

新規殺虫剤ピリピロペン誘導体の探索研究

後藤 公彦

目次

略語表

序論

1

ピリピロペン類について 3

吸汁性害虫について 7

第1章 ピリピロペン誘導体の合成と殺虫活性

8

ターゲットプロファイル 8

誘導体合成計画 9

モモアカアブラムシに対する薬効評価 10

1位、7位、11位の置換基検討 11

天然物および北里研究所から

入手した誘導体の薬効評価 11

ピリピロペン I の7位置換基の

変換および誘導体の薬効評価 13

1位、7位、11位置換基の変換

および誘導体の薬効評価 17

動物寄生性フタトゲチマダニおよび

ミクロフィラリアに対する薬効評価 21

6位^oのピリジン環、-ピロン構造の

合成変換および誘導体の薬効評価 27

6位^oのピリジン環の合成変換 27

-ピロン構造の合成変換 30

誘導体の薬効評価 31

13位水酸基の合成変換および誘導体の薬効評価 32

高活性誘導体の殺虫スペクトラムの検討 34

誘導体 **5c** の圃場試験 35

シクロプロパンカルボニル基の最適化検討 37

シクロプロパンカルボニル基と別置換基の組合せ 42

全体最適の検討 49

高活性誘導体の殺虫スペクトラムの検討 56

構造活性相関のまとめ 57

第2章 誘導体 27 の有効性評価	59
コムギのムギクビレアブラムシに対する薬効	59
土壌灌注処理によるキャベツの モモアカアブラムシに対する薬効	59
圃場試験での評価結果 (ナスおよびアズキでの圃場試験)	61
既存薬剤抵抗性アブラムシに対する薬効	63
誘導体 30 の殺虫スペクトラムおよび安全性データ	65
結論	68
実験の部	70
引用文献	112
謝辞	

略語表

Ac	acetyl
ACAT	acyl-CoA:cholesterol <i>O</i> -acyltransferase
Bn	benzyl
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DMAP	4-(dimethylamino)pyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
EDCI	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride
IC ₅₀	50% Inhibition concentration
IPM	Integrated Pest Management
LC ₉₀	90% Lethal concentration
LHMDS	lithium bis(trimethylsilyl)amide
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
PP	pyripyropene
PTLC	preparative thin-layer chromatography
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
THF	tetrahydrofuran
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetramethylethylenediamine
Tf	trifluoromethanesulfonyl
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl

序論

2017年6月に発表された国連人口部のプレスリリース¹によると、世界の人口は、現在76億人であるが、2030年には86億人に、2050年には98億人に、2100年には112億人に達すると推計されている。

世界的な人口増加が続く中、安全かつ高品質な食糧の供給は世界的規模の重要課題である。農業分野での技術革新が飛躍的に進む現在においても、食糧生産・供給における農薬が担う役割は依然として重要であり、現に農薬全体の世界市場での売上高は2014年までの数年間年々増加し、2014年には約632億ドルに達した。2015年には575億ドルとやや減少したものの、近年再び増加に転じており、2020年には660億ドルを超えると予想されている²。

一方で、農薬が大規模に使用されるようになり、農薬の人の健康や環境へ及ぼす影響が問題となり、人の健康や環境にとって安全性の高い農薬が要望されるようになった。このような社会情勢を反映し、“効能重視の開発”から、効能だけでなく“人や環境に対する安全性が高く、標的生物のみに活性を発現する農薬の開発”が積極的に進められるようになった。

2015年における農薬全体の売上高の内訳は、除草剤が238億ドル、次いで殺虫剤が167億ドル、殺菌剤が153億ドルであった²。

殺虫剤全体の売上高約167億ドルのうち作物保護用は約143億ドルであり、主要ケミカルクラスとして、ネオニコチノイド系（ニコチン性アセチルコリン受容体競合モジュレーター；約30億ドル）、ピレスロイド系（ナトリウムイオンチャンネルモジュレーター；約29億ドル）、有機リン系（Acetylcholinesterase阻害剤；約25億ドル）が大部分を占める。近年はオルソジアミド系（リアノジン受容体モジュレーター；約19億ドル）が急速に売上高を伸ばしている。

また、生物農薬と呼ばれる、従来の化学農薬以外の農薬製品の市場が最近伸びており、今後も顕著な伸びが期待されている。

avermectins や spinosyns (spinosad, spinetoram) 等が分類される発酵製品、細菌や糸状菌、ウイルス等の微生物農薬、植物抽出物、天敵昆虫があり、2015年売上は発酵製品が約12億ドル、微生物農薬が5.6億ドルであった²。

さらに、上記の発酵製品以外に、前述の殺虫剤の主要ケミカルクラスであるネオニコチノイド剤、ピレスロイド剤、さらにカーバメート剤はそれぞれタバコ葉 (*Nicotiana tabacum*) に含まれるニコチン、除虫菊 (*Tanacetum cinerariifolium*) に含まれる殺虫成分のピレトリン、西アラスカ産カラバル豆に含まれる毒成分フィゾスチグミンが起源であり、これらの微生物二次代謝産物の構造を参考に創製されたことはよく知られている。

実際、農薬として使用されている有効成分のうち35%以上が微生物二次代謝産物に由来するといわれている³。

このように、農薬探索のシーズとして微生物の二次代謝産物を利用することは広く認知されている手法であり、微生物等の発酵技術に強みをもつ Meiji Seika ファルマ（株）では積極的に微生物の二次代謝産物を活用する創薬方針を採用してきた。その一環として、Figure 1 に示す、モモアカアブラムシ、ナミハダニ、コナガ、オンシツコナジラミ、トビイロウンカ等の代表的な農業用害虫をターゲットとした天然物のスクリーニング評価を実施している。このスクリーニング評価において、糸状菌の二次代謝産物である、ピリピロペン A (PP-A, Figure 2)^{4,6} がモモアカアブラムシに対して高い殺虫活性を示すことを見出した⁷。また、高い殺虫活性を示すのみならず、哺乳類や環境、さらに天敵害虫に対して高い安全性を有していることも明らかとなった⁸。

Figure 1 主要な農業用害虫

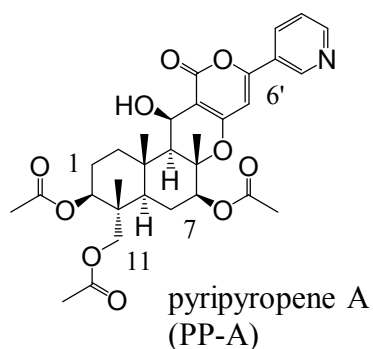


Figure 2 Structure of pyripyropene A (PP-A)

近年、ネオニコチノイド系殺虫剤に代表される、一部の農薬の使用によるミツバチ、鳥類、水棲生物や自然環境への悪影響が危惧されており、事実、欧州や米国などの世界各国においてこれらの農薬の使用を規制する動きが強まっている。Meiji Seika ファルマ（株）では、化合物の殺虫活性の高さのみに着目するのではなく、その安全性の面も重要視したスクリーニング評価を実施しており、このスクリーニング評価により見出した PP-A、さらに PP-A から派生する誘導体は世界的ニーズに合致した農薬になりうると期待された。

ピリピロペン類について

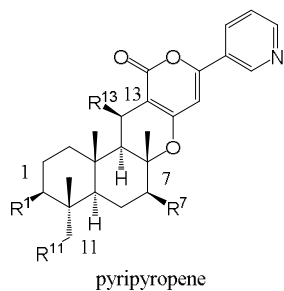
ピリピロペン類は 1993 年に北里研究所において、acyl-CoA:cholesterol O-acyltransferase (ACAT) 阻害活性物質として糸状菌 *Aspergillus fumigatus* FO-1289 株の培養液から単離された^{4,6,9-11}。Table 1 に示すように、ピリピロペン類縁体として、現在までにピリピロペン A からピリピロペン S までが報告されている。ピリジルピロンにテルペンが縮合した構造を有しており、この特徴的な構造である、pyridyl-pyrone-terpene より pyripyropene と名付けられた¹²。

ACAT は、コレステロールにアシル基を導入する酵素であり、長年動脈硬化予防治療薬の重要な標的分子と注目され、数多くの ACAT 阻害剤が開発されてきた。ACAT には生体内での機能や局在が異なる 2 種のアイソザイム、ACAT 1 と ACAT 2 が存在することが明らかとなり¹³、ACAT 1 は生体内の多くの細胞や組織に分布し、特にマクロファージや平滑筋細胞に高発現し、動脈壁においては動脈硬化症の原因となるマクロファージ泡沫化を引き起こす一方、ACAT 2 は小腸と肝臓に特異的に発現し、それぞれの組織において食餌性コレステロールの吸収と超低密度リポタンパク質の分泌に関与していると考えられている。

これまで報告されている合成 ACAT 阻害剤が ACAT 1 選択的阻害もしくは ACAT 1 と ACAT 2 の両アイソザイムの阻害を示す¹⁴のに対し、ピリピロペン類は ACAT 2 を選択的に阻害する特性を有していることが明らかとなった (Table 2)。北里研究所ではこのピリピロペン類の特性に着目し ACAT 2 選択的阻害剤の探索研究を実施し、これまでに ACAT 阻害活性を指標としたピリピロペン誘導体を多数報告している¹⁵⁻²¹。

ピリピロペン誘導体の探索研究において見出された、非常に高い ACAT 阻害活性を有する誘導体を Figure 3 に示す。PP-A の IC₅₀ 値が 89 nM に対し、11 位にメシル基を導入した PR-86 の IC₅₀ は 19 nM、7 位に *n*-バレリルオキシ基を有する PR-45 の IC₅₀ は 13 nM、1 位と 11 位にベンジリデンアセタール、7 位に *n*-バレリルオキシ基を有する誘導体 PR-109 の IC₅₀ は 5.6 nM であった。最も高い

ACAT 阻害活性を示す PR-109 はリード化合物である PP-A に比べ、約 15 倍の活性向上が確認されている。また、一連の誘導体展開から、1 位、7 位、11 位に脂溶性の高い置換基を有する誘導体が高い活性を示す傾向があり、また、13 位水酸基、3-ピリジル基は必須構造であることが明らかとなっている。

Table 1 Structures of pyripyropene analogs and their activities for ACAT inhibition

pyripyropene	R ¹	R ¹¹	R ⁷	R ¹³	ACAT inhibitory activity IC ₅₀ (μM)
A	-OCOCH ₃	-OCOCH ₃	-OCOCH ₃	-OH	0.058
B	-OCOCH ₃	-OCOCH ₂ CH ₃	-OCOCH ₃	-OH	0.117
C	-OCOCH ₃	-OCOCH ₃	-OCOCH ₂ CH ₃	-OH	0.053
D	-OCOCH ₂ CH ₃	-OCOCH ₃	-OCOCH ₃	-OH	0.268
E	-OCOCH ₃	-H	-H	-H	399
F	-OCOCH ₂ CH ₃	-H	-H	-H	559
G	-OCOCH ₃	-H	-H	-OH	221
H	-OCOCH ₂ CH ₃	-H	-H	-OH	270
I	-OCOCH ₂ CH ₃	-OCOCH ₂ CH ₃	-OCOCH ₂ CH ₃	-OH	2.45
J	-OCOCH ₂ CH ₃	-OCOCH ₃	-OCOCH ₂ CH ₃	-OH	0.85
K	-OCOCH ₂ CH ₃	-OCOCH ₂ CH ₃	-OCOCH ₃	-OH	2.65
L	-OCOCH ₃	-OCOCH ₂ CH ₃	-OCOCH ₂ CH ₃	-OH	0.27
M	-OCOCH ₃	-OCOCH ₃	-OCOCH ₂ CH ₃	-H	3.80
N	-OCOCH ₂ CH ₃	-OCOCH ₂ CH ₃	-H	-OH	48.0
O	-OCOCH ₃	-OCOCH ₃	-H	-H	11.0
P	-OCOCH ₃	-OCOCH ₂ CH ₃	-H	-H	40.0
Q	-OCOCH ₂ CH ₃	-OCOCH ₂ CH ₃	-H	-OH	40.0
R	-OCOCH ₂ CH ₃	-OCOCH ₃	-H	-H	78.0
S	-OCOCH ₃	-H	-OCOCH ₂ CH ₃	-OH	53.8

Table 2 Selectivity in inhibition of ACAT isozymes, ACAT 1 and ACAT 2

pyripropene	ACAT inhibitory activity, IC ₅₀ (nM)	
	ACAT 1	ACAT 2
A	>80	0.07
B	48	2
C	32	0.36
D	38	1.5

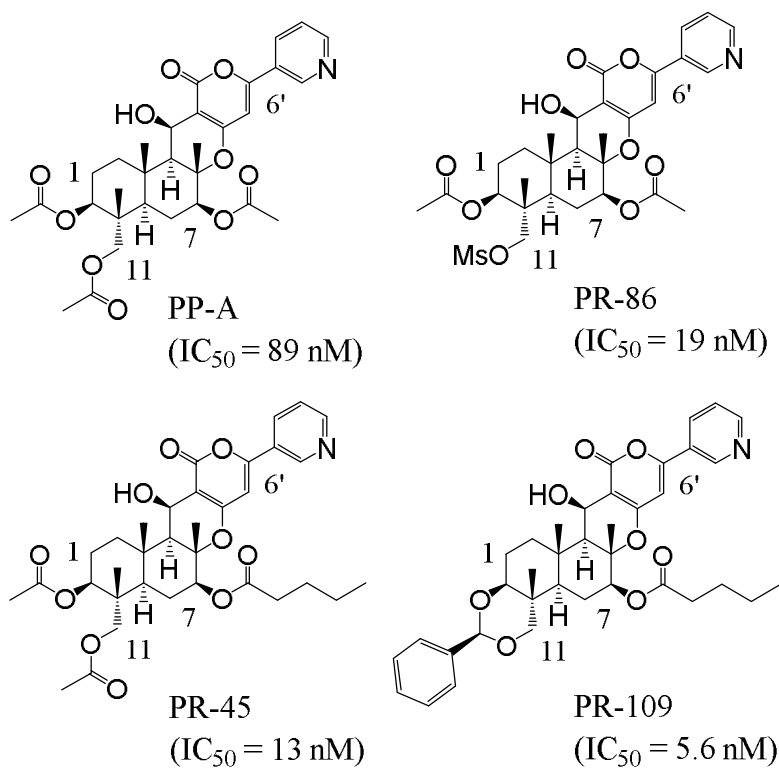


Figure 3 Structures of pyripropene derivatives and their activities for ACAT inhibition

吸汁性害虫について

農業害虫は作物生産に甚大な被害をもたらし、その被害額は世界中で 50 兆円以上、年間生産量の 18~26%に損失が出ていることが報告される。農業害虫の中でもアブラムシを始めとする吸汁性害虫は、野菜、果樹、穀物、茶、ワタなど広範な作物に発生し、代表的な穀物であるトウモロコシでは、アブラムシの発生により、10~53%の生産量損失が報告される例もある。アブラムシは、植物の新芽や茎葉部に寄生し、師管液を吸うことにより作物の生育阻害を引き起こすと同時に、ウイルス病の媒介や、排泄物（甘露）によるすす病の誘発により多大な被害を引き起こす²²。また、アブラムシは単為生殖を行い、1頭から生まれる子虫の数も多いことから、非常に繁殖力が高い。また、親から産まれた幼虫が1週間程度で成虫に成長し、世代交代が非常に早いため薬剤抵抗性が発達しやすく、有機リン、カーバメート、合成ピレスロイド、ネオニコチノイド系殺虫剤などの主要薬剤に対する抵抗性が多く報告される^{23,24}。さらに、米国やブラジル等の栽培においては、ダイズ、トウモロコシ、ワタなど害虫抵抗性を有する遺伝子組み換え作物を一般的に栽培し、チョウ目害虫、甲虫目害虫に対する抵抗性を作物が持っている場合が多いが、アブラムシなど吸汁性害虫に対する十分な抵抗性は有しておらず、化学的な防除の重要性が高い。以上の状況から、新規な作用機構を有する吸汁性害虫を防除する殺虫剤が待ち望まれている。

第1章 ピリピロペン誘導体の合成と殺虫活性

Meiji Seika ファルマ（株）においては、*Penicillium coprobium* PF1169 株の培養液よりピリピロペン類を単離し²⁵、前述したように、主要な農業用害虫をターゲットとした社内の天然物スクリーニング試験においてピリピロペン類、特に PP-A がアブラムシに対して高い殺虫活性を有することを見出した⁷。PP-A は高い基礎活性のみならず、哺乳類や環境、さらに天敵害虫に対して高い安全性を有することも明らかとなったため、有望な殺虫剤候補物質として選抜した。

まずは、PP-A がアブラムシに対する高い基礎活性を示すことから、PP-A 自体を農業用殺虫剤として使用できるかを検討したが、圃場試験における薬効評価では市販薬剤に比べ、明らかに効果が劣る結果であった⁸。

そこで、PP-A をリード化合物として合成展開し、有望な殺虫剤の探索に取り組むこととした。

ターゲットプロファイル

新規殺虫剤探索におけるピリピロペン誘導体のターゲットプロファイルを以下のように設定した。

1. アブラムシに対する高い殺虫活性
2. 新規な作用機構
3. 哺乳動物等に対する高い安全性
4. 総合的害虫管理（IPM）に適合した薬剤

まず、アブラムシに対して PP-A に優る基礎的な殺虫活性を示し、圃場での高い効果を有する誘導体であり、次に既存薬剤との交差抵抗性を示さない新規な作用機構を有する、さらに、哺乳動物に対する安全性が高く、環境への負荷が低い、総合的害虫管理（Integrated Pest Management; IPM）に適合するという特徴を持つことが不可欠であると考えた。

IPM とは、病虫害による農作物への被害を抑えるために、化学農薬の使用だけでなく天敵等の生物学的防除、粘着板等の物理的防除また予防的措置等の適切な手段を総合的に講じ、環境への負荷を軽減するためのコンセプトである。

誘導体合成計画

本研究を開始した2004年当時、ピリピロペン類がアブラムシに対して殺虫活性を示すことは報告されておらず、また、その構造活性相関も明らかでない状況であった。そこで、PP-Aをリード化合物とした合成展開を行い、アブラムシに対する殺虫活性を指標に、農薬として実用性の高いピリピロペン誘導体を見出すことを目的とした。

具体的には、ピリピロペンの下記構造の合成変換を計画した (Figure 4)。

- ① 1位、7位、11位の置換基
- ② 6'位のピリジン環
- ③ α -ピロン構造
- ④ 13位水酸基

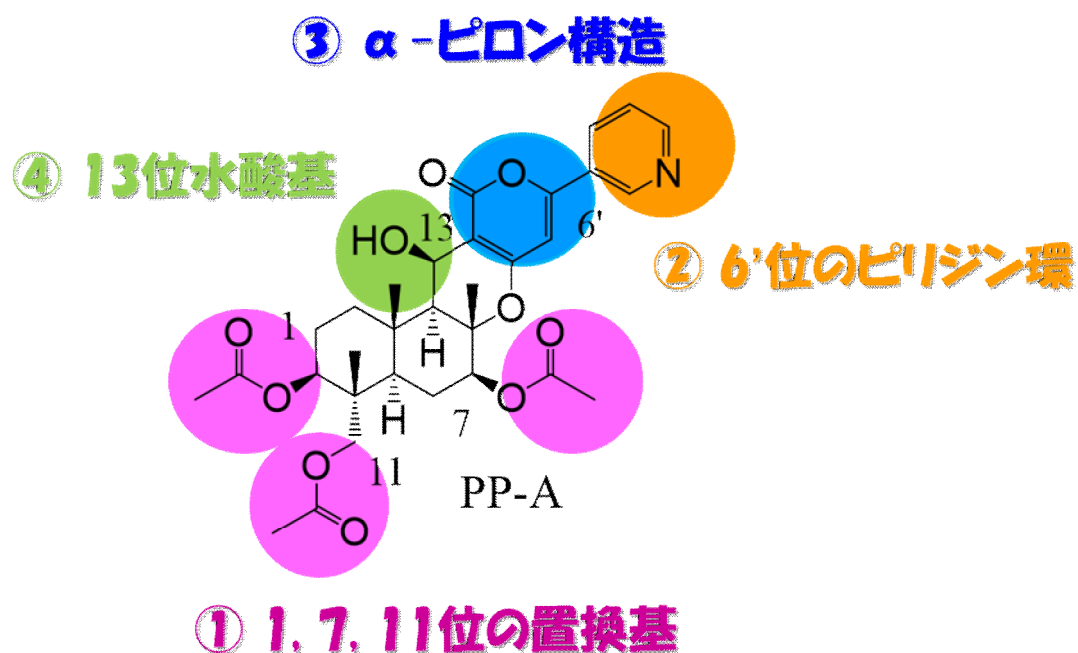


Figure 4 Synthetic strategy of pyripyropene derivative

モモアカアブラムシに対する薬効評価

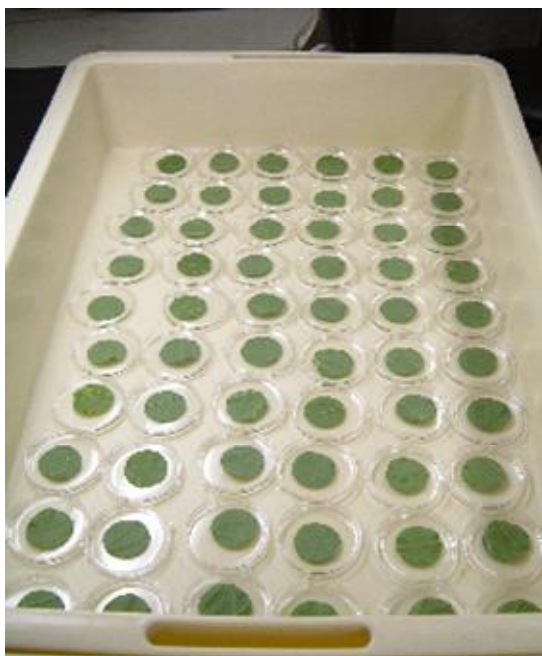
天然物および合成誘導体の試験化合物は、以下の写真 (Figure 5) に示すように、ポット栽培のキャベツから切り取られた直径 2.8 cm のリーフディスクを用いた評価系に供試された。

展着剤として 0.05% の Tween 20™ を含む 50% アセトン水に溶解させた試験化合物を、予め成虫に産ませた 1 令幼虫が寄生するリーフディスクにスプレーガンにより散布処理した (0.5 ml/リーフディスク)。風乾後、リーフディスクの入ったプラスチックシャーレは恒温室 (25 °C、16 時間明/8 時間暗) に保管し、薬剤処理 3 日後に実体顕微鏡下で幼虫の生死を確認した。濃度毎に 2 反復の試験を実施した。2 反復合計の生存虫および死虫数から、次式に従い、各処理濃度における死虫率を算出した。

$$(\text{死虫率}) = \{ \text{死虫数} / (\text{生存虫数} + \text{死虫数}) \} \times 100$$

また、複数濃度の試験結果からプロビット法により、各試験化合物の 90% 致死濃度 (LC₉₀ 値) を算出し、殺虫活性の比較を行った。

Figure 5 Screening assay with cabbage leaf disc for *Myzus persicae*



モモアカアブラムシ (*Myzus persicae*)

← キャベツリーフディスクを用いた評価系

1 位、7 位、11 位の置換基検討

天然物および北里研究所から入手した誘導体の薬効評価

ピリピロペン類における新規殺虫剤の探索研究に取り掛かるに際し、天然物だけでなく北里研究所が ACAT 阻害活性を指標に合成した誘導体入手し¹⁶、それら誘導体のモモアカアブラムシに対する殺虫活性を評価することとした。

実際に入手可能であった天然物 PP-A、PP-E、PP-O および PP-I (PP-I は PP-A から合成変換により取得した¹⁶)、並びに北里研究所から入手した、1 位、7 位、11 位を種々変換したピリピロペン誘導体 (**1a-1e**) のモモアカアブラムシ (*Myzus persicae*) に対する殺虫活性を調査した (Table 3)。

興味深いことに、1 位、7 位、11 位にプロピオニルオキシ基を有する PP-I、同じく 1 位、7 位、11 位に *n*-ブチリルオキシ基を有する誘導体 **1e** が PP-A を上回る高い殺虫活性を示すことが明らかとなった。特に、PP-I はこれらの天然物および誘導体の中で最も高い活性を有し、その LC₉₀ 値は 0.043 ppm で PP-A (LC₉₀ = 0.56 ppm) の約 10 倍高い活性であった。

一方で、1 位、11 位がアセトキシ基、7 位がアセトキシ基とは異なる置換基である場合、3-ピリジンカルボニルオキシ基 (**1d**) が PP-A とほぼ同程度の高い活性を示したのに対し、水酸基 (**1a**)、プロピオニルオキシ基 (PP-C)、*n*-ブチリルオキシ基 (**1b**)、ベンゾイルオキシ基 (**1c**) では活性が低下した。また、PP-E および PP-O は、PP-A に比べ、殺虫活性が著しく低下することが明らかとなった⁷。

1 位、7 位、11 位置換基としては、アセトキシ基よりプロピオニルオキシ基、*n*-ブチリルオキシ基がモモアカアブラムシに対して高い殺虫活性を示し、また 7 位置換基については 3-ピリジンカルボニルオキシ基が比較的高い活性を示すことが判明した。

この結果は、1 位、7 位、11 位置換基は殺アブラムシ活性の発現に大きく関与しており、更なる置換基変換により殺虫活性を向上できる可能性が高いことを示唆していた。

Table 3 Insecticidal activities of **1**, PP-E and PP-O for *Myzus persicae*

compound	R ¹	R ¹¹	R ⁷	Insecticidal activity against <i>Myzus persicae</i> (LC ₉₀ , ppm)
PP-A				0.56
PP-C				20
PP-E	-	-	-	105
PP-I				0.043
PP-O	-	-	-	92
1a			H	1.2
1b				20
1c				3.8
1d				0.45
1e				0.15

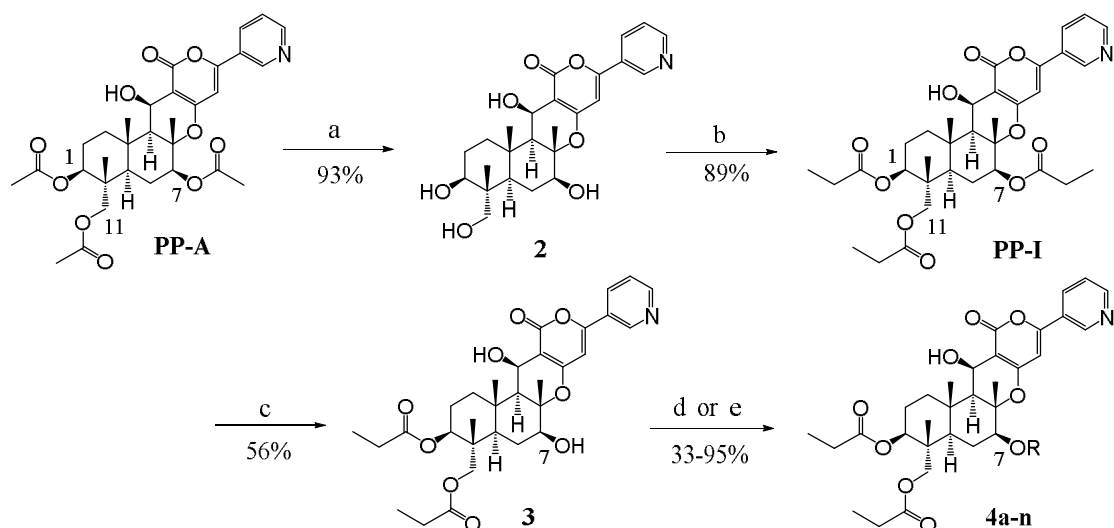
PP-I の 7 位置換基の変換および誘導体の薬効評価

次に、PP-A に優る高い活性を示す PP-I をリード化合物として、更に合成展開を行うことを計画した。まずは、Table 3 の結果から活性向上の可能性が見出せた、7 位置換基の変換を試みた。

1 位、11 位をプロピオニルオキシ基に固定し、7 位置換基を変換した誘導体 **4a-n** を Scheme 1 に示す既存の合成法¹⁵により取得した²⁶。

PP-A を出発物質として、加水分解により 1 位、7 位、11 位アセトキシ基を水酸基に変換した後、アシル化反応により 1 位、7 位、11 位水酸基にプロピオニル基を導入し PP-I を合成した。続いて、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (DBU) を用いて、7 位を選択的に加水分解した誘導体 **3** へと変換し、最後に種々のカルボン酸無水物もしくはカルボン酸を用いて、誘導体 **3** の 7 位水酸基をアシル化することにより目的物である誘導体 **4a-n** を合成した。

鍵反応は PP-I から誘導体 **3** を取得する工程であり、低温条件下で嵩高い塩基、DBU を反応させることで 7 位の 2 級プロピオニルオキシ基が中程度の選択性で加水分解されることが見出されている。11 位に 1 級プロピオニルオキシ基が存在しているが、この 11 位の置換基は 1 位のプロピオニルオキシ基が近くに存在するため立体的に混んでおり、立体障害がより少ない 7 位のプロピオニルオキシ基が優先的に加水分解を受けると推測される。



Scheme 1 Synthesis of PP derivatives **4a-n**

Reaction condition; (a) NaOMe, 50% MeOH aq.; (b) propionic anhydride, Et₃N, DMAP, DMF; (c) DBU, 80% MeOH aq.; (d) R₂O, Et₃N, DMAP, DMF; (e) ROH, EDCI, DMAP, DMF.

Scheme 1 により合成した誘導体 **4a-n** のモモアカアブラムシ (*Myzus persicae*) に対する活性を Table 4 にまとめた。

Table 3 において、1 位、11 位をアセトキシ基に固定した場合に 7 位置換基として高い活性を示した 3-ピリジンカルボニルオキシ基 (**4g**) が 1 位、11 位をプロピオニルオキシ基に変換した場合においても同様に高活性を示し、その LC₉₀ の値は 0.038 ppm で、PP-I (LC₉₀ = 0.043 ppm) と同程度の殺虫活性を有することが分かった。

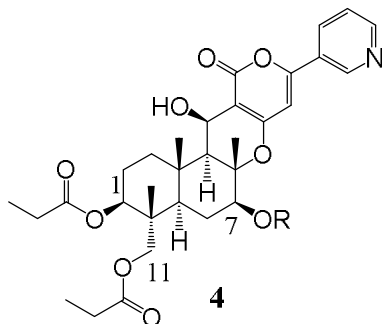
2-ピリジンカルボニルオキシ基 (**4h**) は 3-ピリジンカルボニルオキシ基とほぼ同程度の活性を示したのに対し、4-ピリジンカルボニルオキシ基 (**4i**) の殺虫活性は著しく低下する結果となった。

この結果を受けて 3-ピリジンカルボニルオキシ基のピリジン環上に種々の置換基を導入することを検討した。クロル基 (**4j**)、トリフルオロメチル基 (**4k**、**4l**)、メチル基 (**4m**、**4n**) をそれぞれピリジン環の 4 位もしくは 6 位に持つ誘導体はいずれも高い殺虫活性を示すものの、無置換の 3-ピリジンカルボニルオキシ基 (**4g**) を上回る活性を有する誘導体を見出すことができなかった。

また、水素原子 (**3**)、アセチル基 (**4a**)、分岐アルキルカルボニル基 (**4b**、**4c**)、環状アルキルカルボニル基 (**4d**、**4e**) ベンゾイル基 (**4f**) では、シクロブタンカルボニル基を除き、総じて比較的高い活性を維持し、中でも分岐アルキルカルボニル基である *iso*-ブチリル基およびピバロイル基が PP-I と同程度の高い活性を示した。

これらの結果から、1 位、11 位をプロピオニルオキシ基とした場合、7 位置換基としては 3-ピリジンカルボニルオキシ基が好ましく、リード化合物 PP-I と同程度の高い殺虫活性を示すことが明らかとなった。また、様々な種類の置換基が比較的高い活性を維持できる傾向があることから、殺虫活性発現において 7 位置換基の許容性が高いことを確認した。

Table 4 Structures and insecticidal activities of **3** and **4a-n** for *Myzus persicae*

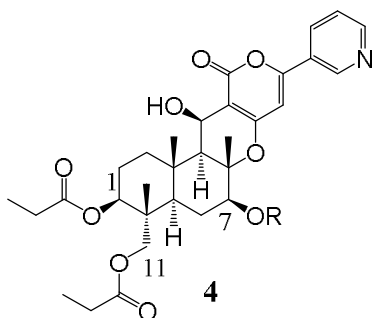


compound	R	yield (from compound 3)	Insecticidal activity against <i>Myzus persicae</i> (LC ₉₀ , ppm)
PP-I		—	0.043
3	H	—	0.17
4a^a		42%	0.15
4b^a		33%	0.080
4c^a		68%	0.084
4d^b		54%	0.14
4e^b		43%	43
4f^b		95%	0.15

a) reaction condition; R₂O, Et₃N, DMAP, DMF

b) reaction condition; ROH, EDCI, DMAP, DMF

Table 4 (continued) Structures and insecticidal activities of **3** and **4a-n** for *Myzus persicae*



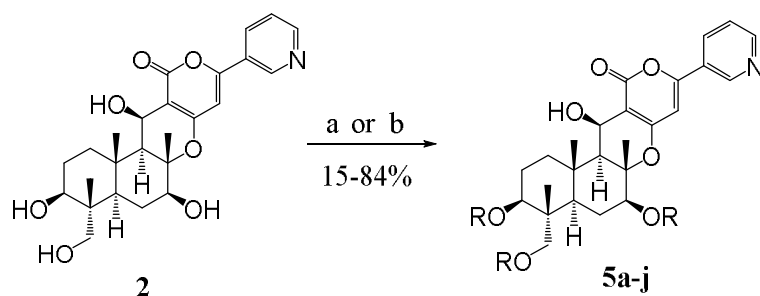
compound	R	yield (from compound 3)	Insecticidal activity against <i>Myzus persicae</i> (LC ₉₀ , ppm)
4g ^{b)}		76%	0.038
4h ^{b)}		85%	0.075
4i ^{b)}		43%	1.6
4j ^{b)}		82%	0.17
4k ^{b)}		90%	0.21
4l ^{b)}		49%	0.16
4m ^{b)}		63%	0.52
4n ^{b)}		66%	0.27

b) reaction condition; ROH, EDCI, DMAP, DMF

1 位、7 位、11 位置換基の変換および誘導体の薬効評価

7 位置換基の検討とあわせて、1 位、7 位、11 位に同じ置換基を導入した誘導体についても検討を進めた。

Scheme 2 に示す既存の合成法¹⁶に従って、PP-A の 1 位、7 位、11 位アセトキシ基を加水分解により水酸基へと変換した誘導体 **2** に対し、種々のカルボン酸無水物もしくはカルボン酸を用いてアシル化することにより目的とした誘導体 **5a-j** を合成した。



Scheme 2 Synthesis of PP derivatives **5a-j**

Reaction condition; (a) R₂O, Et₃N, DMAP, DMF; (b) ROH, EDCI, DMAP, DMF.

