

博 士 論 文

アブラムシから単離した
ピラノナフトキノン二量体色素の化学変換

大 境 千 晴

令 和 五 年

博士論文

アブラムシから単離した ピラノナフトキノン二量体色素の化学変換

徳島文理大学大学院薬学研究科

薬学専攻 博士課程

大境 千晴

指導教授 加来裕人

令和五年提出

略号

Ac	acetyl
ATR	attenuated total reflection
Bn	benzyl
Bu	butyl
Bz	benzoyl
calcd	calculated
CAN	ceric ammonium nitrate
CI	chemical ionization
CSA	10-camphorsulfonic acid
CD	circular dichroism
COSY	^1H - ^1H correlation spectroscopy
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano- <i>p</i> -benzoquinone
dec	decomposition
DFT	density functional theory
DIBAL	diisobutylaluminum hydride
DMAP	4-dimethylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMPU	<i>N,N'</i> -dimethylpropyleneurea
DMSO	dimethylsulfoxide
d.r.	diastereomeric ratio
<i>epi-</i>	<i>epimer</i>
ESI	electrospray ionization
Et	ethyl
Glc, glc	glucosyl
HMBC	heteronuclear multiple bond coherence
HSQC	heteronuclear single quantum coherence
HPLC	high performance liquid chromatography
HRMS	high resolution mass spectrometry
<i>i-</i>	<i>iso</i>
IBX	2-iodoxybenzoic acid
IR	infrared absorption
KHMDS	potassium bis(trimethylsilyl)amide
LDA	lithium diisopropyl amide
LHMDS	lithium bis(trimethylsilyl)amide

MALDI	matrix assisted laser desorption/ionization
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -chloroperoxybenzoic acid
Me	methyl
MIC	minimum inhibitory concentration
MOM	methoxymethyl
Mp	melting point
MRSA	methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
MS	molecular sieve
MsOH	methanesulfonic acid
<i>n</i> -	<i>normal</i>
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
NOESY	nuclear Overhauser effect spectroscopy
<i>o</i> -	<i>ortho</i>
<i>p</i> -	<i>para</i>
Ph	phenyl
ppm	parts per million
PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
Pr	propyl
quant.	quantitative
RM	reaction mixture
rt	room temperature
SM	starting material
<i>t</i> -, <i>tert</i> -	<i>tertiary</i>
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
temp.	temperature
TFA	trifluoroacetic acid
TfOH	trifluoromethanesulfonic acid
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin layer chromatography
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetramethylethylenediamine
TMS	trimethylsilyl
TsOH	<i>p</i> -toluenesulfonic acid
UV–Vis	ultraviolet–visible

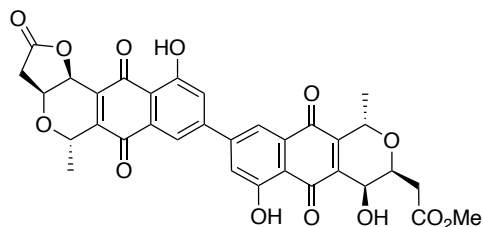
目次

第一章 序論	1
第二章 赤色色素 uroleuconaphin A ₁ および B ₁ から黄色色素 uroleuconaphin A ₂ および B ₂ への変換	
第一節 序説	11
第二節 黄色色素の誘導體化	13
第三節 塩基性条件での uroleuconaphin A ₁ および B ₁ の化学変換	19
第四節 黄色色素 uroleuconaphin B ₂ の逆反応	26
第五節 黄色色素の絶対立体配置の決定	29
第六節 黄色色素の光物性および生物活性	31
第三章 赤色色素 uroleuconaphin 類から緑色色素 viridaphin 類への変換	
第一節 序説	34
第二節 酸性条件での uroleuconaphin A ₁ および B ₁ の化学変換	36
第三節 反応機構に関する考察	45
第四節 緑色色素の絶対立体配置の決定	52
第五節 緑色色素の X 線結晶構造解析	55
第六節 緑色色素の光物性および生物活性	57
第四章 黄色色素 uroleuconaphin 類の単量体への分解反応	
第一節 序説	60
第二節 7-O, 7'-O-dimethyl uroleuconaphin B _{2b} の分解反応	61
第三節 分解反応の機構に関する考察	64
第五章 赤色色素 uroleuconaphin A ₁ の合成研究	
第一節 序説	69
第二節 合成計画	71
第三節 単量体の短段階合成法	72
第四節 ナフチルブロミドの 1,2-付加反応の検討	79
総括	81
実験の部	83
参考文献	143
謝辞	149

第一章 序論

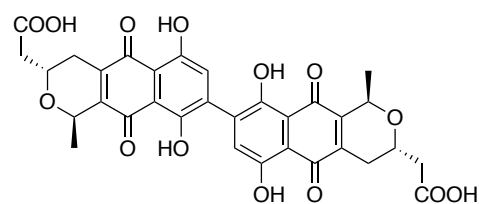
ピラノナフトキノン二量体天然物は、植物や細菌など幅広い天然資源から単離されている¹⁾。これらはピラノナフトキノンを基本骨格とし、その結合様式や側鎖の違いにより多様な構造をもつ。また、抗菌活性や抗腫瘍活性、抗ウイルス活性など有用な生物活性を示すものが多い¹⁻⁴⁾。例えば、放線菌 *Micromonospora* sp. SA246 から単離された GTRI-BB (1) は、抗がん剤として利用されているドキソルビシンよりもヒトがん細胞に対して強い細胞毒性を示し、新たながん治療薬のリード化合物として注目されている²⁾。この他にも、*Streptomyces coelicolor* からは actinorhodin (2) が、*Micromonospora purpureochromogenes* subsp. *halotolerans* からは crisamicin 類が単離され、いずれもグラム陽性菌に対して抗菌活性を示す (Figure 1)^{3,4)}。このような骨格をもつ二量体天然物は、昆虫であるアブラムシからも単離されている。

from *Micromonospora* sp. SA246 (細菌)



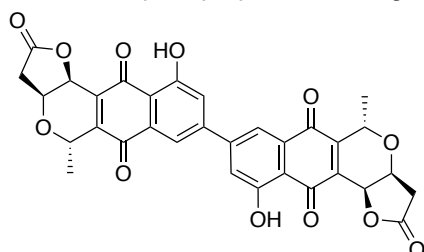
GTRI-BB (1)
抗菌活性, 抗腫瘍活性

from *Streptomyces coelicolor* A3(2) (細菌)

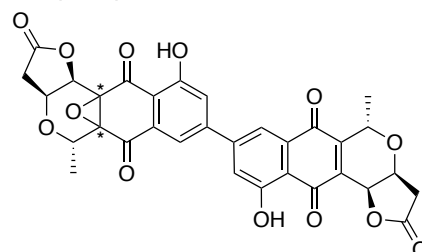


actinorhodin (2)
抗菌活性

from *Micromonospora purpureochromogenes* subsp. *halotolerans* (細菌)



crisamicin A (3)
抗菌活性, 抗腫瘍活性, 抗ウイルス活性



crisamicin C (4)
抗菌活性
* 立体配置不明

Figure 1. Naturally-occurring dimeric pyranonaphthoquinones.

アブラムシは体長 1–4 mm 程の昆虫で、世界に四千種以上が生息していると言われて⁵⁾。卵形にふくれたやわらかい体をしており、赤や黄色、緑など多彩な体色のものも多く見られる。例えば、セイタカアワダチソウに寄生するセイタカアワダチソウヒゲナガアブラムシ (*Uroleucon nigrotuberculatum*)は、鮮やかな赤色をしている。また、キョウチクトウに寄生するキョウチクトウアブラムシ (*Aphis nerii*)は黄色～オレンジ色、イタドリに寄生するユキヤナギアブラムシ (*Aphis spiraeicola* Patch)は黄緑色、カラスノエンドウに寄生するソラマメヒゲナガアブラムシ (*Megoura crassicauda* Mordvilko)は緑色である (Figure 2)。このようなアブラムシの体色表現にはカロテノイドおよびポリケタイド系色素が関与することがわかっている⁶⁾。



Figure 2. Aphids with various body colors.

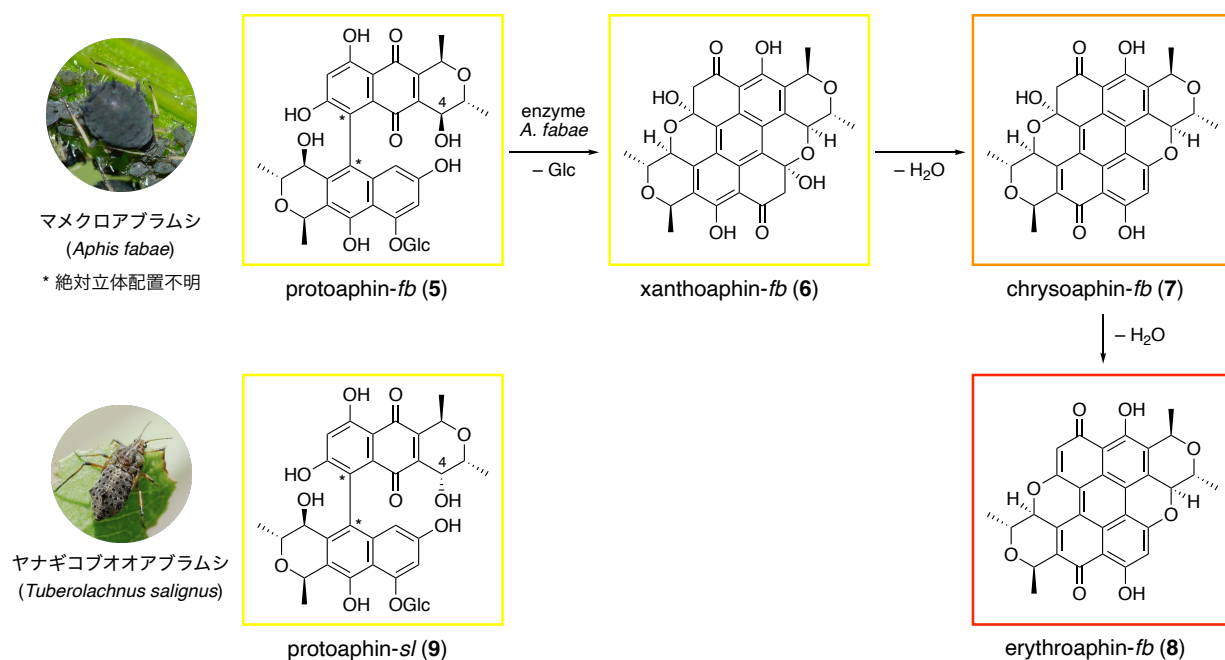
アブラムシ色素の成分研究は、1950年に Todd と Cameron のグループがマメクロアブラムシ (*Aphis fabae*)から黄色色素 protoaphin-*fb** (**5**)を単離、構造決定したことに遡る (Figure 3)⁷⁾。その後、彼らはヤナギコブオオアブラムシ (*Tuberolachnus salignus*)から、黄色色素 **5** の C4 位水酸基の立体化学が反転した protoaphin-*sl** (**9**)も得ている⁸⁾。この他に、ピラノナフトキノンから構成される二量体色素として、カバノキに寄生するアブラムシから赤色色素 rhodoaphin-*be*** (**10**)やタケツノアブラムシから bambusicolaside 類が単離、構造決定されている^{9,10)}。また、Todd らは protoaphin-*fb* (**5**)の化学的挙動について

* 各色素の命名は、それぞれの stem に昆虫種の名前に基づく 2 文字の接尾語をつけて区別する。protoaphin-*fb* (*Aphis fabae*), protoaphin-*sl* (*Tuberolachnus salignus*)

** Rhodoaphin-*be* は、*Hormaphis* 属の中の *H. betulina* (*H. betulae*)に由来する。

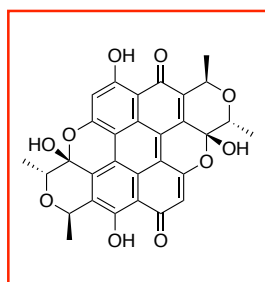
も報告している¹¹⁾。それによると、アブラムシの死後、酵素による色素 **5** の糖部分の加水分解に続く縮環反応により、黄色の xanthoaphin-*fb* (**6**)が生じる。その後、脱水を伴いながら、オレンジ色の chrysoaphin-*fb* (**7**)を経由し、安定な赤色の erythroaphin-*fb* (**8**)へと構造が変化するというものである。化合物 **6-8** は色素 **5** の化学変換により生じた色素であり、アブラムシ色素の構造変換に関する最初の報告例であると言える。

Todd, Cameron (1950-1975)



Cameron (1967)

from *Hormaphis* (*Hamamelisters*) species

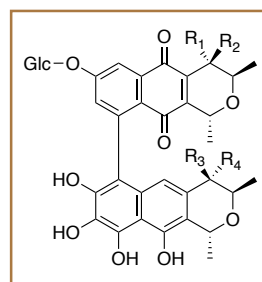


rhodoaphin-*be* (**10**)

Zhang (1997)



タケツノアブラムシ (*Pseudoregma bambusicola*)



bambusicolasides

III (**11**): R₁ = R₂ = R₃ = H, R₄ = OH

IV (**12**): R₁ = R₄ = OH, R₂ = R₃ = H

VI (**13**): R₁ = R₄ = H, R₂ = R₃ = OH

Figure 3. Dimeric pyranonaphthoquinone pigments in aphids.

一方、当研究室でも堀川により、アブラムシから数多くの色素が単離、構造決定されている。例えば、セイタカアワダチソウヒゲナガアブラムシからは赤色および黄色の

uroleuconaphin 類が，ソラマメヒゲナガアブラムシからは，緑色色素 viridaphin 類が得られている (Figure 4)¹²⁻¹⁵. いずれもピラノナフトキノンを基本骨格とし，その結合様式や酸化度が異なる複雑な二量体構造をしている。

Tsunoda, Horikawa (2006–2018)

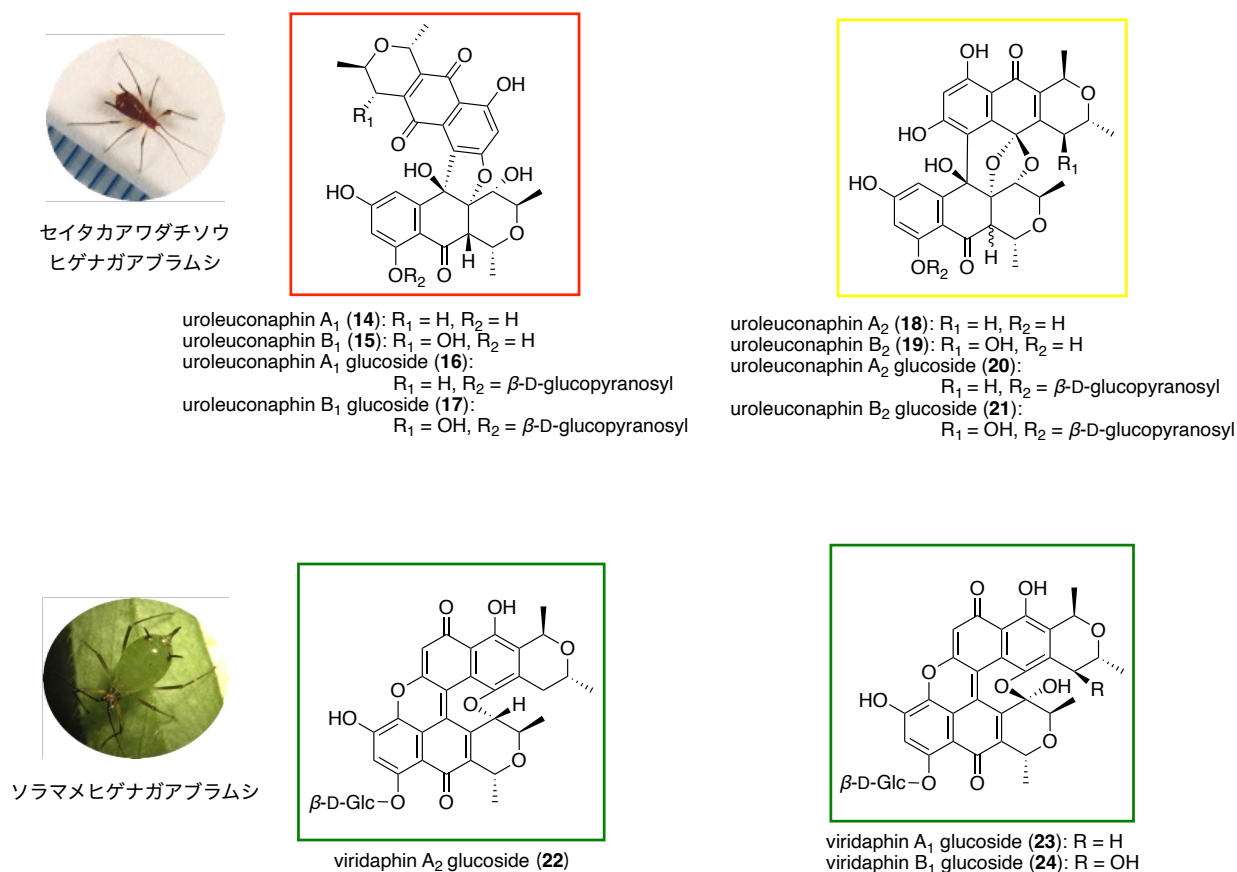


Figure 4. Aphid pigments isolated by our laboratory.

さて，ここまでアブラムシから得られたピラノナフトキノンの二量体色素を列挙してきた．ここで一つ疑問に挙げられることは，アブラムシがなぜこのような複雑な構造をもつ色素を有しているのかということである．セイタカアワダチソウヒゲナガアブラムシから得られる赤色色素 uroleuconaphin **14**, **15** の含有量は，それぞれ全体重のおよそ 0.6%, 0.4% を占める．これだけの量の複雑なポリケタイドが，体色を示すためだけに存在しているのだろうか．これら色素には体色表現以外の役割もあるのではないかと考えた．

まず考えられるのは、保護色としての役割である。欧米のエンドウヒゲナガアブラムシ (*Acyrtosiphon pisum*)には、体色多型 (赤と緑)が存在し、赤色の個体はテントウムシに捕食されやすいのに対し、緑色の個体は寄生バチに攻撃されやすいことが報告されている^{16,17)}。そのため、テントウムシの多い環境では緑色のアブラムシが、寄生バチが多い環境では赤色のアブラムシが優位に生存する。このように、アブラムシの体色が天敵から身を守り、その生存率を上げるために重要な役割を果たしている例が示された。そして、これら個体色は、赤色*と緑色色素の量関係で決まることが、2010年に産業総合研究所と理化学研究所の共同研究により明らかになった。彼らは、エンドウヒゲナガアブラムシから新たな共生細菌 *Rickettsiella* を同定し、その感染によりアブラムシの体色が赤から緑に変化すると報告している (Figure 5)¹⁸⁾。菌に感染したアブラムシの色素成分を分析したところ、緑色色素が非感染アブラムシの3倍以上に増加していたことから、彼らはアブラムシが *Rickettsiella* に感染することで、緑色色素の生産がなんらかのかたちで活性化された結果、体色の変化が生じたと推察している。アブラムシの体色に共生細菌が大きな影響を与えることを実証した、興味深い研究である。また、この研究には当研究室の堀川らも加わっており、感染により最も増加する緑色色素が、viridaphin B₁ glucoside (24)であることを突き止めている。



*Rickettsiella*感染個体は
成長とともに赤色系統の体色が緑色に変化

土田 努 「共生細菌が昆虫の色を変える」 <https://first.lifesciencedb.jp/archives/1597>

Figure 5. Bacterial infection and body color change.

