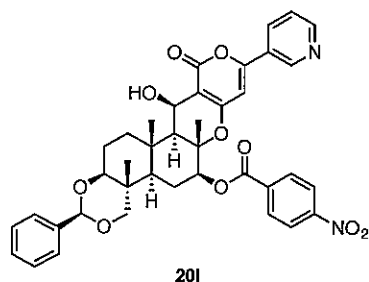


化合物 **20k** は、**20a** の合成法と同様に従い **5** (14.0 mg, 30.5  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (40:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **20k** (11.6 mg, 2 steps, 57%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +61.8$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3457, 3020, 2999, 2348, 1702, 1643, 1267  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  9.00 (dd, 1H, H-2'',  $J = 0.9, 2.4$  Hz), 8.68 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.5, 4.8$  Hz), 8.13-8.02 (m, 3H, H-4'', Ar), 7.60-7.50 (m, 4H, H-Ar), 7.43-7.30 (m, 4H, H-5'', Ar), 6.47 (s, 1H, H-5'), 5.56 (s, 1H, H-benzyl), 5.30 (dd, 1H, H-7,  $J =$

5.7, 11.1 Hz), 5.05 (d, 1H, H-13,  $J = 4.2$  Hz), 3.92 (d, 1H, H-11a,  $J = 10.2$  Hz), 3.57-3.51 (m, 2H, H-11b, 1), 3.05 (br s, 1H, OH-13), 2.29 (d, 1H, H-3a,  $J = 13.2$  Hz), 1.87-1.25 (m, 7H, H-2, 3b, 5, 8, 9), 1.84 (s, 3H, Me), 1.52 (s, 3H, Me), 1.26 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  164.0, 163.7, 162.2, 161.3, 157.2, 151.3, 146.6, 138.2, 135.0 ( $J = 8.7$  Hz), 133.2, 132.3, 129.0, 128.4, 127.3, 126.3, 124.1, 123.7, 118.4, 117.3, 117.1, 103.0, 102.8, 99.5, 85.7, 83.5, 79.0, 78.2, 60.2, 54.7, 48.9, 38.4, 37.1, 36.5, 29.7, 25.0, 23.1, 18.2, 16.6, 13.3; FAB-HRMS ( $m$ -NBA) calcd. for  $\text{C}_{39}\text{H}_{39}\text{FNO}_8$  668.2660 ( $\text{MH}^+$ ), found 668.2664 ( $\text{MH}^+$ ).

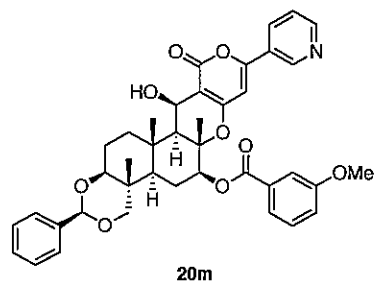
#### 1,11-*O*-Benzylidene-7-*O*-*p*-nitrobenzoyl-1,7,11-trideacetyl pyripyropene A (20l)



化合物 **20l** は、**20a** の合成法と同様に従い **5** (14.0 mg, 30.5  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (40:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **20l** (6.6 mg, 2 steps, 31%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +42.1$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3449, 3020, 2927, 2399, 1716, 1642, 1216  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.98 (d, 1H, H-2'',  $J = 1.5$  Hz), 8.67 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.5, 4.8$  Hz), 8.35 (d, 2H, H-Ar,  $J = 9.0$  Hz), 8.29 (m, 2H, H-Ar), 8.11-8.07 (m, 1H, H-4''), 7.53-7.50 (m, 2H, H-Ar), 7.49-7.36 (m, 4H, H-5'', Ar), 6.41 (s, 1H, H-5'), 5.56 (s, 1H, H-benzyl), 5.32 (dd, 1H, H-7,  $J = 5.7, 11.1$  Hz), 5.05 (d, 1H, H-13,  $J = 4.2$  Hz), 3.90 (d, 1H, H-11a,  $J = 10.2$  Hz), 3.57-3.52 (m, 2H, H-11b, 1), 3.00 (br s, 1H, OH-13), 2.30 (d, 1H, H-3a,  $J = 12.9$  Hz), 2.05-1.18 (m, 7H, H-2, 3b, 5, 8, 9), 1.87 (s, 3H, Me), 1.54 (s, 3H, Me), 1.27 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  163.9, 163.8, 162.0, 157.5, 151.5, 150.8, 146.7, 138.2, 135.4, 133.1, 130.9, 129.1, 128.4, 127.1, 126.3, 123.7, 103.0, 102.9, 99.2, 85.6, 83.4, 79.5, 62.1, 60.6, 54.7, 49.8, 48.9, 43.5, 38.4, 37.1, 36.5, 29.7, 25.1, 23.1, 18.2, 16.7, 13.3; FAB-HRMS ( $m$ -NBA) calcd. for  $\text{C}_{39}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_{10}$  695.2605 ( $\text{MH}^+$ ), found 695.2599 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 1,11-*O*-Benzylidene-7-*O*-*m*-methoxybenzoyl-1,7,11-trideacetyl pyripyropene A (20m)

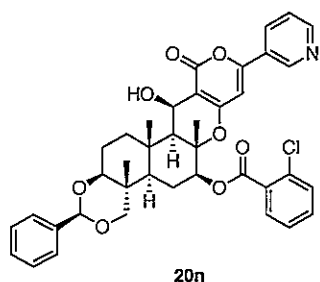


化合物 **20m** は、**20a** の合成法と同様に従い **5** (14.0 mg, 30.5  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (40:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **20m** (7.4 mg, 2 steps, 36%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +36.8$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3445, 3020, 2998, 2973, 2360, 1694, 1642, 1586, 1216  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.98 (dd, 1H, H-2'',  $J = 0.9, 2.4$  Hz), 8.67 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.8, 5.1$  Hz), 8.09-8.05 (m, 1H, H-4''), 7.74-7.70 (m, 1H, H-Ar), 7.64 (dd, 1H, H-Ar,  $J = 1.5, 2.7$  Hz), 7.53-7.50 (m, 2H, H-Ar), 7.41-7.34 (m,

5H, H-5'', Ar), 7.18-7.14 (m, 1H, H-Ar), 6.43 (s, 1H, H-5'), 5.56 (s, 1H, H-benzyl), 5.30 (dd, 1H, H-7,  $J = 6.0, 10.8$  Hz), 5.04 (d, 1H, H-13,  $J = 2.1$  Hz), 3.93-3.87 (m, 4H, H-11a, OMe), 3.57-3.51 (m, 2H, H-11b, 1), 2.96 (br s, 1H, OH-13), 2.29 (d, 1H, H-3a,  $J = 12.9$  Hz), 1.86-1.26 (m, 7H, H-2, 3b, 5, 8, 9), 1.86 (s, 3H, Me), 1.52 (s, 3H, Me), 1.26 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  165.5, 164.0, 162.2, 159.7, 157.4, 151.6, 146.8, 138.2, 133.0, 131.4, 129.6, 129.0, 128.4, 127.1, 126.3, 123.6, 122.1, 119.5, 114.6, 102.9, 102.8, 99.4, 85.7, 83.6, 78.4, 78.2, 60.2, 55.5, 54.7, 48.8, 42.8, 38.1, 37.0, 36.5, 29.7, 25.1, 23.1, 18.2, 16.7, 13.3; FAB-HRMS ( $m$ -NBA) calcd. for  $\text{C}_{40}\text{H}_{42}\text{NO}_9$  680.2860 ( $\text{MH}^+$ ), found 680.2880 ( $\text{MH}^+$ ).

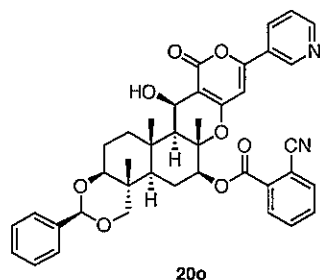
#### 1,11-*O*-Benzylidene-7-*O*-*o*-chlorobenzoyl-1,7,11-trideacetyl pyripyropene A (20n)



化合物 **20n** は、**20a** の合成法と同様に従い **5** (15.0 mg, 19.7  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (40:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **20n** (10.4 mg, 2 steps, 50%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +63.0$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3446, 3011, 2958, 2052, 1698, 1643, 1580, 1199  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  9.01 (dd, 1H, H-2'',  $J = 0.9, 2.4$  Hz), 8.70 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.5, 3.3$  Hz), 8.13-8.09 (m, 1H, H-4''), 7.97-7.94 (m, 1H, H-Ar), 7.54-7.34 (m, 9H, H-5'', Ar), 6.47 (s, 1H, H-5'), 5.56 (s, 1H, H-benzyl), 5.29 (dd, 1H, H-7,  $J = 7.5, 9.0$  Hz), 5.04 (d, 1H, H-13,  $J = 4.2$  Hz), 3.93 (d, 1H, H-11a,  $J = 10.2$  Hz), 3.57-3.52 (m, 2H, H-11b, 1), 2.71 (br s, 1H, OH-13), 2.29 (d, 1H, H-3a,  $J = 12.9$  Hz), 1.90-1.24 (m, 7H, H-2, 3b, 5, 8, 9), 1.83 (s, 3H, Me), 1.51 (s, 3H, Me), 1.27 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  164.8, 164.0, 162.1, 157.3, 151.4, 146.7, 138.2, 134.0, 133.1, 133.0, 131.7, 131.4, 129.7, 129.0, 128.4, 127.2, 126.7, 126.3, 123.7, 122.4, 103.0, 102.8, 99.4, 85.7, 83.4, 79.3, 78.3, 60.2, 54.7, 48.9, 38.4, 37.1, 36.5, 29.2, 24.9, 23.1, 18.2, 16.8, 13.3; FAB-LRMS  $m/z$  684 ( $\text{MH}^+$ ); FAB-HRMS ( $m$ -NBA) calcd. for  $\text{C}_{39}\text{H}_{39}\text{ClNO}_8$  684.2364 ( $\text{MH}^+$ ), found 684.2363 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 1,11-*O*-Benzylidene-7-*O*-*o*-cyanobenzoyl-1,7,11-trideacetyl pyripyropene A (20o)



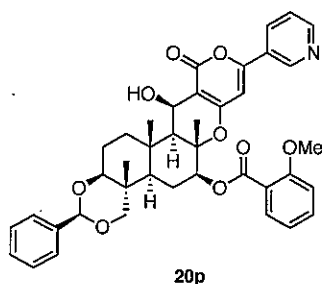
化合物 **20o** は、**20a** の合成法と同様に従い **5** (14.0 mg, 30.5  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (40:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **20o** (10.8 mg, 2 steps, 53%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +45.6$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3442, 3020, 2952, 2400, 2360, 1716, 1643, 1590, 1216  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  9.00 (d, 1H, H-2'',  $J = 1.8$  Hz), 8.69 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.5, 4.8$  Hz), 8.24-8.21 (m, 1H, H-Ar), 8.12-8.09 (m,



1H, H-4''), 7.90-7.87 (m, 1H, H-Ar), 7.79-7.70 (m, 2H, H-Ar), 7.53-7.50 (m, 2H, H-Ar), 7.43-7.34 (m, 4H, H-5'', Ar), 6.48 (s, 1H, H-5'), 5.56 (s, 1H, H-benzyl), 5.39 (dd, 1H, H-7,  $J = 5.4, 11.7$  Hz), 5.05 (d, 1H, H-13,  $J = 4.5$  Hz), 3.91 (d, 1H, H-11a,  $J = 10.5$  Hz), 3.57-3.51 (m, 2H, H-11b, 1), 2.75 (br s, 1H, OH-13), 2.29 (d, 1H, H-3a,  $J = 13.2$  Hz), 2.04-1.20 (m, 7H, H-2, 3b, 5, 8, 9), 1.88 (s, 3H, Me), 1.53 (s, 3H, Me), 1.29 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  163.9, 163.3, 162.1, 157.3, 151.4, 146.6, 138.2, 135.0, 133.2, 133.0, 132.6, 132.4, 131.2, 129.0, 128.4, 127.2, 126.3, 123.7, 117.6, 113.1, 103.0, 102.8, 99.4, 85.6, 83.4, 80.1, 78.3, 60.3, 54.7, 49.0, 38.4, 38.0, 37.0, 36.5, 29.7, 25.0, 23.1, 18.2, 16.9, 13.3; FAB-HRMS ( $m$ -NBA) calcd. for  $\text{C}_{40}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_8$  675.2706 ( $\text{MH}^+$ ), found 675.2683 ( $\text{MH}^+$ ).

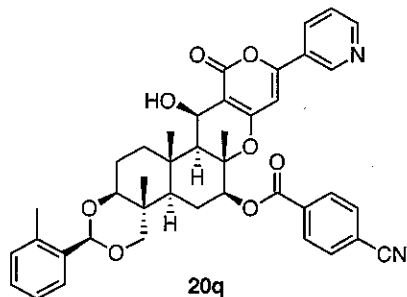
#### 1,11-*O*-Benzylidene-7-*O*-*o*-methoxybenzoyl-1,7,11-trideacetyl pyripyropene A (20p)



化合物 **20p** は、**20a** の合成法と同様に従い **5** (14.0 mg, 30.5  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (40:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **20p** (6.1 mg, 2 steps, 29%) を得た。

$[\alpha]^{24}_{\text{D}} +36.3$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3453, 3020, 2928, 2400, 1692, 1642, 1216  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.99 (dd, 1H, H-2'',  $J = 0.9, 2.4$  Hz), 8.67 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.8, 4.8$  Hz), 8.10-8.07 (m, 1H, H-4''), 7.96 (dd, 1H, H-Ar,  $J = 1.8, 7.8$  Hz), 7.57-7.50 (m, 3H, H-Ar), 7.41-7.34 (m, 4H, H-5'', Ar), 7.07-7.02 (m, 2H, H-Ar), 6.46 (s, 1H, H-5'), 5.55 (s, 1H, H-benzyl), 5.30-5.29 (m, 1H, H-7), 5.04 (d, 1H, H-13,  $J = 1.5$  Hz), 3.95-3.90 (m, 4H, H-11a, OMe), 3.55-3.49 (m, 2H, H-11b, 1), 2.94 (br s, 1H, OH-13), 2.26 (d, 1H, H-3a,  $J = 12.9$  Hz), 1.87-1.22 (m, 7H, H-2, 3b, 5, 8, 9), 1.85 (s, 3H, Me), 1.51 (s, 3H, Me), 1.26 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  165.0, 164.0, 162.3, 159.8, 157.3, 151.5, 146.8, 142.1, 138.3, 134.2, 133.0, 132.1, 129.0, 128.4, 127.2, 126.3, 123.6, 120.2, 119.3, 112.2, 102.9, 102.8, 99.5, 85.7, 83.7, 78.3, 78.2, 60.3, 55.9, 54.7, 48.9, 38.4, 37.1, 36.5, 29.7, 25.1, 23.2, 18.2, 16.7, 13.3; FAB-HRMS ( $m$ -NBA) calcd. for  $\text{C}_{40}\text{H}_{42}\text{NO}_9$  680.2860 ( $\text{MH}^+$ ), found 680.2864 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 7-*O*-*p*-Cyanobenzoyl-1,11-*O*-*o*-methylbenzylidene-1,7,11-trideacetyl pyripyropene A (20q)

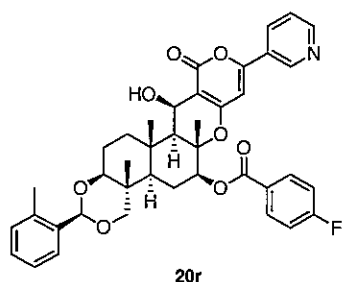


化合物 **20q** は、**20a** の合成法と同様に従い **5** (12.0 mg, 27.3  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **20q** (11.2 mg, 2 steps, 60%) を得た。

$[\alpha]^{24}_{\text{D}} +208.1$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3434, 2947, 2863, 1708, 1643, 1579, 1414, 1273, 1219  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.97 (dd, 1H, H-2'',  $J = 0.8, 3.2$

(Hz), 8.67 (dd, 1H, H-6'',  $J = 2.0, 6.4$  Hz), 8.22 (d, 2H, H-Ar,  $J = 11.2$  Hz), 8.09-8.05 (m, 1H, H-4''), 7.81 (d, 2H, H-Ar,  $J = 11.2$  Hz), 7.65-7.62 (m, 1H, H-Ar), 7.40-7.36 (m, 1H, H-5''), 7.24-7.23 (m, 2H, H-Ar), 7.22-7.13 (m, 1H, H-Ar), 6.40 (s, 1H, H-5'), 5.70 (s, 1H, CHAr), 5.30 (dd, 1H, H-7,  $J = 8.0, 12.8$  Hz), 5.05 (dd, 1H, H-13,  $J = 3.2, 4.8$  Hz), 3.90 (d, 1H, H-11a,  $J = 13.6$  Hz), 3.58-3.52 (m, 2H, H-11b, 1), 3.00 (br d, 1H, OH-13,  $J = 2.8$  Hz), 2.40 (s, 3H, ArMe), 2.29 (d, 1H, H-3a,  $J = 17.2$  Hz), 2.05-1.18 (m, 7H, H-2, 3b, 5, 8, 9), 1.86 (s, 3H, Me), 1.53 (s, 3H, Me), 1.26 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  164.1, 163.9, 162.0, 157.5, 151.6, 146.8, 136.0, 135.5, 133.9, 132.9, 132.4, 130.4, 130.3, 128.9, 127.0, 126.0, 126.0, 123.6, 117.9, 116.8, 103.0, 100.8, 99.2, 85.8, 83.3, 79.4, 78.3, 60.4, 60.0, 54.7, 48.8, 38.4, 37.1, 36.5, 25.0, 23.1, 21.1, 18.8, 18.2, 16.7, 13.4; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd. for  $\text{C}_{41}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_8$  689.2863 ( $\text{MH}^+$ ), found 689.2885 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 7-*O*-*p*-Fluorobenzoyl-1,11-*O*-*o*-methylbenzylidene-1,7,11-trideacetyl pyripyropene A (20r)



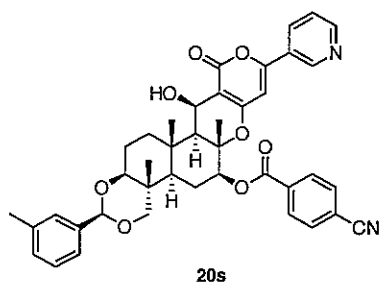
化合物 **20r** は、**20a** の合成法と同様に従い **5** (12.0 mg, 27.3 mmol) を用いて合成した。粗生成物をプレパラティブ TLC (50:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **20r** (10.9 mg, 2 steps, 59%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +52.3$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3685, 2400, 1703, 1522, 1424, 1118  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.97 (d, 1H, H-2'',  $J = 1.6$  Hz), 8.66 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.6, 5.2$  Hz), 8.16-8.12 (m, 2H, H-Ar), 8.08-8.05 (m, 1H, H-4''), 7.65-7.62 (m, 1H, H-Ar), 7.40-7.36 (m, 1H, H-5''), 7.24-7.13 (m, 5H, H-Ar), 6.42 (s, 1H, H-5'), 5.70 (s, 1H, CHAr), 5.27 (dd, 1H, H-7,  $J = 6.4, 11.6$  Hz), 5.04 (d, 1H, H-13,  $J = 3.2$  Hz), 3.91 (d, 1H, H-11a,  $J = 10.4$  Hz), 3.57-3.52 (m, 2H, H-11b, 1), 2.97 (br s, 1H, OH-13), 2.40 (s, 3H, ArMe), 2.29 (dd, 1H, H-3a,  $J = 3.2, 10.4$  Hz), 2.00-1.26 (m, 7H, H-2, 3b, 5, 8, 9), 1.85 (s, 3H, Me), 1.52 (s, 3H, Me), 1.26 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  167.0, 165.3, 164.8, 164.0, 162.2, 157.2, 151.1, 146.5, 136.1, 135.7, 133.4, 132.4 (d,  $J = 9.5$  Hz), 130.5, 128.9, 126.4, 126.1 (d,  $J = 9.5$  Hz), 115.9, 115.8, 103.2, 100.9, 99.7, 86.0, 83.7, 78.7, 78.4, 60.3, 54.9, 49.0, 38.5, 37.2, 26.6, 29.8, 25.2, 23.3, 18.9, 18.3, 16.8, 13.5; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd. for  $\text{C}_{40}\text{H}_{40}\text{FNNaO}_8$  704.2636 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), found 704.2636 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

#### 7-*O*-*p*-Cyanobenzoyl-1,11-*O*-*m*-methylbenzylidene-1,7,11-trideacetyl pyripyropene A (20s)

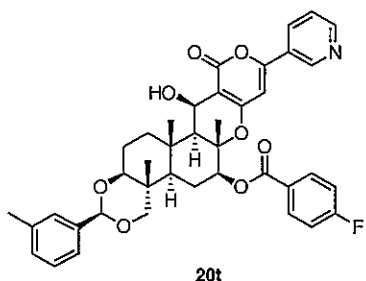
化合物 **20s** は、**20a** の合成法と同様に従い **5** (14.0 mg, 30.5  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物をプレパラティブ TLC (50:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **20s** (12.4 mg, 2 steps, 58%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +72.5$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3685, 2400, 1702, 1643, 1582, 1424, 1115  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$



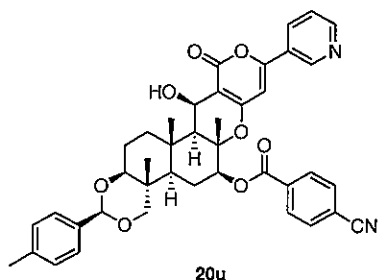
(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  8.97 (dd, 1H, H-2'',  $J$  = 0.8, 2.0 Hz), 8.67 (dd, 1H, H-6'',  $J$  = 2.0, 4.8 Hz), 8.22 (d, 2H, H-Ar,  $J$  = 8.4 Hz), 8.07 (ddd, 1H, H-4'',  $J$  = 1.6, 2.4, 8.4 Hz), 7.81 (d, 2H, H-Ar,  $J$  = 8.4 Hz), 7.40-7.33 (m, 1H, H-5''), 7.24 (s, 1H, H-Ar), 7.17-7.15 (m, 2H, H-Ar), 7.15 (dd, 1H, H-Ar,  $J$  = 0.8, 7.6 Hz), 6.40 (s, 1H, H-5'), 5.52 (s, 1H, CHAr), 5.31 (dd, 1H, H-7,  $J$  = 5.6, 11.6 Hz), 5.05 (dd, 1H, H-13,  $J$  = 2.0, 8.0 Hz), 3.89 (d, 1H, H-11a,  $J$  = 10.4 Hz), 3.55-3.51 (m, 2H, H-11b, 1), 2.98 (br d, 1H, OH-13,  $J$  = 2.0 Hz), 2.36 (s, 3H, ArMe), 2.30 (d, 1H, H-3a,  $J$  = 9.6 Hz), 2.00-1.26 (m, 7H, H-2, 3b, 5, 8, 9), 1.86 (s, 3H, Me), 1.53 (s, 3H, Me), 1.26 (s, 3H, Me); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz)  $\delta$  164.2, 163.9, 162.0, 157.3, 151.2, 146.5, 138.3, 138.2, 138.1, 138.0, 134.0, 133.5, 132.5, 130.4, 130.0, 128.4, 126.9, 123.5, 117.9, 116.9, 103.2, 99.5, 85.7, 83.5, 79.5, 78.3, 60.2, 54.8, 49.0, 38.5, 37.2, 36.6, 29.8, 25.2, 23.2, 21.5, 18.3, 16.8, 13.4; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd. for C<sub>41</sub>H<sub>41</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> 689.2863 (MH<sup>+</sup>), found 689.2864 (MH<sup>+</sup>).

**7-*O*-*p*-Fluorobenzoyl-1,11-*O*-*m*-methylbenzylidene-1,7,11-trideacetyl pyripyropene A (20t)**



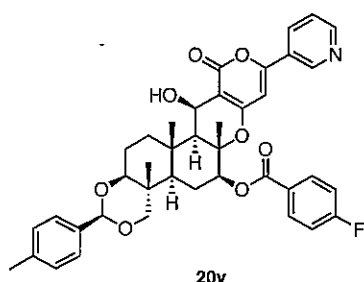
化合物 **20t** は、**20a** の合成法と同様に従い **5** (14.0 mg, 30.5  $\mu$ mol) を用いて合成した。粗生成物をプレパラティブ TLC (50:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) にて精製し、白色非晶質 **20t** (11.9 mg, 2 steps, 57%) を得た。  
 $[\alpha]_D^{24} +50.9$  ( $c$  1.0, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 3635, 2400, 1702, 1643, 1583, 1424, 1117 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  8.97 (dd, 1H, H-2'',  $J$  = 0.4, 2.4 Hz), 8.67 (dd, 1H, H-6'',  $J$  = 1.6, 4.8 Hz), 8.16-8.12 (m, 2H, H-Ar), 8.07 (ddd, 1H, H-4'',  $J$  = 1.6, 2.4, 8.2 Hz), 7.39-7.33 (m, 1H, H-5''), 7.30 (s, 1H, H-Ar), 7.28-7.17 (m, 2H, H-Ar), 7.16-7.14 (m, 3H, H-Ar), 6.42 (s, 1H, H-5'), 5.52 (s, 1H, CHAr), 5.29 (dd, 1H, H-7,  $J$  = 6.0, 11.2 Hz), 5.04 (dd, 1H, H-13,  $J$  = 2.0, 4.0 Hz), 3.90 (d, 1H, H-11a,  $J$  = 10.4 Hz), 3.55-3.50 (m, 2H, H-11b, 1), 2.96 (br d, 1H, OH-13,  $J$  = 2.0 Hz), 2.36 (s, 3H, ArMe), 2.30 (d, 1H, H-3a,  $J$  = 9.6 Hz), 2.00-1.26 (m, 7H, H-2, 3b, 5, 8, 9), 1.86 (s, 3H, Me), 1.53 (s, 3H, Me), 1.26 (s, 3H, Me); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz)  $\delta$  167.0, 165.3, 164.9, 164.0, 162.2, 157.3, 151.2, 146.5, 138.3, 133.5, 132.5 (d,  $J$  = 9.5 Hz), 130.0, 128.5, 127.0, 126.4 (d,  $J$  = 9.5 Hz), 123.6, 116.0, 115.9, 103.2, 103.1, 99.7, 85.8, 83.8, 78.7, 78.4, 60.3, 54.9, 49.0, 38.6, 37.3, 36.7, 29.9, 25.3, 23.3, 21.6, 18.4, 16.9, 13.5; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd. for C<sub>40</sub>H<sub>40</sub>FNNaO<sub>8</sub> 704.2636 (M+Na<sup>+</sup>), found 704.2636 (M+Na<sup>+</sup>).

**7-*O*-*p*-Cyanobenzoyl-1,11-*O*-*p*-methylbenzylidene-1,7,11-trideacetyl pyripyropene A (20u)**



化合物 **20u** は、**20a** の合成法と同様に従い **5** (25.0 mg, 54.5  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **20u** (11.6 mg, 2 steps, 31%) を得た。  
 $[\alpha]_D^{24} +56.8$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3684, 2433, 1702, 1643, 1583, 1424, 1116  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.97 (dd, 1H, H-2'',  $J = 1.2, 3.2$  Hz), 8.67 (dd, 1H, H-6'',  $J = 2.0, 6.4$  Hz), 8.22 (d, 2H, H-Ar,  $J = 10.8$  Hz), 8.07 (ddd, 1H, H-4'',  $J = 2.0, 3.2, 10.4$  Hz), 7.81 (d, 2H, H-Ar,  $J = 10.8$  Hz), 7.39 (d, 2H, H-Ar,  $J = 10.4$  Hz), 7.38-7.36 (m, 1H, H-5''), 7.18 (m, 2H, H-Ar,  $J = 10.4$  Hz), 6.40 (s, 1H, H-5'), 5.52 (s, 1H,  $\text{CHAr}$ ), 5.31 (dd, 1H, H-7,  $J = 5.6, 11.2$  Hz), 5.04 (dd, 1H, H-13,  $J = 2.4, 5.2$  Hz), 3.89 (d, 1H, H-11a,  $J = 13.6$  Hz), 3.53-3.49 (m, 2H, H-11b, 1), 2.98 (br d, 1H, OH-13,  $J = 2.4$  Hz), 2.34 (s, 3H, ArMe), 2.34-1.18 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 1.86 (s, 3H, Me), 1.52 (s, 3H, Me), 1.25 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  164.2, 163.9, 162.0, 157.3, 151.0, 147.4, 139.0, 135.5, 135.4, 134.0, 133.6, 132.5, 130.4, 129.1, 126.3, 118.0, 117.0, 103.3, 103.0, 99.6, 85.7, 83.6, 79.5, 78.3, 60.3, 54.8, 49.0, 38.5, 37.2, 36.6, 29.8, 25.2, 23.2, 21.4, 18.3, 16.8, 13.4; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd. for  $\text{C}_{41}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_8$  689.2863 ( $\text{MH}^+$ ), found 689.2858 ( $\text{MH}^+$ ).

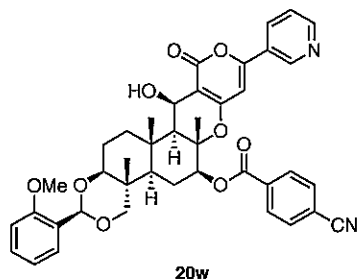
**7-*O*-*p*-Fluorobenzoyl-1,11-*O*-*p*-methylbenzylidene-1,7,11-trideacetyl pyripyropene A (20v)**



化合物 **20v** は、**20a** の合成法と同様に従い **5** (25.0 mg, 54.5  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物をプレパラティブ TLC (70:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **20v** (7.4 mg, 2 steps, 20%) を得た。  
 $[\alpha]_D^{24} +52.6$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3684, 2401, 1702, 1643, 1583, 1423, 1117  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.97 (dd, 1H, H-2'',  $J = 1.6, 2.4$  Hz), 8.67 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.6, 4.8$  Hz), 8.16-8.12 (m, 2H, H-Ar), 8.08-8.05 (m, 1H, H-4''), 7.40-7.36 (m, 3H, H-5'', Ar), 7.20-7.15 (m, 4H, H-Ar), 6.42 (s, 1H, H-5'), 5.52 (s, 1H,  $\text{CHAr}$ ), 5.28 (dd, 1H, H-7,  $J = 5.6, 11.2$  Hz), 5.05 (dd, 1H, H-13,  $J = 1.6, 3.6$  Hz), 3.88 (d, 1H, H-11a,  $J = 10.4$  Hz), 3.54-3.49 (m, 2H, H-11b, 1), 2.98 (br d, 1H, OH-13,  $J = 1.6$  Hz), 2.34 (s, 3H, ArMe), 2.28 (ddd, 1H, H-3a,  $J = 2.8, 6.0, 13.2$  Hz), 1.98-1.18 (m, 7H, H-2, 3b, 5, 8, 9), 1.85 (s, 3H, Me), 1.52 (s, 3H, Me), 1.25 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  167.0, 165.3, 164.8, 164.0, 162.2, 157.1, 146.2, 139.0, 135.6, 133.8, 132.5 (d,  $J = 8.9$  Hz), 129.2, 126.5, 126.3 (d,  $J = 8.9$  Hz), 116.0, 115.8, 103.3, 103.0, 99.8, 85.8, 83.8, 78.7, 78.3, 60.3, 54.9, 49.0, 38.5, 37.3, 36.6, 29.8, 25.3, 23.3, 21.4, 18.4, 16.8, 13.4; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd. for  $\text{C}_{40}\text{H}_{40}\text{FNNaO}_8$  704.2636 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ),

found 704.2646 ( $M+Na^+$ ).

**7-*O*-*p*-Cyanobenzoyl-1,11-*O*-*o*-methoxybenzylidene-1,7,11-trideacetyl pyripyropene A (20w)**

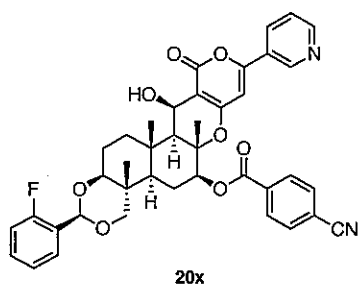


化合物 **20w** は、**20a** の合成法と同様に従い **5** (18.5 mg, 40.3  $\mu$ mol) を用いて合成した。粗生成物をプレパラティブ TLC (70:1  $CH_2Cl_2/MeOH$ ) にて精製し、白色非晶質 **20w** (13.0 mg, 2 steps, 50%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +60.4$  ( $c$  1.0,  $CHCl_3$ ); IR (KBr) 3737, 3020, 2940, 2922, 2401, 1750, 1710, 1682, 1216  $cm^{-1}$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.97 (dd,

1H, H-2'',  $J = 0.4, 2.0$  Hz), 8.70 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.6, 5.2$  Hz), 8.22 (d, 2H, H-Ar,  $J = 8.8$  Hz), 8.08-8.05 (m, 1H, H-4''), 7.80 (d, 2H, H-Ar,  $J = 8.8$  Hz), 7.64 (dd, 1H, H-Ar,  $J = 2.0, 8.0$  Hz), 7.40-7.36 (m, 1H, H-5''), 7.33-7.28 (m, 1H, H-Ar), 6.99 (dt, 1H, H-Ar,  $J = 0.8, 8.0$  Hz), 6.89 (dd, 1H, H-Ar,  $J = 0.8, 8.0$  Hz), 6.40 (s, 1H, H-5'), 5.96 (s, 1H, CHAr), 5.30 (dd, 1H, H-7,  $J = 5.6, 11.2$  Hz), 5.04 (dd, 1H, H-13,  $J = 2.4, 4.0$  Hz), 3.88 (d, 1H, H-11a,  $J = 10.0$  Hz), 3.85 (s, 3H, OMe), 3.58-3.53 (m, 2H, H-11b, 1), 2.99 (br d, 1H, OH-13,  $J = 2.0$  Hz), 2.30-2.27 (m, 1H, H-3a), 1.89-1.26 (m, 7H, H-2, 3b, 5, 8, 9), 1.86 (s, 3H, Me), 1.53 (s, 3H, Me), 1.26 (s, 3H, Me);  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  164.2, 164.1, 162.2, 157.7, 156.7, 151.9, 147.0, 134.1, 133.2, 132.6, 130.6, 130.5, 127.7, 127.2, 126.6, 123.8, 121.1, 118.0, 117.0, 111.1, 103.2, 99.5, 98.0, 85.9, 83.6, 79.6, 78.5, 60.4, 55.9, 54.9, 49.0, 38.6, 37.3, 36.8, 25.3, 23.4, 18.5, 17.0, 13.5; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd. for  $C_{41}H_{40}N_2NaO_9$  727.2632 ( $M+Na^+$ ), found 727.2634 ( $M+Na^+$ ).

**7-*O*-*p*-Cyanobenzoyl-1,11-*O*-*o*-fluorobenzylidene-1,7,11-trideacetyl pyripyropene A (20x)**



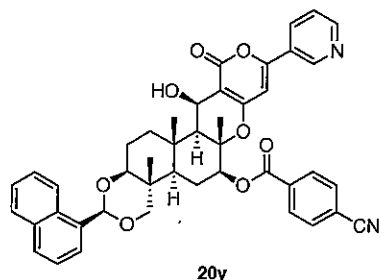
化合物 **20x** は、**20a** の合成法と同様に従い **5** (25.0 mg, 54.5  $\mu$ mol) を用いて合成した。粗生成物をプレパラティブ TLC (70:1  $CH_2Cl_2/MeOH$ ) にて精製し、白色非晶質 **20x** (7.8 mg, 2 steps, 21%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +48.3$  ( $c$  1.0,  $CHCl_3$ ); IR (KBr) 3505, 3020, 2401, 1751, 1710, 1683, 1215  $cm^{-1}$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.97 (dd,

1H, H-2'',  $J = 0.4, 2.4$  Hz), 8.67 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.6, 4.8$  Hz), 8.22 (d, 2H, H-Ar,  $J = 8.4$  Hz), 8.06 (ddd, 1H, H-4'',  $J = 1.6, 2.4, 8.0$  Hz), 7.81 (d, 2H, H-Ar,  $J = 8.4$  Hz), 7.66-7.64 (m, 1H, H-Ar), 7.40-7.37 (m, 1H, H-5''), 7.34-7.32 (m, 1H, H-Ar), 7.26-7.15 (m, 1H, H-Ar), 7.07-7.02 (m, 1H, H-Ar), 6.40 (s, 1H, H-5'), 5.87 (s, 1H, CHAr), 5.31 (dd, 1H, H-7,  $J = 5.6, 11.6$  Hz), 5.04 (dd, 1H, H-13,  $J = 2.0, 3.6$  Hz), 3.90 (d, 1H, H-11a,  $J = 10.4$  Hz), 3.59-3.54 (m, 2H, H-11b, 1), 2.97 (br d, 1H, OH-13,  $J = 2.0$  Hz), 2.31-2.28 (m, 1H, H-3a), 1.90-1.25 (m, 7H, H-2, 3b, 5, 8, 9), 1.86 (s, 3H, Me),

1.53 (s, 3H, Me), 1.28 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  164.3, 164.1, 162.2, 161.9, 158.6, 157.8, 151.9, 147.1, 147.0, 134.1, 133.2, 132.6, 131.0, 130.5, 128.1 (d,  $J = 5.0$  Hz), 127.3, 125.7, 125.5, 124.5, 123.9, 118.1, 117.0, 103.2, 99.4, 97.6, 86.0, 83.4, 78.5, 54.9, 49.0, 38.6, 37.2, 36.8, 25.3, 23.3, 18.4, 16.9, 13.5; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd. for  $\text{C}_{40}\text{H}_{38}\text{FN}_2\text{O}_8$  693.2612 ( $\text{MH}^+$ ), found 693.2607 ( $\text{MH}^+$ ).

**7-*O*-*p*-Cyanobenzoyl-1,11-*O*- $\alpha$ -naphthylidene-1,7,11-trideacetyl pyripyropene A (20y)**

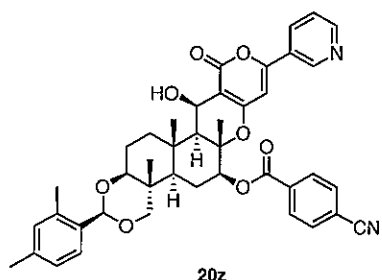


化合物 **20y** は、**20a** の合成法と同様に従い **5** (17.7 mg, 38.7  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物をプレパラティブ TLC (70:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **20y** (23.4 mg, 2 steps, 83%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +73.2$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3433, 3020, 2401, 2360, 1751, 1739, 1684, 1216  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)

$\delta$  8.98 (dd, 1H, H-2'',  $J = 0.8, 2.4$  Hz), 8.67 (dd, 1H, H-6'',  $J = 2.0, 4.8$  Hz), 8.22 (d, 2H, H-Ar,  $J = 8.8$  Hz), 8.15 (d, 1H, H-Ar,  $J = 8.0$  Hz), 8.07 (ddd, 1H, H-4'',  $J = 1.6, 2.0, 8.0$  Hz), 7.86-7.82 (m, 5H, H-Ar), 7.55-7.45 (m, 3H, H-Ar), 7.38 (ddd, 1H, H-5'',  $J = 0.8, 4.8, 8.0$  Hz), 6.41 (s, 1H, H-5'), 6.19 (s, 1H, CHAr), 5.32 (dd, 1H, H-7,  $J = 6.0, 11.6$  Hz), 5.05 (dd, 1H, H-13,  $J = 2.4, 4.0$  Hz), 4.00 (d, 1H, H-11a,  $J = 10.4$  Hz), 3.71-3.66 (m, 2H, H-11b, 1), 3.04 (br d, 1H, OH-13,  $J = 2.4$  Hz), 2.33-2.29 (m, 1H, H-3a), 1.92-1.25 (m, 7H, H-2, 3b, 5, 8, 9), 1.88 (s, 3H, Me), 1.54 (s, 3H, Me), 1.31 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  164.2, 164.0, 162.1, 157.4, 151.3, 146.6, 134.0, 133.9, 133.5, 133.4, 132.6, 130.6, 130.4, 129.7, 128.8, 126.4, 125.7, 125.4, 124.3, 123.7, 118.0, 117.0, 103.3, 101.0, 99.5, 86.3, 83.6, 79.5, 78.7, 60.3, 54.9, 49.0, 38.6, 37.3, 36.8, 25.2, 23.4, 18.4, 16.9, 13.7; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd. for  $\text{C}_{44}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_8$  725.2863 ( $\text{MH}^+$ ), found 725.2885 ( $\text{MH}^+$ ).

**7-*O*-*p*-Cyanobenzoyl-1,11-*O*-*o,p*-dimethylbenzylidene-1,7,11-trideacetyl pyripyropene A (20z)**



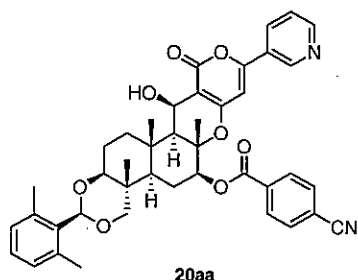
化合物 **20z** は、**20a** の合成法と同様に従い **5** (30.0 mg, 65.5  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物をプレパラティブ TLC (70:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **20y** (7.5 mg, 2 steps, 20%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +69.8$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3445, 3020, 3002, 2400, 2234, 1857, 1698, 1644, 1218  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)

$\delta$  8.97 (dd, 1H, H-2'',  $J = 1.6, 2.4$  Hz), 8.67 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.6, 4.8$  Hz), 8.16-8.12 (m, 2H, H-Ar), 8.08-8.05 (m, 1H, H-4''), 7.40-7.36 (m, 3H, H-5'', Ar), 7.20-7.15 (m, 3H, H-Ar), 6.42 (s, 1H, H-5'), 5.52 (s, 1H, CHAr), 5.28 (dd, 1H, H-7,  $J = 5.6, 11.2$  Hz), 5.05 (dd, 1H, H-13,  $J = 1.6, 3.6$  Hz), 3.88 (d,

1H, H-11a,  $J = 10.4$  Hz), 3.54-3.49 (m, 2H, H-11b, 1), 2.98 (br d, 1H, OH-13,  $J = 1.6$  Hz), 2.34 (s, 3H, ArMe), 2.29 (s, 3H, ArMe), 1.96-1.25 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 1.85 (s, 3H, Me), 1.52 (s, 3H, Me), 1.25 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  164.2, 163.9, 162.0, 138.8, 135.5, 134.2, 134.0, 133.4, 132.6, 131.4, 130.5, 130.4, 126.9, 126.1, 118.0, 117.0, 110.3, 103.5, 101.1, 99.9, 86.0, 83.7, 79.6, 78.5, 73.6, 60.3, 54.9, 49.1, 38.6, 37.3, 36.7, 29.9, 29.8, 25.2, 23.3, 21.3, 18.9, 18.4, 16.9, 13.6; FAB-HRMS ( $m$ -NBA) calcd. for  $\text{C}_{42}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_8$  703.3019 ( $\text{MH}^+$ ), found 703.3039 ( $\text{MH}^+$ ).

**7-*O*-*p*-Cyanobenzoyl-1,11-*O*-*o,o*-dimethylbenzylidene-1,7,11-trideacetyl pyripyropene A (20aa)**

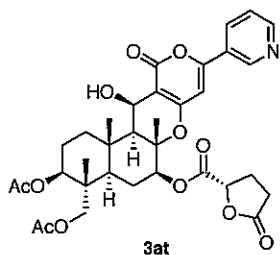


化合物 **20aa** は、**20a** の合成法と同様に従い **5** (37.2 mg, 81.3  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物をプレパラティブ TLC (70:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **20a** (21.4 mg, 2 steps, 38%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +76.1$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3020, 2400, 1700, 1433, 1274, 1218, 772, 669  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.97 (dd, 1H,

H-2'',  $J = 0.8, 2.2$  Hz), 8.67 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.6, 4.8$  Hz), 8.22 (d, 2H, H-Ar,  $J = 7.2$  Hz), 8.06 (ddd, 1H, H-4'',  $J = 1.6, 2.2, 8.0$  Hz), 7.81 (d, 2H, H-Ar,  $J = 7.2$  Hz), 7.38 (ddd, 1H, H-5'',  $J = 0.8, 4.8, 8.0$  Hz), 7.26-7.07 (m, 1H, H-Ar), 6.96-6.93 (m, 2H, H-Ar), 6.41 (s, 1H, H-5'), 5.89 (s, 1H, CHAr), 5.29 (dd, 1H, H-7,  $J = 5.6, 11.6$  Hz), 5.05 (dd, 1H, H-13,  $J = 2.0, 4.0$  Hz), 3.92 (d, 1H, H-11a,  $J = 10.8$  Hz), 3.53-3.49 (m, 2H, H-1, 11b), 3.03 (br d, 1H, OH-13,  $J = 2.0$  Hz), 2.52 (s, 6H, ArMe $\times 2$ ), 2.29 (dd, 1H, H-3a,  $J = 3.2, 10.0$  Hz), 1.90-1.25 (m, 7H, H-2, 3b, 5, 8, 9), 1.86 (s, 3H, Me), 1.53 (s, 3H, Me), 1.32 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  164.0, 163.7, 161.9, 157.0, 150.8, 146.1, 136.9, 133.8, 133.5, 133.2, 132.4, 130.2, 129.2, 128.8, 117.8, 116.8, 103.1, 99.5, 87.1, 83.4, 79.4, 79.3, 79.0, 60.1, 60.0, 54.7, 49.0, 38.5, 37.3, 36.6, 25.0, 23.1, 20.7, 20.6, 18.2, 16.7, 14.2; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd. for  $\text{C}_{42}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_8$  703.3019 ( $\text{MH}^+$ ), found 703.3035 ( $\text{MH}^+$ ).