Scheme 2 により合成した誘導体 **5a-j** のモモアカアブラムシ (*Myzus persicae*) に対する活性を Table 5 にまとめた。

1 位、7 位、11 位に同じ置換基を導入した場合、シクロプロパンカルボニルオキシ基 (**5c**)、シクロブタンカルボニルオキシ基 (**5d**) が非常に高い殺虫活性を示した。これらの LC₉₀ の値はそれぞれ 0.026 ppm、0.030 ppm であり、PP-A (0.56 ppm) に比べ約 20 倍強く、またリード化合物である PP-I (0.043 ppm) を上回る結果であった。

一方で、その他の置換基を検証すると、中程度の殺虫活性を維持する *iso*-ブチリルオキシ基 (**5a**) を除き、ピバロイルオキシ基 (**5b**)、シクロヘキサンカルボニルオキシ基 (**5e**)、ベンゾイルオキシ基 (**5f**)、ピリジンカルボニルオキシ基 (**5g**、**5h**) では大幅に活性が低下し、さらに、水酸基 (**2**)、トリフルオロメチル基を有する 3-ピリジンカルボニルオキシ基 (**5i**、**5j**) では完全に殺虫活性が消失する結果となった。

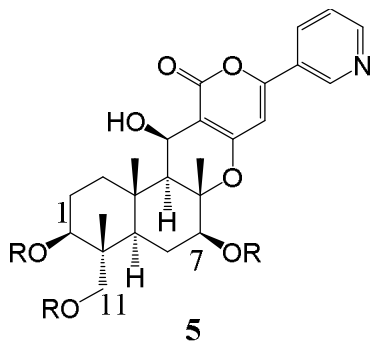
この結果をまとめると、1 位、7 位、11 位に同じ置換基を導入した場合はシクロプロパンカルボニルオキシ基、シクロブタンカルボニルオキシ基、*iso*-ブチリルオキシ基のみが中～高活性を維持し、これら以外の置換基では大幅な活性低

下もしくは活性消失という結果であった。

1 位、11 位をプロピオニルオキシ基に固定し 7 位置換基を変換した場合の構造活性相関の結果と異なり、1 位、7 位、11 位における構造活性相関の検証では、シクロプロパンカルボニルオキシ基、シクロブタンカルボニルオキシ基が高活性の発現に適した置換基であることが明確となった。

Table 1 の結果もあわせて考慮すると、高活性の発現には、アルキル側鎖としてシクロプロピル、シクロブチル、エチル、プロピル、*iso*-ブチルのような適度な嵩高さを有する側鎖が望ましく、また、水素原子やメチル等の嵩がない側鎖ならびにシクロヘキシル、フェニルやピリジル等のより嵩高い側鎖では大幅な活性低下もしくは活性消失を招くことが判明した。

Table 5 Structures and insecticidal activities of **2** and **5a-j** for *Myzus persicae*



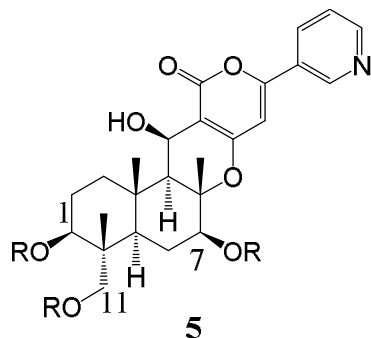
compound	R	yield (from compound 2)	Insecticidal activity against <i>Myzus persicae</i> (LC ₉₀ , ppm)
PP-I		—	0.043
2	H	—	>100
5a		15% ^{c)}	0.66
5b^{a)}		60%	1.3
5c^{b)}		78%	0.026
5d^{b)}		63%	0.030
5e^{b)}		63%	18

a) reaction condition; R₂O, Et₃N, DMAP, DMF

b) reaction condition; ROH, EDCI, DMAP, DMF

c) refer to the reference No.16

Table 5 (continued) Structures and insecticidal activities of **2** and **5a-j** for *Myzus persicae*



compound	R	yield (from compound 2)	Insecticidal activity against <i>Myzus persicae</i> (LC ₉₀ , ppm)
5f^{b)}		75%	88
5g^{b)}		68%	16
5h^{b)}		84%	18
5i^{b)}		48%	>100
5j^{b)}		56%	>100

b) reaction condition; ROH, EDCI, DMAP, DMF

動物寄生性フタトゲチマダニおよびマイクロフィラリアに対する薬効評価

アブラムシに対する殺虫活性を指標にピリピロペン誘導体の構造活性相関を検証したが、1位、7位、11位を変換した誘導体の中にはアブラムシに対する殺虫活性以外に、リード化合物 PP-A や PP-I では確認されなかったフタトゲチマダニ (*Haemaphysalis longicornis*) やイヌ糸状虫マイクロフィラリア (*Dirofilaria immitis*) に対して活性を示す誘導体が発見された^{27,28}。

フタトゲチマダニに対する薬効は、次の方法で評価した。

試験化合物のアセトン溶液 30 μ l を、4 ml 容ガラスバイアルに滴下し、シェーカーにて回転させながら風乾し、バイアル内壁に化合物のドライフィルムを形成させた。24 時間以上、バイアルを乾燥させた後、これにフタトゲチマダニ幼ダニ 10 頭を放飼して、蓋をした。バイアルは、25 $^{\circ}$ C、湿度 85%、全暗条件の恒温室に静置した。放飼 1 日後に生死を観察し、次式に従って死虫率を算出した。試験は、2 連制により行った。

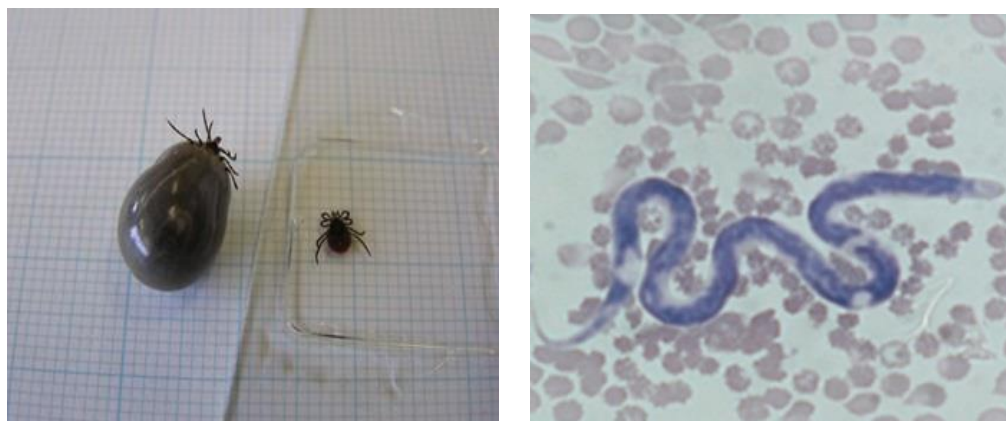
$$\text{死虫率 (\%)} = \{ \text{死亡虫数} / (\text{生存虫数} + \text{死亡虫数}) \} \times 100$$

犬糸状虫マイクロフィラリアに対する薬効は、次の方法で評価した。

犬糸状虫マイクロフィラリアの運動性の変化により活性を評価した。所定濃度の化合物濃度となるように RPMI1640 液体培地にて溶解後、犬糸状虫マイクロフィラリアを 1 培養液あたり、約 20 匹ずつ入れ、37 $^{\circ}$ C で培養した。培養開始後 48 時間に、犬糸状虫マイクロフィラリアの運動性を観察し、以下の評価基準により活性を評価した。

評価基準 +++ : 2/3 以上の虫体が死亡
 ++ : ほとんどの虫体に何らかの影響または 1/3 以上の虫体が死亡
 + : 1/3 未満の虫体が死亡
 - : 影響なし

Figure 6 フタトゲチマダニとイヌ糸状虫マイクロフィラリア



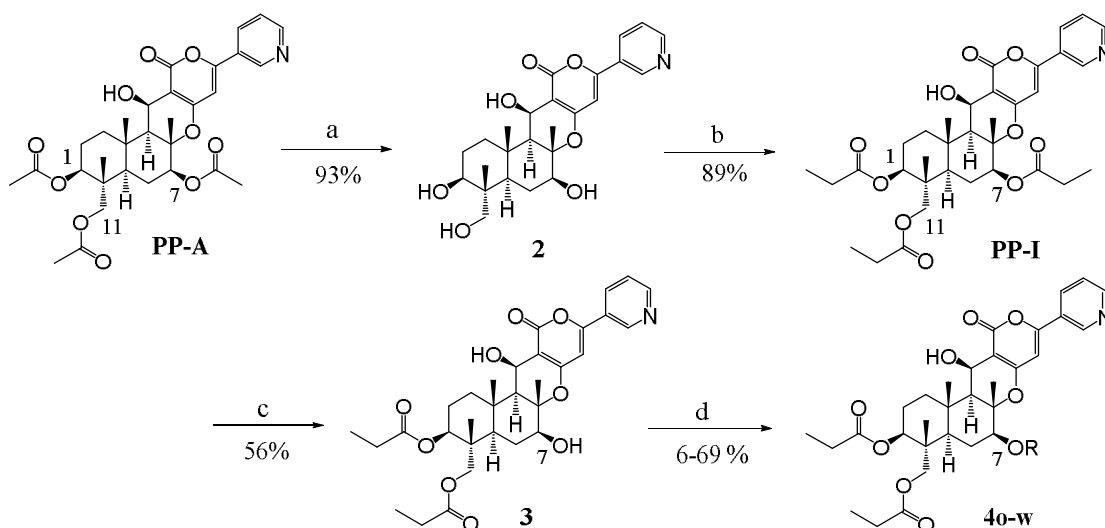
フタトゲチマダニ

イヌ糸状虫マイクロフィラリア

(上記写真は、けやき通り動物病院、いなだ動物病院のホームページより引用)

まずは、Scheme 1 および Scheme 3 により合成した、1 位および 11 位にプロピオニルオキシ基を有し、7 位を変換した誘導体について報告する。

前述の誘導体 **4a-n** のうち、ピリジン環を有する誘導体がフタトゲチマダニ、マイクロフィラリアに対して殺虫活性を示すことが分かったため、誘導体 **4a-n** に加え、新たに誘導体 **4o-w** を Scheme 1 と同じ合成法で取得し、7 位にベンゼン環またはピリジン環等を有する誘導体を中心に下記の評価試験に供した (Scheme 3)。



Scheme 3 Synthesis of PP derivatives **4o-w**

Reaction condition; (a) NaOMe, 50% MeOH aq.; (b) propionic anhydride, Et₃N, DMAP, DMF; (c) DBU, 80% MeOH aq.; (d) ROH, EDCI, DMAP, DMF.

誘導体のフタトゲチマダニに対する薬効は、薬剤濃度 200 ppm での死虫率で評価し、その評価結果を Table 6 に示す。

無置換のベンゼン環やピリジン環を有する誘導体ではほぼ活性が確認できなかったのに対し、ベンゼン環上にシアノ基 (4o、4p、4q)、トリフルオロメチル基 (4r) を有する誘導体、もしくは2-ピリジン環上にメチル基 (4s)、クロル基 (4t、4u) を有する誘導体は弱いながらも活性を示し、活性を全く示さない PP-I との比較で明らかに効果があることが分かった。興味深いことに、2-ピリジン環の場合とは異なり、3-ピリジン環においては、無置換 (4g) のみならず、3-ピリジン環上にクロル基を有する誘導体 (4j) であっても活性はまったく見られなかった。

殺虫活性が確認された誘導体であっても 200 ppm で 10~50%の死虫率を示す程度であり、対照薬剤 fipronil (10 ppm で 100%の死虫率) と比較し非常に弱く、実用化できるレベルにはなかった。

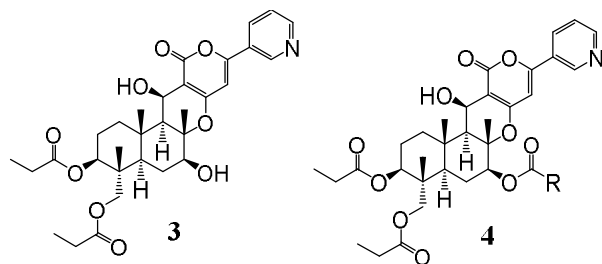
ミクロフィラリアに対する効果は、3.13 ppm から 100 ppm の 4 点の薬剤濃度における死虫数で評価した (Table 6)。

12.5 ppm において、ベンゼン環上に3-シアノ基 (4p) を有する誘導体がミクロフィラリアに対して効果を示す一方、ベンゼン環上に3-トリフルオロメチル基 (4r) や2-シアノ基 (4o)、4-シアノ基 (4q) を有する誘導体ではまったく活性が確認できなかった。ベンゼン環上のシアノ基およびシアノ基の置換位置が活性発現に重要であることが示唆された。

また、ピリジン環においては、3-メチル-2-ピリジル基 (4s)、3-クロル-2-ピリジル基 (4t)、6-クロル-3-ピリジル基 (4i) を有する誘導体ではまったく活性を示さず、6-クロル-2-ピリジル基 (4u) を有する誘導体の特異的にミクロフィラリアに対して薬効を示すことが分かった。

これらの誘導体の中で、6-クロル-2-ピリジル基を有する誘導体 4u が最も高い活性 (3.13 ppm で 30%程度の死虫率) を示したのに対し、対照薬剤の ivermectin は 5 ppm でほぼ 100%の死虫率を示しており (未記載ながら 1ppm 以下の濃度でほぼ 100%の死虫率を示す)、結果として両化合物の間には明らかな効果差が確認された。

Table 6 Insecticidal activities of PP derivatives **3**, **4a**, **4f-g**, **4j** and **4o-w**



Compound	R	yield (from 3)	<i>Myzus persicae</i>	<i>Haemaphysalis longicornis</i>	<i>Dirofilaria immitis</i>			
			LC ₉₀ (ppm)	% Mortality at 200 ppm	100 ppm	12.5 ppm	6.25 ppm	3.13 ppm
3	-	-	0.17	4	-			
4a	CH ₃	42%	0.15	0	+			
4f	C ₆ H ₅	95%	0.15	0	-			
4o	2-CN-C ₆ H ₄	27%	0.61	10	-			
4p	3-CN-C ₆ H ₄	69%	0.15	14	++	+	-	-
4q	4-CN-C ₆ H ₄	6%	1.82	30	-			
4r	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	55%	0.26	20	-			
4h	2-pyridyl	85%	0.075	4	+			
4g	3-pyridyl	76%	0.038	0	-			
4s	3-CH ₃ -2-pyridyl	69%	0.14	35	-			
4t	3-Cl-2-pyridyl	59%	0.64	45	+			
4u	6-Cl-2-pyridyl	51%	0.75	50	++	++	++	+
4v	3,5-di-F-2-pyridyl	44%	0.44	0	-			
4j	6-Cl-3-pyridyl	82%	0.17	0	-			
4w	2-pyrazinyl	46%	0.30	5	-			
PP-I	CH ₂ CH ₃	-	0.043	0	-			
			imidacloprid	fipronil	ivermectin			
Commercial standard			LC ₉₀ (ppm)	10 ppm	5 ppm			
			0.14	100	+++			

The Activities against the microfilariae of *D. immitis* were evaluated using the index;

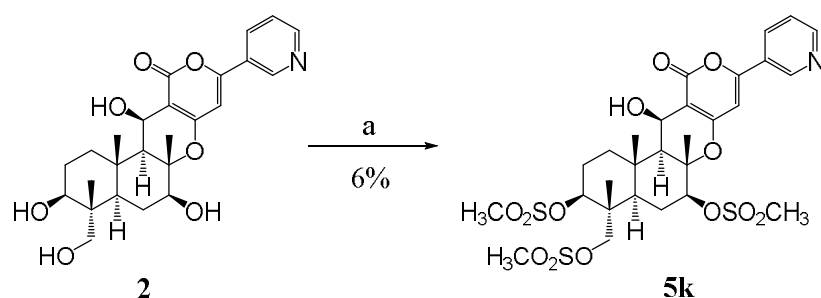
+++ : At least two-thirds of the heartworms died

++ : Substantially all the heartworms were affected in some way, or at least one-third died

+ : Less than one-third of the heartworms died

- : No influence

続いて、Scheme 2 により合成した、1 位、7 位および 11 位に同じ置換基を有する誘導体および Scheme 4 に示す既存の合成法¹⁶に従い取得した誘導体 **5k** のフタトゲチマダニ (*Haemaphysalis longicornis*) やイヌ糸状虫マイクロフィラリア (*Dirofilaria immitis*) に対する評価結果について報告する。



Scheme 4 Synthesis of PP derivative **5k**

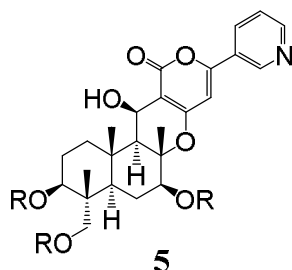
Reaction condition; (a) CH₃SO₂Cl, pyridine.

誘導体の薬効評価の結果を Table 7 にまとめる。

フタトゲチマダニに対しては、シクロヘキサンカルボニル基 (**5e**)、2-ピリジンカルボニル基 (**5h**)、メタンスルホニル基 (**5k**) を有する誘導体が、200 ppm で非常に弱いながらも活性を示すことが判明したが、対照薬剤である fipronil (10 ppm で 100%の死虫率) と比較すると、明らかに効果が劣る結果であった。

また、2-ピリジンカルボニル基 (**5h**) を有する誘導体のみが 25 ppm においてマイクロフィラリアに対して活性を示した。しかしながら、対象薬剤の ivermectin は 5 ppm でほぼ 100%の死虫率を示しており (未記載ながら 1ppm 以下の濃度でほぼ 100%の死虫率を示す)、明らかな効果差が確認された。

Table 7 Insecticidal activities of PP derivatives **5c**, **5e-f**, **5h** and **5k**



Compound	R	<i>Myzus persicae</i>	<i>Haemaphysalis longicornis</i>	<i>Dirofilaria immitis</i>		
		LC ₉₀ (ppm)	% Mortality at 200 ppm	100 ppm	25 ppm	12.5 ppm
5c	CO-c-C ₃ H ₅	0.03	0	+		
5e	CO-c-C ₆ H ₁₁	18	24	-		
5f	COC ₆ H ₅	88	0	-		
5h	CO-2-pyridyl	18	27	++	+	-
5k	SO ₂ CH ₃	8.3	23	-		
PP-A	COCH ₃	0.56	0	-	-	-
PP-I	COCH ₂ CH ₃	0.043	0	-		
Commercial standard		imidacloprid	fipronil	ivermectin		
		LC ₉₀ (ppm)	10 ppm	5 ppm		
		0.14	100	+++		

The Activities against the microfilariae of *D. immitis* were evaluated using the index;

+++ : At least two-thirds of the heartworms died

++ : Substantially all the heartworms were affected in some way, or at least one-third died

+ : Less than one-third of the heartworms died

- : No influence

前述のように、ピリピロペン誘導体がアブラムシ以外に、新たに動物寄生性のフタトゲチマダニやマイクロフィラリアに対して殺虫活性を示すことを見出した。興味深いことに、フタトゲチマダニやマイクロフィラリアに対して殺虫効果を発現する構造とアブラムシに対する殺虫効果を示す構造に相関がまったく見られないことから、殺虫活性発現のメカニズムは全く異なることが推測された。

アブラムシに対する殺虫活性と比較すると、ピリピロペン誘導体のフタトゲチマダニやマイクロフィラリアに対する殺虫活性は低いですが、天然物である PP-A および PP-I には見られなかった動物寄生性害虫に対する活性を見出したことにより、動物薬として本母核を展開できる可能性を示すことができた。

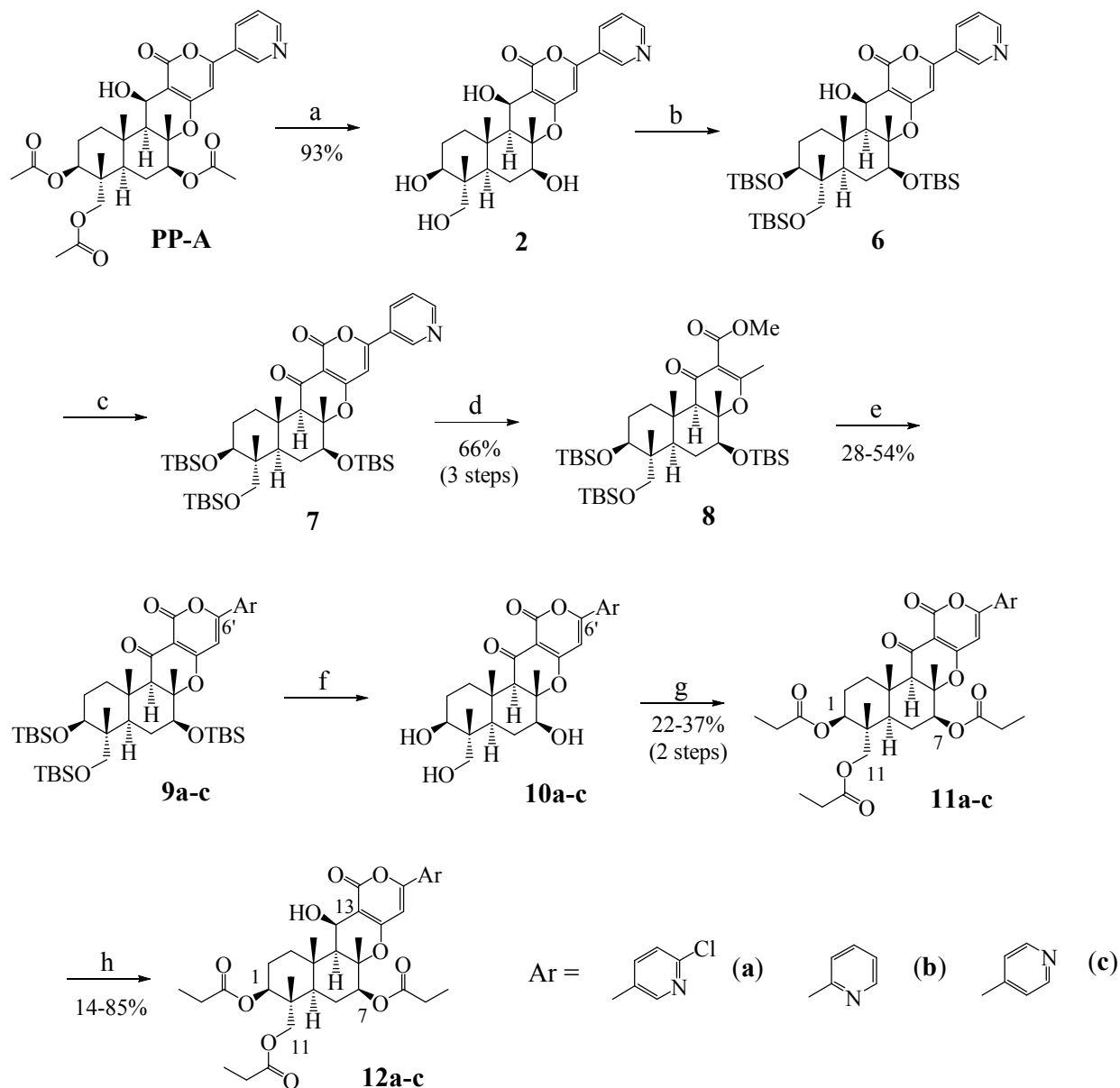
6'位のピリジン環、 α -ピロン構造の合成変換および誘導体の薬効評価

6'位のピリジン環の合成変換

さらに、ピリピロペン誘導体の構造活性相関を検討すべく、ピリジン環を変換した誘導体の合成を計画した。具体的には、天然物の構造である 3-ピリジル構造から 6-クロル-3-ピリジル構造、2-ピリジル構造、4-ピリジル構造への変換を試みた。

北里研究所により既に報告されている合成法¹⁹を参考に、1位、7位、11位にプロピオニルオキシ基を有する誘導体 **12a-c** を取得した (Scheme 5)。

PP-A を出発物質とし、加水分解による 1位、7位、11位アセチルオキシ基の水酸基への変換、水酸基の *tert*-ブチルジメチルシリル基 (TBS 基) による保護、13位水酸基の酸化およびナトリウムメトキシドによる α -ピロン環開裂により、中間体 **8** を合成した。続いて、ピリジン環の変換を伴う α -ピロン環再構築、TBS 基の脱保護により中間体 **10a-c** を経て、1位、7位、11位水酸基へのプロピオニル基の導入、13位立体選択的還元により、目的物である誘導体 **12a-c** を合成した。

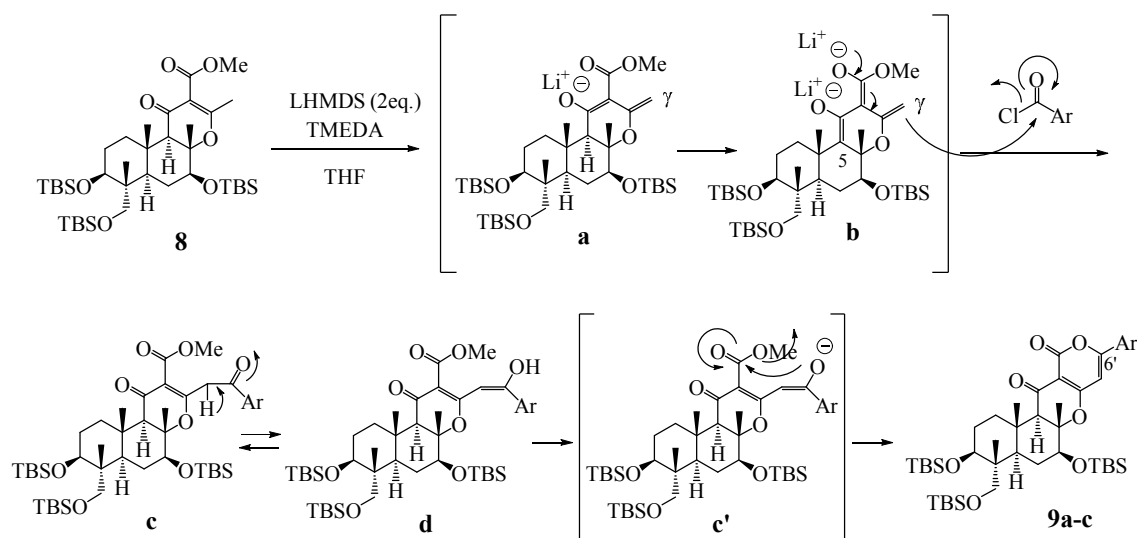


Scheme 5 Synthesis of PP derivatives **12a-c**

Reaction condition; (a) NaOMe, 50% MeOH aq.; (b) TBSOTf, 2,6-lutidine, CH₂Cl₂; (c) Dess-Martin periodinan, CH₂Cl₂; (d) NaOMe, 80% MeOH aq.; (e)(i) LHMDS, TMEDA, THF, (ii) ArCOCl, THF; (f) 4N HCl or 3N HCl, THF; (g) propionic anhydride, Et₃N, DMAP, DMF; (h) NaBH₄, CeCl₃ · 7H₂O, EtOH.

鍵反応は中間体 **8** から中間体 **9a-c** に至る α -ピロン構造の再構築である。 α, β -不飽和ケトエステルにおいて、 γ 位メチル基に対してアシル化、あるいは aldol 反応が進行することが報告されており²⁹⁻³⁰、これを参考にした中間体 **8** から中間体 **9** に至る反応メカニズムを Scheme 6 に示す¹⁹。

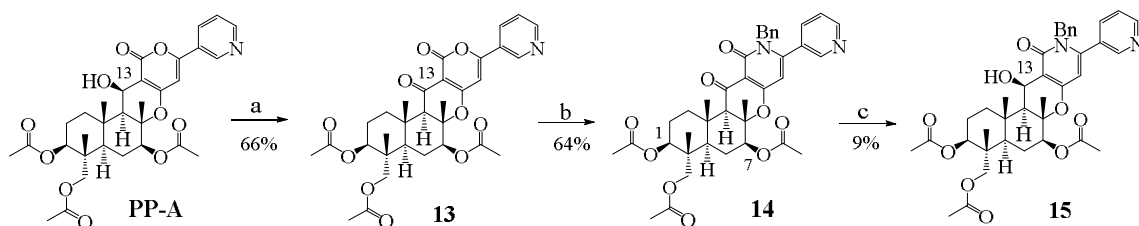
α, β -不飽和ケトエステル構造を有する中間体 **8** に対して、2 等量の塩基を反応させることでジアニオン **b** が生じる。 γ 位または 5 位のプロトンが引き抜かれる順序は、図示している内容と逆の可能性もありえる。ここに、アリールカルボン酸クロリドを加えると γ 位において C-C 結合を形成し、中間体 **c** が得られる。C はケト型であるためエノール型 **d** にもなりえる。この段階において、さらに塩基が存在すると、**c'** で示すようにケトンからエステルに攻撃がおり、 α -ピロン環を構築する。以上のような反応メカニズムにおいて、中間体 **8** の γ 位での C-アシル化が進行し、中間体 **9a-c** が合成されると考えている。



Scheme 6 Reaction mechanism from **8** to **9a-c**

α -ピロン構造の合成変換

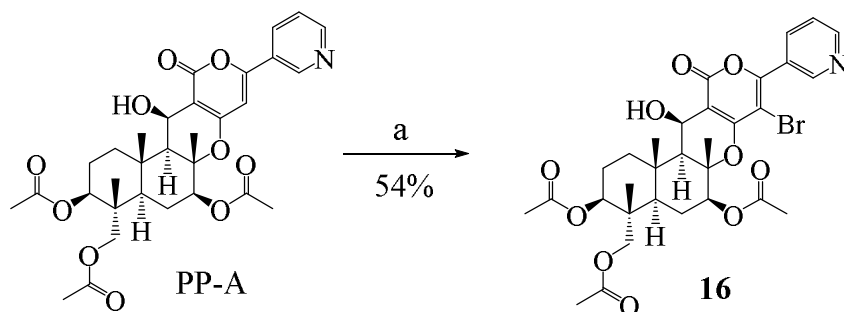
次に、 α -ピロン構造を変換した誘導体 **15** の合成を計画した。既存の合成法¹⁹を参考に、PP-A を出発物質として、13 位水酸基の酸化、ベンジルアミンを用いた環の再構築、13 位の立体選択的還元により誘導体 **15** を取得した (Scheme 7)。



Scheme 7 Synthesis of PP derivative **15**

Reaction condition; (a) Dess-Martin periodinan, CHCl_3 ; (b) BnNH_2 , $\text{EtOH-H}_2\text{O}$;
(c) NaBH_4 , $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, EtOH .

さらに、 α -ピロン環への置換基導入を計画し、Scheme 8 に示すように、PP-A に *N*-ブロモスクシンイミド (NBS) を処理することでブロム基を有する誘導体 **16** を合成した。



Scheme 8 Synthesis of PP derivative **16**

Reaction condition; (a) NBS, DMF.

誘導体の薬効評価

3-ピリジル構造を変換した誘導体 **12a-c**、および α -ピロン構造を変換した誘導体 **15**、**16** のモモアカアブラムシ (*Myzus persicae*) に対する殺虫活性を Table 8 にまとめた。

3-ピリジル基の6位にクロル基を導入した誘導体 **12a** のモモアカアブラムシに対する殺虫活性は、PP-A に比べ大幅に低下しており、また2-ピリジル誘導体 **12b**、4-ピリジル誘導体 **12c**、 α -ピロン構造を変換した誘導体 **15** および **16** は、いずれもほぼ殺虫活性が消失する結果であった。

このことから、3-ピリジル基および α -ピロン構造はアブラムシに対する殺虫活性発現には必須構造であり、異なる構造では大幅な活性低減もしくは活性消失を招くことが明らかとなった。

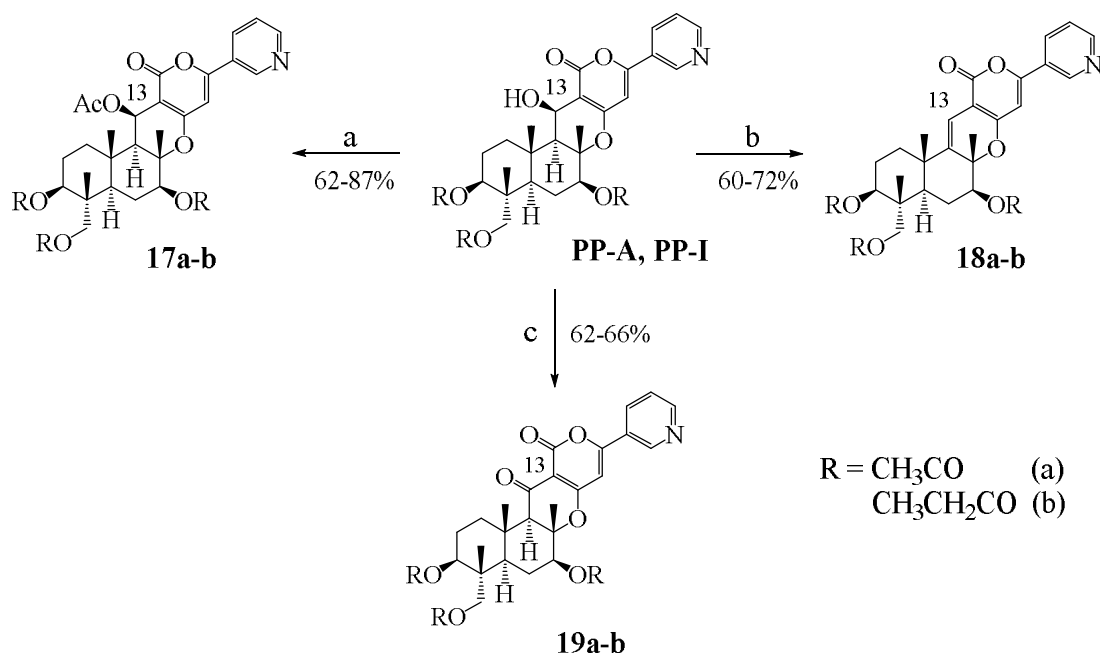
Table 8 Insecticidal activities of PP derivatives **12a-c**, **15** and **16**

Compound	R	Ar	Insecticidal activity against <i>Myzus persicae</i> (LC ₉₀ , ppm)
12a	-	6-Cl-3-pyridyl	19
12b	-	2-pyridyl	>100
12c	-	4-pyridyl	>100
15	-	-	>100
16	-	-	>100
PP-A	CH ₃	-	0.56
PP-I	CH ₂ CH ₃	-	0.043

13 位水酸基の合成変換および誘導体の薬効評価

最後に、13 位水酸基の合成変換を試みた。

Scheme 9 に示すように、既存の合成法^{16,17}に従い、PP-A もしくは PP-I を出発物質として、無水酢酸を処理することで13位水酸基をアセチル化した**17a-b**を、トリフルオロ酢酸を処理することで脱水反応が進行した**18a-b**を、さらに Dess-Martin 酸化によりカルボニル基へと変換した**19a-b**を、それぞれ取得した。



Scheme 9 Synthesis of PP derivatives **17a-b**, **18a-b** and **19a-b**

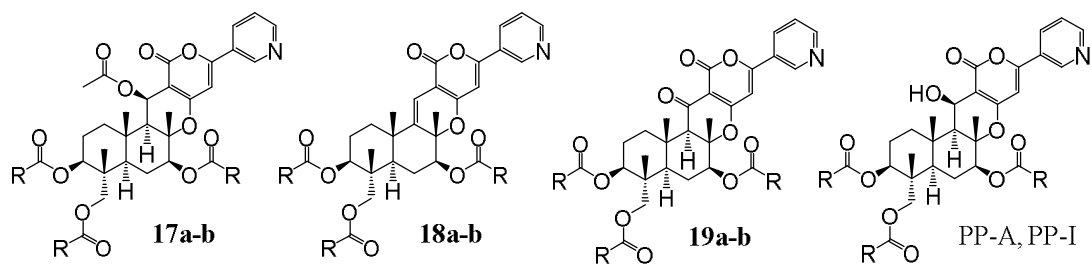
Reaction condition; (a) Ac₂O, Et₃N, DMAP, DMF; (b) *p*-TsOH, THF; (c) Dess-Martin periodinan, CHCl₃.