このように、アブラムシ色素が保護色として機能していることは明らかになったが、

* カロテノイド系色素であり、構造は不明。

この他にも役割があるのではないかと考えた。 *Rickettsiella* による体色変化について前述したが、アブラムシはこの菌以外にも様々な共生細菌を保有していることが知られている。例えば、ほとんどのアブラムシは、体内に菌細胞 (mycetocyte または bacteriocyte) とよばれる肥大化した細胞が存在し、その細胞質にブフネラ (*Buchnera aphidicola*) という細菌が共生している。この菌は親から子へと垂直伝播により受け継がれ、その共生関係は 1 億年以上にもわたると考えられている¹⁹⁾。ブフネラは、アブラムシが餌とする植物師管液に不足する必須アミノ酸などの栄養成分を合成するため、アブラムシにとって不可欠な存在である。また、2010 年に理化学研究所のグループがエンドウヒゲナガアブラムシのゲノム解読に成功し、アブラムシの代謝関連遺伝子はブフネラと相補的な代謝系を構成しており、両者は互いの生存に不可欠な存在であることを科学的に証明した²⁰⁾。さらに、アブラムシが他の昆虫と比べて免疫関連の遺伝子を大幅に失っていることも判明した。これは、アブラムシが、外部から侵入する微生物への攻撃能力を放棄するというリスクを冒しながら、これらの受け入れや維持を容易にし、ブフネラをはじめとする様々な微生物との共生を成功させてきた可能性を示唆している。しかし、免疫系を失っているため、代替となるものがなければ共生していても長くは生きられない。アブラムシのもつ色素が生体防御の一部を担っていると考えられないだろうか。

2018 年に堀川は、色素の興味深い生物活性について報告している (Figure 6)^{13,21)}。その内容を概説すると、赤色色素 uroleuconaphin 類を有するセイタカアワダチソウヒゲナガアブラムシは、昆虫病原菌の一種である *Lecanicillium* sp. に感染して死ぬが、*Conidiobolus obscurus* による感染死は確認されていない。また、生きたアブラムシからは赤色色素の配糖体が抽出により得られるものの、*Lecanicillium* sp. により感染死したアブラムシからはアグリコンしか得られなかった。そこで、配糖体とアグリコンそれぞれについて、これら二種の昆虫病原菌に対する成長阻害活性試験を行った。その結果、配糖体は *Conidiobolus obscurus* に対して活性を示した。これは、アブラムシがこちらの菌には感染しない事実と一致している。一方、アグリコンはどちらの菌に対しても活性を示した。この結果から、アブラムシは死ぬと同時に糖部分を切り出しアグリコンとすることで、菌の成長を阻害し他への蔓延を防いでいるのではないかと考察している。このように、アブラムシのもつ色素が生体防御物質として機能している可能性が示唆された。

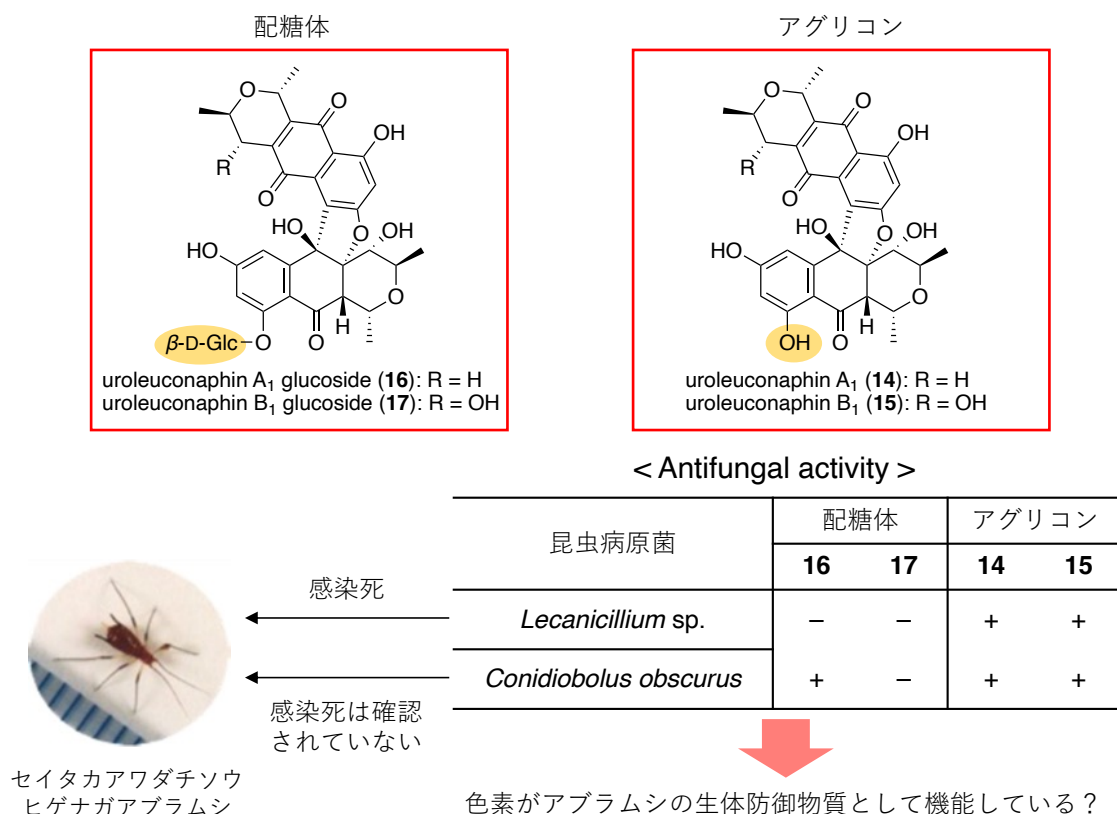


Figure 6. Antifungal activity of uroleuconaphins.

アブラムシがこれら色素をもつ意味を解明していくためには、昆虫病原菌以外にも様々な生物活性試験など多面的な研究を継続して行う必要があり、色素の物質供給は不可欠である。しかし、アブラムシは体長数 mm と小さく、採集できる期間も限られているため、研究材料として扱える色素量も決して多くない (Figure 7)。例えば、アブラムシ 200 g から赤色色素はそれぞれ **14**: 1.2 g, **15**: 0.76 g ずつ得られるのに対し、黄色色素はその十分の一程度しか得られない。また、緑色色素は配糖体として数十 mg ずつ得られるのみである。さらに、色素の単離には多大な時間を要する。単離手順の詳細は実験項にて後述するが、例えば緑色色素の場合、採集したアブラムシにヘキサンとメタノールを加えてすりつぶし、メタノール相を濃縮乾固した後、水に溶かして *n*-ブタノールで緑色色素成分を抽出する。得られた抽出物を順相シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: EtOAc/MeOH) および、逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー

(溶出溶媒: MeOH/H₂O)を順次行うことで、分離、精製し、ようやく緑色色素 **22, 23** および **24** を得ることができる (Figure 7).

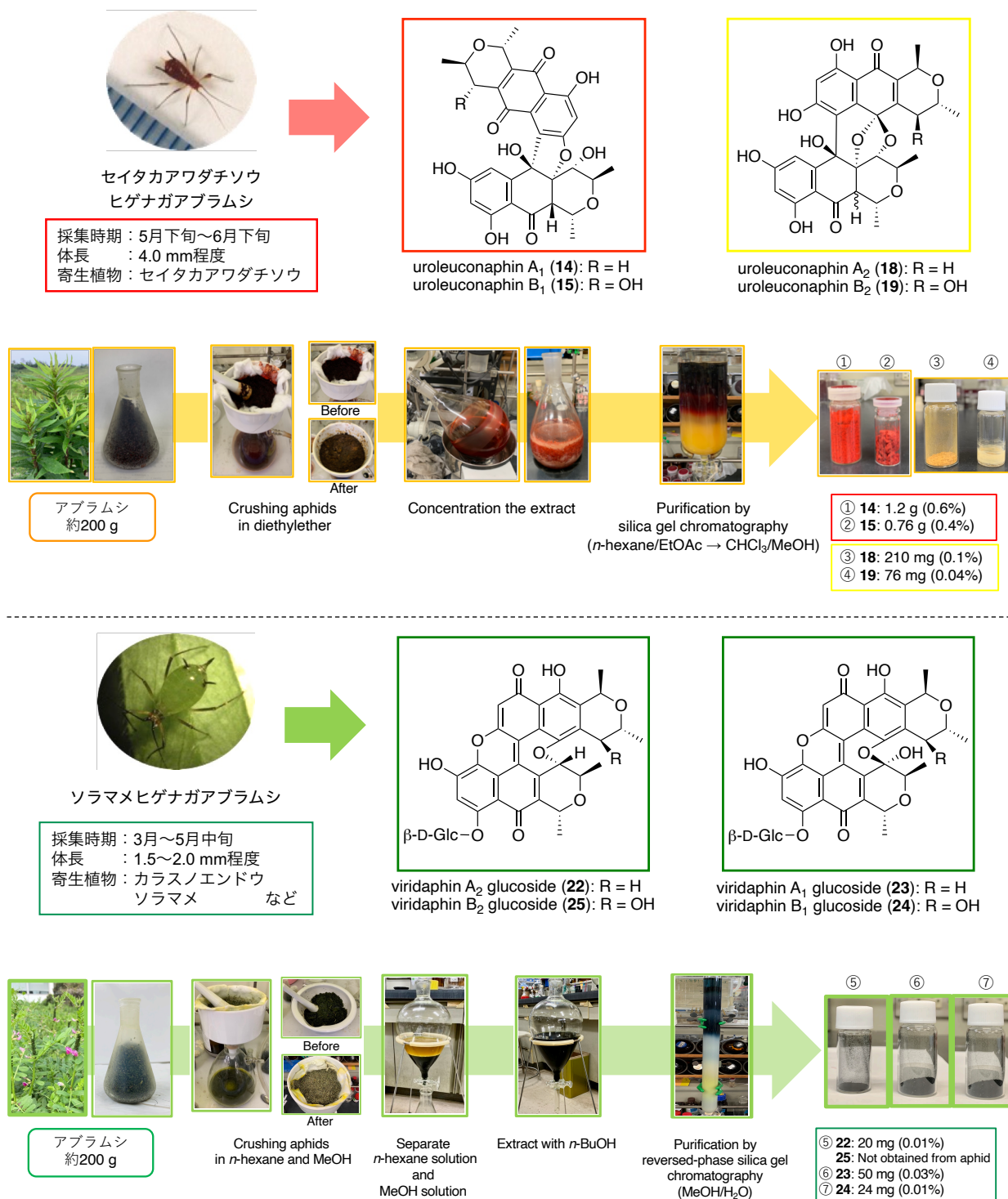


Figure 7. Isolation of aphid pigments.

このように、アブラムシからこれら色素を得ることができるが、より効率的に得るために、本研究では新しい物質供給法の確立を目指した。具体的には、比較的天然含有量の多

い赤色色素 uroleuconaphin 類の化学変換により、わずかしか得られない他の色素への誘導を検討した。

第二章では、赤色色素から同じアブラムシに含まれる黄色色素 uroleuconaphin 類への変換、第三章は異種のアブラムシがもつ緑色色素 viridaphin 類への変換の結果について述べる。また、研究途中にシリカゲル存在下、黄色色素の誘導体が単量体に分解する反応を見出したので、この詳細を第四章で論じる。第五章は、変換反応の起点となる赤色色素 uroleuconaphin A₁ の合成研究について述べる (Figure 8)。

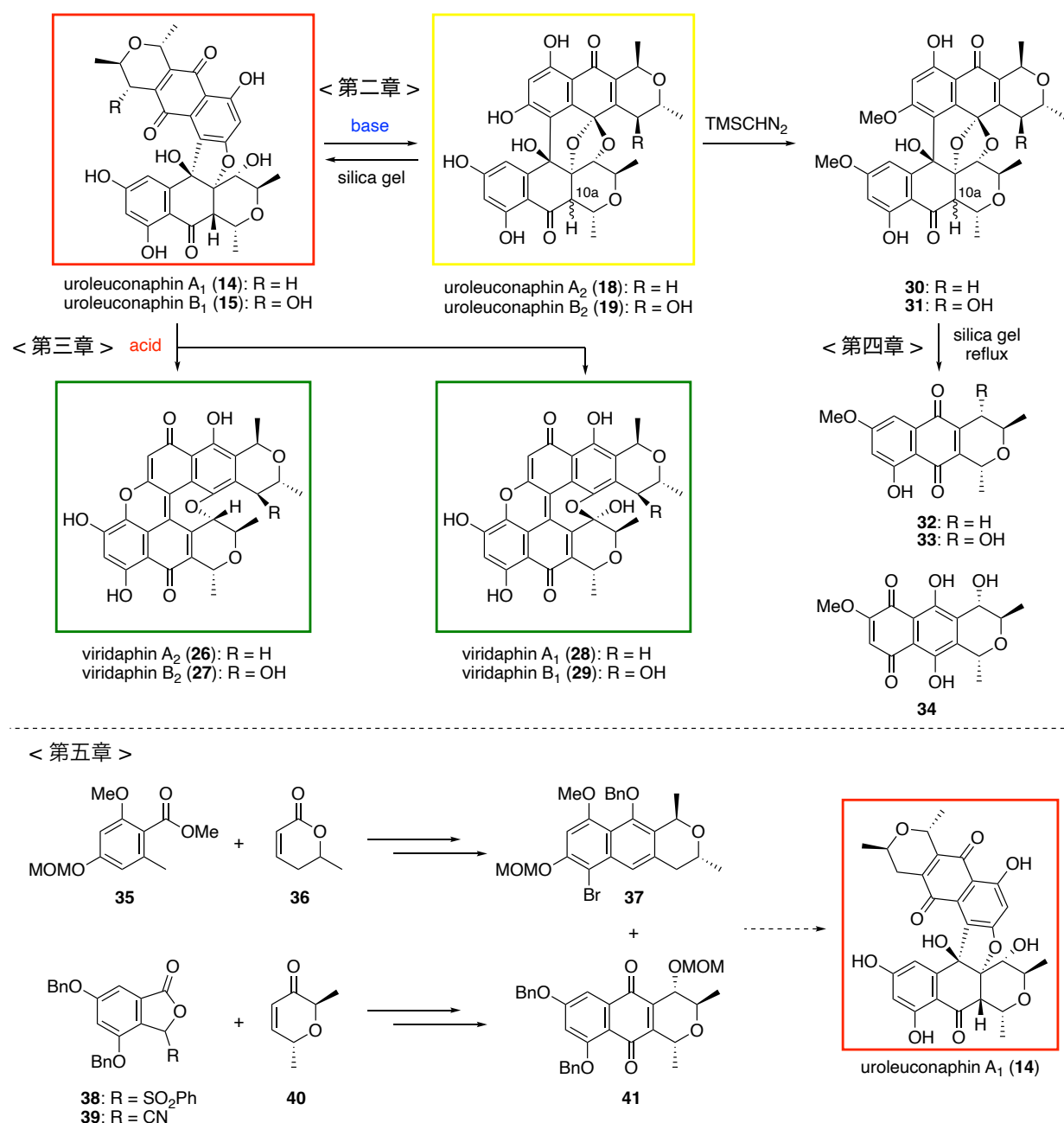


Figure 8. Outline of this study.

尚、本論文の一部はすでに学術雑誌に投稿済みであり、それらについて列挙する。

・ 第二章

Base-induced isomerization of red uroleuconaphins revisited: characterization and absolute stereochemistry of the yellow aphid pigments uroleuconaphins A₂ and B₂

Ozakai, C.; Kitamura, K.; Horikawa, M.; Tsunoda, T.; Kaku, H.

New J. Chem. **2022**, *46*, 16256.

・ 第三章

Strong acid-promoted skeletal remodeling of the aphid pigment: red uroleuconaphin to green viridaphin

Ozakai, C.; Kitamura, K.; Horikawa, M.; Hoshiyama, T.; Imamura, A.; Yoneyama, T.; Umeyama, A.;

Noji, M.; Tsunoda, T.; Kaku, H.

New J. Chem. **2022**, *46*, 2600.

・ 第五章

Synthesis of the common monomeric unit of uroleuconaphins and viridaphins via Hauser–Kraus annulation

Kitamura, K.; Kanagawa, H.; Ozakai, C.; Nishimura, T.; Tokuda, H.; Tsunoda, T.; Kaku, H.

Synthesis **2021**, *53*, 1629.

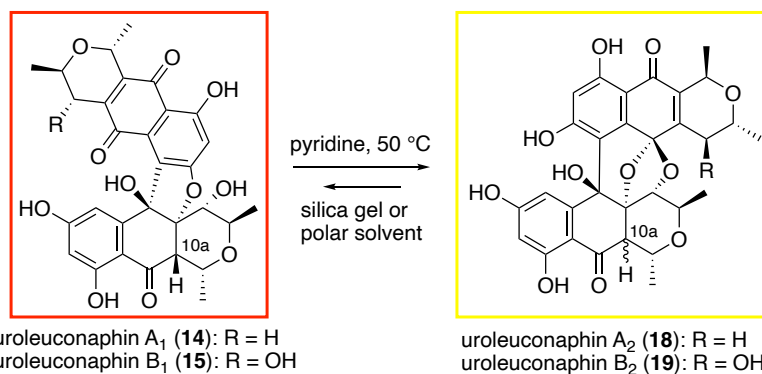
第二章 赤色色素 uroleuconaphin A₁ および B₁ から 黄色色素 uroleuconaphin A₂ および B₂ への変換

第一節 序説

Tsunoda, Horikawa (2008)



セイタカアワダチソウ
ヒゲナガアブラムシ

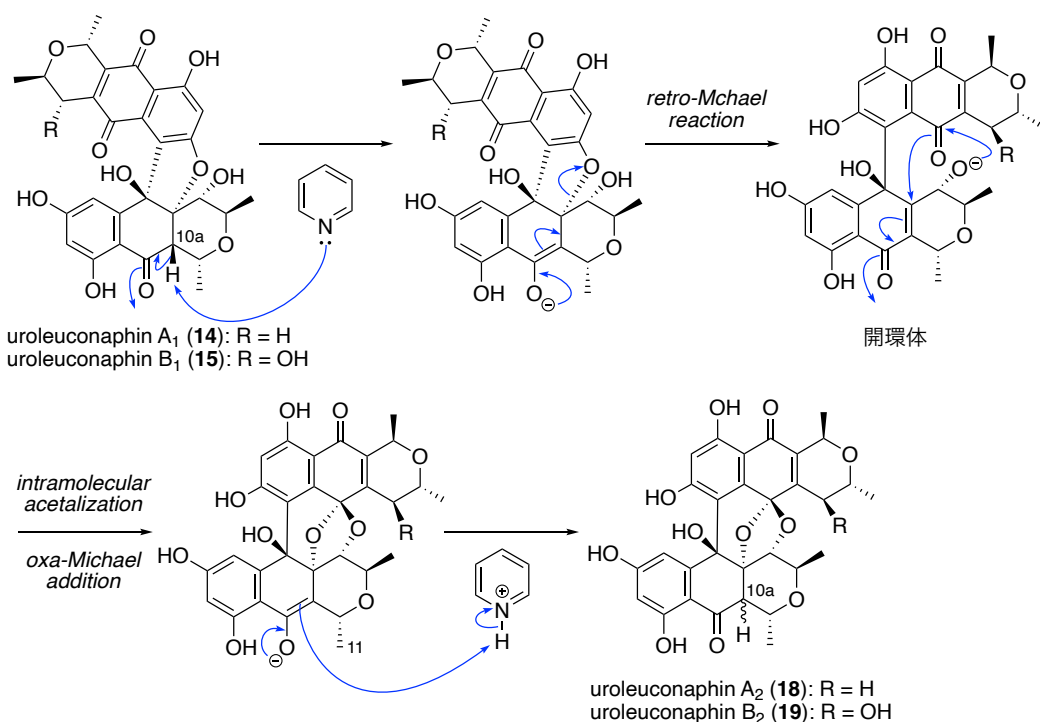


< 問題点 >

- ・黄色色素の収率が低い
- ・C10a位に関する異性体が分離困難
- ・赤色色素への逆反応が進行する

Figure 9. Isomerization of uroleuconaphins

赤色および黄色の uroleuconaphin 類は、当研究室の堀川らによって単離、構造決定されたセイタカアワダチソウヒゲナガアブラムシに含まれる色素成分である^{12,14}。そして、堀川は、これら uroleuconaphin 類が極性溶媒中に平衡状態で存在しているという興味深い報告をしている。また、赤色色素 uroleuconaphin A₁ (14) および B₁ (15) をピリジン中で加熱すると、黄色色素 uroleuconaphin A₂ (18) および B₂ (19) への異性化が促進されることを見出している (Figure 9)。その推定反応機構を Scheme 1 に示す。まず、赤色色素の C10a 位のプロトンがピリジンにより引き抜かれ、生じたエノラートの逆マイケル反応により開環体が生じる。その後、分子内アセタール化に続くオキシマイケル付加が進行し再閉環することで、黄色色素が生成すると考えられている。



Scheme 1. Proposed mechanism for the isomerization of uroleuconaphins.