**7-Deacetyl-7-(*S*)-5-oxotetrahydrofuran-2-carbonyloxy pyripyropene A (3at)**

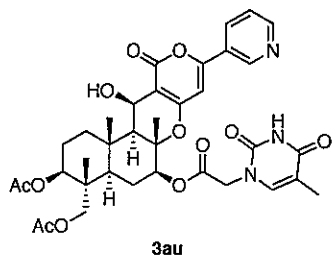


化合物 **3at** は、**3a** の合成法と同様に従い **2** (10.0 mg, 18.3  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **3at** (11.2 mg, 94%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +72.2$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3685, 3020, 2960, 1792, 1734, 1643, 1421, 1216  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  9.00 (d, 1H, H-2'',  $J = 2.4$  Hz), 8.70 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.5, 4.5$  Hz), 8.12-8.08 (m, 1H, H-4''), 7.44-7.40 (m, 1H, H-5''), 6.34 (s, 1H, H-5'), 5.13-5.01 (m, 3H, H-7, 13, C(O)CH), 4.79 (dd, 1H, H-1,  $J = 4.8, 11.1$  Hz), 3.82 (d, 1H, H-11a,  $J = 12.0$  Hz), 3.68 (d, 1H, H-11b,  $J = 12.0$  Hz), 2.97 (br s 1H, OH-13), 2.70-2.40 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C(O)}$ ), 2.20-1.24 (m, 8H,

H-2, 3, 5, 8, 9), 2.09 (s, 3H, Ac), 2.06 (s, 3H, Ac), 1.71 (s, 3H, Me), 1.45 (s, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  176.0, 171.1, 170.8, 169.2, 164.1, 162.1, 157.8, 151.9, 147.1, 133.3, 127.3, 123.9, 103.2, 99.4, 83.3, 79.7, 76.1, 73.6, 65.0, 60.3, 54.9, 45.7, 40.6, 38.1, 29.9, 27.1, 26.1, 15.3, 22.9, 21.4, 21.0, 17.7, 16.5, 13.5; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd. for  $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{NNaO}_{12}$  676.2370 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), found 676.2358 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

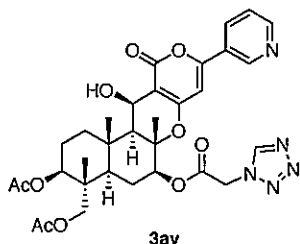
#### 7-Deacetyl-7-1-thymineacetyl pyripyropene A (3au)



化合物 **3au** は、**3a** の合成法と同様に従い **2** (10.0 mg, 18.5  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **3au** (11.2 mg, 87%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +13.9$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3679, 3578, 3388, 1692, 1581, 1474, 1200, 1160  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  9.36 (br s, 1H, NH), 9.04 (d, 1H, H-2'',  $J = 2.4$  Hz), 8.69 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.5, 5.1$  Hz), 8.15-8.11 (m, 1H, H-4''), 7.44-7.40 (m, 1H, H-5''), 7.02 (s, 1H, H-Ar), 6.56 (s, 1H, H-5'), 5.08 (dd, 1H, H-7,  $J = 5.1, 11.1$  Hz), 5.00 (d, 1H, H-13,  $J = 4.2$  Hz), 4.79 (dd, 1H, H-1,  $J = 4.8, 11.1$  Hz), 4.68 (d, 1H,  $1/2 \text{COCH}_2$ ,  $J = 17.4$  Hz), 4.38 (d, 1H,  $1/2 \text{COCH}_2$ ,  $J = 17.4$  Hz), 3.83 (d, 1H, H-11a,  $J = 12.0$  Hz), 3.70 (d, 1H, H-11b,  $J = 12.0$  Hz), 2.19-1.25 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 2.07 (s, 3H, Ac), 2.05 (s, 3H, Ac), 1.96 (s, 3H, Ar-Me), 1.68 (s, 3H, Me), 1.44 (s, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  171.1, 170.7, 167.1, 164.3, 163.8, 163.7, 162.2, 151.1, 140.4, 130.4, 127.1, 111.5, 107.8, 103.6, 100.5, 83.0, 80.0, 73.6, 65.0, 60.2, 54.7, 49.3, 45.8, 40.6, 38.1, 36.2, 25.9, 25.2, 22.8, 21.3, 21.0, 17.7, 17.6, 16.5, 13.4, 12.5; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd. for  $\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{NaO}_{12}$  730.2588 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), found 730.2588 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

#### 7-Deacetyl-7-(2-1H-tetrazole-1-yl)acetyl pyripyropene A (3av)



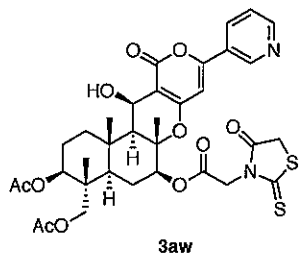
化合物 **3av** は、**3a** の合成法と同様に従い **2** (20.0 mg, 36.6  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (14:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **3av** (15.7 mg, 66%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +51.8$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3020, 1729, 1700, 1216, 1096  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  9.03 (d, 1H, H-2'',  $J = 2.4$  Hz), 8.90 (s, 1H, H-Ar), 8.70 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.5, 4.8$  Hz), 8.13-8.09 (m, 1H, H-4''), 7.42 (dd, 1H, H-5'',  $J = 4.8, 8.1$  Hz), 6.46 (s, 1H, H-5'), 5.46 (d, 1H,  $1/2 \text{COCH}_2$ ,  $J = 17.7$  Hz), 5.32 (d, 1H,  $1/2 \text{COCH}_2$ ,  $J = 17.7$  Hz), 5.08 (dd, 1H, H-7,  $J = 4.8, 11.1$  Hz), 4.99 (dd, 1H, H-13,  $J = 2.4, 3.9$  Hz), 4.79 (dd, 1H, H-1,  $J = 5.1, 11.1$  Hz), 3.75 (s, 2H, H-11), 3.00 (br d, 1H, OH-13,  $J = 2.4$  Hz), 2.19-1.26 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 2.08 (s, 3H, Ac),



2.05 (s, 3H, Ac), 1.63 (s, 3H, Me), 1.44 (s, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 100 MHz)  $\delta$  171.2, 171.0, 165.5, 163.4, 162.4, 156.7, 150.4, 145.8, 144.6, 133.7, 127.8, 124.2, 103.2, 99.5, 82.8, 80.4, 73.7, 64.6, 58.8, 58.7, 53.8, 45.1, 40.3, 37.7, 35.5, 24.5, 22.4, 19.6, 19.3, 16.5, 15.2, 12.1; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd. for  $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{NaO}_{10}$  674.2438 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), found 674.2438 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

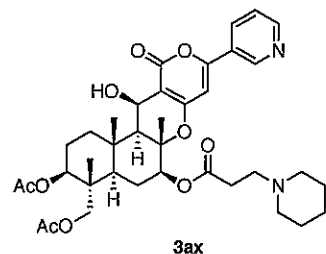
#### 7-Deacetyl-7-(4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)acetyl pyripyropene A (3aw)



化合物 **3aw** は、**3a** の合成法と同様に従い **2** (15.0 mg, 27.7  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物をプレパラティブ TLC (12:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **3aw** (11.8 mg, 60%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +11.6$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3685, 3021, 2400, 1739, 1700, 1478, 1216  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  9.53 (dd, 1H, H-2'',  $J = 0.9, 2.1$  Hz), 8.70 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.5, 5.1$  Hz), 8.13-8.09 (m, 1H, H-4''), 7.44-7.40 (m, 1H, H-5''), 6.52 (s, 1H, H-5'), 5.06-4.98 (m, 2H, H-7, 13), 4.76 (s, 1H,  $1/2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}$ ,  $J = 3.0$  Hz), 4.84 (s, 1H,  $1/2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}$ ,  $J = 3.0$  Hz), 4.75 (dd, 1H, H-1,  $J = 5.7, 11.1$  Hz), 4.12 (s, 2H,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}$ ), 3.84 (d, 1H, H-11a,  $J = 12.0$  Hz), 3.65 (d, 1H, H-11b,  $J = 12.0$  Hz), 2.94 (br s, 1H, OH-13), 2.18-1.26 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 2.09 (s, 3H, Ac), 2.04 (s, 3H, Ac), 1.71 (s, 3H, Me), 1.42 (s, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  200.4, 173.0, 170.8, 170.5, 165.0, 163.7, 161.9, 107.5, 103.2, 99.9, 99.8, 82.8, 79.6, 73.4, 68.4, 64.9, 60.1, 54.5, 45.6, 45.1, 40.4, 37.8, 36.0, 35.7, 29.6, 24.9, 22.6, 21.3, 21.1, 20.8, 17.5, 16.3, 16.2, 13.2; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd. for  $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{NaO}_{11}\text{S}_2$  737.1815 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), found 737.1823 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

#### 7-Deacetyl-7-(3-piperidine-1-yl)propionyl pyripyropene A (3ax)

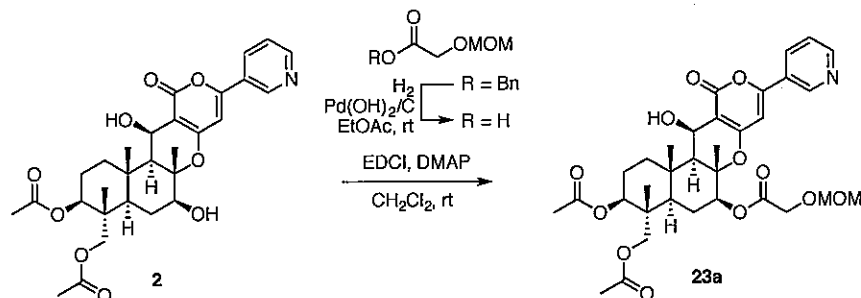


化合物 **3ax** は、**3a** の合成法と同様に従い **2** (15 mg, 27.7  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **3ax** (17.8 mg, 95%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +55.6$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3681, 3568, 3020, 2941, 2400, 1732, 1697, 1643, 1582, 1247, 1216  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  9.06 (d, 1H, H-2'',  $J = 2.4$  Hz), 8.69 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.2, 4.8$  Hz), 8.12-8.08 (m, 1H, H-4''), 7.41 (dd, 1H, H-5'',  $J = 4.8, 7.8$  Hz), 6.44 (s, 1H, H-5'), 5.30-4.99 (m, 2H, H-7, 13), 4.80 (dd, 1H, H-1,  $J = 5.1, 11.1$  Hz), 3.81 (d, 1H, H-11a,  $J = 12.0$  Hz), 3.69 (d, 1H, H-11b,  $J = 12.0$  Hz), 2.98 (br s, 1H, OH-13), 2.78-2.73 (m, 2H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.66-2.60 (m, 2H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.48-2.45 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ), 2.19-1.26 (m, 14H, H-2, 3, 5, 8, 9,  $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ), 2.09 (s, 3H, Ac), 2.05 (s, 3H, Ac), 1.70 (s, 3H, Me), 1.45 (s, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  171.7, 171.2, 171.1, 170.7, 164.1, 162.3, 157.6, 151.8, 147.0, 133.1, 127.3, 123.8, 103.1, 99.6, 83.4, 73.7, 65.0, 60.4, 54.9, 54.4, 45.6,

40.5, 38.0, 36.3, 32.4, 29.9, 25.8, 25.4, 24.2, 22.9, 21.3, 21.0, 17.6, 16.5, 13.4; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd. for  $C_{37}H_{48}N_2NaO_{10}$  668.3309 ( $M+Na^+$ ), found 680.3339 ( $M+Na^+$ ).

### 7-Deacetyl-7-methoxymethoxyacetyl pyripyropene A (23a)

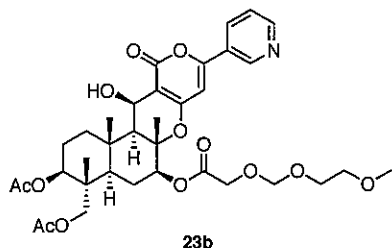


Benzyl methoxymethoxyacetate<sup>71)</sup> (21.0 mg, 100  $\mu$ mol) の EtOAc (3.0 mL) 溶液に  $Pd(OH)_2/C$  (20%, 5.0 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で 2.5 時間激しく攪拌した。反応液をセライトろ過し、減圧下濃縮した。

得られた残渣の  $CH_2Cl_2$  (0.5 mL) 溶液に、**2** (20 mg, 36.6  $\mu$ mol)、EDCI (19.0 mg, 100  $\mu$ mol) ならびに触媒量の DMAP を加え、窒素雰囲気下、室温で 0.5 時間攪拌した。反応液に EtOAc を加え希釈し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液をろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70:1  $CH_2Cl_2/MeOH$ ) にて精製し、白色非晶質 **23a** (20.2 mg, 85%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +150.3$  ( $c$  1.0,  $CHCl_3$ ); IR (KBr) 3460, 3010, 2956, 2857, 2361, 1728, 1700, 1644, 1216  $cm^{-1}$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  9.01 (dd, 1H, H-2'',  $J = 0.8, 2.4$  Hz), 8.69 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.6, 4.8$  Hz), 8.11-8.08 (m, 1H, H-4''), 7.43-7.39 (m, 1H, H-5''), 6.46 (s, 1H, H-5'), 5.11 (dd, 1H, H-7,  $J = 4.4, 11.4$  Hz), 5.00 (d, 1H, H-13,  $J = 2.4$  Hz), 4.81-4.76 (m, 3H, H-1,  $COCH_2OCH_2OCH_3$ ), 4.31 (s, 1H, 1/2  $COCH_2OCH_2OCH_3$ ), 4.23 (s, 1H, 1/2  $COCH_2OCH_2OCH_3$ ), 3.83 (d, 1H, H-11a,  $J = 12.0$  Hz), 3.69 (d, 1H, H-11b,  $J = 12.0$  Hz), 3.45 (s, 3H, OMe), 3.01 (br s, 1H, OH-13), 2.19-1.24 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 2.09 (s, 3H, Ac), 2.05 (s, 3H, Ac), 1.45 (s, 3H, Me), 1.45 (s, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me);  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  171.1, 170.7, 169.5, 164.0, 162.2, 157.4, 151.4, 146.7, 133.5, 124.0, 103.2, 99.6, 96.6, 83.3, 78.5, 73.7, 65.0, 64.3, 60.3, 56.1, 54.9, 45.6, 40.5, 38.1, 36.3, 29.9, 25.4, 22.9, 21.3, 21.0, 17.7, 17.7, 16.5, 13.4; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd. for  $C_{33}H_{42}NO_{12}$  644.2707 ( $MH^+$ ), found 644.2678 ( $MH^+$ ).

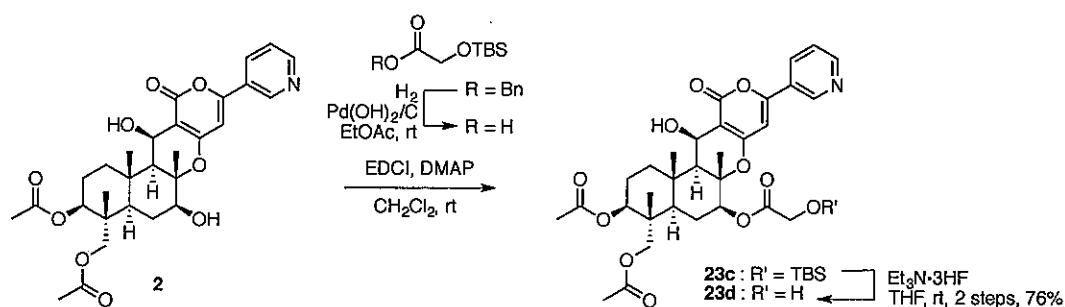
### 7-Deacetyl-7-methoxyethoxymethoxyacetyloxy pyripyropene A (23b)



化合物 **23b** は、**23a** の合成法と同様に従い **2** (20.0 mg, 36.6  $\mu$ mol) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70:1  $CH_2Cl_2/MeOH$ ) にて精製し、白色非晶質 **23b** (23.6 mg, 93%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +62.3$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3439, 3020, 2932, 2359, 1718, 1673, 1644, 1217  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  9.02 (dd, 1H, H-2'',  $J = 0.6, 2.4$  Hz), 8.70 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.5, 4.8$  Hz), 8.13-8.09 (m, 1H, H-4''), 7.43-7.39 (m, 1H, H-5''), 6.49 (s, 1H, H-5'), 5.11-5.08 (m, 1H, H-7), 5.00 (d, 1H, H-13,  $J = 3.6$  Hz), 4.87 (s, 2H,  $\text{COCH}_2\text{O}$ ), 4.81-4.76 (m, 1H, H-1), 4.34 (d, 1H, 1/2  $\text{COCH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}_2$ ), 4.27 (d, 1H, 1/2  $\text{COCH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}_2$ ), 3.85-3.74 (m, 3H, H-11a,  $\text{COCH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.66 (d, 1H, H-11b,  $J = 12.0$  Hz), 3.61-3.55 (m, 2H,  $\text{COCH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.41 (s, 3H, OMe), 2.99 (br s, 1H, OH-13), 2.19-1.38 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 2.09 (s, 3H, Ac), 2.05 (s, 3H, Ac), 1.69 (s, 3H, Me), 1.44 (s, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  171.0, 170.6, 169.4, 163.9, 162.1, 157.3, 151.2, 146.5, 133.4, 103.1, 99.6, 95.5, 83.2, 82.9, 78.4, 73.6, 71.8, 67.5, 64.9, 64.2, 60.2, 59.1, 54.7, 45.6, 40.5, 37.9, 36.2, 29.8, 25.3, 22.8, 21.2, 20.9, 17.6, 16.4, 13.3; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd. for  $\text{C}_{35}\text{H}_{45}\text{NNaO}_{13}$  710.2789 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), found 710.2789 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

#### 7-Deacetyl-7-hydroxyacetyloxy pyripyropene A (23d)



Benzyl 2-*tert*-butyldimethylsilyloxyacetate<sup>72)</sup> (28.0 mg, 100  $\mu\text{mol}$ ) の EtOAc (3.0 mL) 溶液に  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  (20%, 5.0 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で 2.5 時間激しく攪拌した。反応液をセライトろ過し、減圧下濃縮した。

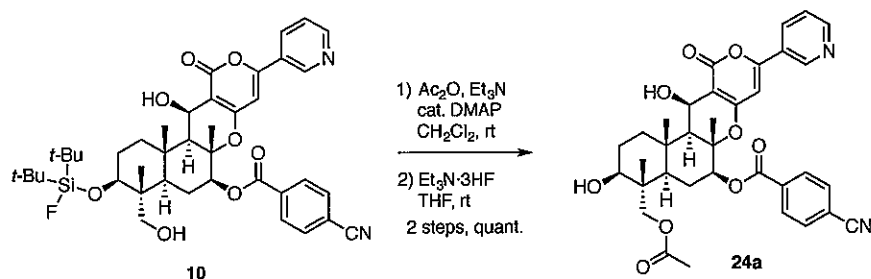
得られた残渣の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL) 溶液に、**2** (20 mg, 36.6  $\mu\text{mol}$ )、EDCI (19.0 mg, 100  $\mu\text{mol}$ ) ならびに触媒量の DMAP を加え、窒素雰囲気下、室温で 0.5 時間攪拌した。反応液に EtOAc を加え希釈し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

得られた残渣の THF (0.5 mL) 溶液に  $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$  (7  $\mu\text{L}$ , 42.6 mmol) を加え、室温で 8 時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をプレパラティブ TLC (10:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **23d** (9.6 mg, 2 steps, 76%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +35.3$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3434, 3020, 2958, 2342, 1699, 1644, 1591, 1218  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  9.01 (dd, 1H, H-2'',  $J = 0.6, 2.4$  Hz), 8.71-8.68 (m, 1H, H-6''), 8.12-8.08 (m, 1H, H-4''), 7.43-7.39 (m, 1H, H-5''), 6.46 (s, 1H, H-5'), 5.12 (dd, 1H, H-7,  $J = 5.1, 11.8$  Hz), 5.00 (d, 1H, H-13,  $J = 3.9$  Hz), 4.84-4.78 (m, 1H, H-1), 4.32 (d, 1H, 1/2  $\text{COCH}_2\text{OH}$ ,  $J = 17.4$  Hz), 4.24 (d, 1H, 1/2  $\text{COCH}_2\text{OH}$ ,  $J = 17.4$  Hz), 3.79 (d, 1H, H-11a,  $J = 12.0$  Hz), 3.66 (d, 1H, H-11b,  $J = 12.0$  Hz), 2.20-1.25 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 2.10 (s, 3H, Ac), 2.05 (s, 3H, Ac), 1.69 (s, 3H, Me), 1.45 (s, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  172.9, 172.8, 171.1, 170.7,

166.8, 164.0, 162.2, 146.4, 133.9, 118.6, 110.9, 103.4, 99.9, 83.3, 80.1, 79.2, 73.7, 65.0, 60.9, 54.9, 45.8, 40.6, 38.1, 36.3, 34.3, 25.4, 22.9, 21.3, 17.7, 16.5, 13.4; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd. for  $C_{31}H_{38}NO_{11}$  600.2445 ( $MH^+$ ), found 600.2420 ( $MH^+$ ).

#### 7-*O*-*p*-Cyanobenzoyl-1,7-dideacetyl pyripyropene A (24a)

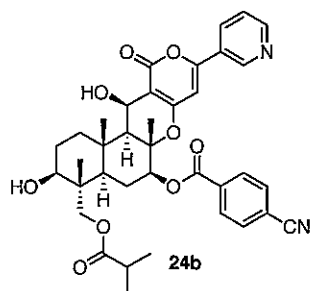


窒素雰囲気下、化合物 **10** (320 mg, 429  $\mu$ mol) の  $CH_2Cl_2$  (4.3 mL) 溶液に acetic anhydride (101  $\mu$ L, 1.07 mmol)、 $Et_3N$  (149  $\mu$ L, 1.07 mmol) ならびに DMAP (10.5 mg, 85.8  $\mu$ mol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に MeOH を加え反応を停止させた後、EtOAc を加え希釈した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶液をろ過後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣の THF (5.0 mL) 溶液に  $Et_3N \cdot 3HF$  (140  $\mu$ L, 26.8 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (25:1  $CH_2Cl_2/MeOH$ ) で精製する事で白色非晶質 **24a** (275 mg, 2 steps, quant.) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +88.3$  ( $c$  1.0,  $CHCl_3$ ); IR (KBr) 3685, 3020, 2400, 2360, 2340, 1715, 1522, 1424, 1216  $cm^{-1}$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.96 (d, 1H, H-2",  $J = 2.0$  Hz), 8.66 (dd, 1H, H-6",  $J = 1.6, 4.4$  Hz), 8.23 (d, 2H, H-Ar,  $J = 8.4$  Hz), 8.08-8.05 (m, 1H, H-4"), 7.82 (d, 2H, H-Ar,  $J = 8.4$  Hz), 7.41-7.38 (m, 1H, H-5"), 6.42 (s, 1H, H-5'), 5.31-5.28 (m, 1H, H-7), 5.05 (d, 1H, H-13,  $J = 1.6$  Hz), 4.23 (d, 1H, H-11a,  $J = 12.0$  Hz), 3.75 (d, 1H, H-11b,  $J = 12.0$  Hz), 3.53 (dd, 1H, H-1,  $J = 6.0, 10.4$  Hz), 2.82 (br s, 1H, OH-13), 2.36 (br s, 1H, OH-1), 2.21-1.17 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 2.15 (s, 3H, Ac), 1.88 (s, 3H, Me), 1.49 (s, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me);  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 150 MHz)  $\delta$  171.8, 164.1, 162.2, 157.1, 150.8, 146.1, 134.2, 132.6, 130.5, 118.1, 116.9, 103.5, 99.8, 83.7, 79.6, 71.7, 66.1, 60.3, 55.0, 53.6, 45.8, 42.2, 38.3, 36.8, 31.8, 29.9, 25.7, 22.8, 21.2, 17.8, 16.8, 14.3, 12.3; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd. for  $C_{35}H_{36}N_2NaO_9$  651.2319 ( $M+Na^+$ ), found 651.2231 ( $M+Na^+$ ).

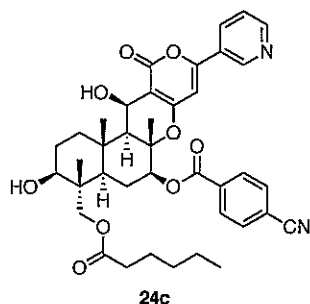
#### 7-*O*-*p*-Cyanobenzoyl-1,7-dideacetyl-11-*O*-isobutyryl pyripyropene A (24b)

化合物 **24b** は、**24a** の合成法と同様に従い **2** (50.0 mg, 75.8  $\mu$ mol) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50:1  $CH_2Cl_2/MeOH$ ) にて精製し、白色非晶質 **24a** (36.5 mg, 2 steps, 85%) を得た。



[ $\alpha$ ] $^{24}_{\text{D}}$  +90.6 ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3446, 1720, 1643, 1577, 1471, 1274, 1105  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  8.95 (d, 1H, H-2'',  $J$  = 1.7 Hz), 8.66 (dd, 1H, H-6'',  $J$  = 1.5, 4.8 Hz), 8.21 (d, 2H, H-Ar,  $J$  = 8.6 Hz), 8.07-8.03 (m, 1H, H-4''), 7.80 (d, 2H, H-Ar,  $J$  = 8.6 Hz), 7.37 (dd, 1H, H-5'',  $J$  = 5.0, 7.9 Hz), 6.39 (s, 1H, H-5'), 5.26-5.22 (m, 1H, H-7), 5.04 (br s, 1H, H-13), 4.26 (d, 1H, H-11a,  $J$  = 11.9 Hz), 3.69 (d, 1H, H-11b,  $J$  = 11.9 Hz), 3.46 (dd, 1H, H-1,  $J$  = 6.9, 9.2 Hz), 3.00 (br s, 1H, OH-13), 2.69-2.59 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.23-1.05 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 1.84 (s, 3H, Me), 1.47 (s, 3H, Me), 1.25-1.22 (m, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.84 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  177.5, 163.9, 163.7, 162.0, 156.5, 134.5, 134.0, 132.5, 130.3, 118.0, 116.8, 103.6, 100.0, 83.5, 79.5, 71.7, 65.6, 60.2, 55.1, 45.8, 42.2, 38.2, 36.8, 34.3, 32.0, 29.8, 29.4, 26.0, 25.6, 22.8, 19.2, 17.7, 16.7, 14.2, 12.2; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd. for  $\text{C}_{37}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_9$  657.2812 ( $\text{MH}^+$ ), found 657.2803 ( $\text{MH}^+$ ).

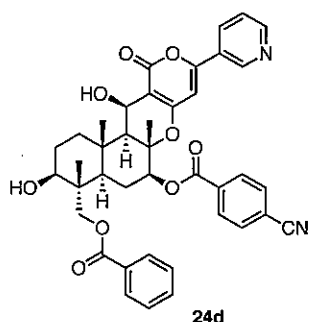
#### 7-*O*-*p*-Cyanobenzoyl-1,7-dideacetyl-11-*O*-hexanoyl pyripyropene A (24c)



化合物 **24c** は、**24a** の合成法と同様に従い **2** (30.0 mg, 40.2  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **24c** (12.7 mg, 2 steps, 46%) を得た。  
 $[\alpha]^{24}_{\text{D}}$  +66.6 ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3451, 1722, 1643, 1577, 1473, 1274, 1106  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  8.95 (d, 1H, H-2'',  $J$  = 2.0 Hz), 8.66 (dd, 1H, H-6'',  $J$  = 1.6, 4.9 Hz), 8.21 (d, 2H, H-Ar,  $J$  = 8.2 Hz), 8.08-8.04 (m, 1H, H-4''), 7.80 (d, 2H, H-Ar,  $J$  = 8.6 Hz), 7.38 (dd, 1H, H-5'',  $J$  = 4.8, 8.1 Hz), 6.39 (s, 1H, H-5'), 5.31-5.25 (m, 1H, H-7), 5.03 (d, 1H, H-13,  $J$  = 3.6 Hz), 4.29 (d, 1H, H-11a,  $J$  = 11.9 Hz), 3.68 (d, 1H, H-11b,  $J$  = 11.9 Hz), 3.46 (dd, 1H, H-1,  $J$  = 6.6, 9.6 Hz), 3.01 (br s, 1H, OH-13), 2.42-2.36 (m, 2H,  $\text{COCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ), 2.23-0.86 (m, 17H, H-2, 3, 5, 8, 9,  $\text{COCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ), 1.84 (s, 3H, Me), 1.47 (s, 3H, Me), 0.85 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  174.5, 164.0, 163.7, 162.0, 134.1, 132.5, 130.0, 118.0, 116.8, 103.6, 100.0, 83.6, 79.5, 71.8, 65.9, 60.2, 55.0, 45.8, 42.2, 38.2, 36.8, 34.4, 32.0, 31.5, 29.8, 29.7, 29.5, 25.9, 25.7, 24.8, 22.8, 22.4, 22.3, 17.7, 16.7, 14.2, 12.2; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd. for  $\text{C}_{39}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_9$  685.3125 ( $\text{MH}^+$ ), found 685.3087 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 11-*O*-Benzoyl-7-*O*-*p*-cyanobenzoyl-1,7-dideacetyl pyripyropene A (24d)

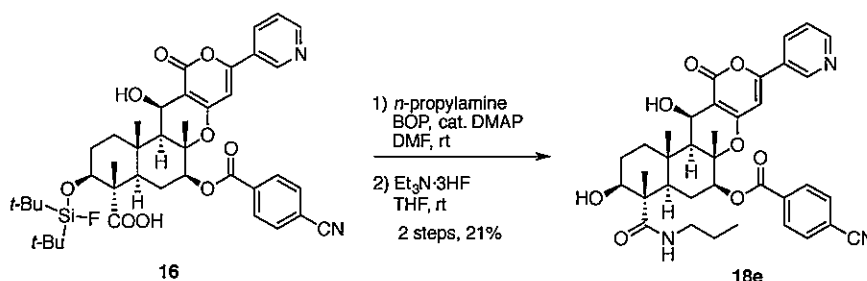
化合物 **24d** は、**24a** の合成法と同様に従い **2** (50.0 mg, 75.8  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (33:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **24a** (26.9 mg, 2 steps, 98%) を得た。



24d

$[\alpha]_D^{24} +50.1$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3430, 1710, 1641, 1579, 1477, 1274, 1108  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  8.94 (d, 1H, H-2'',  $J = 1.7$  Hz), 8.65 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.7, 4.9$  Hz), 8.22 (d, 2H, H-Ar,  $J = 8.6$  Hz), 8.11-8.02 (m, 3H, H-4'', Ar), 7.80 (d, 2H, H-Ar,  $J = 8.6$  Hz), 7.61-7.45 (m, 3H, H-Ar), 7.36 (ddd, 1H, H-5'',  $J = 7.9, 5.6, 0.8$  Hz), 6.38 (s, 1H, H-5'), 5.33-5.27 (m, 1H, H-7), 5.01 (br s, 1H, H-13), 4.66 (d, 1H, H-11a,  $J = 12.2$  Hz), 3.88 (d, 1H, H-11b,  $J = 11.9$  Hz), 3.53-3.49 (m, 1H, H-1), 3.02 (br s, 1H, OH-13), 2.66 (br s, 1H, OH-1), 2.24-0.86 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 1.86 (s, 3H, Me), 1.49 (s, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  167.2, 164.1, 163.9, 162.1, 156.9, 150.5, 146.0, 134.2, 133.6, 132.6, 130.5, 130.0, 128.9, 124.3, 118.1, 116.9, 103.6, 99.9, 83.6, 79.8, 71.8, 66.2, 60.3, 55.1, 46.3, 43.0, 38.4, 36.9, 32.1, 29.9, 25.9, 22.9, 17.9, 16.8, 14.3, 12.4; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd. for  $\text{C}_{40}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_9$  691.2656 ( $\text{MH}^+$ ), found 691.2642 ( $\text{MH}^+$ ).

**7-*O*-*p*-Cyanobenzoyl-10-deacetoxymethyl-1,7-dideacetyl-10-propylamonocarbonyl pyripyropene A (18e)**



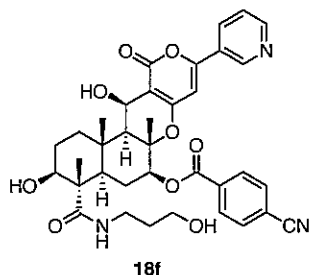
窒素雰囲気下、化合物 **16** (20.5 mg, 27.0  $\mu\text{mol}$ ) の  $\text{DMF}$  (0.5 mL) 溶液に *n*-propylamine (7  $\mu\text{L}$ , 81.0  $\mu\text{mol}$ )、BOP (25.9 mg, 81.0  $\mu\text{mol}$ ) ならびに触媒量の DMAP を加え、室温で 40 時間攪拌した。反応液に  $\text{H}_2\text{O}$  を加え反応を停止させた後、 $\text{EtOAc}$  を加え希釈した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶液をろ過後、ろ液を減圧下濃縮した。

得られた残渣を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (25:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて粗精製を行い、生成物を含む画分を濃縮した。得られた残渣の  $\text{THF}$  (0.5 mL) 溶液に  $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$  (3  $\mu\text{L}$ , 0.101 mmol) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をプレパラティブ TLC (10:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製を行い、白色非晶質 **18e** (3.7 mg, 2 steps, 21%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +153.9$  ( $c$  0.5,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3397, 2927, 1714, 1641, 1575, 1424, 1274, 1170, 1103  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  9.22 (d, 1H, H-2'',  $J = 1.6$  Hz), 8.82 (d, 1H, H-6'',  $J = 4.5$  Hz), 8.72 (d, 1H, H-4'',  $J = 8.2$  Hz), 8.18 (d, 2H, H-Ar,  $J = 8.4$  Hz), 8.01 (dd, 1H, H-5'',  $J = 5.3, 8.5$  Hz), 7.79 (d, 2H, H-Ar,  $J = 8.4$  Hz), 6.67 (s, 1H, H-5'), 6.02 (br s, 1H, NH), 5.35-5.30 (m, 1H, H-7), 5.05 (d, 1H, H-13,  $J = 3.8$  Hz), 4.10 (dd, 1H, H-1,  $J = 7.8, 8.4$  Hz), 3.31-3.20 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.37-0.83 (m, 13H, H-2, 3, 5, 8, 9,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.82 (s, 3H, Me), 1.47 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C-NMR}$

(CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  171.0, 170.5, 164.0, 163.5, 162.9, 162.2, 159.9, 157.4, 151.5, 146.8, 133.4, 133.0, 128.4, 127.7, 127.1, 123.7, 121.0, 117.6, 103.0, 99.4, 83.2, 79.2, 73.5, 64.9, 60.2, 54.7, 45.5, 40.4, 37.9, 36.2, 25.2, 22.7, 20.9, 17.5, 16.5, 13.3; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd. for C<sub>36</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>8</sub> 664.2635 (M+Na<sup>+</sup>), found 664.2668 (M+Na<sup>+</sup>).

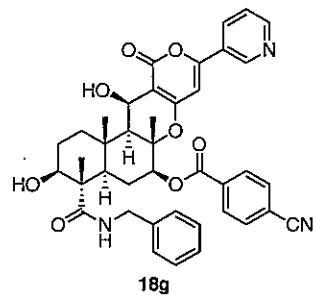
**7-*O*-*p*-Cyanobenzoyl-10-deacetoxymethyl-1,7-dideacetyl-10-(3-hydroxy)propylamonocarbonyl pyripyropene A (18f)**



化合物 **18f** は、**18a** の合成法と同様に従い **16** (21.7 mg, 28.5  $\mu$ mol) を用いて合成した。粗生成物をプレパラティブ TLC (10:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) にて精製し、白色非晶質 **18f** (7.9 mg, 2 steps, 42%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +123.6$  (*c* 0.5, MeOH); IR (KBr) 3401, 1712, 1640, 1434, 1408, 1276, 1168, 1105 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz)  $\delta$  9.02 (d, 1H, H-2'', *J* = 2.2 Hz), 8.63 (dd, 1H, H-6'', *J* = 1.4, 4.9 Hz), 8.30-8.24 (m, 3H, H-4'', Ar), 7.96 (d, 2H, H-Ar, *J* = 8.2 Hz), 7.55 (dd, 1H, H-5'', *J* = 5.0, 8.2 Hz), 6.81 (s, 1H, H-5'), 5.28-5.22 (m, 1H, H-7), 5.06 (d, 1H, H-13, *J* = 3.5 Hz), 4.06 (dd, 1H, H-1, *J* = 5.7, 10.7 Hz), 3.63 (t, 2H, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, *J* = 6.0 Hz), 3.40-3.34 (m, 2H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.24-0.94 (m, 10H, H-2, 3, 5, 8, 9, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 1.94 (s, 3H, Me), 1.54 (s, 3H, Me), 1.21 (s, 3H, Me); <sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz)  $\delta$  177.7, 163.9, 163.5, 162.5, 148.0, 134.5, 134.0, 132.3, 129.8, 117.4, 116.4, 109.9, 105.0, 103.3, 99.9, 87.5, 83.5, 79.8, 73.9, 70.2, 69.2, 59.4, 54.2, 52.3, 37.2, 37.0, 36.0, 31.5, 29.3, 26.9, 25.8, 16.6, 15.8, 12.0; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd. for C<sub>36</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>9</sub> 680.2584 (M+Na<sup>+</sup>), found 680.2595 (M+Na<sup>+</sup>).

**10-Benzylamonocarbonyl-7-*O*-*p*-cyanobenzoyl-10-deacetoxymethyl-1,7-dideacetyl pyripyropene A (18g)**

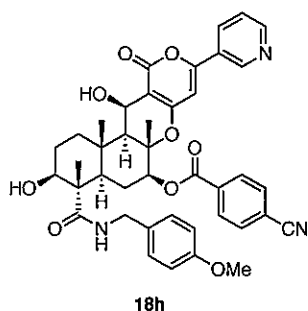


化合物 **18g** は、**18a** の合成法と同様に従い **16** (19.7 mg, 25.9  $\mu$ mol) を用いて合成した。粗生成物をプレパラティブ TLC (10:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) にて精製し、白色非晶質 **18g** (10.6 mg, 2 steps, 59%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +204.2$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 3430, 1702, 1641, 1576, 1432, 1274, 1166, 1104 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  9.00 (br s, 1H, H-2''), 8.67 (d, 1H, H-6'', *J* = 4.7 Hz), 8.20-8.16 (m, 3H, H-Ar, 4''), 7.80 (d, 2H, H-Ar, *J* = 8.5 Hz), 7.50-7.46 (m, 1H, H-5''), 7.26-7.12 (m, 5H, H-Ar), 6.45 (s, 1H, H-5'), 6.28 (t, 1H, NH, *J* = 5.4 Hz), 5.36 (dd, 1H, H-7, *J* = 7.3, 9.5 Hz), 5.02 (d, 1H, H-13, *J* = 4.0 Hz), 4.57 (dd, 1H, 1/2NHCH<sub>2</sub>Ph, *J* = 5.9, 14.9 Hz), 4.38 (dd, 1H, 1/2NHCH<sub>2</sub>Ph, *J* = 5.9, 14.9 Hz), 4.15 (t, 1H, H-1, *J* = 8.1 Hz), 3.05 (br s, 1H, OH-13), 2.21-0.89 (m,

8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 1.79 (s, 3H, Me), 1.45 (s, 3H, Me), 1.20 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 150 MHz)  $\delta$  179.0, 165.1, 164.5, 163.7, 156.4, 148.3, 143.9, 144.3, 140.5, 138.9, 135.5, 133.8, 131.3, 129.4, 128.6, 127.9, 127.1, 118.8, 117.8, 105.3, 102.3, 85.1, 80.7, 75.5, 60.3, 55.5, 53.8, 44.7, 38.6, 37.4, 30.7, 28.5, 28.4, 27.3, 17.0, 11.2; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd. for  $\text{C}_{40}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{NaO}_8$  712.2635 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), found 712.2639 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

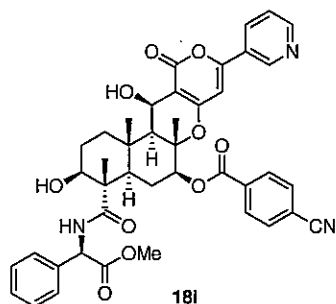
**7-*O*-*p*-Cyanobenzoyl-10-deacetoxymethyl-1,7-dideacetyl-10-(4-methoxy)benzylamonocarbonyl pyripyropene A (18h)**



化合物 **18h** は、**18a** の合成法と同様に従い **16** (20.7 mg, 27.2  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物をプレパラティブ TLC (10:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **18h** (17.1 mg, 2 steps, 78%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +179.2$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3418, 1703, 1641, 1576, 1512, 1433, 1274, 1176, 1103  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)  $\delta$  8.97 (d, 1H, H-2'',  $J = 2.0$  Hz), 8.64 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.6, 4.6$  Hz), 8.19 (d, 2H, H-Ar,  $J = 8.6$  Hz), 8.07-8.03 (m, 1H, H-4''), 7.78 (d, 2H, H-Ar,  $J = 8.6$  Hz), 7.36 (dd, 1H, H-5'',  $J = 4.9, 8.2$  Hz), 7.17 (d, 2H, H-Ar,  $J = 8.6$  Hz), 6.74 (d, 2H, H-Ar,  $J = 8.6$  Hz), 6.39 (s, 1H, H-5'), 6.21 (t, 1H, NH,  $J = 5.5$  Hz), 5.35 (dd, 1H, H-7,  $J = 7.3, 9.6$  Hz), 5.02 (br s, 1H, H-13), 4.52 (dd, 1H,  $1/2\text{NHCH}_2\text{Ar}$ ,  $J = 6.1, 14.5$  Hz), 4.26 (dd, 1H,  $1/2\text{NHCH}_2\text{Ar}$ ,  $J = 4.9, 14.5$  Hz), 4.14 (t, 1H, H-1,  $J = 8.2$  Hz), 3.67 (s, 3H, OMe), 3.13 (br s, 1H, OH-13), 2.31-0.87 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 1.79 (s, 3H, Me), 1.44 (s, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 100 MHz)  $\delta$  178.7, 165.0, 165.1, 164.0, 160.1, 157.9, 157.7, 151.1, 146.8, 135.7, 135.4, 133.7, 132.6, 131.3, 130.0, 125.8, 118.9, 117.9, 117.7, 114.8, 104.6, 101.1, 85.1, 80.8, 75.5, 60.2, 55.6, 53.8, 49.8, 44.2, 38.7, 37.4, 28.3, 27.2, 18.1, 17.1, 11.2; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd. for  $\text{C}_{41}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{NaO}_9$  742.2741 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), found 742.2775 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

**7-*O*-*p*-Cyanobenzoyl-10-deacetoxymethyl-1,7-dideacetyl-10-((*R*)-3-methoxy-3-oxo-1-phenylpropyl)amonocarbonyl pyripyropene A (18i)**



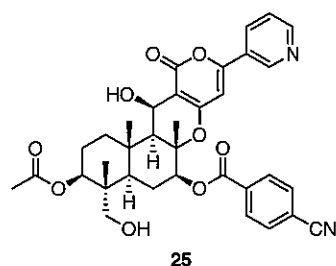
化合物 **18i** は、**18a** の合成法と同様に従い **16** (28.1 mg, 37.0  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物をプレパラティブ TLC (10:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 **18i** (5.1 mg, 2 steps, 18%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +73.0$  ( $c$  0.1,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3449, 1720, 1646, 1575, 1520, 1275, 1220, 1110  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.95 (dd, 1H, H-2'',  $J = 1.2, 1.9$  Hz), 8.71-8.68 (m, 1H, H-6''), 8.44-8.42 (m, 1H, H-4''), 8.12 (d, 2H, H-Ar,  $J = 7.8$



(Hz), 7.74-7.69 (m, 3H, H-5'', Ar), 7.15 (d, 2H, H-Ar,  $J = 7.3$  Hz), 7.07-7.01 (m, 3H, H-Ar), 6.48 (s, 1H, H-5'), 6.16 (d, 1H, NH,  $J = 8.9$  Hz), 5.32-5.26 (m, 1H, H-7), 4.96 (d, 1H, H-13,  $J = 3.8$  Hz), 4.81-4.76 (m, 1H, H-1), 3.68 (s, 3H, OMe), 3.58 (d, 1H, NHCH,  $J = 5.4$  Hz), 3.04 (d, 2H, NHCHCH<sub>2</sub>,  $J = 6.0$  Hz), 2.30-0.76 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 1.73 (s, 3H, Me), 1.39 (s, 3H, Me), 1.04 (s, 3H, Me); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  171.0, 170.5, 164.0, 163.5, 162.9, 162.2, 159.9, 157.4, 151.5, 148.2, 146.8, 138.2, 133.4, 133.0, 128.4, 127.7, 127.1, 123.7, 121.0, 117.6, 103.0, 99.4, 83.2, 79.2, 73.5, 64.9, 60.2, 54.7, 45.5, 40.4, 37.9, 36.2, 25.2, 22.7, 20.9, 17.5, 16.5, 13.3; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd. for C<sub>43</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>10</sub> 784.2846 (M+Na<sup>+</sup>), found 784.2837 (M+Na<sup>+</sup>).