13 位を変換した誘導体 **17a-b**、**18a-b**、**19a-b** のモモアカアブラムシに対する薬効評価試験の結果を Table 9 にまとめた。

1 位、7 位、11 位がアセチルオキシ基かプロピオニルオキシ基かに関係なく、いずれの誘導体も LC₉₀ 値は>1.3 ppm であり、評価した最高濃度においても殺虫活性が確認できず、リード化合物である PP-A もしくは PP-I と比べ、大幅に活性が低下もしくは消失する結果となった。

このことから、アブラムシに対する殺虫活性の発現には 13 位置換基は水酸基が最も好ましく、水酸基以外の構造では許容されない可能性が示唆された。

Table 9 Insecticidal activities of PP derivatives **17a-b**, **18a-b** and **19a-b**



Compound	R	Insecticidal activity against <i>Myzus persicae</i> (LC ₉₀ , ppm)
17a	CH ₃	>1.3
17b	CH ₂ CH ₃	>1.3
18a	CH ₃	>1.3
18b	CH ₂ CH ₃	>1.3
19a	CH ₃	>1.3
19b	CH ₂ CH ₃	>1.3
PP-A	CH ₃	0.56
PP-I	CH ₂ CH ₃	0.043

高活性誘導体の殺虫スペクトラムの検討

1位、7位、11位の置換基検討の結果から見出した、モモアカアブラムシに対して高活性を示す誘導体 (PP-I、**4g**、**5c**) について、更に主要害虫に対する殺虫スペクトラムを調査すべく、ワタアブラムシ (*Aphis gossypii*)、オンシツコナジラミ (*Trialeurodes vaporariorum*)、ミカンキイロアザミウマ (*Frankliniella occidentalis*) に対する殺虫活性の評価を実施した。

Table 10 に示すように、モモアカアブラムシに対して最も高い活性を示した誘導体 **5c** は、同じカメムシ目害虫であるワタアブラムシ、オンシツコナジラミに対しても、PP-A、PP-I、**4g** に優る活性を有することが判明した。また、PP-I や誘導体 **4g**、**5c** は、PP-A では見られなかったアザミウマ目のミカンキイロアザミウマに対して 200 ppm において弱いながらも殺虫活性を示すことが明らかになった。

誘導体 **5c** と誘導体 **4g** のモモアカアブラムシに対する LC₉₀ の値を比較するとその効果差は 1.5 倍程度であったが、ワタアブラムシに対する LC₉₀ の値を比較すると、誘導体 **5c** の薬効は誘導体 **4g** より約 3.5 倍高く、明らかに上回っていることが確認された。

Table 10 Insecticidal activities of PP-A, PP-I, **4g** and **5c** against agricultural sucking pests

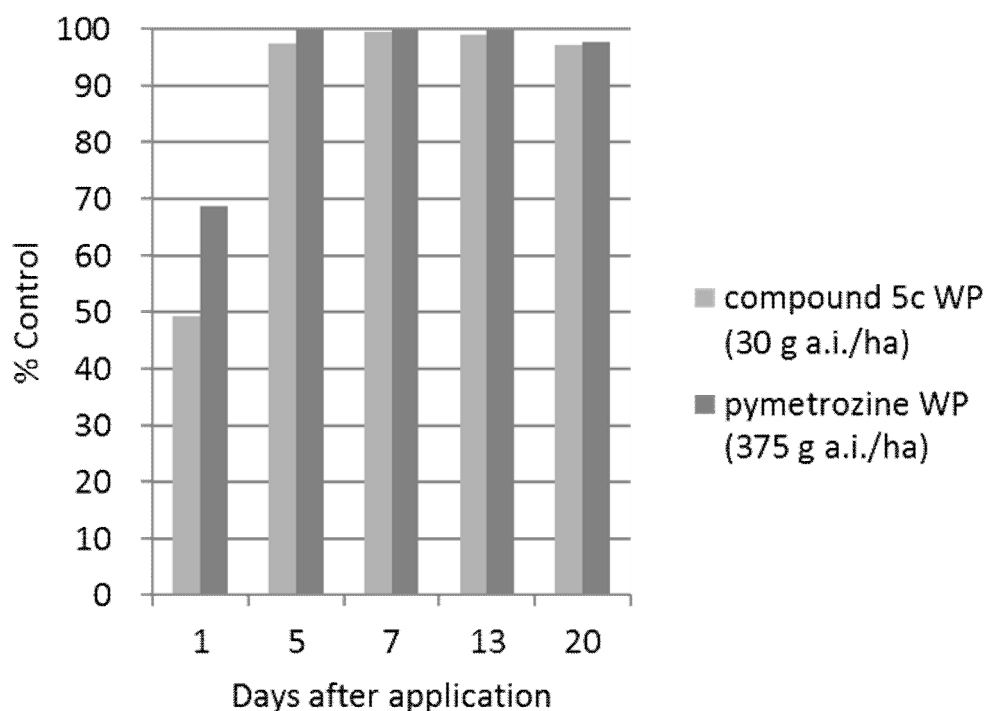
	<i>Myzus persicae</i>	<i>Aphis gossypii</i>	<i>Trialeurodes vaporariorum</i>	<i>Frankliniella occidentalis</i>
	LC ₉₀ (ppm)	LC ₉₀ (ppm)	% mortality at 5 ppm	% mortality at 200 ppm
PP-A	0.56	0.3	80	0
PP-I	0.043	0.14	18	53
4g	0.038	0.28	89	60
5c	0.026	0.078	100	60

誘導体 **5c** の圃場試験

ここまでの 1 位、7 位、11 位の置換基検討の結果見出した、高活性誘導体 **5c** の圃場試験を行い、野外における有効性評価を実施した。

野外試験用製剤として、誘導体 **5c** の 5%水和剤を作製し、その水希釈液を露地栽培のキャベツへ背負い式動力噴霧器により葉面散布処理した。薬剤処理前および処理後経時的にキャベツ (*Brassica oleracea*) に寄生するダイコンアブラムシ (*Brevicoryne brassicae*) を目視により計数することにより、本製剤のアブラムシに対する有効性評価を行った (Figure 7)。誘導体 **5c** (30 g a.i./ha) は非常に良好な薬効を示し、処理 20 日後においても効果の持続が確認された。対照薬剤ピメトロジン³¹ (375 g a.i./ha) と比較した場合、誘導体 **5c** の薬効はピメトロジンと同等の防除効果を示した。

Figure 7 Efficacy of **5c** Wettable Powder (WP) formulation against *Brevicoryne brassicae* on cabbage using a foliar application



同様に誘導体 **5c** の水和剤を用い、バレイショ (*Solanum tuberosum*) への葉面散布によるワタアブラムシ (*Aphis gossypii*) に対する薬効評価を行った (Figure 8)。

その結果、誘導体 **5c** (30 g a.i./ha) はアブラムシに対する防除効果を示したものの、対照薬剤のピメトロジン (125 g a.i./ha) と比較し、明確に劣る結果とあ

った。

Figure 8 Efficacy of **5c** Wettable Powder (WP) formulation against *Aphis gossypii* on potato using a foliar application

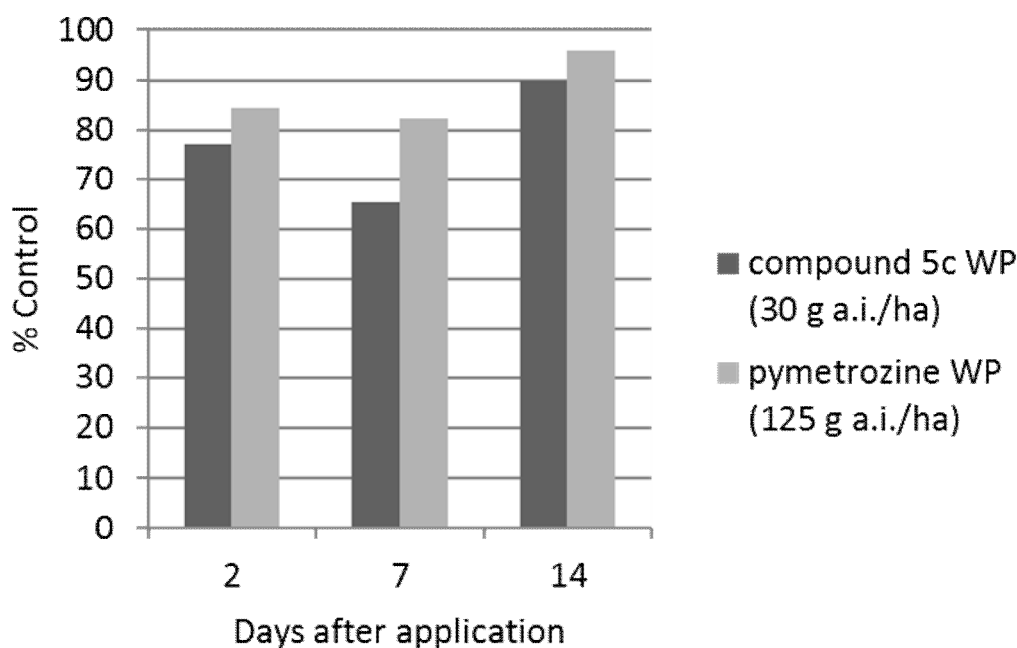


Figure 7 および Figure 8 に示すように、誘導体 **5c** は圃場試験において高い薬効を示したものの、ピメトロジンに劣る場面も確認された。Figure 7 および Figure 8 以外にも圃場試験を実施したが、同様に対照薬剤に比べ薬効が劣る結果が確認されたため、これらの試験結果を分析したところ、誘導体 **5c** は薬剤処理時に既に展開済みの葉面上では非常に高い薬効を示す一方で、薬剤処理後に成長する新芽（若葉）上での薬効は対照薬剤に劣ることが判明した。さらに、誘導体 **5c** の散布量を増量（30 g a.i./ha → 75 g a.i./ha）しても新芽（若葉）上での薬効が改善することはなかった。

一般的に、植物体内での移行性に優れる化合物は、薬剤処理した後に成長する新芽に対しても高い効果を及ぼすことが知られている。このことから、新芽に対して高い効果を示さない誘導体 **5c** は植物体内で移行する特性を有していないことが示唆された。実際に農薬として使用される場面を想定すると植物体内での移行性は必要不可欠な性能であり、植物体内での移行性、そして圃場での効果を改善する目的でさらなる誘導体展開を行う必要があると考えられた。

シクロプロパンカルボニル基の最適化検討

これまでの検討の結果から、1位、7位、11位にシクロプロパンカルボニルオキシ基を有する誘導体 **5c** がアブラムシ類に対して高い殺虫活性を有することが分かった。しかしながら、圃場試験において対照薬剤と比較し効果が劣る場面があり、誘導体 **5c** の植物体内での移行性に課題があることが示唆された。そこで、誘導体 **5c** をリード化合物として、殺虫活性の向上および植物体内での移行性の改善を目的に誘導体展開を行うこととした。

まずは、シクロプロパンカルボニル基に着目し、1位、7位、11位における置換位置、置換基の数を最適化することを検討した。

11位の1級水酸基は他の2級水酸基に比べ反応性が高いため、この11位水酸基の反応性を利用し各誘導体の合成法を立案した。11位へのシクロプロパンカルボニル基の導入を検討する場合は、まずアシル化反応により置換基を導入する、逆に11位を水酸基として残したい場合はまず11位水酸基をTBS基やアセトニド基で保護し、最終工程で11位を脱保護することとした。また、ピリジンを塩基として使用することにより、11位のみを選択的にTBS基で保護することが可能であった。

実際には、Scheme 10 に示す合成法により、シクロプロパンカルボニル基のモノ置換体、およびジ置換体をそれぞれ合成した³²。

PP-A のトリデアセチル体 **2** に対して、縮合剤存在下、シクロプロパンカルボン酸を反応させることにより、11位モノアシル体 **20**、7位、11位ジアシル体 **21** をそれぞれ39%、33%の収率で得た。トリアシル体 **5c** を合成する際は原料に対して20等量のシクロプロパンカルボン酸が必要であった。そのため、11位モノアシル体 **20** を目的物とした反応ではシクロプロパンカルボン酸を5等量に抑えて反応を検討したが、目的物 **20** だけでなく、7位、11位のジアシル体 **21** を副生した。**21** が1位、11位ジアシル体 (**30**) に優先して副生した理由は、11位へのアシル側鎖導入に伴い立体的に混んでいる1位より立体障害が少ない7位に対してアシル化反応が進行したと考えられる。

トリデアセチル体 **2** の1位および11位をアセトニド基で保護³³し、7位をアシル化後、1位および11位の脱保護により、7位モノアシル体 **24** を得た。

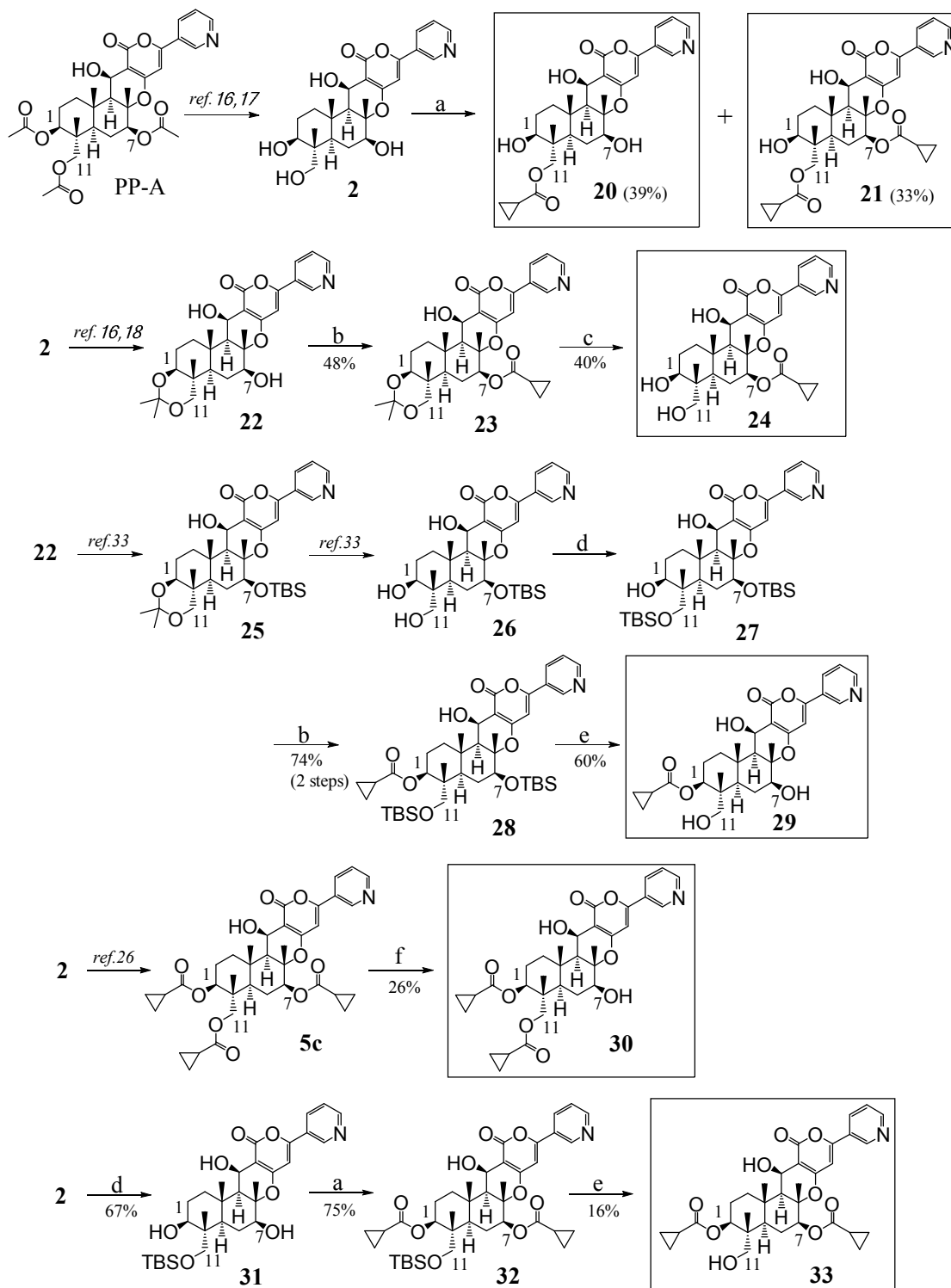
アセトニド体 **22** の7位をTBS基で保護し、1位および11位のアセトニド基の脱保護、11位のTBS基による保護、1位のアシル化、7位および11位のTBS

基を脱保護することにより、1位モノアシル体 **29** を合成した。

トリアシル体 **5c** に対して DBU を用いることで、低選択性ではあるが 7 位選択的に加水分解を行い、26%の収率で 1 位、11 位ジアシル体 **30** を得た。

トリデアセチル体 **2** の 11 位を TBS 基で保護し、1 位および 7 位をアシル化後、11 位の TBS 基を脱保護することにより、1 位、7 位ジアシル体 **33** を得た。

このように水酸基の反応性の違いを利用した合成法により、シクロプロパンカルボニル基の置換位置、置換基数が異なる誘導体をそれぞれ合成することに成功した。



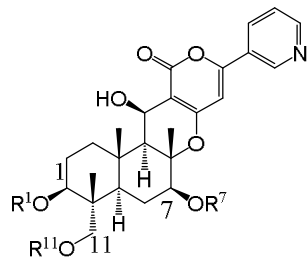
Scheme 10 Synthesis of PP derivatives having one or two cyclopropanecarbonyl group(s)
 Reaction condition; (a) cyclopropanecarboxylic acid, EDCI, DMAP, DMF; (b) cyclopropanecarbonyl chloride, pyridine, AcOEt; (c) AcOH-H₂O, THF; (d) TBSCl, pyridine; (e) HF-pyridine complex, pyridine, THF; (f) DBU, 90% MeOH aq.

シクロプロパンカルボニル基の置換位置、置換基数が異なる、種々の誘導体のモモアカアブラムシ (*Myzus persicae*) およびワタアブラムシ (*Aphis gossypii*) に対する殺虫活性を評価した (Table 11)。

1位および11位にシクロプロパンカルボニルオキシ基を有するジ置換体 **30** がトリアシル体 **5c** に優る殺虫活性を示し、モモアカアブラムシに対する活性が約4倍、ワタアブラムシに対する活性が約6倍向上することを見出した。誘導体 **30** 以外の誘導体では、11位にシクロプロパンカルボニルオキシ基を有するモノ置換体 **20** がトリアシル体 **5c** より劣るもののワタアブラムシに対する殺虫活性を維持していた。しかしながら、それ以外の誘導体では活性が著しく低下もしくは消失する結果であった。

シクロプロパンカルボニル基の置換位置および置換数の最適化を行った結果、高い殺虫活性を発現するためには1位および11位に二つのシクロプロパンカルボニルオキシ基を有する構造が最適であることを見出した。

Table 11 Insecticidal activities of PP derivatives having one or two acyl group(s) for *M. persicae* and *A. gossypii*

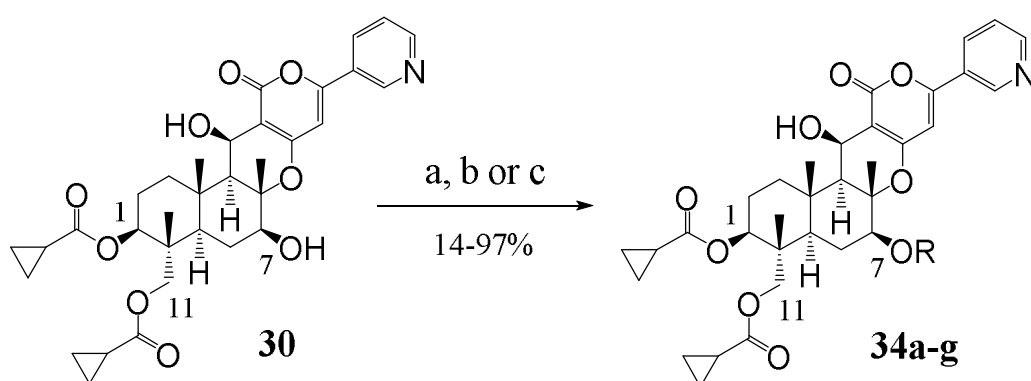


compound	R ¹	R ¹¹	R ⁷	Insecticidal activity	
				<i>M. persicae</i> (LC ₉₀ , ppm)	<i>A. gossypii</i> (LC ₉₀ , ppm)
PP-A				0.56	0.30
5c				0.026	0.078
29		H	H	0.91	>1.3
20	H		H	1.0	0.36
24	H	H		>1.3	>1.3
30			H	0.0066	0.012
33		H		>1.3	>1.3
21	H			0.60	>1.3

シクロプロパンカルボニル基と別置換基の組合せ

続いて、1位および11位にシクロプロパンカルボニルオキシ基を有するジ置換体 **30** の7位水酸基に着目し、7位置換基の変換を試みた。

まずは、Scheme 11 に示すように、誘導体 **30** の7位水酸基に対して、各種カルボン酸もしくは無水カルボン酸、メタンシルホニルクロリドを反応させて、誘導体 **34a-g** を合成した³²。

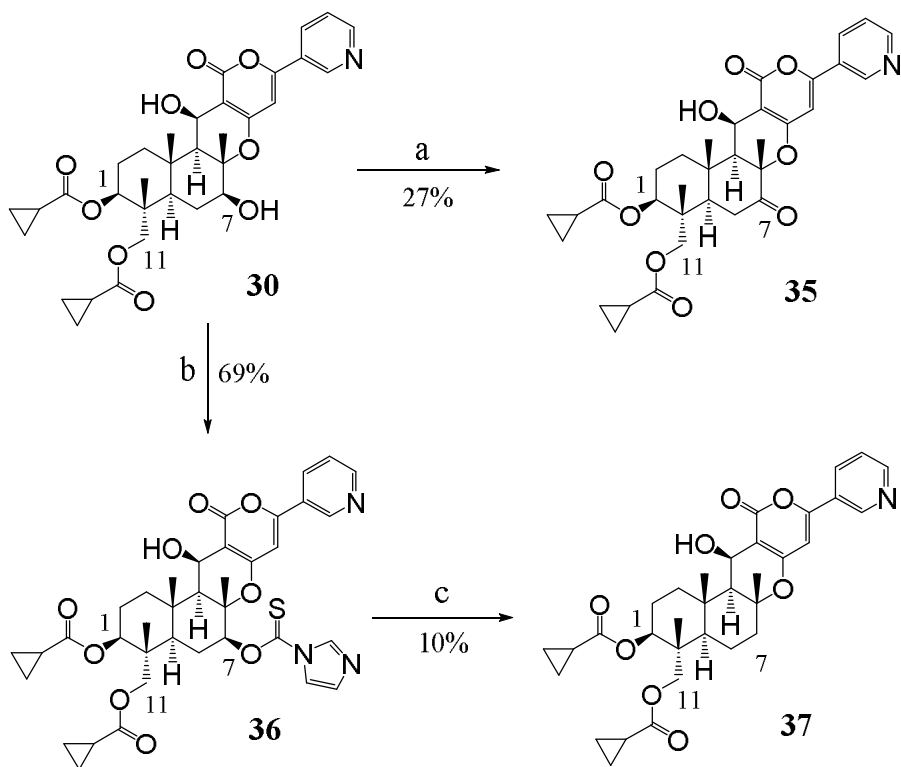


Scheme 11 Synthesis of PP derivatives **34a-g**

Reaction condition; (a) R_2O , Et_3N , DMAP, DMF; (b) ROH, EDCI, DMAP, DMF; (c) CH_3SO_2Cl , pyridine.

また、Scheme 12 に示す既知の方法¹⁷により、7位水酸基を酸化した誘導体 **35** と7位水酸基を水素原子に置換した誘導体 **37** を合成した。

誘導体 **30** の7位水酸基を Dess-Martin 酸化によりカルボニル基へと変換することで誘導体 **35** を取得し、また、誘導体 **30** の7位水酸基にイミダゾリルチオカルボニル基を導入後、トリブチルスズ存在下還元により誘導体 **37** を得た。

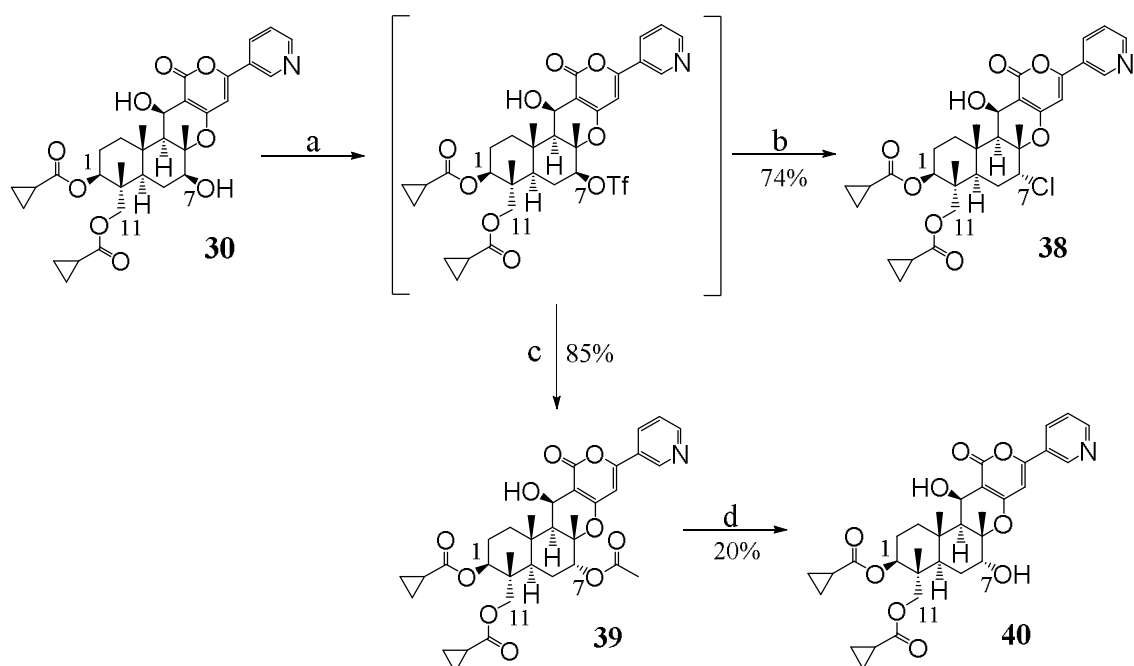


Scheme 12 Synthesis of PP derivatives **35** and **37**

Reaction condition; (a) Dess-Martin periodinane, CH_2Cl_2 ; (b) 1,1'-thiocarbonylimidazole, toluene; (c) Bu_3SnH , toluene.

さらに、7位水酸基の構造変換を検討し、特許記載の合成法³⁴を参考に7位の立体配置を反転した誘導体を合成した³² (Scheme 13)。

誘導体 **30** に対して、トリフルオロメタンスルホン酸無水物を作用させ7位をトリフルル化した後、塩化リチウムを反応させることでクロル体 **38** を、また酢酸リチウムを反応させることによりアセチル体 **39** を取得し、続いて、**39** の7位を加水分解することで7位水酸基が立体反転した誘導体 **40** を得た。



Scheme 13 Synthesis of PP derivatives **38** and **40**

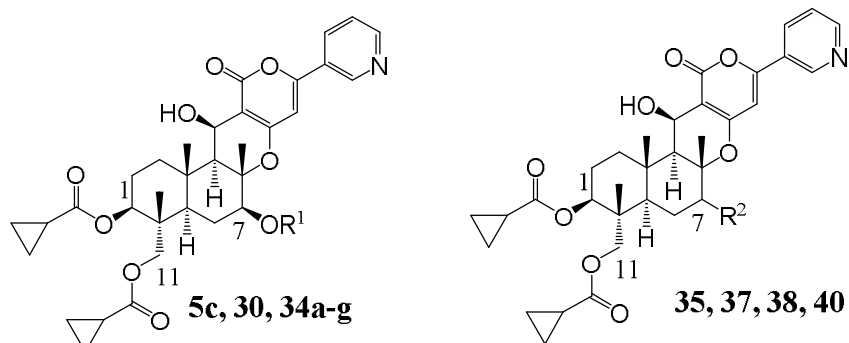
Reaction condition; (a) Tf₂O, DMAP, CH₂Cl₂; (b) LiCl, DMF; (c) LiOAc, DMF-HMPA; (d) K₂CO₃, 90% MeOH aq.

誘導体 **30** の 7 位置換基を変換した誘導体のモモアカアブラムシ (*Myzus persicae*) およびワタアブラムシ (*Aphis gossypii*) に対する評価結果を Table 12 に示す。

誘導体 **30** を上回る殺虫活性を示す誘導体は見出せなかったが、7 位がカルボニル基である誘導体 **35** や水素原子である誘導体 **37**、アセトキシ基である誘導体 **34a** およびメタンスルホニルオキシ基である誘導体 **34g** が比較的高い活性を維持することが判明した。逆にベンゼンカルボニルオキシ基、ピリジンカルボニルオキシ基およびピバロイルオキシ基などの嵩高い置換基では活性が低下する傾向が確認された。興味深いことに、7 位を立体反転したクロル体 **38** が高い殺虫活性を有することが分かった。

これらの検討結果から、7 位の置換基は水酸基が最適であるという結論に達した。

Table 12 Structures and insecticidal activities for *M. persicae* and *A. gossypii* of PP derivatives having various substituent groups at the C-7 position

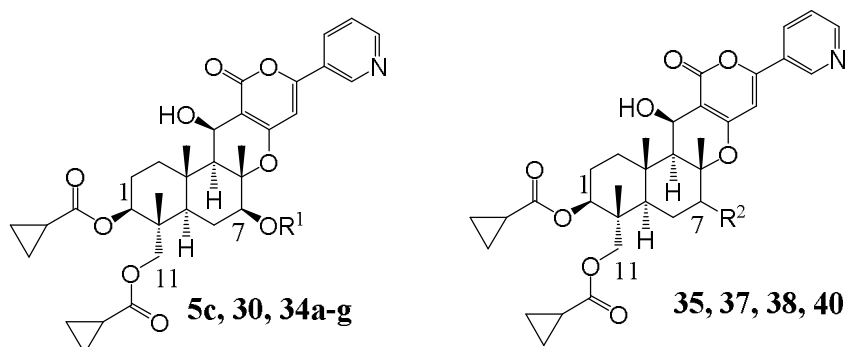


compound	R ¹	R ²	Insecticidal activity	
			<i>M. persicae</i> (LC ₉₀ , ppm)	<i>A. gossypii</i> (LC ₉₀ , ppm)
5c		—	0.026	0.078
30	H	—	0.0066	0.012
34a ^{a)}		—	0.052	0.014
34b ^{a)}		—	0.28	0.14
34c ^{a)}		—	0.072	0.11
34d ^{a)}		—	0.31	0.55
34e ^{b)}		—	0.44	0.13

a) reaction condition; R₂O, Et₃N, DMAP, DMF.

b) reaction condition; ROH, EDCI, DMAP, DMF.

Table 12 (continued) Structures and insecticidal activities for *M. persicae* and *A. gossypii* of PP derivatives having various substituent groups at the C-7 position



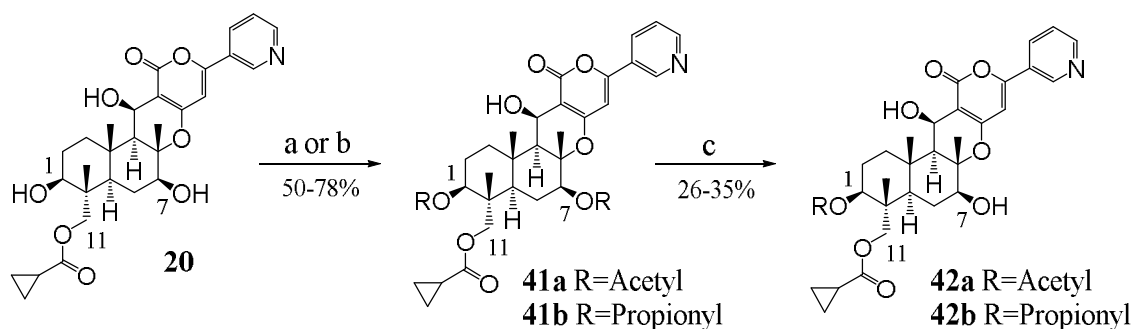
compound	R ¹	R ²	Insecticidal activity	
			<i>M. persicae</i> (LC ₉₀ , ppm)	<i>A. gossypii</i> (LC ₉₀ , ppm)
34f ^{b)}		—	0.17	0.039
34g ^{c)}		—	0.051	0.053
35	—		0.015	0.023
37	—		0.016	0.034
38	—		0.056	0.061
40	—		0.73	0.15

b) reaction condition; ROH, EDCI, DMAP, DMF.

c) reaction condition; CH₃SO₂Cl, pyridine.

ここまでの検討結果から、1位、7位、11位の置換基として炭素数3以上の直鎖アルキルカルボニルオキシ基、分岐アルキルカルボニルオキシ基、芳香族もしくは複素環カルボニルオキシ基等の嵩高い置換基では殺虫活性が低下する傾向が確認されたため、嵩が低いアセトキシ基、プロピオニルオキシ基をシクロプロパンカルボニルオキシ基と組み合わせることを検討した。

具体的には、Scheme 14 に示すように、11位にシクロプロパンカルボニルオキシ基を有する誘導体 **20** に対して、無水酢酸もしくは無水プロピオン酸を反応させることで、1位および7位水酸基にアセチル基、プロピオニル基を導入した誘導体 **41a**、**41b** を合成し、さらに7位を選択的に加水分解することで誘導体 **42a**、**42b** を取得した³²。



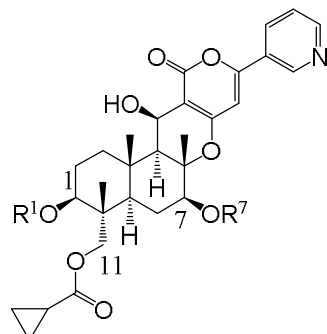
Scheme 14 Synthesis of PP derivatives **41a-b** and **42a-b**

Reaction condition; (a) Ac_2O , Et_3N , DMAP, DMF; (b) propionic anhydride, Et_3N , DMAP, DMF; (c) DBU, 90% MeOH aq.

誘導体 **41a-b**、**42a-b** のモモアアブラムシ (*Myzus persicae*) およびワタアブラムシ (*Aphis gossypii*) に対する殺虫活性を Table 13 に示す。

これらの誘導体の殺虫活性は、誘導体 **30** に劣るものの中程度の活性を維持しており、プロピオニル基がアセチル基より高い殺虫活性を示すことが判明した。興味深いことに、誘導体 **5c** と **30** のアブラムシに対する殺虫活性の比較では、7位シクロプロパンカルボニル基を水酸基に変換することで殺虫活性が4~6倍向上しているのに対し、誘導体 **41a** と **42a**、また誘導体 **41b** と **42b** の殺虫活性の比較では7位アセチル基または7位プロピオニル基を水酸基に変換しても殺虫活性の強さはほぼ同等であった。この結果から、1位の置換基の種類により7位の置換基変換が殺虫活性に及ぼす影響が異なり、7位水酸基は1位および11位がシクロプロパンカルボニルオキシ基である場合に非常に有用であることが明らかとなった。

Table 13 Structures and insecticidal activities for *M. persicae* and *A. gossypii* of PP derivatives **41a-b** and **42a-b**



compound	R ¹	R ⁷	Insecticidal activity	
			<i>M. persicae</i> (LC ₉₀ , ppm)	<i>A. gossypii</i> (LC ₉₀ , ppm)
5c			0.026	0.078
30		H	0.0066	0.012
41a			0.20	0.32
42a		H	0.13	0.25
41b			0.078	0.14
42b		H	0.097	0.99

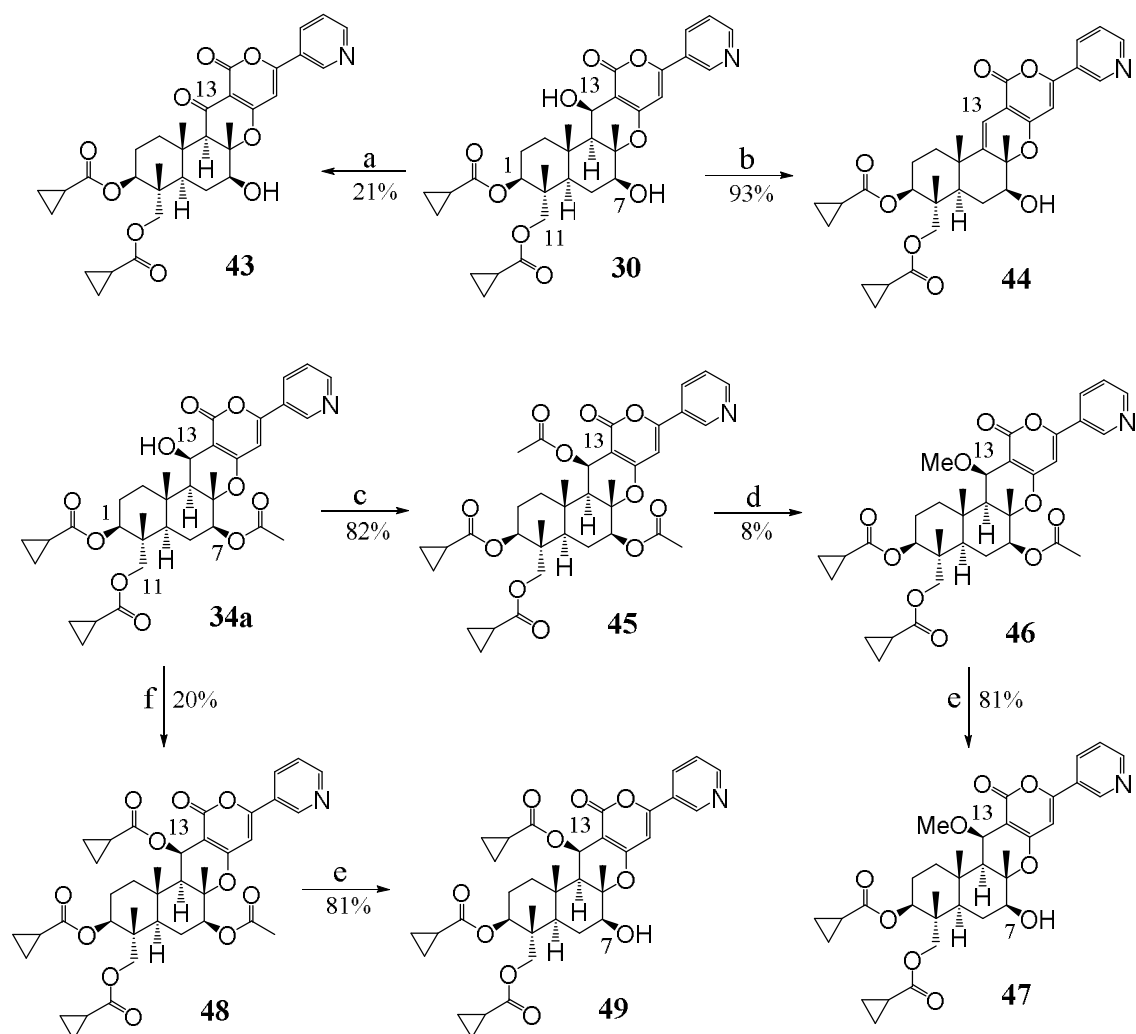
ここまでの 1 位、7 位、11 位の置換基検討の結果、1 位および 11 位にシクロプロパンカルボニルオキシ基、7 位に水酸基を有する組合せが高い殺虫活性を発現するうえで最適構造であることを明らかにした。

全体最適の検討

1位、11位をシクロプロパンカルボニル基、7位を水酸基と1位、7位、11位の置換基を固定したうえで、13位の置換基の構造変換を計画し、Scheme 15に示す合成法により各種誘導体を合成した³²。

すなわち、誘導体 **30** を Dess-Martin 酸化することで 13 位オキソ体 **43** を、また誘導体 **30** に対して *p*-トルエンスルホン酸を反応させることで 5 位と 13 位で脱水反応が起こり誘導体 **44** を、それぞれ合成した。

また、誘導体 **30** の 7 位水酸基をアセチル基で保護した誘導体 **34a** の 13 位をアセチル化し、その後 5% HCl 中 MeOH と反応させることで、8% という非常に低収率ながら誘導体 **46** を合成し、加水分解により 7 位のアセチル基を脱保護することで、13 位メトキシ体 **47** を得た。さらに、誘導体 **34a** の 13 位にシクロプロパンカルボニル基を導入することで誘導体 **48** を合成し、その後 7 位を加水分解することで誘導体 **49** を取得した。



Scheme 15 Synthesis of PP derivatives **43**, **44**, **47** and **49**

Reaction condition; (a) Dess-Martin periodinan, CH_2Cl_2 ; (b) *p*-TsOH, THF; (c) Ac_2O , Et_3N , DMAP, DMF; (d) 5% HCl, MeOH; (e) K_2CO_3 , 90% MeOH aq.; (f) cyclopropanecarbonyl chloride, pyridine, AcOEt.