この知見は、比較的天然含有率の高い赤色色素から含有率の低い黄色色素へ変換可能であることを示しているものの、変換効率が低く、赤色色素 **14** からは黄色色素 **18** が収率 18%、赤色色素 **15** では黄色色素 **19** が収率 43%しか得られていない¹⁴⁾。さらに、それぞれの黄色色素の C10a 位に関する異性体の分離にも成功していない。そこで、赤色色素の化学変換による黄色色素への変換効率の向上とそれぞれの C10a 位異性体の単離および構造を決定するために、本変換反応を再検討することにした。しかし、黄色色素はシリカゲルや極性溶媒に対して不安定であり、抽出操作や精製過程で赤色色素への逆反応が進行したため、正確な収率や異性体比は確認できなかった。そこで、まずは黄色色素を精製条件に対して安定な化合物へ誘導することにした。

第二節 黄色色素の誘導体化

黄色色素 **19** の誘導体化の検討結果を Table 1 に示す. メトキシメチル化体や *t*-ブチルジメチルシリル化体, ベンゾイル化体およびアセチル化体への誘導を試みた. しかし, これら塩基性条件や酸性条件, 長時間での反応を必要とする条件では, 基質の分解が起こり, 複雑な混合物を与える結果となった (entries 1–5). また, 反応途中で C10a 位に関する異性体比も変化した.

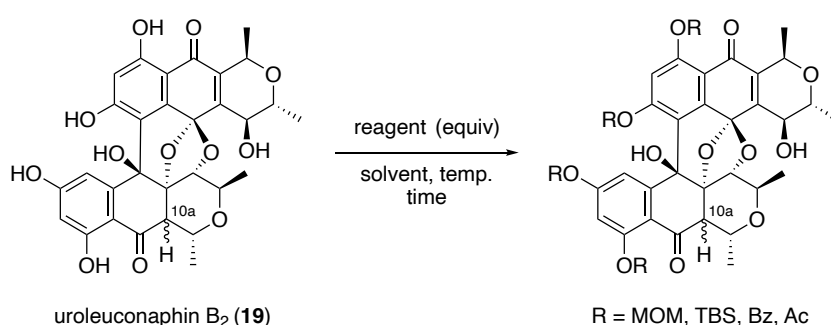
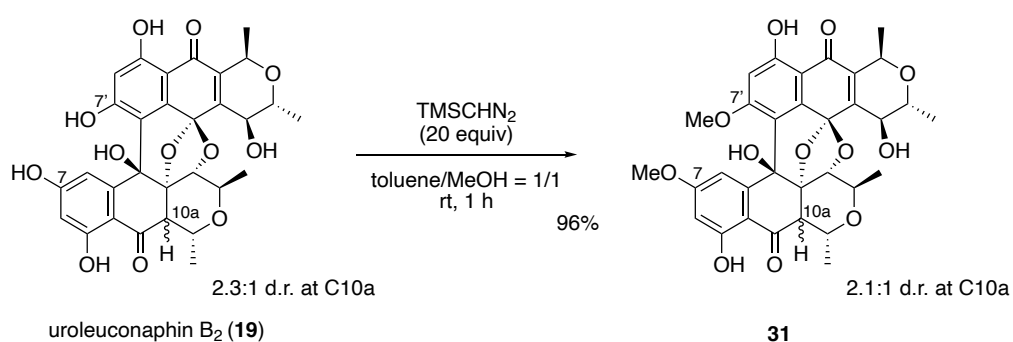


Table 1. Investigation for the derivatization of uroleuconaphin B₂ (**19**).

entry	reagent (equiv)	solvent	temp. (°C)	time (h)	result
1	MOMCl (8.7) <i>t</i> -Pr ₂ NEt (8), DMAP (1)	THF	0 → rt	5	complex mixture
2	TBSCl (7) imidazole (8.8)	DMF	0 → 50	19	complex mixture
3	BzCl (12) DMAP (6)	CH ₂ Cl ₂	rt	0.5	complex mixture
4	AcCl (630)	CH ₂ Cl ₂	rt	30	complex mixture
5	Ac ₂ O (440)	CH ₂ Cl ₂	rt	14	complex mixture

そこで, TMS ジアゾメタンを用いる中性条件でのメチル化を試みた²²⁾. すなわち, 色素 **19** に対してトルエン/MeOH = 1/1 の混合溶媒中, 室温下で TMS ジアゾメタンを作用させた. その結果, 異性体比を変化させることなく, ジメチル化体 **31** を高収率で得ることに成功した (Scheme 2). 得られたジメチル化体 **31** は精製条件に対して十分な安定性を示し, 逆相 HPLC により異性体の分離が可能であった (COSMOSIL 5C18-MS-II, 20 × 250 mm, MeCN/H₂O/TFA = 75/25/0.1, 1.0 mL/min, 254 nm) (Figure 10). なお, それぞ

れの異性体の立体構造は C10a 位水素のカップリング定数 (J 値) と NOESY 測定により決定した (Figure 11). 異性体 **31a** は, C10a 位水素と C3 および C11 位水素に NOESY 相関が観測された. また, C10a 位水素の J 値が, 10.5 Hz であることから, 異性体 **31a** の C10a 位の立体化学は α 配置と結論づけた. 一方, 異性体 **31b** は, C10a 位水素と C1, C4 および C12 位水素に NOESY 相関が観測され, C10a 位水素の J 値が 8.0 Hz であることから, C10a 位の立体化学を β 配置と決定した.



Scheme 2. Dimethylation of uroleuconaphin B₂ (**19**).

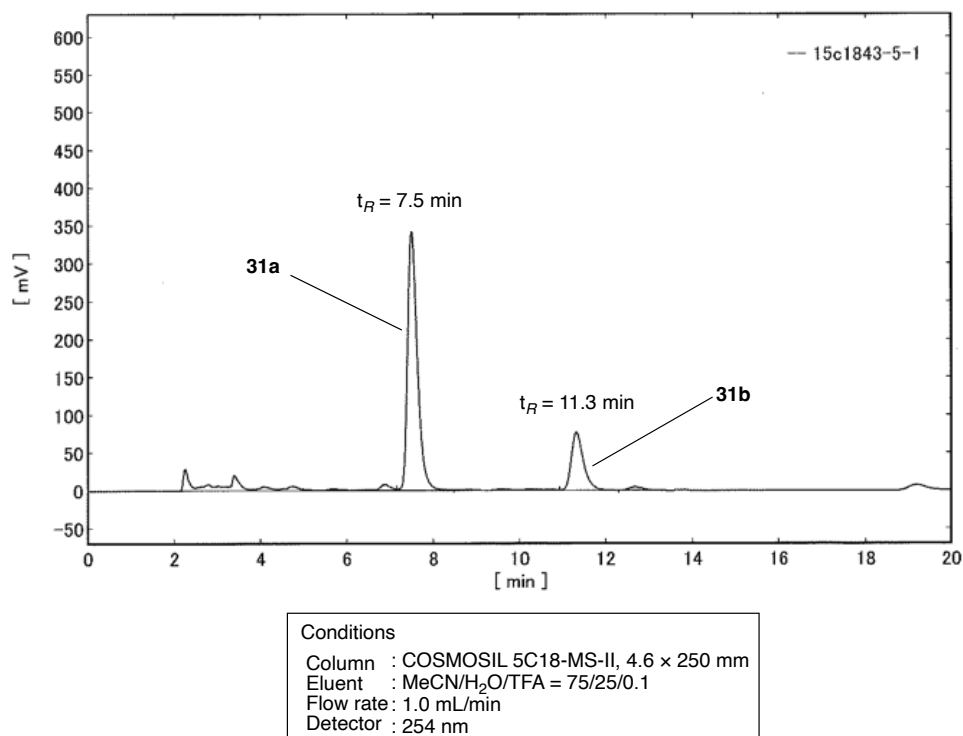


Figure 10. Reversed-phase HPLC of **31a** and **31b**.

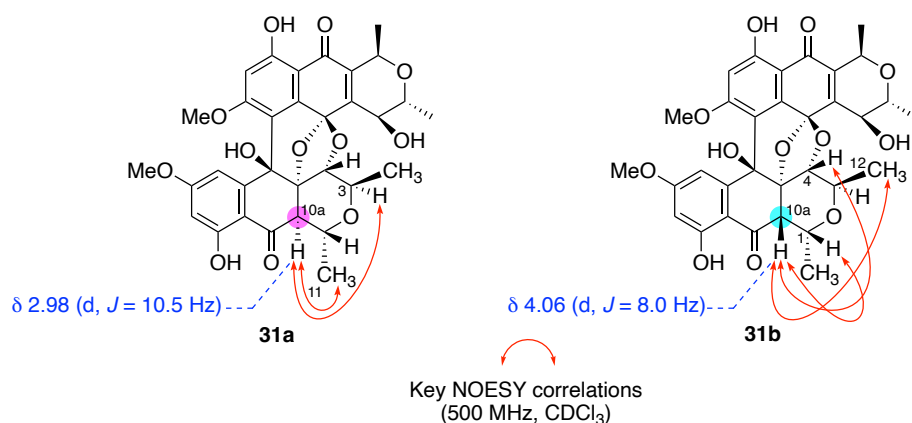
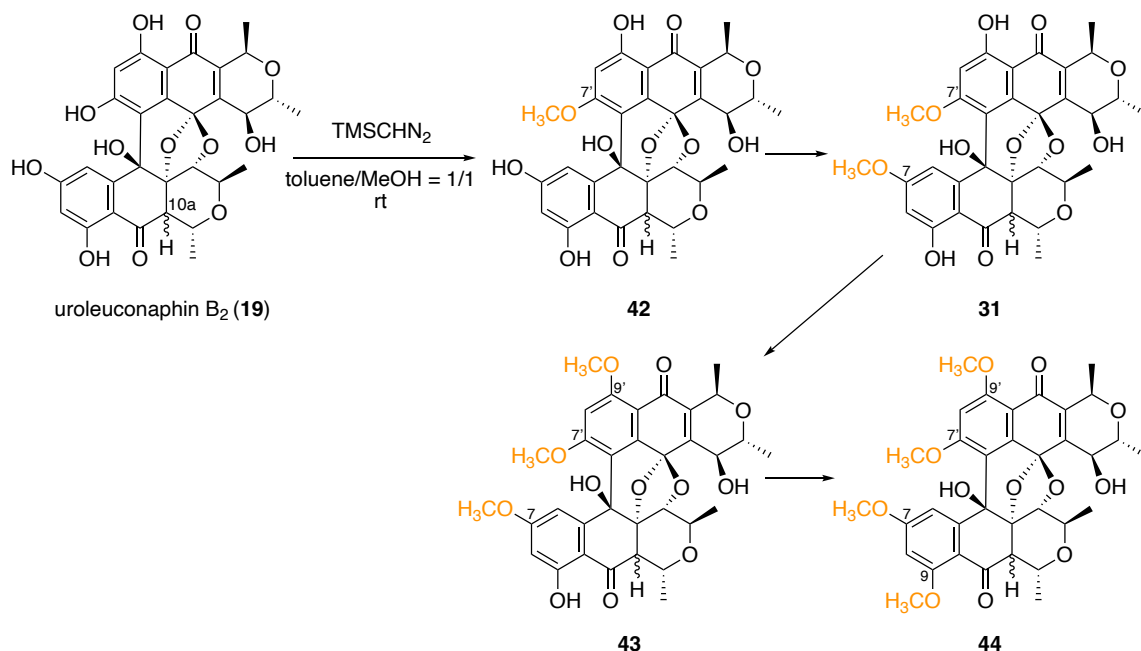


Figure 11. Key NOESY correlations of **31a** and **31b**.

メチル化反応に用いる TMS ジアゾメタンの当量を検討したところ、黄色色素の四つのフェノール性水酸基に明確な反応性の差がみられた (Scheme 3). すなわち、色素 **19** に対して、トルエン/MeOH = 1/1 の混合溶媒中、室温下で TMS ジアゾメタンを徐々に加えていき、TLC で反応を追跡した。まず、TMS ジアゾメタンを 15 当量作用させた時、原料はほとんど消失し、生成物①に加えてわずかではあるが生成物②を与えた (Figure 12-A). この時点で反応を停止し、得られた化合物を解析したところ、生成物①はモノメチル化体 **42**、生成物②はジメチル化体 **31** であった。一般的に非水素結合性フェノールの方が水素結合しているものより反応性は高いが、非水素結合性である C7 位と C7' 位フェノールの間で明確な反応性の差がみられたのは、興味深い結果である。なお、モノメチル化体のメチル基の導入位置については、メトキシ基の水素から C7' 位炭素への HMBC 相関が観測されたため、化合物 **42** であると結論づけた (Figure 13).

Figure 12-A の段階で反応を止めず、さらに TMS ジアゾメタンを追加していくと、生成物①の減少とともに生成物②が増加した。そして、30 当量加えた時点で、生成物①は消失し生成物②のみを与えた (Figure 12-B). さらに TMS ジアゾメタンを追加していくと、極性の高い新たな生成物③が現れ始めた (Figure 12-C). 室温で攪拌し続けると、生成物②は徐々に生成物③へ移行していき、5 時間後に生成物②は完全に消失し、新たに生成物④が生じた (Figure 12-D). このとき、原点付近に分解物と思われるスポットが多数生成してきたので反応を停止し、生成物の構造を解析した。その結果、生成物③はトリメチル化体 **43**、生成物④はテトラメチル化体 **44** であった。なお、トリメチル

化体 **43** のメチル基の導入位置は、新たに生じたメトキシ基の水素が、C9'位炭素と HMBC 相関を示したことから、C9'位フェノールがメチル化されたと結論づけた (Figure 13).



Scheme 3. Methylation of uroleuconaphin B₂ (**19**).

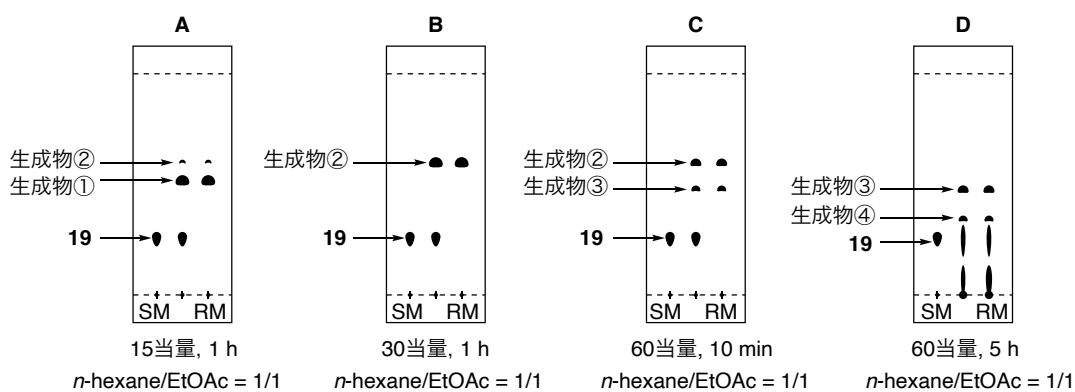


Figure 12. TLC of the methylation products.

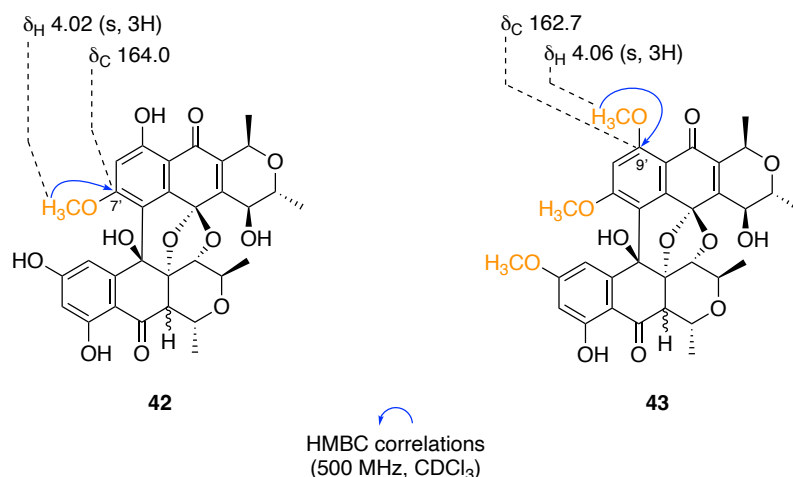
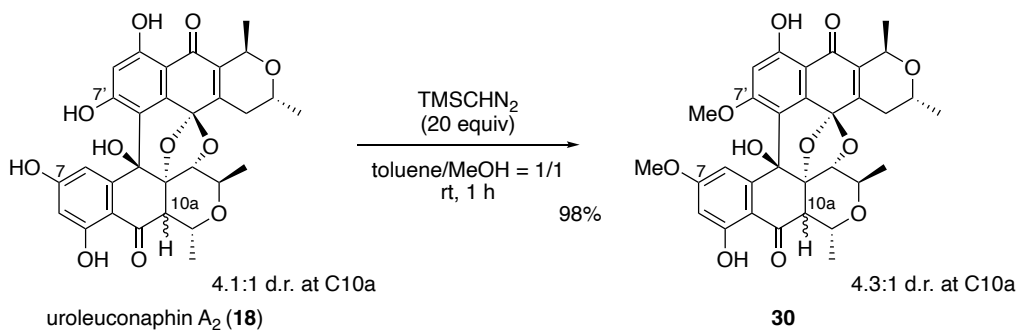


Figure 13. Key HMBC correlations of **42** and **43**.