### 7-*O*-*p*-Cyanobenzoyl-7,11-dideacetyl pyripyropene A (25)

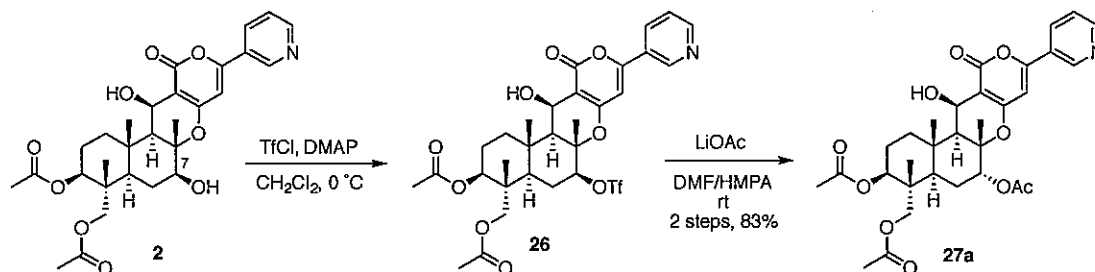


化合物 **25** は、**24a** の合成法と同様に従い **11** (20.0 mg, 28.1  $\mu$ mol) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (25:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) にて精製し、白色非晶質 **25** (14.1 mg, 2 steps, 80%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +82.7$  ( $c$  1.0, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 3560, 1020, 2400, 1726, 1581, 1216 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  8.96 (d, 1H, H-2'',  $J = 2.0$

Hz), 8.63 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.6, 4.8$  Hz), 8.20 (d, 2H, H-Ar,  $J = 8.4$  Hz), 8.07-8.04 (m, 1H, H-4''), 7.79 (d, 2H, H-Ar,  $J = 8.4$  Hz), 7.39-7.36 (m, 1H, H-5''), 6.41 (s, 1H, H-5'), 5.40 (dd, 1H, H-7,  $J = 5.2, 11.6$  Hz), 4.95 (dd, 1H, H-1,  $J = 4.4, 11.6$  Hz), 5.02 (d, 1H, H-13,  $J = 2.8$  Hz), 3.29 (d, 1H, H-11a,  $J = 12.0$  Hz), 3.02-3.00 (m, 2H, H-11b, OH-13), 2.73 (br s, 1H, OH-1), 2.24-1.17 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 2.10 (s, 3H, Ac), 1.85 (s, 3H, Me), 1.48 (s, 3H, Me), 0.81 (s, 3H, Me); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz)  $\delta$  172.1, 164.1, 162.3, 157.4, 151.4, 146.7, 134.2, 133.4, 132.5, 130.4, 127.4, 123.9, 118.1, 116.8, 103.3, 99.6, 83.6, 79.6, 73.8, 64.3, 60.4, 54.7, 44.4, 42.4, 37.9, 36.5, 29.9, 25.4, 23.3, 21.3, 17.8, 16.9, 13.0; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd. for C<sub>35</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>9</sub> 651.2319 (M+Na<sup>+</sup>), found 651.2331 (M+Na<sup>+</sup>)

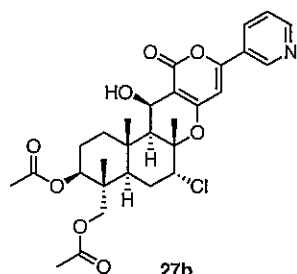
### 7-(*R*)-Pyripyropene A (27a)



窒素雰囲気下、**2** (10.0 mg, 18.3  $\mu$ mol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL) 溶液に TfCl (4  $\mu$ L, 41.6  $\mu$ mol)、DMAP (9.0 mg, 73.2  $\mu$ mol) を加え、0 °C で 1 時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム溶液を加え反応を停止した。反応液に EtOAc を加え、有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥

した。溶液をろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣を DMF (0.25 mL)、HMPA (0.25 mL) に溶解させた後、LiOAc (12.0 mg, 183  $\mu$ mol) を加え室温で 18 時間攪拌した。反応液を EtOAc で希釈し、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後濃縮した。得られた残渣をプレパラティブ TLC (1:2 hexanes/EtOAc) にて精製し、白色非晶質 **27a** (8.9 mg, 2 steps, 83%) を得た。  
 $[\alpha]_D^{24} +31.2$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 3401, 1712, 1640, 1434, 1408, 1276, 1168, 1105 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  8.95 (dd, 1H, H-2'',  $J = 0.9, 1.8$  Hz), 8.62 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.5, 4.8$  Hz), 8.06-8.02 (m, 1H, H-4''), 7.37-7.32 (m, 1H, H-5''), 6.64 (s, 1H, H-5'), 4.98 (d, 1H, H-13,  $J = 2.4$  Hz), 4.84 (dd, 1H, H-1,  $J = 4.8, 11.4$  Hz), 4.37 (t, 1H, H-7,  $J = 3.0$  Hz), 3.84 (d, 1H, H-11a,  $J = 12.0$  Hz), 3.53 (d, 1H, H-11b,  $J = 12.0$  Hz), 2.81 (br s, 1H, OH-13), 2.18-1.36 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 1.99 (s, 6H, Acx2), 1.98 (s, 3H, Ac), 1.71 (s, 3H, Me), 1.38 (s, 3H, Me), 0.82 (s, 3H, Me); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  171.0, 170.4, 170.0, 166.2, 162.9, 155.7, 151.8, 144.1, 133.3, 127.4, 124.2, 103.8, 99.9, 84.3, 77.9, 73.1, 65.9, 61.1, 54.5, 43.4, 40.7, 37.4, 36.4, 25.5, 22.0, 21.9, 21.8, 20.4, 17.8, 16.4, 13.2; ESI-HRMS (TFANa) calcd for C<sub>31</sub>H<sub>38</sub>NO<sub>10</sub> 584.2480 (MH<sup>+</sup>), found 584.2486 (MH<sup>+</sup>).

#### 7-(*R*)-Chloro-7-deacetyloxy pyripyropene A (**27b**)

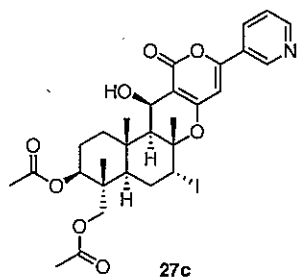


化合物 **27b** は、**27a** の合成法と同様に従い **2** (15.0 mg, 27.5  $\mu$ mol) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) にて精製し、白色非晶質 **27b** (13.3 mg, 2 steps, 72%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +29.4$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 3454, 3020, 2961, 2341, 1708, 1691, 1677, 1216 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  9.02 (dd, 1H, H-2'',  $J = 0.9, 2.4$  Hz), 8.69 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.5, 4.8$  Hz), 8.13-8.09 (m, 1H, H-4''), 7.43-7.39 (m, 1H, H-5''), 6.53 (s, 1H, H-5'), 5.05 (d, 1H, H-13,  $J = 3.0$  Hz), 4.92 (dd, 1H, H-1,  $J = 4.8, 11.7$  Hz), 4.44 (dd, 1H, H-7,  $J = 2.4, 3.0$  Hz), 3.91 (d, 1H, H-11a,  $J = 12.0$  Hz), 3.60 (d, 1H, H-11b,  $J = 12.0$  Hz), 2.92 (br d, 1H, OH-13,  $J = 1.5$  Hz), 2.12-1.25 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 2.06 (s, 3H, Ac), 2.05 (s, 3H, Ac), 1.78 (s, 3H, Me), 1.45 (s, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  171.2, 170.7, 164.0, 162.2, 157.5, 151.3, 146.7, 133.5, 124.0, 102.9, 99.4, 81.1, 73.9, 66.3, 64.6, 60.1, 49.2, 40.6, 40.1, 38.3, 36.3, 29.9, 29.6, 27.9, 22.9, 21.4, 21.3, 18.0, 13.6; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd. for C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>ClNNaO<sub>8</sub> 582.1871 (M+Na<sup>+</sup>), found 582.1864 (M+Na<sup>+</sup>).

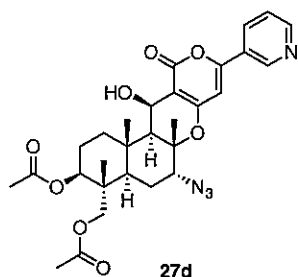
#### 7-Deacetyloxy-7-(*R*)-iodo pyripyropene A (**27c**)

化合物 **27c** は、**27a** の合成法と同様に従い **2** (15.0 mg, 27.5  $\mu$ mol) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) にて精製し、白色非晶質 **27c** (18.0 mg, 2 steps, quant.) を得た。



$[\alpha]_D^{24} +38.2$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3444, 3020, 2986, 1721, 1643, 1217  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  9.03 (d, 1H, H-2'',  $J = 2.1$  Hz), 8.70 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.5, 4.5$  Hz), 8.14-8.10 (m, 1H, H-4''), 7.41 (dd, 1H, H-5'',  $J = 4.8, 8.1$  Hz), 6.51 (s, 1H, H-5'), 5.03 (d, 1H, H-13,  $J = 2.7$  Hz), 4.95 (dd, 1H, H-1,  $J = 5.1, 11.4$  Hz), 4.85 (t, 1H, H-7,  $J = 3.0$  Hz), 3.78 (d, 1H, H-11a,  $J = 12.0$  Hz), 3.71 (d, 1H, H-11b,  $J = 12.0$  Hz), 2.92 (br s, 1H, OH-13), 2.23-1.45 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 2.11 (s, 3H, Ac), 2.06 (s, 3H, Ac), 1.83 (s, 3H, Me), 1.47 (s, 3H, Me), 0.91 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  171.3, 170.6, 163.9, 161.5, 157.5, 151.1, 146.5, 133.6, 124.0, 102.9, 99.4, 80.1, 73.6, 64.9, 59.8, 50.6, 45.0, 43.9, 40.3, 38.7, 36.1, 30.0, 29.8, 22.8, 21.8, 21.3, 20.6, 19.1, 13.9; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd. for  $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{INNaO}_8$  674.1227 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), found 674.1227 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

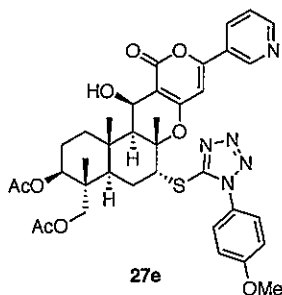
#### 7-(*R*)-Azide-7-deacetyloxy pyripyropene A (27d)



化合物 27d は、27a の合成法と同様に従い 2 (15.0 mg, 27.5  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 27d (14.0 mg, 2 steps, 89%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} +38.2$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3456, 320, 2927, 2341, 1723, 1672, 1644, 1216  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  9.03 (dd, 1H, H-2'',  $J = 0.6, 2.1$  Hz), 8.70 (dd, 1H, H-6'',  $J = 1.8, 4.8$  Hz), 8.13-8.09 (m, 1H, H-4''), 7.44-7.40 (m, 1H, H-5''), 6.51 (s, 1H, H-5'), 5.03 (d, 1H, H-13,  $J = 3.9$  Hz), 4.86 (dd, 1H, H-1,  $J = 4.8, 11.7$  Hz), 3.95 (d, 1H, H-11a,  $J = 11.7$  Hz), 3.93-3.91 (m, 1H, H-7), 3.57 (d, 1H, H-11b,  $J = 12.0$  Hz), 2.89 (br s, 1H, OH-13), 2.11-1.25 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 2.08 (s, 3H, Ac), 2.05 (s, 3H, Ac), 1.74 (s, 3H, Me), 1.40 (s, 3H, Me), 0.86 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  171.1, 170.6, 164.7, 164.0, 162.3, 157.4, 146.9, 145.2, 133.1, 131.7, 126.7, 123.7, 119.0, 103.1, 99.5, 83.5, 73.6, 65.0, 54.8, 45.5, 40.5, 38.0, 25.4, 22.8, 21.2, 21.0, 17.6, 16.7, 13.3; FAB-HRMS ( $m$ -NBA) calcd. for  $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_8$  567.2455 ( $\text{MH}^+$ ), found 567.2464 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 7-Deacetyloxy-7-(*R*)-(sulfinyl-5-(*p*-methoxyphenyl)tetrazole-1-yl) pyripyropene A (27e)



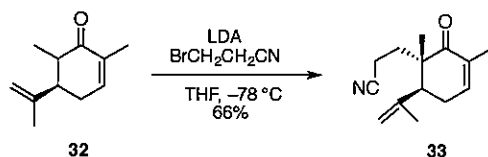
化合物 27e は、27a の合成法と同様に従い 2 (10.0 mg, 18.3  $\mu\text{mol}$ ) を用いて合成した。粗生成物を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) にて精製し、白色非晶質 27e (10.4 mg, 2 steps, 77%) を得た。

$[\alpha]_D^{24} -5.9$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3458, 3020, 2963, 2434, 1719, 1643,

1217  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  9.02 (d, 1H, H-2'',  $J$  = 1.8 Hz), 8.70 (dd, 1H, H-6'',  $J$  = 1.5, 4.8 Hz), 8.05-8.01 (m, 1H, H-4''), 7.42-7.37 (m, 4H, H-5'', Ar), 7.00 (dd, 1H, H-Ar,  $J$  = 2.1, 6.9 Hz), 6.06 (s, 1H, H-5'), 5.00 (d, 1H, H-13,  $J$  = 2.4 Hz), 4.85 (t, 1H, H-7,  $J$  = 3.0 Hz), 4.77 (dd, 1H, H-1,  $J$  = 5.7, 11.1 Hz), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.69 (br s, 2H, H-11), 2.84 (br d, 1H, OH-13,  $J$  = 1.8 Hz), 2.19-1.43 (m, 8H, H-2, 3, 5, 8, 9), 2.04 (s, 3H, Ac), 1.87 (s, 3H, Ac), 1.75 (s, 3H, Me), 1.47 (s, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  170.7, 170.6, 163.7, 161.8, 161.1, 157.6, 154.3, 151.2, 146.5, 133.6, 126.3, 125.8, 124.0, 115.1, 103.0, 99.1, 82.1, 73.5, 65.1, 60.0, 57.3, 55.8, 51.6, 44.2, 40.4, 38.5, 36.4, 29.8, 26.0, 23.2, 22.8, 21.3, 20.8, 17.6, 13.1; FAB-HRMS (*m*-NBA) calcd. for  $\text{C}_{37}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_8\text{S}$  732.2703 ( $\text{MH}^+$ ), found 732.2701 ( $\text{MH}^+$ ).

## 第2章 Pyripyropene A の全合成

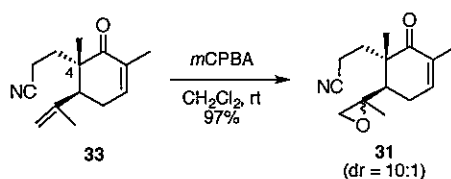
### (5*S*,6*S*)-6-(2-Isocyanoethyl)-2,6-dimethyl-5-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-2-enone (33)



アルゴン雰囲気下、*i*-Pr<sub>2</sub>NH (3.46 mL, 24.7 mmol) の THF (22 mL) 溶液に *n*-BuLi (1.59 M in THF, 15.7 mL, 24.9 mmol) を加え、 $-15^{\circ}\text{C}$  で 30 分間攪拌した後、**32**<sup>76)</sup> (2.92 g, 17.8 mmol) の THF (30 mL) 溶液をゆっくりと滴下した。 $-78^{\circ}\text{C}$  で 5 時間反応させた後、3-bromopropionitrile (4.36 mL, 53.3 mmol) を加え、 $-78^{\circ}\text{C}$  で更に 16 時間攪拌した。NH<sub>4</sub>Cl 飽和水溶液を加えて反応を止め、EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮し、得られた残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (10:1 hexanes/EtOAc) で精製を行うことにより、無色油状物質 **33** (2.47 g, 66%) を得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} -14.3$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 3021, 1663, 1443, 1380, 1217 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.66-6.63 (m, 1H, C=CHCH<sub>2</sub>), 4.90 (d, 1H, 1/2 C=CH<sub>2</sub>, *J* = 1.6 Hz), 4.79 (br s, 1H, 1/2 C=CH<sub>2</sub>), 2.65 (t, 1H, CH<sub>2</sub>=C(CH<sub>3</sub>)CH, *J* = 6.6 Hz), 2.49-2.45 (m, 2H, CH<sub>3</sub>C=CHCH<sub>2</sub>), 2.41-2.26 (m, 2H, NCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.07-1.99 (m, 1H, 1/2 NCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.92-1.84 (m, 1H, 1/2 NCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.77-1.76 (m, 3H, C(O)C(CH<sub>3</sub>)C=CH), 1.71 (t, 3H, CH<sub>3</sub>C=CH<sub>2</sub>, *J* = 0.6 Hz), 1.06 (s, 3H, C(O)C(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  202.8, 145.1, 143.2, 134.2, 120.3, 115.7, 49.5, 47.4, 32.8, 29.1, 22.6, 18.9, 16.6, 12.8; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NNaO 240.1364 (*M*+Na<sup>+</sup>), found 240.1361 (*M*+Na<sup>+</sup>).

### (5*R*,6*S*)-6-(2-Isocyanoethyl)-2,6-dimethyl-5-(2-methyloxiran-2-yl)cyclohex-2-enone (31)



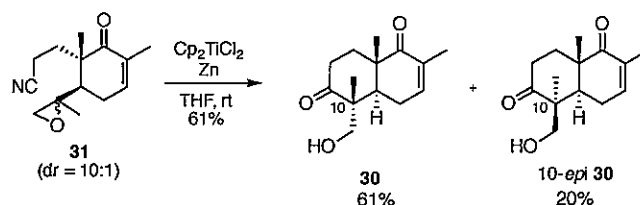
窒素雰囲気下、**33** (7.90 g, 36.4 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (182 mL) 溶液に、*m*CPBA (10.6 g, 40.0 mmol) を加え、室温で 30 分間反応させた後、更に、*m*CPBA (10.6 g, 40.0 mmol) を加え、室温で 30 分間反応させた。Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 飽和水溶液、NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液を加えて反応を止め、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で 3 回抽出した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮し、得られた残渣を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1:1 hexanes/EtOAc) で精製を行うことにより、無色油状物質 **31** (2.53 g, 97%) (*dr* = 10 : 1) を得た。

As diastereomixture

IR (KBr) 2979, 2928, 2247, 1718, 1665, 1447, 1381, 1200, 1079 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$

6.68-6.60 (m, 1H, C=CHCH<sub>2</sub>), 2.77-2.56 (m, 4H, C=CHCH<sub>2</sub>, C(O)CH<sub>2</sub>), 2.40-2.29 (m, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>), 2.17-2.06 (m, 2H, 1/2 CH<sub>2</sub> x 2), 1.87-1.80 (m, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>), 1.79-1.77 (m, 3H, CH<sub>3</sub>C=CH), 1.59 (dd, 1H, C=CHCH<sub>2</sub>CH, *J* = 3.1, 6.1 Hz), 1.16 (s, 3H, C(O)C(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>), 1.10 (s, 3H, CH<sub>2</sub>(O)CCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 201.7, 142.1, 134.1, 119.5, 58.0, 57.6, 50.2, 46.6, 33.9, 27.0, 19.3, 18.0, 16.3, 12.4; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NNaO<sub>2</sub> 256.1314 (M+Na<sup>+</sup>), found 256.1320 (M+Na<sup>+</sup>).

**(4a*R*,5*R*,8a*S*)-5-(Hydroxymethyl)-2,5,8a-trimethyl-4a,5,8,8a-tetrahydronaphthalene-1,6(4*H*,7*H*)-dione (30)**



窒素雰囲気下、Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (2.14 g, 8.57 mmol) の THF (23 mL) 溶液に Zn (2.12 g, 12.9 mmol) を加え、室温で 1 時間反応させた後、**31** (1.00 g, 4.29 mmol) の THF (20 mL) 溶液を加え、室温で 45 分間反応させた。反応液をセライトろ過し、濃縮した後、EtOAc で 3 回抽出した。得られた残渣を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2:1–1:1 hexanes/EtOAc) で精製を行うことにより、黄色固体 **30** (613 mg, 61%)、黄色固体 10-*epi* **30** (200 mg, 20%) を得た。

**Data for 30**

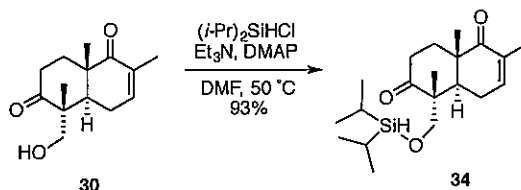
[α]<sub>D</sub><sup>26</sup> −83.6 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 3019, 2970, 1700, 1669, 1459, 1367, 1217, 1054 cm<sup>−1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.73-6.70 (m, 1H, C=CHCH<sub>2</sub>), 3.75 (d, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>OH, *J* = 11.7 Hz), 3.32 (d, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>OH, *J* = 11.7 Hz), 2.73 (dt, 1H, 1/2 C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, *J* = 5.7, 15.1 Hz), 2.55 (dd, 1H, C=CHCH<sub>2</sub>CH, *J* = 3.9, 11.3 Hz), 2.48-2.19 (m, 4H, C=CHCH<sub>2</sub>, 1/2 C(O)CH<sub>2</sub>, 1/2 C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.18 (s, 1H, OH), 1.84-1.76 (m, 1H, 1/2 C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.78-1.77 (m, 3H, CH<sub>3</sub>C=CH), 1.31 (s, 3H, C(O)C(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.13 (s, 3H, CH<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>OH); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 216.3, 203.6, 143.1, 133.4, 65.3, 52.6, 43.9, 42.9, 34.9, 32.8, 24.1, 17.6, 17.1, 16.2; FAB-HRMS (*m*-NBA) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub> 237.1491 (MH<sup>+</sup>), found 237.1488 (MH<sup>+</sup>).

**Data for 10-*epi* 30**

[α]<sub>D</sub><sup>27</sup> −83.0 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 3475, 2925, 1707, 1668, 1454, 1374, 1045 cm<sup>−1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.73-6.71 (m, 1H, C=CHCH<sub>2</sub>), 3.92 (d, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>OH, *J* = 11.2 Hz), 3.70 (d, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>OH, *J* = 11.2 Hz), 2.61 (ddd, 1H, 1/2 C(O)CH<sub>2</sub>, *J* = 6.5, 13.1, 16.0 Hz), 2.55-2.46 (m, 2H, 1/2 C(O)CH<sub>2</sub>, 1/2 C=CHCH<sub>2</sub>), 2.38-2.30 (m, 1H, 1/2 C=CHCH<sub>2</sub>), 2.25 (ddd, 1H, 1/2 C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, *J* = 3.3, 6.5, 14.3 Hz), 2.19 (dd, 1H, C=CHCH<sub>2</sub>CH, *J* = 4.1, 11.9 Hz), 2.15 (s, 1H, OH), 1.91 (dt, 1H,

1/2 C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>,  $J = 5.8, 14.1$  Hz), 1.77-1.76 (m, 3H, CH<sub>3</sub>C=CH), 1.19 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.17 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  215.2, 203.7, 143.6, 133.4, 65.9, 52.8, 50.1, 44.3, 35.1, 31.6, 24.9, 21.2, 17.4, 16.4; FAB-HRMS (*m*-NBA) [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub> 237.1491 (MH<sup>+</sup>), found 237.1490 (MH<sup>+</sup>).

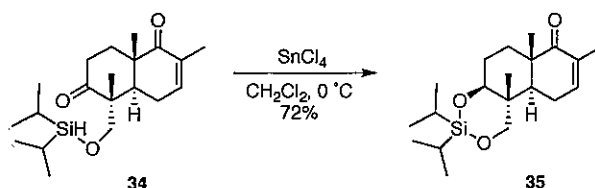
**(4a*R*,5*R*,8a*S*)-5-(((Diisopropylsilyl)oxy)methyl)-2,5,8a-trimethyl-4a,5,8,8a-tetrahydronaphthalene-1,6(4*H*,7*H*)-dione (34)**



窒素雰囲気下、**30** (1.15 g, 4.87 mmol) の DMF (49 mL) 溶液に、Et<sub>3</sub>N (3.39 mL, 24.4 mmol)、DMAP (2.97 g, 24.4 mmol)、chlorodiisopropylsilane (1.25 mL, 7.31 mmol) を加え、50 °C で 30 分間反応させた。NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液を加えて反応を止め、EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮し、得られた残渣を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30:1 hexanes/EtOAc) で精製を行うことにより、無色油状物質 **34** (1.59 g, 93%) を得た。

$[\alpha]_D^{26} -17.2$  ( $c$  1.0, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 2926, 2865, 2095, 1710, 1672, 1464, 1097 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.76-6.73 (m, 1H, C=CHCH<sub>2</sub>), 4.08 (s, 1H, SiH), 3.97 (d, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>OSiH,  $J = 9.8$  Hz), 3.34 (d, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>OSiH,  $J = 9.8$  Hz), 2.80 (dd, 1H, C=CHCH<sub>2</sub>CH,  $J = 4.5, 11.4$  Hz), 2.55 (ddd, 1H, 1/2 C(O)CH<sub>2</sub>,  $J = 6.5, 13.3, 17.0$  Hz), 2.46-2.35 (m, 2H, 1/2 C(O)CH<sub>2</sub>, 1/2 C=CHCH<sub>2</sub>), 2.28-2.25 (m, 1H, 1/2 C=CHCH<sub>2</sub>), 2.21 (ddd, 1H, 1/2 C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>,  $J = 3.5, 6.3, 14.1$  Hz), 1.86 (dt, 1H, 1/2 C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>,  $J = 5.7, 13.7$  Hz), 1.81-1.79 (m, 3H, CH<sub>3</sub>C=CH), 1.21 (s, 3H, C(O)C(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>), 1.01 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CCH<sub>2</sub>OSiH), 0.97-0.95 (m, 14H, OSiH*i*-Pr<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  213.2, 204.0, 143.6, 133.4, 68.5, 52.4, 43.9, 41.4, 35.2, 30.7, 29.8, 24.4, 18.6, 17.6, 17.5, 17.4, 17.4, 17.0, 16.4, 12.4; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>NaO<sub>3</sub>Si 373.2175 (M+Na<sup>+</sup>), found 373.2168 (M+Na<sup>+</sup>).

**(4a*S*,6a*S*,10a*S*,10b*R*)-3,3-Diisopropyl-6a,8,10b-trimethyl-4a,5,6,6a,10,10a-hexahydro-1*H*-naphtho[2,1-*d*][1,3,2]dioxasilin-7(10b*H*)-one (35)**

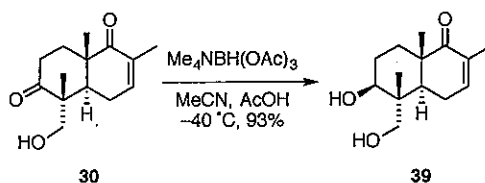


窒素雰囲気下、**34** (386 mg, 1.10 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (22 mL) 溶液に、SnCl<sub>4</sub> (1.0 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 22  $\mu$ L, 22.0  $\mu$ mol) を加え、0 °C で 1 時間反応させた。NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液を加えて反応を止め、

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で 3 回抽出した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮し、得られた残渣を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (40:1 hexanes/EtOAc) で精製を行うことにより、無色油状物質 **35** (277 mg, 72%) を得た。

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>27</sup> -29.9 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 2945, 2866, 1673, 1465, 1095 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.61-6.59 (m, 1H, C=CHCH<sub>2</sub>), 3.82 (d, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>OSi, *J* = 10.4 Hz), 3.69 (dd, 1H, CHOSi, *J* = 4.7, 10.6 Hz), 3.65 (d, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>OSi, *J* = 10.6 Hz), 2.40-2.32 (m, 1H, 1/2 C=CHCH<sub>2</sub>), 2.06-1.99 (m, 1H, 1/2 C=CHCH<sub>2</sub>), 1.96-1.91 (dt, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHOSi, *J* = 3.1, 13.9 Hz), 1.75-1.66 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHOSi), 1.74-1.71 (m, 3H, CH<sub>3</sub>C=CH), 1.58 (dd, 1H, C=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, *J* = 4.3, 11.5 Hz), 1.51 (dt, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHOSi, *J* = 5.3, 13.7 Hz), 1.20 (s, 3H, C(O)C(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>), 1.07-1.04 (m, 17H, CH<sub>3</sub>CCH<sub>2</sub>OSi, OSi-*i*-Pr<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  204.9, 142.6, 133.4, 79.6, 75.8, 45.5, 44.5, 41.5, 31.7, 26.6, 23.8, 18.1, 17.8, 17.6, 17.1, 17.1, 16.4, 12.7, 12.3, 12.2; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>NaO<sub>3</sub>Si 373.2175 (M+Na<sup>+</sup>), found 373.2171 (M+Na<sup>+</sup>).

**(4a*S*,5*R*,6*S*,8a*S*)-6-Hydroxy-5-(hydroxymethyl)-2,5,8a-trimethyl-4a,5,6,7,8,8a-hexahydronaphthalen-1(4*H*)-one (**39**)**

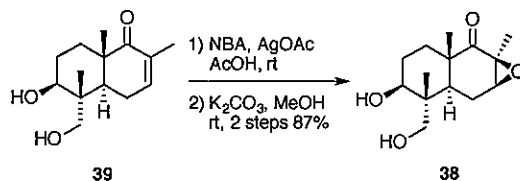


Me<sub>4</sub>NBH(OAc)<sub>3</sub> (5.57 g, 21.2 mmol) の CH<sub>3</sub>CN (2.1 mL) 溶液に AcOH (16.8 mL) を加え、-40 °C に冷却したものに **30** (1.00 g, 4.23 mmol) の CH<sub>3</sub>CN (2.1 mL) 溶液を加え、30 分間反応させた。0.5 *N* potassium sodium tartarate tetrahydrate 水溶液を加えて反応を止め、室温に昇温し 30 分間攪拌後、NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液で中和し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で 3 回抽出した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮し、得られた残渣を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1:1 hexanes/EtOAc) で精製を行うことにより、白色固体 **39** (935 mg, 93%) を得た。

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>27</sup> -20.3 (*c* 1.0, MeOH); IR (KBr) 3620, 3457, 3020, 2977, 1666, 1217, 1043 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.82-6.79 (m, 1H, C=CH), 3.62-3.58 (m, 1H, CHOH), 3.53 (d, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>OH, *J* = 11.2 Hz), 3.27 (d, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>OH, *J* = 11.2 Hz), 2.43-2.27 (m, 2H, C=CHCH<sub>2</sub>), 2.01 (dd, 1H, C=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, *J* = 4.8, 10.9 Hz), 1.86 (dt, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHOH, *J* = 3.4, 13.9 Hz), 1.76-1.68 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CHOH), 1.72-1.70 (m, 3H, CH<sub>3</sub>C=CH), 1.47-1.39 (m, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHOH), 1.07 (s, 3H, C(O)C(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>), 0.85 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CCH<sub>2</sub>OH); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  207.7, 146.3, 133.7, 72.5, 65.5, 45.5, 44.0, 42.6, 32.7, 27.2, 24.9, 18.2, 16.4, 12.9; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>NaO<sub>3</sub> 261.1467 (M+Na<sup>+</sup>), found 261.1472 (M+Na<sup>+</sup>).



**(1a*S*,2a*S*,5*S*,6*R*,6a*S*,7a*S*)-5-Hydroxy-6-(hydroxymethyl)-1a,2a,6-trimethyloctahydronaphtho[2,3-*b*]oxiren-2(1a*H*)-one (38)**

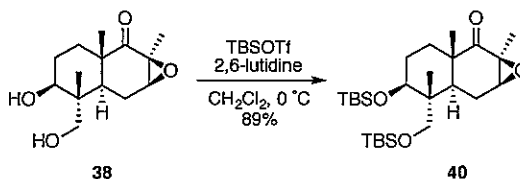


窒素雰囲気下、**39** (76.1 mg, 0.210 mmol) の AcOH (3.2 mL) 溶液に NBA (111 mg, 0.639 mmol) と AgOAc (107 mg, 0.639 mmol) を加え室温下 6.5 時間攪拌した。反応液をセライト濾過後、NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液を加えて EtOAc で抽出し、有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後濃縮した。

得られた粗物質の MeOH (3.2 mL) 溶液に K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (133 mg, 0.959 mmol) を加えて室温下 7 時間攪拌した。反応液を EtOAc で希釈した後、有機層を H<sub>2</sub>O で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後濃縮した。得られた粗物質を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1:2 hexanes/EtOAc) で精製を行うことにより白色固体 **38** (70.6 mg, 2 steps 87%) を得た。

$[\alpha]_D^{28} -12.6$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 3408, 3018, 2978, 2941, 1701, 1471, 1447, 1383, 1217, 1063 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.66 (d, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>OH, *J* = 10.6 Hz), 3.57 (dd, 1H, CH<sub>2</sub>CHOH, *J* = 4.5, 11.2 Hz), 3.46 (d, 1H, C(O)CH, *J* = 5.5 Hz), 3.36 (d, 1H, *J* = 10.6 Hz, 1/2 CH<sub>2</sub>OH), 2.18 (dd, 1H, *J* = 12.9, 15.1 Hz, 1/2 C(O)CHCH<sub>2</sub>), 2.00 (dt, 1H, 1/2 C(O)CHCH<sub>2</sub>, *J* = 5.7, 15.1 Hz), 1.80-1.62 (m, 4H, C(O)CHCHCH, CH<sub>2</sub>CHOH, 1/2 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHOH), 1.50 (dt, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHOH, *J* = 3.9, 13.3 Hz), 1.35 (s, 3H, C(O)C(CH<sub>3</sub>)OCH), 1.24 (s, 3H, C(O)C(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>), 0.91 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CCH<sub>2</sub>OH); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  210.7, 73.9, 67.9, 64.2, 57.7, 45.3, 44.0, 43.2, 32.7, 26.2, 21.2, 18.6, 16.3, 11.5; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>NaO<sub>4</sub> 277.1416 (*M*+Na<sup>+</sup>), found 277.1429 (*M*+Na<sup>+</sup>).

**(1a*S*,2a*S*,5*S*,6*R*,6a*S*,7a*S*)-5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-6-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-1a,2a,6-trimethyloctahydronaphtho[2,3-*b*]oxiren-2(1a*H*)-one (40)**

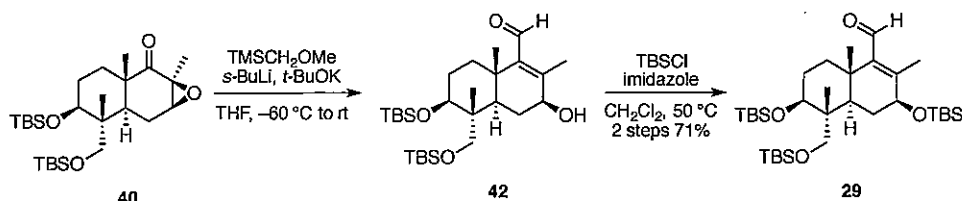


窒素雰囲気下、**38** (20.0 mg, 78.7  $\mu$ mol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (800  $\mu$ L) 溶液を 0 °C に冷却し、2,6-lutidine (55  $\mu$ L, 0.474 mmol)、TBSOTf (54  $\mu$ L, 0.237 mmol) を加え、0 °C で 30 分間反応させた。H<sub>2</sub>O を加えて反応を止め、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で 3 回抽出した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮し、得られた残渣を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (150:1 hexanes/EtOAc) で精製を行うことにより、白色固体 **40** (34.0 mg, 90%) を得た。

$[\alpha]_D^{26} +11.6$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 3021, 2952, 2884, 2859, 1702, 1467, 1386, 1254, 1217, 1103 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.55 (dd, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHOTBS, *J* = 6.9, 9.3 Hz), 3.43 (d, 1H,

1/2  $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ,  $J = 10.0$  Hz), 3.41 (d, 1H,  $\text{C(O)CH}$ ,  $J = 5.1$  Hz), 3.08 (d, 1H, 1/2  $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ,  $J = 10.0$  Hz), 2.09 (dd, 1H, 1/2  $\text{C(O)CHCH}_2$ ,  $J = 16.2, 14.3$  Hz), 1.95-1.89 (m, 2H,  $\text{C(O)CHCH}_2\text{CH}$ , 1/2  $\text{C(O)CHCH}_2$ ), 1.72 (dt, 1H, 1/2  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHOTBS}$ ,  $J = 3.5, 10.4$  Hz), 1.63-1.57 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHOTBS}$ ), 1.44-1.36 (m, 1H, 1/2  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHOTBS}$ ), 1.33 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C(O)CH}$ ), 1.18 (s, 3H,  $\text{C(O)C(CH}_3\text{)CH}_2$ ), 0.86 (s, 18H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi} \times 2$ ), 0.70 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CCH}_2\text{OTBS}$ ), 0.04 (s, 3H, 1/2  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), 0.03 (s, 3H, 1/2  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), 0.03 (s, 3H, 1/2  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), 0.01 (s, 3H, 1/2  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ );  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  211.0, 71.3, 64.3, 64.0, 57.2, 45.2, 44.4, 42.7, 32.5, 26.6, 25.7, 21.2, 18.3, 18.1, 18.1, 16.3, 12.2, -2.9, -3.6, -5.0, -5.7; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{50}\text{NaO}_4\text{Si}_2$  505.3145 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), found 505.3120 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

**(3*S*,4*aR*,5*R*,6*S*,8*aS*)-3,6-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-2,5,8*a*-trimethyl-3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahydronaphthalene-1-carbaldehyde (29)**



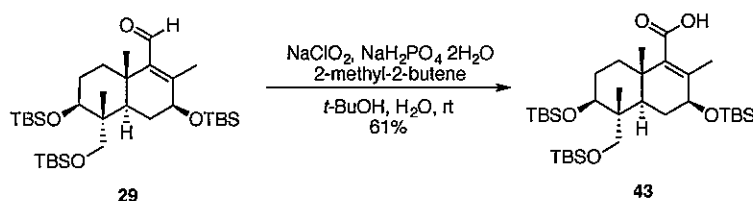
アルゴン雰囲気下、 $\text{TMSCH}_2\text{OMe}$  (196  $\mu\text{L}$ , 1.24 mmol) の THF (2.1 mL) 溶液を  $-23$   $^{\circ}\text{C}$  に冷却したものに  $s\text{-BuLi}$  (1 M in cyclohexane,  $n\text{-hexane}$ , 1.24 mL, 1.24 mmol) を加え 30 分間撹拌した後、 $-78$   $^{\circ}\text{C}$  に冷却し **40** (200 mg, 0.415 mmol) の THF (2.0 mL) 溶液を滴下し、 $-60$   $^{\circ}\text{C}$  で 30 分間反応させた。その後、 $t\text{-BuOK}$  (184 mg, 1.63 mmol) を加え室温まで徐々に昇温させ 1 時間撹拌した。 $\text{NH}_4\text{Cl}$  飽和水溶液を加えて 10 分間撹拌させた後に  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で 3 回抽出し、合わせた有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濃縮した。

窒素雰囲気下、得られた残渣の DMF (4.2 mL) 溶液に imidazole (113 mg, 1.65 mmol)、触媒量の DMAP、TBSCl (187 mg, 1.24 mmol) を加え、 $50$   $^{\circ}\text{C}$  で 30 分間反応させた。その後、さらに TBSCl (187 mg, 1.24 mmol) を加え、 $50$   $^{\circ}\text{C}$  で 30 分間反応させた。 $\text{H}_2\text{O}$  を加えて反応を止め  $\text{EtOAc}$  で 3 回抽出した。合わせた有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濃縮し、得られた残渣を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (150:1 hexanes/ $\text{EtOAc}$ ) で精製を行うことにより、白色固体 **29** (179 mg, 2 steps 71%) を得た。

$[\alpha]_D^{25} -22.6$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr); 2953, 2859, 1681, 1468, 1387, 1254, 1101  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.10 (s, 1H,  $\text{CHO}$ ), 4.16 (dd, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{CHOTBS}$ ,  $J = 7.6, 9.2$  Hz), 3.71 (dd, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHOTBS}$ ,  $J = 6.0, 10.7$  Hz), 3.42 (d, 1H, 1/2  $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ,  $J = 9.8$  Hz), 3.17 (d, 1H, 1/2  $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ,  $J = 9.8$  Hz), 2.44 (dt, 1H, 1/2  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHOTBS}$ ,  $J = 3.5, 13.3$  Hz), 2.01 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}=\text{CHO}$ ), 1.85 (dd, 1H, 1/2  $\text{CHCH}_2\text{CHOTBS}$ ,  $J = 7.3, 11.6$  Hz), 1.68-1.44 (m, 4H, 1/2  $\text{CHCH}_2\text{CHOTBS}$ ,  $\text{CHCH}_2\text{CHOTBS}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHOTBS}$ ), 1.26 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.07-0.97 (m, 1H, 1/2  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHOTBS}$ ), 0.91 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 0.89 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 0.87 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 0.64 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CCH}_2\text{OTBS}$ ), 0.12 (s, 3H, 1/2  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), 0.11 (s, 3H, 1/2  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), 0.06 (s, 3H, 1/2

(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.05 (s, 3H, 1/2 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.04 (s, 3H, 1/2 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.02 (s, 3H, 1/2 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 194.0, 153.6, 144.2, 74.2, 71.4, 64.2, 43.3, 39.8, 37.7, 34.1, 28.7, 27.8, 26.2, 26.1, 26.0, 20.5, 18.3, 18.2, 18.2, 15.2, 13.1, -3.1, -3.5, -4.7, -4.7, -5.0, -5.3; ESI-HRMS (TFA-Na) [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>33</sub>H<sub>66</sub>NaO<sub>4</sub>Si<sub>3</sub> 633.4167 (M+Na<sup>+</sup>), found 633.4150 (M+Na<sup>+</sup>).