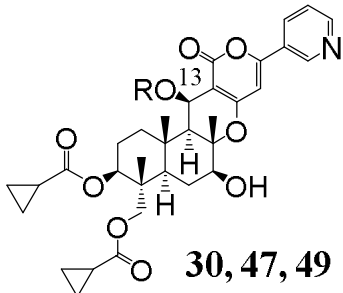
13 位を変換した誘導体のモモアカアブラムシ (*Myzus persicae*) およびワタアブラムシ (*Aphis gossypii*) に対する殺虫活性を Table 14 に示す。

誘導体 **43** はワタアブラムシに対する活性は維持するものの、モモアカアブラムシに対する活性は消失し、誘導体 **44** では、ワタアブラムシおよびモモアカアブラムシともに活性が消失する結果であった。誘導体 **47** および **49** ではワタアブラムシに対して誘導体 **30** と同程度の殺虫活性を維持するものの、モモアカアブラムシに対しては誘導体 **30** と比較し著しく活性が低下した。

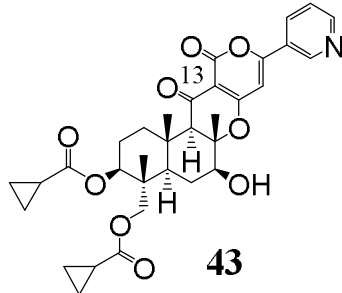
13 位置換基の検討では、13 位の置換基によってアブラムシの種類間で効果差

が確認される結果となったが、モモアカアブラムシおよびワタアブラムシの両方に高い殺虫効果を有することから、13位は水酸基が好ましいことが明らかとなった。

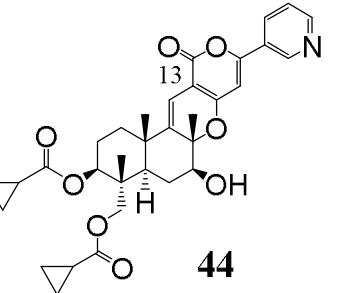
Table 14 Structures and insecticidal activities for *M. persicae* and *A. gossypii* of PP derivatives 43, 44, 47 and 49



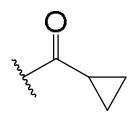
30, 47, 49



43



44

compound	R	Insecticidal activity	
		<i>M. persicae</i> (LC ₉₀ , ppm)	<i>A. gossypii</i> (LC ₉₀ , ppm)
30	H	0.0066	0.012
43	-	>1.3	0.29
44	-	>1.3	>1.3
47	CH ₃	0.91	0.017
49		0.12	0.019

最後に、天然物である PP-O、PP-E、13-deoxy PP-A (**54**)³⁵ およびフェニルピロペン A (Figure 9) のアセチル基の代わりにシクロプロパンカルボニル基を導入し、それら誘導体の殺虫活性を確認することとした。

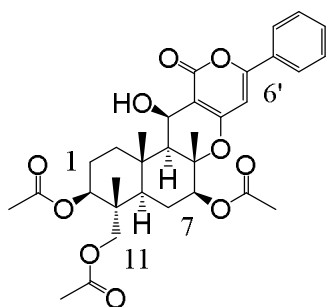
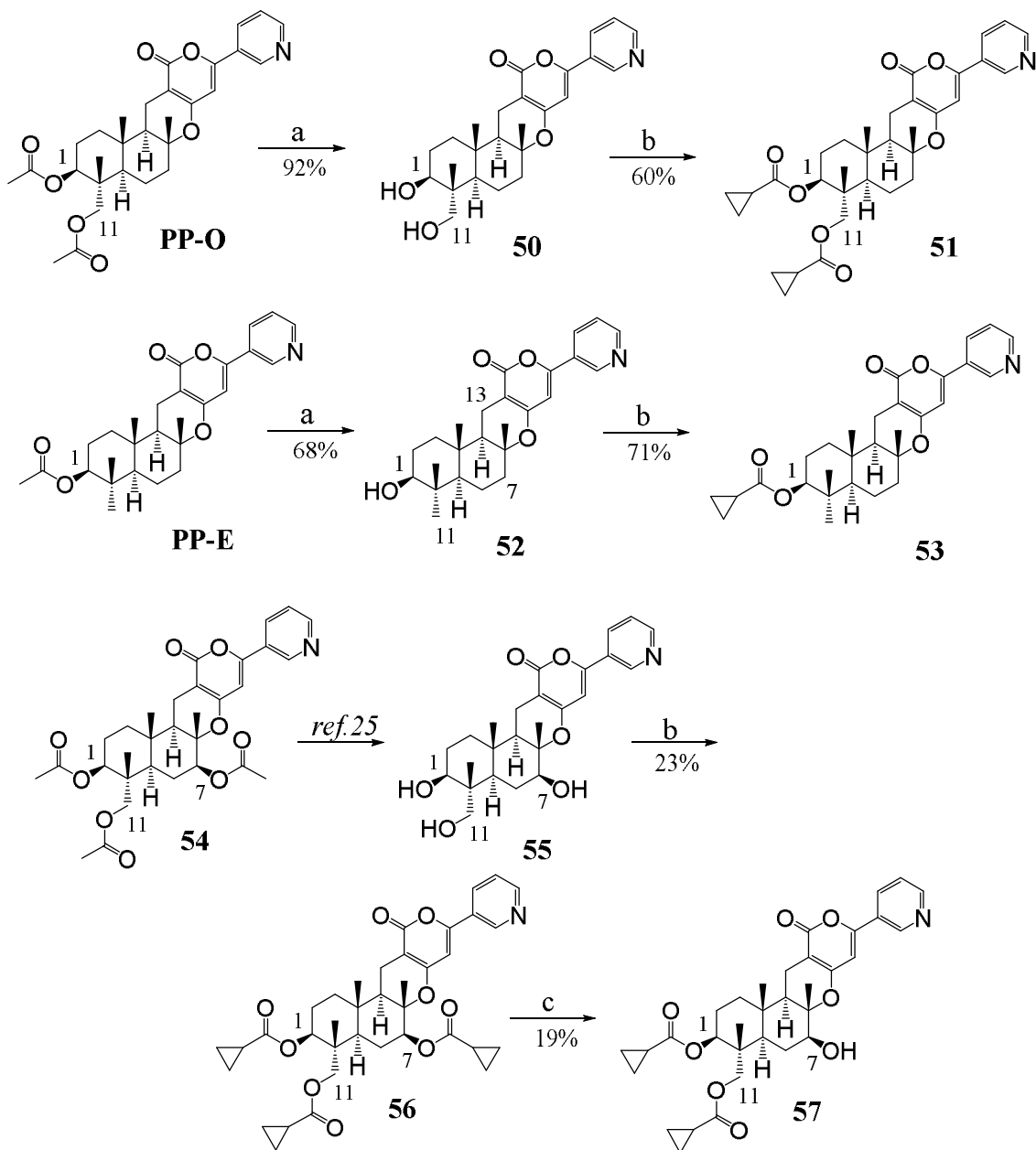


Figure 9 Structure of phenylpyropene A

Scheme 16 に PP-O に由来する誘導体 **51**、PP-E に由来する誘導体 **53** および 13-deoxy PP-A に由来する誘導体 **57** の合成法を示す。

PP-O の 1 位および 11 位を加水分解した後、アシル化することにより誘導体 **51** を取得し、また PP-E の 1 位を加水分解した後、アシル化することにより誘導体 **53** を得た。また、誘導体 **54** は PP-A との分離が困難であったため、誘導体 **54** と PP-A の混在物を出発物質とし、1 位、7 位、11 位を加水分解した後、アシル化によりシクロプロパンカルボニル基を導入した誘導体 **56** を合成し、分取により精製することで単離した。続いて、DBU を用いて、誘導体 **56** の 7 位を位置選択的に加水分解することにより誘導体 **57** を取得した³²。

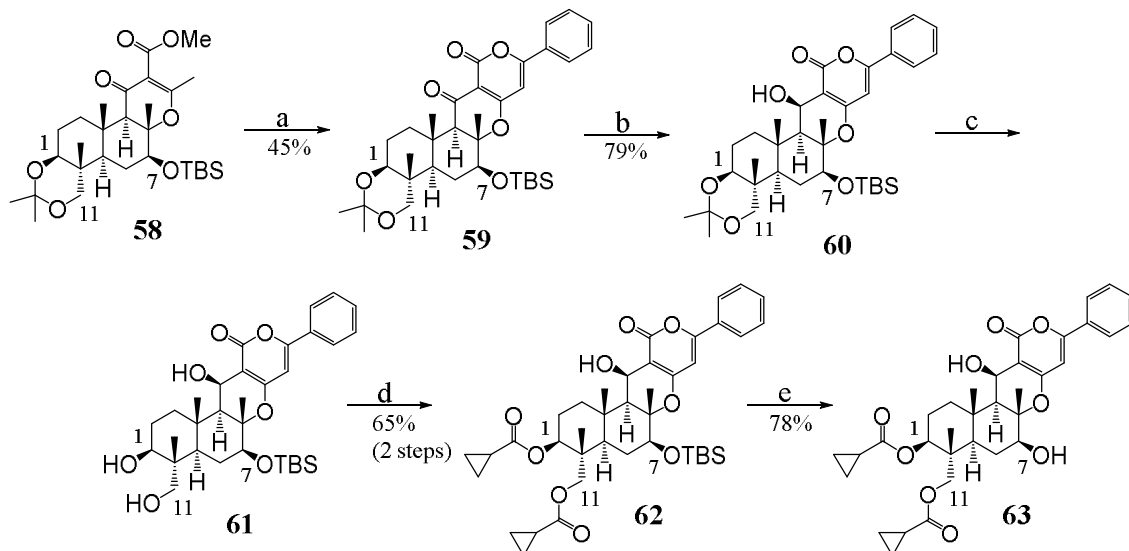


Scheme 16 Synthesis of PP derivatives **51**, **53** and **57**

Reaction condition; (a) K_2CO_3 , 90% MeOH aq., (b) cyclopropanecarbonyl chloride, pyridine, AcOEt, (c) DBU, 90% MeOH aq.

Scheme 17には、フェニルピロペン A (Figure 9) に由来する誘導体 **63** の合成法を示す。既存の合成法¹⁹に従い PP-A から誘導される出発物質 **58**³⁶に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド (LHMDS) 存在下、1-ベンゾイルベンゾトリアゾールを反応させることによりフェニル基を導入した誘導体 **59** を合成し、13 位の立体選択的還元、1 位、11 位アセトニド基の脱保護およびシクロプロパ

ンカルボニル基の導入、最後に7位の TBS 基を脱保護し、誘導体 **63** を取得した³²。



Scheme 17 Synthesis of PP derivative **63**

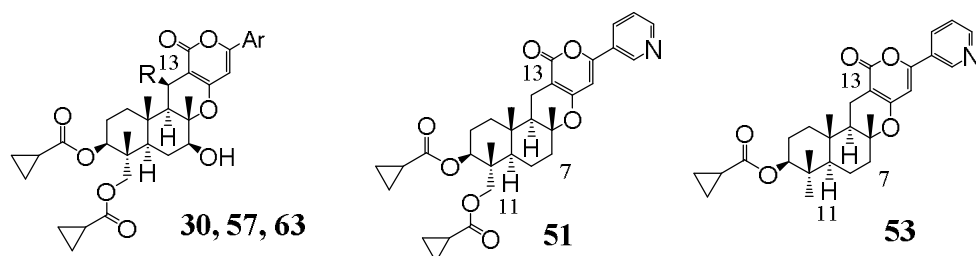
Reaction condition; (a) (i) LHMDS, TMEDA, THF, (ii) 1-benzoylbenzotriazole, THF; (b) NaBH₄, CeCl₃ · 7H₂O, EtOH; (c) AcOH-H₂O, THF; (d) cyclopropanecarbonyl chloride, pyridine, DMF; (e) HF-pyridine complex, pyridine, THF.

誘導体 **51**、**53**、**57**、**63** のモモアカアブラムシ (*Myzus persicae*) およびワタアブラムシ (*Aphis gossypii*) に対する殺虫活性を Table 15 に示す。

13-デオキシ体 **57** が、誘導体 **30** に劣るものの比較的高い活性を示し、また PP-O に由来する誘導体 **51** も活性を維持することが分かった。しかしながら、PP-E に由来する **53** はワタアブラムシに対する殺虫活性は維持する一方、モモアカアブラムシに対する活性は消失し、フェニル基を有する誘導体 **63** はモモアカアブラムシ、ワタアブラムシの双方とも殺虫活性が消失する結果であった。

この結果、7 位および 13 位に水酸基、6'位に 3-ピリジル基を有する天然物型の構造が高い殺虫活性を示すうえで最適な構造であった。

Table 15 Structures and insecticidal activities for *M. persicae* and *A. gossypii* of PP derivatives **51**, **53**, **57** and **63**



compound	Ar	R	Insecticidal activity	
			<i>M. persicae</i> (LC ₉₀ , ppm)	<i>A. gossypii</i> (LC ₉₀ , ppm)
30	3-pyridyl	OH	0.0066	0.012
51	-	-	0.31	0.26
53	-	-	>1.3	0.31
57	3-pyridyl	H	0.083	0.063
63	phenyl	OH	>1.3	>1.3

高活性誘導体の殺虫スペクトラムの検討

Table 16 に、これまでの誘導体展開においてアブラムシに対して高い殺虫活性を示した誘導体をまとめた。誘導体 **30** の LC₉₀ 値は、モモアカアブラムシ (*Myzus persicae*) に対しては 0.0066 ppm、ワタアブラムシ (*Aphis gossypii*) に対しては 0.012 ppm であり、リード化合物である PP-A より、それぞれ 85 倍、25 倍高い活性であった。また、誘導体 **30** に次いで高活性を示したのは、誘導体 **35** であり、その LC₉₀ 値は、モモアカアブラムシに対しては 0.015 ppm、ワタアブラムシに対しては 0.023 ppm であった。

Table 16 Historical aphicidal activities of PP derivatives

Compound	<i>M. persicae</i>	<i>A. gossypii</i>
	LC ₉₀ (ppm)	LC ₉₀ (ppm)
PP-A	0.56	0.3
5c	0.026	0.078
30	0.0066	0.012
35	0.015	0.023

Table 17 に示すように、誘導体 **30**、**35** はオンシツコナジラミ (*Trialeurodes vaporariorum*) に対して 5 ppm では高い殺虫活性を示すが、1.25 ppm ではほとんど活性を示さず、PP-A と同様の傾向があった。また、ミカンキイロアザミウマ (*Frankliniella occidentalis*) に対しては、誘導体 **30**、**35** ともに 200 ppm という高濃度ではあるが、低い殺虫活性を示すことが確認された。

Table 17 Efficacy of high aphicidal derivatives against other sucking pests

Compound	<i>T. vaporariorum</i>		<i>F. occidentalis</i>
	% Mortality against adult		% Mortality against 1st instar larvae
	5 ppm	1.25 ppm	200 ppm
PP-A	80	9	0
5c	100	0	60
30	100	16	43
35	100	14	39

構造活性相関のまとめ

これまでモモアカアブラムシを中心としたアブラムシ類に対する殺虫活性を指標にピリピロペン類の誘導体展開を実施しており、その報告内容を以下に総括する (Figure 10)。

1 位、7 位、11 位の置換基

1 位、7 位、11 位が同じ置換基である場合、シクロプロパンカルボニルオキシ基が最も高い殺虫活性を示す置換基であり、次いでシクロブタンカルボニルオキシ基が有用な置換基であった。プロピオニルオキシ基も高い殺虫効果を示し、アセトキシ基および *iso*-ブチリルオキシ基は中程度の活性を維持するが、ピバロイルオキシ基、シクロヘキシンカルボニルオキシ基、ベンゾイルオキシ基、ピリジンカルボニルオキシ基では大幅に活性が低下し、水酸基、トリフルオロメチルを有する 3-ピリジンカルボニルオキシ基では活性が消失した。

さらに、シクロプロパンカルボニル基と別の置換基の組合せを検討した結果、1 位、11 位をシクロプロパンカルボニル基、7 位を水酸基とする組合せが最も高い殺虫活性を示した。一方で 1 位、11 位をシクロブタンカルボニルオキシ基、7 位を水酸基とした誘導体のモモアカアブラムシに対する殺虫活性を評価したところ、その LC₉₀ 値は 0.61 ppm であり、シクロプロパンカルボニルオキシ基を有する誘導体 **30** (0.0066 ppm) に比べ約 100 倍活性が低いことを確認した。

6'位のピリジン環

PP-A と同じ構造である、3-ピリジル基が最も高い殺虫活性を示し、6-クロル-3-ピリジル基、2-ピリジル基、4-ピリジル基では殺虫活性が著しく活性が低下もしくは消失した。

α -ピロン構造

PP-A と同じ構造である α -ピロン構造が最も高い殺虫活性を示し、ベンジル基を有するピリドン構造やブロム基を有する構造では殺虫活性が消失した。

13 位水酸基

PP-A と同じ置換基である水酸基が最も高い殺虫活性を示し、水素原子やメトキシ基、シクロプロパンカルボニルオキシ基では中程度の活性を維持したが、オキソ体や 5 位-13 位間での脱水体では活性が著しく低下した。

なお、モモアカアブラムシに対して最も高い殺虫活性を有する誘導体 **30** の ACAT 阻害活性を測定した結果、 IC_{50} の値は $>15 \mu\text{M}$ であり、PP-A の ACAT 阻害活性⁴ (IC_{50} 値 : $0.058 \mu\text{M}$) に比べ著しく低下しており、ACAT 阻害活性とは全く相関が見られないことが明らかとなった。

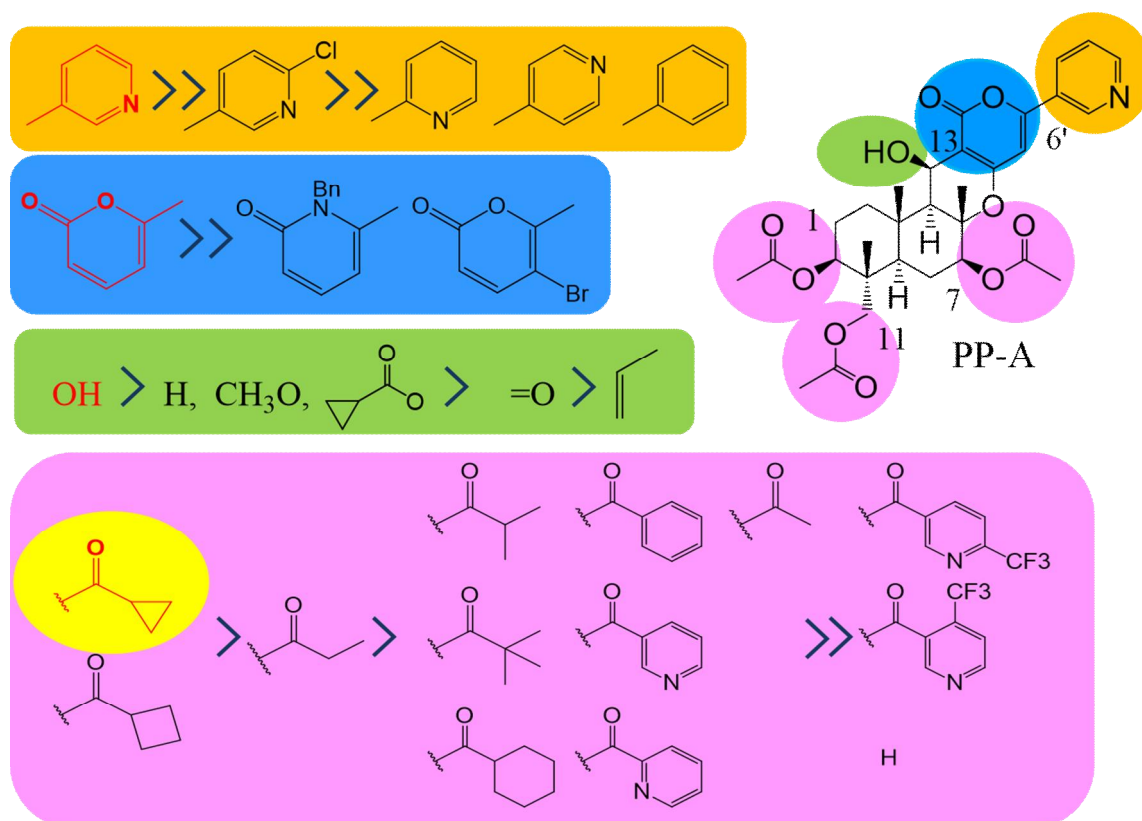


Figure 10 SAR of pyripyropene derivatives against *Myzus persicae*

第2章 誘導体 30 の有効性評価

コムギのムギクビレアブラムシに対する薬効

散布処理による誘導体 **5c**、誘導体 **30** および誘導体 **35** のムギクビレアブラムシ (*Rhopalosiphum padi*) に対する薬効を比較した結果、誘導体 **30** が誘導体 **5c**、さらには誘導体 **35** を上回る殺虫活性を示すことが分かった (Figure 11)。誘導体 **30** は 2.5 ppm において処理 7 日後で 100% の死虫率を示したのに対し、誘導体 **5c** は約 40%、誘導体 **35** は約 50% の死虫率に留まった。この結果を受けて、誘導体 **30** について更なる高次評価を実施することとした。

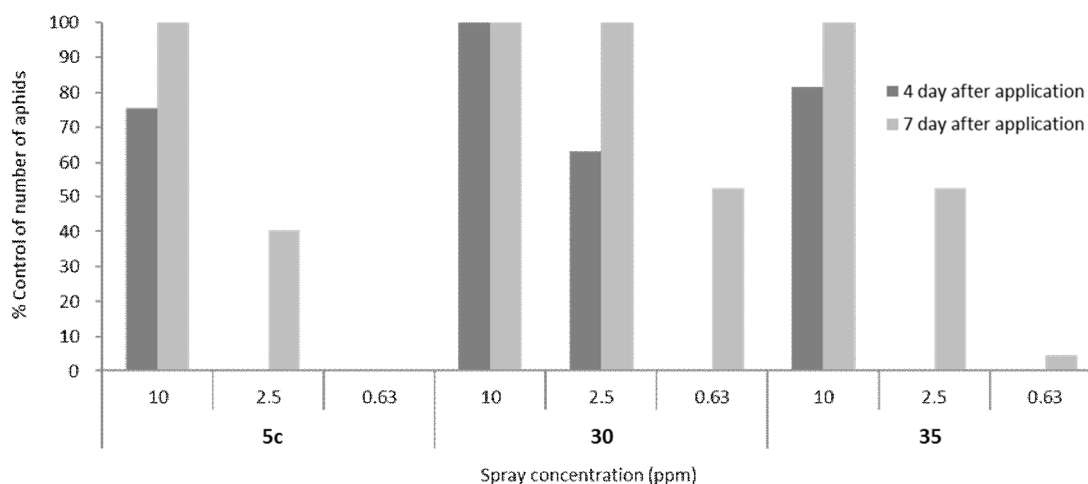


Figure 11 Efficacy of high aphicidal PP derivatives **5c**, **30** and **35** against *R. padi* on wheat by foliar application

土壌灌注処理によるキャベツのモモアカアブラムシに対する薬効

キャベツ (*Brassica oleracea*) のモモアカアブラムシ (*Myzus persicae*) に対して、PP-A、誘導体 **5c**、誘導体 **30** をそれぞれ土壌処理し、その薬効を比較した (Figure 12)。

土壌処理試験では、薬剤を土壌に処理させ、その薬剤を根から吸収し茎や葉に移行するか否か、薬剤の植物体内での移行性を検証することが可能である。誘導体 **30** は薬剤処理 3 日後でほぼ 100% の死虫率を示し、非常に良好な移行性を有することが明らかとなった。一方で、誘導体 **5c** はこの試験においてはほぼ薬効が確認できなかった。

モモアカアブラムシに対する基礎的な殺虫活性においては、誘導体 **5c** の LC₉₀

値は 0.026 ppm、誘導体 **30** の LC₉₀ 値は 0.0066 ppm と両化合物とも非常に低濃度で高い活性を示すが、土壌処理の薬効評価では基礎活性の数値以上にこれら誘導体の効果差が歴然と表れた。誘導体の物理化学的特性が薬効に顕著に影響を及ぼしたと考察される。

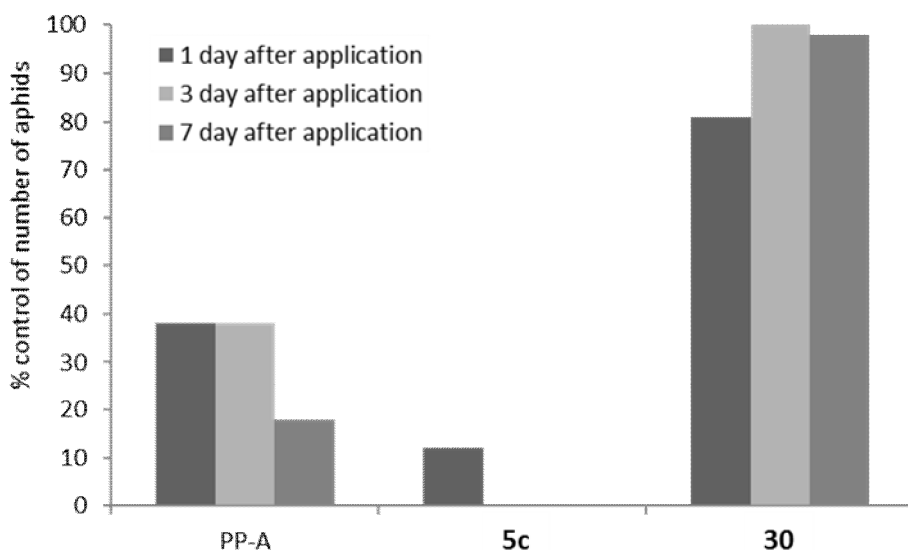


Figure 12 Efficacy of high aphicidal PP derivatives **PP-A**, **5c** and **30** against *M. persicae* on cabbage by soil drenching

誘導体の物理化学的パラメーターのうち、分配係数 (Log P) および水溶解度は植物体内での移行性に深く関与するパラメーターであると推定し、誘導体 **5c** の圃場性能を改善するため、これらの数値を指標として検討した。

上記のように Log P および水溶解度は植物体内での移行性、さらには良好な圃場性能を示すうえで重要なパラメーターと仮定すれば、市販されている吸汁性害虫防除剤のパラメーターにはある一定の類似点が存在するのではないかと考えた。Figure 13 に示すように、Log P を縦軸、水溶解度を横軸にとり、市販薬剤のパラメーター³⁷ をプロットすると概ねピンク色で示した範囲に収まることが分かった。このピンク色で示した範囲を吸汁性害虫防除剤に適したターゲットパラメーターと定めた。

誘導体 **5c** の水溶解度は 0.4 ppm、Log P は 4.80 であり、一方で誘導体 **30** の水溶解度は 25.1 ppm、Log P は 3.45 であった。水溶解度および Log P の数値は、それぞれ OECD のテストガイドラインに従い測定した実測値である。

誘導体 **5c** および誘導体 **30** をプロットすると、誘導体 **5c** はピンク色で示したターゲットパラメーターから大きく乖離したのに対し、誘導体 **30** は市販の吸汁性害虫防除剤と同様の物理化学性を示すことが分かった。この結果は、誘導体 **30** が植物体内での優れた移行性を示し、種々の試験において安定した薬効を示したことを裏付ける。

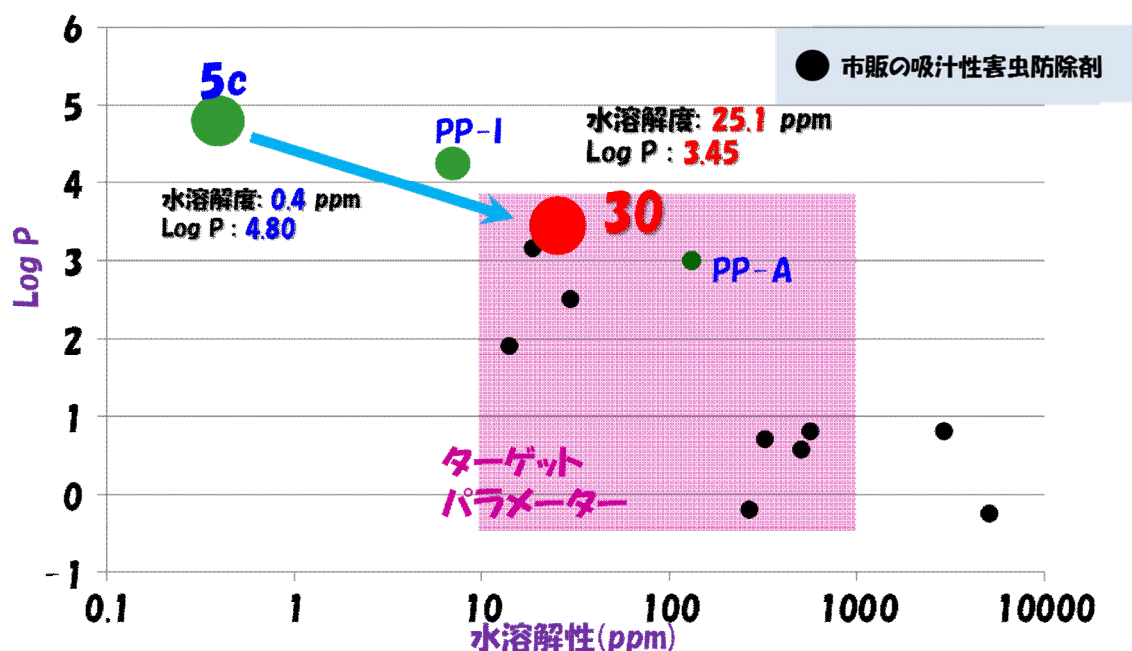


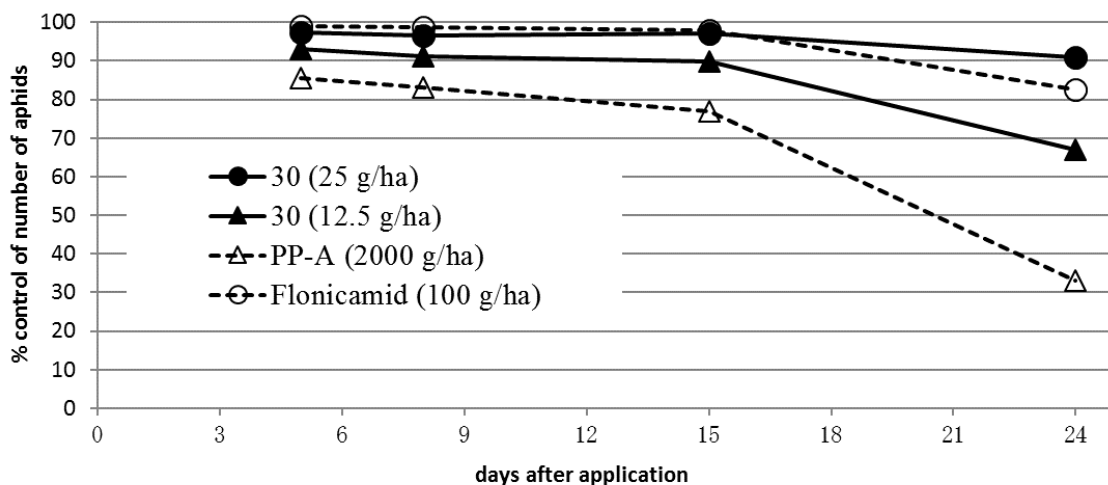
Figure 13 水溶解度と Log P におけるピリピロペン誘導体と市販薬剤の相関図

圃場試験での評価結果（ナスおよびアズキでの圃場試験）

スクリーニングにより選抜した誘導体 **30** の圃場性能を調査すべく、露地栽培のナス (*Solanum melongena*) を用いたモモアカアブラムシ (*Myzus persicae*) に対する有効性評価を実施した (Figure 14)。

リード化合物である PP-A と既存薬剤であるフロニカミドを比較対照として用いた。PP-A (2000 g/ha) と比べて、誘導体 **30** (25 g/ha, 12.5 g/ha) は高い防除価を示すとともに良好な圃場効果を示すことを確認した。特に、25 g/ha 処理区では、24 日間以上の効果持続性を示した。さらに、フロニカミドよりも 4 倍少ない投下薬量で同等以上の有効性を示し、誘導体 **30** は有望な圃場性能を有することが明らかとなった。

Figure 14 Efficacy of PP-A and PP derivative **30** against *M. persicae* on eggplant



以下の写真 (Figure 15) は、アズキ (*Vigna angularis*) に寄生するマメアブラムシ (*Aphis craccivora*) に対して誘導体 **30** を処理し、その薬効を評価した結果である。誘導体 **30** を 18.8 g a.i./ha 処理した試験区と無処理区の薬剤処理 7 日後の状況を比較した。無処理区では葉や茎を埋め尽くすほど多くのマメアブラムシが確認されるが、対照的に誘導体 **30** の試験区では 18.8 g a.i./ha という極めて少量の投下薬量ながらマメアブラムシはまったく見られず、誘導体 **30** の高い圃場効果が実証された。

Figure 15 Efficacy of PP derivative **30** against *A. craccivora* on adzuki



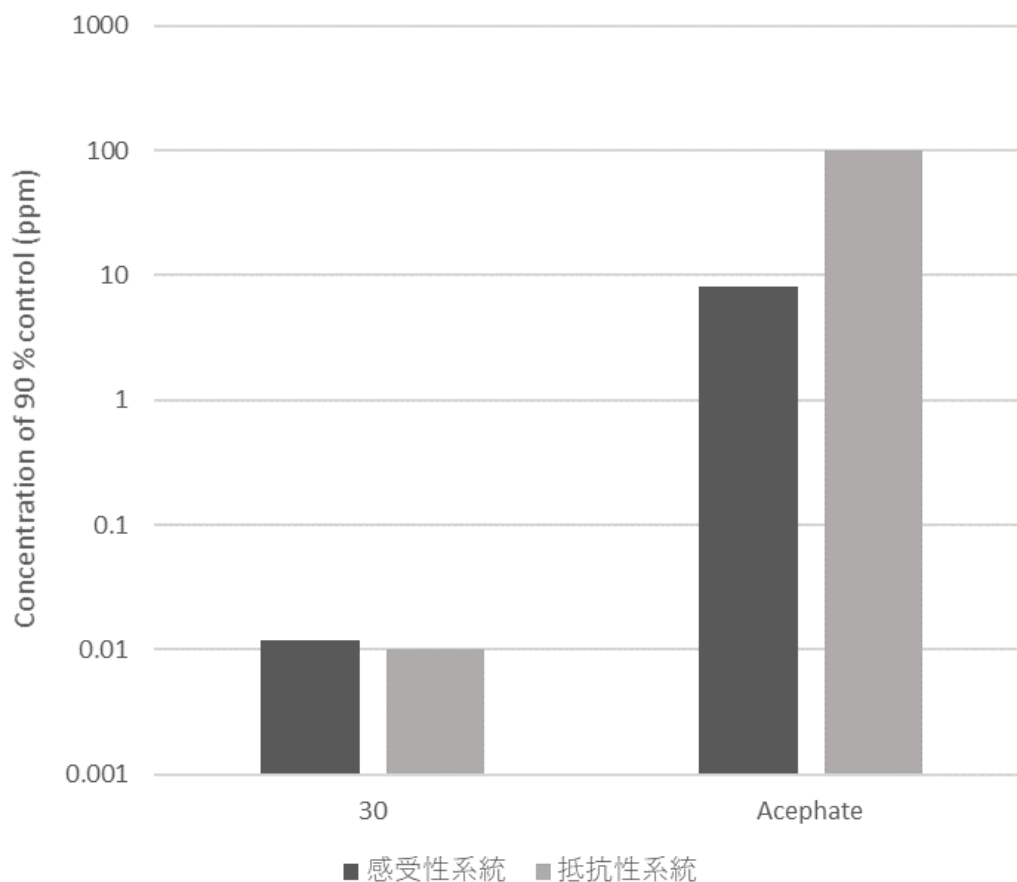
既存薬剤抵抗性アブラムシに対する薬効

既存薬剤（有機リン系、ネオニコチノイド系）に対する抵抗性が発達したアブラムシに対する誘導体 **30** の殺虫活性を評価した。

Figure 16 には、有機リン系薬剤 Acephate を対象薬剤とした、誘導体 **30** のワタアブラムシ (*Aphis gossypii*) に対する薬効評価試験の結果を示す。

Acephate の感受性系統に対する LC₉₀ は約 10 ppm であるが、同剤の抵抗性系統に対する LC₉₀ は 100 ppm であり、約 10 倍の活性低下が確認された。一方で、誘導体 **30** は感受性系統または抵抗性系統に関係なく、同様に高い殺虫活性 (LC₉₀ = 0.01 ppm) を示した。この結果から誘導体 **30** は Acephate 抵抗性アブラムシに対し高い殺虫活性を示し、Acephate に対して交差抵抗性を示さないことが明らかとなった。