モノメチル化体 **42** およびジメチル化体 **31** は、逆相 HPLC により C10a 位異性体の分離が可能であったが、トリメチル化体 **43** およびテトラメチル化体 **44** では分離困難であった。そこで、導入するメチル基の数が容易に制御できるジメチル化体 **31** へ誘導することにした。これにより、変換反応後の精製過程における分解を回避し、変換反応そのものを詳細に把握することが可能になると考えた。

黄色色素 **18** についても同様に反応したところ、この場合でも異性化は起こらず、収率 98% でジメチル化体 **30** が得られた (Scheme 4)。



Scheme 4. Dimethylation of uroleuconaphin A₂ (**18**).

得られたジメチル化体 **30** も、逆相 HPLC により両異性体を分離することができた (COSMOSIL 5C18-MS-II, 20 × 250 mm, MeOH/H₂O/TFA = 80/20/0.1, 1.0 mL/min, 254 nm) (Figure 14). それぞれの異性体の立体構造は、先と同様に C10a 位水素のカップリング

定数 (J 値) と NOESY 測定により決定した (Figure 15). 異性体 **30a** では C10a 位水素と C3 および C11 位水素に, また異性体 **30b** では C10a 位水素と C1, C12 位水素および C5 位アルコール水素に NOESY 相関が観測された. さらに, C10a 位水素の J 値がそれぞれ 10.5 Hz, 6.0 Hz であったことから, **30a** の C10a 位立体化学は α 配置, **30b** は β 配置と決定した.

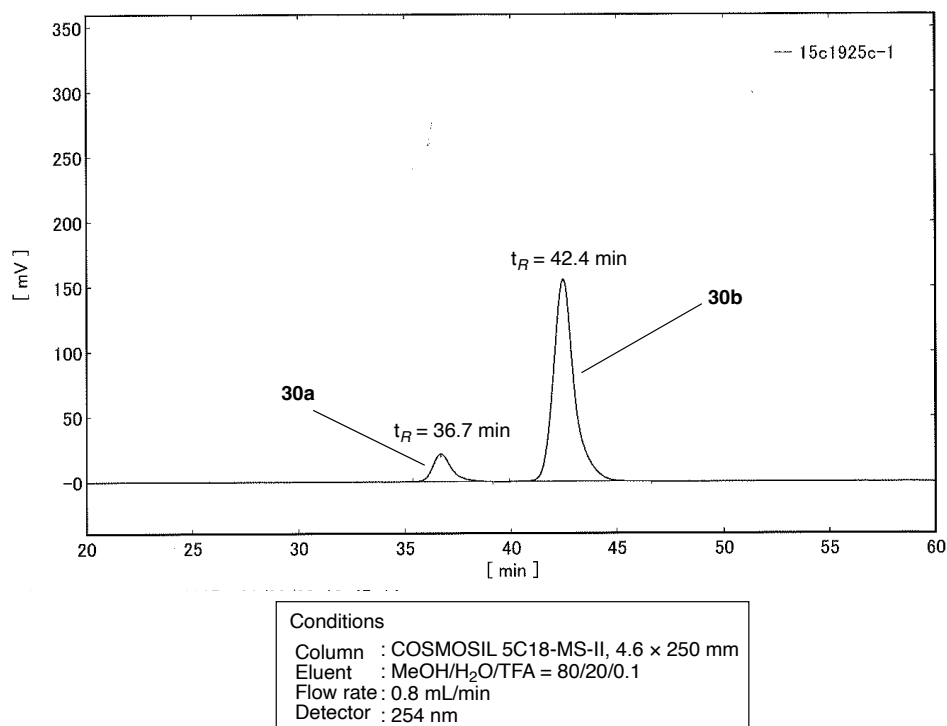


Figure 14. Reversed-phase HPLC of **30a** and **30b**.

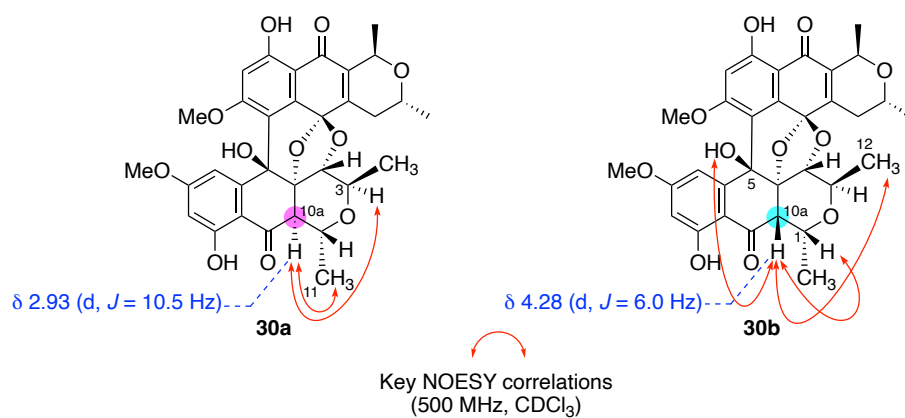


Figure 15. Key NOESY correlations of **30a** and **30b**.

第三節 塩基性条件での uroleuconaphin A₁ および B₁ の化学変換

1. Uroleuconaphin B₁ から uroleuconaphin B₂ への化学変換

黄色色素を定量的にジメチル化体へ導くことができたので、次に赤色色素 **15** を用いて変換反応を検討した (Table 2). まず、堀川が見出した溶媒量のピリジンを用いる黄色色素への異性化条件で反応を行った後、粗生成物に対して TMS ジアゾメタンを作用させた (entry 1). その結果、誘導体 **31** が収率 45%, 異性体比 2.1:1 となり **31a** が優位に得られた. しかし、目的物以外の化合物が多数副生したため、塩基の変更と当量数の調整を行い、室温下での反応を検討した²³⁾. 色素 **15** に対して THF 中、ピリジンを 15 当量用いたところ、色素 **19** は痕跡量ほどしか生成せず、ほとんどが原料回収であった. そこで、イミダゾールを作用させたところ、ジメチル化体 **31** を収率 47% で得た (entry 2). 次に、より塩基性度の高いピペリジンを用いたところ、速やかに反応は進行し、収率も向上した (entry 3). さらに、*n*-プロピルアミンを作用させることで、誘導体 **31** が収率 71% で得られた (entry 4). 一方、トリエチルアミンなどの第三級アミンを作用させた場合、異性体比は逆転し、**31b** が多く得られる結果となった (entries 5–7). また、強塩基である DBU を用いると、基質の分解が起こり、目的物 **31** はほとんど得られなかった (entry 8). 無機塩基も試したが、収率は向上しなかった (entries 9 and 10). 最終的に、*t*-BuOK を用いた場合、最も収率良く誘導体 **31** を得ることに成功した (89%, **31a:31b** = 1:1, entry 11).

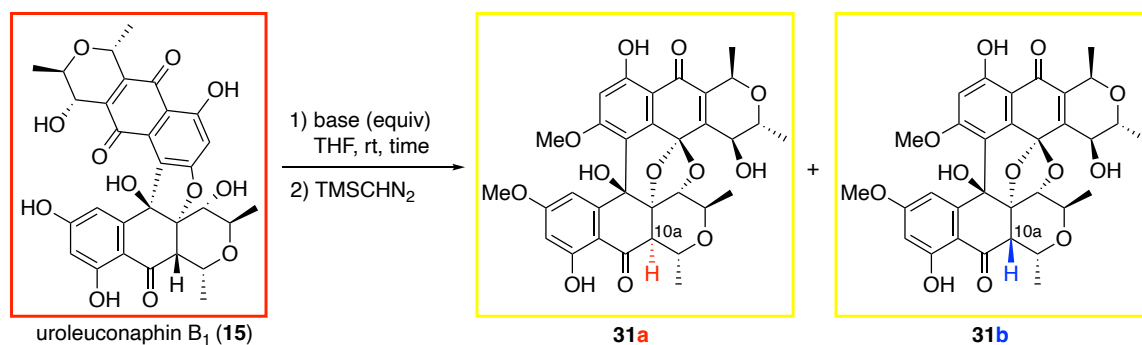


Table 2. Base promoted conversion of uroleuconaphin B₁ (**15**).

entry	base (equiv)	pK _{aH} (THF)	time (h)	yield (%) (31a : 31b)
1 ^a	pyridine (excess)	5.5	1	45 (2.1 : 1)
2	imidazole (15)	9.4	24	47 (1.9 : 1)
3	piperidine (15)	14.3	0.2	60 (2.3 : 1)
4	<i>n</i> -PrNH ₂ (15)	13.8	1	71 (2.5 : 1)
5	Et ₃ N (15)	12.5	1.5	40 (1.5 : 0)
6	<i>n</i> -Pr ₃ N (15)	13.0	1	28 (1.2 : 2)
7	<i>n</i> -Bu ₃ N (15)	12.7	17	56 (1.1 : 2)
8	DBU (15)	16.9	0.2	trace
9	LiOH·H ₂ O (105)		72	trace
10	NaH (35)		72	16 (1.1 : 1)
11	<i>t</i> -BuOK (2.0)		0.5	89 (1 : 1)

^a Pyridine was used as a solvent (0.02 M) at 50 °C.

2. 黄色色素の C10a 位立体異性体の熱力学的安定性

先の条件検討で、使用する塩基によって生成物の異性体比に違いが見られたため、異性体間の安定性の差を調べることにした。Gaussian 16 を用いて DFT 法 (B3LYP/6-311G*)により、黄色色素 **19** の C10a 位に関する異性体について最安定構造のエネルギーを計算した結果、 α 配置の水素をもつ異性体 **19a** の方が、 β 配置である **19b** と比べて 3.8 kcal/mol 熱力学的に安定な化合物であると示された (Figure 16)。実際、ジメチル化体 **31** に対して *n*-プロピルアミンやトリエチルアミンなどの塩基を作用させると、異

性体比は **31a:31b** = 3.5:1 に収束した。また、天然から単離した黄色色素 **19** の異性体比も **19a:19b**=3.6:1 であり、生体内でも α 体が安定に存在していることを確認した。

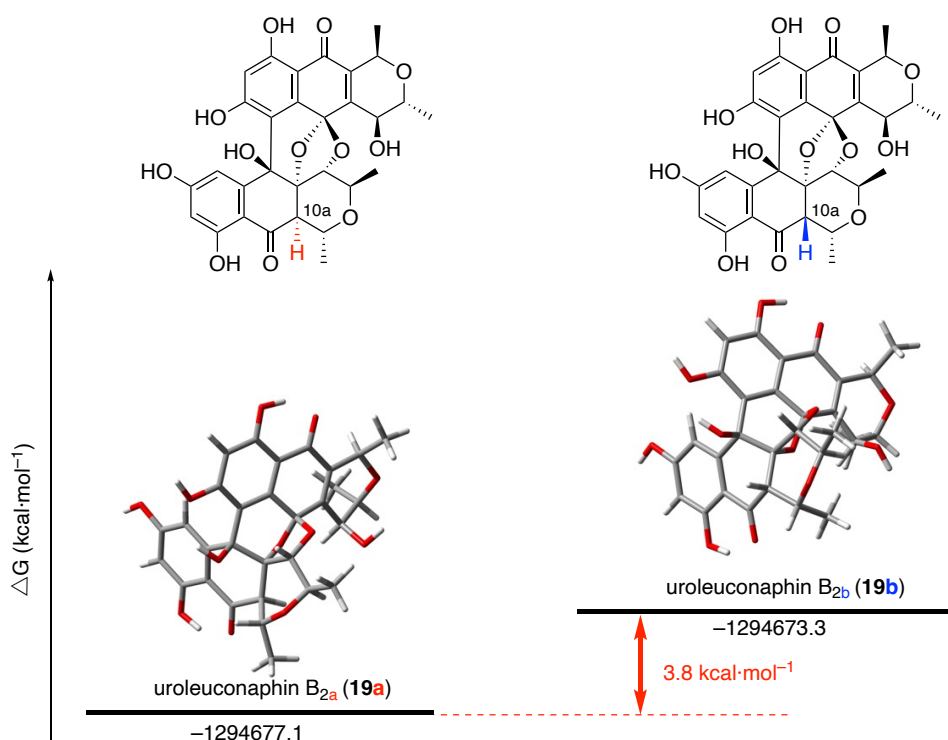


Figure 16. Optimized structure for uroleuconaphins B_{2a} (**19a**) and B_{2b} (**19b**).

3. 誘導体 **31b** の X 線結晶構造解析による黄色色素の立体構造の確認

黄色色素の再結晶を検討したところ、誘導体 **31b** についてはヘキサン/EtOAc 混合溶媒から単結晶を得ることができたので、X 線結晶構造解析により、その立体構造を詳細に確認した。得られた結晶は、単位格子あたり化合物 **31b** 二分子と再結晶溶媒に用いた酢酸エチル一分子で構成されていた (Figure 17-A)。Figure 17-B には **31b** 単分子の構造を示す。このものの立体構造は NMR のデータを全て支持していた。また、A で示したピラノース環はねじれ舟形配座をとっていた。これは、単量体間をつなぐアセタール構造によりピラノース環に歪みが生じたためと考えられる。

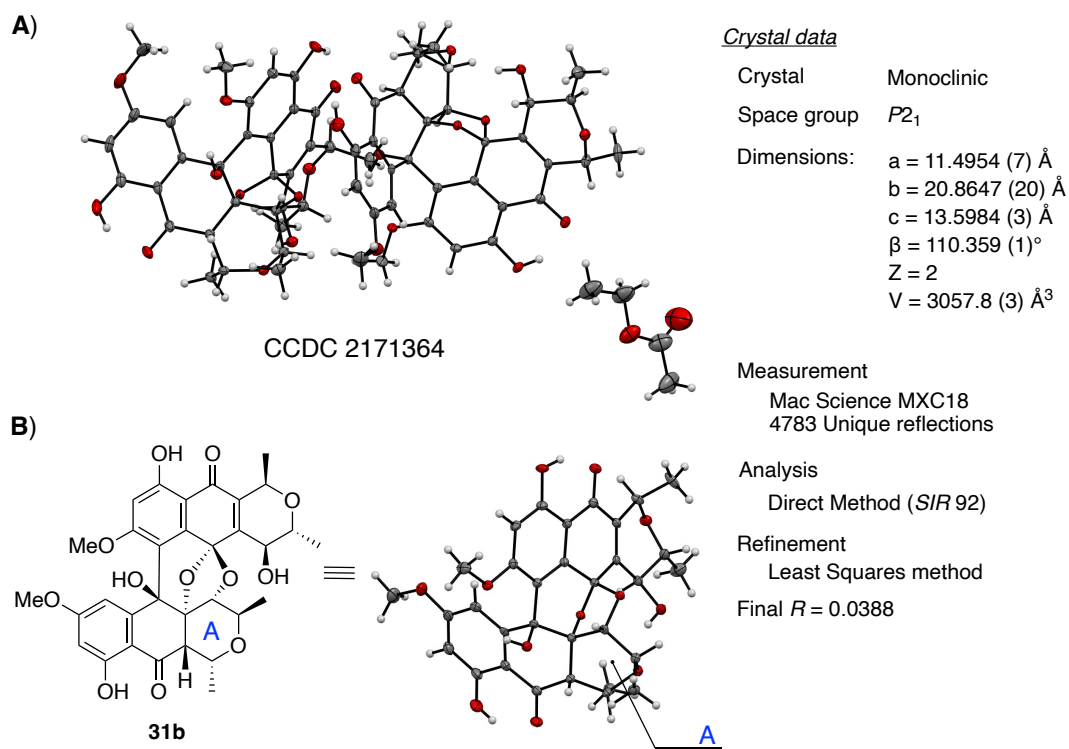


Figure 17. X-ray structure of **31b**.

4. Uroleuconaphin A₁ から uroleuconaphin A₂ への化学変換

続いて、赤色色素 **14** に対しても塩基の検討を行い、構造変換を試みた (Table 3). ピリジンをを用いた場合、ジメチル化体 **30** の収率は 20%であったが、*n*-プロピルアミンに変更すると、収率 97%に向上した (entries 1 and 2). これらはいずれも α 体が優位な異性体として得られた. 一方、先と同様に第三級アミンを用いると、異性体比は逆転し、**30b** の生成が優先した (entries 3 and 4). さらに、*t*-BuOK を用いることで、異性体 **30b** を収率良く得ることができた (**30a:30b** = 1:6.7, entry 5). ここまで述べてきたように、塩基を適切に用いることで赤色色素から黄色色素を効率的に得られるようになった.

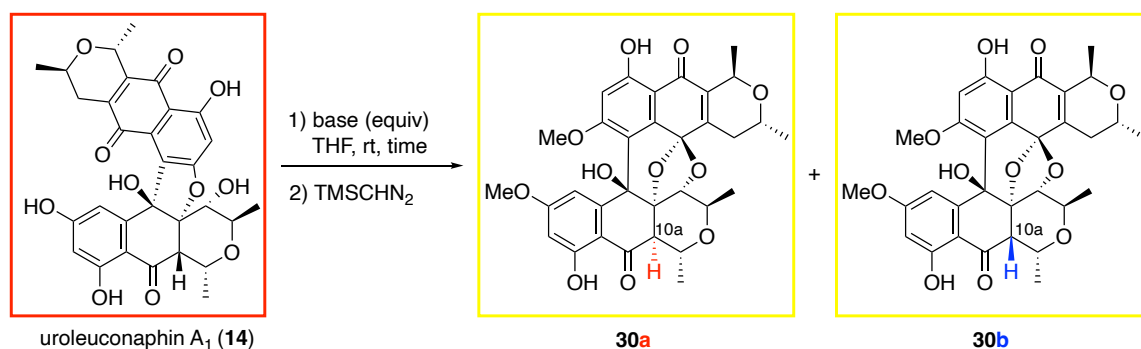


Table 3. Base promoted conversion of uroleuconaphin A₁ (**14**).

entry	base (equiv)	pK _{aH} (THF)	time (h)	yield (%) (30a:30b)
1 ^a	pyridine (excess)	5.5	18	20 (4.2:1)
2	<i>n</i> -PrNH ₂ (15)	13.8	0.5	97 (3.9:1)
3	Et ₃ N (15)	12.5	7	56 (1:6.3)
4	<i>n</i> -Bu ₃ N (15)	12.7	24	54 (1:2.7)
5	<i>t</i> -BuOK (2.0)		2	77 (1:6.7)

^a Pyridine was used as a solvent (0.02 M) at 50 °C.