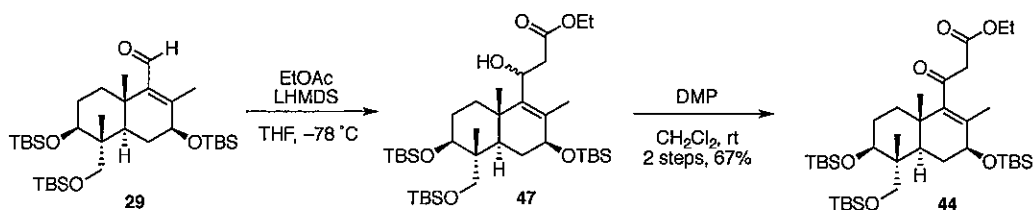
**(3*S*,4*aR*,5*R*,6*S*,8*aS*)-3,6-Bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-(((*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)-2,5,8*a*-trimethyl-3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahydronaphthalene-1-carboxylic acid (43)**



窒素雰囲気下、**29** (27.0 mg, 44.3 μmol) の *t*-BuOH (221 μL) 溶液に H<sub>2</sub>O (221 μL)、2-methyl-2-butene (19 μL, 0.177 mmol) を加え、0 °C にした後、NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O (21.0 mg, 0.133 mmol)、NaClO<sub>2</sub> (12.0 mg, 0.133 mmol) を加え、室温で 15 時間反応させた。Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 飽和水溶液を加えて反応を止め、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で 3 回抽出した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮し、得られた残渣を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10:1 hexanes/EtOAc) で精製を行うことにより、白色固体 **43** (17.0 mg, 61%) を得た。

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> +12.6 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 3018, 2949, 1696, 1254, 1217, 1097 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.01 (t, 1H, CHCH<sub>2</sub>CHOTBS, *J* = 8.2 Hz), 3.73 (dd, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHOTBS, *J* = 7.1, 9.2 Hz), 3.41 (d, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>OTBS, *J* = 10.0 Hz), 3.18 (d, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>OTBS, *J* = 9.8 Hz), 1.86 (dd, 1H, 1/2 CHCH<sub>2</sub>CHOTBS, *J* = 7.5, 11.6 Hz), 1.72 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C=CCOOH), 1.69-1.49 (m, 5H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHOTBS, 1/2 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHOTBS, 1/2 CHCH<sub>2</sub>CHOTBS, CHCH<sub>2</sub>CHOTBS), 1.38-1.32 (m, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHOTBS), 1.29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 0.90 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.89 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.87 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.64 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CCH<sub>2</sub>OTBS), 0.09 (s, 3H, 1/2 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.08 (s, 3H, 1/2 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.06 (s, 3H, 1/2 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.04 (s, 3H, 1/2 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.04 (s, 3H, 1/2 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.02 (s, 3H, 1/2 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.8, 139.2, 135.9, 72.3, 71.4, 64.3, 43.3, 40.4, 37.0, 34.7, 29.3, 27.6, 26.1, 26.1, 26.1, 21.0, 18.4, 18.3, 18.3, 17.4, 13.0, -3.2, -3.6, -4.6, -4.7, -5.0, -5.3; ESI-HRMS (TFA-Na) [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>33</sub>H<sub>66</sub>NaO<sub>5</sub>Si<sub>3</sub> 649.4116 (M+Na<sup>+</sup>), found 649.4099 (M+Na<sup>+</sup>).

**(Z)-Ethyl 3-((3*S*,4*aR*,5*R*,6*S*,8*aS*)-3,6-bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-2,5,8*a*-trimethyl-3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahydronaphthalen-1-yl)-3-hydroxyacrylate (**44**)**

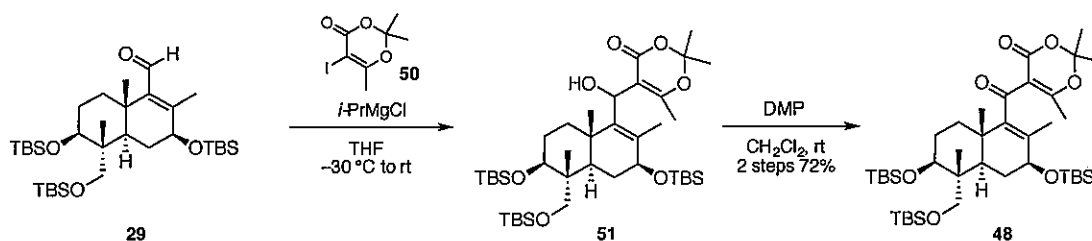


アルゴン雰囲気下、LHMDS (1.0 M in THF, 642  $\mu$ L, 0.642 mmol) の THF (2.0 mL) 溶液中、**29** (245 mg, 0.401 mmol) の THF (2.0 mL) 溶液を滴下し、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  で 30 分間攪拌した。その後、EtOAc (52  $\mu$ L, 0.602 mmol) を加え、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  で 30 分間反応させた。NH<sub>4</sub>Cl 飽和水溶液を加えて反応を止め、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で 3 回抽出し、合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮した。窒素雰囲気下、得られた残渣の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.0 mL) 溶液に DMP (255 mg, 0.602 mmol) を加え、室温で 30 分間反応させた。Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 飽和水溶液、NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液を加えて反応を止め CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で 3 回抽出した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮し、得られた残渣を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (150:1 hexanes/EtOAc) で精製を行うことにより、白色固体 **44** (186 mg, 2 steps 67%) (ケトン体 : エノール体 = 2 : 3) を得た。

以下に示す機器データの内 <sup>1</sup>H-NMR と <sup>13</sup>C-NMR は、エノール型の化合物 **44** のものであり、旋光度、IR、HRMS は混合物を用いている。

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> +13.1 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr); 2954, 2932, 2890, 2858, 1612, 1468, 1252, 1218, 1100, 1056 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  12.21 (s, 1H, OH), 4.91 (s, 1H, C=CHC(O)OEt), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.12-4.06 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>CHOTBS), 3.75-3.72 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHOTBS), 3.39 (d, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>OTBS, *J* = 9.8 Hz), 3.18 (d, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>OTBS, *J* = 9.7 Hz), 1.87-1.81 (m, 1H, 1/2 CHCH<sub>2</sub>CHOTBS), 1.76-1.44 (m, 5H, 1/2 CHCH<sub>2</sub>CHOTBS, 1/2 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHOTBS, CHCH<sub>2</sub>CHOTBS, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHOTBS), 1.64 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C=C), 1.30 (t, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* = 7.2 Hz), 1.19 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 0.90 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.89 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.86 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.63 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CCH<sub>2</sub>OTBS), 0.09 (s, 3H, 1/2 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.07 (s, 3H, 1/2 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.05 (s, 3H, 1/2 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.04 (s, 3H, 1/2 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.02 (s, 3H, 1/2 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.02 (s, 3H, 1/2 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  175.1, 172.8, 140.8, 132.3, 93.1, 72.6, 71.5, 64.3, 60.2, 43.4, 37.9, 37.5, 35.2, 29.4, 27.7, 26.1, 26.1, 26.0, 21.2, 18.3, 18.3, 18.2, 17.3, 14.4, 13.0, -3.3, -3.7, -4.6, -4.7, -5.0, -5.4; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd for C<sub>37</sub>H<sub>72</sub>NaO<sub>6</sub>Si<sub>3</sub> 719.4534 (M+Na<sup>+</sup>), found 719.4509 (M+Na<sup>+</sup>).

**5-((3*S*,4*aR*,5*R*,6*S*,8*aS*)-3,6-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-2,5,8*a*-trimethyl-3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahydronaphthalene-1-carbonyl)-2,2,6-trimethyl-4*H*-1,3-dioxin-4-one (48)**

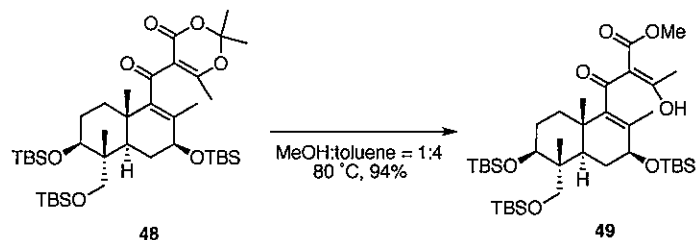


アルゴン雰囲気下、**50** (198 mg, 0.739 mmol) の THF (1.5 mL) 溶液に *i*-PrMgCl (2.0 M in THF, 369  $\mu$ L, 0.739 mmol) を加え、 $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  で 30 分間攪拌した後、**29** (150 mg, 0.246 mmol) の THF (1.0 mL) 溶液を滴下し、室温で 15 分間反応させた。飽和食塩水を加えて反応を止め EtOAc で 3 回抽出し、合わせた有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濃縮した。

窒素雰囲気下、得られた残渣の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.5 mL) 溶液に DMP (156 mg, 0.369 mmol) を加え、室温で 15 分間反応させた。 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  飽和水溶液、 $\text{NaHCO}_3$  飽和水溶液を加えて反応を止め  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で 3 回抽出した。合わせた有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濃縮し、得られた残渣を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (150:1 hexanes/EtOAc) で精製を行うことにより、白色固体 **48** (133 mg, 2 steps 72%) を得た。

$[\alpha]_D^{27} +24.9$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 2948, 2861, 1741, 1653, 1259, 1208, 1100  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.12 (t, 1H,  $J = 8.4$  Hz,  $\text{CHCH}_2\text{CHOTBS}$ ), 3.74 (dd, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHOTBS}$ ,  $J = 5.0, 10.9$  Hz), 3.39 (d, 1H,  $1/2 \text{CH}_2\text{OTBS}$ ,  $J = 9.8$  Hz), 3.22 (d, 1H,  $1/2 \text{CH}_2\text{OTBS}$ ,  $J = 9.8$  Hz), 2.39 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{COCCH}_3$ ), 2.05 (dd, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{CHOTBS}$ ,  $J = 1.6, 13.1$  Hz), 1.92-1.86 (m, 1H,  $1/2 \text{CHCH}_2\text{CHOTBS}$ ), 1.70 (s, 6H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 1.68-1.52 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHOTBS}$ ,  $1/2 \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHOTBS}$ ,  $1/2 \text{CHCH}_2\text{CHOTBS}$ ), 1.50 (s, 3H,  $\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CHOTBS}$ ), 1.31 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHOTBS}$ ), 1.31-1.26 (m, 1H,  $1/2 \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHOTBS}$ ), 0.93 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 0.87 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 0.86 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 0.65 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CCH}_2\text{OTBS}$ ), 0.09 (s, 3H,  $1/2 (\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), 0.07 (s, 3H,  $1/2 (\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), 0.05 (s, 3H,  $1/2 (\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), 0.05 (s, 3H,  $1/2 (\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), 0.02 (s, 3H,  $1/2 (\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), 0.02 (s, 3H,  $1/2 (\text{CH}_3)_2\text{Si}$ );  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  197.3, 178.0, 157.6, 145.7, 131.4, 110.6, 105.7, 72.5, 71.4, 64.5, 43.3, 39.5, 38.6, 32.6, 29.5, 27.4, 26.0, 25.9, 25.9, 25.5, 25.3, 22.3, 21.4, 18.2, 18.1, 18.1, 16.6, 12.7,  $-3.4$ ,  $-3.7$ ,  $-4.8$ ,  $-4.8$ ,  $-5.2$ ,  $-5.3$ ; ESI-HRMS (TFA-Na)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{40}\text{H}_{74}\text{NaO}_7\text{Si}_3$  773.4640 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), found 773.4630 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

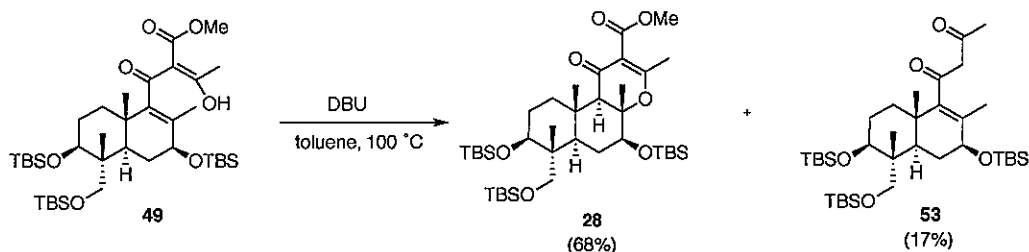
**(Z)-Methyl 2-(((3*S*,4*aR*,5*R*,6*S*,8*aS*)-3,6-bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-2,5,8*a*-trimethyl-3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahydronaphthalen-1-yl)(hydroxy)methylene)-3-oxobutanoate (49)**



窒素雰囲気下、**48** (230 mg, 0.307 mmol) に toluene (2.5 mL) と MeOH (614  $\mu$ L) を加え、80 °C で 5 時間反応させた。続いて、反応液を減圧下留去し、濃縮後得られた残渣を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (150:1 hexanes/EtOAc) で精製を行うことにより、白色固形物質 **49** (208 mg, 94%) を得た。

$[\alpha]_D^{25} +31.3$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 2954, 2932, 1715, 1468, 1441, 1263, 1103, 1056  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.04 (t, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{CHOTBS}$ ,  $J = 8.3$  Hz), 3.77-3.69 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHOTBS}$ ), 3.68 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.43(d, 1H,  $1/2 \text{CH}_2\text{OTBS}$ ,  $J = 9.8$  Hz), 3.20 (d, 1H,  $1/2 \text{CH}_2\text{OTBS}$ ,  $J = 9.8$  Hz), 2.34 (s, 3H,  $\text{C(O)CH}_3$ ), 1.89-1.84 (m, 1H,  $1/2 \text{CHCH}_2\text{CHOTBS}$ ), 1.69-1.55 (m, 5H,  $1/2 \text{CHCH}_2\text{CHOTBS}$ ,  $1/2 \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHOTBS}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHOTBS}$ ,  $\text{CHCH}_2\text{CHOTBS}$ ), 1.53 (s, 3H,  $\text{C}=\text{CCH}_3$ ), 1.42-1.39 (m, 1H,  $1/2 \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHOTBS}$ ), 1.32 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CCH}_2\text{CH}_2$ ), 0.92 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 0.89 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 0.86 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 0.65 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CCH}_2\text{OTBS}$ ), 0.09 (s, 3H,  $1/2 (\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), 0.07 (s, 3H,  $1/2 (\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), 0.06 (s, 3H,  $1/2 (\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), 0.05 (s, 3H,  $1/2 (\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), 0.03 (s, 3H,  $1/2 (\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), 0.03 (s, 3H,  $1/2 (\text{CH}_3)_2\text{Si}$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  196.6, 194.3, 167.5, 141.3, 133.8, 111.2, 72.4, 71.6, 64.4, 51.9, 43.5, 39.4, 38.8, 33.0, 29.5, 27.5, 26.2, 26.1, 26.0, 26.0, 22.6, 18.4, 18.3, 18.2, 17.4, 13.0, -3.1, -3.6, -4.7, -4.8, -5.2, -5.3; ESI-HRMS (TFA-Na)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{38}\text{H}_{72}\text{NaO}_7\text{Si}_3$  747.4484 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), found 747.4450 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

**(4*aS*,5*S*,6*aR*,7*R*,8*S*,10*aS*,10*bR*)-Methyl 5,8-bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-7-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-3,4*a*,7,10*a*-tetramethyl-1-oxo-4*a*,5,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*-decahydro-1*H*-benzo[*f*]chromene-2-carboxylate (28)**



窒素雰囲気下、**49** (25.0 mg, 34.5  $\mu$ mol) の toluene (345  $\mu$ L) 溶液中 DBU (5  $\mu$ L, 34.5  $\mu$ mol) を加え、100 °C で 8 時間反応させた。 $\text{H}_2\text{O}$  を加えて反応を止め  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で 3 回抽出した。合わせた有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濃縮し、得られた残渣を中性フラッシュシリカゲルカラムク

ロマトグラフィー (100:1 hexanes/EtOAc) で精製を行うことにより、白色固体 **28** (17.0 mg, 68%) と白色固体 **53** (3.9 mg, 17%) を得た。

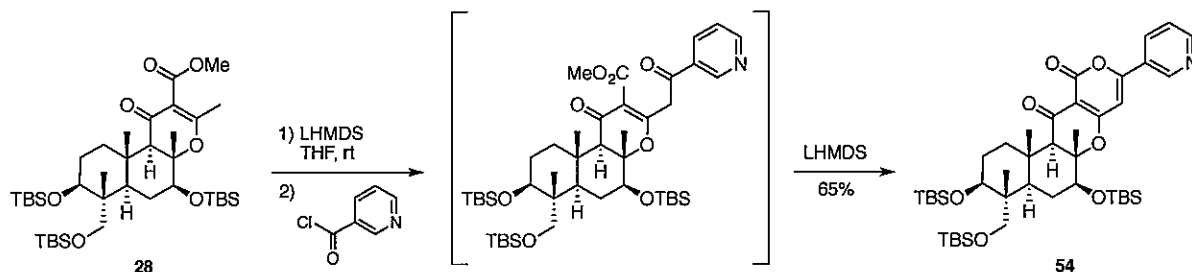
Data for **28**

$[\alpha]_D^{25} +12.1$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 2953, 2932, 1685, 1389, 1355, 1254, 1215, 1117, 1060 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.84 (dd, 1H, CHCH<sub>2</sub>CHOTBS, *J* = 5.0, 10.7 Hz), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.69 (dd, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHOTBS, *J* = 5.2, 11.5 Hz), 3.41 (d, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>OTBS, *J* = 9.8 Hz), 3.12 (d, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>OTBS, *J* = 9.6 Hz), 2.60 (dt, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHOTBS, *J* = 3.5, 13.5 Hz), 2.28 (s, 1H, C(O)CHC), 2.16 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C=C), 1.72-1.54 (m, 3H, 1/2 CHCH<sub>2</sub>CHOTBS, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHOTBS), 1.47-1.33 (m, 2H, 1/2 CHCH<sub>2</sub>CHOTBS, CHCH<sub>2</sub>CHOTBS), 1.34 (s, 3H, C(O)CHC(CH<sub>3</sub>)CHOTBS), 1.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 0.97-0.93 (m, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHOTBS), 0.92 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.90 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.86 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.60 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CCH<sub>2</sub>OTBS), 0.11 (s, 3H, 1/2 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.10 (s, 3H, 1/2 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.05 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.04 (s, 3H, 1/2 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.02 (s, 3H, 1/2 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  189.5, 174.0, 166.6, 111.5, 88.4, 77.8, 71.6, 64.2, 61.2, 52.1, 43.6, 43.4, 37.1, 36.7, 28.9, 27.2, 26.2, 26.1, 26.0, 20.7, 18.4, 18.3, 18.2, 16.0, 14.9, 12.9, -3.0, -4.1, -4.5, -4.7, -5.0, -5.1; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd for C<sub>38</sub>H<sub>72</sub>NaO<sub>7</sub>Si<sub>3</sub> 747.4484 (M+Na<sup>+</sup>), found 747.4458 (M+Na<sup>+</sup>).

Data for **53**

$[\alpha]_D^{24} +44.3$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 2947, 2862, 1696, 1468, 1383, 1254, 1219 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.43 (s, 1H, CH=COH), 4.11-4.07 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>CHOTBS), 3.74-3.70 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHOTBS), 3.40 (d, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>OTBS, *J* = 9.8 Hz), 3.18 (d, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>OTBS, *J* = 9.8 Hz), 2.10 (s, 3H, C(O)CH<sub>3</sub>), 1.84 (ddd, 1H, 1/2 CHCH<sub>2</sub>CHOTBS, *J* = 1.4, 7.0, 12.3 Hz), 1.71 (dd, 1H, CHCH<sub>2</sub>CHOTBS, *J* = 1.4, 12.9 Hz), 1.62-1.46 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHOTBS, 1/2 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHOTBS, 1/2 CHCH<sub>2</sub>CHOTBS), 1.60 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CCHOTBS), 1.32-1.26 (m, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHOTBS), 1.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 0.90 (s, 18H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi x 2), 0.86 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.63 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CCH<sub>2</sub>OTBS), 0.09 (s, 3H, 1/2 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.07 (s, 3H, 1/2 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.06 (s, 3H, 1/2 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.05 (s, 3H, 1/2 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.03 (s, 3H, 1/2 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.02 (s, 3H, 1/2 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  192.3, 189.6, 142.7, 133.3, 103.4, 72.4, 71.3, 64.1, 43.2, 40.5, 37.5, 35.1, 29.3, 27.5, 26.0, 26.0, 25.9, 25.6, 21.2, 18.2, 18.2, 18.1, 17.0, 12.8, -3.4, -3.8, -4.8, -4.9, -5.1, -5.5; ESI-HRMS (TFA-Na) [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>36</sub>H<sub>70</sub>NaO<sub>5</sub>Si<sub>3</sub> 689.4429 (M+Na<sup>+</sup>), found 689.4395 (M+Na<sup>+</sup>).

**(3*S*,4*R*,4*aR*,6*S*,6*aS*,12*aR*,12*bS*)-3,6-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-4,6*a*,12*b*-trimethyl-9-(pyridin-3-yl)-1,3,4,4*a*,5,6,6*a*,12*b*-octahydrobenzo[*f*]pyrano [4,3-*b*]chromene-11,12(2*H*,12*aH*)-dione (54)**

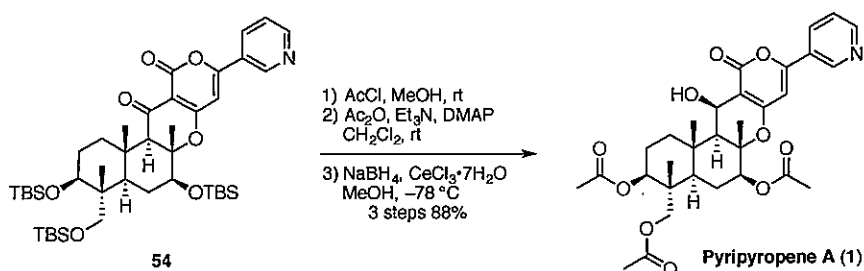


アルゴン雰囲気下、LHMDS (1.0 M in THF, 193  $\mu$ L, 0.193 mmol) の THF (193  $\mu$ L) 溶液に 0  $^{\circ}$ C 中、**28** (14.0 mg, 19.3  $\mu$ mol) の THF (193  $\mu$ L) 溶液を滴下し、室温で 4 時間攪拌した。その後、nicotinoyl chloride hydrochloride (9.0 mg, 57.9  $\mu$ mol) を加え 2 時間反応させた。AcOH を加えて反応を止め  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で 3 回抽出した。合わせた有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濃縮し、得られた残渣を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2:1 hexanes/EtOAc) で精製を行うことにより、白色固体 **54** (10.0 mg, 65%) を得た。

$[\alpha]_D^{27} +32.6$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 2939, 1758, 1541, 1446, 1254, 1217, 1110  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.04 (s, 1H, Ar), 8.73 (d, 1H, Ar,  $J = 4.3$  Hz), 8.20 (dd, 1H, Ar,  $J = 1.6, 8.0$  Hz), 7.47 (dd, 1H, Ar,  $J = 4.9, 8.0$  Hz), 6.40 (s, 1H, Ar=CH), 3.94 (dd, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{CHOTBS}$ ,  $J = 5.5, 10.0$  Hz), 3.69 (dd, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHOTBS}$ ,  $J = 5.1, 11.5$  Hz), 3.42 (d, 1H,  $1/2 \text{CH}_2\text{OTBS}$ ,  $J = 9.8$  Hz), 3.12 (d, 1H,  $1/2 \text{CH}_2\text{OTBS}$ ,  $J = 9.8$  Hz), 2.66 (dt, 1H,  $1/2 \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHOTBS}$ ,  $J = 3.5, 10.4$  Hz), 2.41 (s, 1H,  $\text{C(O)CHC}$ ), 1.70-1.41 (m, 5H,  $\text{CHCH}_2\text{CHOTBS}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHOTBS}$ ,  $1/2 \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHOTBS}$ ), 1.44 (s, 3H,  $\text{C(O)CHC}(\text{CH}_3)\text{CHOTBS}$ ), 1.13 (s, 3H,  $\text{C(O)CHC}(\text{CH}_3)\text{CCH}_2$ ), 0.97-0.90 (m, 1H,  $1/2 \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHOTBS}$ ), 0.93 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 0.90 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 0.85 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 0.61 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CCH}_2\text{OTBS}$ ), 0.17 (s, 3H,  $1/2 (\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), 0.15 (s, 3H,  $1/2 (\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), 0.05 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), 0.04 (s, 3H,  $1/2 (\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), 0.04 (s, 3H,  $1/2 (\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), 0.01 (s, 3H,  $1/2 (\text{CH}_3)_2\text{Si}$ );  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  187.4, 172.4, 161.9, 157.0, 152.0, 147.0, 134.4, 127.0, 124.1, 100.8, 98.0, 90.9, 71.5, 64.2, 62.7, 43.6, 43.3, 37.0, 37.0, 28.9, 27.2, 26.2, 26.1, 26.0, 18.3, 18.2, 18.2, 15.9, 15.5, 12.9, -3.0, -4.0, -4.3, -4.7, -5.1, -5.1; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd for  $\text{C}_{43}\text{H}_{71}\text{NNaO}_7\text{Si}_3$  820.4436 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), found 820.4454 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).



## Pyripyropene A (1)



化合物 **54** (16.8 mg, 25.0  $\mu\text{mol}$ ) を  $\text{MeOH}$  (0.5 mL) に溶解し、 $0^\circ\text{C}$  で  $\text{AcCl}$  (18  $\mu\text{L}$ , 0.250 mmol) を加えて 5 分撹拌した後、濃縮した。

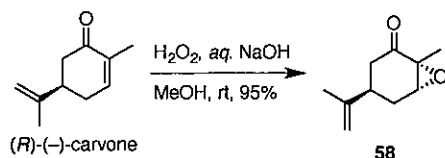
窒素雰囲気下室温で、得られた残渣の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL) 溶液に  $\text{Et}_3\text{N}$  (35  $\mu\text{L}$ , 0.250 mmol) と触媒量の  $\text{DMAP}$  及び  $\text{Ac}_2\text{O}$  (12  $\mu\text{L}$ , 0.125 mmol) を加えて室温で 0.5 時間撹拌した。 $\text{MeOH}$  を加えて反応を止め、水を加えた溶液を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した後、合わせた有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後濃縮した。

得られた残渣の  $\text{MeOH}$  (0.5 mL) 溶液に  $-78^\circ\text{C}$  で、 $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (65.2 mg, 175  $\mu\text{mol}$ ) と  $\text{NaBH}_4$  (6.5 mg, 175  $\mu\text{mol}$ ) を加えて  $-78^\circ\text{C}$  で 0.5 時間撹拌した。アセトンを加えて反応を止め、水を加えた溶液を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した。合わせた有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後濃縮して、得られた粗物質をプレパラティブ TLC (15:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) で精製を行うことにより 白色非晶質 **pyripyropene A (1)** (12.8 mg, 3 steps 88%) を得た。

$[\alpha]_D^{27} +71.5$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3424, 2946, 2862, 1738, 1702, 1413, 1272, 1027  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.01 (dd, 1H, Ar,  $J = 0.4, 1.6$  Hz), 8.69 (ddd, 1H, Ar,  $J = 0.8, 1.6, 4.8$  Hz), 8.10 (ddd, 1H, Ar,  $J = 0.4, 1.6, 8.0$  Hz), 7.40 (ddd, 1H, Ar,  $J = 0.8, 4.8, 8.0$  Hz), 6.46 (s, 1H, ArC=CH), 5.03-5.00 (m, 2H, CHCH}\_2\text{CHOAc}, CHOH), 4.80 (dd, 1H, CCHOAc,  $J = 4.0, 11.6$  Hz), 3.79 (d, 1H,  $1/2 \text{CH}_2\text{OAc}$ ,  $J = 12.0$  Hz), 3.72 (d, 1H,  $1/2 \text{CH}_2\text{OAc}$ ,  $J = 12.0$  Hz), 2.94 (br s, 1H, OH), 2.16-1.38 (m, 8H, CH}\_2\text{CH}\_2\text{CHOAc}, CHCH}\_2\text{CHOAc}, CH}\_2\text{CH}\_2\text{CHOAc}, C(O)CHC), 2.15 (s, 3H, Ac), 2.10 (s, 3H, Ac), 2.05 (s, 3H, Ac), 1.69 (s, 3H, Me), 1.45 (s, 3H, Me), 0.89 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.8, 170.3, 170.0, 164.0, 162.2, 157.2, 151.4, 146.7, 133.2, 127.2, 123.7, 102.9, 99.4, 83.2, 77.6, 73.5, 64.9, 60.1, 54.7, 45.4, 40.3, 37.9, 36.1, 25.2, 22.6, 21.1, 21.1, 20.7, 17.4, 16.2, 13.2; ESI-HRMS (TFA- $\text{Na}$ ) calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{NO}_{10}$  584.2480 ( $\text{MH}^+$ ), found 584.2496 ( $\text{MH}^+$ ).

### 第3章 Pyripyropene A の A 環簡略型誘導体の合成

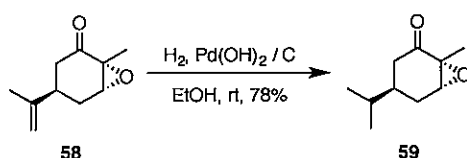
#### (1*R*,4*R*,6*R*)-1-Methyl-4-(prop-1-en-2-yl)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-one (58)



30%  $\text{H}_2\text{O}_2$  水溶液 (22.0 mL, 21.8 mmol) と  $\text{NaOH}$  水溶液 (6 M, 0.30 mL, 17.8 mmol) 並びに  $\text{MeOH}$  (128 mL) を加えた後、(R)-(-)-carvone (10.0 mL, 64.0 mmol) を滴下し、0 °C 下 15 分間攪拌した後、室温下 35 分間攪拌した。 $\text{NH}_4\text{Cl}$  飽和水溶液、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  飽和水溶液を加えて反応を止め、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した。合わせた有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後濃縮して、得られた粗物質を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10:1 hexanes/ $\text{EtOAc}$ ) で精製を行うことにより無色油状物質 **58** (10.2 g, 96%) を得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{27} +104.4$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3058, 2982, 2937, 1708, 1440, 1262  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.79 (s, 1H, 1/2  $\text{CH}_2=\text{CCH}_3$ ), 4.72 (s, 1H, 1/2  $\text{CH}_2=\text{CHCH}_3$ ), 3.44 (d, 1H,  $J = 3.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{O})$ ), 2.76-2.67 (m, 1H,  $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}$ ), 2.62 (dd, 1H, 1/2  $\text{CHCH}_2\text{CO}$ ,  $J = 4.5, 17.4$  Hz), 2.56 (dt, 1H, 1/2  $\text{CHCH}_2\text{C}(\text{O})$ ,  $J = 4.5, 14.7$  Hz), 2.02 (dd, 1H, 1/2  $\text{CHCH}_2\text{CO}$ ,  $J = 11.4, 17.4$  Hz), 1.90 (dd, 1H, 1/2  $\text{CHCH}_2\text{C}(\text{O})$ ,  $J = 11.1, 14.7$  Hz), 1.70 (s, 3H,  $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}$ ), 1.40 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{CH}$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  205.6, 146.5, 110.6, 61.5, 59.0, 42.0, 35.2, 28.9, 20.8, 15.5; FAB-HRMS ( $m$ -NBA) calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}$  189.0891 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), found 189.0898 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

#### (1*R*,4*R*,6*R*)-4-Isopropyl-1-methyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-one (59)

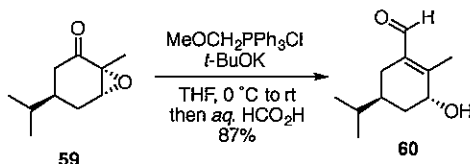


化合物 **58** (10.1 g, 61.5 mmol) の  $\text{EtOH}$  (300 mL) 溶液に  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  (20%, 1.33 g) を加えた後、水素雰囲気下、室温で 15 時間攪拌した。セライト濾過後濃縮し得られた粗物質を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (15:1 hexanes/ $\text{EtOAc}$ ) で精製を行うことにより無色油状物質 **59** (8.00 g, 78%) を得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{27} +115.6$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3056, 2965, 2938, 1707, 1439, 1375, 1267, 1110  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.40 (d, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{O})$ ,  $J = 2.7$  Hz), 2.52 (dd, 1H, 1/2  $\text{COCH}_2$ ,  $J = 3.6, 16.5$  Hz), 2.26 (dd, 1H, 1/2  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{O})$ ,  $J = 14.7, 4.2$  Hz), 1.91-1.85 (m, 1H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}$ ), 1.82 (dd, 1H, 1/2  $\text{COCH}_2$ ,  $J = 17.1, 11.7$  Hz), 1.66 (dd, 1H, 1/2  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{O})$ ,  $J = 14.7, 11.1$  Hz), 1.48-1.43 (m, 1H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}$ ), 1.39 (s, 3H,  $\text{COC}(\text{CH}_3)$ ), 0.84 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}$ ), 0.82 (d, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}$ ,  $J = 6.8$  Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  206.7, 61.7, 59.1, 40.1, 34.1, 32.0, 27.4,

19.8, 15.5; FAB-HRMS (*m*-NBA) calcd for C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>Na 191.1048 (M+Na<sup>+</sup>), found 191.1052 (M+Na<sup>+</sup>).

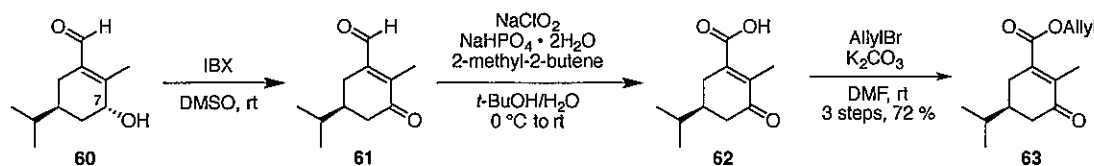
**(3*R*,5*S*)-3-Hydroxy-5-isopropyl-2-methylcyclohex-1-enecarbaldehyde (60)**



窒素雰囲気下、MeOCH<sub>2</sub>PPh<sub>3</sub>Cl (1.85 g, 5.40 mmol) の THF 溶液 (5.0 mL) に *t*-BuOK (605 mg, 5.40 mmol) を加え 0 °C で 1 時間攪拌した後、化合物 **59** (454 mg, 2.70 mmol) の THF (5.0 mL) 溶液を滴下し室温下 1.5 時間攪拌し、さらに H<sub>2</sub>O (0.530 mL) と HCOOH (1.32 mL) を加え室温で 30 分間攪拌した。K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 飽和水溶液を加えて反応を止め、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後濃縮して、得られた粗物質を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30:1 hexanes/EtOAc) で精製を行うことにより黄色油状物質 **60** (430 mg, 87%) を得た。

[α]<sub>D</sub><sup>27</sup> +90.1 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 3054, 2983, 2964, 1671, 1424, 1265 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.16 (s, 1H, CHO), 4.13 (d, 1H, C=C(CH<sub>3</sub>)CH(OH), *J* = 2.0 Hz), 2.47 (dd, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>C(CHO)C=C, *J* = 4.4, 18.0 Hz), 2.25 (s, 3H, C=C(CH<sub>3</sub>)), 1.91 (dd, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>CH(OH), *J* = 2.0, 12.8 Hz), 1.63 (dd, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>C(CHO)C=C, *J* = 11.2, 17.6 Hz), 1.54 (m, 1H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH), 1.44 (m, 1H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH), 1.35 (dd, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>CH(OH), *J* = 4.0, 8.8 Hz), 0.91 (d, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH, *J* = 6.8 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 192.4, 152.5, 135.0, 70.5, 34.6, 33.7, 31.8, 26.1, 19.8, 19.4, 15.7; EI-HRMS calcd for C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> 182.1307 (M<sup>+</sup>), found 182.1311 (M<sup>+</sup>).

**(*S*)-Allyl 5-isopropyl-2-methyl-3-oxocyclohex-1-enecarboxylate (63)**



窒素雰囲気下、化合物 **60** (366 mg, 2.01 mmol) の DMSO 溶液 (20 mL) に IBX (844 mg, 3.02 mmol) を加え室温下 30 分間攪拌した。0 °C 下 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 飽和水溶液を加えて反応を止め、EtOAc を加えて有機層を水で洗浄した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後濃縮した。

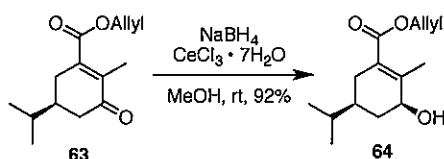
得られた残渣の *t*-BuOH/H<sub>2</sub>O 溶液 (1:1, 20 mL) に 2-methyl-2-butene (0.850 mL, 8.04 mmol) と NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> · 2H<sub>2</sub>O (941 mg, 6.03 mmol) と NaClO<sub>2</sub> (545 mg, 6.03 mmol) を加え、0 °C 下 5 分間攪拌した。室温下 30 分間攪拌した。0 °C 下 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 飽和水溶液を加えて反応を止め、2*N* HCl を加えて CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後濃縮した。

得られた残渣の DMF 溶液 (24 mL) に K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.01 g, 7.31 mmol) と allylBr (0.310 mL, 3.66

mmol) を加え、室温下 30 分間攪拌した。H<sub>2</sub>O を加えて反応を止め、EtOAc を加えて有機層を水で洗浄した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後濃縮して、得られた粗物質を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (15:1 hexanes/EtOAc) で精製を行うことにより淡黄色油状物質 **63** (411 mg, 3 steps 72%) を得た。

$[\alpha]_D^{27} +64.5$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 3056, 2964, 1723, 1678, 1266, 1227 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.99-5.93 (m, 1H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 5.38 (dd, 1H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>cisHtrans</sub>, *J* = 1.2, 17.4 Hz), 5.30 (dd, 1H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>cisHtrans</sub>, *J* = 1.2, 10.5 Hz), 4.73 (t, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, *J* = 4.2 Hz), 2.64-2.55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>COC(CH<sub>3</sub>)=C), 2.20-2.04 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 1.94 (s, 3H, CH<sub>2</sub>COC(CH<sub>3</sub>)=C), 1.94-1.86 (m, 1H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH), 1.64 (m, 1H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH), 0.93 (d, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH, *J* = 6.9 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  200.4, 168.4, 144.2, 137.0, 131.8, 119.3, 66.0, 41.7, 40.9, 32.1, 31.4, 19.7, 19.6, 12.8; FAB-HRMS (*m*-NBA) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub> 237.1491 (MH<sup>+</sup>), found 237.1497 (MH<sup>+</sup>).

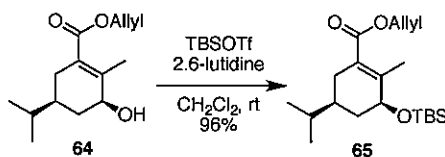
#### (3*S*,5*S*)-Allyl 3-hydroxy-5-isopropyl-2-methylcyclohex-1-enecarboxylate (**64**)



化合物 **63** (8.32 g, 35.2 mmol) の MeOH 溶液 (176 mL) に CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O (13.1 g, 35.2 mmol) と NaBH<sub>4</sub> (1.33 g, 35.2 mmol) を加え、0 °C 下 15 分間攪拌した。Acetone を加えて反応を止め、水を加えて CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後濃縮して、得られた粗物質を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20:1 hexanes/EtOAc) で精製を行うことにより無色油状物質 **64** (7.74 g, 92%) を得た。

$[\alpha]_D^{27} +67.3$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 3055, 2906, 1710, 1447, 1265, 1209 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.00-5.91 (m, 1H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 5.28 (dd, 1H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>cisHtrans</sub>, *J* = 1.6, 17.2 Hz), 5.19 (dd, 1H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>cisHtrans</sub>, *J* = 1.2, 10.4 Hz), 4.58 (dd, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, *J* = 1.6, 6.4 Hz), 4.18 (t, 1H, C=C(CH<sub>3</sub>)CH(OH), *J* = 5.2 Hz), 2.76 (br s, 1H, OH), 2.32 (dd, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, *J* = 3.2, 16.8 Hz), 2.06 (dd, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>CH(OH), *J* = 5.6, 12.4 Hz), 1.96 (s, 3H, C=C(CH<sub>3</sub>)), 1.93-1.86 (m, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 1.51-1.43 (m, 1H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH), 1.41-1.32 (m, 1H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH), 1.19-1.10 (m, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>CH(OH)), 0.86 (d, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH, *J* = 6.8 Hz), 0.84 (d, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH, *J* = 6.8 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  169.1, 145.8, 132.5, 126.6, 118.3, 72.3, 65.2, 38.7, 36.2, 32.3, 30.1, 19.7, 19.6, 16.5; FAB-HRMS (*m*-NBA) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>O<sub>3</sub> 239.1647 (MH<sup>+</sup>), found 239.1653 (MH<sup>+</sup>).