Figure 16 有機リン抵抗性ワタアブラムシに対する誘導体 **30** の殺虫効果

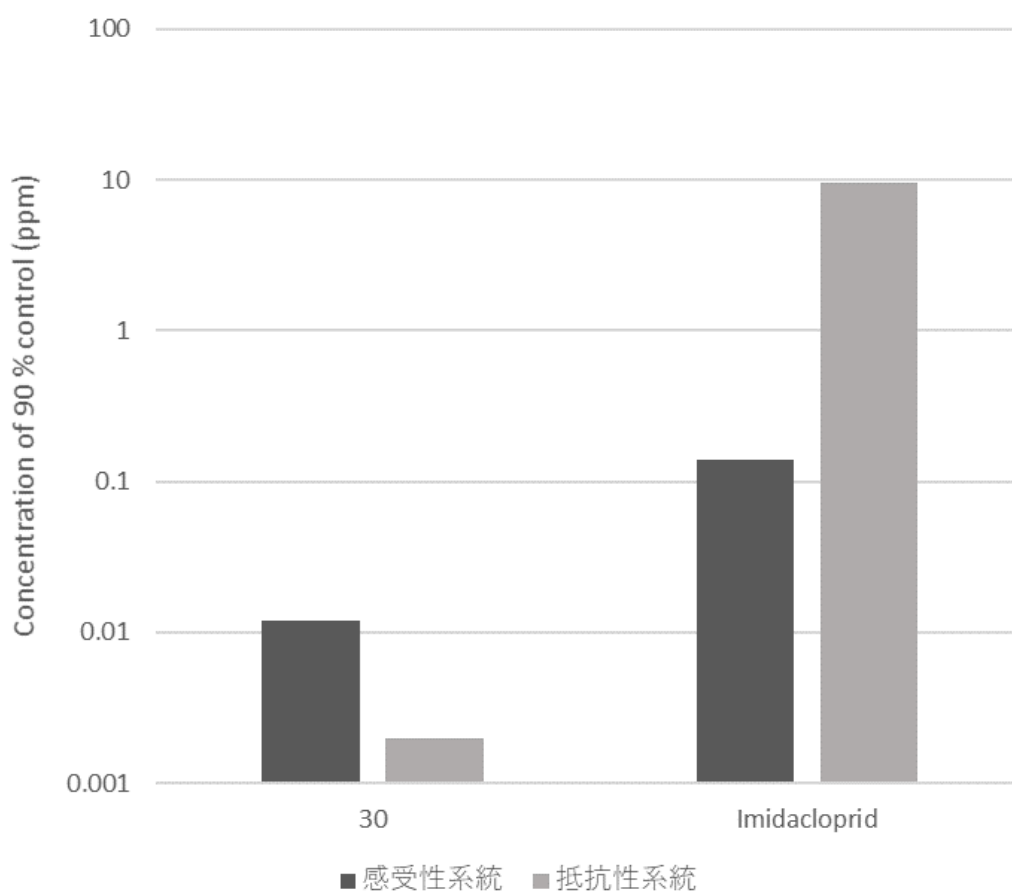


次に、ネオニコチノイド系薬剤 Imidacloprid を対象薬剤とした、誘導体 **30** のワタアブラムシ (*Aphis gossypii*) に対する薬効評価試験の結果を Figure 17 に示す。

Imidacloprid は、感受性系統に対して非常に高い殺虫活性 ($LC_{90} = 0.1$ ppm) を示すのに対し、同剤の抵抗性系統に対する LC_{90} は 9.5 ppm と、約 100 倍活性が低下した。一方で、誘導体 **30** は感受性系統のみならず抵抗性系統にも高い殺虫活性を示した。この結果から誘導体 **30** は Imidacloprid 抵抗性アブラムシに対しても高い殺虫活性を示し、Imidacloprid に対して交差抵抗性を示さないことが判明した。

さらに、詳細なデータは示していないが、有機リン系薬剤、ネオニコチノイド系薬剤以外にも、カーバメート系、合成ピレスロイド系薬剤抵抗性アブラムシに対する薬効評価試験を実施しており、これらの薬剤とも交差抵抗性を示さないことが実証された。

Figure 17 ネオニコチノイド系薬剤抵抗性ワタアブラムシに対する誘導体 **30** の殺虫効果



誘導体 30 の殺虫スペクトラムおよび安全性データ

Table 18 に示すように、さらなる薬効評価の結果、誘導体 30 はアブラムシ類のなかでも重要なモモアカアブラムシ、ワタアブラムシに対して卓効を示すのみならず、作物生産において問題となるコナジラミ類、コナカイガラムシ類、ヒメヨコバイ類の難防除カメムシ目害虫に対しても同様に高い殺虫活性を示すことが明らかとなった。一方で、カメムシ目のなかでもトビイロウンカには全く薬効を示さず、また、コナガ、ハスモンヨトウ、ナミハダニについても殺虫活性を示さないことが判明した。

誘導体 30 は、殺虫スペクトラムは狭く限定的である一方で、効果を有する害虫に対しては極めて高い殺虫活性を示すという特徴を有する。

Table 18 誘導体 30 の殺虫スペクトラム

害虫目	害虫名	生育ステージ	LC ₉₀ (ppm)
カメムシ目	モモアカアブラムシ	1令幼虫	0.0066
	ワタアブラムシ	1令幼虫	0.012
	オンシツコナジラミ	1令幼虫	0.16
	クワコナカイガラムシ	1令幼虫	0.16
	チャノミドリヒメヨコバイ	幼虫	4.47
	トビイロウンカ	2令幼虫	>100
チョウ目	コナガ	2令幼虫	>100
	ハスモンヨトウ	3令幼虫	>100
ダニ目	ナミハダニ	卵	>100

また、誘導体 30 の急性毒性試験の結果は、ラットに対する経口毒性が LD₅₀>2000 mg/kg、ラットに対する経皮毒性が LD₅₀>2000 mg/kg であり、ラットに対する皮膚刺激性、ウサギに対する目刺激性はなく、Ames 試験では陰性であり、試験哺乳類に対して高い安全性を有することを確認した。

さらに、誘導体 30 の有用昆虫に対する安全性について評価した。セイヨウミツバチに対する急性毒性試験の結果は、経口処理（96 時間後）では LD₅₀>100 µg/bee、経皮処理（96 時間後）では LD₅₀>100 µg/bee であり、非常に安全性が高くほとんど影響がないことが分かった。また、蚕に対しても急性毒性試験を実施しており、その結果は LD₅₀>175 µg/L であり、高い安全性を有してい

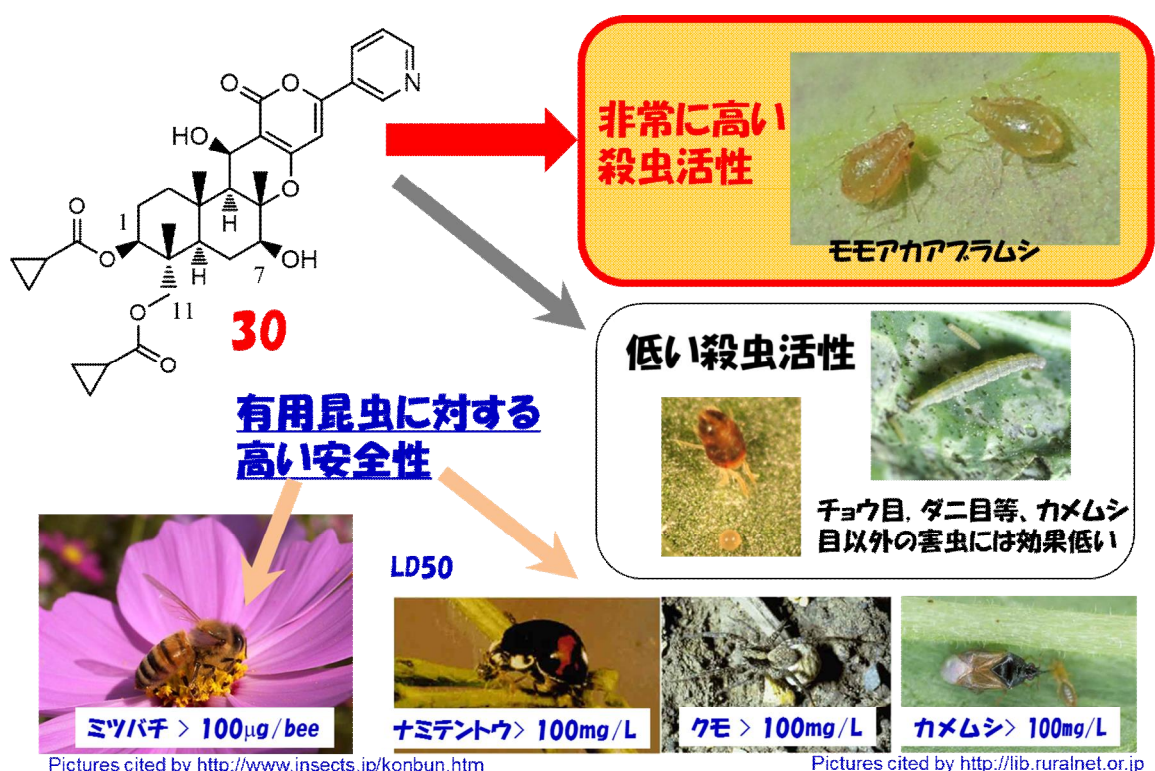
ることを確認した。セイヨウミツバチ、蚕以外の有用昆虫に対する安全性データを Table 19 にまとめるが、広範な有用昆虫に対して誘導体 30 は安全性が高いことを確認した。

Table 19 誘導体 30 の有用昆虫に対する安全性

一般名	試験方法	LD ₅₀ or LC ₅₀
ナミテントウ	虫体浸漬	> 100 mg/L
クモンクサカゲロウ	葉片浸漬	> 100 mg/L
コレマンアブラバチ	ドライフィルム	> 100 mg/cm ²
オンシツツヤコバチ	ドライフィルム	> 100 mg/cm ²
タイリクヒメハナカメムシ	葉片浸漬	> 100 mg/L
ヒラタアブ	虫体浸漬	> 100 mg/L
シヨクガタマバエ	ドライフィルム	> 100 mg/cm ²
ゴミムシ	虫体浸漬	> 100 mg/L
ウヅキコモリグモ	虫体浸漬	> 100 mg/L

誘導体 **30** の殺虫スペクトラムと安全性データを Figure 18 にまとめた。
 誘導体 **30** はターゲットとするモモアカアブラムシ、ワタアブラムシ等のアブラムシ類、オンシツコナジラミ、クワコナカイガラムシには非常に高い殺虫活性を示す一方で、他のチョウ目、ダニ目等の害虫に対してはほとんど殺虫活性を示さず、非常に特徴的な殺虫スペクトラムを有する。また、有用昆虫であるセイヨウミツバチ、ナミテントウ、ウヅキコモリグモ、タイリクヒメハナカメムシ等には高い安全性を示す。

Figure 18 誘導体 **30** の殺虫スペクトラムと安全性データのまとめ



結論

Meiji Seika ファルマ（株）では農薬探索のシーズとして微生物の二次代謝産物を積極的に活用しており、モモアカアブラムシを含む主要害虫をターゲットとした殺虫剤スクリーニングを実施している。そのスクリーニングにおいて、PP-A がモモアカアブラムシに対して非常に高い殺虫活性を示すことを発見し、さらにモモアカアブラムシに対する殺虫活性を指標に一連のピリピロペン誘導体の合成展開を実施した結果、非常に低薬量で有効性を示す殺虫剤候補物質として誘導体 **30** を選抜した。誘導体の構造活性相関のサマリーおよびそのモモアカアブラムシに対する殺虫活性を Figure 19 に示す。

誘導体 **30** は、ターゲットとするアブラムシ類、コナジラミ類、カイガラムシに対して卓効を示す一方、ターゲット外の害虫にはほぼ殺虫効果を示さない。また、有機リン、ネオニコチノイド系、カーバメート、合成ピレスロイド等の薬剤との交差抵抗性を示さず、これらの既存薬剤に対して感受性が低下した難防除吸汁性害虫に対しても高い防除効果を示す。さらに、哺乳類に対して高い安全性を有し、有用昆虫であるミツバチや蚕、天敵害虫であるナミテントウ、クモ、カメムシ等に対して殺虫活性を示さず、環境への影響が少ないことが明らかとなった。誘導体 **30** の作用機序について、アブラムシにおける機械刺激への応答チャンネルとして働く TRPV (Transient receptor potential vanilloid) チャンネルにモジュレーターとして作用することで異常な神経伝達をもたらすことが BASF から報告されており³⁸、アメリカバッタを用いた試験において大腿部弦音器官に作用し、後脚の異常を引き起こす所見が観察されている。実際、誘導体 **30** を処理したアブラムシにおいても脚部の異常、およびそれに伴う植物体からの落下等、アメリカバッタと同様の特徴的な殺虫症状が確認されている。

誘導体 **30** のこれらの特性は探索研究の開始時に設定したターゲットプロファイルに合致しており、昨今、非常に問題視されているミツバチへの影響等、環境への負荷が少ないことから次世代型薬剤として有望視される。

現在、誘導体 **30** は、ISO 名アフィドピロペンとして Meiji Seika ファルマ(株)、北里研究所および独 BASF 社により共同開発されており、米国、インド、中国等、世界各国において順次農薬登録を取得し上市されている状況にある。本剤は、世界市場における、安全・安心な食糧生産に貢献することが期待される。

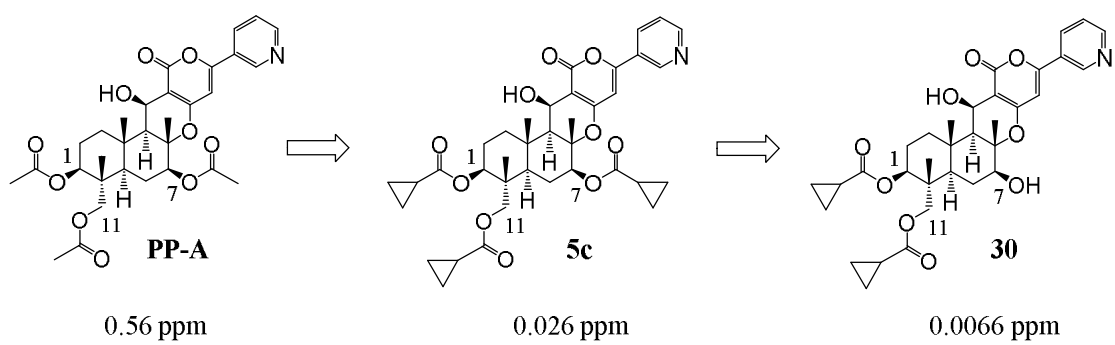


Figure 19 Summary of SAR between PP derivatives and insecticidal activities (LC_{90}) against *M. percicae*.

実験の部

General methods

The PP natural analogs PP-A, PP-E, PP-O and 13-deoxy PP-A (**54**) were produced and purified according to our established methods²⁵. PP-I was synthesized by the method previously reported¹⁶. The reagents were obtained from commercial suppliers and were used without purification. The ¹H and ¹³C NMR spectra were measured using JEOL Lambda 400 MHz, BRUKER Ascend 400 MHz and 500 MHz spectrometers in CDCl₃ or DMSO-*d*₆. Mass spectra were obtained using a JEOL JMS-FAB mate spectrometer, a JEOL JMS-700 mass spectrometer, or an Agilent Technologies 6530-Q-TOF LC/MS mass spectrometer. All infrared spectra were measured on a Horiba FT-210 spectrometer. Optical rotations were measured using a JASCO P-1010 polarimeter. Melting points were measured using an OptiMelt (Stanford Research Systems) apparatus. Column chromatography was carried out on silica gel (Mega Bond Elut, Varian) and preparative thin-layer chromatography (PTLC) (Silica Gel 60 F₂₅₄ 0.5 mm, Merck).

1,7,11-Tri-deacetyl-1,11-di-*O*-propionylpyripyropene A (**3**, PP8101)

To a solution of trideacetyl-1,7,11-tri-*O*-propionylpyripyropene A (PP-I) (890 mg, 1.42 mmol) in an 80% aqueous MeOH solution (40 mL) was added 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) (216 mg, 1.42 mmol) and stirred at room temperature for 1.5 hr. The reaction mixture was quenched with AcOH, and the mixture was concentrated under reduced pressure and diluted with CHCl₃. The organic layer was washed with water and brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by chromatography on silica gel (acetone : hexane = 1 : 1) to afford **3** (451 mg, 0.793 mmol) as a solid in 56% yield. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.91 (s, 3H), 1.13 (t, *J* = 5.1 Hz, 3H), 1.14 (t, *J* = 5.1 Hz, 3H), 1.26 (s, 1H), 1.32-1.40 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.45 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.49-1.51 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.81-1.91 (m, 2H), 2.13-2.18 (m, 1H), 2.24-2.37 (m, 4H), 2.90 (m, 1H), 3.79 (m, 3H), 4.80 (dd, *J* = 7.6, 3.5 Hz, 1H), 4.99-5.00 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 7.42 (dd, *J* = 5.4, 3.5 Hz, 1H), 8.11 (dt, *J* = 5.4, 1.4 Hz, 1H), 8.70 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 9.2, 9.3, 13.2, 15.4, 17.6, 22.7, 27.4, 27.6, 27.9, 36.2, 38.1, 40.6, 45.7, 54.4, 60.3, 64.9, 73.3, 77.7, 85.5, 99.2, 103.1, 123.7, 127.2, 133.0, 146.8, 151.6, 157.4, 162.2, 164.0, 173.8, 174.0; MS (FAB) *m/z* 570 (M+H)⁺; high resolution mass spectrometry (HRMS) (ESI) *m/z* calcd for C₃₁H₄₀NO₉, 570.2703, found 570.2701 (M+H)⁺.

1,11-Di-deacetyl-1,11-di-*O*-propionylpyripyropene A (4a, PP8104)

To a solution of **3** (30 mg, 0.0527 mmol) in anhydrous *N,N*-dimethylformamide (DMF) (1 ml) were added triethylamine (Et₃N) (88 μl, 0.632 mmol), 4-(dimethylamino)pyridine (DMAP) (13 mg, 0.105 mmol) and acetic anhydride (31 μl, 0.316 mmol) and stirred at room temperature for 30 min. The reaction mixture was poured into water, and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with water and brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by PTLC (acetone : hexane = 1 : 1) to afford **4a** (14 mg, 0.0222 mmol) as a solid in 42% yield. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.90 (s, 3H), 1.12 (t, *J* = 7.8 Hz, 3H), 1.13 (t, *J* = 7.8 Hz, 3H), 1.19 (s, 1H), 1.25-1.34 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.53-1.63 (m, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.73-1.90 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.33 (dq, *J* = 7.6, 2.4 Hz, 2H), 2.36 (dq, *J* = 7.6, 3.2 Hz, 2H), 2.87 (m, 1H), 3.72 (m, 2H), 4.81 (dd, *J* = 11.6, 4.6 Hz, 1H), 4.97-5.00 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.1, 4.6 Hz, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.69 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H); MS (ESI) *m/z* 612 (M+H)⁺; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₃₃H₄₂NO₁₀ 612.2809, found 612.2801 (M+H)⁺.

1,7,11-Tri-deacetyl-7-*O*-isobutyryl-1,11-di-*O*-propionylpyripyropene A (4b, PP8106)

Reaction of **3** (30 mg, 0.0527 mmol) with isobutyric anhydride (53 μl, 0.316 mmol) gave **4b** (11 mg, 0.0172 mmol) as a solid in 33% yield by a similar procedure to **4a**. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.90 (s, 3H), 1.13 (t, *J* = 7.6 Hz, 6H), 1.19 (s, 1H), 1.24 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 1.26 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 1.33-1.38 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.54 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 1.60-1.64 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.75-1.90 (m, 2H), 2.15-2.19 (m, 1H), 2.32 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.38 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.88 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.68 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.80 (dd, *J* = 11.3, 4.9 Hz, 1H), 5.00 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.1, 4.6 Hz, 1H), 8.09 (dt, *J* = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 8.69 (dd, *J* = 4.6, 1.6 Hz, 1H), 9.00 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 640 (M+H)⁺; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₃₅H₄₆NO₁₀ 640.3122, found 640.3130 (M+H)⁺.

1,7,11-Tri-deacetyl-7-*O*-pivaloyl-1,11-di-*O*-propionylpyripyropene A (4c, PP8107)

Reaction of **3** (30 mg, 0.0527 mmol) with pivalic anhydride (64 μl, 0.316 mmol) gave **4c** (23 mg, 0.0358 mmol) as a solid in 68% yield by a similar procedure to **4a**. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.91 (s, 3H), 1.13 (t, *J* = 7.8 Hz, 3H), 1.16 (t, *J* = 7.8 Hz, 3H), 1.25 (s, 1H), 1.28 (s, 9H), 1.30-1.40 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.54 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 1.60-1.66 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.75-1.90 (m, 2H), 2.15-2.19 (m, 1H), 2.32 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.38

(q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.89 (s, 1H), 3.66 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.79 (dd, $J = 11.3, 5.4$ Hz, 1H), 4.97-5.00 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 7.40 (dd, $J = 8.4, 4.9$ Hz, 1H), 8.09 (dt, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 9.00 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 654 (M+H)⁺; HRMS (ESI) m/z calcd for C₃₆H₄₈NO₁₀ 654.3278, found 654.3278 (M+H)⁺.

1,7,11-Tri-deacetyl-1,11-di-*O*-propionyl-7-*O*-(3-pyridylcarbonyl)pyripyropene A (4g, PP8103)

To a solution of **3** (30 mg, 0.0527 mmol) and nicotinic acid (13 mg, 0.105 mmol) in anhydrous DMF (3 ml) were added 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimide hydrochloride (EDCI) (15 mg, 0.0791 mmol) and DMAP (6.4 mg, 0.0527 mmol) and stirred at room temperature for 4.5 hr. The reaction mixture was poured into water, then extracted with EtOAc. The organic layer was washed with water and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by PTLC (acetone : hexane = 1 : 1) to give **4g** (27 mg, 0.0402 mmol) as a solid in 76% yield. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.92 (s, 3H), 1.14 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.20 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.26 (s, 1H), 1.42-1.50 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.61-1.83 (m, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.83-2.00 (m, 2H), 2.18-2.23 (m, 1H), 2.33 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.43 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.94 (m, 1H), 3.72 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 4.83 (dd, $J = 11.3, 4.9$ Hz, 1H), 5.03-5.06 (m, 1H), 5.27 (dd, $J = 11.3, 4.9$ Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.1, 4.9$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 8.1, 4.9$ Hz, 1H), 8.07 (dt, $J = 8.1, 2.2$ Hz, 1H), 8.36 (dt, $J = 8.1, 1.9$ Hz, 1H), 8.67 (dd, $J = 5.1, 1.9$ Hz, 1H), 8.83 (dd, $J = 4.9, 1.9$ Hz, 1H), 8.97 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 9.30 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 9.15, 9.21, 13.3, 16.6, 17.5, 22.7, 25.3, 27.6, 27.8, 36.2, 37.9, 40.6, 45.6, 54.9, 60.3, 64.7, 73.3, 78.9, 83.2, 99.3, 103.0, 123.4, 123.6, 126.1, 127.1, 132.9, 137.2, 146.8, 151.0, 151.6, 153.7, 157.5, 162.0, 163.9, 164.2, 173.8, 174.2; MS (FAB) m/z 675(M+H)⁺; HRMS (ESI) m/z calcd for C₃₇H₄₃N₂O₁₀ 675.2918, found 675.2919 (M+H)⁺.

7-*O*-Cyclopropylcarbonyl-1,7,11-tri-deacetyl-1,11-di-*O*-propionylpyripyropene A (4d, PP8120)

Reaction of **3** (30 mg, 0.0527 mmol) with cyclopropanecarboxylic acid (25 μ l, 0.310 mmol) gave **4d** (18 mg, 0.0286 mmol) as a solid in 54% yield by a similar procedure to **4g**. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.90 (s, 3H), 0.93 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H), 0.96 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H), 1.03-1.19 (m, 6H), 1.26 (s, 1H), 1.32-1.39 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.52 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 1.61-1.69 (m, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.73-1.94 (m, 2H), 2.14-2.19 (m, 1H), 2.24-2.40 (m, 4H), 2.95 (m, 1H), 3.68 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.79 (dd, J

= 11.3, 5.4 Hz, 1H), 4.96-5.00 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 7.40 (dd, $J = 8.1, 4.6$ Hz, 1H), 8.10 (dt, $J = 8.1, 1.9$ Hz, 1H), 8.68 (m, 1H), 9.01 (m, 1H); MS (FAB) m/z 638 (M+H)⁺; HRMS (ESI) m/z calcd for C₃₅H₄₄NO₁₀ 638.2965, found 638.2968 (M+H)⁺.

7-*O*-Cyclobutylcarbonyl-1,7,11-tri-deacetyl-1,11-di-*O*-propionylpyripyropene A (4e, PP8121)

Reaction of **3** (30 mg, 0.0527 mmol) with cyclobutanecarboxylic acid (29 μ l, 0.310 mmol) gave **4e** (15 mg, 0.0229 mmol) as a solid in 43% yield by a similar procedure to **4g**. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.90 (s, 3H), 1.13 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.17 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.26 (s, 1H), 1.34-1.40 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.54 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 1.61-1.67 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.72-2.42 (m, 12H), 2.91 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.69 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.80 (dd, $J = 11.3, 4.9$ Hz, 1H), 4.99-5.04 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 7.39 (dd, $J = 8.1, 4.9$ Hz, 1H), 8.09 (dt, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 1H), 8.69 (dd, $J = 4.6, 1.6$ Hz, 1H), 9.01 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 652 (M+H)⁺; HRMS (ESI) m/z calcd for C₃₆H₄₅NO₁₀ 652.3077, found 652.3125 (M+H)⁺.

7-*O*-Benzoyl-1,7,11-tri-deacetyl-1,11-di-*O*-propionylpyripyropene A (4f, PP8102)

Reaction of **3** (30 mg, 0.0527 mmol) with benzoic acid (85 mg, 0.696 mmol) gave **4f** (34 mg, 0.0505 mmol) as a solid in 95% yield by a similar procedure to **4g**. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.92 (s, 3H), 1.14 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.20 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.26 (s, 1H), 1.37-1.46 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.62 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 1.68-1.82 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.91-2.00 (m, 2H), 2.18-2.23 (m, 1H), 2.33 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.43 (dq, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 2H), 2.97 (s, 1H), 3.70 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.83 (dd, $J = 11.1, 5.1$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 5.27 (dd, $J = 11.1, 4.6$ Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 7.39-7.66 (m, 4H), 8.05-8.13 (m, 3H), 8.70 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 9.00 (s, 1H); MS (FAB) m/z 674 (M+H)⁺; HRMS (ESI) m/z calcd for C₃₈H₄₄NO₁₀ 674.2965, found 674.2958 (M+H)⁺.

1,7,11-Tri-deacetyl-1,11-di-*O*-propionyl-7-*O*-(2-pyridylcarbonyl)pyripyropene A (4h, PP8124)

Reaction of **3** (30 mg, 0.0527 mmol) with picolinic acid (13 mg, 0.105 mmol) gave **4h** (40 mg, 0.0446 mmol) as a solid in 85% yield by a similar procedure to **4g**. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.91 (s, 3H), 1.13 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.20 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.26 (s, 1H), 1.37-1.46 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.63-1.75 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.83-1.96 (m, 2H), 2.13-2.23 (m, 1H), 2.32 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.41 (dq, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 2H), 2.99 (m, 1H), 3.67 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.83 (dd, $J = 11.3, 5.4$ Hz,

1H), 4.98-5.06 (m, 1H), 5.38 (dd, $J = 10.8, 5.4$ Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 7.35-7.44 (m, 1H), 7.50-7.55 (m, 1H), 7.89 (dt, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 8.07 (dt, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.67 (dd, $J = 4.9, 1.6$ Hz, 1H), 8.82-8.84 (m, 1H), 8.97 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H); MS (FAB) m/z 675 (M+H)⁺; HRMS (ESI) m/z calcd for C₃₇H₄₃N₂O₁₀ 675.2918, found 675.2911 (M+H)⁺.

1,7,11-Tri-deacetyl-1,11-di-*O*-propionyl-7-*O*-(4-pyridylcarbonyl)pyripyropene A (4i, PP8123)

Reaction of **3** (30 mg, 0.0527 mmol) with isonicotinic acid (13 mg, 0.105 mmol) gave **4i** (15 mg, 0.0225 mmol) as a solid in 43% yield by a similar procedure to **4g**. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.92 (s, 3H), 1.14 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.20 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.26 (s, 1H), 1.38-1.42 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.64-1.78 (m, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.88-2.05 (m, 2H), 2.17-2.23 (m, 1H), 2.33 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.42 (dq, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 2H), 2.99 (m, 1H), 3.72 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.83 (dd, $J = 11.5, 4.9$ Hz, 1H), 5.03-5.05 (m, 1H), 5.25 (dd, $J = 11.5, 5.4$ Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.1, 5.2$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 4.6, 1.6$ Hz, 2H), 8.07 (dt, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 1H), 8.67 (dd, $J = 4.9, 1.9$ Hz, 1H), 8.83 (dd, $J = 4.3, 1.6$ Hz, 2H), 8.97 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H); MS (FAB) m/z 675 (M+H)⁺; HRMS (ESI) m/z calcd for C₃₇H₄₂N₂O₁₀ 674.2839, found 674.2841 (M)⁺.

7-*O*-(6-Chloro-3-pyridylcarbonyl)-1,7,11-tri-deacetyl-1,11-di-*O*-propionyl pyripyropene A (4j, PP8119)

Reaction of **3** (30 mg, 0.0527 mmol) with 6-chloronicotinic acid (16 mg, 0.105 mmol) gave **4j** (31 mg, 0.0431 mmol) as a solid in 82% yield by a similar procedure to **4g**. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.92 (s, 3H), 1.14 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.20 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.26 (s, 1H), 1.38-1.46 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.66-1.78 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.87-1.99 (m, 2H), 2.12-2.23 (m, 1H), 2.31 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.41 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.95 (m, 1H), 3.73 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.83 (dd, $J = 11.3, 4.9$ Hz, 1H), 5.04 (m, 1H), 5.25 (dd, $J = 11.3, 4.9$ Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 7.38 (dd, $J = 7.8, 4.6$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.06 (dt, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.30 (dd, $J = 8.1, 2.4$ Hz, 1H), 8.67 (dd, $J = 4.6, 1.4$ Hz, 1H), 8.97 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 9.06 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H); MS (FAB) m/z 709 (M+H)⁺; HRMS (ESI) m/z calcd for C₃₇H₄₂ClN₂O₁₀ 709.2528, found 709.2524 (M+H)⁺.

1,7,11-Tri-deacetyl-1,11-di-*O*-propionyl-7-*O*-(6-trifluoromethyl-3-pyridylcarbonyl) pyripyropene A (4k, PP8135)

Reaction of **3** (30 mg, 0.0527 mmol) with 6-(trifluoromethyl)nicotinic acid (30 mg,

0.158 mmol) gave **4k** (35 mg, 0.0477 mmol) as a solid in 90% yield by a similar procedure to **4g**. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.92 (s, 3H), 1.14 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.21 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.26 (s, 1H), 1.44 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.57-1.62 (m, 1H), 1.67-1.80 (m, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.91-1.95 (m, 2H), 2.17-2.24 (m, 1H), 2.33 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.42 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.92 (m, 1H), 3.74 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.84 (dd, $J = 11.1, 4.9$ Hz, 1H), 5.04 (m, 1H), 5.27 (dd, $J = 11.1, 4.9$ Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.1, 4.9$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.05-8.08 (m, 1H), 8.54 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.67 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.96 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 9.38 (s, 1H); MS (FAB) m/z 743 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_{10}$ 743.2792, found 743.2794 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

1,7,11-Tri-deacetyl-1,11-di-O-propionyl-7-O-(4-trifluoromethyl-3-pyridylcarbonyl) pyripyropene A (4l, PP8136)

Reaction of **3** (30 mg, 0.0527 mmol) with 4-(trifluoromethyl)nicotinic acid (30 mg, 0.158 mmol) gave **4l** (19 mg, 0.0257 mmol) as a solid in 49% yield by a similar procedure to **4g**. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.94 (s, 3H), 1.14 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.19 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.26 (s, 1H), 1.38-1.47 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.57-1.71 (m, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.83-1.97 (m, 2H), 2.10-2.22 (m, 1H), 2.33 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.41 (dq, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 2H), 2.96 (m, 1H), 3.74-3.80 (m, 2H), 4.83 (dd, $J = 11.6, 5.7$ Hz, 1H), 5.02-5.03 (m, 1H), 5.28 (dd, $J = 11.6, 5.4$ Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 7.40 (dd, $J = 7.6, 5.4$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.08 (dt, $J = 8.1, 2.2$ Hz, 1H), 8.69 (dd, $J = 4.9, 1.6$ Hz, 1H), 8.97 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 9.00 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 9.16 (s, 1H); MS (FAB) m/z 743 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_{10}$ 743.2792, found 743.2789 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

1,7,11-Tri-deacetyl-7-O-(6-methyl-3-pyridylcarbonyl)-1,11-di-O-propionyl pyripyropene A (4m, PP8174)

Reaction of **3** (20 mg, 0.0351 mmol) with 6-methylnicotinic acid (29 mg, 0.210 mmol) gave **4m** (15 mg, 0.0219 mmol) as a solid in 63% yield by a similar procedure to **4g**. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.92 (s, 3H), 1.12 (t, $J = 7.8$ Hz, 3H), 1.15 (t, $J = 7.7$ Hz, 3H), 1.26 (s, 1H), 1.39-1.47 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.61 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 1.69-1.81 (m, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.90-1.99 (m, 2H), 2.18-2.21 (m, 1H), 2.33 (dq, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 2H), 2.41 (dq, $J = 7.6$ Hz, 2.7 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.96 (m, 1H), 3.72 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.83 (dd, $J = 11.4, 4.9$ Hz, 1H), 5.04 (m, 1H), 5.25 (dd, $J = 11.7, 5.3$ Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.1, 4.9$ Hz, 1H), 8.07 (dt, $J = 8.1, 2.2$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J = 8.0, 2.2$ Hz, 1H), 8.67 (dd, $J = 4.9, 1.5$ Hz, 1H), 8.97 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 9.18 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H); MS (FAB) m/z 689 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HRMS (ESI) m/z

calcd for C₃₈H₄₄N₂O₁₀ 688.2996, found 688.2994 (M)⁺.

1,7,11-Tri-deacetyl-7-*O*-(4-methyl-3-pyridylcarbonyl)-1,11-di-*O*-propionyl pyripyropene A (4n, PP8195)

Reaction of **3** (20 mg, 0.0351 mmol) with 4-methylnicotinic acid hydrochloride (36 mg, 0.210 mmol) gave **4n** (16 mg, 0.0232 mmol) as a solid in 66% yield by a similar procedure to **4g**. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.93 (s, 3H), 1.14 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.26 (s, 1H), 1.33-1.44 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.68-1.77 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.91-1.99 (m, 2H), 2.17-2.23 (m, 1H), 2.32 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.43 (dq, *J* = 7.6, 3.0 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.96 (m, 1H), 3.75 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 3.80 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.48 (dd, *J* = 11.1, 5.1 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 5.23 (dd, *J* = 10.8, 5.4 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.1, 4.9 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.61 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.17 (s, 1H); MS (FAB) *m/z* 689 (M+H)⁺; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₃₈H₄₄N₂O₁₀ 688.2996, found 688.2992 (M)⁺.

7-*O*-(2-Cyanobenzoyl)-1,7,11-tri-deacetyl-1,11-di-*O*-propionylpyripyropene A (4o, PP8179)

Reaction of **3** (20 mg, 0.0351 mmol) with 2-cyanobenzoic acid (31 mg, 0.210 mmol) gave **4o** (7 mg, 0.00945 mmol) as a solid in 27% yield by a similar procedure to **4g**. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.93 (s, 3H), 1.14 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.26 (s, 1H), 1.39-1.44 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.62 (m, 1H), 1.68-1.75 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.93-1.96 (m, 2H), 2.14-2.23 (m, 1H), 2.33 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.42 (dq, *J* = 7.6, 2.4 Hz, 2H), 2.96 (s, 1H), 3.72 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.83 (dd, *J* = 5.4, 1.6 Hz, 1H), 5.04 (m, 1H), 5.36 (dd, *J* = 11.3, 4.9 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 7.38 (dd, *J* = 7.6, 5.4 Hz, 1H), 7.68-7.78 (m, 2H), 7.83-7.88 (m, 1H), 8.07 (dt, *J* = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 8.19-8.23 (m, 1H), 8.67 (dd, *J* = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 8.98 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 699 (M+H)⁺.

7-*O*-(3-Cyanobenzoyl)-1,7,11-tri-deacetyl-1,11-di-*O*-propionylpyripyropene A (4p, PP8207)

Reaction of **3** (20 mg, 0.0351 mmol) with 3-cyanobenzoic acid (31 mg, 0.210 mmol) gave **4p** (17 mg, 0.0286 mmol) as a solid in 69% yield by a similar procedure to **4g**. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.92 (s, 3H), 1.14 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.26 (s, 1H), 1.39-1.47 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.62 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 1.68-1.82 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.93-2.01 (m, 2H), 2.19-2.23 (m, 1H), 2.32 (dq, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 2H), 2.42 (dq, *J*

= 7.5, 2.4 Hz, 2H), 2.97 (m, 1H), 3.73 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.84 (dd, $J = 11.7, 4.9$ Hz, 1H), 5.05 (m, 1H), 5.26 (dd, $J = 11.5, 5.1$ Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.0, 4.1$ Hz, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.90 (dt, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 8.07 (dt, $J = 8.0, 2.2$ Hz, 1H), 8.34 (dt, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 8.38 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.67 (dd, $J = 4.9, 1.5$ Hz, 1H), 8.96 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 699 (M+H)⁺.

7-*O*-(4-Cyanobenzoyl)-1,7,11-tri-deacetyl-1,11-di-*O*-propionylpyripyropene A (4q, PP8206)

Reaction of **3** (20 mg, 0.0351 mmol) with 4-cyanobenzoic acid (31 mg, 0.210 mmol) gave **4q** (2 mg, 0.00200 mmol) as a solid in 6% yield by a similar procedure to **4g**. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.92 (s, 3H), 1.12 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.20 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.26 (s, 1H), 1.30-1.47 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.62 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 1.69-1.71 (m, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.75-1.97 (m, 2H), 2.18-2.22 (m, 1H), 2.33 (dq, $J = 7.6, 0.9$ Hz, 2H), 2.42 (dq, $J = 7.6, 2.4$ Hz, 2H), 2.98 (m, 1H), 3.73 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.84 (dd, $J = 11.7, 4.9$ Hz, 1H), 5.05 (m, 1H), 5.26 (dd, $J = 11.5, 5.1$ Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.0, 4.9$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.06 (dt, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.67 (dd, $J = 4.9, 1.5$ Hz, 1H), 8.96 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 699 (M+H)⁺.