先に述べたように、赤色色素から黄色色素への変換において、得られる黄色色素の C10a 位 α 体は熱力学的に安定な化合物であると考えられる。一方、嵩高い塩基を用いた反応では、C10a 位異性体として β 体が優位に得られる結果となった。この反応の最終段階であるエノールからのプロトン化の際、第三級アンモニウムが C11 位メチル基の立体障害を避けて β 面に位置することで、そちら側からしか水素化が起こらないと考えた (Scheme 1)。すなわち、 β 体が速度論的支配下での生成物ということになる。このことを確認するために、最も収率よく黄色色素が得られた、色素 **14** を用いた Table 3 entry 2 の条件をもとに、低温下での反応を検討した (Table 4)。反応温度を室温から下げていくに従って、徐々に β 体生成物 **30b** の比率は高くなった (entries 2 and 3)。この結果から、C10a 位 β 配置の水素をもつ異性体が速度論的支配下での化合物、 α 配置のものが熱力学的支配下での化合物であると確認できた。

低温下での反応の際 (Table 4)、収率は低下したが原料は回収されなかった。この原因として、反応の一部が中間体、すなわち、開環体のまま止まっているのではないかと

考察した (Figure 18). 塩基により色素 **14** から開環体が生成するものの、低温において、分子内アセタール化に続くオキシマイケル付加の進行が遅いからだと考えた。ただし、反応後の生成物は、色素 **18** と分解物のみであり、反応中間体と思われる化合物は得られなかった。開環体そのものの単離は困難であろうと考え、低温下に塩基を作用させた後、精製することなく同一系内で単離可能な化合物へ誘導できないか検討した (Table 5).

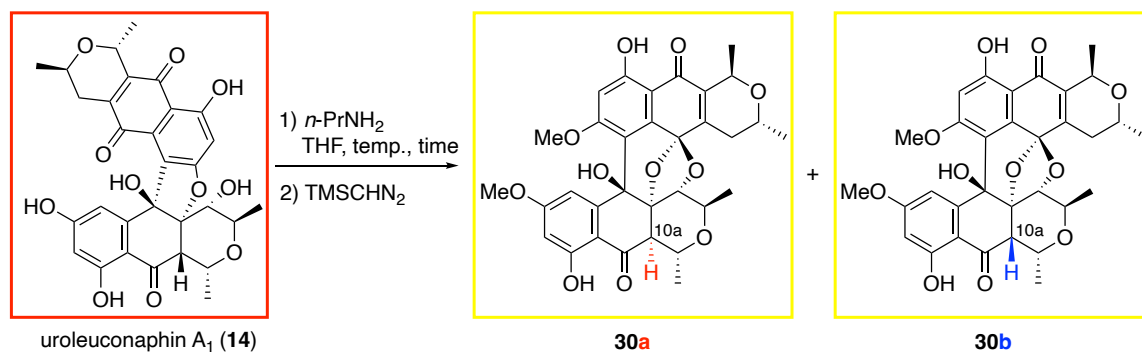


Table 4. Screening of temperature.

entry	temp. (°C)	time (h)	yield (%) (30a:30b)
1	rt	0.5	97 (3.9:1)
2	0	1	69 (3.1:1)
3	-20	1	52 (1:1.4)

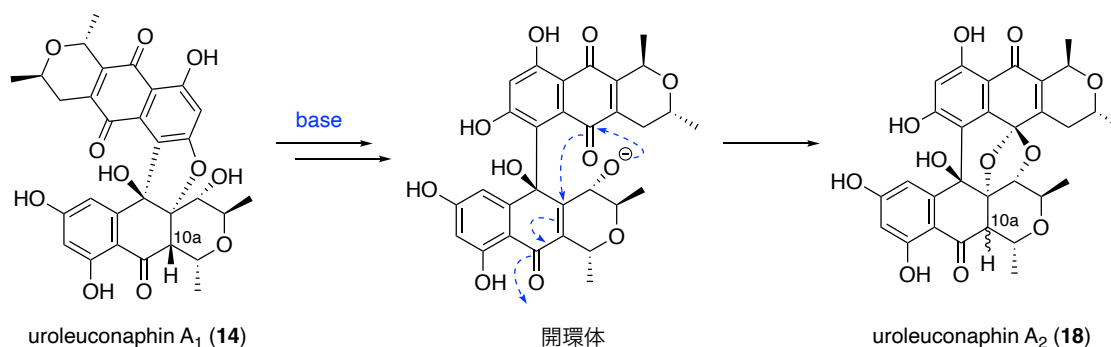


Figure 18. Proposed reaction intermediate.

色素 **14** に対して THF 中, $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ で塩基を加え, TLC で原料の消失を確認後, 過剰量の MOMCl や MeI, メーヤワイン試薬 ($\text{Me}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$) を添加した. しかし, いずれの場合も黄色色素 **18** やその保護体が得られるのみで, 反応中間体由来のものは得られなかった (entries 1–4). この結果から, 開環体は生成後, 速やかに分子内アセタール化または分解反応が進行すると考えられる. 現在のところ, 反応中間体に相当する化合物は得られていない.

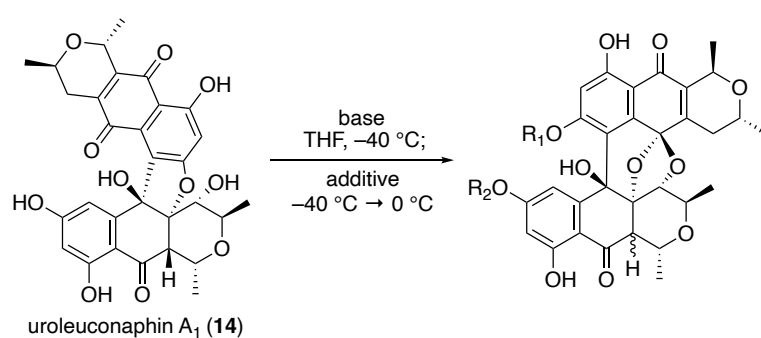


Table 5. Derivatization of the reaction intermediate.

entry	base	additive	result		
			R ₁	R ₂	yield (%)
1	<i>n</i> -PrNH ₂	MOMCl	MOM	H	25
			MOM	MOM	22
2	<i>n</i> -PrNH ₂	MeI	H	H	< 50
3	<i>n</i> -PrNH ₂	NaH, Me ₃ O ⁺ BF ₄ ⁻	H	H	75
4	<i>t</i> -BuOK	NaH, Me ₃ O ⁺ BF ₄ ⁻	complex mixture		

第四節 黄色色素 uroleuconaphin B₂ の逆反応

本節では、黄色色素の精製過程で見られる赤色色素への逆反応の詳細を調べた結果について述べる。精製過程において、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーにより逆反応が起こることを確認しているため、黄色色素 **19** にシリカゲルを作用させて赤色色素 **15** への変換反応を試みた。まず、色素 **19** の C10a 位異性体比が異なるサンプルを調製し、それぞれをシリカゲルに吸着させた*。このものを室温下、MeOH 中に懸濁させ、赤色色素 **15** の生成率および色素 **19** の C10a 位に関する異性体比の変化を ¹H-NMR にて確認した (Table 6)。異性体 **19a** の割合が多いサンプルから始めた場合 (column I), 48 時間後の色素 **15** の生成率はわずか 9%であった。一方、異性体 **19b** の割合を多くすると (column II), その生成率は 33%になった。この結果から、C10a 位水素が β 配置である **19b** の方が、赤色色素への逆反応が進行しやすいことがわかった。

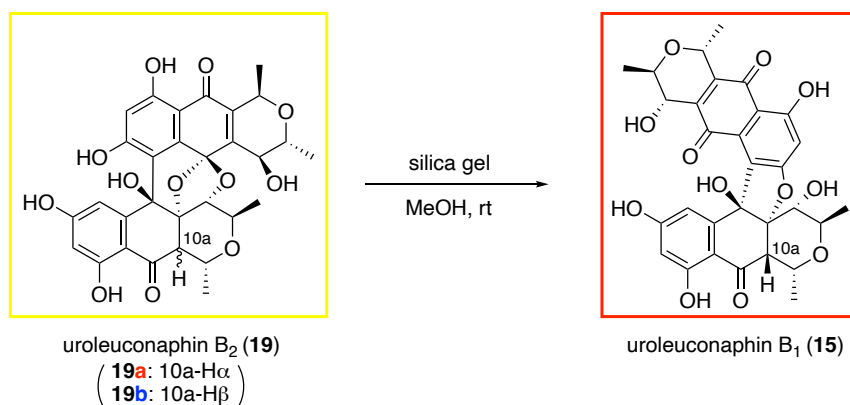


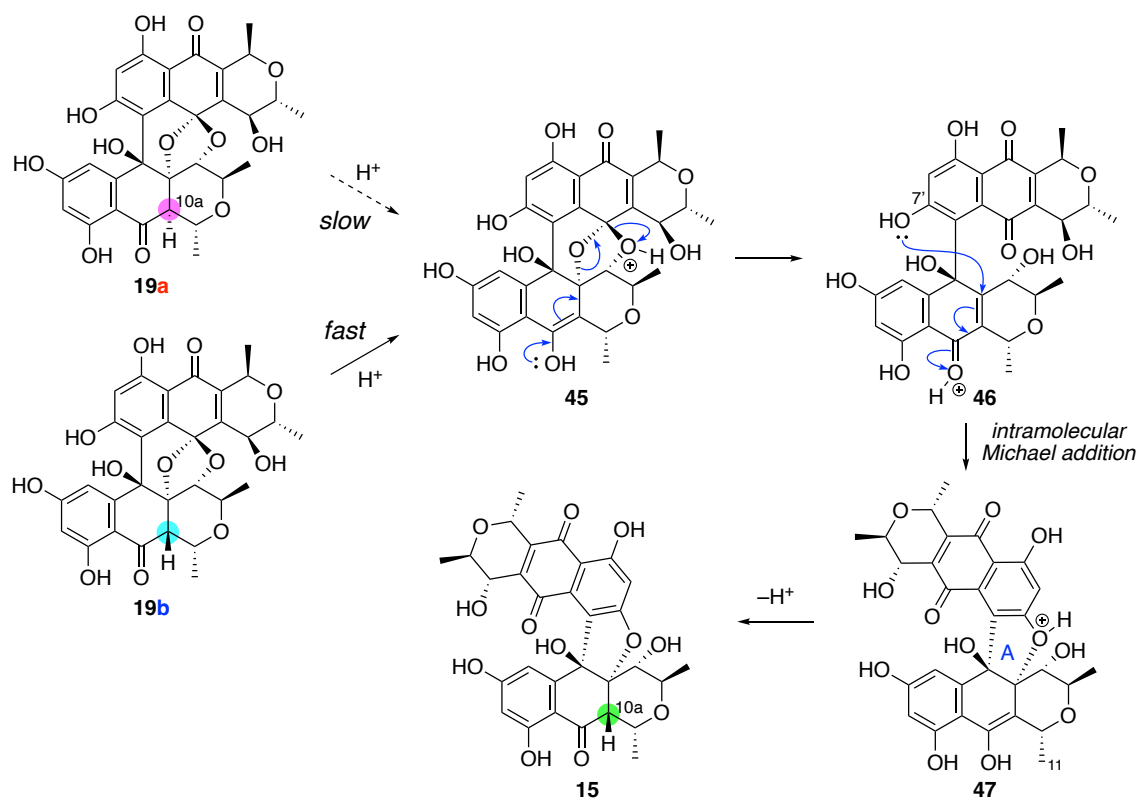
Table 6. Silica gel-promoted isomerization of uroleuconaphin B₂ (**19**).

	column I			column II	
time	19:15	19a:19b	time	19:15	19a:19b
10 min	> 99:1	78:22	10 min	> 99:1	20:80
12 h	94:6	77:23	12 h	84:16	29:71
24 h	94:6	80:20	24 h	70:30	43:57
48 h	91:9	84:16	48 h	67:33	43:57

The results were determined by ¹H-NMR (acetone-d₆).

* **19** を少量の EtOAc に溶解後、シリカゲル (54 g/mmol) を加え、エバポレーターおよび真空ポンプにて溶媒留去したものをを用いた。

逆反応の推定機構を Scheme 5 に示す。まず、酸によるエノール化の後、アセタールが開裂し、開環体 **46** が生じる。このとき、先の実験結果から異性体 **19a** よりも **19b** の方が速やかにエノール化するはずである。その後、C7'位フェノールからエノンへの分子内マイケル付加が進行し、脱プロトン化と互変異性を経て色素 **15** が生成すると考えた。なお、反応により得られた色素 **15** の C10a 位立体化学は、 β 体のみであった。中間体 **47** の C10a 位の α 面は、**A** で示した単量体をつなぐジヒドロフラン環や隣接する C11 位メチル基が存在しており、立体的に混み合った環境であるため、 β 面からのプロトン化が優先されたと考えている (Scheme 5)。なお、天然から得られる色素 **15** も β 体のみが得られる。



Scheme 5. Plausible mechanism for the reverse conversion of uroleuconaphin B₂ (**19**).

本反応においてシリカゲルは、酸として作用していると考えた。そこで、シリカゲル以外の酸でも同様に逆反応が進行するかを確かめるため、色素 **19** から **15** への変換を検討した (Table 7)。固体酸触媒として酸性アルミナ、モンモリロナイト K10、アンバーライト IR-120B を用いて反応を行ったが、いずれの場合も室温では逆反応はみられな

かった。反応温度を 50 °C に上げると、わずかに色素 **15** の生成を確認したものの、高極性の分解物が多量に生じた (entries 1–3)。プロトン酸としてパラトルエンスルホン酸、ピリジニウム、酢酸、トリフルオロ酢酸を用いても、同様の結果になった (entries 4–6)。また、パラトルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ のような強酸を作用させた場合、室温でも基質が分解した (entries 7–9)。この結果から、シリカゲルが最も効率的に赤色色素への変換を促進することがわかった。シリカゲルの表面に存在する多数の水酸基が色素 **19** のカルボニル基と水素結合を形成することで、逆反応が促進されているのではないかと考えている。

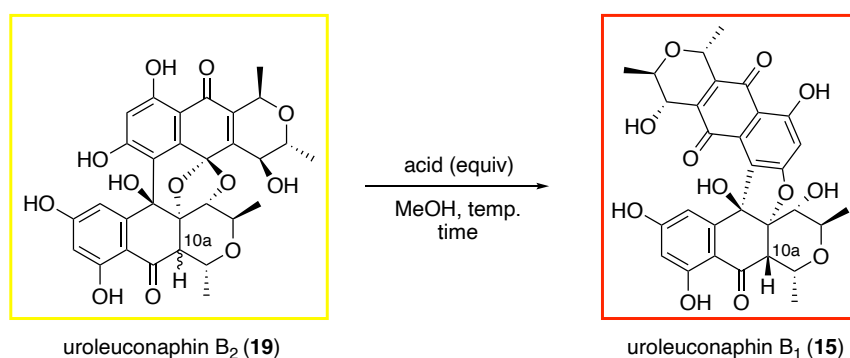


Table 7. Acid-promoted isomerization of uroleuconaphin B₂ (**19**).

entry	acid (equiv)	temp. (°C)	time (h)	result
1	alumina (pH 4.5) ^a	50	24	complex mixture
2	montmorillonite K10 ^a	50	24	complex mixture
3	amberlite IR-120B ^a	50	24	complex mixture
4	PPTS (30)	50	48	complex mixture
5	AcOH (30)	50	48	complex mixture
6	TFA (30)	50	48	complex mixture
7	TsOH·H ₂ O (30)	rt	48	decomposition
8	TfOH (30)	rt	48	decomposition
9	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (30)	rt	48	decomposition

^a 12 g/mmol of solid acid was used.

第五節 黄色色素の絶対立体配置の決定

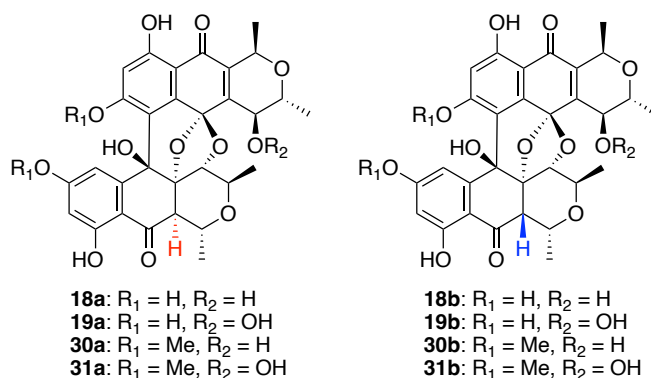


Figure 19. Absolute configuration of **18**, **19**, **30**, and **31**

絶対立体配置が既知である赤色色素の化学変換により黄色色素の誘導体 **30**, **31** が得られたので、その絶対立体配置は決定できる。そこで本節では、化学変換により得た **30**, **31** とアブラムシから得られる天然物を誘導化したものの比旋光度および CD スペクトルを比較することで、単離段階では未決定であった天然物の絶対立体配置を明らかにした。なお、赤色色素の化学変換により得られたジメチル化体 **30**, **31** を *conversion* と表し、天然物 **18**, **19** に対して、TMS ジアゾメタンを作用させて、化合物 **30**, **31** へ導いたものを *natural* と表記した。

Table 8 に比旋光度の測定結果をまとめた。比旋光度の絶対値とその符号は、それぞれよい一致を示した。さらに、これら化合物の CD スペクトルも一致した。一例として、Figure 20 に化合物 **30a** の CD スペクトルを示す。これらの結果から、それぞれの化合物は同一の絶対立体配置をもつと結論づけ、天然の黄色色素 **18**, **19** の立体配置を Figure 19 に示すように決定した。

Table 8. Optical rotations of compounds **30a**, **30b**, **31a** and **31b**.

compound		$[\alpha]_D$	temp. (°C)	c (g / dL) ^a
30a	conversion	+36.9	23	0.105
	natural	+36.8	23	0.105
30b	conversion	+32.3	23	0.120
	natural	+32.2	23	0.153
31a	conversion	+32.8	23	0.110
	natural	+32.1	23	0.100
31b	conversion	+34.9	23	0.111
	natural	+34.7	24	0.123

^a CHCl₃ was used for solvent.

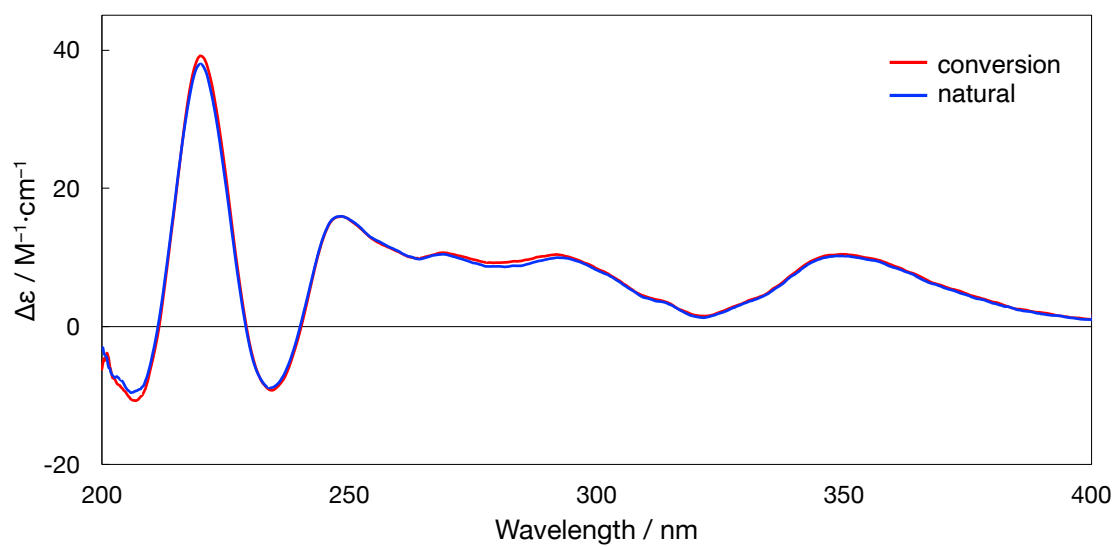
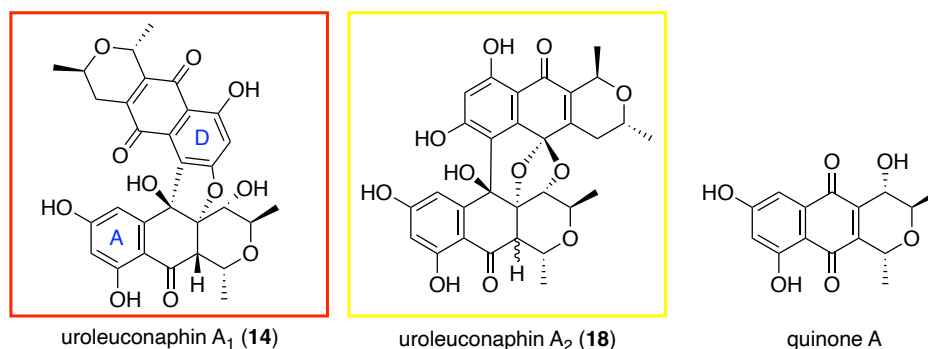


Figure 20. CD spectra of **30a** (2×10^{-5} M, MeOH).