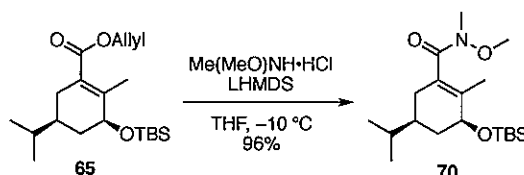
**(3*S*,5*S*)-Allyl 3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-isopropyl-2-methylcyclohex-1-enecarboxylate (65)**



窒素雰囲気下、化合物 **64** (6.84 g, 28.7 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 (200 mL) に 2,6-lutidine (6.50 mL, 68.9 mmol) を加えた後、TBSOTf (7.60 mL, 34.4 mmol) を滴下し、0 °C 下 5 分間攪拌した。 $\text{H}_2\text{O}$  を加えて反応を止め、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した。合わせた有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後濃縮して、得られた粗物質を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (25:1 hexanes/EtOAc) で精製を行うことにより無色油状物質 **65** (9.61 g, 96%) を得た。

$[\alpha]_D^{27} +58.9$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 2957, 2933, 2859, 1466, 1263, 1209, 1078  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.01-5.92 (m, 1H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.34 (dd, 1H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_{\text{cisHtrans}}$ ,  $J = 1.2, 17.1$  Hz), 5.24 (dd, 1H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_{\text{cisHtrans}}$ ,  $J = 1.2, 11.1$  Hz), 4.65 (dt, 2H,  $1/2 \text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $J = 1.6, 6.4$  Hz), 4.20 (t, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OTBS})$ ,  $J = 6.9$  Hz), 2.32 (d, 1H,  $1/2 \text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $J = 16.5$  Hz), 2.02-1.93 (m, 2H,  $1/2 \text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $1/2 \text{CH}_2\text{CH}(\text{OTBS})$ ), 1.96 (s, 3H,  $\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)$ ), 1.55-1.48 (m, 1H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}$ ), 1.41-1.38 (m, 1H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}$ ), 1.28 (dd, 1H,  $1/2 \text{CH}_2\text{CH}(\text{OTBS})$ ,  $J = 10.0, 12.0$  Hz), 0.91 (s, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.90 (d, 6H,  $J = 6.6$  Hz,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}$ ), 0.10 (s, 3H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.08 (s, 3H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ );  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.9, 146.3, 132.7, 126.2, 118.1, 73.1, 65.0, 38.6, 36.6, 32.3, 30.1, 26.1, 19.6, 19.5, 18.3, 17.0, -3.8, -4.7; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{NaO}_3\text{Si}$  375.2331 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), found 375.2317 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

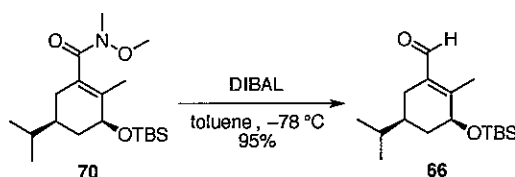
**(3*S*,5*S*)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-isopropyl-*N*-methoxy-*N*,2-dimethylcyclohex-1-enecarboxamide (70)**



アルゴン雰囲気下  $\text{Me}(\text{OMe})\text{NH}\cdot\text{HCl}$  (2.08 g, 21.3 mmol) に化合物 **65** (5.00 g, 14.2 mmol) の THF 溶液 (71 mL) を加えた後、-10 °C 下 LHMDs (42.6 mL, 42.6 mmol) を滴下し、室温下 60 分間攪拌した。 $\text{NH}_4\text{Cl}$  飽和水溶液を加えて反応を止め、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した。合わせた有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後濃縮して、得られた粗物質を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5:1 hexanes/EtOAc) で精製を行うことにより無色油状物質 **70** (4.83 g, 96%) を得た。 $[\alpha]_D^{27} +62.8$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 2958, 2933, 1640, 1265, 1078  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.18 (s, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OTBS})$ ), 3.63 (br s, 3H,  $\text{CON}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ ), 3.24 (s, 3H,  $\text{CON}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ ), 2.17-2.09 (m, 1H,  $1/2 \text{CH}_2\text{CCON}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ ), 1.96 (dd, 1H,  $1/2 \text{CH}_2\text{CH}(\text{OTBS})$ ,  $J = 7.6, 16.0$  Hz), 1.71-1.68 (m, 1H,  $1/2 \text{CH}_2\text{CCON}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ ), 1.69 (s, 3H,  $\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)$ ), 1.55-1.47

(m, 2H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}$ ), 1.34-1.25 (m, 1H,  $1/2 \text{CH}_2\text{CH}(\text{OTBS})$ ), 0.90 (s, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.89 (d, 6H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}$ ,  $J = 3.3 \text{ Hz}$ ), 0.09 (s, 6H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ );  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.5, 134.6, 130.1, 69.1, 61.3, 39.0, 37.0, 32.2, 30.2, 25.9, 25.8, 19.8, 19.3, 18.1, -4.0, -4.8; ESI-HRMS (TFA-Na)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{37}\text{NNaO}_3\text{Si}$  378.2440 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), found 378.2434 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

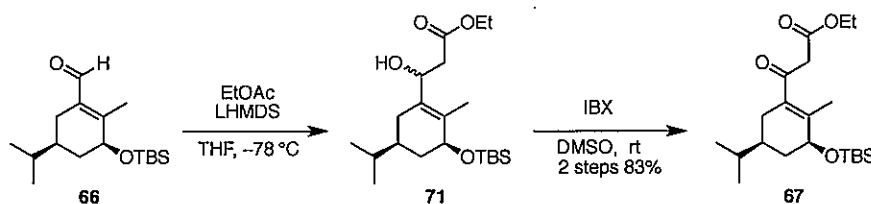
**(3*S*,5*S*)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-isopropyl-2-methylcyclohex-1-enecarbaldehyde (66)**



窒素雰囲気下 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ で化合物 **70** (500 mg, 1.40 mmol) の toluene 溶液 (14 mL) に DIBAL (1.04 M sol. in hexane, 1.93 mL, 1.97 mmol) を滴下し、60 分間攪拌した。MeOH を加えて反応を止め、EtOAc を加えて 2M HCl 溶液で洗浄した。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後濃縮して、得られた粗物質を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (120:1 hexanes/EtOAc) で精製を行うことにより無色油状物質 **66** (396 mg, 95%) を得た。

$[\alpha]_D^{27} +53.5$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3054, 2959, 1710, 1680, 1423, 1265  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.15 (s, 1H,  $\text{CHO}$ ), 4.27 (br s, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OTBS})$ ), 2.41-2.35 (m, 1H,  $1/2 \text{CH}_2\text{CCHO}$ ), 2.14 (s, 3H,  $\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)$ ), 2.04-1.96 (m, 1H,  $1/2 \text{CH}_2\text{CH}(\text{OTBS})$ ), 1.78-1.68 (m, 1H,  $1/2 \text{CH}_2\text{CCHO}$ ), 1.61-1.49 (m, 1H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}$ ), 1.33-1.24 (m, 1H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}$ ), 1.26 (dd, 1H,  $1/2 \text{CH}_2\text{CH}(\text{OTBS})$ ,  $J = 10.0, 11.2 \text{ Hz}$ ), 0.92 (s, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.90 (dd, 6H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}$ ,  $J = 1.8, 6.6 \text{ Hz}$ ), 0.12 (d, 6H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $J = 4.2 \text{ Hz}$ );  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  192.5, 157.2, 134.3, 73.7, 38.2, 36.7, 32.5, 26.4, 26.1, 20.0, 19.5, 18.4, 13.7, -3.6, -4.6; FAB-HRMS ( $m$ -NBA) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{NaO}_2\text{Si}$  319.2069 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), found 319.2064 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

**Ethyl 3-((3*S*,5*S*)-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-isopropyl-2-methylcyclohex-1-enyl)-3-oxopropanoate (67)**



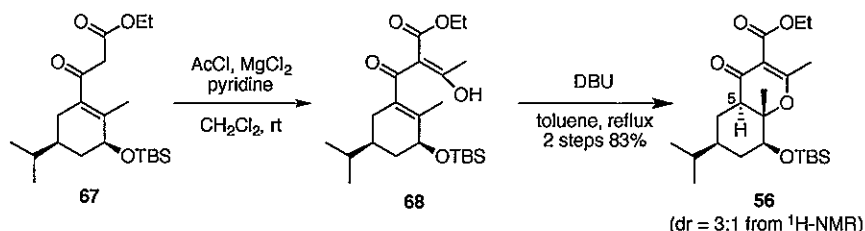
アルゴン雰囲気下 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ で、ethyl acetate (300  $\mu\text{L}$ , 2.93 mmol) の THF 溶液 (10 mL) に LHMDS (1.06 M sol. in THF, 2.96 mL, 3.14 mmol) を滴下し 30 分間攪拌した後、化合物 **66** (580 mg, 1.96 mmol) の THF (10 mL) 溶液を滴下し 5 分間攪拌した。 $\text{NH}_4\text{Cl}$  飽和水溶液を加えて反応を止め、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した。合わせた有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後濃縮した。

得られた残渣の DMSO 溶液 (20 mL) に IBX (1.37 g, 4.90 mmol) を加え室温下 60 分間攪拌

した。Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 飽和水溶液を加えて反応を止め、EtOAc を加えて水で洗浄した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後濃縮して、得られた粗物質を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (80:1 hexanes/EtOAc) で精製を行うことにより無色油状物質 **67** (622 mg, 2 steps, 83%) を得た。

$[\alpha]_D^{27} +134.9$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 3054, 2958, 1736, 1617, 1417, 1265, 1218, 1079 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.23-4.14 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH(OTBS), CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.57 (s, 2H, *J* = 3.6 Hz, COCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et), 2.21-2.15 (m, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>CCOCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et), 2.02-1.85 (m, 2H, 1/2 CH<sub>2</sub>CH(OTBS), 1/2 CH<sub>2</sub>COCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et), 1.82 (s, 3H, C=C(CH<sub>3</sub>)), 1.59-1.48 (m, 1H, (CH)<sub>2</sub>CHCH), 1.47-1.41 (m, 1H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH), 1.27 (t, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* = 7.2 Hz), 1.27-1.21 (m, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>CH(OTBS)), 0.95-0.85 (m, 15H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH), 0.10 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.08 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  175.7, 168.0, 139.6, 129.1, 91.3, 73.1, 61.6, 49.1, 39.0, 36.6, 32.4, 31.6, 30.6, 26.2, 19.5, 18.5, 17.2, 16.7, 14.6, -3.7, -4.5; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>38</sub>NaO<sub>4</sub>Si 405.2437 (*M*+Na<sup>+</sup>), found 405.2434 (*M*+Na<sup>+</sup>).

**(4a*R*,6*S*,8*S*,8a*S*)-Ethyl 8-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-6-isopropyl-2,8a-dimethyl-4-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahydron-4*H*-chromene-3-carboxylate (**56**)**



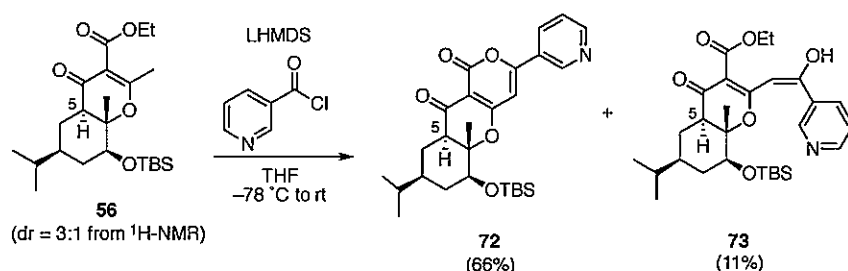
窒素雰囲気下、化合物 **67** (69.9 mg, 180  $\mu$ mol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液 (2.0 mL) に MgCl<sub>2</sub> (22.6 mg, 240  $\mu$ mol) と pyridine (38  $\mu$ L, 480  $\mu$ mol) を加え 0 °C 下 10 分間攪拌した後、acetyl chloride (17  $\mu$ L, 240  $\mu$ mol) を加え室温下 5 分間攪拌した。H<sub>2</sub>O を加えて反応を止め、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後濃縮した。

得られた残渣の toluene 溶液 (2.0 mL) に窒素雰囲気下 DBU (22  $\mu$ L, 150  $\mu$ mol) を加え、還流条件下で 15 分間攪拌した。H<sub>2</sub>O を加えて反応を止め、EtOAc を加えて水で洗浄した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後濃縮して、得られた粗物質を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (60:1 hexanes/EtOAc) で精製を行うことにより黄色油状物質 **56** (64.5 mg, 2 steps 83%) を 5 位の 3:1 のジアステレオ混合物として得た。

$[\alpha]_D^{27} +27.1$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 3055, 2983, 2958, 2934, 1725, 1681, 1393, 1265, 1112 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.23 (q, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* = 4.4 Hz), 3.83 (dd, 1H, CHOTBS, *J* = 5.2, 11.2 Hz), 2.44 (dd, 1H, CH<sub>2</sub>CHCO, *J* = 4.0, 12.4 Hz), 2.17 (s, 3H, C=CCH<sub>3</sub>), 2.07 (ddd, 1H, 1/2 COCHCH<sub>2</sub>, *J* = 3.2, 9.2, 17.6 Hz), 1.74-1.66 (m, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>CH(OTBS)), 1.52-1.44 (m, 1H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH), 1.43-1.38 (m, 1H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH), 1.28 (t, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* = 7.2 Hz), 1.16 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)CH(OTBS)), 1.13 (dd, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>CH(OTBS), *J* = 1.6, 12.4 Hz), 0.91 (dd, 1H, 1/2

$\text{CH}_2\text{CHCO}$ ,  $J = 1.6, 14.0$  Hz), 0.90 (s, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.87 (d, 6H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}$ ,  $J = 3.6$  Hz), 0.09 (s, 3H, 1/2  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.07 (s, 3H, 1/2  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ );  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  189.7, 174.9, 165.9, 110.9, 87.2, 76.2, 60.9, 49.9, 40.5, 36.0, 32.2, 25.9, 24.0, 20.8, 20.1, 19.7, 18.3, 14.4, 10.2, -4.4; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{NaO}_5\text{Si}$  447.2543 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), found 447.2533 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

**(5a*S*,6*S*,8*S*,9a*R*)-6-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-8-isopropyl-5a-methyl-3-(pyridin-3-yl)-5a,6,7,8,9,9a-hexahydropyrano[4,3-*b*]chromene-1,10-dione (72)**



アルゴン雰囲気下、 $-78\text{ }^\circ\text{C}$  で LHMDS (1.06 M sol. in THF, 2.5 mL, 2.50 mmol) に化合物 **56** (212 mg, 500  $\mu\text{mol}$ ) の THF 溶液 (2.5 mL) を滴下し室温下 5 時間攪拌した後、 $-78\text{ }^\circ\text{C}$  で nicotinyl chloride (178 mg, 1.00 mmol) の THF 溶液 (2.5 mL) を滴下し室温下 4 時間攪拌した。AcOH を加えて反応を止め、EtOAc を加えて 2N HCl で洗浄した。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後濃縮して、得られた粗物質を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5:1 hexanes/EtOAc) で精製を行うことにより黄色固体物質 **72** (159 mg, 66%) を 5 位の 3:1 のジアステレオ混合物として、黄色油状物質 **73** (29 mg, 11%) を 5 位の 3:1 のジアステレオ混合物として得た。

**Data for 72**

$[\alpha]_D^{27} +11.1$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3055, 2982, 2307, 1758, 1429, 1265  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.06 (d, 1H, Py,  $J = 2.4$  Hz), 8.75 (dd, 1H, Py,  $J = 1.6, 4.8$  Hz), 8.19 (dt, 1H, Py,  $J = 2.0, 8.0$  Hz), 7.46 (ddd, 1H, Py,  $J = 2.0, 4.8, 8.0$  Hz), 6.43 (s, 1H,  $\text{PyC}=\text{CH}$ ), 3.97 (dd, 1H,  $\text{CH}(\text{OTBS})$ ,  $J = 5.3, 11.2$  Hz), 2.63 (dd, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCO}$ ,  $J = 4.0, 12.0$  Hz), 2.20 (dd, 1H, 1/2  $\text{CH}_2\text{CHCO}$ ,  $J = 2.0, 14.0$  Hz), 1.81 (dt, 1H, 1/2  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OTBS})$ ,  $J = 2.4, 13.2$  Hz), 1.56 (dd, 1H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}$ ,  $J = 6.8, 12.4$  Hz), 1.48-1.40 (m, 1H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}$ ), 1.30 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)\text{CCH}(\text{OTBS})$ ), 1.22-1.21 (m, 1H, 1/2  $\text{CH}_2\text{CHOSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.11-1.05 (m, 1H, 1/2  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OTBS})$ ), 0.96 (s, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.92 (dd, 6H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}$ ,  $J = 2.4, 6.8$  Hz), 0.19 (s, 3H, 1/2  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.15 (s, 3H, 1/2  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ );  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  188.0, 173.5, 162.7, 157.0, 152.8, 147.8, 134.1, 127.0, 134.1, 127.0, 124.1, 98.3, 89.9, 76.1, 51.6, 40.4, 36.0, 32.3, 30.0, 26.1, 24.3, 20.1, 19.0, 11.1, -4.1, -4.2; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{NNaO}_5\text{Si}$  506.2339 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), found 506.2345 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

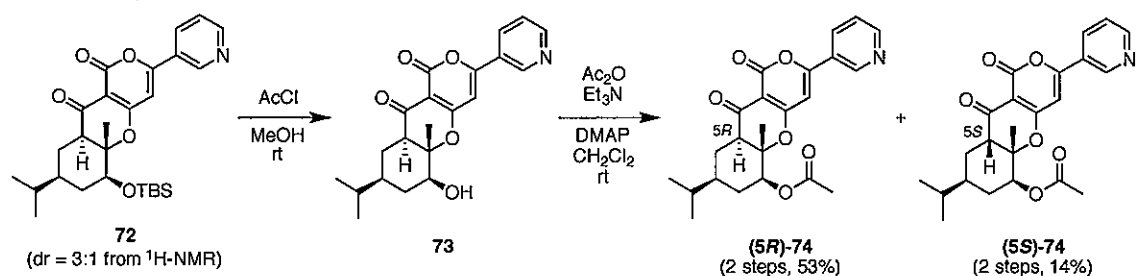
**Data for 73**



$[\alpha]_D^{27} +41.2$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3055, 2959, 1695, 1581, 1419, 1265  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.06 (d, 1H, Py,  $J = 2.4$  Hz), 8.75 (dd, 1H, Py,  $J = 1.6, 4.8$  Hz), 8.21 (dt, 1H, Py,  $J = 1.6, 8.0$  Hz), 7.31 (dd, 1H, Py,  $J = 2.0, 8.0$  Hz), 4.38 (d, 1H,  $1/2 \text{CH}_2\text{COPy}$ ,  $J = 16.4$  Hz), 4.19 (d, 1H,  $1/2 \text{CH}_2\text{COPy}$ ,  $J = 16.4$  Hz), 4.16 (q, 2H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 4.0$  Hz), 3.86 (dd, 1H,  $\text{CH}(\text{OTBS})$ ,  $J = 5.2, 11.2$  Hz), 2.58 (dd, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCO}$ ,  $J = 3.0, 9.3$  Hz), 2.09 (dd, 1H,  $1/2 \text{CH}_2\text{CHCO}$ ,  $J = 2.0, 13.6$  Hz), 1.75-1.68 (m, 1H,  $1/2 \text{CH}_2\text{CH}(\text{OTBS})$ ), 1.53-1.45 (m, 2H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}$ ),  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}$ ), 1.24 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OTBS})$ ), 1.22 (t, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 6.8$  Hz), 1.13 (dd, 1H,  $1/2 \text{CH}_2\text{CH}(\text{OTBS})$ ,  $J = 1.6, 12.4$  Hz), 0.91 (dd, 1H,  $1/2 \text{CH}_2\text{CHCO}$ ,  $J = 1.6, 14.0$  Hz), 0.87 (d, 6H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}$ ,  $J = 3.6$  Hz), 0.80 (s, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ),  $-0.01$  (s, 3H,  $1/2 \text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ),  $-0.03$  (s, 3H,  $1/2 \text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  192.4, 189.8, 172.9, 165.7, 154.0, 149.7, 135.8, 131.9, 124.1, 111.5, 88.7, 76.1, 61.2, 50.4, 44.9, 40.4, 36.1, 26.0, 24.1, 19.8, 18.3, 14.5, 14.4, 10.4,  $-4.3, -4.5$ ; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{NO}_6\text{Si}$  530.2938 ( $\text{MH}^+$ ), found 530.2913 ( $\text{MH}^+$ ).

(5*aS*,6*S*,8*S*,9*aR*)-6-(Acetoxy)-8-isopropyl-5*a*-methyl-3-(phenyl)-5*a*,6,7,8,9*a*-hexahydropyrano [4,3-*b*]chromene-1,10-dione ((5*R*)-74)

(5*aS*,6*S*,8*S*,9*aS*)-6-(Acetoxy)-8-isopropyl-5*a*-methyl-3-(phenyl)-5*a*,6,7,8,9*a*-hexahydropyrano [4,3-*b*]chromene-1,10-dione ((5*S*)-74)



化合物 **72** (221 mg, 463  $\mu\text{mol}$ ) の  $\text{MeOH}$  溶液 (4.5 mL) 溶液に  $\text{AcCl}$  (65  $\mu\text{L}$ , 91.2  $\mu\text{mol}$ ) の  $\text{MeOH}$  溶液 (4.5 mL) を滴下し、室温下 2 時間攪拌した後濃縮した。得られた残渣の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 (4.5 mL) に  $\text{DMAP}$  (6.1 mg, 52.1  $\mu\text{mol}$ ) と  $\text{Et}_3\text{N}$  (254  $\mu\text{L}$ , 1.82 mmol) と  $\text{Ac}_2\text{O}$  (86  $\mu\text{L}$ , 911  $\mu\text{mol}$ ) を加えて窒素雰囲気下室温で 30 分間攪拌した。 $\text{H}_2\text{O}$  を加えて反応を止め、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した。合わせた有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後濃縮して、得られた粗物質をプレパラティブ TLC (1:20 hexanes/ $\text{EtOAc}$ ) で精製を行うことにより 黄色固体物質 **(5*R*)-74** (99.0 mg, 2 steps, 53%)、黄色固体物質 **(5*S*)-74** (24.5 mg, 2 steps, 14%) をそれぞれ単一のジアステレオマーとして得た。

Data for **(5*R*)-74**

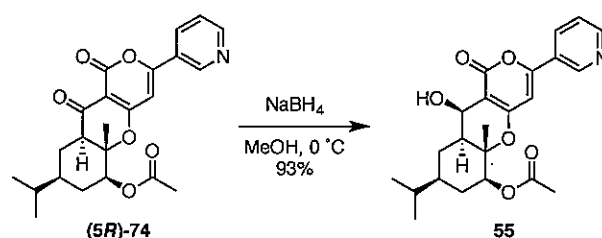
$[\alpha]_D^{27} +10.2$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 2930, 1757, 1628, 1536, 1431, 1262  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.06 (dd, 1H, Py,  $J = 0.6, 2.1$  Hz), 8.74 (dd, 1H, Py,  $J = 1.8, 4.8$  Hz), 8.18 (ddd, 1H, Py,  $J = 1.8, 2.1, 8.4$  Hz), 7.44 (dd, 1H, Py,  $J = 0.6, 8.4$  Hz), 6.54 (s, 1H,  $\text{PyC}=\text{CH}$ ), 5.26 (dd, 1H,  $\text{CH}(\text{OAc})$ ,  $J = 5.1, 11.7$  Hz), 2.75 (dd, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCO}$ ,  $J = 3.6, 12.3$  Hz), 2.27 (ddd, 1H,  $1/2 \text{CH}_2\text{CHCO}$ ,  $J = 3.9,$

5.7, 14.4 Hz), 2.19 (s, 3H, COCHC(CH<sub>3</sub>)), 2.06-1.98 (m, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>CH(OAc)), 1.64-1.53 (m, 1H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH), 1.39 (s, 3H, CH(OAc)C(CH<sub>3</sub>)), 1.40-1.29 (m, 1H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH), 1.18-1.05 (m, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>CHCO), 0.87-0.81 (m, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>CH(OAc)), 0.92 (d, 6H, *J* = 6.3 Hz, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 187.0, 173.2, 170.5, 162.9, 156.9, 153.0, 147.9, 134.1, 126.9, 124.1, 100.5, 98.5, 87.4, 76.1, 51.6, 40.4, 32.3, 32.0, 24.5, 21.6, 20.2, 20.0, 12.0; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd for C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>NNaO<sub>6</sub> 434.1580 (M+Na<sup>+</sup>), found 434.1565 (M+Na<sup>+</sup>).

#### Data for (5S)-74

[α]<sub>D</sub><sup>27</sup> +63.5 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 2930, 1757, 1628, 1536, 1431, 1262 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.08-9.06 (m, 1H, Py), 8.75-8.72 (m, 1H, Py), 8.22 (dd, 1H, Py, *J* = 1.5, 7.2 Hz), 7.65 (dd, 1H, Py, *J* = 5.1, 6.9 Hz), 6.41 (s, 1H, PyC=CH), 5.38 (dd, 1H, CH(OAc), *J* = 5.1, 11.7 Hz), 2.94 (dd, 1H, CH<sub>2</sub>CHCO, *J* = 3.0, 4.2 Hz), 2.67 (dd, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>CHCO, *J* = 2.1, 13.2 Hz), 2.09 (s, 3H, COCHC(CH<sub>3</sub>)), 1.91-1.85 (m, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>CHCO), 1.67 (s, 3H, CH(OAc)C(CH<sub>3</sub>)), 1.54-1.35 (m, 2H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH), 1.35-1.09 (m, 2H, 1/2 CH<sub>2</sub>CHCO, 1/2 CH<sub>2</sub>CH(OAc)), 0.90 (d, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH, *J* = 5.1 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 186.7, 173.6, 170.3, 162.8, 157.0, 152.4, 147.5, 134.6, 129.1, 124.3, 100.2, 98.7, 88.0, 70.0, 51.6, 37.7, 33.0, 32.4, 30.0, 25.7, 21.6, 21.4, 20.7; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd for C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>NNaO<sub>6</sub> 434.1580 (M+Na<sup>+</sup>), found 434.1565 (M+Na<sup>+</sup>).

#### (5a*S*,6*S*,8*S*,9a*S*,10*R*)-10-Hydroxy-8-isopropyl-5a-methyl-1-oxo-3-(pyridin-3-yl)-1,5a,6,7,8,9,9a,10-octahydropyrano[4,3-*b*]chromen-6-yl acetate (A-ring truncated PPPA analog, 55)

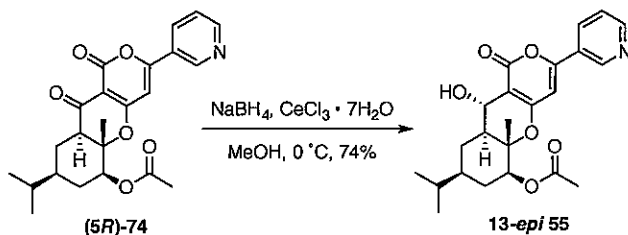


窒素雰囲気下、化合物 (5*R*)-74 (10.1 mg, 24.6 μmol) の MeOH 溶液 (0.2 mL) に NaBH<sub>4</sub> (8.1 mg, 29.5 μmol) を加え、0 °C 下 15 分間攪拌した。Acetone を加えて反応を止め、EtOAc を加えて水で洗浄した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後濃縮して、得られた粗物質をプレパラティブ TLC (1:20 hexanes/EtOAc) で精製を行うことにより白色固体物質 55 (9.5 mg, 93%) を得た。

[α]<sub>D</sub><sup>27</sup> +17.8 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 3055, 2929, 1708, 1428, 1264 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.03 (d, 1H, Py, *J* = 4.8 Hz), 8.70 (d, 1H, Py, *J* = 4.5 Hz), 8.15 (d, 1H, Py, *J* = 5.1 Hz), 7.44 (dd, 1H, Py, *J* = 3.0, 4.8 Hz), 6.50 (s, 1H, PyC=CH), 5.02 (dd, 1H, CH(OAc), *J* = 4.8, 11.7 Hz), 4.64 (d, 1H, CHCH(OH), *J* = 4.2 Hz), 2.21 (s, 3H, OCHC(CH<sub>3</sub>)), 2.01-1.95 (m, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>CH(OAc)), 1.90-1.81 (m, 2H, 1/2 CH<sub>2</sub>CHCH(OH), CH<sub>2</sub>CHCH(OH)), 1.65-1.42 (m, 3H, 1/2 CH<sub>2</sub>CHCH(OH), (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH), 1.50 (s, 3H, CC(CH<sub>3</sub>)O), 1.37-1.29 (m, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>CH(OAc)), 0.95 (d, 3H, *J* = 4.5 Hz, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH), 0.93 (d, 3H, *J* = 4.5 Hz, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  170.8, 164.4, 163.4, 157.7, 151.9, 147.2, 133.4, 103.6, 99.9, 83.0, 62.0, 43.7, 41.4, 32.6, 30.1, 27.8, 23.0, 21.7, 20.2, 20.1, 14.5, 13.0; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd for  $C_{23}H_{27}NNaO_6$  436.1736 ( $M+Na^+$ ), found 436.1723 ( $M+Na^+$ ).

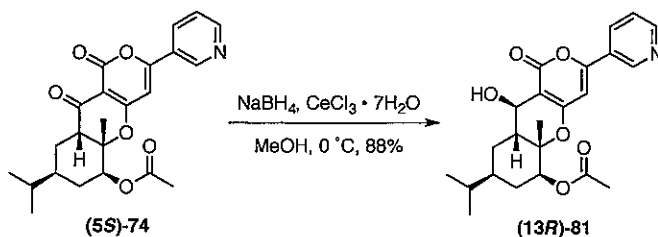
**(5a*S*,6*S*,8*S*,9a*S*,10*S*)-10-Hydroxy-8-isopropyl-5a-methyl-1-oxo-3-(pyridin-3-yl)-1,5a,6,7,8,9,9a,10-octahydropyrano[4,3-*b*]chromen-6-yl acetate (13-*epi* 55)**



窒素雰囲気下、化合物 **(5*R*)-74** (10.0 mg, 24.6  $\mu$ mol) の MeOH 溶液 (0.2 mL) に  $CeCl_3 \cdot 7H_2O$  (11.0 mg, 29.5  $\mu$ mol) と  $NaBH_4$  (1.1 mg, 29.5  $\mu$ mol) を加え、0 °C 下 15 分間撹拌した。Acetone を加えて反応を止め、EtOAc を加えて水で洗浄した。合わせた有機層を  $Na_2SO_4$  で乾燥後濃縮して、得られた粗物質をプレパラティブ TLC (1:2 hexanes/EtOAc) で精製を行うことにより白色固体物質 **13-*epi* 55** (7.3 mg, 74%) を得た。

$[\alpha]_D^{27} +27.1$  ( $c$  1.0,  $CHCl_3$ ); IR (KBr) 2928, 2859, 1715, 1261  $cm^{-1}$ ;  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.01 (d, 1H, Py,  $J = 2.4$  Hz), 8.69 (dd, 1H, Py,  $J = 1.6, 4.8$  Hz), 8.10 (ddd, 1H, Py,  $J = 1.6, 2.4, 8.0$  Hz), 7.40 (ddd, 1H, Py,  $J = 0.8, 5.2, 8.0$  Hz), 6.49 (s, 1H,  $PyC=CH$ ), 5.06 (dd, 1H,  $CH(OAc)$ ,  $J = 4.8, 12.0$  Hz), 4.45 (d, 1H,  $CHCH(OH)$ ,  $J = 10.0$  Hz), 2.33-2.27 (m, 1H,  $1/2 CH_2CHCH(OH)$ ), 2.18 (s, 3H,  $CH_3CO$ ), 2.01-1.95 (m, 1H,  $1/2 CH_2CH(OAc)$ ), 1.86 (ddd, 1H,  $CH_2CHCH(OH)$ ,  $J = 3.6, 10.0, 12.4$  Hz), 1.59-1.43 (m, 2H,  $(CH_3)_2CHCH$ ,  $(CH_3)_2CHCH$ ), 1.33-1.27 (m, 1H,  $1/2 CH_2CH(OAc)$ ), 1.28 (s, 3H,  $CC(CH_3)O$ ), 1.37-1.20 (m, 1H,  $1/2 CH_2CH(OAc)$ ), 1.02-0.87 (m, 1H,  $1/2 CH_2CHCH(OH)$ ), 0.93 (d, 3H,  $(CH_3)_2CHCH$ ,  $J = 4.8$  Hz), 0.91 (d, 3H,  $(CH_3)_2CHCH$ ,  $J = 4.8$  Hz);  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  170.6, 164.0, 163.4, 157.6, 151.2, 146.8, 133.7, 121.0, 100.0, 83.9, 64.5, 63.6, 45.0, 40.9, 32.4, 30.0, 28.9, 23.0, 21.7, 20.2, 20.1, 14.5, 12.3; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd for  $C_{23}H_{27}NNaO_6$  436.1736 ( $M+Na^+$ ), found 436.1734 ( $M+Na^+$ ).

**(5a*S*,6*S*,8*S*,9a*R*,10*R*)-10-Hydroxy-8-isopropyl-5a-methyl-1-oxo-3-(pyridin-3-yl)-1,5a,6,7,8,9,9a,10-octahydropyrano[4,3-*b*]chromen-6-yl acetate ((13*R*)-81)**

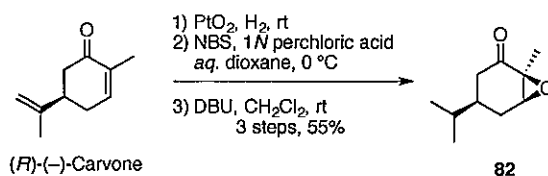


窒素雰囲気下、化合物 **(5*S*)-74** (10.4 mg, 24.7  $\mu$ mol) の MeOH 溶液 (0.2 mL) に  $CeCl_3 \cdot 7H_2O$

(11.0 mg, 29.5 mmol) と NaBH<sub>4</sub> (1.1 mg, 29.5 mmol) を加え、0 °C 下 15 分間攪拌した。Acetone を加えて反応を止め、EtOAc を加えて水で洗浄した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後濃縮して、得られた粗物質をプレパラティブ TLC (1:2 hexanes/EtOAc) で精製を行うことにより白色固体物質 (**13R**)-**81** (8.3 mg, 88%) を得た。

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>27</sup> +18.5 (*c* 0.1, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 2927, 1715, 1572, 1432, 1223, 1094 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.02-9.00 (m, 1H, Py), 8.70-8.68 (m, 1H, Py), 8.16 (d, 1H, Py, *J* = 8.0 Hz), 7.46 (dd, 1H, Py, *J* = 4.8, 7.2 Hz), 6.42 (s, 1H, PyC=CH), 5.04 (dd, 1H, CH(OAc), *J* = 5.2, 12.0 Hz), 4.77 (d, 1H, CHCH(OH), *J* = 9.6 Hz), 2.21-2.14 (m, 2H, 1/2 CH<sub>2</sub>CHCH(OH), 1/2 CH<sub>2</sub>CH(OAc)), 2.09 (s, 3H, COCHC(CH<sub>3</sub>)), 1.91-1.85 (m, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>CHCH(OH)), 1.59-1.35 (m, 3H, 1/2 CH<sub>2</sub>CH(OAc)), (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH, 1.54 (s, 3H, CC(CH<sub>3</sub>)O), 1.33-1.22 (m, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>CH(OAc)), 0.94 (d, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH, *J* = 6.4 Hz), 0.92 (d, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH, *J* = 6.8 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.5, 164.1, 162.9, 156.9, 150.7, 146.3, 134.4, 102.6, 100.2, 84.4, 70.8, 68.5, 60.1, 44.6, 37.0, 32.5, 30.0, 27.4, 21.6, 21.0, 20.5, 20.2, 20.1; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd for C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>6</sub> 414.1917 (MH<sup>+</sup>), found 414.1910 (MH<sup>+</sup>).

**(1S,4R,6S)-4-Isopropyl-1-methyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-one (82)**



(R)-(-)-Carvone (4.13 mL, 26.4 mmol) に PtO<sub>2</sub> (6.0 mg, 26.4  $\mu$ mol) を加え、水素雰囲気下 14 時間激しく攪拌した。その後セライトろ過を行い、ろ液を減圧下濃縮した。

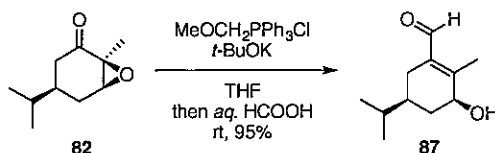
得られた粗生成物の含水 dioxane 溶液 (10%, 220 mL) に、NBS (23.5 g, 132 mmol) と 1N perchloric acid (78.9 mL, 78.9 mmol) を加え、0 °C で 4 時間攪拌した。Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 飽和水溶液と NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液で反応を止め、反応液を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後減圧下濃縮した。

得られた粗物質を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (88 mL) に溶解した後、DBU (4.02 mL, 26.3 mmol) を加え室温で 10 分攪拌した。反応液を EtOAc で希釈し、有機層を水で 3 回洗浄した。続いて有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗物質を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (80:1 hexanes/EtOAc) で精製を行うことにより無色油状物質 **82** (2.44 g, 3 steps 55%) を得た。

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>27</sup> -9.2 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 1711, 1215 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.43 (d, 1H, CH<sub>2</sub>CH(O), *J* = 4.8 Hz), 2.56 (t, 1H, 1/2 COCH<sub>2</sub>, *J* = 13.2 Hz), 2.11-2.03 (m, 2H, 1/2 COCH<sub>2</sub>, 1/2 CH<sub>2</sub>CH(O)), 1.89-1.81 (m, 2H, 1/2 CH<sub>2</sub>CH(O), (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH), 1.55-1.48 (m, 1H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH), 1.39 (s, 3H, Me), 0.90 (d, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH, *J* = 6.8 Hz), 0.87 (d, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH, *J* = 6.8 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  209.7, 65.7, 59.9, 44.8, 39.4, 32.8, 27.3, 19.5, 19.3, 15.1; EI-HRMS

calcd for C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> 168.1150 (M<sup>+</sup>), found 168.1148 (M<sup>+</sup>).

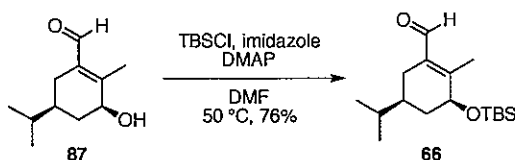
**(3*S*,5*S*)-3-Hydroxy-5-isopropyl-2-methylcyclohex-1-enecarbaldehyde (87)**



窒素雰囲気下、MeOCH<sub>2</sub>PPh<sub>3</sub>Cl (2.44 g, 7.12 mmol) の THF (5.0 mL) 溶液に *t*-BuOK (799 mg, 7.12 mmol) を加え 0 °C で 1 時間攪拌した後、**82** (479 mg, 2.85 mmol) の THF (5.0 mL) 溶液を滴下し室温下 1.5 時間攪拌し、さらに H<sub>2</sub>O (0.500 mL) と HCOOH (1.32 mL) を加え室温で 30 分間攪拌した。K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 飽和水溶液を加えて反応を止め、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後濃縮して、得られた粗物質を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3:1 hexanes/EtOAc) で精製を行うことにより無色油状物質 **87** (493 mg, 95%) を得た。

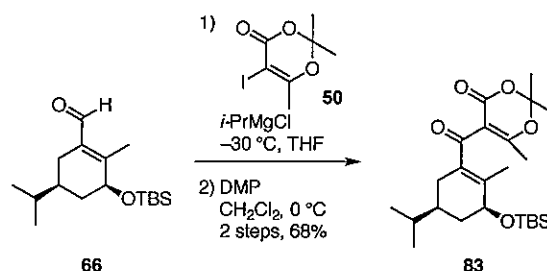
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>27</sup> +82.1 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 3020, 2401, 1665, 1423, 1216 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10.1 (s, 1H, CHO), 4.29-4.24 (m, 1H, C(CH<sub>3</sub>)CH(OH)CH<sub>2</sub>), 2.39 (d, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>CCHO, *J* = 16.6 Hz), 2.22-2.21 (m, 3H, CH<sub>3</sub>CCH(OH)), 2.18-2.12 (m, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>CH(OH)), 1.76-1.67 (m, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>CCHO), 1.58-1.50 (m, 1H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH), 1.40-1.30 (m, 1H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH), 1.25-1.16 (m, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>CH(OH)), 0.89 (d, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH, *J* = 6.8 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  192.6, 156.3, 134.5, 72.9, 38.3, 36.5, 32.5, 26.7, 19.9, 19.6, 13.2; EI-HRMS calcd for C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> 182.1307 (M<sup>+</sup>), found 182.1311 (M<sup>+</sup>).

**(3*S*,5*S*)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-isopropyl-2-methylcyclohex-1-enecarbaldehyde (66)**



窒素雰囲気下、**87** (460 mg, 2.52 mmol) の DMF (25 mL) 溶液に imidazole (1.03 g, 15.1 mmol)、DMAP (37.8 mg, 0.309 mmol) と TBSCl (1.14 g, 7.57 mmol) を加えて 50 °C で 1 時間攪拌した。H<sub>2</sub>O を加えて反応を止め、EtOAc を加えて有機層を 2N HCl と水で洗浄した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後濃縮して、得られた粗物質を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (40:1 hexanes/EtOAc) で精製することにより無色油状物質 **66** (679 mg, 76%) を得た。機器データは前述の化合物 **66** のデータと完全に一致した。

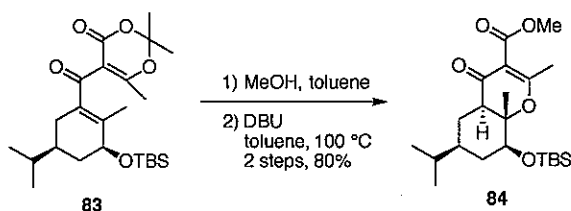
**5-((3*S*,5*S*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-5-isopropyl-2-methylcyclohex-1-enecarbonyl)-2,2,6-trimethyl-4*H*-1,3-dioxin-4-one (83)**



アルゴン雰囲気下 $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ で 5-iodo-2,2,6-trimethyl-4*H*-1,3-dioxin-4-one<sup>80)</sup> **50** (914 mg, 3.41 mmol) の THF 溶液 (13 mL) に *i*-PrMgCl (2.0 M in THF, 1.71 mL, 3.41 mmol) を滴下し 5 分攪拌した後、**66** (505 mg, 1.71 mmol) の THF (4.0 mL) 溶液を滴下し $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ で 15 分間攪拌した。 $\text{NH}_4\text{Cl}$  飽和水溶液を加えて反応を止め  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出し、合わせた有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後濃縮した。窒素雰囲気下  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  で得られた残渣の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) 溶液に DMP (1.10 g, 2.59 mmol) を加え 30 分間攪拌した。 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  飽和水溶液と  $\text{NaHCO}_3$  飽和水溶液を加えて反応を止め、EtOAc を加えて有機層を  $\text{NaHCO}_3$  飽和水溶液と水で洗浄した。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後濃縮して、得られた粗物質を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20:1 hexanes/EtOAc) で精製を行うことにより無色油状物質 **83** (508 mg, 2 steps, 68%) を得た。  
 $[\alpha]_{\text{D}}^{27} +26.6$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3120, 2958, 1734, 1658, 1571, 1463, 1390, 1352, 1260, 1216,  $1076\text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.21 (br s, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHOSi}$ ), 2.27 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{COC}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.15-2.08 (m, 1H,  $1/2\text{ CHCH}_2\text{CHOSi}$ ), 1.96-1.90 (m, 2H,  $1/2\text{ CHCH}_2\text{COSi}$ ,  $1/2\text{ CHCH}_2\text{C}=\text{CCH}_3$ ), 1.70 (br s, 9H,  $\text{CH}_3\text{CCHOSi}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.53-1.46 (m, 2H,  $\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $1/2\text{ CHCH}_2\text{C}=\text{CCH}_3$ ), 1.34-1.28 (m, 1H,  $\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.87 (br s, 15H,  $\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.06 (s, 6H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  196.8, 175.4, 158.8, 138.5, 136.1, 109.8, 106.6, 73.0, 39.1, 36.7, 32.4, 31.3, 31.1, 26.2, 25.8, 25.7, 20.2, 19.9, 19.7, 18.5, 16.5,  $-3.7$ ,  $-4.5$ ; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{NaO}_5\text{Si}$ , 459.2543 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), found 459.2526 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

**(4*aR*,6*S*,8*S*,8*aS*)-Methyl**

**8-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-6-isopropyl-2,8*a*-dimethyl-4-oxo-4*a*,5,6,7,8,8*a*-hexahydro-4*H*-chromene-3-carboxylate (84)**

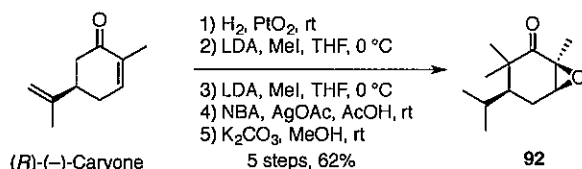


化合物 **83** (43.7 mg, 0.100 mmol) に toluene (0.8 mL) と MeOH (0.2 mL) を加えて  $90\text{ }^{\circ}\text{C}$  で 12 時間攪拌した後、濃縮した。

続いて得られた残渣の toluene (1.0 mL) 溶液に DBU (15  $\mu$ L, 0.100 mmol) を加えて 100  $^{\circ}$ C で 12 時間攪拌した。反応液を EtOAc で希釈し H<sub>2</sub>O で洗浄した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後濃縮して、得られた粗物質を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20:1 hexanes/EtOAc) で精製を行うことにより無色油状物質 **84** (43.7 mg, 2 steps, 80%) を 5 位の 3:1 のジアステレオ混合物として得た。

$[\alpha]_D^{27} +31.7$  ( $c$  1.0, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 2957, 2932, 1707, 1679, 1587, 1464, 1437, 1391, 1362, 1257, 1216, 1114  $\text{cm}^{-1}$ ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.87-3.82 (m, 1H, CHOTBS), 3.79 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.47 (dd, 1H,  $J$  = 16.0, 4.0 Hz, CH<sub>2</sub>CHCO), 2.22 (s, 3H, C=CCH<sub>3</sub>), 2.15-2.07 (m, 1H, 1/2 COCHCH<sub>2</sub>), 1.77-1.71 (m, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>CH(OTBS)), 1.57-1.47 (m, 2H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH), 1.30-1.25 (m, 1H, 1/2 COCHCH<sub>2</sub>), 1.19 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)CH(OTBS)), 1.00-0.84 (m, 16H, 1/2 CH<sub>2</sub>CH(OTBS), Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH), 0.11 (d, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>,  $J$  = 9.2 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  189.4, 175.3, 166.0, 110.3, 87.5, 76.3, 69.0, 52.2, 50.1, 40.6, 36.1, 32.4, 25.4, 23.6, 20.6, 19.7, 19.4, 17.9, 9.8, -4.8, -5.3; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd for C<sub>22</sub>H<sub>38</sub>NaO<sub>5</sub>Si, 433.2386 (M+Na<sup>+</sup>), found 433.2403 (M+Na<sup>+</sup>).