1,7,11-Tri-deacetyl-1,11-di-*O*-propionyl-7-*O*-(3-trifluoromethylbenzoyl)pyripyropene A (4r, PP8208)

Reaction of **3** (20 mg, 0.0351 mmol) with 3-(trifluoromethyl)benzoic acid (40 mg, 0.210 mmol) gave **4r** (14 mg, 0.00200 mmol) as a solid in 55% yield by a similar procedure to **4g**. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.92 (s, 3H), 1.14 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.21 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.26 (s, 1H), 1.39-1.48 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.63 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 1.63-1.83 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.90-1.98 (m, 2H), 2.18-2.23 (m, 1H), 2.33 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.43 (dq, $J = 7.6, 2.5$ Hz, 2H), 2.97 (m, 1H), 3.72 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.84 (dd, $J = 11.4, 4.9$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 5.28 (dd, $J = 11.5, 5.1$ Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.0, 4.9$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.06 (dt, $J = 8.0, 1.8$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.67 (dd, $J = 4.9, 1.5$ Hz, 1H), 8.97 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 742 (M+H)⁺.

1,7,11-Tri-deacetyl-7-*O*-(3-methyl-2-pyridylcarbonyl)-1,11-di-*O*-propionylpyripyropene A (4s, PP8163)

Reaction of **3** (20 mg, 0.0351 mmol) with 3-methylpicolinic acid (14 mg, 0.105 mmol) gave **4s** (17 mg, 0.0243 mmol) as a solid in 69% yield by a similar procedure to **4g**. ¹H

NMR (CDCl₃) δ 0.92 (s, 3H), 1.14 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.19 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.26 (s, 1H), 1.34-1.45 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.62 (m, 1H), 1.71-1.77 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.88-2.01 (m, 2H), 2.14-2.22 (m, 1H), 2.33 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.42 (dq, $J = 7.6, 2.2$ Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.96 (m, 1H), 3.72 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.84 (dd, $J = 11.3, 5.4$ Hz, 1H), 5.04 (m, 1H), 5.36 (dd, $J = 10.8, 5.4$ Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 7.35-7.42 (m, 2H), 7.66 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.08 (dt, $J = 7.8, 1.9$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 8.68 (dd, $J = 4.9, 1.6$ Hz, 1H), 8.98 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 689 (M+H)⁺.

7-*O*-(3-Chloro-2-pyridylcarbonyl)-1,7,11-tri-deacetyl-1,11-di-*O*-propionyl pyripyropene A (4t, PP8200)

Reaction of **3** (20 mg, 0.0351 mmol) with 3-chloropicolinic acid (33 mg, 0.210 mmol) gave **4t** (15 mg, 0.0206 mmol) as a solid in 59% yield by a similar procedure to **4g**. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.93 (s, 3H), 1.14 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.19 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.26 (s, 1H), 1.40-1.46 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.63 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 1.71-1.74 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.83-1.95 (m, 1H), 2.02-2.06 (m, 1H), 2.18-2.22 (m, 1H), 2.32 (dq, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 2H), 2.41 (dq, $J = 7.5, 3.4$ Hz, 2H), 2.96 (m, 1H), 3.70 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.87 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.83 (dd, $J = 11.5, 4.8$ Hz, 1H), 5.05 (m, 1H), 5.37 (dd, $J = 11.7, 4.9$ Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 7.39-7.45 (m, 2H), 7.87 (dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz, 1H), 8.08 (dt, $J = 8.3, 1.5$ Hz, 1H), 8.64 (dd, $J = 4.6, 1.2$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.97 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 709 (M+H)⁺.

7-*O*-(6-Chloro-2-pyridylcarbonyl)-1,7,11-tri-deacetyl-1,11-di-*O*-propionyl pyripyropene A (4u, PP8197)

Reaction of **3** (20 mg, 0.0351 mmol) with 6-chloropicolinic acid (33 mg, 0.210 mmol) gave **4u** (13 mg, 0.0179 mmol) as a solid in 51% yield by a similar procedure to **4g**. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.91 (s, 3H), 1.14 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.19 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.26 (s, 1H), 1.38-1.46 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.63 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 1.70-1.73 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.83-1.98 (m, 2H), 2.18-2.22 (m, 1H), 2.32 (dq, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 2H), 2.41 (dq, $J = 7.7, 2.2$ Hz, 2H), 2.96 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.83 (dd, $J = 11.7, 4.9$ Hz, 1H), 5.05 (m, 1H), 5.32 (dd, $J = 11.7, 5.3$ Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 7.39 (dd, $J = 8.0, 4.9$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.85 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.07 (m, 2H), 8.67 (dd, $J = 4.9, 1.7$ Hz, 1H), 8.98 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 709 (M+H)⁺.

1,7,11-Tri-deacetyl-7-*O*-(3,5-di-fluoro-2-pyridylcarbonyl)-1,11-di-*O*-propionyl

pyripyropene A (4v, PP8191)

Reaction of **3** (20 mg, 0.0351 mmol) with 3,5-difluoropicolinic acid (33 mg, 0.210 mmol) gave **4v** (11 mg, 0.0153 mmol) as a solid in 44% yield by a similar procedure to **4g**. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.92 (s, 3H), 1.14 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.19 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.26 (s, 1H), 1.42-1.45 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.62-1.73 (m, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.84-2.00 (m, 2H), 2.18-2.22 (m, 1H), 2.32 (dq, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 2H), 2.41 (dq, *J* = 7.5, 2.5 Hz, 2H), 2.96 (m, 1H), 3.68 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.82 (dd, *J* = 11.7, 4.9 Hz, 1H), 5.04 (m, 1H), 5.37 (dd, *J* = 11.7, 4.8 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 7.36-7.41 (m, 2H), 8.08 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.68 (dd, *J* = 4.9, 0.7 Hz, 1H), 8.98 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 711 (M+H)⁺.

1,7,11-Tri-deacetyl-1,11-di-*O*-propionyl-7-*O*-(2-pyrazinylcarbonyl)pyripyropene A (4w, PP8192)

Reaction of **3** (20 mg, 0.0351 mmol) with pyrazine-6-carboxylic acid (26 mg, 0.210 mmol) gave **4w** (11 mg, 0.00200 mmol) as a solid in 46% yield by a similar procedure to **4g**. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.92 (s, 3H), 1.14 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.26 (s, 1H), 1.40-1.47 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.64 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.85-2.00 (m, 2H), 2.18-2.23 (m, 1H), 2.32 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.42 (dq, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 2H), 2.96 (m, 1H), 3.71 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.84 (dd, *J* = 11.7, 4.9 Hz, 1H), 5.05 (m, 1H), 5.39 (dd, *J* = 11.6, 5.2 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.1, 4.9 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.07 (m, 1H), 8.68 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.80-8.83 (m, 1H), 8.97 (m, 1H), 9.38 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 676 (M+H)⁺.

1,7,11-Tri-*O*-cyclopropylcarbonyl-1,7,11-tri-deacetylpyripyropene A (5c, PP8129)

To a solution of **2** (30 mg, 0.0656 mmol), which synthesized by the method previously reported¹⁶, and cyclopropanecarboxylic acid (103 μl, 1.31 mmol) in anhydrous DMF (2 mL) were added EDCI (76 mg, 0.394 mmol) and DMAP (32 mg, 0.262 mmol) and stirred at room temperature for 68 hr. The reaction mixture was then poured into water, extracted with EtOAc. The organic layer was washed with water and brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by PTLC (acetone : hexane = 1 : 1) to afford **5c** (34 mg, 0.0510 mmol) as a solid in 78% yield. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.83-1.12 (m, 12H), 0.91 (s, 3H), 1.26 (s, 1H), 1.33-1.41 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.52-1.69 (m, 6H), 1.71 (s, 3H), 1.81-1.93 (m, 2H), 2.14-2.18 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 3.72 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.80 (dd, *J* = 11.4, 4.9 Hz, 1H), 4.99-5.04 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 7.41 (dd, *J* = 8.3, 4.9 Hz, 1H), 8.10 (dt, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 8.69 (dd, *J* = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 9.01 (d, *J* = 1.4

Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 8.6, 13.1, 13.2, 16.3, 17.5, 22.7, 25.3, 36.3, 37.7, 40.7, 45.5, 54.7, 60.2, 64.6, 73.3, 77.4, 83.4, 99.5, 102.9, 123.6, 127.2, 132.9, 146.9, 151.6, 157.3, 162.2, 163.9, 173.7, 174.1, 174.5; MS (FAB) m/z 662 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{43}\text{NNaO}_{10}$ 684.2785, found 684.2778 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

1,7,11-Tri-deacetyl-1,7,11-tri-*O*-pivaloylpyripyropene A (5b, PP8134)

To a solution of **2** (30 mg, 0.0656 mmol) in anhydrous DMF (2 ml) were added Et_3N (60 mg, 0.590 mmol), DMAP (8 mg, 0.00656 mmol) and pivalic anhydride (239 μl , 1.18 mmol) and stirred at room temperature for 16 hr. The reaction mixture was added to water, and extracted with EtOAc . The organic layer was washed with water and brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by PTLC (acetone : hexane = 1 : 1) to give **5b** (28 mg, 0.0390 mmol) as a solid in 60 % yield. ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.93 (s, 3H), 1.19 (s, 9H), 1.24 (s, 9H), 1.26 (s, 1H), 1.28 (s, 9H), 1.37-1.40 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.50-1.66 (m, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.81-1.89 (m, 2H), 2.16-2.21 (m, 1H), 3.68 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.77 (dd, J = 11.2, 5.2 Hz, 1H), 4.92-4.97 (m, 1H), 5.01 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 8.09 (dt, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.69 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H); MS (FAB) m/z 710 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{56}\text{NO}_{10}$ 710.3904, found 710.3906 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

1,7,11-Tri-*O*-cyclobutylcarbonyl-1,7,11-tri-deacetylpyripyropene A (5d, PP8130)

Reaction of **2** (30 mg, 0.0656 mmol) with cyclobutanecarboxylic acid (124 μl , 1.31 mmol) gave **5d** (29 mg, 0.0411 mmol) as a solid in 63% yield by a similar procedure to **5c**. ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.90 (s, 3H), 1.26 (s, 1H), 1.32-1.41 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.51-1.63 (m, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.79-2.04 (m, 8H), 2.17-2.40 (m, 13H), 2.89 (m, 1H), 3.08-3.26 (m, 3H), 3.67 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.79 (dd, J = 11.1, 5.4 Hz, 1H), 4.97-5.00 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 7.41 (dd, J = 8.1, 4.9 Hz, 1H), 8.09 (dt, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 8.68 (m, 1H), 9.00 (m, 1H); MS (FAB) m/z 704 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{50}\text{NO}_{10}$ 704.3435, found 704.3429 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

1,7,11-Tri-*O*-cyclohexylcarbonyl-1,7,11-tri-deacetylpyripyropene A (5e, PP8168)

Reaction of **2** (20 mg, 0.0436 mmol) with cyclohexanecarboxylic acid (109 μl , 0.871 mmol) gave **5e** (22 mg, 0.0273 mmol) as a solid in 63% yield by a similar procedure to **5c**. ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.91 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.10-2.05 (m, 37H), 2.14-2.49 (m, 3H), 3.04 (s, 1H), 3.65 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.78 (dd, J = 10.8, 5.4 Hz, 1H), 4.97-5.01 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 7.42 (dd, J = 8.1, 4.9

Hz, 1H), 8.11 (dd, $J = 8.1, 1.9$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 9.01 (s, 1H); MS (FAB) m/z 788 (M+H)⁺; HRMS (ESI) m/z calcd for C₄₆H₆₂NO₁₀ 788.4374, found 788.4362 (M+H)⁺.

1,7,11-Tri-*O*-benzoyl-1,7,11-tri-deacetylpyripyropene A (5f, PP8132)

Reaction of **2** (30 mg, 0.0656 mmol) with benzoic acid (160 mg, 1.31 mmol) gave **5f** (38 mg, 0.0494 mmol) as a solid in 75% yield by a similar procedure to **5c**. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.17 (s, 3H), 1.26 (s, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.77-1.82 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.94-2.05 (m, 3H), 2.13-2.31 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 5.06 (dd, $J = 6.5, 2.4$ Hz, 1H), 5.17-5.32 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 7.34-7.64 (m, 10H), 8.01-8.12 (m, 7H), 8.66 (dd, $J = 5.1, 1.6$ Hz, 1H), 8.97 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H); MS (FAB) m/z 770 (M+H)⁺; HRMS (ESI) m/z calcd for C₄₆H₄₄NO₁₀ 770.2965, found 770.2952 (M+H)⁺.

1,7,11-Tri-deacetyl-1,7,11-tri-*O*-(3-pyridylcarbonyl)pyripyropene A (5g, PP8131)

Reaction of **2** (30 mg, 0.0656 mmol) with nicotinic acid (161 mg, 1.31 mmol) gave **5g** (34 mg, 0.0443 mmol) as a solid in 68% yield by a similar procedure to **5c**. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.17 (s, 3H), 1.25 (s, 1H), 1.47-1.55 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.66 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 1.81 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.90-1.98 (m, 1H), 2.02-2.15 (m, 1H), 2.20-2.24 (m, 1H), 2.29-2.32 (m, 1H), 3.02 (s, 1H), 4.12 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 5.18-5.29 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 7.36-7.47 (m, 4H), 8.07 (dt, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 8.28 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 8.32-8.36 (m, 2H), 8.67 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.79 (dt, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 2H), 8.83 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.98 (dd, $J = 2.0, 0.8$ Hz, 1H), 9.22 (dd, $J = 2.0, 0.8$ Hz, 1H), 9.30 (ddd, $J = 5.2, 2.0, 0.8$ Hz, 2H); MS (ESI) m/z 773 (M+H)⁺; HRMS(ESI) m/z calcd for C₄₃H₄₁N₄O₁₀ 773.2823, found 773.2825 (M+H)⁺.

1,7,11-Tri-deacetyl-1,7,11-tri-*O*-(2-pyridylcarbonyl)pyripyropene A (5h, PP8231)

Reaction of **2** (20 mg, 0.0437 mmol) with picolinic acid (32 mg, 0.262 mmol) gave **5h** (28 mg, 0.0366 mmol) as a solid in 84% yield by a similar procedure to **5c**. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20 (s, 3H), 1.26 (s, 1H), 1.54-1.55 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.70 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.92-1.94 (m, 2H), 1.98-2.13 (m, 1H), 2.16-2.20 (m, 1H), 2.29-2.33 (m, 1H), 2.93 (s, 1H), 4.14 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 5.33 (dd, $J = 7.6, 5.2$ Hz, 1H), 5.45 (dd, $J = 7.6, 5.2$ Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 7.38 (ddd, $J = 8.0, 4.8, 0.8$ Hz, 1H), 7.45-7.46 (m, 2H), 7.51 (ddd, $J = 8.0, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.80-7.85 (m, 2H), 7.88 (dt, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 8.04-8.08 (m, 2H), 8.09-8.11 (m, 1H), 8.15-8.18 (m, 1H), 8.67 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.73-8.77 (m, 2H),

8.80-8.82 (m, 1H), 8.97 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 773 (M+H)⁺; HRMS (ESI) m/z calcd for C₄₃H₄₁N₄O₁₀ 773.2823, found 773.2823 (M+H)⁺.

1,7,11-Tri-deacetyl-1,7,11-tri-*O*-(6-trifluoromethyl-3-pyridylcarbonyl) pyripyropene A (5i, PP8137)

Reaction of **2** (30 mg, 0.0656 mmol) with 6-(trifluoromethyl)nicotinic acid (250 mg, 1.31 mmol) gave **5i** (31 mg, 0.0318 mmol) as a solid in 48% yield by a similar procedure to **5c**. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.18 (s, 3H), 1.26 (s, 1H), 1.51-1.54 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.64 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 1.76-1.79 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.90-2.00 (m, 1H), 2.10-2.12 (m, 1H), 2.23-2.26 (m, 1H), 2.32-2.35 (m, 1H), 2.96 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.06 (dd, $J = 3.9, 2.4$ Hz, 1H), 5.17-5.26 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 7.38 (ddd, $J = 8.1, 4.8, 0.8$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 8.07 (dt, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.47 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 8.54 (dd, $J = 8.2, 1.9$ Hz, 2H), 8.68 (dd, $J = 4.9, 1.6$ Hz, 1H), 8.97 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 9.30 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 9.37-9.39 (m, 2H); MS (ESI) m/z 977 (M+H)⁺; HRMS (ESI) m/z calcd for C₄₆H₃₈F₉N₄O₁₀ 977.2444, found 977.2443 (M+H)⁺.

1,7,11-Tri-deacetyl-1,7,11-tri-*O*-(4-trifluoromethyl-3-pyridylcarbonyl) pyripyropene A (5j, PP8138)

Reaction of **2** (30 mg, 0.0656 mmol) with 4-(trifluoromethyl)nicotinic acid (250 mg, 1.31 mmol) gave **5j** (36 mg, 0.0370 mmol) as a solid in 56% yield by a similar procedure to **5c**. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.06 (s, 3H), 1.26 (s, 1H), 1.45 (dt, $J = 13.0, 4.2$ Hz, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.58 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.77-1.79 (m, 1H), 1.85-1.97 (m, 1H), 2.04-2.09 (m, 2H), 2.26-2.29 (m, 1H), 2.98 (brs, 1H), 4.10 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 5.19 (dd, $J = 11.7, 5.0$ Hz, 1H), 5.29 (dd, $J = 11.7, 5.0$ Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 7.40 (ddd, $J = 8.1, 4.8, 0.8$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.07-8.10 (m, 1H), 8.69 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.95 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 8.97 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 9.00 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.25 (s, 1H); MS (ESI) m/z 977 (M+H)⁺; HRMS (ESI) m/z calcd for C₄₆H₃₈F₉N₄O₁₀ 977.2444, found 977.2433 (M+H)⁺.

1,7,11-Tri-deacetyl-1,7,11-tri-*O*-methanesulfonyl pyripyropene A (5k, PP8218) was obtained from **2** in accordance with the synthetic route described in previous literature.¹⁶

9a

To a cold (0 °C) solution of lithium bis(trimethylsilyl)amide (LHMDS, 1.0 M solution

in THF, 0.41 ml, 0.414 mmol) was added *N,N,N',N'*-tetramethylethylenediamine (TMEDA, 96 mg, 0.0828 mmol), and after stirring for 10 min, **8** (50 mg, 0.0690 mmol), which was synthesized by the method previously reported³⁶, in THF (1 ml) was added. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1hr and at room temperature for 1 hr, then cooled to 0 °C. To the resulting mixture was slowly added 6-chloronicotinoyl chloride (30 mg, 0.173 mmol) in THF (1 ml) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at same temperature for 6 hr, then quenched with AcOH. The reaction mixture was poured into water, and extracted with AcOEt. The organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO₃ and brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by PTLC (AcOEt : hexane = 1 : 10) to afford **9a** (16 mg, 0.0194 mmol) as a solid in 28% yield. ¹H NMR (CDCl₃) δ -0.004 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.06 (s, 6H), 0.16 (s, 3H), 0.17 (s, 3H), 0.62 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 0.94 (s, 9H), 0.95-1.00 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.21-1.29 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.41-1.48 (m, 1H), 1.57-1.72 (m, 2H), 2.41 (s, 1H), 2.65-2.70 (m, 1H), 3.13 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.67-3.73 (m, 1H), 3.92-3.97 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 8.81 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H); MS (FAB) *m/z* 832 (M+H)⁺.

10a

To a solution of **9a** (16 mg, 0.0194 mmol), in THF (1 ml) was added 4*N* HCl (0.5 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 24 hr. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was used in the following step with no further purification. MS (FAB) *m/z* 490 (M+H)⁺.

11a

To a solution of **10a** (10 mg), in anhydrous DMF (1 ml) were added Et₃N (24 mg, 0.184 mmol) and DMAP (0.25 mg, 0.00204 mmol) and propionic anhydride (8.0 mg, 0.0612 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 5.5 hr. The reaction mixture was poured into water, and extracted with AcOEt. The organic layer was washed with water and brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by PTLC (acetone : hexane = 1 : 1) to afford **11a** (9.8 mg, 0.0149 mmol) as a solid in 77% yield from **9a**. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.89 (s, 3H), 1.13 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.19 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.26 (s, 1H), 1.50-1.55 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.55-1.64 (m, 3H), 1.75-1.84 (m, 2H), 2.31 (dq, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 2H), 2.42 (dq, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 2H), 2.44 (dq, *J* = 7.5, 2.0 Hz, 2H), 2.79 (dt, *J* = 13.6, 3.4 Hz, 1H), 3.69 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.79 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.79 (dd, *J* =

11.4, 4.9 Hz, 1H), 5.24 (dd, $J = 11.4, 4.9$ Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J = 8.5, 2.7$ Hz, 1H), 8.83 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H); MS (FAB) m/z 658 (M+H)⁺.

12a, PP8148

To a solution of **11a** (10 mg, 0.0152 mmol) in MeOH (1 ml) was added cerium (III) chloride heptahydrate (CeCl₃·7H₂O, 57 mg, 0.152 mmol) and mixture was stirred at room temperature for 10 min, then cooled to 0 °C. To a cold mixture was added sodium borohydride (NaBH₄, 6.0 mg, 0.152 mmol) and the reaction mixture was stirred for 6.5 hr. The reaction mixture was poured into water, and extracted with AcOEt. The organic layer was washed with water and brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by PTLC (acetone : hexane = 1 : 1) to afford **12a** (8.5 mg, 0.0129 mmol) as a solid in 85% yield. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.89 (s, 3H), 1.13 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.19 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.10-1.24 (m, 3H), 1.26 (s, 1H), 1.31-1.39 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.53 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 1.61-1.67 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.72-1.92 (m, 2H), 2.08-2.18 (m, 1H), 2.31 (dq, $J = 7.6, 2.7$ Hz, 2H), 2.44 (dq, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 2H), 2.26-2.64 (m, 2H), 2.85 (s, 1H), 3.69 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.80 (dd, $J = 11.3, 5.4$ Hz, 1H), 4.92-5.10 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H); MS (FAB) m/z 660 (M+H)⁺.

9b

Reaction of **8** (50 mg, 0.0690 mmol) with picolinoyl chloride (31 mg, 0.173 mmol) gave **9b** (24 mg, 0.0303 mmol) as a solid in 44% by a similar procedure to **9a**. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.03 (s, 3H), 0.05 (s, 6H), 0.06 (s, 3H), 0.17 (s, 3H), 0.21 (s, 3H), 0.62 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.94 (s, 9H), 0.95-1.00 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.11-1.25 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.48-1.53 (m, 1H), 1.53-1.71 (m, 3H), 2.43 (s, 1H), 2.67-2.72 (m, 1H), 3.13 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 3.43 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 3.65-3.73 (m, 1H), 3.93-3.98 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.84 (dt, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.68 (dt, $J = 4.7, 0.8$ Hz, 1H); MS (FAB) m/z 798 (M+H)⁺.

10b

Reaction of **9b** (24 mg, 0.0303 mmol) with 3N HCl (0.5 ml) gave crude **10b** by a similar procedure to **10a**. MS (FAB) m/z 456 (M+H)⁺.

11b

Reaction of **10b** (19 mg with propionic anhydride (16 mg, 0.122 mmol) gave **11b** (7.0

mg, 0.0112 mmol) as a solid in 37% from **9b** by a similar procedure to **11a**. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.88 (s, 3H), 1.12 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.18 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.25-1.28 (m, 1H), 1.50-1.67 (m, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.73-1.82 (m, 2H), 2.27-2.47 (m, 6H), 2.64 (s, 1H), 2.79-2.84 (m, 1H), 3.68 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.80 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.80 (dd, *J* = 11.2, 5.6 Hz, 1H), 5.26 (dd, *J* = 11.1, 4.8 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.43 (ddd, *J* = 7.7, 4.7, 1.2 Hz, 1H), 7.86 (dt, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.67-8.69 (m, 1H); MS (FAB) *m/z* 624 (M+H)⁺.

12b, PP8159

Reaction of **11b** (7.0 mg, 0.0112 mmol) with NaBH₄ (4.0 mg, 0.112 mmol) gave **12b** (5.2 mg, 0.00832 mmol) as a solid in 74% by a similar procedure to **12a**. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.90 (s, 3H), 1.13 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.16 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.24-1.28 (m, 1H), 1.34-1.39 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.55-1.64 (m, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.72-1.95 (m, 2H), 2.15-2.20 (m, 1H), 2.32 (q, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.38 (q, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.42 (q, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.90 (s, 1H), 3.67 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.80 (dd, *J* = 11.2, 4.9 Hz, 1H), 5.00-5.06 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.36 (dd, *J* = 7.4, 4.8 Hz, 1H), 7.82 (dt, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.64 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H); MS (FAB) *m/z* 626 (M+H)⁺.

9c

Reaction of **8** (70 mg, 0.0966 mmol) with isonicotinoyl chloride (43 mg, 0.242 mmol) gave **9c** (41 mg, 0.0519 mmol) as a solid in 54% by a similar procedure to **9a**. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.02 (s, 3H), 0.05 (s, 9H), 0.16 (s, 3H), 0.18 (s, 3H), 0.62 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.94 (s, 9H), 0.91-1.00 (m, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.21-1.25 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.46-1.59 (m, 1H), 1.61-1.72 (m, 3H), 2.41 (s, 1H), 2.64-2.69 (m, 1H), 3.13 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.43 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.66-3.72 (m, 1H), 3.93-3.97 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 8.77 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H); MS (FAB) *m/z* 798 (M+H)⁺.

10c

Reaction of **9c** (41 mg, 0.0519 mmol) with 3*N* HCl (0.5 ml) gave crude **10c** by a similar procedure to **10a**. MS (FAB) *m/z* 456 (M+H)⁺

11c

Reaction of **10c** (28 mg) with propionic anhydride (24 mg, 0.183 mmol) gave **11c** (6.9 mg, 0.0112 mmol) as a solid in 22% from **9c** by a similar procedure to **11a**. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.88 (s, 3H), 1.13 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.19 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.24 (s, 3H),

1.22-1.27 (m, 4H), 1.57 (s, 3H), 1.52-1.65 (m, 2H), 1.73-1.83 (m, 3H), 2.27-2.49 (m, 6H), 2.63 (s, 1H), 2.76-2.81 (m, 1H), 3.69 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.79 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.80 (dd, $J = 11.2, 5.3$ Hz, 1H), 5.25 (dd, $J = 10.9, 4.9$ Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 7.68-7.70 (m, 2H), 8.79 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H); MS (FAB) m/z 624 (M+H)⁺.

12c, PP8160

Reaction of **11c** (6.9 mg, 0.0112 mmol) with NaBH₄ (4.0 mg, 0.112 mmol) gave **12c** (1.0 mg, 0.00160 mmol) as a solid in 14% by a similar procedure to **12a**. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.87 (s, 3H), 1.13 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.18 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.22-1.33 (m, 4H), 1.44 (s, 3H), 1.50-1.64 (m, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.72-1.95 (m, 2H), 2.13-2.18 (m, 2H), 2.31-2.46 (m, 6H), 2.89 (s, 1H), 3.69 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.78-4.84 (m, 1H), 4.99-5.03 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 7.65 (m, 2H), 8.77 (m, 2H); MS (FAB) m/z 626 (M+H)⁺.

14

To a solution of **13** (20 mg, 0.0344 mmol), which synthesized by the method previously reported¹⁹, in EtOH-H₂O (10 : 1, 2 mL) was added benzylamine (184 mg, 1.72 mmol) and mixture was stirred at room temperature for 38 hr. The reaction mixture was concentrated and the residue was dissolved in CHCl₃. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by preparative thin-layer chromatography (PTLC) (acetone : hexane = 1 : 1) to afford **14** (15 mg, 0.0221 mmol) as a solid in 64% yield. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.87 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.50-1.59 (m, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.69-1.82 (m, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.18 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 2.64 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 2.83-2.88 (m, 1H), 3.69-3.80 (m, 2H), 4.80 (dd, $J = 10.9, 5.6$ Hz, 1H), 5.00-5.23 (m, 3H), 5.78 (s, 1H), 6.83 (dd, $J = 6.6, 2.6$ Hz, 2H), 7.17-7.34 (m, 5H), 8.37 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.66 (dd, $J = 4.8, 1.8$ Hz, 1H); MS (FAB) m/z 671 (M+H)⁺.

15, PP8144

Reaction of **14** (36 mg, 0.0537 mmol) with NaBH₄ (20 mg, 0.537 mmol) gave **15** (3.3 mg, 0.00491 mmol) as a solid in 9% by a similar procedure to **12a**. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.89 (s, 3H), 1.23-1.42 (m, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.59-1.64 (m, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.76-1.96 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.12-2.18 (m, 1H), 2.22-2.27 (m, 1H), 4.44 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.82 (dd, $J = 11.2, 5.3$ Hz, 1H), 4.93-5.06 (m, 2H), 5.12 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 5.16-5.27 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 6.82 (dd, $J = 6.6, 2.6$ Hz, 2H), 7.20-7.35 (m, 5H), 8.39 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H); MS (FAB) m/z 673 (M+H)⁺.

16, PP8141

To a solution of PP-A (30 mg, 0.0514 mmol) in anhydrous DMF (2 mL) were added *N*-bromosuccinimide (NBS) (18 mg, 0.103 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 14 hr. The reaction mixture was then poured into water, extracted with AcOEt. The organic layer was washed with water and brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by preparative thin-layer chromatography (acetone : hexane = 1 : 1) to afford **16** (19 mg, 0.0280 mmol) as a solid in 54% yield. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.90 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.56-1.63 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.76-1.91 (m, 5H), 2.05 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.16-2.18 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.70 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.77-4.83 (m, 1H), 5.00-5.03 (m, 1H), 5.15 (dd, *J* = 10.6, 5.3 Hz, 1H), 7.44 (m, 1H), 8.07 (dt, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.05 (s, 1H); MS (ESI) *m/z* 662 (M+H)⁺.

As shown in Scheme 9, the derivatives **17a** (13-*O*-Acetylpyripyropene A, **PP8378**), **18a** (5-Dehydro-13-deoxyripyropene A, **PP8151**) and **19a** (13-Oxopyripyropene A, **8379**) were obtained in accordance with the synthetic route described in previous literatures.^{15,16}

13-*O*-Acetylpyripyropene I (17b, PP8375)

To a solution of PP-I (104 mg, 0.167 mmol) in anhydrous DMF (2 ml) were added Et₃N (169 mg, 1.67 mmol), DMAP (20 mg, 0.167 mmol) and acetic anhydride (170 mg, 1.67 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 23 hr. The reaction mixture was poured into water, and extracted with AcOEt. The organic layer was washed with water and brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by PTLC (acetone : hexane = 1 : 1) to afford **17b** (69 mg, 0.103 mmol) as a solid in 62% yield. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.86 (s, 3H), 1.12 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.29-1.33 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.52-1.68 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.74-1.80 (m, 2H), 1.85-1.89 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.31 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.38-2.51 (m, 5H), 3.27-3.40 (m, 1H), 3.69 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.77 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.81 (dd, *J* = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 5.00-5.04 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 8.09 (dt, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 8.68 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 9.00 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 668 (M+H)⁺.

5-Dehydro-13-deoxyripyropene I (18b, PP8376)

To a solution of PP-I (208 mg, 0.330 mmol) in anhydrous THF (2 ml) was added *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (317 mg, 1.67 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 47 hr. The reaction mixture was diluted with AcOEt and washed with aqueous NaHCO₃. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by preparative thin-layer chromatography (acetone : hexane = 1 : 1) to afford **18b** (121 mg, 0.199 mmol) as a solid in 60% yield. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.88 (s, 3H), 1.13 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.59-1.66 (m, 3H), 1.70-1.85 (m, 2H), 1.96-2.00 (m, 1H), 2.06-2.10 (m, 1H), 2.31 (dq, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 2H), 2.39 (dq, *J* = 8.0, 2.8 Hz, 2H), 2.42-2.47 (m, 2H), 3.72 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.80 (dd, *J* = 11.6, 4.6 Hz, 1H), 5.23 (dd, *J* = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 8.11 (dt, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 8.67 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 9.01 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 608 (M+H)⁺.

13-Oxopyripyropene I (19b, PP8377)

To a cold (0 °C) solution of PP-I (117 mg, 0.200 mmol) in CHCl₃ (2 ml) was added Dess-Martin periodinan (339 mg, 0.800 mmol) and the mixture was stirred at 0 °C for 2 hr. The reaction was quenched with 10% aqueous Na₂SO₃, and CHCl₃ was added to the mixture. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by preparative thin-layer chromatography (acetone : hexane = 1 : 1) to afford **19b** (77 mg, 0.132 mmol) as a solid in 66% yield. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.88 (s, 3H), 1.12 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.26 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.48-1.64 (m, 2H), 1.71-1.86 (m, 3H), 2.31 (dq, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 2H), 2.40-2.45 (m, 4H), 2.62 (s, 1H), 2.80 (m, 1H), 3.70 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.79 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.80 (dd, *J* = 11.4, 4.9 Hz, 1H), 5.24 (dd, *J* = 11.4, 4.8 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 8.17 (dt, *J* = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 8.75 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 9.05 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 624 (M+H)⁺.

11-*O*-Cyclopropylcarbonyl-1,7,11-tri-deacetylpyripyropene A (20, PP8217)

7,11-Di-*O*-cyclopropylcarbonyl-1,7,11-tri-deacetylpyripyropene A (21, PP8216)

To a solution of **2** (20 mg, 0.0436 mmol) and cyclopropanecarboxylic acid (19 mg, 0.218 mmol) in anhydrous DMF (1 ml) were added EDCI (84 mg, 0.436 mmol) and DMAP (5 mg, 0.0436 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 6 hr. The reaction mixture was poured into water and extracted with AcOEt. The organic

layer was washed with water and brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by PTLC (CHCl_3 : MeOH = 10 : 1) to afford **20** (9.0 mg, 0.0171 mmol) as a solid in 39% yield and **21** (8.6 mg, 0.0145 mmol) as a solid in 33% yield.

20: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.83 (s, 3H), 0.88-0.95 (m, 2H), 1.00-1.08 (m, 2H), 1.26 (m, 1H), 1.33 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.43 (m, 1H), 1.57-1.74 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.79-1.88 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.97 (s, 1H), 3.41 (dd, J = 11.2, 5.2 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 11.6, 5.2 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 7.43 (dd, J = 8.0, 4.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.70 (m, 1H), 9.02 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 8.9, 9.0, 12.0, 12.9, 17.7, 25.7, 27.7, 36.7, 38.3, 42.2, 45.7, 54.4, 60.2, 66.1, 71.6, 77.8, 85.6, 99.3, 103.3, 123.8, 126.9, 133.1, 146.7, 151.4, 157.3, 162.4, 164.0, 175.5; MS (ESI) m/z 526 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; HRMS (ESI) m/z calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{NO}_8$ 526.2441, found 526.2440 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

21: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.82 (s, 3H), 0.89-0.98 (m, 4H), 1.02-1.13 (m, 4H), 1.28 (dt, J = 12.0, 4.4 Hz, 1H), 1.39-1.42 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.51 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 1.61-1.73 (m, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.81-1.84 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 3.37 (dd, J = 11.2, 5.2 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.02-5.06 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 8.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.70 (m, 1H), 9.02 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 8.7, 8.9, 9.0, 12.0, 12.6, 12.9, 13.3, 16.4, 17.7, 25.5, 36.7, 38.1, 42.4, 45.6, 51.3, 54.9, 60.3, 65.9, 71.6, 77.9, 83.7, 99.7, 103.1, 124.0, 127.3, 133.3, 147.0, 151.7, 157.5, 162.5, 164.3, 174.1, 176.0; MS (ESI) m/z 594 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; HRMS (ESI) m/z calcd. for $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{NO}_9$ 594.2703, found 594.2706 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

7-*O*-Cyclopropylcarbonyl-1,7,11-tri-deacetyl-1,11-*O*-isopropylidenepyrripyropene A (23, PP8310)

To a solution of **22** (100 mg, 0.201 mmol), which synthesized by the method previously reported^{16,18}, in AcOEt (2 ml) were added pyridine (126 mg, 1.61 mmol) and cyclopropanecarbonyl chloride (63 mg, 1.21 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 24 hr. The reaction mixture was poured into water and extracted with AcOEt . The organic layer was washed with water and brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by PTLC (acetone : hexane = 1 : 1) to afford **23** (54.1 mg, 0.0958 mmol) as a solid in 48% yield. ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.95-0.98 (m, 2H), 1.10 (s, 3H), 1.04-1.15 (m, 3H), 1.37 (dt, J = 13.2, 3.2 Hz, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.44 (s, 6H), 1.50 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 1.58-1.66 (m, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.68-1.74 (m, 1H), 1.76-1.83 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 3.04 (brs, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.54 (dd, J = 12.0, 3.6 Hz, 1H), 4.97-5.01 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 7.42 (dd, J = 8.0,

4.8 Hz, 1H), 8.11 (ddd, $J = 8.0, 2.0, 2.0$ Hz, 1H), 8.69 (dd, $J = 4.8, 2.0$ Hz, 1H), 9.02 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 566 (M+H)⁺.