第六節 黄色色素の光物性および生物活性

1. 光物性

Figure 21 に色素 **14**, **18** および単量体である quinone A の紫外可視吸収スペクトルを示した。これらの可視部吸収スペクトルに注目すると、赤色色素 **14** は 498 nm に極大吸収ピークを有し、quinone A と比較すると長波長側へのシフトが認められた。これは、色素 **14** の構造中において、**A** と **D** で示した芳香環の間に空間を介した π 共役が存在するためではないかと考えている²⁴⁾。一方、黄色色素 **18** は quinone A よりも短波長シフトした 379 nm に吸収ピークを示した。これは、色素 **18** の単量体間をつなぐアセタール構造によりナフトキノンの共役系が短縮したためと考えられる。このように、同じ単量体からなる二量体化合物であっても、その結合様式の違いにより色調は大きく異なる。



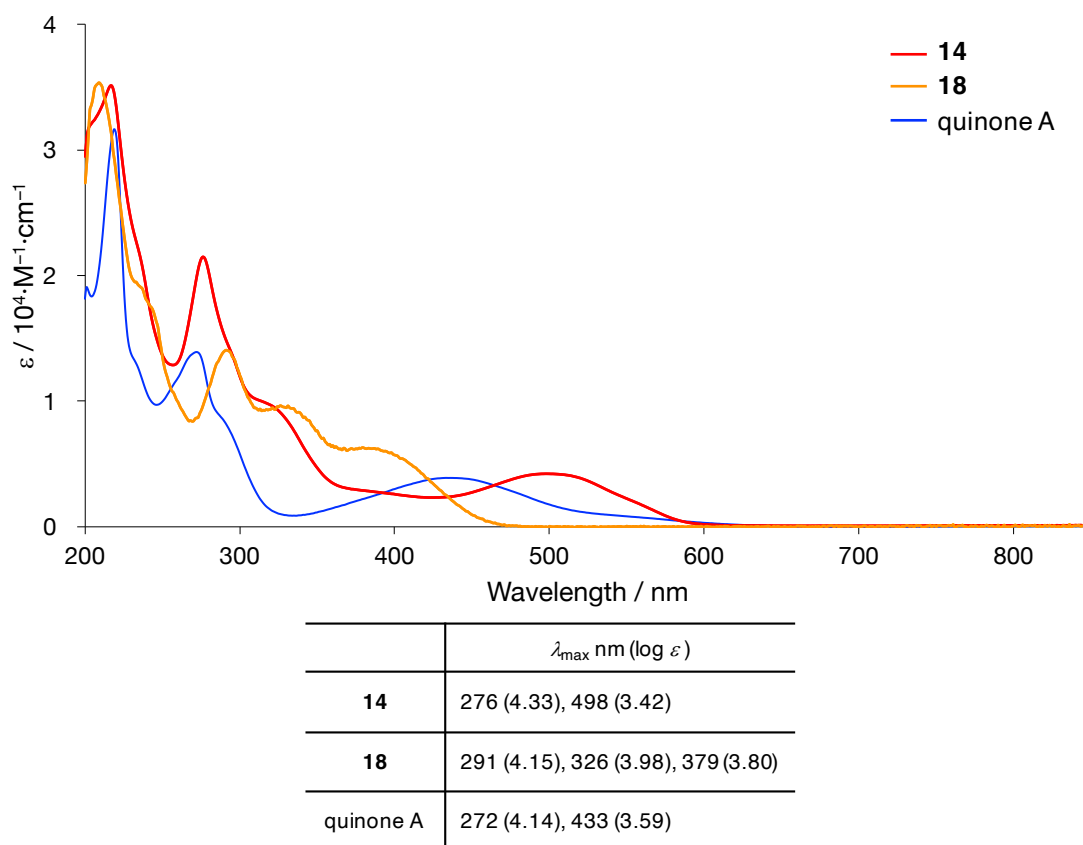


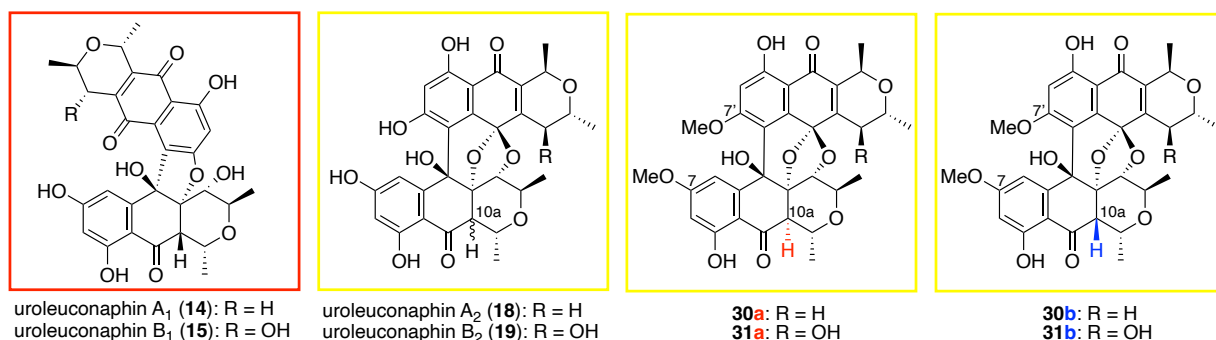
Figure 21. UV-Vis spectra of **14**, **18** and quinone A (2×10^{-5} M, MeOH).

2. 生物活性

序論で紹介したように、ピラノナフトキノン二量体天然物には抗菌活性や抗腫瘍活性など、ヒトにとって有用となりうる活性を示すものがある。また、アブラムシがもつポリケタイド系色素でも、抗菌活性や細胞毒性を示すものが見出されているため、本章で得られた一連の色素化合物の生物活性についても興味をもたれる。そこで、まずはこれら色素の抗菌活性試験を行なった (Figure 22)。いずれの化合物もグラム陽性菌に対して抗菌活性を示した。特に化合物 **31** は黄色ブドウ球菌に比較的強い活性を示し、その MIC は 3.13 mg/mL であった。また化合物 **30** の抗酸菌 *M. smegmatis* に対する活性は、C10a 位異性体間で大きく異なり、その立体化学が活性に影響を与えることが確認できた。

なお、抗菌活性試験は、本学生薬学教室の米山達朗先生に依頼した。また抗菌活性試験には、黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus* NBRC100910)、メチシリン耐性黄色ブ

ドウ球菌 [Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* subsp. *aureus* derived from ATCC 33592 (MRSA)], 枯草菌 (*Bacillus subtilis* NBRC13719), 抗酸菌 (*Mycobacterium smegmatis* NBRC13167), 緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa* NBRC106052), 大腸菌 (*Escherichia coli* NBRC102203), 肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae* NBRC3512)を YP 液体培地で培養したものを検定菌として用いた。



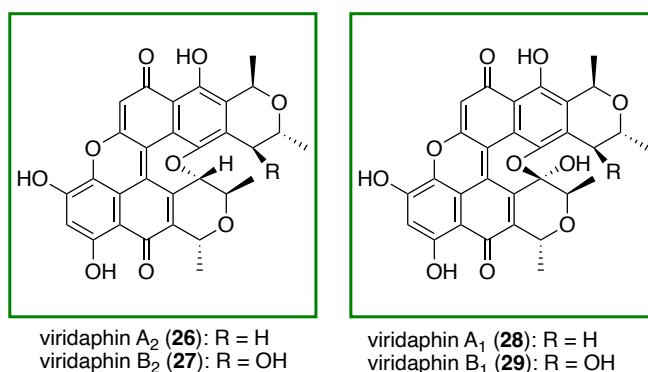
	MIC (μg/mL) ^{a, b}						
	Gram-positive bacteria				Gram-negative bacteria		
	<i>S. aureus</i>	MRSA	<i>B. subtilis</i>	<i>M. smegmatis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>
14	12.5	12.5	—	100	—	—	—
15	12.5	25	25	—	—	—	—
18	12.5	25	—	50	—	—	—
19	12.5	12.5	12.5	—	—	—	—
30a	25	25	—	25	—	—	—
30b	25	25	—	1.56	—	—	—
31a	3.13	6.25	12.5	25	—	—	—
31b	3.13	6.25	12.5	50	—	—	—
ampicillin	0.16	200	0.16	256	128	128	128

^a The microdilution method. ^b No activity was observed at 100 μg/mL in blank section.

Figure 22. Antibacterial activity of aphid pigments.

第三章 赤色色素 uroleuconaphin 類から緑色色素 viridaphin 類への変換

第一節 序説



Viridaphin 類は、当研究室の堀川らによりソラマメヒゲナガアブラムシから単離、構造決定されたポリケタイド系配糖体色素化合物のアグリコンである¹⁵⁾。これらは、天然有機化合物としては珍しく、金属を含まない緑色色素であり、ピラノナフトキノンを基本骨格とする二量体化合物である。その構造を注視すると、赤色色素 uroleuconaphin 類と同じ単量体が、二つの異なったエーテル環により連結した特異な構造であることがわかる。このことから、異なる種のアブラムシがもつ色素同士であるものの、単量体間の結合の組み換えにより、赤色色素から緑色色素への変換も可能と考えた。すなわち、黄色色素への変換と同様、赤色色素 **14** の C4a 位エーテル結合の切断による開環体の生成と、続く二箇所での結合形成および二度の脱水により、緑色色素 viridaphin A₂ (**26**) が得られると想定した (Figure 23).

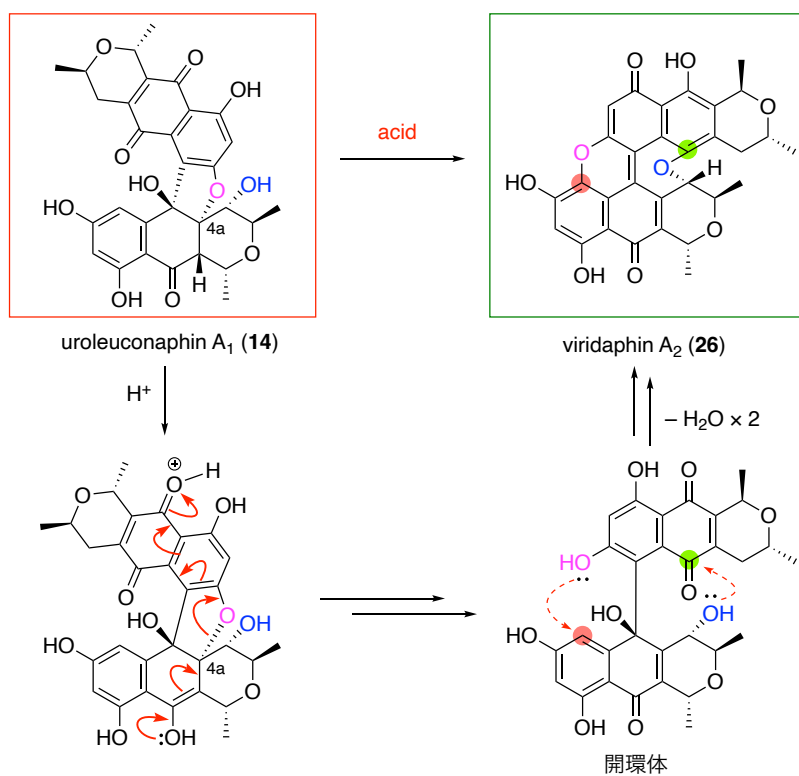


Figure 23. Working hypothesis for the conversion of uroleuconaphin A₁ (**14**).

第二節 酸性条件での uroleuconaphin A₁ および B₁ の化学変換

1. 無水条件での反応

先に述べたように、viridaphin 類への変換には脱水反応を必要とするため、酸性条件での反応を検討することにした。赤色色素 **14** に対する酸の検討結果を Table 9 に示す。色素 **14** に対して CHCl₃/トルエン=1/1 の混合溶媒中、過剰量のトリフルオロ酢酸を加えて加熱したところ、目的の緑色色素 **26** が得られた (entry 1)。低収率ではあるものの、結合の切断と再形成による赤色色素から緑色色素の変換に成功した。このとき、ほとんどが原料のまま回収されたため、より酸性度の高いスルホン酸を用いて反応を行った。カンファースルホン酸を用いた場合、収率に大きな変化はみられなかったが、メタンスルホン酸を用いると収率は向上した (entries 2 and 3)。パラトルエンスルホン酸を作用させたところ、収率 30%で目的物 **26** が得られ、このときも目的物以外は原料が回収されるのみであった (entry 4)。そこで、さらなる収率向上を期待して、より酸性度の高いトリフルオロメタンスルホン酸を試したが、基質が分解してしまい、収率、回収率ともに低下する結果となった (entry 5)。硫酸や塩酸も試したが、効率向上には至らなかった (entries 6 and 7)。さらに、他の芳香族スルホン酸も種々検討したが、いずれの場合も収率は改善しなかった (entries 8–13)。そこで、パラトルエンスルホン酸を用いることとし、反応温度や試薬の当量も検討したが、収率は向上しなかった。反応時間を延長しても改善されなかったことから、entry 4 の条件で反応を行った後、回収した原料を再利用し、同じ反応を三度繰り返した。最終的に、目的物 **26** の合計収率 60%を達成できた。このように、当初考えていた赤色色素 **14** から緑色色素 **26** への化学変換を達成した。なお、脱水剤として MS4A や MgSO₄、シリカゲルを用いた反応も行ったが、いずれの場合も緑色色素 **26** は得られなかった。

一方、赤色色素 **15** に対しても酸性条件での反応を種々検討したが、いずれの条件でも複雑な混合物を与えるのみで、想定される viridaphin B₂ (**27**)は得られなかった。この結果に対する明確な理由は不明だが、色素 **15** は **14** よりも酸化度が高く、C4'位に水酸基をもつことから、酸性条件にこの水酸基が脱離して、生じたカルボカチオン中間体が反応を複雑化しているものと考えている (Figure 24)。

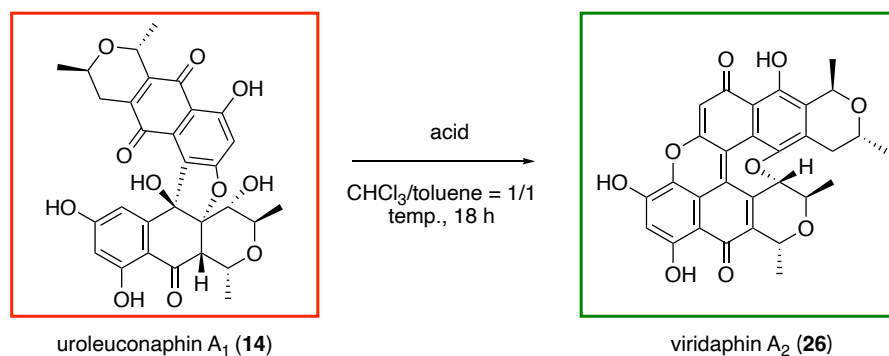
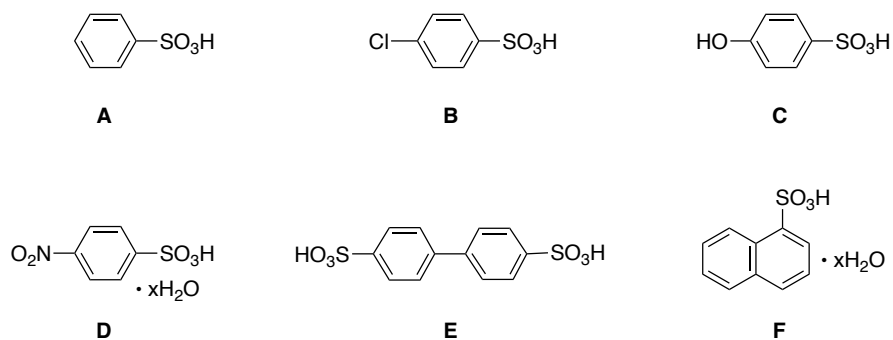


Table 9. Acid promoted conversion of uroleuconaphin A₁ (**14**).

entry	acid (equiv)	temp. (°C)	yield (%)	recovery (%)
1	TFA (26)	100	5	95
2	CSA (16)	100	7	70
3	MsOH (5)	80	22	29
4	TsOH·H ₂ O (2)	100	30 (60) ^a	67
5	TfOH (2)	80	18	0
6	H ₂ SO ₄ (4)	80	< 15	0
7	6 M HCl (20)	80	0	> 95
8	A (2)	100	20	50
9	B (2)	100	22	55
10	C (2)	100	trace	< 60
11	D (2)	100	17	12
12	E (2)	100	trace	< 45
13	F (2)	100	13	42

^a Combined yield of **26** by recycling starting material (three cycles).



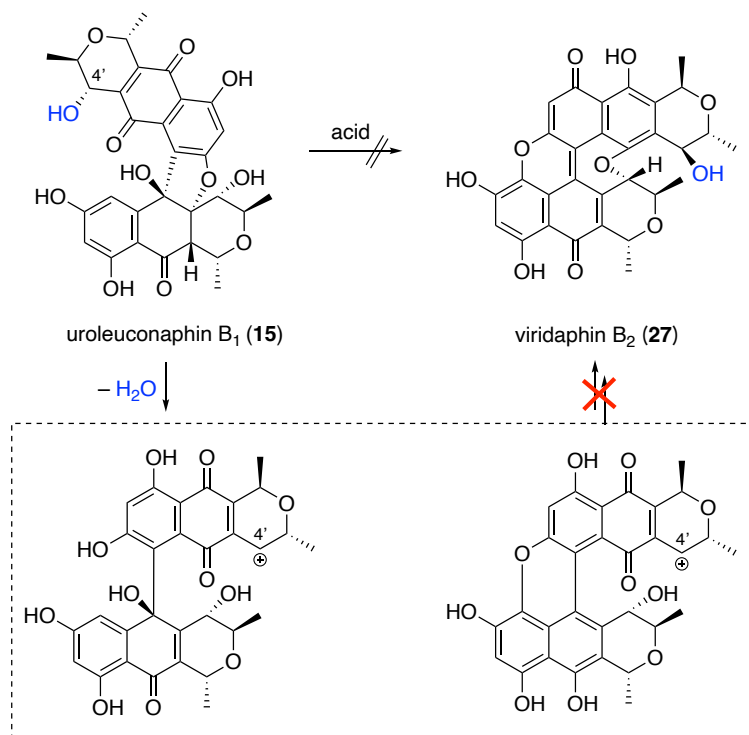


Figure 24. Hypothesis for the conversion of uroleuconaphin B₁ (**15**).