#### (1*S*,4*S*,6*S*)-4-Isopropyl-1,3,3-trimethyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-one (**92**)



(R)-(-)-Carvone (15.0 mL, 95.5 mmol) に PtO<sub>2</sub> (21.7 mg, 95.5  $\mu$ mol) を加え、水素雰囲気下室温で 23 時間攪拌した。反応液をセライト濾過後、得られた粗物質は未精製のまま次の反応に用いた。

アルゴン雰囲気下、*i*-Pr<sub>2</sub>NH (20.2 mL, 143 mmol) の THF (280 mL) 溶液に *n*-BuLi (53.3 mL, 143 mmol) を加え、0  $^{\circ}$ C で 1 時間攪拌した。その後、粗物質の THF (20 mL) 溶液を加え 3 時間攪拌した。続いて MeI (20.8 mL, 334 mmol) を加え 12 時間攪拌した。NH<sub>4</sub>Cl で反応を停止させた後 EtOAc で希釈し、有機層を水で洗浄した後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を用いて乾燥した。濃縮後、得られた粗物質を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100 : 1 hexanes/EtOAc) で粗精製を行うことにより生成物を含む画分を濃縮した。

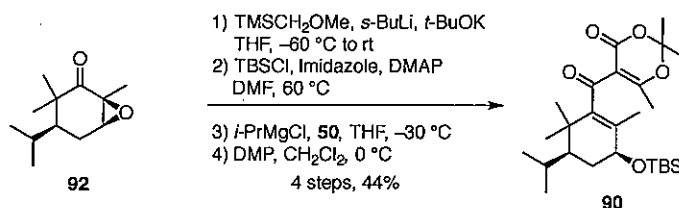
アルゴン雰囲気下、*i*-Pr<sub>2</sub>NH (33.7 mL, 239 mmol) の THF (280 mL) 溶液に *n*-BuLi (88.7 mL, 239 mmol) を加え、0  $^{\circ}$ C で 1 時間攪拌した。その後粗物質の THF (20 mL) 溶液を加え、室温で 6 時間攪拌した後、MeI (20.8 mL, 334 mmol) を加え更に 12 時間攪拌した。NH<sub>4</sub>Cl 飽和水溶液で反応を停止させた後 EtOAc で希釈し、有機層を水で洗浄した後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を用いて乾燥した。濃縮後、得られた粗物質を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100:1 hexanes/EtOAc) で粗精製を行うことにより生成物を含む画分を濃縮した。

得られた粗物質の AcOH (318 mL) 溶液に NBA (26.3 g, 191 mmol) と AgOAc (31.9 g, 191

mmol) を加え室温下 4 時間撹拌した。反応液をセライト濾過後、NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液を加えて、EtOAc で抽出した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後濃縮し、得られた粗物質を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20:1 hexanes/EtOAc) で粗精製を行うことにより生成物を含む画分を濃縮した。得られた粗物質の MeOH (318 mL) 溶液に K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (39.6 g, 287 mmol) を加えて室温下 30 分撹拌した。反応液を EtOAc で希釈した後、有機層を H<sub>2</sub>O で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後濃縮した。得られた粗物質を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50:1 hexanes/EtOAc) で精製を行うことにより黄色油状物質 **92** (11.7 g, 5 steps 62%) を得た。

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>27</sup> -102.7 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 1743, 1075, 857, 773, 466 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.42 (d, 1H, CH(O)C, *J* = 4.8 Hz), 2.15 (dd, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>CH(O)C, *J* = 10.4, 15.6 Hz), 2.02 (ddd, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>CH(O)C, *J* = 4.8, 6.4, 15.6 Hz), 1.96-1.89 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.58-1.53 (m, 1H, CHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COCH), 1.16 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CCH<sub>3</sub>), 1.12 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CCH<sub>3</sub>), 0.95 (d, 3H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, *J* = 12.4 Hz), 0.87 (d, 3H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, *J* = 7.2 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  210.5, 63.3, 57.1, 49.9, 47.5, 27.6, 24.8, 24.4, 20.9, 20.8, 18.9, 16.7; EI-HRMS calcd for C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> 196.1463 (M<sup>+</sup>), found 196.1451 (M<sup>+</sup>).

**5-((3*S*,5*S*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-5-isopropyl-2,6,6-trimethylcyclohex-1-enecarbonyl)-2,2,6-trimethyl-4*H*-1,3-dioxin-4-one (**90**)**



アルゴン雰囲気下、TMSCH<sub>2</sub>OMe (0.738 mL, 4.73 mmol) の THF (10 mL) 溶液に -23 °C 下にて *s*-BuLi (1.1 M in cyclohexane, *n*-hexane, 4.46 mL, 4.73 mmol) を滴下し室温下 30 分間撹拌した後、-78 °C で **92** (310 mg, 1.58 mmol) の THF (5.8 mL) 溶液を滴下し、-60 °C で 40 分間撹拌した。その後、*t*-BuOK (0.709 g, 6.31 mmol) を加えて室温まで徐々に昇温させ 1 時間撹拌した。NH<sub>4</sub>Cl 飽和水溶液を加えて 15 分間撹拌し反応を止め、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> を加えて有機層を 2*N* HCl で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後濃縮した。

得られた残渣の DMF (16 mL) 溶液に imidazole (430 mg, 6.32 mmol)、DMAP (19.3 mg, 0.158 mmol) と TBSCl (0.714 g, 4.74 mmol) を加えて窒素雰囲気下 60 °C で 1 時間撹拌した。H<sub>2</sub>O を加えて反応を止め、EtOAc を加えて有機層を水で洗浄した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後濃縮して、得られた粗物質を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100:1 hexanes/EtOAc) で粗精製を行うことにより生成物を含む画分を濃縮した。

アルゴン雰囲気下 -30 °C で 5-iodo-2,2,6-trimethyl-4*H*-1,3-dioxin-4-one (**50**) の THF 溶液 (10 mL) に *i*-PrMgCl (2.0 M in THF, 2.37 mL, 4.73 mmol) を滴下し 30 分撹拌した後、得られた粗

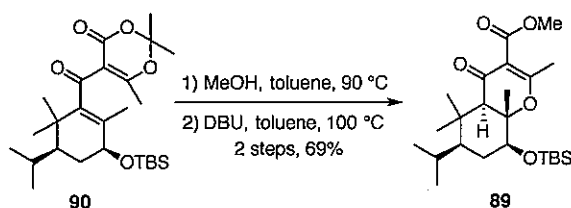


物質の THF (5.8 mL) 溶液を滴下し室温で 15 分間攪拌した。NH<sub>4</sub>Cl 飽和水溶液を加えて反応を止め CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出し、合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後濃縮した。

窒素雰囲気下 0 °C で得られた残渣の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液 (16 mL) に DMP (1.00 g, 2.37 mmol) を加え 15 分間攪拌した。Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 飽和水溶液と NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液を加えて反応を止め、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> を加えて有機層を抽出した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後濃縮して、得られた粗物質を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10:1 hexanes/EtOAc) で精製を行うことにより黄色油状物質 **90** (321 mg, 4 steps, 44%) を得た。

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>27</sup> +27.7 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 2957, 2858, 1744, 1656, 1545, 1468, 1377, 1346, 1253, 1198 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.15 (t, 1H, CHOTBS, *J* = 14.7 Hz), 2.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.98-1.89 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.79-1.71 (m, 1H, CHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.70 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COC=O), 1.69 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COC=O), 1.60-1.55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CHOTBS), 1.55 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CCHOTBS), 1.13 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C(CH<sub>3</sub>)C), 0.95 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH), 0.93 (d, 3H, CH<sub>3</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH, *J* = 6.9 Hz), 0.89 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.84 (d, 3H, CH<sub>3</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH, *J* = 6.9 Hz), 0.10 (s, 3H, 1/2 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.07 (s, 3H, 1/2 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  197.6, 179.1, 158.2, 143.4, 132.4, 110.3, 105.8, 77.4, 72.6, 47.3, 39.5, 29.7, 26.0, 25.6, 25.3, 25.3, 25.2, 24.8, 24.6, 23.7, 21.8, 18.8, 18.3, 16.5, -3.8, -4.7; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd for C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>NaO<sub>5</sub>Si 487.2856 (*M*+Na<sup>+</sup>), found 487.2841 (*M*+Na<sup>+</sup>).

**(4a*R*,6*S*,8*S*,8a*S*)-Methyl-8-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-6-isopropyl-2,5,5,8a-tetramethyl-4-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-4*H*-chromene-3-carboxylate (**89**)**



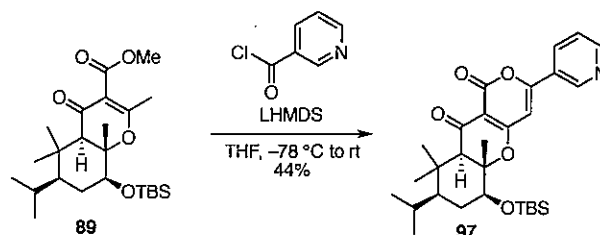
化合物 **90** (622 mg, 1.34 mmol) に toluene (11 mL) と MeOH (2.7 mL) を加えて 90 °C で 3 時間攪拌した後、濃縮した。

得られた残渣の toluene (13 mL) 溶液に DBU (0.200 mL, 1.34 mmol) を加えて 100 °C で 4 時間攪拌した。H<sub>2</sub>O を加えて反応を止め、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後濃縮して、得られた粗物質を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (25:1 hexanes/EtOAc) で精製を行うことにより黄色油状物質 **89** (407 mg, 69%) を得た。

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>27</sup> +19.9 (*c* 0.1, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 2371, 1745, 1060 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.82 (dd, 1H, *J* = 4.8, 11.6 Hz, CHOTBS), 3.78 (s, 3H, CH<sub>3</sub>OC=O), 2.39 (s, 1H, CHC=O), 2.13 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C=C), 2.02-1.97 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.52 (ddd, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>CHOTBS, *J* = 3.2, 4.8, 13.7 Hz), 1.39-1.29 (m, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>CHOTBS), 1.31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CCHOTBS), 1.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CCH<sub>3</sub>), 1.04-1.00 (m, 1H, CHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CCH<sub>3</sub>), 0.91 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi), 0.90 (d, 3H,

$\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}$ ,  $J = 6.8$  Hz), 0.79 (d, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}$ ,  $J = 6.8$  Hz), 0.10 (s, 3H,  $1/2$  ( $\text{CH}_3$ )<sub>2</sub>Si), 0.10 (s, 3H,  $1/2$  ( $\text{CH}_3$ )<sub>2</sub>Si);  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  189.3, 174.0, 166.6, 111.5, 87.9, 77.2, 58.9, 52.0, 51.3, 37.8, 29.4, 28.9, 25.9, 25.2, 24.6, 20.6, 19.0, 18.3, 16.9, 13.5, -4.4; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{NaO}_5\text{Si}$  461.2699 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), found 461.2697 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

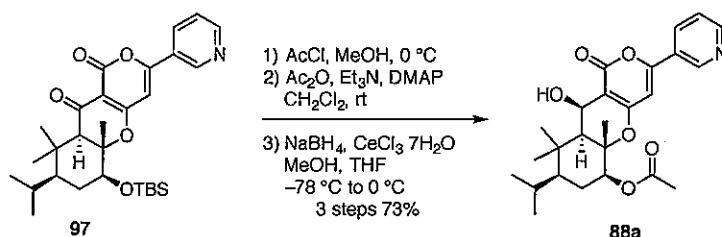
**(5a*S*,6*S*,8*S*,9a*R*)-6-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-8-isopropyl-5a,9,9-trimethyl-3-(pyridin-3-yl)-5a,6,7,8,9,9a-hexahydropyrano[4,3-*b*]chromene-1,10-dione (97)**



アルゴン雰囲気下、LHMDS (1.0 M sol. in THF, 2.12 mL, 0.212 mmol) の THF (1.0 mL) 溶液に  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  で **89** (93.0 mg, 0.212 mmol) の THF 溶液 (1.2 mL) を滴下して室温下 4 時間攪拌した後、 $-78\text{ }^\circ\text{C}$  下で nicotinoylchloride hydrochloride (113 mg, 0.637 mmol) を加え  $0\text{ }^\circ\text{C}$  で 15 分間攪拌し室温で 2 時間攪拌した。AcOH を加えて反応を止めた後、シリカゲル (3 g) を加え濃縮して、中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5:1 hexanes/EtOAc) で精製を行うことにより黄色油状物質 **97** (52.0 mg, 44%) を得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{27} +43.1$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 2965, 1743, 1262, 1075  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.04 (s, 1H, Py), 8.74 (d, 1H, Py,  $J = 6.0$  Hz), 8.17 (d, 1H, Py,  $J = 13.2$  Hz), 7.46-7.42 (m, 1H, Py), 6.38 (s, 1H,  $\text{CH}=\text{C}$ ), 3.94 (dd, 1H,  $\text{CHOTBS}$ ,  $J = 4.8, 11.7$  Hz), 2.55 (s, 1H,  $\text{CHC}=\text{O}$ ), 2.06-1.99 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.62-1.56 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CHOTBS}$ ), 1.30 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CCHOTBS}$ ), 1.24 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CCH}_3$ ), 1.11 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CCH}_3$ ), 1.11-1.06 (m, 1H,  $\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.95 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 0.93 (d, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}$ ,  $J = 7.2$  Hz), 0.82 (d, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}$ ,  $J = 6.4$  Hz), 0.18 (s, 3H,  $1/2$  ( $\text{CH}_3$ )<sub>2</sub>Si), 0.15 (s, 3H,  $1/2$  ( $\text{CH}_3$ )<sub>2</sub>Si);  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  187.5, 172.4, 161.9, 157.1, 151.9, 146.9, 134.5, 100.9, 98.1, 90.8, 90.5, 77.4, 76.9, 60.4, 51.1, 38.2, 29.8, 29.4, 28.8, 25.9, 25.2, 24.6, 22.8, 18.9, 18.3, 16.8, 14.2, -4.2, -4.3; ESI-HRMS (TFA-Na)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{NNaO}_5$  534.2652 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), found 534.2658 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

**(5a*S*,6*S*,8*S*,9a*S*,10*R*)-10-Hydroxy-8-isopropyl-5a,9,9-trimethyl-1-oxo-3-(pyridin-3-yl)-1,5a,6,7,8,9,9a,10-octahydropyrano[4,3-*b*]chromen-6-yl acetate (88a)**



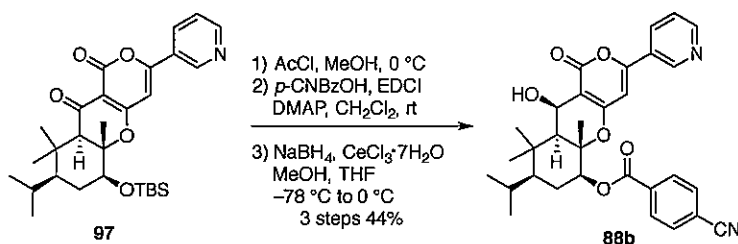
化合物 **97** (20.0 mg, 39.1  $\mu\text{mol}$ ) を MeOH (0.6 mL) と THF (0.2 mL) に溶解し、0  $^{\circ}\text{C}$  で AcCl (28  $\mu\text{L}$ , 0.391 mmol) を加えて 1 時間攪拌した後、濃縮した。

窒素雰囲気下室温で、得られた残渣の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.8 mL) 溶液に  $\text{Et}_3\text{N}$  (38  $\mu\text{L}$ , 0.274 mmol) と触媒量の DMAP 及び  $\text{Ac}_2\text{O}$  (13  $\mu\text{L}$ , 0.137 mmol) を加えて室温で 1 時間攪拌した。MeOH を加えて反応を止め、水を加えた溶液を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した後、合わせた有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後濃縮した。

得られた残渣の MeOH (0.6 mL) と THF (0.2 mL) 溶液に  $-78^{\circ}\text{C}$  で、 $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (18.9 mg, 50.8  $\mu\text{mol}$ ) と  $\text{NaBH}_4$  (1.9 mg, 50.8  $\mu\text{mol}$ ) を加えて 0  $^{\circ}\text{C}$  で 30 分間攪拌した。アセトンを加えて反応を止め、水を加えた溶液を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した。合わせた有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後濃縮して、得られた粗物質をプレパラティブ TLC (1:2 hexanes/EtOAc) で精製を行うことにより 白色固体 **88a** (12.6 mg, 3 steps 73%) を得た。

$[\alpha]_D^{27} +58.3$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3433, 2361, 1638, 1241, 1041  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.03 (s, 1H, Py), 8.70 (s, 1H, Py), 8.13 (d, 1H, Py,  $J = 8.4$  Hz), 7.44 (bs, 1H, Py), 6.47 (s, 1H,  $\text{CH}=\text{C}$ ), 5.05 (d, 1H,  $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}$ ,  $J = 4.0$  Hz), 5.00 (dd, 1H,  $\text{CHOAc}$ ,  $J = 4.8, 12.0$  Hz), 2.82 (bs, 1H,  $\text{HOCH}$ ), 2.18 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{OCH}$ ), 2.06-1.99 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.79 (ddd, 1H,  $1/2 \text{CH}_2\text{CHOAc}$ ,  $J = 13.2, 4.8, 3.2$  Hz), 1.67 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CCHOAc}$ ), 1.54 (m, 2H,  $\text{CHCH}(\text{OH})$ ,  $\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.32 (m, 1H,  $1/2 \text{CH}_2\text{CHOAc}$ ), 1.28 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}$ ), 1.23 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}$ ), 0.96 (d, 3H,  $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ ,  $J = 6.8$  Hz), 0.85 (d, 3H,  $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ ,  $J = 6.8$  Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.5, 161.7, 126.5, 105.0, 102.2, 84.3, 78.0, 77.4, 60.6, 53.0, 51.5, 39.8, 29.9, 27.8, 26.3, 25.6, 25.4, 21.6, 19.1, 19.1, 15.9, 15.8; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NNaO}_6$  464.2049 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), found 464.2048 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

**(5a*S*,6*S*,8*S*,9a*S*,10*R*)-10-Hydroxy-8-isopropyl-5a,9,9-trimethyl-1-oxo-3-(pyridin-3-yl)-1,5a,6,7,8,9,9a,10-octahydropyrano[4,3-*b*]chromen-6-yl 4-cyanobenzoate (**88b**)**



化合物 **97** (11.8 mg, 23.1  $\mu\text{mol}$ ) を MeOH (0.4 mL) と THF (0.1 mL) に溶解し、0  $^{\circ}\text{C}$  で AcCl (16  $\mu\text{L}$ , 0.231 mmol) を加えて 1 時間攪拌した後、濃縮した。

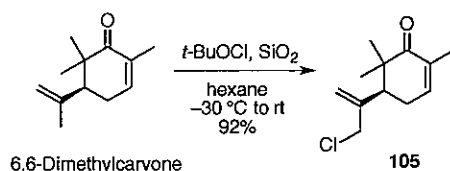
窒素雰囲気下室温で、得られた残渣の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL) 溶液に EDCI (8.0 mg, 41.5  $\mu\text{mol}$ ) と触媒量の DMAP 及び  $p\text{-CNBzOH}$  (5.1 mg, 34.6  $\mu\text{mol}$ ) を加えて室温で 30 分攪拌した。 $\text{H}_2\text{O}$  を加えて反応を止め、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  を加えて有機層を 1 M HCl、 $\text{NaHCO}_3$  飽和水溶液で洗浄した。得られた有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後濃縮した。

得られた残渣の MeOH (0.4 mL) と THF (0.1 mL) 混合溶媒に  $-78^{\circ}\text{C}$  で、 $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (11.2

mg, 30.0  $\mu\text{mol}$ ) と  $\text{NaBH}_4$  (1.1 mg, 30.0  $\mu\text{mol}$ ) を加えて 0 °C で 30 分間攪拌した。アセトンを加えて反応を止め、水を加えた溶液を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した。合わせた有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後濃縮して、得られた粗物質をプレパラティブ TLC (1:2 hexanes/EtOAc) で精製を行うことにより 白色固体物質 **88b** (5.4 mg, 3 steps, 44%) を得た。

$[\alpha]_D^{27} +88.3$  ( $c$  0.1,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3433, 3020, 2341, 1637, 1216  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.99 (bs, 1H, Py), 8.68 (bs, 1H, Py), 8.23 (d, 2H,  $p\text{-CNBz}$ ,  $J = 8.4$  Hz), 8.14 (bs, 1H, Py), 7.80 (d, 2H,  $p\text{-CNBz}$ ,  $J = 8.4$  Hz), 7.45 (bs, 1H, Py), 6.41 (s, 1H,  $\text{CH}=\text{C}$ ), 5.28 (dd, 1H,  $\text{CHOp-CNbz}$ ,  $J = 5.0, 12.2$  Hz), 5.09 (d, 1H,  $\text{CH(OH)CH}$ ,  $J = 3.6$  Hz), 2.85 (bs, 1H,  $\text{HOCH}$ ), 2.10-2.04 (m, 1H,  $\text{CH(CH}_3)_2$ ), 1.92 (ddd, 1H,  $1/2 \text{CH}_2\text{CHOp-CNbz}$ ,  $J = 3.2, 4.8, 13.0$  Hz), 1.82 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CCHOp-CNbz}$ ), 1.70 (m, 1H,  $\text{CHCH(CH}_3)_2$ ), 1.63 (d, 1H,  $\text{CHCH(OH)}$ ,  $J = 4.0$  Hz), 1.28 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C(CH}_3)_2\text{CH}$ ), 1.25 (m, 4H,  $\text{CH}_3\text{C(CH}_3)_2\text{CH}$ ,  $\text{CH}_2\text{CHOp-CNbz}$ ), 0.98 (d, 3H,  $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ ,  $J = 6.8$  Hz), 0.86 (d, 3H,  $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ ,  $J = 6.4$  Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.3, 163.8, 162.0, 134.3, 132.5, 130.5, 118.1, 116.8, 103.9, 100.2, 83.8, 79.8, 77.4, 77.3, 60.8, 53.1, 51.6, 39.7, 31.8, 31.1, 29.9, 27.7, 26.3, 25.6, 25.4, 22.9, 22.8, 19.1, 19.0, 16.1, 14.4; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{NaO}_6$  551.2158 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), found 511.2171 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

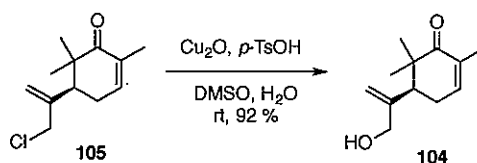
**(R)-5-(3-Chloroprop-1-en-2-yl)-2,6,6-trimethylcyclohex-2-enone (105)**



窒素雰囲気下、6,6-dimethylcarvone<sup>90)</sup> (1.71 g, 9.59 mmol) に hexane (38.4 mL) と silicagel (4.80 g) を加えた後 -30 °C 下で  $t\text{-BuOCl}$  (1.19 mL, 10.6 mmol) を加え、室温で 40 分攪拌した。 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  飽和水溶液を加えて反応を止め、セライト濾過後 EtOAc を加えて有機層を水で洗浄した。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後濃縮して、得られた粗物質を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (80:1 hexanes/EtOAc) で精製を行うことにより黄色油状物質 **105** (1.76 g, 92%) を得た。

$[\alpha]_D^{27} -24.2$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 2974, 2925, 1669, 1381  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.61 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CCH}_3$ ), 5.37 (s, 1H,  $1/2 \text{CH}_2=\text{C}$ ), 5.08 (s, 1H,  $1/2 \text{CH}_2=\text{C}$ ), 4.04 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 2.72 (t, 1H,  $\text{CHC(CH}_3)_2$ ,  $J = 7.2$  Hz), 2.45 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 1.78 (m, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}$ ), 1.10 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CCH}_3$ ), 1.02 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CCH}_3$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  203.6, 145.2, 142.4, 133.5, 117.3, 50.3, 46.9, 44.9, 30.0, 23.6, 19.5, 16.4; EI-HRMS calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{ClO}$  212.0968 ( $\text{M}^+$ ), found 212.0976 ( $\text{M}^+$ ).

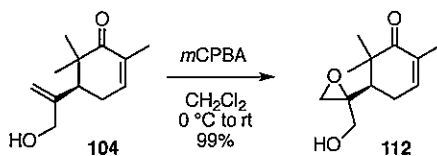
**(S)-5-(3-Hydroxyprop-1-en-2-yl)-2,6,6-trimethylcyclohex-2-enone (104)**



窒素雰囲気下、化合物 **105** (1.53 g, 7.19 mmol) の DMSO/H<sub>2</sub>O (1:2, 12 mL) 溶液に Cu<sub>2</sub>O (1.34 g, 9.35 mmol) と *p*-TsOH H<sub>2</sub>O (1.36 g, 7.91 mmol) を加えた後、室温で 2 時間攪拌した。1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 溶液と EtOAc を加え 30 分間攪拌して反応を止め、セライト濾過後 EtOAc で抽出した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後濃縮して、得られた粗物質を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5:1 hexanes/EtOAc) で精製を行うことにより黄色油状物質 **104** (1.28 g, 92%) を得た。

$[\alpha]_D^{27} +176.1$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 3609, 3020, 1701, 1666, 1522, 1423, 1216 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.62 (m, 1H, CH=CCH<sub>3</sub>), 5.27 (s, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>=C), 5.00 (s, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>=C), 4.05 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 2.53 (m, 1H, CHC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.44 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH), 1.79 (m, 3H, CH<sub>3</sub>C=CH), 1.11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CCH<sub>3</sub>), 1.04 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 216.5, 144.4, 111.2, 75.6, 64.4, 50.6, 47.1, 45.1, 31.6, 27.0, 23.5, 11.4; EI-HRMS calcd for C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> 194.1307 (M<sup>+</sup>), found 194.1306 (M<sup>+</sup>).

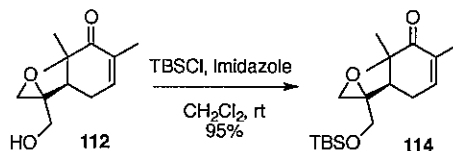
**(R)-5-((S)-2-(Hydroxymethyl)oxiran-2-yl)-2,6,6-trimethylcyclohex-2-enone (112)**



窒素雰囲気下、0 °C 下にて化合物 **104** (2.00 g, 10.3 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液 (111 mL) に *m*CPBA (1.95 g, 11.3 mmol) を加え室温下 2 時間 40 分間攪拌した。0 °C 下 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 飽和水溶液を加えて反応を止め、NaHCO<sub>3</sub> を加えて CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後濃縮して、得られた粗物質を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3:1 hexanes/EtOAc) で精製を行うことにより黄色油状物質 **112** (2.16 g, 99%) をジアステレオ混合物 (3:2) として得た。

$[\alpha]_D^{27} -40.9$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 3454, 2391, 2117, 1639, 1070 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.60 (m, 1H, CH=CCH<sub>3</sub>), 3.60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.12 (d, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>OC, *J* = 4.5 Hz), 2.70 (m, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>CH), 2.66 (d, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>OC, *J* = 4.8 Hz), 2.50 (m, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>CH), 1.78 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C=CH), 1.75 (t, 1H, CHC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, *J* = 5.1 Hz), 1.21 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CCH<sub>3</sub>), 1.17 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 203.5, 203.3, 141.8, 141.3, 134.1, 133.9, 61.6, 61.5, 61.2, 60.1, 52.6, 50.1, 48.6, 48.5, 44.4, 44.0, 31.0, 26.4, 26.3, 26.0, 25.8, 21.7, 21.4, 16.5, 16.4; EI-HRMS calcd for C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> 210.1256 (M<sup>+</sup>), found 210.1253 (M<sup>+</sup>).

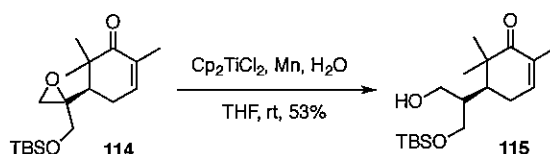
**(R)-5-((R)-2-(((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)oxiran-2-yl)-2,6,6-trimethylcyclohex-2-enone (114)**



窒素雰囲気下、化合物 **112** (509 mg, 2.42 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25.9 mL) 溶液に imidazole (494 mg, 7.26 mmol) と TBSCl (547 mg, 3.63 mmol) を加え室温下 30 分間攪拌した。 $\text{H}_2\text{O}$  を加えて反応を止め、EtOAc を加えて有機層を水で洗浄した。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後濃縮して、得られた粗物質を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50:1 hexanes/EtOAc) で精製を行うことにより無色油状物質 **114** (750 mg, 95%) をジアステレオ混合物 (1:1) として得た。

$[\alpha]_D^{27} -48.0$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 1633, 1106  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.58 (t, 1H,  $\text{CH}=\text{CCH}_3$ ,  $J = 2.4$  Hz), 3.60 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 2.94 (d, 1H,  $1/2 \text{ CH}_2\text{OC}$ ,  $J = 5.4$  Hz), 2.61 (m, 1H,  $1/2 \text{ CH}_2\text{CH}$ ), 2.61 (d, 1H,  $1/2 \text{ CH}_2\text{OC}$ ,  $J = 2.7$  Hz), 2.44 (m, 1H,  $1/2 \text{ CH}_2\text{CH}$ ), 1.93 (dd, 1H,  $\text{CHC}(\text{CH}_3)_2$ ,  $J = 5.1, 6.0$  Hz), 1.76 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}$ ), 1.21 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CCH}_3$ ), 1.19 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CCH}_3$ ), 0.86 (m, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 0.01 (m, 6H,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  203.7, 203.2, 141.9, 141.7, 133.9, 133.5, 64.3, 63.1, 61.3, 61.0, 52.7, 50.1, 49.3, 47.9, 44.6, 44.2, 26.5, 26.4, 26.1, 26.0, 25.8, 21.6, 21.3, 18.5, 18.4, 16.6, 16.5, -5.3, -5.4; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{NaO}_3\text{Si}$  347.2018 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), found 347.2021 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

**(S)-5-((S)-1-(((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-hydroxypropan-2-yl)-2,6,6-trimethylcyclohex-2-enone (115)**

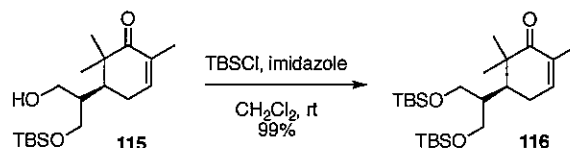


アルゴン雰囲気下、室温にて  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (1.27 g, 5.08 mmol) と Mn (1.02 g, 18.5 mmol) の THF 溶液 (20 mL) を 15 分間攪拌した後、化合物 **114** (750 mg, 2.31 mmol) と  $\text{H}_2\text{O}$  (1.66 mL, 92.4 mmol) の THF (3 mL) 溶液を滴下し 12 時間攪拌した。飽和  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  溶液を加えて反応を止め、セライト濾過後 EtOAc で抽出した。合わせた有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後濃縮して、得られた粗物質を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10:1 hexanes/EtOAc) で精製を行うことにより無色油状物質 **115** (382 mg, 53%) を得て、原料 **114** (276 mg, 37%) を回収した。

$[\alpha]_D^{27} -41.6$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3453, 3020, 1663, 1217  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.61 (dd, 1H,  $\text{CH}=\text{CCH}_3$ ,  $J = 1.2, 2.4$  Hz), 3.71 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 3.71 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.31 (m,

2H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}$ ), 2.03 (m, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{OH}$ ), 1.82 (m, 1H,  $\text{CHC}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.75 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}$ ) 1.20 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CCH}_3$ ), 1.07 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CCH}_3$ ), 0.89 (m, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 0.07 (m, 6H,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ );  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  217.1, 133.6, 75.8, 63.7, 59.1, 47.8, 45.3, 41.3, 37.6, 28.1, 25.9, 25.2, 23.0, 18.3, 14.1, 11.4, -5.3, -5.4; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{NaO}_3\text{Si}$  349.2175 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), found 349.2168 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

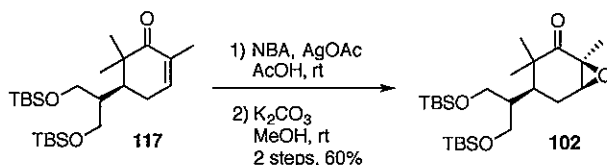
**(S)-2,6,6-Trimethyl-5-(2,2,3,3,9,9,10,10-octamethyl-4,8-dioxa-3,9-disilaundecan-6-yl)cyclohex-2-enone (116)**



窒素雰囲気下、化合物 **115** (373 mg, 1.14 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (11.4 mL) 溶液に imidazole (233 mg, 3.43 mmol) と TBSCl (258 mg, 1.71 mmol) を加え室温下 30 分間攪拌した。H<sub>2</sub>O を加えて反応を止め、EtOAc を加えて有機層を水で洗浄した。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後濃縮して、得られた粗物質を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (200:1 hexanes/EtOAc) で精製を行うことにより無色油状物質 **116** (498 mg, 99%) を得た。

$[\alpha]_D^{27}$  -31.9 ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3020, 2955, 2930, 2360, 2340, 1660, 1470, 1255, 1216, 1088  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.59 (dd, 1H,  $\text{CH}=\text{CCH}_3$ ,  $J = 0.9, 1.8$  Hz), 3.55 (m, 4H, 2 x  $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 2.35 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}$ ), 2.06 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OTBS})_2$ ), 1.85 (m, 1H,  $\text{CHC}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.72 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}$ ) 1.16 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CCH}_3$ ), 1.02 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CCH}_3$ ), 0.86 (m, 18H, 2 x  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 0.01 (m, 12H, 2 x  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ );  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  205.0, 143.7, 133.4, 63.8, 61.4, 45.6, 43.4, 42.9, 26.1, 24.8, 23.9, 20.5, 18.4, 16.6, -5.3, -5.4; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{48}\text{NaO}_3\text{Si}_2$  463.3040 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), found 463.3061 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

**(1S,4S,6S)-1,3,3-Trimethyl-4-(2,2,3,3,9,9,10,10-octamethyl-4,8-dioxa-3,9-disilaundecan-6-yl)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-one (102)**



化合物 **117** (498 mg, 1.13 mmol) の AcOH (11.3 mL) 溶液に NBA (468 mg, 3.39 mmol) と AgOAc (566 mg, 3.39 mmol) を加え室温下 2 時間攪拌した。セライト濾過後  $\text{NaHCO}_3$  飽和水溶液を加えて反応を止め、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した。合わせた有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後濃縮して、得られた粗物質を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100:1 hexanes/EtOAc) で粗精製を行うことにより生成物を含む画分を濃縮した。

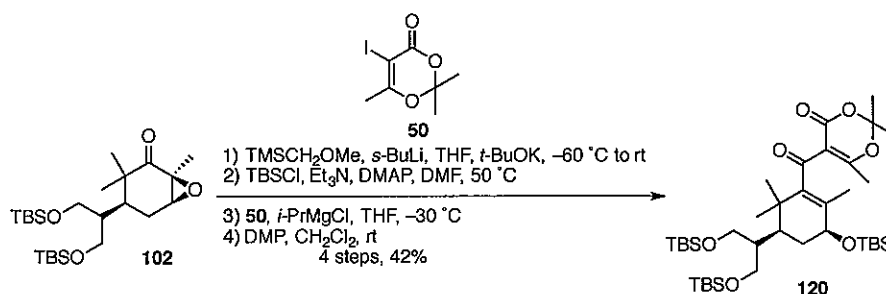
得られた粗物質の MeOH (2.48 mL) 溶液に  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (312 mg, 2.26 mmol) を加えて室温下 15

分間攪拌した。H<sub>2</sub>Oを加えて反応を止め、EtOAcを加えて有機層を水で洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥後濃縮して、得られた粗物質を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (200:1 hexanes/EtOAc) で精製を行うことにより白色固体物質 **102** (312 mg, 2 steps 60%) を得た。

$[\alpha]_D^{27} -33.8$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 1701, 1470, 1406, 1389, 1362, 1255, 1216, 1091, 1007 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.60 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>OTBS), 3.38 (ddd, 1H, CH(O)C, *J* = 1.2, 1.5, 3.0 Hz), 2.17 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CHO), 1.89 (m, 1H, CH(CH<sub>2</sub>OTBS)<sub>2</sub>), 1.74 (m, 1H, CHC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COCH) 1.17 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CCH<sub>3</sub>), 1.11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CCH<sub>3</sub>), 0.88 (m, 18H, 2 x (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CSi), 0.04 (m, 12H, 2 x (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  210.4, 63.7, 63.4, 61.2, 57.2, 47.3, 43.3, 43.2, 26.1, 24.8, 22.5, 18.4, 16.8, -5.2, -5.3; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd for C<sub>24</sub>H<sub>48</sub>NaO<sub>4</sub>Si<sub>2</sub> 479.2989 (M+Na<sup>+</sup>), found 479.2967 (M+Na<sup>+</sup>).

**5-((3*S*,5*S*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2,6,6-trimethyl-5-(2,2,3,3,9,9,10,10-octamethyl-4,8-dioxa-3,9-disilaundecan-6-yl)cyclohex-1-enecarbonyl)-2,2,6-trimethyl-4*H*-1,3-dioxin-4-one (**120**)**



アルゴン雰囲気下、TMSCH<sub>2</sub>OMe (0.527 mL, 3.38 mmol) の THF (9.3 mL) 溶液を -23 °C 下にて *s*-BuLi (1.06 M in THF, 3.2 mL, 3.38 mmol) を滴下し室温下 30 分間攪拌した後、-78 °C で化合物 **102** (515 mg, 1.13 mmol) の THF (2.0 mL) 溶液を滴下し、-60 °C で 20 分間攪拌した。その後、*t*-BuOK (506 mg, 4.51 mmol) を加えて室温まで徐々に昇温させ 1 時間攪拌した。NH<sub>4</sub>Cl 飽和水溶液を加えて 15 分間攪拌し反応を止め、EtOAc を加えて 2*N* HCl 溶液で洗浄し有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後濃縮した。

得られた残渣の DMF (11.3 mL) 溶液に Et<sub>3</sub>N (0.937 mL, 6.76 mmol)、DMAP (13.8 mg, 0.113 mmol) と TBSCl (509 mg, 3.38 mmol) を加えて窒素雰囲気下 50 °C で 1 時間攪拌した。H<sub>2</sub>O を加えて反応を止め、EtOAc を加えて有機層を水で洗浄した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後濃縮して、得られた粗物質を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (200:1 hexanes/EtOAc) で粗精製を行うことにより生成物を含む画分を濃縮した。

アルゴン雰囲気下 -30 °C で **50** (665 mg, 2.48 mmol) の THF 溶液 (6.3 mL) に *i*-PrMgCl (2.0 M in THF, 1.24 mL, 2.48 mmol) を滴下し 1 時間攪拌した後、得られた粗物質の THF (2.0 mL) 溶液を滴下し室温で 15 分間攪拌した。NH<sub>4</sub>Cl 飽和水溶液を加えて反応を止め、EtOAc で抽出し合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後濃縮した。

窒素雰囲気下 0 °C で得られた残渣の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8.3 mL) 溶液に DMP (527 mg, 1.24 mmol) を

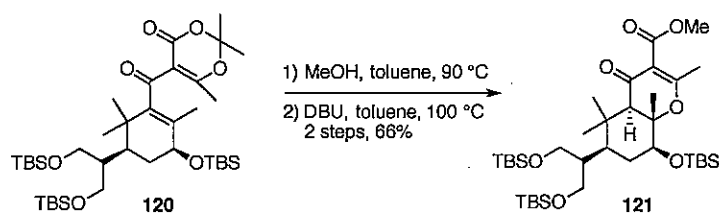


加え 15 分間攪拌した。 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  飽和水溶液と  $\text{NaHCO}_3$  飽和水溶液を加えて反応を止め、 $\text{EtOAc}$  を加えて有機層を  $\text{NaHCO}_3$  飽和水溶液で洗浄した。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後濃縮して、得られた粗物質を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30:1 hexanes/ $\text{EtOAc}$ ) で精製を行うことにより黄色油状物質 **120** (341 mg, 4 steps 42%) を得た。

$[\alpha]_D^{27} -11.0$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3020, 2956, 2930, 1739, 1649, 1538, 1471, 1380, 1349, 1255, 1216  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.12 (ddd, 1H,  $\text{CHOTBS}$ ,  $J = 2.7, 6.0, 6.6$  Hz), 3.61 (m, 4H, 2 x  $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 2.44 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{COC}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.92 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CHOTBS}$ ), 1.75 (m, 1H,  $\text{CHC}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.70 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{COC}=\text{O}$ ), 1.69 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{COC}=\text{O}$ ), 1.62 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OTBS})_2$ ), 1.52 (d, 3H,  $J = 9.2$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CCHOTBS}$ ) 1.15 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}$ ), 0.97 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}$ ), 0.89 (m, 27H, 3 x  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 0.04 (m, 18H, 3 x  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  197.7, 178.9, 158.0, 143.3, 132.4, 110.3, 105.8, 72.2, 64.6, 61.0, 41.8, 41.5, 39.0, 30.7, 26.2, 26.1, 26.0, 25.5, 25.4, 25.1, 24.3, 23.6, 21.8, 18.5, 18.4, 18.2, 16.5, -3.8, -4.8, -5.3; ESI-HRMS (TFA- $\text{Na}$ )  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{38}\text{H}_{72}\text{NaO}_7\text{Si}_3$  747.4484 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), found 747.4481 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

#### (4a*R*,6*S*,8*S*,8a*S*)-Methyl

8-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2,5,5,8a-tetramethyl-6-(2,2,3,3,9,9,10,10-octamethyl-4,8-dioxo-3,9-disilaundecan-6-yl)-4-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-4*H*-chromene-3-carboxylate (**121**)



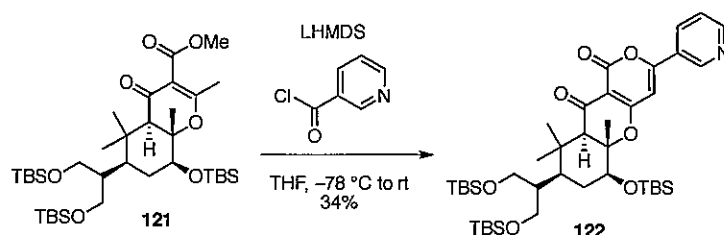
化合物 **120** (341 mg, 0.470 mmol) に toluene (3.8 mL) と MeOH (0.94 mL) を加えて 90 °C で 5 時間 30 分間攪拌した後、濃縮した。

得られた残渣の toluene (4.7 mL) 溶液に DBU (70.3 mL, 0.470 mmol) を加えて 100 °C で 2 時間攪拌した。 $\text{H}_2\text{O}$  を加えて反応を止め、 $\text{EtOAc}$  を加えて有機層を水で洗浄した。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後濃縮して、得られた粗物質を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50:1 hexanes/ $\text{EtOAc}$ ) で精製を行うことにより黄色油状物質 **121** (215 mg, 2 steps, 66%) を得た。

$[\alpha]_D^{27} -3.3$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr) 3021, 2955, 2931, 1636, 1390, 1256, 1215, 1103  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.79 (ddd, 4H,  $J = 4.5, 4.8, 6.6$  Hz, 2 x  $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 3.60 (m, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.45 (dd, 1H,  $\text{CHOTBS}$ ,  $J = 8.4, 9.9$  Hz), 2.43 (s, 1H,  $\text{CHC}=\text{O}$ ), 2.14 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$ ), 1.82 (d, 1H,  $J = 3.0$  Hz, 1/2  $\text{CH}_2\text{CHOTBS}$ ), 1.69 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OTBS})_2$ ), 1.50 (d, 1H, 1/2  $\text{CH}_2\text{CHOTBS}$ ,  $J = 13.5$  Hz), 1.37 (d, 1H,  $\text{CHC}(\text{CH}_3)_2$ ,  $J = 11.4$  Hz), 1.32 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CCHOTBS}$ ) 1.06 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CCH}_3$ ), 0.92 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CCH}_3$ ), 0.88 (m, 27H, 3 x  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 0.04 (m, 18H, 3 x  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  189.3, 174.0, 166.6, 111.5, 87.8, 64.5, 61.2, 58.7, 52.1, 45.1, 40.7, 37.3, 30.4, 28.7,

26.2, 26.1, 25.9, 20.6, 18.5, 18.3, 16.8, 13.7, -4.4, -5.2, -5.3; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd for  $C_{36}H_{70}NaO_7Si_3$  721.4327 ( $M+Na^+$ ), found 721.4349 ( $M+Na^+$ ).

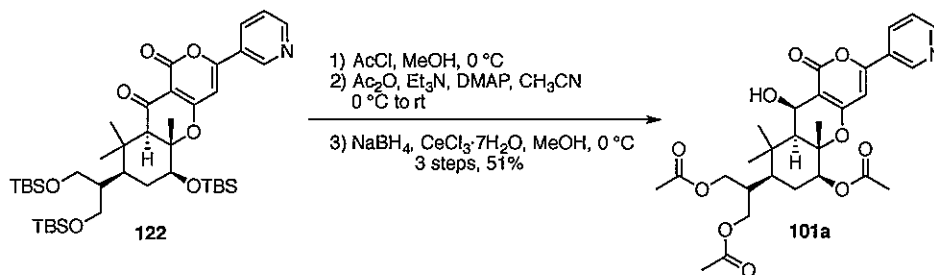
**(5a*S*,6*S*,8*S*,9a*R*)-6-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-5a,9,9-trimethyl-8-(2,2,3,3,9,9,10,10-octamethyl-4,8-dioxa-3,9-disilaundecan-6-yl)-3-(pyridin-2-yl)-5a,6,7,8,9,9a-hexahydropyrano[4,3-*b*]chromene-1,10-dione (122)**



アルゴン雰囲気下、LHMDS (1.0 M sol. in THF, 0.215 mL, 0.215 mmol) の THF (0.150 mL) 溶液に  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  で **121** (30.0 mg, 0.0429 mmol) の THF (0.150 mL) 溶液を滴下して室温下 4 時間攪拌した後、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  下で nicotinoylchloride (22.9 mg, 0.129 mmol) を加え  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  で 15 時間攪拌し室温で 2 時間攪拌した。AcOH を加えて反応を止め、EtOAc を加えて有機層を水で洗浄した。有機層を  $Na_2SO_4$  で乾燥後濃縮して、得られた粗物質を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5:1 hexanes/EtOAc) で精製を行うことにより黄色油状物質 **122** (11.3 mg, 34%) を得た。

$[\alpha]_D^{27} +21.9$  ( $c$  1.0,  $CHCl_3$ ); IR (KBr) 3025, 2955, 2931, 2858, 1756, 1630, 1543, 1479, 1442, 1422, 1257, 1094  $cm^{-1}$ ;  $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.05 (s, 1H, Py), 8.76 (s, 1H, Py), 8.22 (d, 1H, Py,  $J = 8.1$  Hz), 7.50 (m, 1H, Py), 6.39 (s, 1H,  $CH=C$ ), 3.79 (ddd, 4H, 2 x  $CH_2OTBS$ ,  $J = 5.1, 5.7, 8.7$  Hz), 3.50 (m, 1H,  $CHOTBS$ ), 2.60 (s, 1H,  $CHC=O$ ), 1.84 (m, 1H, 1/2  $CH_2CHOTBS$ ), 1.71 (m, 1H,  $CH(CH_2OTBS)_2$ ), 1.56 (m, 1H, 1/2  $CH_2CHOTBS$ ), 1.42 (m, 1H,  $CHC(CH_3)_2$ ), 1.44 (s, 3H,  $CH_3CCHOTBS$ ), 1.15 (s, 3H,  $CH_3CCH_3$ ), 0.97 (s, 3H,  $CH_3CCH_3$ ), 0.91 (m, 27H, 3 x  $(CH_3)_3CSi$ ), 0.04 (m, 18H, 3 x  $(CH_3)_2Si$ );  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  187.4, 172.4, 162.3, 157.2, 152.5, 147.5, 134.1, 126.9, 124.0, 100.9, 97.8, 90.4, 64.5, 61.2, 60.3, 45.0, 40.7, 37.8, 30.5, 28.6, 26.2, 26.1, 26.0, 18.6, 18.4, 16.7, 14.4, -4.2, -5.2, -5.3; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd for  $C_{41}H_{70}NO_7Si_3$  772.4460 ( $MH^+$ ), found 772.4446 ( $MH^+$ ).