7-*O*-Cyclopropylcarbonyl-1,7,11-tri-deacetylpyripyropene A (24, PP8311)

To a cold (0 °C) solution of **23** (42 mg, 0.0743 mmol) in THF (2 ml) were added AcOH (1 ml) and water (0.6 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 21 hr. CHCl₃ and saturated aqueous NaHCO₃ were added to the mixture. The precipitate was washed with cooled CHCl₃ and dried *in vacuo* to give **24** (15.7 mg, 0.0299 mmol) as a solid in 40% yield. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 0.57 (s, 3H), 0.89-0.99 (m, 4H), 1.14-1.25 (m, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.40-1.70 (m, 6H), 1.67 (s, 3H), 1.78 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 4.27 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.51 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.88 (dd, $J = 11.2, 5.2$ Hz, 1H), 5.43 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.0, 4.8$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.66 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 9.08 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.3, 12.5, 12.9, 16.3, 17.0, 25.1, 26.3, 35.8, 37.2, 41.8, 44.1, 53.7, 58.0, 64.3, 69.9, 78.3, 83.1, 99.3, 103.3, 123.9, 129.6, 133.0, 146.6, 151.2, 156.2, 161.7, 173.0; MS (ESI) m/z 526 (M+H)⁺; HRMS (ESI) m/z calcd. for C₂₉H₃₆NO₈ 526.2441, found 526.2439.

7,11-Di-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-1,7,11-tri-deacetylpyripyropene A (27, PP8331)

To a solution of **26** (700 mg, 1.23 mmol), which synthesized by the method previously reported³³, in pyridine (7 ml) was added *tert*-butyldimethylsilyl chloride (550 mg, 3.68 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 14 hr. The reaction mixture was concentrated and the residue was dissolved in AcOEt. The organic layer was washed with water and brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. This residue was used in the following step with no further purification. MS (ESI) m/z 686 (M+H)⁺.

7,11-Di-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-1-*O*-cyclopropylcarbonyl-1,7,11-tri-deacetylpyripyropene A (28, PP8334)

Reaction of crude **27** with cyclopropanecarbonyl chloride (1.0 g, 9.84 mmol) gave **28** (684 mg, 0.908 mmol) as a solid in 74% yield (2 steps from **26**) by a similar procedure to **23**. ¹H NMR (CDCl₃) δ -0.01 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.16 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.82-0.84 (m, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.96 (s, 9H), 0.94-0.98 (m, 2H), 1.24-1.28 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.38-1.40 (m, 1H), 1.55-1.63 (m, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.67-1.71 (m, 1H), 1.75-1.82 (m, 1H), 1.88-1.94 (m, 1H), 2.08-2.11 (m, 1H), 2.79 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 3.18 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.24 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.72 (dd, $J = 10.4, 5.0$ Hz, 1H), 4.82 (dd,

$J = 11.9, 4.6$ Hz, 1H), 4.97-4.98 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.1, 4.8$ Hz, 1H), 8.10 (dt, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H), 8.69 (dd, $J = 4.8, 1.7$ Hz, 1H), 9.00 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 754 (M+H)⁺.

1-*O*-Cyclopropylcarbonyl-1,7,11-tri-deacetylpyripyropene A (29, PP8290)

To a cold (0 °C) solution of **28** (350 mg, 0.465 mmol) in THF (2 ml) were added pyridine (0.5 ml) and HF-pyridine complex (0.6 ml), and the mixture was stirred at room temperature for 22 hr. The reaction mixture was cooled to 0 °C and saturated aqueous NaHCO₃ was added and the mixture was extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (CHCl₃ : MeOH) to afford **29** (146 mg, 0.279 mmol) as a solid in 60% yield. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.75 (s, 3H), 0.87-0.95 (m, 2H), 1.01-1.05 (m, 2H), 1.24-1.35 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.49 (m, 1H), 1.59-1.74 (m, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.95-2.06 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.45 (brs, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.93 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.91 (dd, $J = 11.6, 5.2$ Hz, 1H), 4.89 (dd, $J = 12.2, 4.6$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.0, 4.4$ Hz, 1H), 8.11 (ddd, $J = 8.4, 1.6, 1.4$ Hz, 1H), 8.69 (dd, $J = 4.6, 1.6$ Hz, 1H), 9.01 (d, $J = 1.7$ Hz.); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 8.8, 12.6, 13.0, 15.4, 17.7, 23.1, 27.2, 36.5, 37.7, 42.5, 44.4, 54.3, 60.3, 64.2, 73.7, 77.4, 85.6, 99.3, 103.1, 123.7, 127.2, 133.0, 146.8, 151.5, 157.3, 162.4, 163.9, 176.5; MS (ESI) m/z 526 (M+H)⁺; HRMS (ESI) m/z calcd. for C₂₉H₃₆NO₈ 526.2441, found 526.2432 (M+H)⁺.

1,11-Di-*O*-cyclopropylcarbonyl-1,7,11-tri-deacetylpyripyropene A (30, PP8201)

To a solution of **5c** (2.95 g, 4.46 mmol) in an 90% aqueous MeOH solution (200 ml) was added DBU (0.75 g, 4.91 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 14 hr. The reaction was quenched with AcOH, and the mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was dissolved in CHCl₃. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by chromatography on silica gel (acetone : hexane) to afford **30** (0.69 g, 1.17 mmol) as a solid in 26% yield. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.85-0.88 (m, 4H), 0.92 (s, 3H), 0.96-1.01 (m, 4H), 1.35 (dt, $J = 12.6, 4.0$ Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.45-1.50 (m, 2H), 1.56-1.63 (m, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.79-1.93 (m, 3H), 2.14 (m, 1H), 2.17 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 2.85 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.78-3.82 (m, 1H), 3.86 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.82 (dd, $J = 11.6, 5.2$ Hz, 1H), 4.99 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 7.42 (dd, $J = 8.0, 4.8$ Hz, 1H), 8.11 (dt, $J = 8.1, 1.9$ Hz, 1H), 8.70 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H), 9.00 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 8.5, 8.6, 8.7, 12.9, 13.2, 15.4,

17.6, 22.7, 27.6, 36.2, 38.1, 40.7, 45.7, 54.4, 60.3, 65.1, 73.4, 77.6, 85.5, 99.3, 103.2, 123.7, 127.3, 133.0, 146.8, 151.6, 157.3, 162.4, 164.0, 174.1, 174.5; MS (FAB) m/z 594 (M+H)⁺; HRMS (ESI) m/z calcd. for C₃₃H₃₉NNaO₉ 616.2523, found 616.2518 (M+Na)⁺.

11-*O*-*tert*-Butyldimethylsilyl-1,7,11-tri-deacetylpyripyropene A (31, PP8332)

Reaction of **2** (20 mg, 0.0437 mmol) with *tert*-butyldimethylsilyl chloride (39 mg, 0.262 mmol) gave **31** (17 mg, 0.0292 mmol) as a solid in 67% yield by a similar procedure to **27**. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.09 (s, 6H), 0.88 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 1.22-1.28 (m, 2H), 1.37 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.61-1.67 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.74-1.81 (m, 3H), 2.11-2.15 (m, 2H), 2.82 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.03 (s, 1H), 3.33 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.62-3.67 (m, 1H), 3.65 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.77-3.80 (m, 1H), 4.90 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 7.41 (dd, $J = 7.4, 4.8$ Hz, 1H), 8.10 (dt, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 8.69 (dd, $J = 4.8, 1.5$ Hz, 1H), 9.00 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 572 (M+H)⁺.

11-*O*-*tert*-Butyldimethylsilyl-1,7-di-*O*-cyclopropylcarbonyl-1,7,11-tri-deacetyl pyripyropene A (32, PP8335)

Reaction of **31** (12 mg, 0.0210 mmol) with cyclopropanecarboxylic acid (22 mg, 0.252 mmol) gave **32** (11 mg, 0.0158 mmol) as a solid in 75% yield by a similar procedure to **20** and **21**. ¹H NMR (CDCl₃) δ -0.05 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.81-0.84 (m, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.91-0.97 (m, 4H), 1.01-1.06 (m, 1H), 1.10-1.14 (m, 1H), 1.29-1.37 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.48 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 1.56-1.68 (m, 4H), 1.70 (s, 3H), 1.77-1.94 (m, 3H), 2.11 (dt, $J = 13.0, 3.1$ Hz, 1H), 2.88 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 3.19 (s, 2H), 4.87 (dd, $J = 11.8, 4.7$ Hz, 1H), 4.97-5.01 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 7.40 (dd, $J = 8.1, 4.8$ Hz, 1H), 8.08-8.11 (m, 1H), 8.68 (dd, $J = 4.9, 1.6$ Hz, 1H), 9.01 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 708 (M+H)⁺.

1,7-Di-*O*-cyclopropylcarbonyl-1,7,11-tri-deacetylpyripyropene A (33, PP8263)

To a solution of **32** (11 mg, 0.0156 mmol) in THF (0.5 ml) was added tetrabutylammonium fluoride in 1.0 M THF solution (47 μ l, 0.0467 mmol), and the mixture was stirred at room temperature for 17 hr. The reaction mixture was then poured into water, extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by PTLC (acetone : hexane = 1 : 1) to afford **33** (1.5 mg, 0.00253 mmol) as a solid in 16% yield. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.74 (s, 3H), 0.87-1.01 (m, 6H), 1.08-1.16 (m, 2H), 1.34-1.41 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.50-1.65 (m, 4H), 1.67-1.69 (m, 1H), 1.71 (s, 3H),

1.75-1.81 (m, 3H), 1.95-2.01 (m, 1H), 2.16-2.19 (m, 1H), 2.87 (s, 1H), 3.65 (s, 2H), 4.92 (dd, $J = 12.1, 4.5$ Hz, 1H), 4.98 (m, 1H), 5.11 (dd, $J = 11.6, 4.8$ Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 7.40 (dd, $J = 8.0, 4.9$ Hz, 1H), 8.09-8.11 (m, 1H), 8.69 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 9.02 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 594 (M+H)⁺.

1,11-Di-*O*-cyclopropylcarbonyl-1,11-di-deacetylpyripyropene A (34a, PP8242)

To a solution of **30** (30 mg, 0.0506 mmol) in anhydrous DMF (1 ml) were added Et₃N (46 mg, 0.455 mmol), DMAP (12 mg, 0.101 mmol) and acetic anhydride (31 mg, 0.303 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. The reaction mixture was poured into water, and extracted with AcOEt. The organic layer was washed with water and brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by PTLC (acetone : hexane = 1 : 1) to afford **34a** (30 mg, 0.0479 mmol) as a solid in 95% yield. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.84-0.89 (m, 4H), 0.89 (s, 3H), 0.90-1.06 (m, 4H), 1.37 (dt, $J = 13.2, 3.8$ Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.53 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 1.55-1.67 (m, 4H), 1.70 (s, 3H), 1.79-1.87 (m, 2H), 1.89-1.94 (m, 2H), 2.14-2.18 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.97 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 4.81 (dd, $J = 11.7, 4.8$ Hz, 1H), 5.00 (m, 1H), 5.02 (dd, $J = 11.4, 5.0$ Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 7.40 (dd, $J = 8.0, 4.9$ Hz, 1H), 8.09 (dt, $J = 8.1, 1.9$ Hz, 1H), 8.68 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H), 9.00 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 8.5, 8.6, 8.7, 12.9, 13.1, 13.2, 16.3, 17.5, 21.2, 22.7, 25.3, 36.2, 37.9, 40.6, 45.5, 54.8, 60.3, 64.7, 73.4, 77.6, 83.3, 99.4, 102.9, 123.6, 127.2, 133.0, 146.9, 151.6, 157.4, 162.2, 164.0, 169.9, 174.1, 174.5; MS (ESI) m/z 636 (M+H)⁺; HRMS (ESI) m/z calcd. for C₃₅H₄₂NO₁₀ 636.2809, found 636.2809 (M+H)⁺.

1,11-Di-*O*-cyclopropylcarbonyl-1,7,11-tri-deacetyl-7-*O*-propionylpyripyropene A (34b, PP8239)

Reaction of **30** (20 mg, 0.0337 mmol) with propionic anhydride (26 mg, 0.200 mmol) gave **34b** (14 mg, 0.0216 mmol) as a solid in 64% yield by a similar procedure to **34a**. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.84-0.89 (m, 4H), 0.90 (s, 3H), 0.96-1.16 (m, 4H), 1.23 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.34-1.41 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.53-1.65 (m, 4H), 1.69 (s, 3H), 1.78-1.94 (m, 4H), 2.15-2.18 (m, 1H), 2.41-2.48 (m, 2H), 2.94 (s, 1H), 3.74 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.81 (dd, $J = 11.6, 4.8$ Hz, 1H), 5.00-5.05 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 7.41 (dd, $J = 7.9, 4.8$ Hz, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.69 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 9.01 (s, 1H); MS (ESI) m/z 650 (M+H)⁺; HRMS (ESI) m/z calcd. for C₃₆H₄₄NO₁₀ 650.2965, found 650.2965 (M+H)⁺.

1,11-Di-*O*-cyclopropylcarbonyl-1,7,11-tri-deacetyl-7-*O*-isobutyrylpyripyropene A

(34c, PP8243)

Reaction of **30** (20 mg, 0.0337 mmol) with isobutyric anhydride (32 mg, 0.202 mmol) gave **34c** (18 mg, 0.0277 mmol) as a solid in 82% yield by a similar procedure to **34a**. ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.83-0.89 (m, 4H), 0.91 (s, 3H), 0.96-1.09 (m, 4H), 1.26 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.35-1.42 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.53-1.67 (m, 4H), 1.71 (s, 3H), 1.78-1.94 (m, 4H), 2.15-2.18 (m, 1H), 2.58-2.74 (m, 1H), 2.98 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 3.73 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.81 (dd, $J = 11.7, 4.9$ Hz, 1H), 4.94-5.13 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.0, 4.9$ Hz, 1H), 8.09 (dt, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 9.01 (s, 1H); MS (ESI) m/z 664 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HRMS (ESI) m/z calcd. for $\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{NO}_{10}$ 664.3122, found 664.3119 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

**1,11-Di-O-cyclopropylcarbonyl-1,7,11-tri-deacetyl-7-O-pivaloylpyripyropene A
(34d, PP8244)**

Reaction of **30** (20 mg, 0.0337 mmol) with pivalic anhydride (38 mg, 0.202 mmol) gave **34d** (3.2 mg, 0.00472 mmol) as a solid in 14% yield by a similar procedure to **34a**. ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.84-0.89 (m, 4H), 0.91 (s, 3H), 0.96-1.07 (m, 4H), 1.29 (s, 9H), 1.38-1.42 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.53-1.66 (m, 4H), 1.71 (s, 3H), 1.78-1.92 (m, 4H), 2.15-2.18 (m, 1H), 2.89 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 3.71 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.80 (dd, $J = 11.4, 5.1$ Hz, 1H), 4.98-5.01 (m, 2H), 6.35 (s, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.2, 5.0$ Hz, 1H), 8.09 (dt, $J = 8.1, 2.0$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 9.00 (s, 1H); MS (ESI) m/z 678 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HRMS (ESI) m/z calcd. for $\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{NO}_{10}$ 678.3278, found 678.3286 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

**7-O-Benzoyl-1,11-di-O-cyclopropylcarbonyl-1,7,11-tri-deacetylpyripyropene A
(34e, PP8245)**

Reaction of **30** (20 mg, 0.0337 mmol) with benzoic acid (25 mg, 0.202 mmol) gave **34e** (21 mg, 0.0300 mmol) as a solid in 89% yield by a similar procedure to **20** and **21**. ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.86-0.91 (m, 4H), 0.92 (s, 3H), 0.96-0.99 (m, 2H), 1.03-1.11 (m, 2H), 1.39-1.45 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.55-1.69 (m, 4H), 1.76-2.05 (m, 4H), 1.86 (s, 3H), 2.18-2.22 (m, 1H), 2.99 (s, 1H), 3.75 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.84 (dd, $J = 11.4, 4.4$ Hz, 1H), 5.04 (m, 1H), 5.30 (dd, $J = 11.6, 4.7$ Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 7.38-7.39 (m, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.60-7.64 (m, 1H), 8.06 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 8.67 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.97 (s, 1H); MS (ESI) m/z 698 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HRMS (ESI) m/z calcd. for $\text{C}_{40}\text{H}_{44}\text{NO}_{10}$ 698.2965, found 698.2957 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

1,11-Di-O-cyclopropylcarbonyl-1,7,11-tri-deacetyl-7-O-(2-pyridylcarbonyl)

pyripyropene A (34f, PP8246)

Reaction of **30** (20 mg, 0.0337 mmol) with picolinic acid (25 mg, 0.202 mmol) gave **34f** (23 mg, 0.0327 mmol) as a solid in 97% yield by a similar procedure to **20** and **21**. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.85-0.90 (m, 4H), 0.92 (s, 3H), 0.97-1.16 (m, 4H), 1.38-1.46 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.56-1.60 (m, 1H), 1.63-1.73 (m, 3H), 1.81-2.05 (m, 4H), 1.87 (s, 3H), 2.18-2.22 (m, 1H), 2.99 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.75 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.84 (dd, *J* = 11.4, 4.9 Hz, 1H), 5.05 (m, 1H), 5.41 (dd, *J* = 11.6, 5.5 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.0, 4.9 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 7.6, 4.6 Hz, 1H), 7.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.84 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.97 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 699 (M+H)⁺; HRMS (ESI) *m/z* calcd. for C₃₉H₄₃N₂O₁₀ 699.2918, found 699.2906 (M+H)⁺.

1,11-Di-*O*-cyclopropylcarbonyl-1,7,11-tri-deacetyl-7-*O*-methanesulfonyl pyripyropene A (34g, PP8237)

To a cold (0 °C) solution of **30** (40 mg, 0.0674 mmol) in pyridine (1 ml) was added methanesulfonyl chloride (23 mg, 0.202 mmol) and the mixture was stirred at 0 °C for 1 hr. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by PTLC (CHCl₃ : MeOH = 10 : 1) to afford **34g** (7.4 mg, 0.0110 mmol) as a solid in 16% yield. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.87-0.90 (m, 4H), 0.93 (s, 3H), 0.98-1.00 (m, 2H), 1.04-1.16 (m, 2H), 1.32-1.39 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.48-1.51 (m, 1H), 1.56-1.65 (m, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.78-1.95 (m, 3H), 2.06-2.10 (m, 1H), 2.15-2.18 (m, 1H), 2.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.72 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.67 (dd, *J* = 12.2, 5.1 Hz, 1H), 4.82 (dd, *J* = 11.8, 4.8 Hz, 1H), 5.01 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 7.42 (dd, *J* = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.02 (s, 1H); MS (ESI) *m/z* 672 (M+H)⁺; HRMS (ESI) *m/z* calcd. for C₃₄H₄₂NO₁₁S 672.2479, found 672.2476 (M+H)⁺.

1,11-Di-*O*-cyclopropylcarbonyl-1,7,11-tri-deacetyl-7-dehydropyripyropene A (35, PP8234)

To a cold (0 °C) solution of **30** (20 mg, 0.0337 mmol) in CH₂Cl₂ (1 ml) was added Dess-Martin periodinan (21 mg, 0.0506 mmol) and the mixture was stirred at 0 °C for 3 hr. The reaction was quenched with 10% aqueous Na₂SO₃, and CHCl₃ was added to the mixture. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by PTLC (acetone : hexane = 1 : 1) to afford **35** (5.4 mg, 0.00913 mmol) as a solid in 27% yield. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.83-1.00 (m, 8H), 0.96 (s, 3H), 1.44 (m, 1H), 1.53-1.61 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.76 (d,

$J = 3.7$ Hz, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.87 (m, 2H), 1.94-1.97 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.53 (dd, $J = 14.9, 2.6$ Hz, 1H), 2.78 (t, $J = 14.9$ Hz, 1H), 2.91 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.82 (dd, $J = 11.7, 4.8$ Hz, 1H), 5.06 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.0, 4.8$ Hz, 1H), 8.09 (dt, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1H), 8.70 (dd, $J = 4.8, 1.7$ Hz, 1H), 9.02 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 8.5, 8.6, 8.8, 12.7, 12.8, 13.1, 16.8, 20.3, 22.6, 36.0, 36.1, 37.8, 41.0, 46.9, 55.8, 61.1, 64.4, 73.0, 84.2, 99.3, 103.4, 123.7, 127.0, 132.9, 146.9, 151.8, 157.8, 161.9, 163.7, 174.4, 174.0, 204.2; MS (ESI) m/z 592 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HRMS (ESI) m/z calcd. for $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{NO}_9$ 592.2547, found 592.2545 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

1,11-Di-*O*-cyclopropylcarbonyl-1,7,11-tri-deacetyl-7-*O*-thiocarbonylimidazolyl pyripyropene A (36, PP8222)

To a solution of **30** (50 mg, 0.0843 mmol) in toluene (3 ml) was added 1,11-thiocarbonyldiimidazole (90 mg, 0.506 mmol) and the mixture was refluxed for 3 hr. The reaction mixture was cooled to room temperature, and AcOEt and water were added to the mixture. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by PTLC (acetone : hexane = 1 : 1) to afford **36** (41 mg, 0.0584 mmol) as a solid in 69% yield. ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.86-0.91 (m, 4H), 0.93 (s, 3H), 0.98-1.01 (m, 2H), 1.04-1.08 (m, 2H), 1.39-1.45 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.64-1.72 (m, 4H), 1.75-1.84 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.95-1.98 (m, 1H), 2.18-2.25 (m, 2H), 2.95 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 3.73 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.86 (dd, $J = 11.7, 4.6$ Hz, 1H), 5.05 (m, 1H), 5.69 (dd, $J = 11.0, 4.9$ Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.40 (dd, $J = 8.2, 5.0$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.09 (dt, $J = 8.2, 1.9$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.69 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 9.00 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 704 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

1,11-Di-*O*-cyclopropylcarbonyl-7-deacetoxy-1,11-di-deacetylpyripyropene A (37, PP8236)

To a solution of tributyltin hydride (20 mg, 0.700 mmol) in toluene (2 ml) was added **36** (41 mg, 0.0583 mmol) in toluene (1 ml) and the mixture was refluxed for 3 hr. After cooled to room temperature, AcOEt and water were added to the mixture. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by PTLC (acetone : hexane = 1 : 1) to afford **37** (3.5 mg, 0.00606 mmol) as a solid in 10% yield. ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.84-1.00 (m, 8H), 0.90 (s, 3H), 1.12-1.16 (m, 1H), 1.25 (s, 1H), 1.35-1.46 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.56-1.70 (m, 5H), 1.66 (s, 3H), 1.78-1.89 (m, 2H), 2.12-2.17 (m, 2H), 2.82 (d, $J = 1.4$

Hz, 1H), 3.69 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.83 (dd, $J = 11.5, 5.1$ Hz, 1H), 4.99 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 8.11 (dt, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1H), 8.69 (m, 1H), 9.01 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 8.5, 13.0, 13.1, 17.5, 19.1, 22.1, 22.7, 36.4, 37.9, 40.8, 41.1, 48.3, 56.2, 60.4, 65.0, 73.7, 82.1, 99.6, 103.4, 123.7, 127.3, 132.9, 146.9, 151.6, 157.1, 162.7, 164.0, 174.2, 174.5; MS (ESI) m/z 578 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HRMS (ESI) m/z calcd. for $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{NO}_8$ 578.2754, found 578.2748 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

1,11-Di-*O*-cyclopropylcarbonyl-1,11-di-deacetyl-7-deacetoxy-7-epichloro pyripyropene A (38, PP8268)

To a cold (0 °C) solution of **30** (50 mg, 0.0843 mmol) in CH_2Cl_2 (3 ml) were added DMAP (30 mg, 0.253 mmol) and trifluoromethanesulfonic anhydride (35 mg, 0.126 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 3 hr. CHCl_3 and water were added to the reaction mixture. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo* to afford a crude compound (82 mg). To a cold (0 °C) solution of this crude compound in DMF (1 ml) was added lithium chloride (130 mg, 3.07 mmol) and stirred at room temperature for 20 hr. The reaction mixture was diluted with AcOEt and washed with water and brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by PTLC (acetone : hexane = 1 : 1) to afford **38** (38 mg, 0.0622 mmol) as a solid in 74% yield. ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.81-0.87 (m, 4H), 0.90 (s, 3H), 0.98-1.03 (m, 4H), 1.45 (s, 3H), 1.45-1.54 (m, 1H), 1.56-1.64 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.80-1.88 (m, 1H), 1.92-1.96 (m, 1H), 1.99-2.00 (m, 2H), 2.10-2.22 (m, 3H), 2.88 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 3.61 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.95 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.43 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.93 (dd, $J = 11.7, 4.8$ Hz, 1H), 5.05 (dd, $J = 3.4, 3.2$ Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.0, 4.8$ Hz, 1H), 8.10 (ddd, $J = 8.0, 1.8, 1.2$ Hz, 1H), 8.69 (dd, $J = 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 9.02 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 612 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HRMS (ESI) m/z calcd. for $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{ClNO}_8$ 612.2364, found 612.2368 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

1,11-Di-*O*-cyclopropylcarbonyl-7-deacetoxy-1,11-di-deacetyl-7-epiacetoxy pyripyropene A (39, PP8271)

To a cold (0 °C) solution of **30** (300 mg, 0.506 mmol) in CH_2Cl_2 (3 ml) were added DMAP (246 mg, 2.01 mmol) and trifluoromethanesulfonic anhydride (285 mg, 1.01 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 2 hr. Water was added to the mixture, and the mixture was extracted with CHCl_3 . The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. To a cold (0 °C) solution of the residue in DMF (2 ml) and hexamethylphosphoric triamide (HMPA) (2

ml) was added lithium acetate (334 mg, 5.06 mmol) and stirred at 60 °C for 14 hr. The reaction mixture was diluted with AcOEt and washed with water and brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by chromatography on silica gel (acetone : hexane) to afford **39** (274 mg, 0.431 mmol) as a solid in 85% yield. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.81-0.88 (m, 4H), 0.91 (s, 3H), 0.96-1.04 (m, 4H), 1.44 (s, 3H), 1.45-1.49 (m, 1H), 1.54-1.59 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.79-1.84 (m, 2H), 1.85-1.92 (m, 3H), 1.95-1.98 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.16-2.20 (m, 1H), 2.90 (s, 1H), 3.74 (s, 2H), 4.87 (dd, *J* = 11.5, 5.1 Hz, 1H), 5.03 (dd, *J* = 3.8, 2.7 Hz, 1H), 5.29 (dd, *J* = 3.0, 2.4 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 8.09 (ddd, *J* = 8.1, 2.2, 1.8 Hz, 1H), 8.69 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 9.02 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 636 (M+H)⁺; HRMS (ESI) *m/z* calcd. for C₃₅H₄₂NO₁₀ 636.2809, found 636.2813 (M+H)⁺.

1,11-Di-*O*-cyclopropylcarbonyl-7-deacetoxy-1,11-di-deacetyl-7-epihydroxy pyripyropene A (40, PP8278)

To a cold (0 °C) solution of **39** (270 mg, 0.425 mmol) in an 90% aqueous MeOH solution (5 ml) was added potassium carbonate (58 mg, 3.56 mmol) and the mixture was stirred at 0 °C for 4 hr. The reaction was quenched with AcOH, and the mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was dissolved in CHCl₃. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by PTLC (acetone : hexane = 1 : 1) to afford **40** (51 mg, 0.0860 mmol) as a solid in 20% yield. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.80-0.86 (m, 4H), 0.89 (s, 3H), 0.96-1.10 (m, 4H), 1.40 (s, 3H), 1.42-1.44 (m, 1H), 1.56-1.62 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.77-1.81 (m, 2H), 1.83-1.91 (m, 2H), 1.96 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.03 (dd, *J* = 12.5, 2.0 Hz, 1H), 2.13 (dt, *J* = 13.1, 3.4 Hz, 1H), 2.41 (s, 1H), 2.87 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.61 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 4.86 (dd, *J* = 11.6, 4.8 Hz, 1H), 5.01 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 7.41 (dd, *J* = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 8.11 (dt, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 8.69 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 9.01 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 594 (M+H)⁺; HRMS (ESI) *m/z* calcd. for C₃₃H₄₀NO₉ 594.2703, found 594.2703 (M+H)⁺.

11-*O*-Cyclopropylcarbonyl-11-deacetylpyripyropene A (41a, PP8253)

Reaction of **20** (30 mg, 0.0571 mmol) with acetic anhydride (70 mg, 0.685 mmol) gave **41a** (27 mg, 0.0445 mmol) as a solid in 78% yield by a similar procedure to **34a**. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.86-0.90 (m, 2H), 0.89 (s, 3H), 1.02-1.06 (m, 1H), 1.12-1.16 (m, 1H), 1.35-1.41 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.53-1.65 (m, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.75-1.95 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 2.09 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.97 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 3.73 (d, *J* = 12.0 Hz,

1H), 3.82 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.79 (dd, $J = 11.7, 4.6$ Hz, 1H), 5.01-5.05 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.0, 4.9$ Hz, 1H), 8.10 (dt, $J = 8.0, 1.9$ Hz, 1H), 8.69 (dd, $J = 4.7, 1.3$ Hz, 1H), 9.01 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 610 (M+H)⁺.

11-*O*-Cyclopropylcarbonyl-7,11-di-deacetylpyripyropene A (42a, PP8261)

Reaction of **41a** (27 mg, 0.0445 mmol) with DBU (7 mg, 0.0491 mmol) gave **42a** (6.6 mg, 0.0116 mmol) as a solid in 26% yield by a similar procedure to **30**. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.87-0.92 (m, 2H), 0.90 (s, 3H), 0.99-1.02 (m, 1H), 1.11-1.16 (m, 1H), 1.33-1.36 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.46-1.51 (m, 2H), 1.58-1.63 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.79-1.89 (m, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.10-2.18 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.90 (s, 1H), 3.77-3.85 (m, 3H), 4.78-4.81 (m, 1H), 5.00 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 7.41-7.44 (m, 1H), 8.11 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.01 (s, 1H); MS (ESI) m/z 568 (M+H)⁺; HRMS (ESI) m/z calcd. for C₃₁H₃₈NO₉ 568.2547, found 568.2536 (M+H)⁺.

11-*O*-Cyclopropylcarbonyl-1,7,11-tri-deacetyl-1,7-di-*O*-propionylpyripyropene A (41b, PP8249)

Reaction of **20** (30 mg, 0.0571 mmol) with propionic anhydride (89 mg, 0.685 mmol) gave **41b** (18 mg, 0.0284 mmol) as a solid in 50% yield by a similar procedure to **34a**. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.88-0.90 (m, 2H), 0.90 (s, 3H), 1.02-1.06 (m, 1H), 1.12-1.18 (m, 1H), 1.13 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.23 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.37-1.40 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.54-1.64 (m, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.78-1.92 (m, 4H), 2.15-2.18 (m, 1H), 2.29-2.35 (m, 2H), 2.44-2.47 (m, 2H), 2.95 (s, 1H), 3.72 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.77-4.81 (m, 1H), 5.01-5.07 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 7.40-7.43 (m, 1H), 8.10 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.02 (s, 1H); MS (ESI) m/z 638 (M+H)⁺.

11-*O*-Cyclopropylcarbonyl-1,7,11-tri-deacetyl-1-*O*-propionylpyripyropene A (42b, PP8262)

Reaction of **41b** (18 mg, 0.0284 mmol) with DBU (5 mg, 0.0312 mmol) gave **42b** (5.8 mg, 0.00998 mmol) as a solid in 35% yield by a similar procedure to **30**. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.85-0.92 (m, 2H), 0.91 (s, 3H), 0.97-1.01 (m, 2H), 1.14 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.34-1.37 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.46-1.51 (m, 2H), 1.57-1.64 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.78-1.94 (m, 3H), 2.14-2.18 (m, 1H), 2.30-2.36 (m, 3H), 2.91 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 3.75-3.83 (m, 1H), 3.77 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.80 (dd, $J = 11.7, 4.9$ Hz, 1H), 5.00 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.0, 4.9$ Hz, 1H), 8.11 (dt, $J = 8.0, 1.8$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 9.01 (s, 1H); MS (ESI) m/z 582 (M+H)⁺; HRMS (ESI) m/z calcd. for C₃₂H₄₀NO₉ 582.2703, found 582.2702 (M+H)⁺.

1,11-Di-*O*-cyclopropylcarbonyl-1,7,11-tri-deacetyl-13-dehydropyripyropene A (43, PP8235)

Reaction of **30** (20 mg, 0.0337 mmol) with Dess-Martin periodinan (21 mg, 0.0506 mmol) gave **43** (4 mg, 0.00693 mmol) as a solid in 21% yield by a similar procedure to **35**. ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.83-0.92 (m, 4H), 0.90 (s, 3H), 0.94-1.03 (m, 4H), 1.14-1.20 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.42-1.49 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.55-1.66 (m, 4H), 1.74-1.84 (m, 1H), 1.87-1.91 (m, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.79 (dt, $J = 13.6, 3.4$ Hz, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.74 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.03 (dd, $J = 11.0, 4.6$ Hz, 1H), 4.81 (dd, $J = 11.4, 5.2$ Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 7.46 (dd, $J = 8.1, 4.9$ Hz, 1H), 8.19 (dt, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 1H), 8.76 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 9.05 (s, 1H); MS (ESI) m/z 592 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HRMS (ESI) m/z calcd. for $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{NO}_9$ 592.2547, found 592.2543 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

1,11-Di-*O*-cyclopropylcarbonyl-1,7,11-tri-deacetyl-5-dehydro-13-deoxy pyripyropene A (44, PP8267)

To a solution of **30** (100 mg, 0.169 mmol) in anhydrous THF (1 ml) was added *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (160 mg, 0.841 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 25 hr. The reaction mixture was diluted with AcOEt and washed with aqueous NaHCO_3 . The organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by PTLC (acetone : hexane = 1 : 1) to afford **44** (90 mg, 0.157 mmol) as a solid in 93% yield. ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.84-0.88 (m, 4H), 0.91 (s, 3H), 0.96-1.00 (m, 4H), 1.24 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.57-1.65 (m, 5H), 1.74-1.80 (m, 1H), 1.87-1.91 (m, 1H), 1.95-1.99 (m, 1H), 2.04-2.07 (m, 1H), 2.58 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.92 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J = 7.3, 3.8$ Hz, 1H), 4.81 (dd, $J = 11.8, 4.6$ Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.0, 4.9$ Hz, 1H), 8.12 (dt, $J = 8.1, 1.9$ Hz, 1H), 8.67 (dd, $J = 4.7, 1.6$ Hz, 1H), 9.01 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 8.6, 13.0, 13.1, 20.3, 23.0, 24.2, 26.7, 35.3, 39.0, 40.8, 41.3, 64.7, 73.0, 77.4, 86.3, 98.3, 101.3, 110.7, 123.7, 127.3, 132.8, 145.3, 146.7, 151.3, 157.3, 161.4, 174.0, 175.6; MS (ESI) m/z 576 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HRMS (ESI) m/z calcd. for $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{NO}_8$ 576.2597, found 576.2590 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

13-*O*-Acetyl-1,11-di-*O*-cyclopropylcarbonyl-1,11-di-deacetylpyripyropene A (45, PP8357)

Reaction of **34a** (1.0 g, 1.57 mmol) with acetic anhydride (1.6 g, 15.7 mmol) gave **45** (0.88 g, 1.29 mmol) as a solid in 82% yield by a similar procedure to **34a**. ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.83-0.90 (m, 4H), 0.87 (s, 3H), 0.96-0.98 (m, 2H), 1.02-1.08 (m, 2H), 1.13

(s, 3H), 1.26-1.32 (m, 1H), 1.53-1.69 (m, 4H), 1.71 (s, 3H), 1.75 (m, 2H), 1.79-1.90 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.34-2.47 (m, 1H), 3.74 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.78 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.82 (dd, $J = 11.7, 4.6$ Hz, 1H), 5.02-5.06 (m, 1H), 6.38 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 7.41 (dd, $J = 7.6, 4.9$ Hz, 1H), 8.11 (dt, $J = 8.1, 2.0$ Hz, 1H), 8.69 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H), 9.00 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 678 (M+H)⁺.

1,11-Di-*O*-cyclopropylcarbonyl-1,11-di-deacetyl-13-*O*-methylpyripyropene A (46, PP8358)

To a solution of **45** (2.3 g, 3.40 mmol) in MeOH (50ml) was added 5% hydrochloric acid (2 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 4 days. The reaction was quenched with Et₃N, and the mixture was concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by chromatography on silica gel (acetone : hexane) to afford **46** (172 mg, 0.265 mmol) as a solid in 8% yield. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.84-0.88 (m, 4H), 0.90 (s, 3H), 0.97-1.06 (m, 4H), 1.33-1.36 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.46 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 1.52-1.66 (m, 4H), 1.71 (s, 3H), 1.78-1.86 (m, 2H), 1.92-1.96 (m, 1H), 2.02-2.05 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 4.68 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 4.81 (dd, $J = 11.8, 4.7$ Hz, 1H), 4.96 (dd, $J = 11.5, 5.0$ Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 7.39 (ddd, $J = 8.0, 4.9, 0.7$ Hz, 1H), 8.08-8.11 (m, 1H), 8.68 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H), 9.00 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 8.5, 8.6, 12.9, 13.1, 13.3, 17.0, 21.3, 22.8, 25.4, 36.8, 38.0, 40.6, 45.6, 54.9, 59.4, 64.7, 68.7, 73.3, 78.0, 83.3, 99.3, 101.3, 123.6, 127.3, 133.0, 146.9, 151.5, 157.4, 163.2, 163.9, 169.9, 174.1, 174.5; MS (ESI) m/z 650 (M+H)⁺.