本反応により得られた緑色色素 **26** の絶対配置が、天然物から誘導したものと同一であることを確認するため、その比旋光度を比較した。天然物から糖を切り出して誘導した色素 **26** の比旋光度が+2956 (*c* 0.015, MeOH)であるのに対し、化学変換により得た化合物 **26** の比旋光度は+2805 (*c* 0.018, MeOH)であった。その絶対値には 150 程度の差があり、天然物より低い値を示した。そこで、反応により得られた色素 **26** を詳細に解析したところ、逆相 HPLC 分析で、天然物にはみられない副生成物が微量混ざっていることが判明した (COSMOSIL 5C18-MS-II, 4.6 × 250 mm, MeCN/H₂O/TFA = 75/25/0.1, 1.0 mL/min, 680 nm)。その HPLC チャートを Figure 25 に示した。色素 **26** (*t_R* = 17.9 min) よりも保持時間の短いピーク **26'** (*t_R* = 11.9 min) が、わずかに観測された。**26'** の生成量は反応条件によって変化したがる、その詳細については後述する。

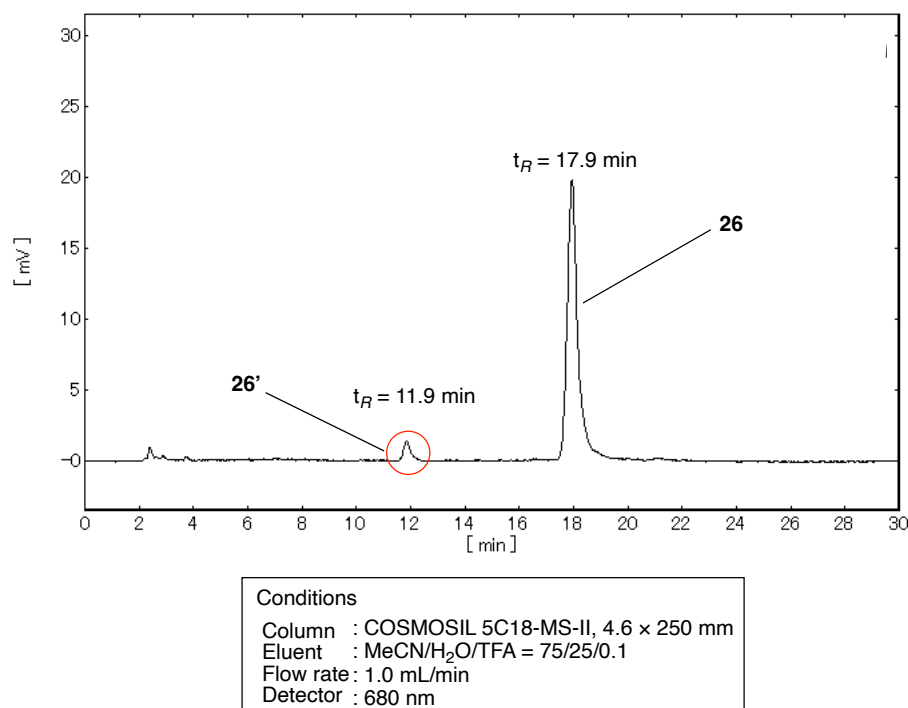


Figure 25. Reversed-phase HPLC trace.

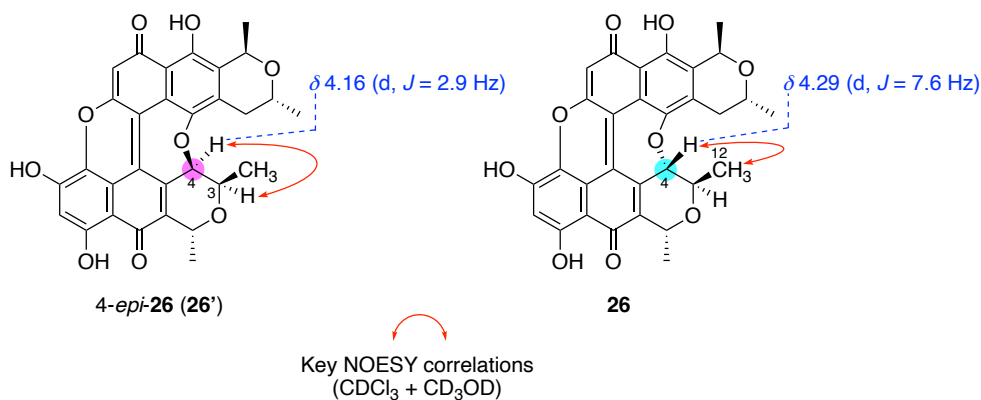


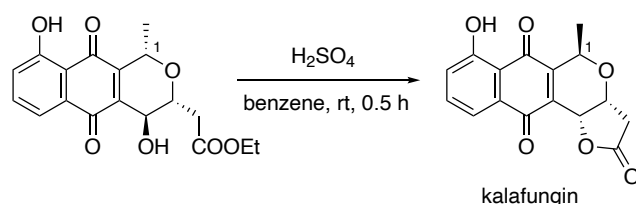
Figure 26. Key NOESY correlations of **26** and 4-*epi*-**26**.

26'の構造を確認するために逆相 HPLC を用いて分取した (COSMOSIL 5C18-MS-II, 20 × 250 mm, MeCN/H₂O/TFA = 75/25/0.1, 8.0 mL/min, 680 nm). 得られた **26** と **26'** の NMR の C4 位水素のカップリング定数 (*J* 値) と NOESY 相関について詳細に解析した. 色素 **26** は, C4 位水素と C12 位水素に NOESY 相関が観測され, C4 位水素の *J* 値が, 7.6 Hz であることから, C4 位立体化学を β 配置と結論づけた. 一方, 化合物 **26'** は, C4 位水

素と C3 位水素に NOESY 相関が観測され、C4 位水素の J 値が、2.9 Hz であることから、このものの C4 位立体化学は α 配置と決定した。これらのことより、色素 **26'** の構造を C4 位エピマー (**4-epi-26**) であると決定した (Figure 26).

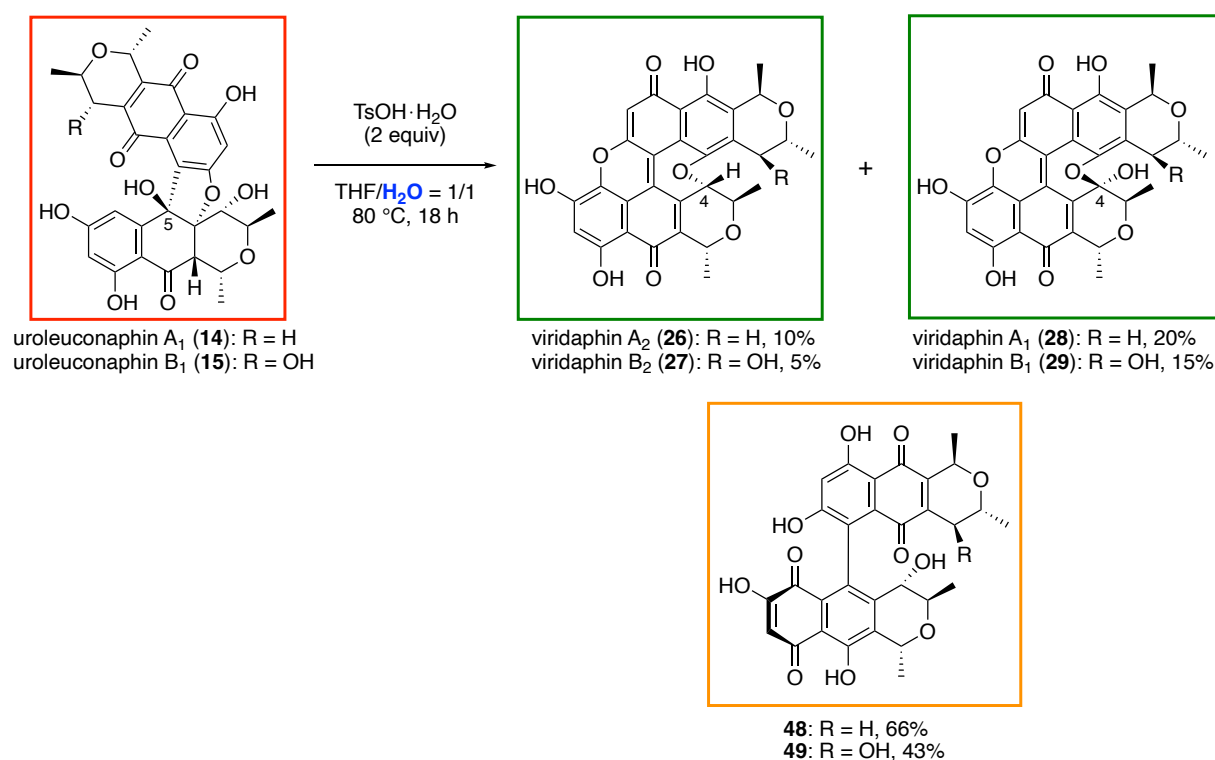
色素 **26** の C4 位はエノンカルボニルの γ 位であることから、エノール化を經由してエピメリ化することは、十分に考えられる。実際、ピラノナフトキノンの合成で、エノンの γ 位の立体を酸性条件下でエピメリ化させる手段が用いられている^{*,25)}。なお、**4-epi-26** を分離後の色素 **26** の比旋光度は +2898 (c 0.015, MeOH) になった。化合物 **4-epi-26** の比旋光度が -1546 (c 0.013, MeOH) であったことから、変換反応の生成物に **4-epi-26** が微量混入していたことが、比旋光度の低下した要因であると確認できた。また、その推定生成機構については後述する。

* 1985 年に竜田らは、過剰量の硫酸を用いる酸性条件下、C1 位をエピメリ化させることで、天然物 kalafungin の全合成を達成している^{25b)}。



2. 含水条件での反応

赤色色素 **14** から緑色色素 **26** への変換に成功したものの、予期せぬ副生成物 *4-epi-26* が生成したため、反応の再検討を行った。種々条件を検討したところ、含水溶媒を用いた反応では無水条件の時とは結果が大きく異なった (Scheme 6)。すなわち、色素 **14** に対して、THF/H₂O=1/1 の混合溶媒中、パラトルエンスルホン酸を加えて加熱したところ、色素 **26** に加え、その C4 位が酸化された緑色色素 viridaphin A₁ (**28**) が収率 20% で得られた。さらに、オレンジ色をしたビスナフトキノン **48** が副生し、その収率は 66% であった。続いて、赤色色素 **15** に対しても同様の条件で反応を行ったところ、対応する緑色色素 viridaphin B₂ (**27**) および viridaphin B₁ (**29**) を、低収率ながらそれぞれ得ることができた。これにより、緑色色素 viridaphin 類全四種を得ることに成功した。



Scheme 6. Acid-promoted conversion in aqueous media.

なお、この条件下には *4-epi-26* が生成していないことを HPLC により確認した (Figure 27)。明確な理由は不明だが、水の存在によりエピメリ化は抑制される結果となった。

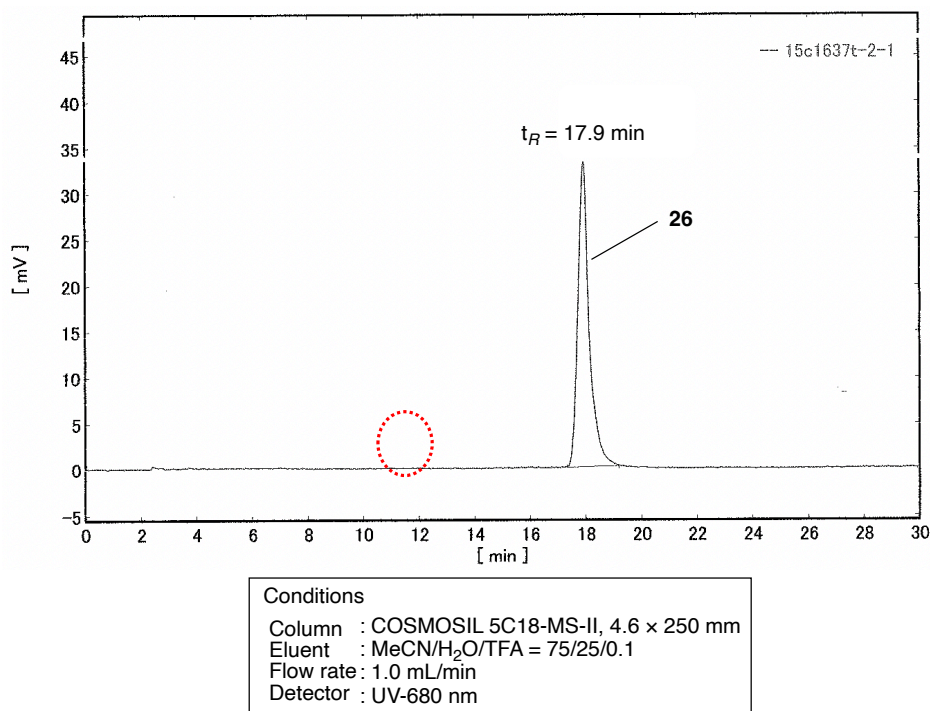


Figure 27. Reversed-phase HPLC of **26** obtained under aqueous conditions.

本反応での水の影響を確認するため、溶媒の再検討を行った (Table 10). *4-epi-26* が生成しなかった THF/H₂O=1/1 の混合溶媒の THF をエチレングリコールに変更した. 水との 1/1 混合系では, わずかに *4-epi-26* が生成したものの, 全体の収率は向上した (entry 2). 水の割合を下げた 8/1 混合溶媒系にすると, 収率はわずかに向上したものの *4-epi-26* の生成量は増加した (entry 3). また, エチレングリコール単独で反応した結果, その生成比は逆転し, *4-epi-26* が主生成物となった (entry 4). 先の Table 9 で示した無水条件下, トルエン/CHCl₃ 混合溶媒系を用いた場合とも生成比 (**26**:*4-epi-26* = 98:2) が異なる結果となった. このように, 反応系中の水が *4-epi-26* の生成を抑制していることが確認できたが, その詳細な役割については不明である.

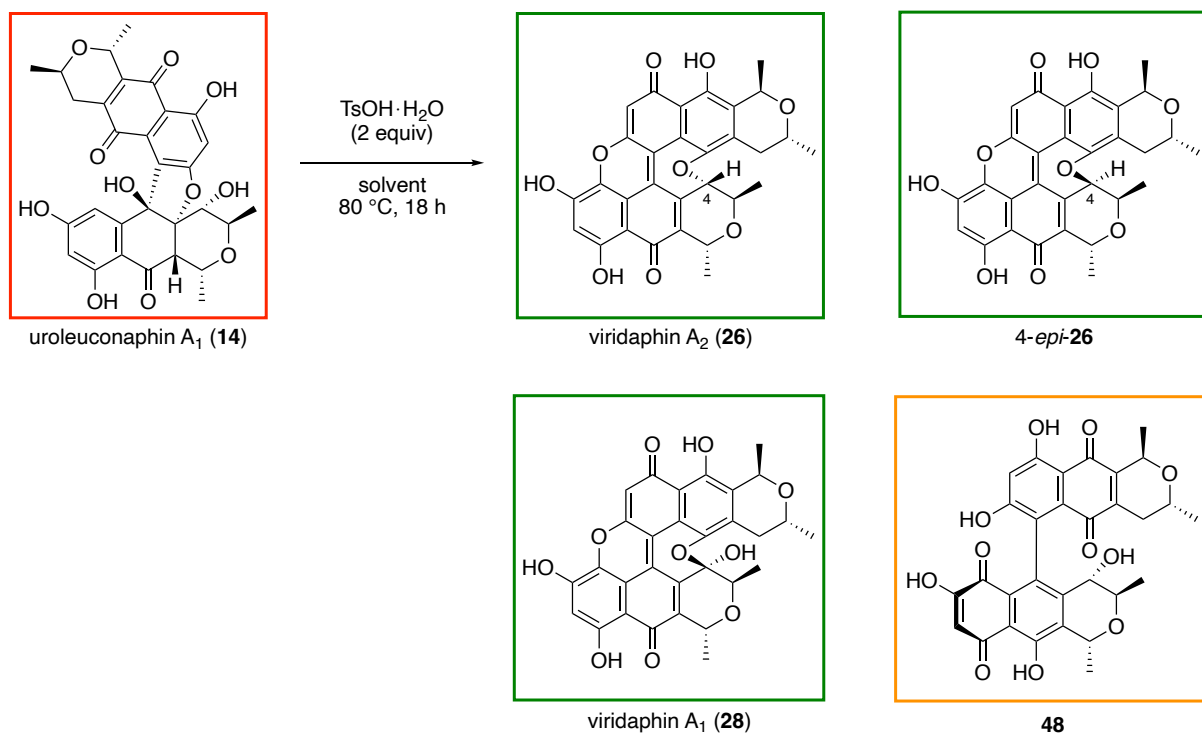


Table 10. Screening of solvents

entry	solvent	result (%)		
		26 (26 :4- <i>epi</i> - 26) ^a	28	48
1	THF/H ₂ O = 1/1	10 (100:0)	20	66
2	HOCH ₂ CH ₂ OH/H ₂ O = 1/1	32 (98:2)	trace	43
3	HOCH ₂ CH ₂ OH/H ₂ O = 8/1	36 (75:25)	0	33
4	HOCH ₂ CH ₂ OH	14 (32:68)	0	0

^a Determined by HPLC

3. 化合物 **48** の絶対立体配置の決定

一方、軸不斉をもつ化合物であるビスナフトキノン **48** の生成とその構造にも興味もたれる。赤色色素 **14** の絶対立体配置は既知であるため、化合物 **48** の中心不斉の立体化学は明らかである。一方、軸不斉に関する立体配置を NOESY および ROESY 測定²⁶⁾で確定できなかったため、X 線結晶構造解析により決定することにした。まず、化合物 **48** の C7 位と C7'位フェノールをそれぞれ MOM 基で保護して化合物 **50** へ導き、酢酸エチルから再結晶

することにより、オレンジ色の針状結晶を得ることができた。その単結晶 X 線結晶構造解析を行うことで、軸不斉に関する立体化学を *R* 配置と決定した (Figure 28)。これは、原料である赤色色素 **14** の C5 位の中心不斉がビスナフトキノン **48** の軸不斉へと転写されたことを示している。すなわち、色素 **14** の C4a 位エーテル結合の切断後、両ピラノナフトキノン間の C-C 結合は回転することなく、化合物 **48** が生じたことがわかった (Figure 29)。

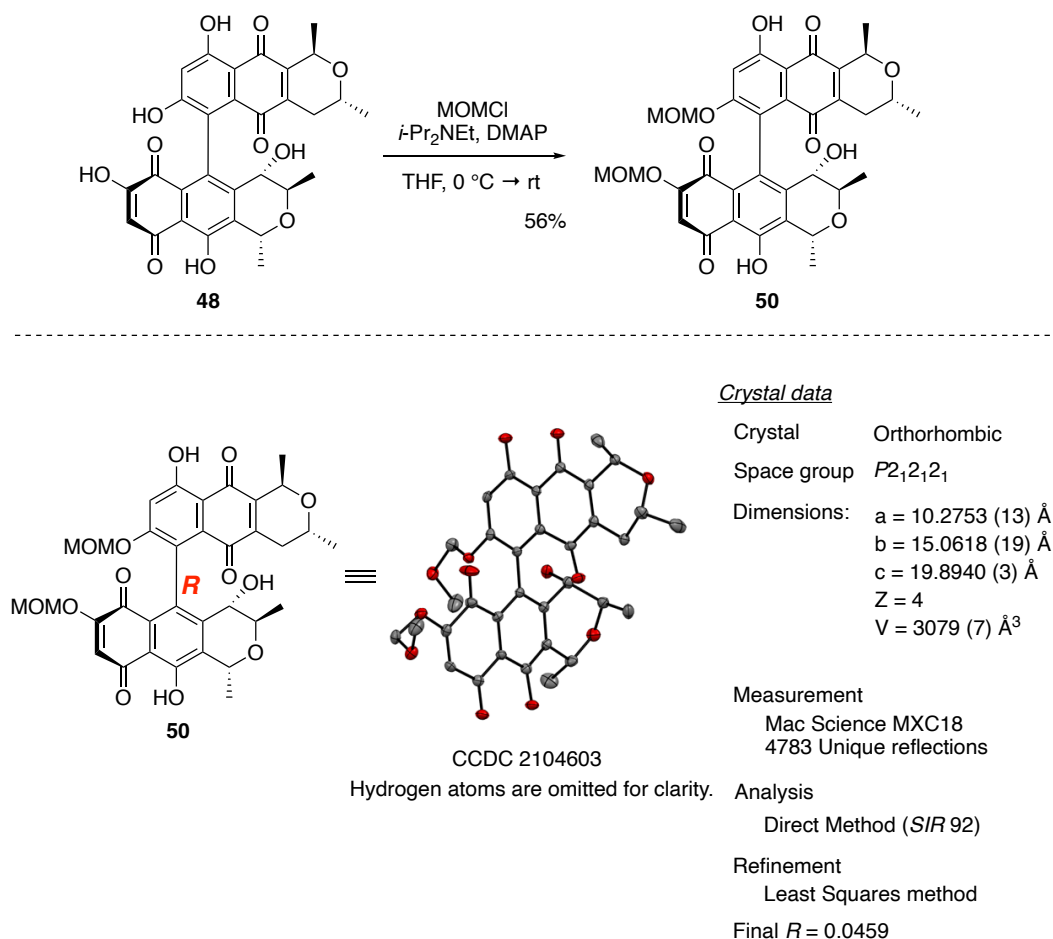


Figure 28. Preparation of **50** and its X-ray structure.