**2-((5a*S*,6*S*,8*S*,9a*S*,10*R*)-6-Acetoxy-10-hydroxy-5a,9,9-trimethyl-1-oxo-3-(pyridin-2-yl)-1,5a,6,7,8,9,9a,10-octahydropyrano[4,3-*b*]chromen-8-yl)propane-1,3-diyl diacetate (101a)**



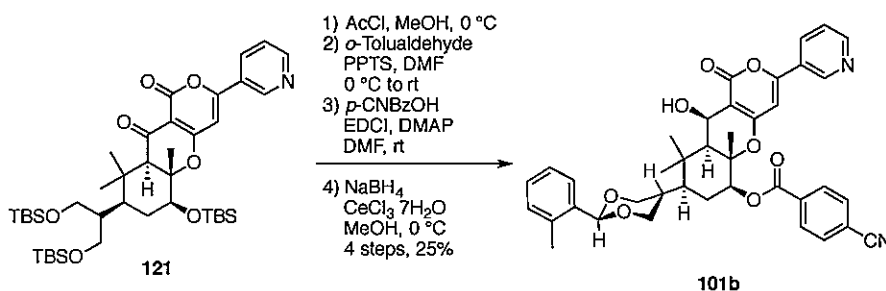
化合物 **122** (11.3 mg, 0.0146 mmol) の MeOH (0.5 mL) 溶液に 0 °C で AcCl (0.0208 mL, 0.293 mmol) を加えて 1 時間攪拌した後、濃縮した。

窒素雰囲気下 0 °C で、得られた残渣の CH<sub>3</sub>CN (0.5 mL) 溶液に Et<sub>3</sub>N (33 μL, 0.234 mmol) と触媒量の DMAP 及び Ac<sub>2</sub>O (11 μL, 0.117 mmol) を加えて室温で 15 分間攪拌した。MeOH を加えて反応を止め、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出した後合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後濃縮した。

得られた残渣の MeOH (0.5 mL) 溶液に 0 °C で、CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O (21.8 mg, 0.0586 mmol) と NaBH<sub>4</sub> (2.2 mg, 0.0586 mmol) を加えて 30 分間攪拌した。アセトンを加えて反応を止め、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後濃縮して、得られた粗物質をプレパラティブ TLC (1:2 hexanes/EtOAc) で精製を行うことにより 白色固体物質 **101a** (4.2 mg, 3 steps 51%) を得た。

[α]<sub>D</sub><sup>27</sup> -145.2 (*c* 0.1, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 3445, 2930, 2360, 2340, 1735, 1697, 1643, 1584, 1373, 1250, 1041 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.04 (s, 1H, Py), 8.71 (s, 1H, Py), 8.20 (m, 1H, Py), 7.50 (m, 1H, Py), 6.50 (d, 1H, CH=C, *J* = 4.8 Hz), 5.05 (d, 1H, CHOH, *J* = 4.0 Hz), 4.94 (m, 1H, CHOAc), 4.19 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OAc), 3.97 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OAc), 2.29 (m, 1H, CH(CH<sub>2</sub>OAc)<sub>2</sub>), 2.16 (m, 3H, CH<sub>3</sub>C=O), 2.12 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CHOAc), 2.08 (m, 1H, CHC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.08 (m, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>C=O), 1.97 (m, 1H, CHCHOH), 1.58 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO) 1.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CCH<sub>3</sub>), 1.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 211.2, 157.7, 155.4, 154.3, 154.0, 153.4, 152.2, 136.0, 121.1, 113.7, 111.3, 69.6, 68.3, 60.0, 56.6, 42.2, 37.6, 33.6, 33.5, 33.4, 33.2, 21.8, 18.3, 18.1, 18.0, 16.3, 12.2, 12.0; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd for C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>NNaO<sub>10</sub> 580.2159 (*M*+Na<sup>+</sup>), found 580.2137 (*M*+Na<sup>+</sup>).

**(5a*S*,6*S*,8*S*,9a*S*,10*R*)-10-Hydroxy-5a,9,9-trimethyl-1-oxo-3-(pyridin-3-yl)-8-(2-(*o*-tolyl)-1,3-dioxan-5-yl)-1,5a,6,7,8,9,9a,10-octahydropyrano[4,3-*b*]chromen-6-yl-4-cyanobenzoate (101b)**



化合物 **121** (33.2 mg, 0.043 mmol) の MeOH (0.5 mL) 溶液に 0 °C で AcCl (61  $\mu$ L, 0.860 mmol) を加えて 1 時間攪拌した後、濃縮した。

窒素雰囲気下 0 °C で、得られた残渣の DMF (0.5 mL) 溶液に *o*-tolualdehyde (25  $\mu$ L, 0.215 mmol) と触媒量の PPTS を加えて室温で 2 時間攪拌した。水を加えて反応を止め、EtOAc を加えて有機層を水で洗浄した。その後合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後濃縮した。

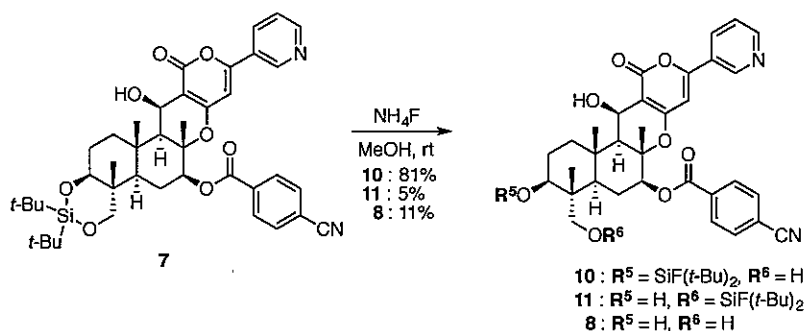
窒素雰囲気下室温で、得られた残渣の DMF (0.5 mL) 溶液に EDCI (6.9 mg, 0.0359 mmol) と触媒量の DMAP 及び *p*-CNBzOH (4.4 mg, 0.0300 mmol) を加えて室温で 14 時間 30 分攪拌した。H<sub>2</sub>O を加えて反応を止め、EtOAc を加えて有機層を 0.1N HCl、NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液で洗浄した。得られた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後濃縮した。

得られた残渣の MeOH (0.5 mL) 溶液に 0 °C で、CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O (9.7 mg, 0.0259 mmol) と NaBH<sub>4</sub> (1.0 mg, 0.0259 mmol) を加えて 30 分間攪拌した。アセトンを加えて反応を止め、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後濃縮して、得られた粗物質をプレパラティブ TLC (20:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) で精製を行うことにより 白色固体物質 **101b** (7.0 mg, 4 steps 25%) を得た。

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>27</sup> -105.6 (*c* 0.1, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 3448, 2360, 2341, 1643, 1277, 1086 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  9.08 (bs, 1H, Py), 8.69 (s, 1H, Py), 8.31 (d, 1H, Py, *J* = 8.0 Hz), 8.23 (d, 2H, *p*-CNBz, *J* = 8.0 Hz), 7.90 (d, 2H, *p*-CNBz, *J* = 8.8 Hz), 7.58 (bs, 1H, Py), 7.48 (dd, 1H, Ph, *J* = 1.6, 7.6 Hz), 7.19-7.08 (m, 3H, Ph), 6.77 (s, 1H, CH=C), 5.55 (s, 1H, PhCHOCH<sub>2</sub>), 5.22 (dd, 1H, CHOp-CNBz, *J* = 4.8, 12.0 Hz), 5.04 (d, 1H, CH(OH)CH, *J* = 3.6 Hz), 4.27-4.23 (m, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>OCHPh), 4.00-3.96 (m, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>OCHPh), 3.81 (dd, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>OCHPh, *J* = 11.2, 18.8 Hz), 3.78 (dd, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>OCHPh, *J* = 11.2, 18.8 Hz), 2.42-2.32 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>OCHPh), 2.31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>Ph), 2.12-2.06 (m, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>CHOp-CNBz), 1.86 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CCHOp-CNBz), 1.80 (dd, 1H, 1/2 CH<sub>2</sub>CHOp-CNBz, *J* = 13.2, 25.6 Hz), 1.71 (d, 1H, CHCH(OH), *J* = 3.6 Hz), 1.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CCH<sub>3</sub>), 1.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CCH<sub>3</sub>), 1.27-1.22 (m, 1H, CHC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  164.3, 163.6, 161.7, 135.9, 135.7, 133.9, 132.6, 130.5, 130.4, 129.0, 126.1, 125.7, 117.9, 117.0, 103.8, 100.0, 82.9, 79.0, 72.0, 70.7, 60.5, 52.6, 45.7, 39.4, 32.8, 32.0, 29.8, 29.7, 29.5, 27.3, 27.2, 22.8, 19.0, 18.8, 16.0, 14.2; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd for C<sub>39</sub>H<sub>39</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> 663.2706 (MH<sup>+</sup>), found 663.2713 (MH<sup>+</sup>).

## 第4章 フッ化アンモニウムを用いたシリレンアセタールの位置選択的脱モノシリル化反応の一般性検討

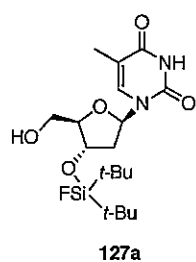
General procedure for the regioselective mono-deprotection of di-*tert*-butylsilylene acetals. (Table 9, entry 9)



化合物 **7** (539 mg, 0.742 mmol) の MeOH (8.0 mL) 溶液に  $\text{NH}_4\text{F}$  (275 mg, 7.42 mmol) を加え、室温下 3 時間攪拌した。反応液を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出し、有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後ろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (MeOH in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  0.5-8%) で精製を行うことにより、白色非晶質 **10** (448 mg, 81%) 及び白色非晶質 **11** (28.0 mg, 5%) 及び白色固体 **8** (48.0 mg, 11%) を得た。

Characterization data for the other products obtained by the regioselective mono-deprotection reaction.

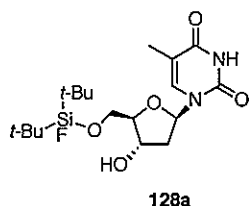
### 3'-*O*-Di-*tert*-butylfluorosilylthymidine (**127a**)



$[\alpha]_D^{27} +10.8$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr): 3429, 3191, 3059, 2941, 1692, 835  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.21 (br s, 1H, NH), 7.43 (d, 1H, H-5,  $J = 1.2$  Hz), 6.19 (t, 1H, H-1',  $J = 6.8$  Hz), 4.80-4.77 (m, 1H, H-4'), 4.03 (dd, 1H, H-3',  $J = 2.8, 5.6$  Hz), 3.92 (dd, 1H, H-5'a,  $J = 2.4, 12.0$  Hz), 3.80 (dd, 1H, H-5'b,  $J = 3.2, 12.0$  Hz), 2.42-2.30 (m, 2H, H-2'), 1.89 (d, 3H, 5-Me,  $J = 1.2$  Hz), 1.03 (s, 18H, *t*-Bu x 2);  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.0, 150.4, 136.8, 111.1, 87.4, 86.5, 72.9, 62.0, 40.3, 26.8, 20.1 (d,  $J = 7.4$  Hz), 20.0 (d,  $J = 7.4$  Hz), 12.5;  $^{19}\text{F}$ -NMR (377 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -162.4; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{FN}_2\text{O}_5\text{SiNa}$  425.1884 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), found 425.1891 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

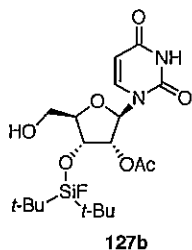
### 5'-*O*-Di-*tert*-butylfluorosilylthymidine (**128a**)

$[\alpha]_D^{27} +15.8$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr): 3415, 2938, 2862, 2360, 1693, 836  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.00 (br s, 1H, NH), 7.39 (d, 1H, H-5,  $J = 1.2$  Hz), 6.33 (dd, 1H, H-1',  $J = 6.0, 8.4$  Hz),



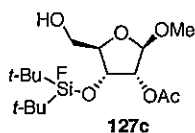
4.53–4.50 (m, 1H, H-4'), 4.10 (d, 2H, H-5',  $J = 3.6$  Hz), 4.06 (dd, 1H, H-3',  $J = 3.2, 6.0$  Hz), 2.42 (ddd, 1H, H-2'a,  $J = 3.2, 6.0, 13.6$  Hz), 2.33 (br s, 1H, OH), 2.07 (ddd, 1H, H-2'b,  $J = 3.2, 8.4, 13.6$  Hz), 1.91 (d, 3H, 5-Me,  $J = 1.2$  Hz), 1.07 (s, 18H, *t*-Bu x 2);  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.8, 150.4, 135.1, 111.2, 86.8, 84.8, 71.7, 64.3, 40.8, 29.7, 27.0, 26.9, 20.5 (d,  $J = 14.9$  Hz), 20.2 (d,  $J = 14.9$  Hz), 12.4;  $^{19}\text{F}$ -NMR (377 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -162.7; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{FN}_2\text{O}_5\text{SiNa}$  425.1884 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), found 425.1888 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

### 2'-*O*-Acethyl-3'-*O*-di-*tert*-butylfluorosilyluridine (127b)



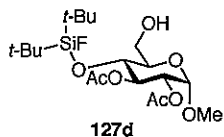
$[\alpha]_{\text{D}}^{27} +17.3$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr): 3455, 2943, 2866, 2361, 1743, 1693, 835  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.64 (d, 1H, H-6,  $J = 8.4$  Hz), 5.95 (d, 1H, H-1',  $J = 5.6$  Hz), 5.75 (d, 1H, H-5,  $J = 8.4$  Hz), 5.40 (t, 1H, H-2,  $J = 5.6$  Hz), 4.87 (dd, 1H, H-4',  $J = 2.0, 3.2$  Hz), 4.18 (dd, 1H, H-3',  $J = 2.0, 5.6$  Hz), 3.98 (dd, 1H, H-5'a,  $J = 3.2, 12.0$  Hz), 3.85 (dd, 1H, H-5'b,  $J = 2.0, 12.0$  Hz), 2.12 (s, 3H, Ac), 1.07 (s, 9H, *t*-Bu), 1.02 (s, 9H, *t*-Bu);  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.1, 163.4, 150.3, 141.3, 102.9, 88.4, 86.2, 74.4, 71.4, 61.5, 27.2, 26.7, 20.6, 20.4 (d,  $J = 14.7$  Hz), 20.0 (d,  $J = 14.7$  Hz);  $^{19}\text{F}$ -NMR (377 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -159.7; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{FN}_2\text{O}_7\text{SiNa}$  469.1782 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), found 469.1781 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

### Methyl 2-*O*-acethyl-5-*O*-di-*tert*-butylfluorosilyl- $\beta$ -D-glucofuranoside (127c)



$[\alpha]_{\text{D}}^{27} -27.6$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr): 3487, 1751, 830  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.14 (dd, 1H, H-2,  $J = 0.4, 4.8$  Hz), 4.86 (d, 1H, H-1,  $J = 0.4$  Hz), 4.79 (dd, 1H, H-3,  $J = 4.8, 6.8$  Hz), 4.14–4.11 (m, 1H, H-4), 3.89–3.86 (m, 1H, H-5a), 3.71–3.65 (m, 1H, H-5b), 3.42 (s, 3H, OMe), 2.11 (s, 3H, Ac), 2.02–2.00 (m, 1H, OH), 1.06 (s, 9H, *t*-Bu), 1.01 (s, 9H, *t*-Bu);  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.9, 106.1, 84.1, 76.4, 70.8, 61.9, 55.8, 26.7, 20.8, 20.3 (d,  $J = 14.9$  Hz), 19.9 (d,  $J = 14.9$  Hz);  $^{19}\text{F}$ -NMR (377 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -160.2; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{O}_9\text{Na}$  389.1788, found 389.1787.

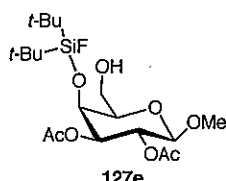
### Methyl 2,3-*O*-diacethyl-4-*O*-di-*tert*-butylfluorosilyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside (127d)



$[\alpha]_{\text{D}}^{27} +119.3$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr): 3597, 1749, 830  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.42 (dd, 1H, H-3,  $J = 9.2, 10.4$  Hz), 4.90 (d, 1H, H-1,  $J = 3.6$  Hz), 4.78 (dd, 1H, H-2,  $J = 3.6, 10.4$  Hz), 4.26 (t, 1H, H-4,  $J = 9.2$  Hz), 3.89–3.86 (m, 2H, H-6), 3.69 (ddd, 1H, H-5,  $J = 3.6, 6.4, 9.2$  Hz), 3.41 (s, 3H, OMe), 2.07 (s, 3H, Ac),

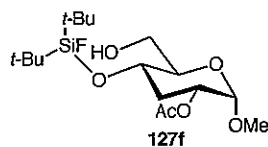
2.06 (s, 3H, Ac), 1.98 (br s, 1H, OH-6), 1.06 (s, 9H, *t*-Bu), 1.01 (s, 9H, *t*-Bu);  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.3, 169.8, 96.6, 77.2, 72.0, 71.6, 71.3, 70.3, 60.6, 55.1, 27.0, 26.8, 20.7, 20.5 (d,  $J = 15.7$  Hz), 19.6 (d,  $J = 15.7$  Hz);  $^{19}\text{F}$ -NMR (377 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -153.1; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{FO}_8\text{SiNa}$  461.1983 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), found 461.1981 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

**Methyl 2,3-*O*-diacethyl-4-*O*-di-*tert*-butylfluorosilyl- $\beta$ -D-galactopyranoside (127e)**



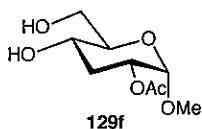
$[\alpha]_{\text{D}}^{27} +20.1$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr): 3684, 1748, 835  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.34 (dd, 1H, H-3,  $J = 8.0, 10.8$  Hz), 4.91 (dd, 1H, H-2,  $J = 2.8, 10.8$  Hz), 4.54 (d, 1H, H-1,  $J = 2.8$  Hz), 4.42 (d, 1H, H-4,  $J = 7.6$  Hz), 3.93 (dd, 1H, H-6a,  $J = 7.6, 11.2$  Hz), 3.79-3.76 (m, 1H, H-6b), 3.63 (dd, 1H, H-5,  $J = 5.6, 7.6$  Hz), 3.50 (s, 3H, OMe), 2.07 (s, 3H, Ac), 2.05 (s, 3H, Ac), 1.09 (s, 9H, *t*-Bu), 1.07 (s, 9H, *t*-Bu);  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.6, 169.5, 101.9, 75.4, 73.3, 69.8, 68.6, 61.6, 56.3, 27.1, 27.0, 20.7 (d,  $J = 8.9$  Hz), 20.5 (d,  $J = 8.9$  Hz);  $^{19}\text{F}$ -NMR (377 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -155.8; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{FO}_8\text{SiNa}$  461.1983 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), found 461.1981 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

**Methyl 3-deoxy-2-*O*-diacethyl-4-*O*-di-*tert*-butylfluorosilyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside (127f)**



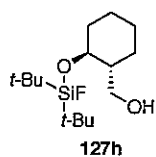
$[\alpha]_{\text{D}}^{27} +119.8$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr): 3685, 1520, 929  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.82-4.77 (m, 2H, H-1, 2), 4.08 (ddd, 1H, H-4,  $J = 4.8, 8.0, 9.6$  Hz), 3.89-3.85 (m, 1H, H-6a), 3.80-3.78 (m, 1H, H-6b), 3.56 (ddd, 1H, H-5,  $J = 2.8, 4.4, 4.8$  Hz), 3.43 (s, 3H, OMe), 2.28-2.24 (m, 1H, H-3a), 2.10 (s, 3H, Ac), 2.07-2.00 (m, 1H, H-3b), 1.07 (s, 9H, *t*-Bu), 1.06 (s, 9H, *t*-Bu);  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.3, 95.9, 72.4, 68.4, 67.0, 61.7, 55.0, 32.8, 26.9, 21.0, 20.4 (d,  $J = 14.9$  Hz), 19.7 (d,  $J = 14.9$  Hz);  $^{19}\text{F}$ -NMR (377 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -159.2; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{FO}_6\text{SiNa}$  403.1928 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), found 403.1936 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

**Methyl 3-deoxy- $\alpha$ -D-glucopyranoside (129f)**



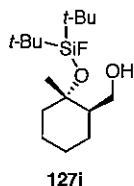
$[\alpha]_{\text{D}}^{27} +123.9$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr): 3450, 1735, 847  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.78-4.72 (m, 2H, H-1, 2), 3.80 (d, 2H, H-6,  $J = 4.0$  Hz), 3.74 (dt, 1H, H-4,  $J = 4.0, 9.6$  Hz), 3.52-3.48 (m, 1H, H-5), 3.39 (s, 3H, OMe), 2.16-2.11 (m, 1H, H-3a), 2.07 (s, 3H, Ac), 1.90 (t, 1H, H-3b,  $J = 12.0$  Hz);  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.6, 96.0, 72.0, 68.9, 65.3, 62.2, 55.0, 32.2, 21.0; FAB-HRMS (*m*-NBA) calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_6\text{Na}$  243.0845 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), found 243.0841 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

**(±)-((1*R*,2*S*)-2-((Di-*tert*-butylfluorosilyl)oxy)cyclohexyl)methanol (127h).**



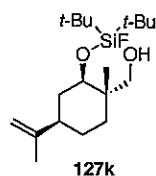
IR (KBr): 3439, 818  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.86 (dd, 1H,  $1/2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $J = 4.5, 10.5$  Hz), 3.72 (d, 1H,  $1/2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $J = 10.5$  Hz), 3.69-3.61 (m, 1H,  $\text{CHOSi}$ ), 2.01-1.94 (m, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{OSi}$ ), 1.76-1.60 (m, 3H,  $1/2\text{CH}_2\text{CHOSi}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHOSi}$ ), 1.51-1.45 (m, 1H,  $1/2\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{OH}$ ), 1.29-1.19 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHOSi}$ ), 1.05 (s, 9H, *t*-Bu), 0.98 (s, 9H, *t*-Bu);  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  66.4, 47.4, 35.6, 29.7, 27.7, 27.1, 27.0, 26.9, 25.1, 24.6, 20.5 (d,  $J = 15.6$  Hz), 19.8 (d,  $J = 15.6$  Hz);  $^{19}\text{F}$ -NMR (377 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -158.3; FAB-HRMS (*m*-NBA) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{32}\text{FO}_2\text{Si}$  291.2156 ( $\text{MH}^+$ ), found 291.2145 ( $\text{MH}^+$ ).

**((1*R*,2*S*)-2-((Di-*tert*-butylfluorosilyl)oxy)-2-methylcyclohexyl)methanol (127i)**



IR (KBr): 3504, 929  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.86 (dd, 1H,  $1/2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $J = 10.8, 7.2$  Hz), 3.42 (dd, 1H,  $1/2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $J = 10.8, 5.6$  Hz), 1.91-1.79 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{OH}$ ,  $1/2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{OSi}$ ), 1.70-1.63 (m, 4H,  $1/2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{OSi}$ ,  $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{OH}$ ,  $1/2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{OSi}$ ), 1.36 (s, 3H, Me), 1.28-1.21 (m, 3H,  $1/2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{OSi}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{OH}$ ), 1.04 (s, 9H, *t*-Bu), 1.02 (s, 9H, *t*-Bu);  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  80.4, 77.2, 65.1, 49.3, 42.3, 27.4, 27.0, 26.6, 25.2, 24.0, 21.8, 20.0 (d,  $J = 13.9$  Hz);  $^{19}\text{F}$ -NMR (377 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -154.1; EI-HRMS calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{FO}_2\text{Si}$  304.2234 ( $\text{M}^+$ ), found 304.2231 ( $\text{M}^+$ ).

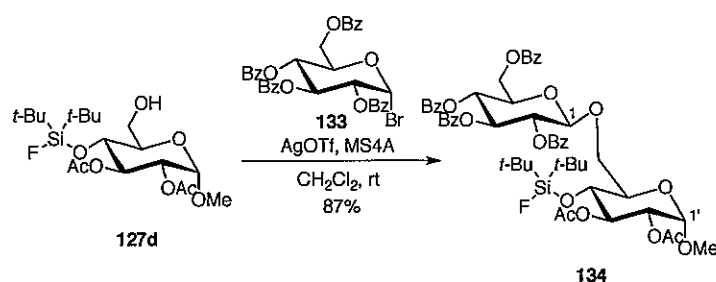
**((1*S*,2*R*,4*R*)-2-((Di-*tert*-butylfluorosilyl)oxy)-1-methyl-4-(prop-1-en-2-yl)cyclohexyl)methanol (127k)**



$[\alpha]_D^{27} +20.4$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr): 3462, 3020, 2938, 2862, 829  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.86 (dd, 1H,  $1/2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $J = 7.2, 10.8$  Hz), 3.42 (dd, 1H,  $1/2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $J = 5.6, 10.8$  Hz), 1.91-1.79 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{OH}$ ,  $1/2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{OSi}$ ), 1.70-1.63 (m, 4H,  $1/2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{OSi}$ ,  $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{OH}$ ,  $1/2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{OSi}$ ), 1.36 (s, 3H, Me), 1.28-1.21 (m, 3H,  $1/2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{OSi}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{OH}$ ), 1.04 (s, 9H, *t*-Bu), 1.02 (s, 9H, *t*-Bu);  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  80.4, 77.2, 65.1, 49.3, 42.3, 27.4, 27.0, 26.6, 25.2, 24.0, 21.8, 20.0 (d,  $J = 13.9$  Hz);  $^{19}\text{F}$ -NMR (377 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -154.1; EI-HRMS calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{FO}_2\text{Si}$  304.2234 ( $\text{M}^+$ ), found 304.2231 ( $\text{M}^+$ ).



## Disaccharide 134

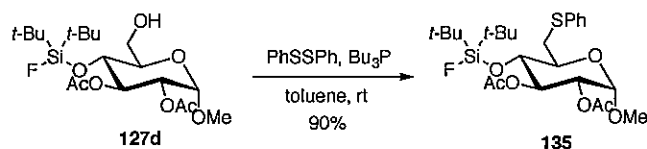


窒素雰囲気下、化合物 **127d** (33.6 mg, 0.182 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL) 溶液に活性化した MS4A (20 mg)、**133** (72.5 mg, 0.110 mmol) と AgOTf (28.3 mg, 0.110 mmol) を加え、室温で 30 分攪拌した。反応液をセライト濾過後、ろ液に EtOAc を加え希釈した後、有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液をろ過後、ろ液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。得られた粗物質を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2:1 hexanes/EtOAc) にて精製し無色油状物質 **134** (88.1 mg, 87%) を得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{27} +64.8$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr): 3065, 3024, 2938, 2863, 1737, 1651, 850  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.03-7.81 (m, 8H, Bz), 7.58-7.26 (m, 12H, Bz), 5.91 (t, 1H, H-3,  $J = 9.6$  Hz), 5.69 (t, 1H, H-4,  $J = 9.6$  Hz), 5.58 (dd, 1H, H-2,  $J = 7.6, 9.6$  Hz), 5.33 (dd, 1H, H-2',  $J = 9.6, 10.0$  Hz), 4.97 (d, 1H, H-1,  $J = 7.6$  Hz), 4.70 (dd, 1H, H-1',  $J = 3.2, 10.0$  Hz), 4.64-4.60 (m, 2H, H-6a, 6'a), 4.51 (dd, 1H, H-6b,  $J = 5.2, 10.0$  Hz), 4.30 (dd, 1H, H-6'b,  $J = 1.6, 10.4$  Hz), 4.22-4.17 (m, 1H, H-5), 3.96 (t, 1H, H-3',  $J = 9.6$  Hz), 3.83 (ddd, 1H, H-5',  $J = 1.2, 7.2, 8.4$  Hz), 3.72 (dd, 1H, H-4',  $J = 7.2, 9.6$  Hz), 3.11 (s, 3H, OMe), 2.02 (s, 3H, Ac), 2.00 (s, 3H, Ac), 0.94 (s, 9H, *t*-Bu), 0.92 (s, 9H, *t*-Bu);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.3, 169.9, 166.1, 165.8, 165.2, 165.0, 133.4, 133.2, 133.2, 133.1, 133.1, 129.9, 129.8, 129.8, 129.8, 129.7, 129.7, 129.6, 129.5, 129.3, 128.7, 128.4, 128.4, 128.4, 128.3, 128.3, 101.3, 96.2, 72.8, 72.3, 71.8, 71.5, 71.2, 70.7, 69.6, 68.6, 63.2, 54.8, 27.1, 26.7, 20.9, 20.8, 20.7, 20.0 (d,  $J = 15.6$  Hz), 19.5 (d,  $J = 15.6$  Hz);  $^{19}\text{F-NMR}$  (377 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -153.0; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd for  $\text{C}_{53}\text{H}_{61}\text{FO}_{17}\text{SiNa}$  1039.3560 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), found: 1039.3552 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

## Methyl

### 6-deoxy-2,3-O-diacethyl-4-O-di-*tert*-butylfluorosilyl-6-phenylsuleny- $\alpha$ -D-glucopyranoside (**135**)

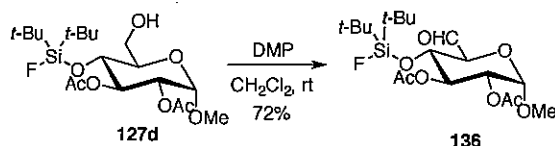


窒素雰囲気下、化合物 **127d** (86.3 mg, 0.197 mmol) の toluene (2.0 mL) 溶液に PhSSPh (150 mg, 0.689 mmol)、 $\text{Bu}_3\text{P}$  (170  $\mu\text{L}$ , 0.689 mmol) を加え、室温で 2.5 時間攪拌した。MeOH を加え反応を停止し、反応液に EtOAc を加え希釈した後、有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液をろ過後、ろ液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。得られた粗物質を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (8:1 hexanes/EtOAc) にて精製

し白色非晶質 **135** (98.3 mg, 90%) を得た。

$[\alpha]_D^{27} +140.1$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr): 2936, 2862, 2360, 2341, 1753, 830  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37 (d, 2H, SPh,  $J = 4.8$  Hz), 7.29-7.25 (m, 2H, SPh), 7.21-7.16 (m, 1H, SPh), 5.36 (dd, 1H, H-3,  $J = 9.2, 10.4$  Hz), 4.86 (d, 1H, H-1,  $J = 4.0$  Hz), 4.80 (dd, 1H, H-2,  $J = 4.0, 10.4$  Hz), 4.07 (t, 1H, H-4,  $J = 9.2$  Hz), 3.87 (ddd, 1H, H-5,  $J = 2.0, 9.2, 13.6$  Hz), 3.55 (dd, 1H, H-6a,  $J = 2.0, 13.6$  Hz), 3.41 (s, 3H, OMe), 3.02 (dd, 1H, H-6b,  $J = 9.2, 13.6$  Hz), 2.06 (s, 3H, Ac), 2.05 (s, 3H, Ac), 1.04 (s, 9H, *t*-Bu), 0.98 (s, 9H, *t*-Bu);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.4, 170.0, 136.2, 129.3, 128.9, 126.2, 96.5, 74.4, 72.1, 71.4, 70.5, 55.3, 35.8, 27.3, 26.9, 20.9, 20.8, 20.3 (d,  $J = 15.6$  Hz), 19.9 (d,  $J = 15.6$  Hz);  $^{19}\text{F-NMR}$  (377 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -151.7; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{FO}_7\text{SSiNa}$  553.2077 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), found: 553.2062 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

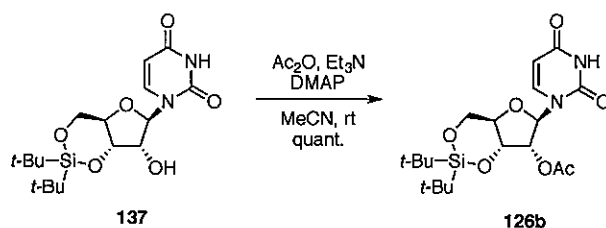
#### Methyl 6-deoxy-2,3-*O*-diacetyl-4-*O*-di-*tert*-butylfluorosilyl-6-formyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside (**136**)



窒素雰囲気下、化合物 **127d** (43.9 mg, 0.100 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) 溶液に DMP (84.8 mg, 0.200 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aq. を加え反応を停止し、反応液に EtOAc を加え希釈した後、有機層を NaHCO<sub>3</sub> aq.、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液をろ過後、ろ液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。得られた粗物質を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2:1 hexanes/EtOAc) にて精製し無色油状物質 **136** (31.4 mg, 72%) を得た。

$[\alpha]_D^{27} +69.8$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr): 3020, 2938, 1751, 754  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.79 (d, 1H, CHO,  $J = 1.6$  Hz), 5.46 (dd, 1H, H-5,  $J = 1.6, 10.0$  Hz), 4.97 (d, 1H, H-1,  $J = 3.6$  Hz), 4.79 (dd, 1H, H-2,  $J = 3.6, 10.4$  Hz), 4.32 (dd, 1H, H-3,  $J = 9.2, 10.4$  Hz), 4.15 (dd, 1H, H-4,  $J = 9.2, 10.0$  Hz), 3.37 (s, 3H, OMe), 2.06 (s, 6H, Acx2), 1.03 (s, 9H, *t*-Bu), 1.00 (s, 9H, *t*-Bu);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  196.4, 170.6, 170.2, 97.4, 97.3, 75.1, 72.0, 71.4, 70.9, 56.2, 27.4, 26.9, 21.0, 20.9, 20.6 (d,  $J = 15.5$  Hz), 20.1 (d,  $J = 15.5$  Hz);  $^{19}\text{F-NMR}$  (377 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -152.8; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{FO}_8\text{SSiNa}$  459.1826 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), found 459.1831 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

#### 2'-*O*-Acethyl-3',5'-*O*-di-*tert*-butylsilanne-uridine (**126b**)

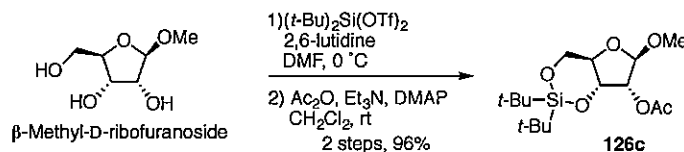


化合物 **137**<sup>108)</sup> (200 mg, 0.520 mmol) の  $\text{CH}_3\text{CN}$  (6.0 mL) 溶液に Et<sub>3</sub>N (0.217 mL, 1.56 mmol)、

DMAP (6.4 mg, 0.0520 mmol) 及び  $\text{Ac}_2\text{O}$  (74  $\mu\text{L}$ , 0.780 mmol) を加えて 0 °C で 1 時間攪拌した。MeOH を加えて反応を止め、EtOAc で希釈した後合わせた有機層を水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後濃縮した。得られた粗物質を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (MeOH in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1%) にて精製し白色非晶質 **126b** (220 mg, quant.) を得た。

$[\alpha]_D^{27} +16.9$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr): 3211, 2930, 2859, 1700, 1228  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.29 (br s, 1H, NH), 7.18 (d, 1H, H-6,  $J = 8.4$  Hz), 5.78 (d, 1H, H-5,  $J = 8.4$  Hz), 5.72 (d, 1H, H-1',  $J = 1.2$  Hz), 5.46 (dd, 1H, H-2'  $J = 1.2, 5.6$  Hz), 4.46 (dd, 1H, H-4',  $J = 8.4, 4.0$  Hz), 4.21 (dd, 1H, H-3',  $J = 8.4, 5.6$  Hz), 4.04-3.93 (m, 2H, H-5'), 2.17 (s, 3H, Ac), 1.06 (s, 9H, *t*-Bu), 1.02 (s, 9H, *t*-Bu);  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.3, 163.5, 149.8, 140.5, 103.1, 91.2, 75.0, 74.8, 74.2, 66.9, 27.2, 26.9, 22.6, 20.6, 20.2; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7\text{SiNa}$  449.1720 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), found 449.1718 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

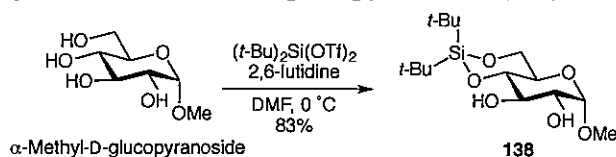
#### Methyl 2-*O*-acethyl-3,5-*O*-di-*tert*-butylfluorosilanane- $\beta$ -D-ribofuranoside (**126c**)



窒素雰囲気下、 $\beta$ -methyl-D-ribofuranoside (328 mg, 2.00 mmol) の DMF (20.0 mL) 溶液に 2,6-lutidine (1.02 mL, 8.80 mmol)、 $(t\text{-Bu})_2\text{Si(OTf)}_2$  (802  $\mu\text{L}$ , 2.20 mmol) を加え、0 °C で 15 分攪拌した。MeOH を加え反応を停止し、反応液に EtOAc を加え希釈した後、有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶液をろ過後、濃縮した。得られた残渣の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20.0 mL) 溶液に  $\text{Et}_3\text{N}$  (834  $\mu\text{L}$ , 6.00 mmol)、DMAP (24.4 mg, 0.200 mmol) 及び  $\text{Ac}_2\text{O}$  (282  $\mu\text{L}$ , 3.00 mmol) を加えて 0 °C で 1 時間攪拌した。MeOH を加えて反応を止め、EtOAc で希釈した後合わせた有機層を水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後濃縮した。得られた粗物質を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20:1 hexanes/EtOAc) にて精製し白色非晶質 **126c** (665 mg, 2 steps, 96%) を得た。

$[\alpha]_D^{27} -102.2$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr): 1752, 1218  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.15 (d, 1H,  $J = 4.4$  Hz), 4.84 (s, 1H), 4.38 (dd, 1H,  $J = 4.8, 8.8$  Hz), 4.15 (dd, 1H,  $J = 4.4, 9.2$  Hz), 4.01 (ddd, 1H,  $J = 4.4, 8.8, 9.2$  Hz), 3.91 (dd, 1H,  $J = 8.8, 9.2$  Hz), 3.38 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.03 (s, 9H), 1.00 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.4, 107.1, 75.1, 75.0, 74.4, 68.3, 55.7, 27.2, 27.0, 22.5, 20.7, 20.2; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{SiNa}$  369.1709 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), found 369.1709 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

#### Methyl 4,6-*O*-di-*tert*-butylfluorosilanane- $\alpha$ -D-glucopyranoside (**138**)

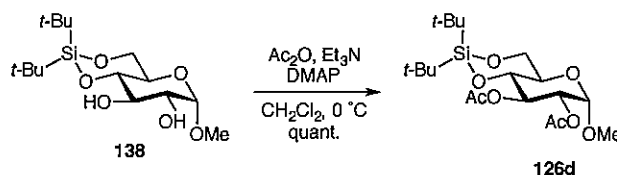


窒素雰囲気下、 $\alpha$ -methyl-D-glucopyranoside (389 mg, 2.00 mmol) の DMF (20.0 mL) 溶液に

2,6-lutidine (699  $\mu$ L, 6.00 mmol)、(*t*-Bu)<sub>2</sub>Si(OTf)<sub>2</sub> (875  $\mu$ L, 2.40 mmol) を加え、0 °C で 1 時間攪拌した。MeOH を加え反応を停止し、反応液に EtOAc を加え希釈した後、有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶液をろ過後、濃縮した。得られた粗物質を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (MeOH in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2%) にて精製し白色非晶質 **138** (551 mg, 83%) を得た。

$[\alpha]_D^{27} +63.4$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr): 3424, 1193 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.72 (d, 1H, H-1, *J* = 3.6 Hz), 4.10 (dd, 1H, H-5, *J* = 5.2, 12.8 Hz), 3.86 (t, 1H, H-3, *J* = 12.8 Hz), 3.71-3.60 (m, 4H, H-3, 4, 6), 3.43 (s, 3H, OMe), 1.05 (s, 18H, *t*-Bu $\times$ 2); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  99.7, 77.3, 74.8, 72.3, 66.7, 66.3, 55.9, 27.7, 27.5, 27.2, 22.9, 20.1; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub>SiNa 357.1709 (*M*+Na<sup>+</sup>), found 357.1716 (*M*+Na<sup>+</sup>).

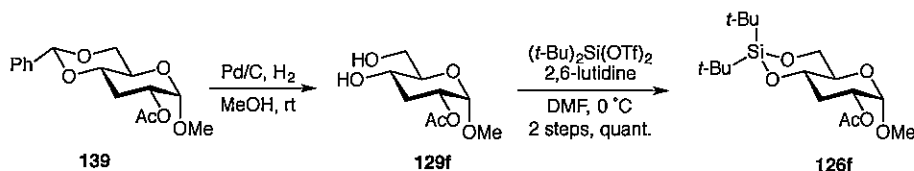
#### Methyl 2,3-diacetyl-4,6-*O*-di-*tert*-butylfluorosilanane- $\alpha$ -D-glucopyranoside (**126d**)



窒素雰囲気下、化合物 **138** (95.7 mg, 0.286 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.0 mL) 溶液に Et<sub>3</sub>N (239  $\mu$ L, 1.72 mmol)、DMAP (3.5 mg, 0.0286 mmol) 及び Ac<sub>2</sub>O (108  $\mu$ L, 1.15 mmol) を加えて 0 °C で 1 時間攪拌した。MeOH を加えて反応を止め、EtOAc で希釈した後合わせた有機層を水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後濃縮した。得られた粗物質を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10:1 hexanes/EtOAc) にて精製し白色非晶質 **126d** (119 mg, quant.) を得た。

$[\alpha]_D^{27} +72.3$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr): 1751, 1236 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.41-5.23 (m, 1H, H-3), 4.87 (d, 1H, H-1, *J* = 4.2 Hz), 4.81 (dd, 1H, H-2, *J* = 4.2, 10.2 Hz), 4.12 (dd, 1H, H-4, *J* = 3.3, 8.7 Hz), 3.92-3.79 (m, 3H, H-5, 6), 3.34 (s, 3H, OMe), 2.08 (s, 3H, Ac), 2.06 (s, 3H, Ac), 1.02 (s, 9H, *t*-Bu), 0.97 (s, 9H, *t*-Bu); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.7, 170.1, 97.5, 75.6, 71.9, 71.3, 66.7, 66.4, 55.7, 31.1, 27.6, 27.1, 22.9, 21.0, 20.1; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd for C<sub>19</sub>H<sub>34</sub>O<sub>8</sub>SiNa 441.1913 (*M*+Na<sup>+</sup>), found 441.1916 (*M*+Na<sup>+</sup>).