1,11-Di-*O*-cyclopropylcarbonyl-1,7,11-tri-deacetyl-13-*O*-methylpyripyropene A (47, PP8349)

Reaction of **46** (170 mg, 0.262 mmol) with potassium carbonate (36 mg, 0.262 mmol) gave **47** (129 mg, 0.212 mmol) as a solid in 81% yield by a similar procedure to **40**. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.84-0.87 (m, 4H), 0.91 (s, 3H), 0.94-1.04 (m, 4H), 1.31-1.43 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.39 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 1.45 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 1.56-1.63 (m, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.79-1.93 (m, 3H), 2.01-2.05 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.70-3.75 (m, 2H), 3.85 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.81 (dd, $J = 11.6, 4.9$ Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.0, 4.9$ Hz, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.68 (dd, $J = 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 8.99 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), ¹³C NMR (CDCl₃) δ 8.6, 13.0, 13.1, 15.9, 17.0, 22.7, 27.5, 36.7, 38.2, 40.6, 45.6, 54.5, 59.2, 64.9, 68.7, 73.2, 77.9, 85.5, 99.0, 101.4, 123.6, 127.3, 132.9, 146.7, 151.3, 157.2, 163.3, 163.8, 174.1, 174.4; MS (ESI) m/z 608 (M+H)⁺; HRMS (ESI) m/z calcd. for C₃₄H₄₂NO₉ 608.2860, found 608.2859 (M+H)⁺.

1,11,13-Tri-*O*-cyclopropylcarbonyl-1,11-di-deacetylpyripyropene A (48, PP8359)

To a cold (0 °C) solution of **34a** (1.0 g, 1.57 mmol) in AcOEt (10 ml) were added pyridine (3.73 g, 47.1 mmol) and cyclopropanecarbonyl chloride (4.90 g, 47.1 mmol) and the mixture was stirred at 40 °C for 8 hr. The reaction was quenched with MeOH, and the mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was dissolved in AcOEt. The organic layer was washed with water and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by chromatography on silica gel (acetone : hexane) to afford **48** (0.223 g, 0.317 mmol) as a solid in 20% yield. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.83-0.92 (m, 6H), 0.87 (s, 3H), 0.96-1.16 (m, 6H), 1.14 (s, 3H), 1.24-1.30 (m, 1H), 1.53-1.66 (m, 4H), 1.67-1.74 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.75-1.90 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.42-2.45 (m, 1H), 3.73-3.79 (m, 2H), 4.82 (dd, *J* = 12.0, 4.7 Hz, 1H), 5.01-5.05 (m, 1H), 6.39 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.0, 4.1 Hz, 1H), 8.10 (dt, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 8.68 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 9.00 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 8.3, 8.5, 8.7, 12.9, 13.1, 13.3, 13.4, 16.2, 21.3, 22.8, 25.0, 36.0, 37.7, 40.7, 45.8, 54.6, 60.8, 64.6, 73.2, 77.6, 82.9, 98.7, 99.7, 123.6, 127.2, 133.1, 146.9, 151.7, 158.0, 161.6, 163.3, 169.8, 173.3, 174.0, 174.5; MS (ESI) *m/z* 704 (M+H)⁺.

1,11,13-Tri-*O*-cyclopropylcarbonyl-1,7,11-tri-deacetylpyripyropene A (49, PP8350)

Reaction of **48** (430 mg, 0.612 mmol) with potassium carbonate (24 mg, 0.184 mmol) gave **49** (328 mg, 0.496 mmol) as a solid in 81% yield by a similar procedure to **40**. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.84-0.92 (m, 6H), 0.88 (s, 3H), 0.95-1.03 (m, 6H), 1.23 (s, 3H), 1.24-1.26 (m, 1H), 1.45-1.48 (m, 1H), 1.54-1.62 (m, 4H), 1.65 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.72-1.75 (m, 1H), 1.84-1.88 (m, 2H), 2.31 (br s, 1H), 2.42 (dt, *J* = 13.2, 3.0 Hz, 1H), 3.72 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.79-3.82 (m, 1H), 3.86 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.82 (dd, *J* = 12.0, 4.7 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 7.41 (dd, *J* = 8.5, 5.0 Hz, 1H), 8.11 (dt, *J* = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 8.69 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 9.00 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), ¹³C NMR (CDCl₃) δ 8.5, 13.0, 13.3, 15.2, 16.2, 22.7, 27.2, 36.0, 37.8, 40.7, 54.2, 54.3, 60.8, 64.9, 73.1, 77.7, 85.1, 98.5, 99.8, 123.6, 127.2, 133.1, 146.8, 151.6, 158.0, 161.7, 163.3, 173.4, 174.1, 174.5; MS (ESI) *m/z* 662 (M+H)⁺; HRMS (ESI) *m/z* calcd. for C₃₇H₄₄NO₁₀ 662.2965, found 662.2955 (M+H)⁺.

1,11-Di-deacetylpyripyropene O (50, PP8327)

Reaction of PP-O (30 mg, 0.0589 mmol) with potassium carbonate (20 mg, 0.145 mmol) gave **50** (23 mg, 0.0541 mmol) as a solid in 92% yield by a similar procedure to **40**. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.89 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.14 (dt, *J* = 12.8, 4.2 Hz, 1H),

1.20-1.25 (m, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.45-1.59 (m, 3H), 1.64-1.75 (m, 3H), 1.82 (dt, $J = 9.6, 3.5$ Hz, 1H), 2.11-2.14 (m, 1H), 2.25 (dd, $J = 17.1, 12.8$ Hz, 1H), 2.54 (dd, $J = 17.1, 4.6$ Hz, 1H), 3.45 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.68 (dd, $J = 11.2, 5.0$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 7.39 (dd, $J = 8.0, 4.8$ Hz, 1H), 8.10 (dt, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 8.65 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.99 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 426 (M+H)⁺.

1,11-Di-*O*-cyclopropylcarbonyl-1,11-di-deacetylpyripyropene O (51, PP8272)

Reaction of **50** (22 mg, 0.0517 mmol) with cyclopropanecarbonyl chloride (22 mg, 0.207 mmol) gave **51** (17 mg, 0.0310 mmol) as a solid in 60% yield by a similar procedure to **48**. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.88 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.84-1.08 (m, 8H), 1.21 (dt, $J = 13.4, 3.6$ Hz, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.43-1.48 (m, 2H), 1.56-1.73 (m, 6H), 1.81-1.85 (m, 2H), 2.13-2.16 (m, 1H), 2.26 (dd, $J = 17.1, 12.8$ Hz, 1H), 2.55 (dd, $J = 17.1, 4.6$ Hz, 1H), 3.71 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.82 (dd, $J = 12.0, 4.7$ Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.0, 4.8$ Hz, 1H), 8.12 (ddd, $J = 8.0$ Hz, 1H, 2.0, 1.4), 8.66 (dd, $J = 4.8, 1.4$ Hz, 1H), 9.00 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 562 (M+H)⁺; HRMS (ESI) m/z calcd. for C₃₃H₄₀NO₇ 562.2805, found 562.2809 (M+H)⁺.

1-Deacetylpyripyropene E (52, PP8326)

Reaction of PP-E (29 mg, 0.0643 mmol) with potassium carbonate (53 mg, 0.384 mmol) gave **52** (18 mg, 0.0440 mmol) as a solid in 68% yield by a similar procedure to **40**. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.82 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.99-1.02 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 1.12 (dt, $J = 12.8, 4.0$ Hz, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.40-1.46 (m, 1H), 1.50 (dd, $J = 12.8, 4.4$ Hz, 1H), 1.62-1.74 (m, 3H), 1.79-1.83 (m, 2H), 2.14 (dt, $J = 12.4, 3.2$ Hz, 1H), 2.24 (dd, $J = 16.8, 12.4$ Hz, 1H), 2.53 (dd, $J = 16.8, 4.8$ Hz, 1H), 3.25 (dd, $J = 11.2, 4.0$ Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.0, 4.8$ Hz, 1H), 8.10 (dt, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 8.65 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.99 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 410 (M+H)⁺.

1-*O*-Cyclopropylcarbonyl-1-deacetylpyripyropene E (53, PP8274)

Reaction of **52** (10 mg, 0.0244 mmol) with cyclopropanecarbonyl chloride (10 mg, 0.0976 mmol) gave **53** (8.3 mg, 0.0174 mmol) as a solid in 71% yield by a similar procedure to **48**. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.84-0.88 (m, 2H), 0.91 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.98-1.01 (m, 2H), 1.07-1.11 (m, 1H), 1.18 (dt, $J = 13.1, 3.6$ Hz, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.40-1.48 (m, 1H), 1.52 (dd, $J = 12.8, 4.8$ Hz, 1H), 1.59-1.74 (m, 4H), 1.79-1.83 (m, 2H), 2.14 (dt, $J = 12.6, 3.1$ Hz, 1H), 2.24 (dd, $J = 17.2, 13.0$ Hz, 1H), 2.52 (dd, $J = 17.2, 4.7$ Hz, 1H), 4.51 (dd, $J = 11.6, 4.8$ Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 7.39 (dd, $J = 8.0, 4.8$ Hz, 1H), 8.11 (ddd, $J = 8.0, 1.6, 1.6$ Hz, 1H), 8.66 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H), 9.00 (d, $J = 1.6$

Hz, 1H); MS (FAB) m/z 478 (M+H)⁺; HRMS (ESI) m/z calcd. for C₂₉H₃₆NO₅ 478.2593, found 478.2589 (M+H)⁺.

1,7,11-Tri-deacetyl-13-deoxypriripropene A (55)

The crude **55** (5.0 g), including **2** as a major component, which was obtained by the method previously reported²⁵, was purified by chromatography on silica gel (CHCl₃ : MeOH) and HPLC (CH₃CN : H₂O) to afford **55** (0.44 g) as a solid. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 0.55 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.97-1.03 (m, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.26-1.34 (m, 1H), 1.37-1.44 (m, 2H), 1.53-1.57 (m, 3H), 1.72 (m, 1H), 2.19 (dd, $J = 17.0, 12.6$ Hz, 1H), 2.31 (dd, $J = 17.0, 4.8$ Hz, 1H), 3.06 (dd, $J = 10.5, 4.8$ Hz, 1H), 3.35-3.38 (m, 1H), 3.43-3.47 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 4.24 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.51 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.51 (dd, $J = 7.9, 4.8$ Hz, 1H), 8.21 (dt, $J = 7.9, 2.0$ Hz, 1H), 8.65 (dd, $J = 4.8, 1.8$ Hz, 1H), 9.03 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 442 (M+H)⁺.

1,7,11-Tri-*O*-cyclopropylcarbonyl-1,7,11-tri-deacetyl-13-deoxypriripropene A (56, PP8276)

Reaction of **55** (1.0 g, 2.27 mmol) with cyclopropanecarbonyl chloride (2.4 g, 22.7 mmol) gave **56** (0.34 g, 0.527 mmol) as a solid in 23% yield by a similar procedure to **48**. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.84-0.89 (m, 4H), 0.89 (s, 3H), 0.91-0.99 (m, 4H), 1.02 (s, 3H), 1.03-1.11 (m, 4H), 1.16-1.24 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.50-1.77 (m, 7H), 1.81-1.91 (m, 3H), 2.34 (dd, $J = 17.2, 12.8$ Hz, 1H), 2.58 (dd, $J = 17.2, 4.8$ Hz, 1H), 3.73 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.79 (dd, $J = 11.6, 4.8$ Hz, 1H), 5.04 (dd, $J = 11.6, 4.8$ Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.0, 4.8$ Hz, 1H), 8.10 (ddd, $J = 8.0, 2.0, 2.0$ Hz, 1H), 8.65 (dd, $J = 4.8, 2.0$ Hz, 1H), 9.00 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 646 (M+H)⁺; HRMS (ESI) m/z calcd. for C₃₇H₄₄NO₉ 646.3016, found 646.3014 (M+H)⁺.

1,11-Di-*O*-cyclopropylcarbonyl-1,7,11-tri-deacetyl-13-deoxypriripropene A (57, PP8277)

Reaction of **56** (0.34 g, 0.527 mmol) with DBU (40 mg, 0.264 mmol) gave **57** (57 mg, 0.0988 mmol) as a solid in 19% yield by a similar procedure to **30**. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.83-0.90 (m, 4H), 0.89 (s, 3H), 0.96-1.04 (m, 4H), 1.00 (s, 3H), 1.15-1.22 (m, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.50-1.62 (m, 5H), 1.65-1.76 (m, 1H), 1.80-1.89 (m, 3H), 2.34 (dd, $J = 16.8, 13.2$ Hz, 1H), 2.56 (dd, $J = 16.8, 4.8$ Hz, 1H), 3.77 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.81-3.84 (m, 1H), 3.87 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.81 (dd, $J = 11.6, 4.8$ Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 7.40 (dd, $J = 8.0, 4.8$ Hz, 1H), 8.11 (ddd, $J = 8.0, 1.6, 1.6$ Hz, 1H), 8.67 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.99 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 8.5, 8.7, 12.9, 13.1, 13.2, 14.6, 15.6,

17.0, 22.9, 27.1, 36.6, 36.8, 40.7, 45.4, 49.9, 64.9, 73.3, 84.3, 99.0, 100.1, 123.6, 127.5, 132.8, 146.7, 151.2, 155.9, 162.3, 163.8, 174.1, 174.4; MS (ESI) m/z 578 (M+H)⁺; HRMS (ESI) m/z calcd. for C₃₃H₄₀NO₈ 578.2754, found 578.2746 (M+H)⁺.

7-*O*-*tert*-Butyldimethylsilyl-1,7,11-tri-deacetyl-1,11-*O*-isopropylidene-13-dehydrophenylpyropene A (59)

To a cold (0 °C) solution of lithium bis(trimethylsilyl)amide (LHMDS, 1.6 M solution in THF, 8.7 ml, 14.0 mmol) was added *N,N,N',N'*-tetramethylethylenediamine (TMEDA, 0.39 ml, 3.36 mmol), and after stirring for 10 min, **58** (1.5 g, 2.80 mmol), which was synthesized by the method previously reported³⁶, in THF (10 ml) was added. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 hr, then cooled to -20 °C. To the resulting mixture was slowly added 1-benzoylbenzotriazole (1.25 g, 5.60 mmol) in THF (10 ml) at -20 °C. The reaction mixture was stirred at same temperature for 2 hr, then quenched with AcOH. The reaction mixture was poured into water, and extracted with AcOEt. The organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO₃ and brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. To a solution of the residue in benzene (15 ml) was added DBU (853 mg, 5.60 mmol) at room temperature. The mixture was stirred at 40 °C for 15 min, then cooled to room temperature and quenched with AcOH. The reaction mixture was poured into water, and extracted with AcOEt. The organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO₃ and brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by chromatography on silica gel (acetone : hexane) to afford **59** (773 mg, 1.27 mmol) as a solid in 45% yield. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.15 (s, 3H), 0.20 (s, 3H), 0.96 (s, 9H), 1.05-1.07 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.09-1.16 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.48-1.57 (m, 3H), 1.67-1.75 (m, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.78-2.87 (m, 1H), 3.35-3.60 (m, 3H), 3.98 (dd, *J* = 11.3, 4.9 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 7.51-7.63 (m, 3H), 7.74-7.86 (m, 2H); MS (ESI) m/z 609 (M+H)⁺.

7-*O*-*tert*-Butyldimethylsilyl-1,7,11-tri-deacetyl-1,11-*O*-isopropylidene phenylpyropene A (60)

To a solution of **59** (770 mg, 1.27 mmol) in EtOH (50 ml) was added cerium (III) chloride heptahydrate (CeCl₃·7H₂O, 2.4 g, 6.35 mmol) and mixture was stirred at room temperature for 10 min, then cooled to 0 °C. To a cold mixture was added sodium borohydride (NaBH₄, 480 mg, 12.7 mmol) and the reaction mixture was stirred for 15 hr. The reaction mixture was diluted with CHCl₃ and washed with 0.1N aqueous NaOH. The organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated

in vacuo. The resulting residue was purified by chromatography on silica gel (acetone : hexane) to afford **60** (610 mg, 1.00 mmol) as a solid in 79% yield. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.12 (s, 3H), 0.17 (s, 3H), 0.96 (s, 9H), 1.02-1.05 (m, 1H), 1.11 (s, 3H), 1.25-1.45 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.447 (s, 3H), 1.454 (s, 3H), 1.55-1.68 (m, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.78-1.84 (m, 1H), 2.19-2.20 (m, 1H), 3.44 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.50-3.56 (m, 2H), 3.72 (dd, *J* = 11.7, 5.1 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 7.35-7.50 (m, 3H), 7.76-7.78 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 611 (M+H)⁺.

7-*O*-*tert*-Butyldimethylsilyl-1,7,11-tri-deacetylphenylpyropene A (61)

To a solution of **60** (0.92 g, 1.51 mmol) in THF (20 ml) was added 80% aqueous AcOH solution (30 ml) and mixture was stirred at room temperature for 10 days. The reaction mixture was cooled to 0 °C and then saturated aqueous NaHCO₃ was added to the mixture. The mixture was extracted with AcOEt and the organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. This residue (0.86 g) was used in the following step with no further purification. MS (ESI) *m/z* 571 (M+H)⁺.

7-*O*-*tert*-Butyldimethylsilyl-1,11-Di-*O*-cyclopropylcarbonyl-1,7,11-tri-deacetyl phenylpyropene A (62)

To a solution of crude **61** (0.86 g) in DMF (5 ml) were added pyridine (1.1 g, 13.6 mmol) and cyclopropanecarbonyl chloride (0.95 g, 9.1 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 8 hr. The reaction mixture was then poured into water, extracted with AcOEt. The organic layer was washed with water and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by chromatography on silica gel (acetone : hexane) to afford **62** (0.70 g, 0.986 mmol) as a solid in 65% yield (2 steps from **60**). ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.11 (s, 3H), 0.16 (s, 3H), 0.83-0.89 (m, 4H), 0.90 (s, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.96-1.00 (m, 4H), 1.30-1.36 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.42 (m, 1H), 1.44-1.47 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.55-1.64 (m, 4H), 1.78-1.91 (m, 2H), 2.13-2.18 (m, 1H), 2.85 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.65 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.67-3.72 (m, 1H), 3.91 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.81 (dd, *J* = 11.7, 4.7 Hz, 1H), 4.98 (dd, *J* = 3.9, 2.0 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 7.39-7.54 (m, 3H), 7.73-7.84 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 707 (M+H)⁺.

1,11-Di-*O*-cyclopropylcarbonyl-1,7,11-tri-deacetylphenylpyropene A (63, PP8325)

To a cold (0 °C) solution of **62** (200 mg, 0.283 mmol) in THF (1 ml) were added

pyridine (0.3 ml) and HF-pyridine complex (0.36 ml) and mixture was stirred at room temperature for 2 days. The reaction mixture was cooled to 0 °C and then saturated aqueous NaHCO₃ was added to the mixture. The mixture was extracted with AcOEt and the organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by chromatography on silica gel (acetone : hexane) to afford **63** (130 mg, 0.220 mmol) as a solid in 78% yield. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.83-0.89 (m, 4H), 0.91 (s, 3H), 0.95-1.04 (m, 4H), 1.35 (dt, *J* = 13.2, 3.9 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.45 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 1.48-1.50 (m, 1H), 1.55-1.64 (m, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.79-1.91 (m, 3H), 2.14-2.15 (m, 1H), 2.24 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 2.91 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.75 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.77-3.81 (m, 1H), 3.86 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.82 (dd, *J* = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 4.99 (dd, *J* = 3.8, 2.5 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 7.34-7.49 (m, 3H), 7.78-7.80 (m, 2H), ¹³C NMR (CDCl₃) δ 8.6, 13.1, 15.3, 17.5, 22.8, 27.4, 36.3, 38.1, 40.7, 45.6, 54.4, 60.2, 65.0, 73.4, 77.7, 85.1, 98.1, 102.4, 125.6, 129.0, 130.8, 131.1, 160.0, 162.7, 164.3, 174.1, 174.5; MS (ESI) *m/z* 593 (M+H)⁺; HRMS (ESI) *m/z* calcd. for C₃₄H₄₁O₉ 593.2751, found 593.2743 (M+H)⁺.

Insecticidal screening against green peach aphid (*Myzus persicae*)

Each compound was evaluated by an insecticidal screening against the green peach aphid. One leaf disk, having a diameter of 2.8 cm, was cut from a cabbage grown in a pot and placed in a 5.0-cm plastic cup containing 2.5 ml of agar gel. Then, 0.5 ml of the test compound in a 50% aqueous acetone solution containing 0.05% Tween 20 was applied to the disk with an airbrush and dried at room temperature. Ten first-instar aphid larvae were released onto the leaf disk. An aphid population, which was collected from a field in Odawara, Kanagawa Prefecture more than 10 years ago and kept in the Meiji laboratory, was used in this assay. A lid was placed on the cup, and the cup was placed in a temperature-controlled room (light period, 16 h; dark period, 8 h; 25 °C). After 3 days, larval survival was observed, and the larval Mortality rate was calculated using the following equation: % Mortality = [number of dead larvae/(number of surviving larvae + number of dead larvae)]

Each compound was tested twice. Imidacloprid was used as the positive control in the screening.

Insecticidal screening against cotton aphid (*Aphis gossypii*)

Each compound was evaluated by an insecticidal screening against the cotton aphid. One leaf disk, having a diameter of 2.0 cm, was cut from a cucumber grown in a pot and placed in a 5.0-cm plastic cup containing 2.5 ml of agar gel. Then, 0.5 ml of the test

compound in a 50% aqueous acetone solution containing 0.05% Tween 20 was applied to the disk with an airbrush and dried at room temperature. Ten first-instar aphid larvae were released onto the leaf disk. An aphid population, which was purchased from *Sumika Techinoservice* Corporation and, was used in this assay. A lid was placed on the cup, and the cup was placed in a temperature-controlled room (light period, 16 h; dark period, 8 h; 25°C). After 6 days, larval survival was observed, and the larval Mortality rate was calculated using the following equation: % Mortality = [number of dead larvae/(number of surviving larvae + number of dead larvae)]. Each compound was tested twice.

Insecticidal activity against the greenhouse whitefly (*Trialeurodes vaporariorum*)

Each leaf disk, having a diameter of 1.4 cm, was cut from leaves of the kidney bean for the greenhouse whitefly and placed in a 5.0 cm plastic cup containing 2.5 mL of agar gel. Then 0.5 mL of the test compound in a 50% aqueous acetone solution containing 0.05% Tween 20 was applied to the disk with an airbrush and dried at room temperature. Ten adults were released onto the leaf disk. A lid was placed on the cup, and the cup was placed in a temperature-controlled room (light period, 16 hr; dark period, 8 hr; 25°C). The survival of adults was observed after 2 days, and the adult mortality rate was calculated using the following equation: % mortality=[number of dead adults/(number of surviving adults+number of dead adults)]. Each compound was tested in duplicate. The LC50 was calculated *via* probit analysis.

Insecticidal screening against western flower thrips (*Frankliniella occidentalis*)

Each synthesized compound was evaluated by an insecticidal screening against the western flower thrips. One leaf disk, having a diameter of 2.8 cm, was cut from a kidney bean grown in a pot and placed onto wet cotton wool in a 5.0-cm plastic cup. Then, 0.5 ml of the test compound in a 50% aqueous acetone solution containing 0.05% Tween 20 was applied to the disk with an airbrush and dried at room temperature. Ten first-instar aphid larvae were released onto the leaf disk. An aphid population, which was purchased from *Sumika Techinoservice* Corporation and, was used in this assay. A lid was placed on the cup, and the cup was placed in a temperature-controlled room (light period, 16 h; dark period, 8 h; 25°C). After 3 days, larval survival was observed, and the larval Mortality rate was calculated using the following equation: % Mortality = [number of dead larvae/(number of surviving larvae + number of dead larvae)]. Each compound was tested twice.

Tickicidal evaluation against *Haemaphysalis longicornis*

To determine the tickicidal properties, 30 μ l of an acetone solution, containing 200 ppm or 10 ppm of each compound, was poured into 4-ml glass vials. These vials were placed on a shaker and air-dried while being spun, resulting in the compound forming a dry film on the inner wall of the vial. At 24 h after drying, 10 1st-instar larvae were released into each vial. Subsequently, the vials were capped and left in an incubation chamber at 25 °C and 80% humidity for 24 h in the dark. One day after release, the numbers of live and dead larvae were counted, and the mortality rate was calculated from the following formula: % Mortality = (number of dead larvae/number of live + dead larvae) \times 100. This test was conducted in duplicate.

Insecticidal evaluation against canine heartworm (*Dirofilaria immitis*)

The activities of compounds were evaluated based on changes in the motility of microfilariae associated with canine heartworm, following the method. Each derivative was dissolved in a RPMI1640-based liquid culture medium to a determined concentration in a 96-well plate. Subsequently, ~20 *D. immitis* microfilariae were placed in each culture fluid and cultured at 37°C. The motility levels of the *D. immitis* microfilariae were observed for 48 h after the start of culturing, and the activities of the compounds were rated based on the mortality level.

Field efficacy of compound 5c in a foliar application against cabbage aphid (*B. brassicae*) on cabbage

The field trial was conducted in a cabbage field of Odawara City, Kanagawa Prefecture in Japan, using one of general formulation types, wettable powder (WP). This formulation, including 5% (w/w) active ingredient, was prepared following a preparation method. The determined amount of diluted solution of 5c WP in water was applied to cabbage infested with cabbage aphids. Before application and at 1, 5, 7, 13 and 20 d after application, the numbers of aphids were counted in each plot. The corrected density index was calculated as follows:

$$\text{corrected density index} = [(\text{the number of aphids in treated plot at } X \text{ d after application})/(\text{the number of aphids in treated plot before application})] \times [(\text{the number of aphids in untreated plot before application})/(\text{the number of aphids in untreated plot at } X \text{ d after application})] \times 100. \quad (1)$$

Then, compared with untreated plot, the control percentage was calculated as follows:

$$\% \text{ control} = 100 \times (\text{the corrected density index}). \quad (2)$$

Field efficacy of 5c in a foliar application against cotton aphid (*A. gossypii*) on potato

The field trial was conducted in a potato field of Misawa City, Aomori Prefecture in Japan as a non-disclosed trial conducted by the Institute of Japan Plant Protection Association. The WP formulation, including 5% (w/w) active ingredient, was prepared and used in the same way as the field trial against *B. brassicae*. The determined amount of diluted solution of 5c WP in water was applied to potatoes infested with cotton aphids. Before application and at 2, 7 and 14 d after application, the numbers of aphids were counted in each plot. The corrected density index and % control were calculated by the same formulae as the field trial against cabbage aphid.

Efficacy against wheat aphid (*R. padi*) on wheat by foliar application

The trial was conducted using 2-week-old seedlings grown in pots in a greenhouse. The leaves of each seedling were sprayed with 1.5 ml of the test compound dissolved in 10% aqueous acetone solution containing 0.05% Tween 20. After the leaves dried, four adult aphids were released onto each plant. At 4 and 7 days after application, the number of aphids was counted in each plot. This test was conducted in duplicate. The density index was calculated as follows:

$$\text{Density index} = (\text{number of aphids in treated plot at 4 or 7 days after application}) / (\text{number of aphids in untreated plot at 4 or 7 days after application}) \times 100. \quad (1)$$

Then, compared with untreated plot, the control percentage was calculated as follows:

$$\% \text{ control} = 100 \times (\text{density index}). \quad (2)$$

Efficacy against green peach aphid (*M. persicae*) on cabbage by soil drenching

The trial was conducted using 5-week-old cabbage seedlings grown in pots in a greenhouse. The test compound (5 ml of the test compound dissolved in 10% aqueous acetone solution) was added to the soil in each pot. At 3 days after application, five adult aphids were released onto each plant. At 4 and 7 days after application, the

number of aphids on each plant was counted. This test was conducted in duplicate. The density index and % control were calculated using the formulae shown above.

Field efficacy of 30 in a foliar application against green peach aphid (*M. persicae*) and cotton aphid (*A. gossypii*)

The field trial was conducted in an eggplant field of Odawara City, Kanagawa Prefecture in Japan. The WP formulation, including 5% (w/w) active ingredient, was prepared and used in the same way as the field trial against *B. brassicae*. The determined amount of diluted solution of **30** WP in water was applied to eggplants which green peach aphid and cotton aphid occurred. Before application and at 5, 8, 15 and 24 days after application, the numbers of aphids were counted in each plot. The corrected density index and % control were calculated by the same formulae as the field trial against cabbage aphid.

参考文献

1. 国連人口部のプレスリリース、2017年6月21日
2. PhillipsMcDougal-AgriService, Product Section 2014-2015 Market (2015, 2016)
3. Cantrell, C. L., Dayan, F. E. & Duke, S. O. Natural products as sources for new pesticides. *J. Nat. Prod.* **75**, 1231-1242 (2012).
4. mura, S., Tomoda, H., Kim, Y. K. & Nishida, H. Pyripyropenes, highly potent inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase produced by *Aspergillus fumigatus*. *J. Antibiot.* **46**, 1168-1169 (1993).
5. Tomoda, H., Kim, Y. K., Nishida, H., Masuma, R. & mura, S. Pyripyropenes, novel inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase produced by *Aspergillus fumigatus*. I. Production, isolation, and biological properties. *J. Antibiot.* **47**, 148-153 (1994).
6. Kim, Y. K., Tomoda, H., Nishida, H., Sunazuka, T., Obata, R., & mura, S. Pyripyropenes, novel inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase produced by *Aspergillus fumigatus*. II. Structure elucidation of pyripyropenes A, B, C and D. *J. Antibiot.* **47**, 154-162 (1994).
7. Horikoshi, R., Goto, K., Mitomi, M., Oyama, K., Sunazuka, T., & mura, S. Identification of pyripyropene A as a promising insecticidal compound in a microbial metabolite screening. *J. Antibiot.* **70**, 272-276 (2017).
8. Horikoshi, R., Goto, K., Mitomi, M., Oyama, K., Sunazuka, T. & mura, S. Insecticidal properties of pyripyropene A, a microbial secondary metabolite, against agricultural pests *J. Pestic. Sci.* **43**, 266-271 (2018).
9. Tomoda, H., Tabata, N., Yang, D. J., Takayanagi, H., Nishida, H., mura, S & Kaneko, T. Pyripyropenes, novel inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase produced by *Aspergillus fumigatus*. III. Structure elucidation of pyripyropene E to L. *J. Antibiot.* **48**, 495-503 (1995).
10. Tomoda, H., Tabata, N., Yang, D. J., Namatame, I., Tanaka, H., & mura, S. Pyripyropenes, novel ACAT inhibitors produced by *Aspergillus fumigatus*. IV. Structure elucidation of pyripyropene M to R. *J. Antibiot.* **49**, 292-298 (1996).
11. Tomoda, H., Nishida, H., Kim, Y. K., Obata, R., Sunazuka, T., mura, S., Bordner, J., Guadliana, M., Dormer, P. G. & Smith, III, A. B. Relative and absolute stereochemistry of pyripyropene A, a potent, bioavailable inhibitor of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). *J. Am. Chem. Soc.* **116**, 12097-12098 (1994).

12. Tomoda, H., Nishida, H., Kim, Y. K., Obata, R., Sunazuka, T., mura, S., Bordner, J., Guadliana, M., Dormer, P. G. & Smith, III, A. B. Relative and absolute stereochemistry of pyripyropene A, a potent, bioavailable inhibitor of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). *J. Am. Chem. Soc.* **116**, 12097-12098 (1994).
13. Ghang et al., *Acta. Biochim. Biophys. Sin.*, 38, 151-156, 2006.
14. Farese, *Arter inscler. Thromb. Vase. Biol.*, 26, 1684-1686, 2006.
15. Obata, R., Sunazuka, T., Li, Zhuorong, Tomoda, H. & mura, S. Structure-activity relationships of pyripyropenes fungal Acyl-CoA: Cholesterol Acyltransferase inhibitors. *J. Antibiot.* **48**, 749-750 (1995).
16. Obata, R., Sunazuka, T., Tomoda, H., Harigaya, Y. & mura, S. Chemical modification and structure-activity relationships of pyripyropenes; Potent bioavailable inhibitor of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **5**, 22, 2683-2688 (1995).
17. Obata, R., Sunazuka, T., Li, Z., Tian, Z., Harigaya, Y. Tabata, N., Tomoda, H. & mura, S. Chemical modification and structure-activity relationships of pyripyropenes 1 Modification at the four hydroxyl groups. *J. Antibiot.* **49**, 1133-1148 (1996).
18. Obata, R., Sunazuka, T., Kato, Y., Tomoda, H., Harigaya, Y., & mura, S. Chemical modification and structure-activity relationships of pyripyropenes 2 1, 11-cyclic analogs. *J. Antibiot.* **49**, 1149-1156 (1996).
19. Obata, R., Sunazuka, T., Tian, Z., Tomoda, H., Harigaya, Y., & mura, S. Chemical modification and structure-activity relationships of pyripyropenes 3 Synthetic conversion of pyridine-pyrone moiety. *J. Antibiot.* **50**, 229-236 (1997).
20. Obata, R., Sunazuka, T., Tian, Z., Tomoda, H., Harigaya, Y., mura, S., & Smith, III, A. B. New analogs of the pyripyropene family of ACAT inhibitors via pyrone fragmentation and -acylation/cyclization. *Chem. Lett.*, 935-936 (1997).
21. Obata, R., Sunazuka, T., Harigaya, Y., Hayashi, M., Rho, M. C., Tomoda, H., & mura, S. Structure-activity relationships study of pyripyropenes: reversal of cancer cell multidrug resistance. *J. Antibiot.* **53**, 422-425 (2000).
22. J. T. Sorensen: *Encyclopedia of Insects (Second Edition) Chapter 8 - Aphids* ed. by V. H. Resh and R. T. Carde, Elsevier Inc., New York, pp. 27-31, 2009.
23. Bass, C. et al. The evolution of insecticide resistance in the peach potato aphid, *Myzus persicae*. *Insect Biochem. Mol. Biol.* **51**, 41-51 (2014).
24. Fernández, E. et al. Insecticide resistance status of *Bemisia tabaci* Q-biotype in south-eastern Spain. *Pest Manag. Sci.* **65**, 885-891 (2009).

25. Tsujiuchi, G., Nakahashi, M., Yamamoto, D., Tani, M. & Takagi, M. Novel microorganism having ability to produce pyripyropenes. Journal of Technical disclosure: 2008-500997, February 13 (2008).
26. Goto, K., Horikoshi, R., Mitomi, M., Oyama, K., Sunazuka, T., & mura, S. Synthesis and insecticidal efficacy of pyripyropene derivatives focusing on the C-1, C-7, and C-11 positions substituent groups. *J. Antibiot.* **71**, 785-797 (2018).
27. S. Kagabu, M. Mitomi, S. Kitsuda, R. Horikoshi, M. Nomura and Y. Onozaki (Meiji Seika Pharma Co., Ltd.) Pest control agent, WO2012/029672 (2012).
28. Goto, K., Horikoshi, R., Nakamura, S., Mitomi, M., Oyama, K., Sunazuka, T., & mura, S. Synthesis of pyripyropene derivatives and their insecticidal activity. *J. Pestic. Sci.* in press.
29. Adams, A. D., Shlessinger, R. H. & Vent, J. R. The structure and kinetic reactivity of a pyrrolidine-derived vinylogous urethane lithium enolate. *J. Org. Chem.*, **51**, 3070-3073 (1986).
30. Smith III, A. B. & R.M. Scarborough, Jr. χ -Alkylation of lithium dienolates derived from 3(2H)-furanones and related α,β -unsaturated carbonyl compounds. *Tetrahedron Lett.* **44**, 4193-4196 (1978).
31. Fuog, D., Fergusson, S. J., Flückiger, C. Pymetrozine: A Novel Insecticide Affecting Aphids and Whiteflies *Insecticides with Novel Modes of Action Mechanisms and Application* 40-49, (1998).
32. Goto, K., Horikoshi, R., Mitomi, M., Oyama, K., Sunazuka, T., & mura, S. Synthesis and insecticidal efficacy of pyripyropene derivatives. Part II-Invention of afidopyropen. *J. Antibiot.* in press.
33. Goto, K. *et al.* (Meiji Seika Kaisha Co., Ltd.) Method for producing pyripyropene derivatives and intermediate thereof, WO 2009/022702 A1 (2009).
34. Tomoda, H. *et al.* (The Kitasato Institute) Pyripyropene derivatives having acat2-inhibiting activity, WO 2009/081957 A1 (2009).
35. Lan, W. J. *et al.* Five new cytotoxic metabolites from the marine fungus *Neosartorya pseudofischeri*. *Mar. Drugs* **14**, 18-30 (2016).
36. Fukuda, Y. *et al.* (Meiji Seika Kaisha Co., Ltd.) Composition for pest control, WO 2011/158879 A1 (2011).
37. The Pesticide Manual Seventeenth Edition ed. by J. A. Turner, the British Crop Production Council, 2015.
38. Kandasamy, R., London, D., Wolfgangvon, L., Zhao, D. X., Salgada, V. L., & Nesterov, A. *Insect Biochem. Mol. Biol.* **84**, 32-39 (2017).

謝辞

本論文の作成、発表及び本研究の遂行にあたり、御指導、御鞭撻を賜りました北里大学大学院 感染制御科学府 大村智 特別荣誉教授、砂塚敏明 教授ならびに廣瀬友靖 准教授に深く感謝いたします。

本研究は、Meiji Seika ファルマ株式会社 生物産業研究所において行われたものであり、本研究遂行にあたり、御指導、御鞭撻を賜りました Meiji Seika ファルマ株式会社の堀越亮氏、山本一美氏、尾山和彦氏ならびに三富正明氏に心より感謝の意を表します。

本研究を行うにあたり、終始御協力頂きました Meiji Seika ファルマ株式会社 箕輪宣人博士、中西希氏、福田芳正博士、安藤孝氏、坂井政世氏、小野崎保道氏、三谷友紀子氏をはじめとする共同研究者の方々に感謝申し上げます。

また、多くの御助言、御協力を頂きました Meiji Seika ファルマ株式会社横浜研究所 医薬研究所及びバイオサイエンス研究所の皆様に御礼申し上げます。

最後に、理解して温かく見守ってくれた妻 やよい、長女 瑠奈ならびに長男 椋太郎に感謝します。