#### Methyl 3-deoxy-2-*O*-diacetyl-4-*O*-di-*tert*-butylfluorosilyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside (**126f**)

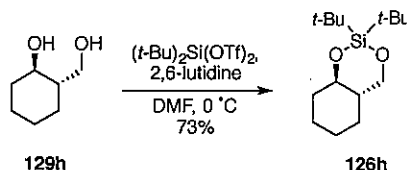


化合物 **139** <sup>109)</sup> (780 mg, 2.53 mmol) の MeOH (200 mL) 溶液に Pd/C (5%, 300 mg) を加えた後、水素雰囲気下、室温で 40 時間攪拌した。セライト濾過後濃縮し、得られた粗物質の DMF (30.0 mL) 溶液に 2,6-lutidine (1.30 mL, 11.1 mmol)、(*t*-Bu)<sub>2</sub>Si(OTf)<sub>2</sub> (1.02 mL, 2.78 mmol) を加え、

0 °C で 5 分攪拌した。MeOH を加え反応を停止し、反応液に EtOAc を加え希釈した後、有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶液をろ過後、濃縮した。得られた粗物質を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30:1 hexanes/EtOAc) にて精製し白色非晶質 **126f** (908 mg, 2 steps, quant.) を得た。

$[\alpha]_D^{27} +101.4$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr): 3019, 2329, 1739, 1220, 1054, 772  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.83 (ddd, 1H, H-2,  $J = 3.6, 4.8, 11.4$  Hz), 4.74 (d, 1H, H-1,  $J = 3.6$  Hz), 4.08 (dd, 1H, H-4,  $J = 4.8, 9.9$  Hz), 3.90-3.82 (m, 1H, H-6a), 3.83 (t, 1H, H-3a,  $J = 9.9$  Hz), 3.66 (ddd, 1H, H-6b,  $J = 4.8, 9.0, 9.9$  Hz), 3.44 (s, 3H, OMe), 2.22 (ddd, 1H, H-5,  $J = 4.8, 9.0, 9.3$  Hz), 2.11 (s, 3H, Ac), 1.91 (q, 1H, H-3b,  $J = 11.4$  Hz), 1.06 (s, 9H, *t*-Bu), 1.01 (s, 9H, *t*-Bu);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.1, 96.3, 71.9, 68.7, 67.6, 66.8, 55.0, 32.7, 27.3, 27.0, 22.6, 20.9, 19.8; ESI-HRMS (TFA-Na) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{SiNa}$  383.1866 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), found 383.1872 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

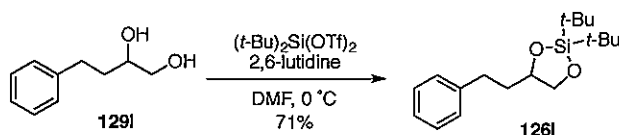
#### (±)-2,2-Di-*tert*-butylhexahydro-4*H*-benzo[*d*][1,3,2]dioxasiline (**126h**)



窒素雰囲気下、化合物 **129h** <sup>110)</sup> (357 mg, 3.00 mmol) の DMF (30.0 mL) 溶液に 2,6-lutidine (1.07 mL, 6.00 mmol)、(*t*-Bu)<sub>2</sub>Si(OTf)<sub>2</sub> (1.07 mL, 3.60 mmol) を加え、0 °C で 0.5 時間攪拌した。MeOH を加え反応を停止し、反応液に EtOAc を加え希釈した後、有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶液をろ過後、濃縮した。得られた粗物質を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (25:1 hexanes/EtOAc) にて精製し無色油状物質 **126h** (596 mg, 73%) を得た。

IR (KBr): 1161  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.86 (dd, 1H,  $1/2\text{CH}_2\text{OSi}$ ,  $J = 4.2, 11.1$  Hz), 3.73 (d, 1H,  $1/2\text{CH}_2\text{OSi}$ ,  $J = 11.1$  Hz), 3.69-3.61 (m, 1H,  $\text{CHOSi}$ ), 2.00-1.95 (m, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{OSi}$ ), 1.76-1.45 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CHOSi}$ ,  $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{OSi}$ ), 1.30-1.20 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{OSi}$ ), 1.02 (s, 9H, *t*-Bu), 0.99 (s, 9H, *t*-Bu);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  78.2, 70.2, 45.6, 35.6, 27.7, 27.4, 27.1, 25.4, 24.9, 23.0, 20.0; EI-HRMS calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$  270.2015 ( $\text{M}^+$ ), found 270.2014 ( $\text{M}^+$ ).

#### 2,2-Di-*tert*-butyl-4-phenethyl-1,3,2-dioxasilolane (**126l**)

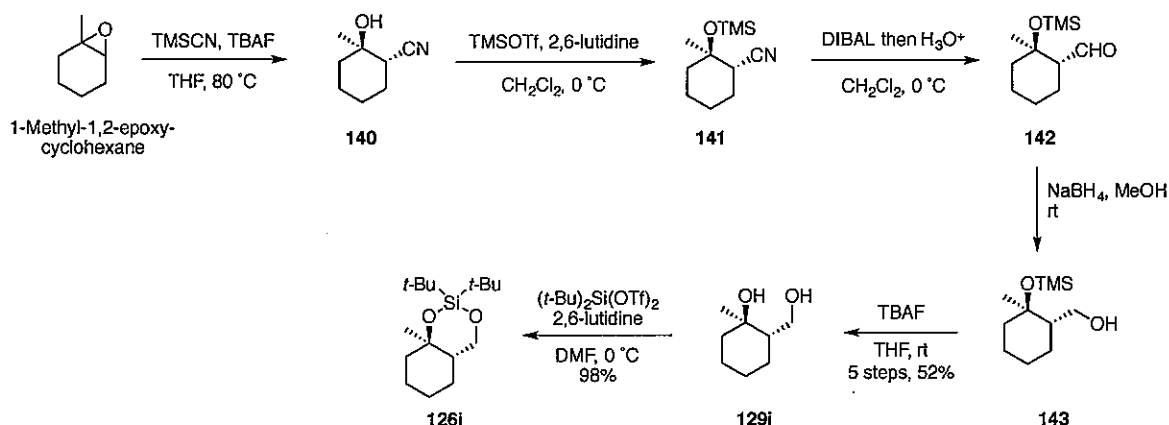


窒素雰囲気下、化合物 **129l** <sup>111)</sup> (179 mg, 1.08 mmol) の DMF (10.0 mL) 溶液に 2,6-lutidine (414  $\mu\text{L}$ , 3.56 mmol)、(*t*-Bu)<sub>2</sub>Si(OTf)<sub>2</sub> (432  $\mu\text{L}$ , 1.19 mmol) を加え、0 °C で 0.5 時間攪拌した。MeOH を加え反応を停止し、反応液に EtOAc を加え希釈した後、有機層を水で洗浄し、無水

硫酸ナトリウムで乾燥し、溶液をろ過後、濃縮した。得られた粗物質を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50:1 hexanes/EtOAc) にて精製し無色油状物質 **126i** (232 mg, 71%) を得た。

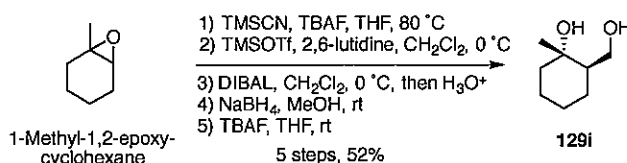
IR (KBr): 3020, 1216  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.31-7.26 (m, 2H, Ph), 7.22-7.19 (m, 3H, Ph), 4.12-4.05 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OSi}$ ), 3.55-3.49 (m, 1H,  $\text{CHOSi}$ ), 2.85-2.78 (m, 1H,  $1/2\text{PhCH}_2$ ), 2.72-2.64 (m, 1H,  $1/2\text{PhCH}_2$ ), 1.93-1.86 (m, 1H,  $1/2\text{PhCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.80-1.73 (m, 1H,  $1/2\text{PhCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.06 (s, 9H, *t*-Bu), 1.05 (s, 9H, *t*-Bu);  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  142.0, 128.6, 128.5, 126.0, 70.4, 37.2, 32.0, 27.3, 27.3, 27.3, 27.2, 27.2, 27.1, 21.3, 20.8; EI-HRMS calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$  306.2015 ( $\text{M}^+$ ), found 306.2014 ( $\text{M}^+$ ).

### Synthesis of **126i**



**Scheme ex-1.** Synthesis of silylene acetal **126i**

### (1*S*,2*R*)-2-(Hydroxymethyl)-1-methylcyclohexan-1-ol (**129i**)



窒素雰囲気下、1-methyl-1,2-epoxycyclohexane (500  $\mu\text{L}$ , 4.15 mmol) の THF (8.0 mL) 溶液に TMSCN (773  $\mu\text{L}$ , 6.22 mmol)、TBAF (1.0 M sol. in THF, 6.22 mL, 6.22 mmol) を加え、80  $^{\circ}\text{C}$  で 72 時間攪拌した。反応液に EtOAc を加え希釈した後、有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶液をろ過後、濃縮した。

窒素雰囲気下、得られた粗物質の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20.0 mL) 溶液に 2,6-lutidine (1.91 mL, 16.6 mmol)、TMSOTf (1.35 mL, 8.29 mmol) を加え、0  $^{\circ}\text{C}$  で 1 時間攪拌した。MeOH を加え反応を停止し、反応液に EtOAc を加え希釈した後、有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液をろ過後、ろ液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。

窒素雰囲気下、得られた粗物質の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20.0 mL) 溶液に DIBAL (1.02 M sol. in hexane, 10.4 mL, 10.4 mmol) を加え、0  $^{\circ}\text{C}$  で 1 時間攪拌した。2 M HCl を加え反応を停止し、反応液

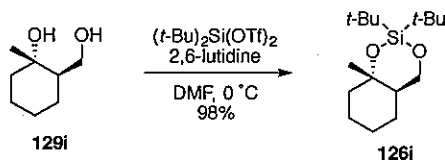
に EtOAc を加え希釈した後、有機層を 2 M HCl、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液をろ過後、ろ液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。

得られた粗物質の MeOH (20.0 mL) 溶液に NaBH<sub>4</sub> (189 mg, 4.97 mmol) を加え、室温で 15 分攪拌した。Acetone を加え反応を停止し、反応液に EtOAc を加え希釈した後、有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶液をろ過後、濃縮した。

得られた粗物質の THF (10.0 mL) 溶液に TBAF (1.0 M sol. in THF, 4.15 mL, 4.15 mmol) を加え、室温で 15 分攪拌した。反応液に EtOAc を加え希釈した後、有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶液をろ過後、濃縮した。得られた粗物質を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1:1 hexanes/EtOAc) にて精製し無色油状物質 **129i** (311 mg, 5 steps, 52%) を得た。

IR (KBr): 3837 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.72 (t, 1H, 1/2CH<sub>2</sub>OH, *J* = 10.4 Hz), 3.55 (dd, 1H, 1/2CH<sub>2</sub>OH, *J* = 10.4, 4.8 Hz), 2.79 (br s, 2H, OH×2), 1.76-1.63 (m, 4H, CHCH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)OH, 1/2CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.50-1.40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)OH), 1.28-1.19 (m, 2H, 1/2CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 1/2CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.23 (s, 3H, Me), 0.95-0.84 (m, 1H, 1/2CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 74.0, 65.3, 47.6, 41.7, 26.3, 25.4, 23.4, 20.3; EI-HRMS calcd for C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> 144.1150 (M<sup>+</sup>), found 144.1155 (M<sup>+</sup>).

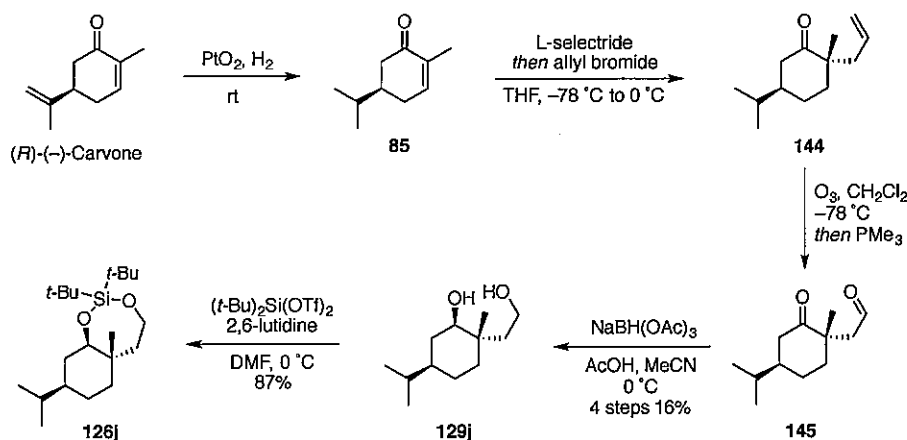
**(4a*R*,8a*S*)-2,2-di-*tert*-butyl-8a-methylhexahydro-4*H*-benzo[*d*][1,3,2]dioxasiline (**126i**)**



窒素雰囲気下、化合物 **129i** (216 mg, 1.50 mmol) の DMF (10.0 mL) 溶液に 2,6-lutidine (0.577 mL, 4.95 mmol)、(t-Bu)<sub>2</sub>Si(OTf)<sub>2</sub> (0.601 mL, 1.65 mmol) を加え、0 °C で 15 分攪拌した。MeOH を加え反応を停止し、反応液に EtOAc を加え希釈した後、有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶液をろ過後、濃縮した。得られた粗物質を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50:1 hexanes/EtOAc) にて精製し無色油状物質 **126i** (417 mg, 98%) を得た。

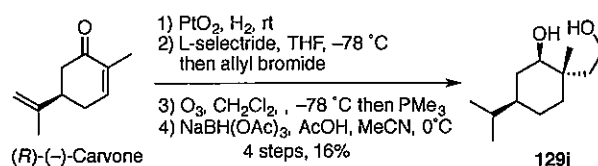
IR (KBr): 1215 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.86 (t, 1H, 1/2CH<sub>2</sub>OSi, *J* = 10.8 Hz), 3.69 (dd, 1H, 1/2CH<sub>2</sub>OSi, *J* = 4.0, 10.8 Hz), 2.04-1.96 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>OSi), 1.76-1.65 (m, 3H, CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)OSi, 1/2CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>OSi), 1.52-1.30 (m, 4H, 1/2CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>OSi, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)OSi, 1/2CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)OSi), 1.28 (s, 3H, Me), 1.02 (s, 9H, *t*-Bu), 1.01 (s, 9H, *t*-Bu), 1.00-0.91 (m, 1H, 1/2CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)OSi); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 75.1, 66.0, 47.9, 41.7, 27.8, 27.7, 25.8, 23.9, 21.1, 20.4, 20.3; FAB-HRMS (*m*-NBA) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>O<sub>2</sub>Si 285.2250 (MH<sup>+</sup>), found 285.2256 (MH<sup>+</sup>).

## Synthesis of 126j



Scheme ex-2. Synthesis of silylene acetal **126j**

### (1*R*,2*S*,5*R*)-2-(2-Hydroxyethyl)-5-isopropyl-2-methylcyclohexan-1-ol (**129j**)



(*R*)-(-)-Carvone (500  $\mu$ L, 3.14 mmol) に  $\text{PtO}_2$  (0.7 mg, 3.14  $\mu$ mol) を加え、水素雰囲気下 7 時間激しく攪拌した。その後セライトろ過を行い、ろ液を減圧下濃縮した。

アルゴン雰囲気下、粗物質の THF (5.0 mL) 溶液に L-selectride (1.0 M sol. in THF, 3.46 mL, 3.45 mmol) を滴下した後、 $-78^\circ\text{C}$  で 1 時間攪拌した。その後 allyl bromide (380  $\mu$ L, 4.40 mmol) を加え、 $0^\circ\text{C}$  で 1 時間攪拌した。 $\text{NH}_4\text{Cl}$  aq. を加えて反応を止め、反応液に EtOAc を加え希釈した後、有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶液をろ過後、濃縮した。濃縮後、得られた粗物質を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (75:1 hexanes/EtOAc) で粗精製を行うことにより生成物を含む画分を濃縮した。

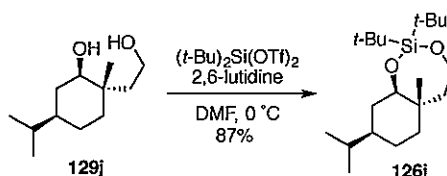
$-78^\circ\text{C}$  下、得られた粗物質の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7.5 mL) 溶液に  $\text{O}_3$  を 30 分バブリングした。その後、 $\text{PMe}_3$  (1.0 M sol. in toluene, 1.50 mL, 1.50 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に EtOAc を加え希釈した後、有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。反応液を濃縮後、得られた粗物質を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10:1 hexanes/EtOAc) で粗精製を行うことにより生成物を含む画分を濃縮した。

得られた粗物質の AcOH (2.0 mL) / MeCN (7.0 mL) 溶液に  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (742 mg, 3.52 mmol) を加え、 $0^\circ\text{C}$  で 4 時間攪拌した。 $\text{NaHCO}_3$  aq. を加え反応を停止し、反応液に EtOAc を加え希釈した後、有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液をろ過後、ろ液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。濃縮後、得られた粗物質を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1:1 hexanes/EtOAc) にて精製し無色油状物質 **129j** (100 mg, 4 steps, 16%) を得た。



$[\alpha]_D^{27} +9.2$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr):  $3446\text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.69 (dd, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $J = 7.6, 14.0$  Hz), 3.53 (dd, 1H,  $\text{CHOH}$ ,  $J = 3.6, 7.6$  Hz), 2.76 (br s, 2H, OH x 2), 1.69-1.65 (m, 1H,  $\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.64-1.45 (m, 5H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CHOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 1.38-1.29 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.30 (s, 3H, Me), 0.89 (d, 3H,  $1/2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $J = 6.8$  Hz), 0.86 (d, 3H,  $1/2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $J = 6.8$  Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  73.1, 58.9, 43.1, 38.9, 36.9, 32.8, 32.3, 23.7, 20.5, 20.4, 19.9, 14.6; FAB-HRMS ( $m$ -NBA) calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{O}_2$  201.1855 ( $\text{MH}^+$ ), found 201.1853 ( $\text{MH}^+$ ).

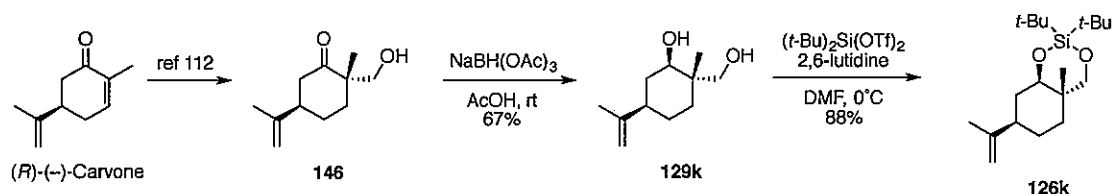
**(5*aS*,8*R*,9*aR*)-2,2-Di-*tert*-butyl-5*a*-methyl-8-(prop-1-en-2-yl)octahydrobenzo[*d*][1,3,2]dioxasilepine (126j)**



窒素雰囲気下、化合物 **129j** (69.2 mg, 0.349 mmol) の DMF (4.0 mL) 溶液に 2,6-lutidine (134  $\mu\text{L}$ , 0.384 mmol)、 $(t\text{-Bu})_2\text{Si}(\text{OTf})_2$  (140  $\mu\text{L}$ , 0.384 mmol) を加え、 $0\text{ }^\circ\text{C}$  で 15 分撹拌した。MeOH を加え反応を停止し、反応液に EtOAc を加え希釈した後、有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶液をろ過後、濃縮した。得られた粗物質を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (80:1 hexanes/EtOAc) にて精製し無色油状物質 **126j** (104 mg, 87%) を得た。

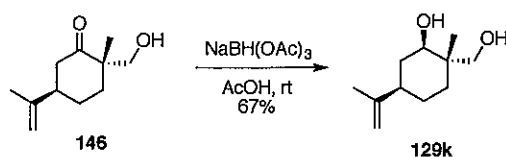
$[\alpha]_D^{27} -24.2$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr):  $1216\text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.09 (t, 1H,  $\text{CHOSi}$ ,  $J = 12.4$  Hz), 3.86 (dd, 1H,  $1/2\text{CH}_2\text{OSi}$ ,  $J = 4.0, 12.0$  Hz), 3.85-3.81 (m, 1H,  $1/2\text{CH}_2\text{OSi}$ ), 1.82 (dt, 1H,  $\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $J = 2.4, 8.8$  Hz), 1.70-1.64 (m, 1H,  $\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.55-1.46 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CHOSi}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSi}$ ), 1.36-1.10 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.04 (s, 18H,  $t\text{-Bu}$  x 2), 0.94 (d, 3H,  $1/2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $J = 8.8$  Hz), 0.93 (s, 3H, Me), 0.86 (d, 3H,  $1/2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $J = 8.8$  Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  74.2, 61.2, 49.4, 41.4, 39.7, 35.0, 32.7, 28.7, 28.2, 26.0, 22.6, 21.6, 21.4, 21.4, 21.1, 14.2; FAB-HRMS ( $m$ -NBA) calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{41}\text{O}_2\text{Si}$  341.2876 ( $\text{MH}^+$ ), found 341.2885 ( $\text{MH}^+$ ).

**Synthesis of 126k**



**Scheme ex-3.** Synthesis of silylene acetal **126k**

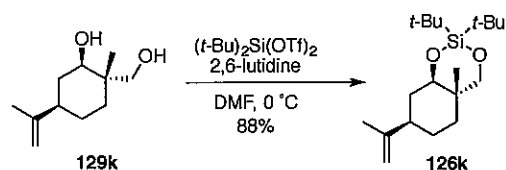
**(1*R*,2*S*,5*R*)-2-(Hydroxymethyl)-2-methyl-5-(prop-1-en-2-yl)cyclohexan-1-ol (129k)**



化合物 **146**<sup>112)</sup> (50.0 mg, 0.274 mmol) の AcOH (2.0 mL) 溶液に NaBH(OAc)<sub>3</sub> (174 mg, 0.822 mmol) を加え、室温で 4 時間攪拌した。NaHCO<sub>3</sub> aq.を加え反応を停止し、反応液に EtOAc を加え希釈した後、有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶液をろ過後、濃縮した。濃縮後、得られた粗物質を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3:2 hexanes/EtOAc) にて精製し無色油状物質 **129k** (33.6 mg, 67%) を得た。

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>27</sup> -2.1 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr): 3462, 3020 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.79 (d, 1H, 1/2CCH<sub>2</sub>, *J* = 0.8 Hz), 4.75 (d, 1H, 1/2CCH<sub>2</sub>, *J* = 0.8 Hz), 3.79 (dd, 1H, CHOH, *J* = 3.6, 7.6 Hz), 3.50 (d, 1H, 1/2CH<sub>2</sub>OH, *J* = 10.8 Hz), 3.43 (d, 1H, 1/2CH<sub>2</sub>OH, *J* = 10.8 Hz), 2.34 (br s, 3H, OH x 2, CHCCH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)), 1.83-1.78 (m, 1H, 1/2CH<sub>2</sub>CHOH), 1.77 (s, 3H, CCH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)), 1.74-1.53 (m, 3H, 1/2CH<sub>2</sub>CHOH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 1.31-1.27 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 1.01 (s, 3H, Me); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  149.0, 147.9, 109.7, 71.8, 39.2, 38.2, 33.1, 29.1, 24.3, 21.8, 17.4; EI-HRMS calcd for C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O 166.1358 (M-H<sub>2</sub>O<sup>+</sup>), found 166.1362 (M-H<sub>2</sub>O<sup>+</sup>).

**(4*aS*,7*R*,8*aR*)-2,2-Di-*tert*-butyl-4*a*-methyl-7-(prop-1-en-2-yl)hexahydro-4*H*-benzo[*d*][1,3,2]dioxasiline (126k)**



窒素雰囲気下、化合物 **129k** (33.6 mg, 0.182 mmol) の DMF (2.0 mL) 溶液に 2,6-lutidine (70  $\mu$ L, 0.601 mmol)、(t-Bu)<sub>2</sub>Si(OTf)<sub>2</sub> (73  $\mu$ L, 0.201 mmol) を加え、0 °C で 15 分攪拌した。MeOH を加え反応を停止し、反応液に EtOAc を加え希釈した後、有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶液をろ過後、濃縮した。得られた粗物質を中性フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (80:1 hexanes/EtOAc) にて精製し無色油状物質 **126k** (51.8 mg, 88%) を得た。

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>27</sup> -11.6 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr): 3020, 1216 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.91 (s, 1H, 1/2CCH<sub>2</sub>), 4.82 (s, 1H, 1/2CCH<sub>2</sub>), 4.13 (dd, 1H, CHOSi, *J* = 4.0, 12.4 Hz), 3.81 (d, 1H, 1/2CH<sub>2</sub>OSi, *J* = 10.4 Hz), 3.54 (d, 1H, 1/2CH<sub>2</sub>OSi, *J* = 10.4 Hz), 2.43 (br s, 1H, CHCCH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)), 1.99-1.94 (m, 1H, 1/2CH<sub>2</sub>CHOSi), 1.76-1.71 (m, 1H, 1/2CH<sub>2</sub>CHOSi), 1.72 (s, 3H, CCH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)), 1.70-1.62 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 1.16 (s, 3H, Me), 1.10-1.05 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 1.07 (s, 9H, *t*-Bu), 1.05 (s, 9H, *t*-Bu); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  146.4, 110.5, 77.5, 74.1, 39.2, 31.6, 30.0, 29.0, 27.8, 27.8, 27.7, 22.7, 22.0, 20.3, 14.7; FAB-HRMS (*m*-NBA) calcd for C<sub>19</sub>H<sub>37</sub>O<sub>2</sub>Si 325.2563 (MH<sup>+</sup>), found 325.2552 (MH<sup>+</sup>).

⁺).

C

C

## 参考文献

- 1) 平成 18 年度 北里大学大学院感染制御科学府 大城太一 博士論文
- 2) 原発性高脂血症調査研究班研究報告書, 2000.
- 3) 安達寿, 日野明日香, 今泉勉, 循環器科, 2005, 15-20.
- 4) Morikawa, S.; Takabe, W.; Mataka, C.; Kanke, T.; Itoh, T.; Wada, Y.; Izumi, A.; Saito, Y.; Hamakubo, T.; Kodama, T. *J. Atheroscler. Thromb.* 2002, 9, 178-183.
- 5) Brousseau, M. E. *IDrugs* 2003, 6, 458-463.
- 6) 寺本民生, 生活習慣病, 2001, 119-121.
- 7) Altmann, S. W.; Davis, H. R. Jr.; Zhu, L. J.; Yao, X.; Hoos, L. M.; Tetzloff, G.; Iyer, S. P.; Maguire, M.; Golovko, A.; Zeng, M.; Wang, L.; Murgolo, N.; Graziano, M. P. *Science* 2004, 303, 1201-1204.
- 8) Feldman, T.; Koren, M.; Insull, W. Jr.; McKenney, J.; Schrott, H.; Lewin, A.; Shah, S.; Sidisin, M.; Cho, M.; Kush, D.; Mitchel, Y. *Am. J. Cardiol.* 2004, 93, 1481-1486.
- 9) Suckling, K. E.; Stange, E. F. *J. Lipid Res.* 1985, 26, 647-671.
- 10) Chang, T. Y.; Chang, C. C. Y.; Cheng, D. *Annu. Rev. Biochem.* 1997, 66, 613-638.
- 11) Chang, C. C. Y.; Huh, C. H.; Cadigan, K. M.; Chang, T. Y. *J. Biol. Chem.* 1993, 268, 20747-20755.
- 12) Cheng, D.; Chang, C. C.; Qu, X.; Chang, T. Y. *J. Biol. Chem.* 1995, 270, 685-695.
- 13) Pape, M. E.; Schultz, P. A.; Rea, T. J.; DeMattos, R. B.; Kieft, K.; Bisgaier, C. L.; Newton, R. S.; Krause, B. R. *J. Lipid Res.* 1995, 36, 823-838.
- 14) Uelmen, P. J.; Oka, K.; Sullivan, M.; Chang, C. C. Y.; Chang, T. Y.; Chan, L. *J. Biol. Chem.* 1995, 270, 26192-26201.
- 15) Kinnunen, P. M.; DeMichele, A.; Lange, L. G. *Biochemistry* 1988, 27, 7344-7350.
- 16) Meiner, V. L.; Cases, S.; Myers, H. M.; Sande, E. R.; Bellosta, S.; Schambelan, M.; Pitas R. E.; McGuire, J.; Herz, J.; Farese, R. V. Jr. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996, 93, 14041-14046.
- 17) Meiner, V.; Tam, C.; Gunn, M. D.; Dong, L. M.; Weisgraber, K. H.; Novak, S.; Myers, H. M.; Erickson, S. K.; Farese, R. V. Jr. *J. Lipid Res.* 1997, 38, 1928-1933.
- 18) Cases, S.; Novak, S.; Zheng, Y. W.; Myers, H. M.; Lear, S. R.; Sande, E.; Welch, C. B.; Lusis, A. J.; Spemcer, T. A.; Krause, B. R.; Erickson, S. K.; Farese, R. V. Jr. *J. Biol. Chem.* 1998, 273, 26755-26764.
- 19) Oelkers, P.; Behari, A.; Cromley, D.; Billheimer, J. T.; Sturley, S. L. *J. Biol. Chem.* 1998, 273, 26765-26771.
- 20) Anderson, R. A.; Joyce, C.; Davis, M.; Reagan, J. W.; Clark, M.; Shelness, G. S.; Rudel, L. L. *J. Biol. Chem.* 1998, 273, 26747-26754.
- 21) Joyce, C. W.; Shelness, G. S.; Davis, M. A.; Lee, R. G.; Skinner, K.; Anderson, R. A.; Rudel, L. L. *Mol. Biol. Cell* 2000, 11, 3675-3687.

- 22) Lin, S.; Cheng, D.; Liu, M. S.; Chen, J.; Chang, T. Y. *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 23276-23285.
- 23) Lin, S.; Lu, X.; Chang, C. C. Y.; Chang, T. Y. *Mol. Biol. Cell* **2003**, *14*, 2447-2460.
- 24) Guo, Z. Y.; Chang, C. C.; Lu, X.; Chen, J.; Li, B. L.; Chang, T. Y. *Biochemistry* **2005**, *44*, 6537-6546.
- 25) Chang, C. C. Y.; Sakashita, N.; Ornvold, K.; Lee, O.; Chang, E. T.; Dong, R.; Lin, S.; Lee, C. Y. G.; Strom, S. C.; Kashyap, R.; Fung, J. J.; Farese, R. V. Jr.; Patoiseau, J. F.; Delhom, A.; Chang, T. Y. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 28083-28092.
- 26) Parini, P.; Davis, M.; Lada, A. T.; Erickson, S. K.; Wright, T. L.; Gustafsson, U.; Sahlin, S.; Einarsson, C.; Eriksson, M.; Angelin, B.; Tomoda, H.; Omura, S.; Willingham, M. C.; Rudel, L. *L. Circulation* **2004**, *110*, 2017-2023.
- 27) Rudel, L. L.; Lee, R. G.; Cockman, T. L. *Curr. Opin. Lipidol.* **2001**, *12*, 121-127.
- 28) Chang, T. Y.; Chang, C. C. Y.; Lin, S.; Yu, C.; Li, B. L.; Miyazaki, A. *Curr. Opin. Lipidol.* **2001**, *12*, 289-296.
- 29) Rudel, L. L.; Parks, J. S.; Hedrick, L.; Thomas, M.; Williford, K. *Prog. Lipid. Res.* **1998**, *37*, 353-370.
- 30) Tall, A. R.; Small, D. M.; Atkinson, D.; Rudel, L. L. *J. Clin. Invest.* **1978**, *62*, 1354-1363.
- 31) Campos, H.; Roederer, G. O.; Lussier-Cacan, S.; Davignon, J.; Krauss, R. M. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **1995**, *15*, 1043-1048.
- 32) Sherrard, B.; Simpson, H.; Cameron, J.; Wahi, S.; Jennings, G. *Atherosclerosis* **1996**, *126*, 277-287.
- 33) Hulthe, J.; Wiklund, O.; Bondjers, G.; Wikstrand, J. *J. Intern. Med.* **2000**, *248*, 42-52.
- 34) Campos, H.; Moye, L. A.; Glasser, S. P.; Stampfer, M. J.; Sacks, F. M. *JAMA.* **2001**, *286*, 1468-1474.
- 35) Buhman, K. K.; Accad, M.; Novak, S.; Choi, R. S.; Wong, J. S.; Hamilton, R. L.; Turley, S.; Farese, R. V. Jr. *Nature Med.* **2002**, *6*, 1341-1347.
- 36) Willner, E. L.; Tow, B.; Buhman, K. K.; Wilson, M.; Sanan, D. A.; Rudel, L. L.; Farese, R. V. Jr. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2003**, *100*, 1262-1267.
- 37) Yagyu, H.; Kitamine, T.; Osuga, J.; Tozawa, R.; Chen, Z.; Kaji, Y.; Oka, T.; Perrey, S.; Tamura, Y.; Ohasi, K.; Okazaki, H.; Yahagi, N.; Shionoiri, F.; Iizuka, Y.; Harada, K.; Shimano, H.; Yamashita, H.; Gotoda, T.; Yamada, N.; Ishibashi, S. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 21324-21330.
- 38) Fazio, S.; Major, A. S.; Swift, L. L.; Gleaves, L. A.; Accad, M.; Linton, M. F.; Farese, R. V. Jr. *J. Clin. Invest.* **2001**, *107*, 163-171.
- 39) Dove, D. E.; Su, Y. R.; Zhang, W.; Jerome, W. G.; Swift, L. L.; Linton, M. F.; Fazio, S. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **2005**, *25*, 1-7.
- 40) Qbal, J.; Anwar, K.; Hussain, M. M. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 31610-31620.
- 41) Rudel, L. L.; Lee, R. G.; Parini, P. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **2005**, *25*, 1112-1118.

- 42) Alegret, M.; Llaverias, G.; Silvestre, J. S. *Methods Find Clin. Pharmacol.* **2004**, *26*, 563-586.
- 43) Reindel, J. F.; Dominick, M. A.; Bocan, T. M.; Gough, A. W.; McGuire, E. J. *Toxicol. Pathol.* **1994**, *22*, 510-518.
- 44) Tomoda, H.; Omura, S.; *Pharmacol. Ther.* **2007**, *115*, 375-389.
- 45) Omura, S.; Tomoda, H.; Kim, Y. K.; Nishida, H. *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 1168-1169.
- 46) Tomoda, H.; Kim, Y. K.; Nishida, H.; Masuma, R.; Omura, S. *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 148-153.
- 47) Kim, Y. K.; Tomoda, H.; Nishida, H.; Sunazuka, T.; Obata, R.; Omura, S. *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 154-162.
- 48) Obata, R.; Sunazuka, T.; Zhuorong, L.; Tomoda, H.; Omura, S. *J. Antibiot.* **1995**, *49*, 1133-1148.
- 49) Obata, R.; Sunazuka, T.; Kato, Y.; Tomoda, H.; Harigaya, Y.; Omura, S. *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 1149-1156.
- 50) Obata, R.; Sunazuka, T.; Li, Z.; Tian, Z.; Tomoda, H.; Harigaya, Y.; Omura, S. *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 229-231.
- 51) Obata, R.; Sunazuka, T.; Tian, Z.; Tomoda, H.; Harigaya, Y.; Omura, S.; Smith III, A. B. *Chem. Lett.* **1997**, 935-936.
- 52) Lada, A. T.; Davis, M.; Kent, C.; Chapman, J.; Tomoda, H.; Omura, S.; Rudel, L. L. *J. Lipid Res.* **2004**, *45*, 378-386.
- 53) Ohshiro, T.; Rudel, L. L.; Omura, S.; Tomoda, H. *J. Antibiot.* **2007**, *60*, 43-51.
- 54) Tardif, J. C.; Gregoire, J.; L'Allier, P. L.; Anderson, T. J.; Bertrand, O.; Reeves, F.; Title, L. M.; Alfonso, F.; Schampaert, E.; Hassan, A.; McLain, R.; Pressler, M. L.; Ibrahim, R.; Lesperance, J.; Blue, J.; Heinonen, T.; Rodes-Cabau, J. *Circulation* **2004**, *110*, 3372-3377.
- 55) Nissen, S. E.; Tuzcu, E. M.; Brewer, H. B.; Sipahi, I.; Nicholls, S. J.; Ganz, P.; Schoenhagen, P.; Waters, D. D.; Pepine, C. J.; Crowe, T. D.; Davidson, M. H.; Deanfield, J. E.; Winsniewski, L. M.; Hanyok, J. J.; Kassalow, L. M. *N. Engl. J. Med.* **2006**, *354*, 1253-1263.
- 56) Ohshiro, T.; Ohte, S.; Matsuda, D.; Ohtawa, M.; Nagamitsu, T.; Sunazuka, T.; Harigaya, Y.; Rudel, L. L.; Omura, S.; Tomoda, H. *J. Antibiot.* **2008**, *61*, 503-508.
- 57) Ohshiro, T.; Matsuda, D.; Sakai, K.; Degirolamo, C.; Yagyu, H.; Rudel, L. L.; Omura, S.; Ishibashi, S.; Tomoda, H. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **2011**, *31*, 1108-1115.
- 58) 誘導体 **3c**, **3q**, **3y** は **1** の第一次構造活性相関研究で既に合成されている。See ref. 48.
- 59) 誘導体 **3ah** は、誘導体 **3y** に対する  $\text{PMe}_3$  を用いた Staudinger 反応により合成した (収率 89%)。詳細は実験項に述べる。
- 60) 誘導体 **3ak** は、**2** と *p*-triisopropylsilyloxybenzoic acid との縮合と続く TIPS 基の脱保護により合成した (2 工程収率 47%)。詳細は実験項に述べる。
- 61) Tomoda, H.; Nagamitsu, T.; Omura, S.; Rudel, L. L. WO2009081957.
- 62) Ohtawa, M.; Yamazaki, H.; Ohte, S.; Matsuda, D.; Ohshiro, T.; Rudel, L. L.; Omura, S.; Tomoda, H.; Nagamitsu, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 1285-1287.

- 63) Ohtawa, M.; Omura, S.; Tomoda, H.; Nagamitsu, T. *有機合成化学協会誌*, **2013**, *71*, 830-843.
- 64) Yu, M.; Lynch, V.; Pagenkopf, B. L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2563-2566.
- 65) Yu, M.; Pagenkopf, B. L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4553-4558.
- 66) Tanino, K.; Shimizu, T.; Kuwahara, M.; Kuwajima, I. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2422-2423.
- 67) Ohtawa, M.; Tomoda, H.; Nagamitsu, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2014**, *in press*.
- 68) Ohtawa, M.; Yamazaki, H.; Matsuda, D.; Ohshiro, T.; Rudel, L. L.; Omura, S.; Tomoda, H.; Nagamitsu, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 2659-2622.
- 69) Tomoda, H.; Nagamitsu, T.; Matsuda, D.; Ohtawa, M.; Omura, S. WO2011122468.
- 70) Ohtawa, M.; Yamazaki, H.; Ohte, S.; Matsuda, D.; Ohshiro, T.; Rudel, L. L.; Omura, S.; Tomoda, H.; Nagamitsu, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 3798-3801.
- 71) Yu, H.; Ballard, C. E.; Boyle, P. D.; Wang, B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7663-7679.
- 72) Barrish, J. C.; Lee, H. L.; Mitt, T.; Pizzolato, G.; Baggiolini, E. G.; Uskokovic, M. R. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4282-4295.
- 73) Manuscript preparation.
- 74) Tomoda, H.; Nagamitsu, T.; Matsuda, D.; Ohtawa, M.; Omura, S. WO2010150739.
- 75) Nagamitsu, T.; Sunazuka, T.; Obata, R.; Tomoda, H.; Tanaka, H.; Harigaya, Y.; Omura, S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8126-8127.
- 76) Srikrishna, A.; Babu, R. R.; Beeraiiah, B. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 852-861.
- 77) Barrero, A. F.; Quílez del Moral, J. F.; Sánchez, E. M.; Arteaga, J. F. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1627-1641.
- 78) Anwar, S.; Davis, A. P. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3761-3770.
- 79) Germain, J.; Deslongchamps, P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5269-5278.
- 80) Vu, V. A.; Bérillon, L.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 6847-6850.
- 81) Iwaoka, T.; Murohashi, T.; Katagiri, N.; Sato, M.; Kaneko, C. *J. Chem. Soc. Parkin. Trans. 1* **1992**, 1393-1397.
- 82) Odani, A.; Ishihara, K.; Ohtawa, M.; Tomoda, H.; Omura, S.; Nagamitsu, T. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 8195-8203.
- 83) Nicolaou, K. C.; Xu, J. Y.; Kim, S.; Pfefferkorn, J.; Ohshima, T.; Vourloumis, D.; Hosokawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8661-8673.
- 84) Abad, A.; Agullo, S.; Cunat, A. C.; García, A. B.; Saiz, C. G. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9523-9536.
- 85) Zxie, J.; Zhou, Z.; Kong, W.; Zhou, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1868-1869.
- 86) Roche, C.; Labeeuw, O.; Haddad, M.; Ayad, T.; Genet, J. P.; Vidal, V. R.; Phansavath, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *23*, 3977-3986.
- 87) Krief, A.; Surleaux, D.; Olevier, T.; Provins, L.; Dumont, W. *New Horizons in Organic Synthesis* **1997**, 104-117.
- 88) Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry part B: reactions and synthesis Fifth*

edition, 1997, 410.

- 89) Xu, C.; Liu, Z.; Wang, H.; Zhang, B.; Xiang, Z.; Hao, X.; Wang, D. Z. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1812-1815.
- 90) Fukushima, D. K.; Dobriner, S.; Rosenfeld, R. S. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 5025-5028.
- 91) Srikrishna, A.; Anebuselvy, K.; Jagadeeshwar, R. T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6643-6647.
- 92) Nakamura, E.; Aoki, S.; Sekiya, K.; Oshiro, H.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 8056-8066.
- 93) Sasaki, A.; Matsumura, H.; Yano, T.; Takata, S.; Sunagawa, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 1098-1104.
- 94) Galan-Fernandez, R.; Clemente-Tejeda, D.; Rio-Nieto, D. E.; Bermejo, F. A. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8247-8253.
- 95) Gansauer, A.; Lauterbach, T.; Narayan, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5556-5573.
- 96) Justicia, J.; Oltra, J. E.; Barrero, A. F.; Guadano, A.; Gonzalez-Coloma, A.; Cuerva, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 712-718.
- 97) Jimenez, T.; Campana, A. G.; Bazdi, B.; Paradas, M.; Arraez-Roman, D.; Segura-Carretero, A.; Fernandez-Gutierrez, A.; Oltra, J. E.; Robles, R.; Justicia, J.; Cuerva, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4288-4295.
- 98) Ohtawa, M.; Omura, S.; Tomoda, H.; Nagamitsu, T. 特願 2013-012868.
- 99) Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed., Wiley-Interscience, New York, **2006**.
- 100) Kocienski, P. J. *Protecting Groups*, 3rd ed., Thieme, Stuttgart, **2003**.
- 101) Garegg, P. J. *Preoarative Carbohydrate Chemistry*, Hanessian, S. ed., Marcel Dekker, New York, **1997**, 53-65.
- 102) Wells, A. F. *Structural Inorganic Chemistry*, 4th ed., Oxford University Press, Oxford, **1975**, p. 640.
- 103) Barbiellini, B.; Bellin, C.; Loupias, G.; Buslaps, T.; Shukla, A. *Phys. Rev. B: Condens. Matter Mater. Phys.* **2009**, *79*, 155115/1-4.
- 104) Furusawa, K.; Ueno, K.; Katsura, T. *Chem. Lett.* **1990**, 97-100.
- 105) 化合物 **126b-d**, **126f**, **126h-l** の合成法の詳細は実験項に述べる。
- 106) Ziegler, T.; Dattmann, R.; Duszenko, M. *Carbohydrate Res.* **2000**, *327*, 367-375.
- 107) Francisco, S. G.; Baer, H. H. *Carbohydrate Res.* **1990**, *202*, 33-47.
- 108) Furusawa, K.; Katsuta, T. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 887-890.
- 109) Vis, E.; Karrer, P. *Helv. Chim. Acta.* **1954**, *37*, 378-381.
- 110) Wachter, M.; Ruedi, P. *Chem. Biod.* **2009**, *6*, 289-293.
- 111) Fujita, K.; Yamazaki, M.; Aino, T.; Tsuchimoto, T.; Yasuda, H. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8536-8543.



- 112) Kraus, G. A.; Wang, X. *Synlett* **1999**, 1395-1396

C

C