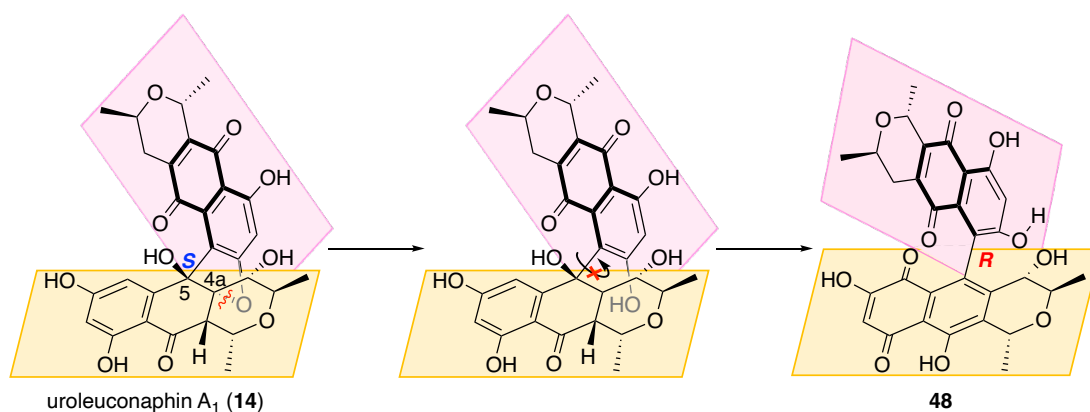
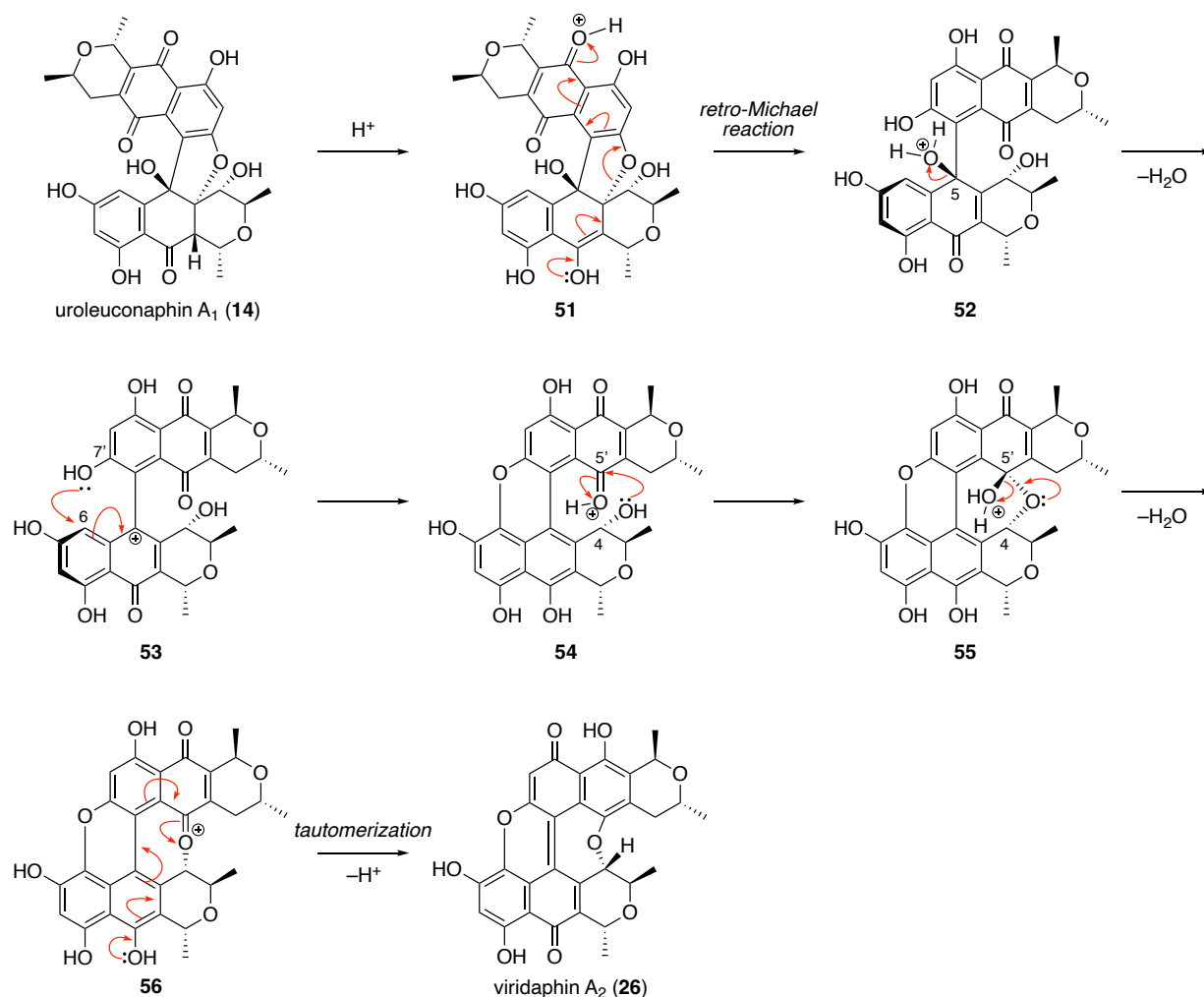


Figure 29. Central-to-axial chirality transfer.

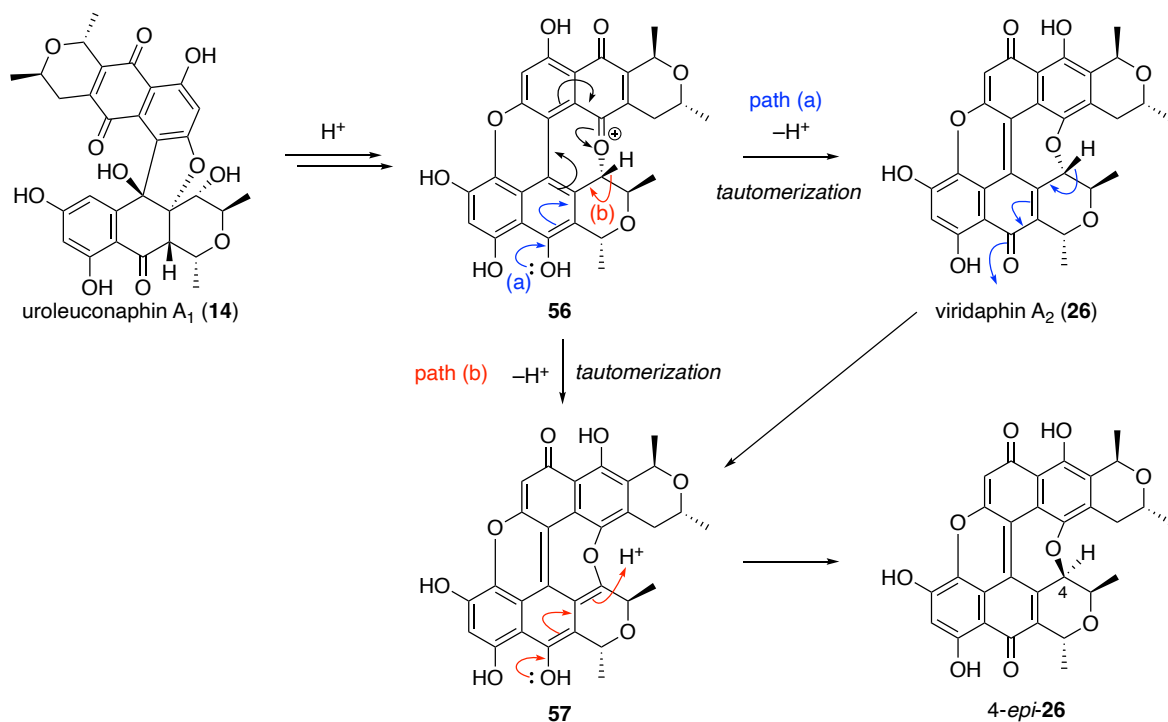
第三節 反応機構に関する考察

前節で緑色色素への化学変換に成功したので、その反応機構について以下に考察する。まず、酸性条件下で色素 **14** のケト-エノール互変異性に続く逆マイケル反応により開環体 **52** が生じる。続いて、C5 位水酸基がプロトン化され脱水し、生じたカルボカチオンの β 位 (C6 位) へ C7' 位フェノールが分子内求核置換することで、六員環エーテルが形成する。次に化合物 **54** の C4 位アルコールが C5' 位カルボニル炭素を求核攻撃し、ヘミアセタール **55** が生じた後、脱水と互変異性を経て緑色色素 **26** が生成したと考えた (Scheme 7)。



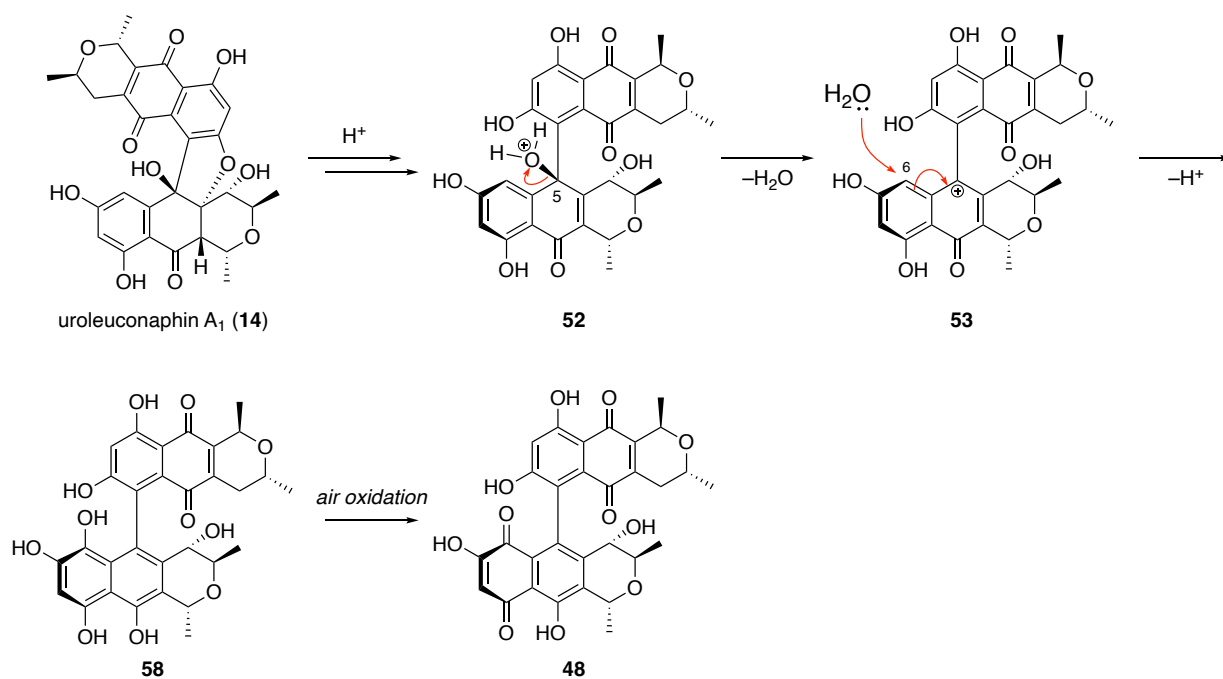
Scheme 7. Proposed mechanism for the chemical conversion of uroleuconaphin A₁ (**14**).

次に、色素 **26** への変換の際、わずかに生成した *4-epi-26* の推定生成機構を Scheme 8 に示す。中間体 **56** の互変異性により生じた色素 **26** の C4 位がエピメリ化して **57** へと至る機構 [path (a)]と、**56** の C4 位水素を含む互変異性から直接中間体 **57** が生じる機構 [path (b)]の二つを考えている。



Scheme 8. Proposed mechanism for the formation of *4-epi-26*.

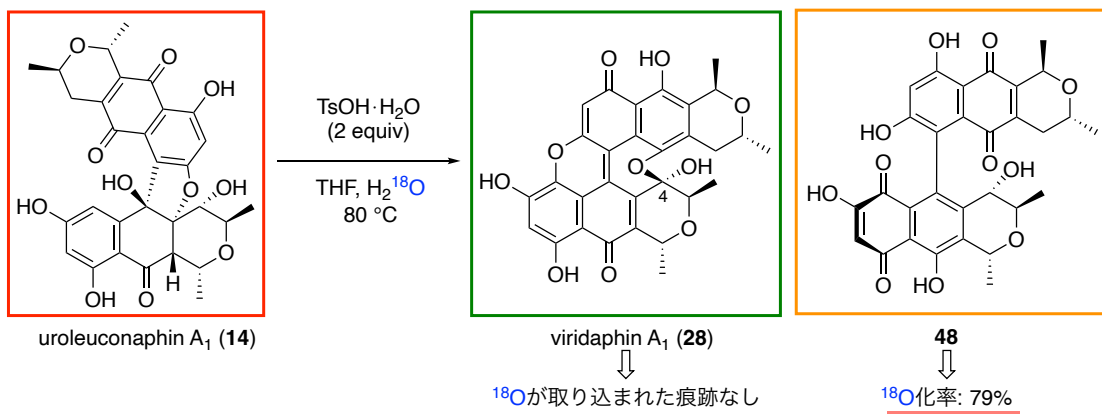
一方、含水溶媒中の反応で得られたビスナフトキノン **48** は、カルボカチオン中間体 **53** に対して水が C6 位に求核置換することでヒドロキノン **58** となり、続く空気酸化を経て生成したと考えた (Scheme 9)。また、含水中で得られた緑色色素 **28** は、Scheme 7 に示した反応中間体のいずれかに反応溶媒の水が求核置換することで、生成したものと考えた。



Scheme 9. Proposed mechanism for the formation of **48**.

そこで、化合物 **28** と **48** に導入された酸素が水由来であることを確認するために、重酸素水*を用いた標識実験を行った。すなわち、色素 **14** を THF に溶かした後、重酸素水を添加して反応を行った。まず、ビスナフトキノン **48** についてマススペクトルを解析したところ、重酸素が取り込まれたものに相当するマスピークが見られた (Figure 30)。そこで、重酸素の導入位置を特定するために、得られた **48** の ¹³C-NMR を解析した (Figure 31)²⁷⁾。重酸素を取り込んでいない **48** のスペクトルと比較して、C7 位と C9 位のピークに変化がみられたが、新たに酸素が導入したと思われる C6 位のピークには明確な変化がみられなかった。そのため、C6 位酸素が溶媒中の水由来であるかの確定には至っていない。なお、C7 位および C9 位酸素の重水素置換は、重酸素水のマイケル付加反応を介して生じたと考えている (Scheme 10)。

* Merck 社製、同位体純度 97 atom% ¹⁸O のものを使用した。



< Mass spectrum of **48** >

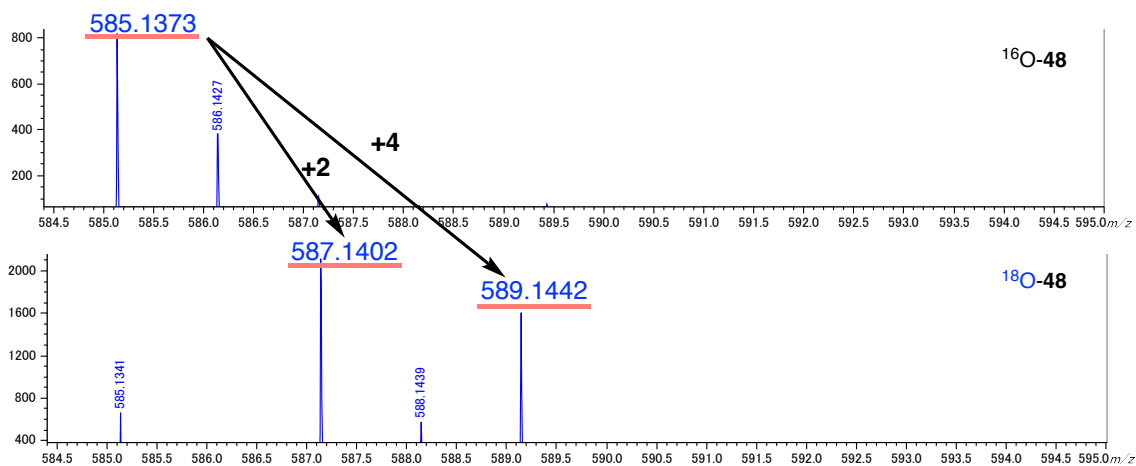


Figure 30. Acid-promoted conversion of uroleuconaphin A₁ (**14**) with water-¹⁸O.

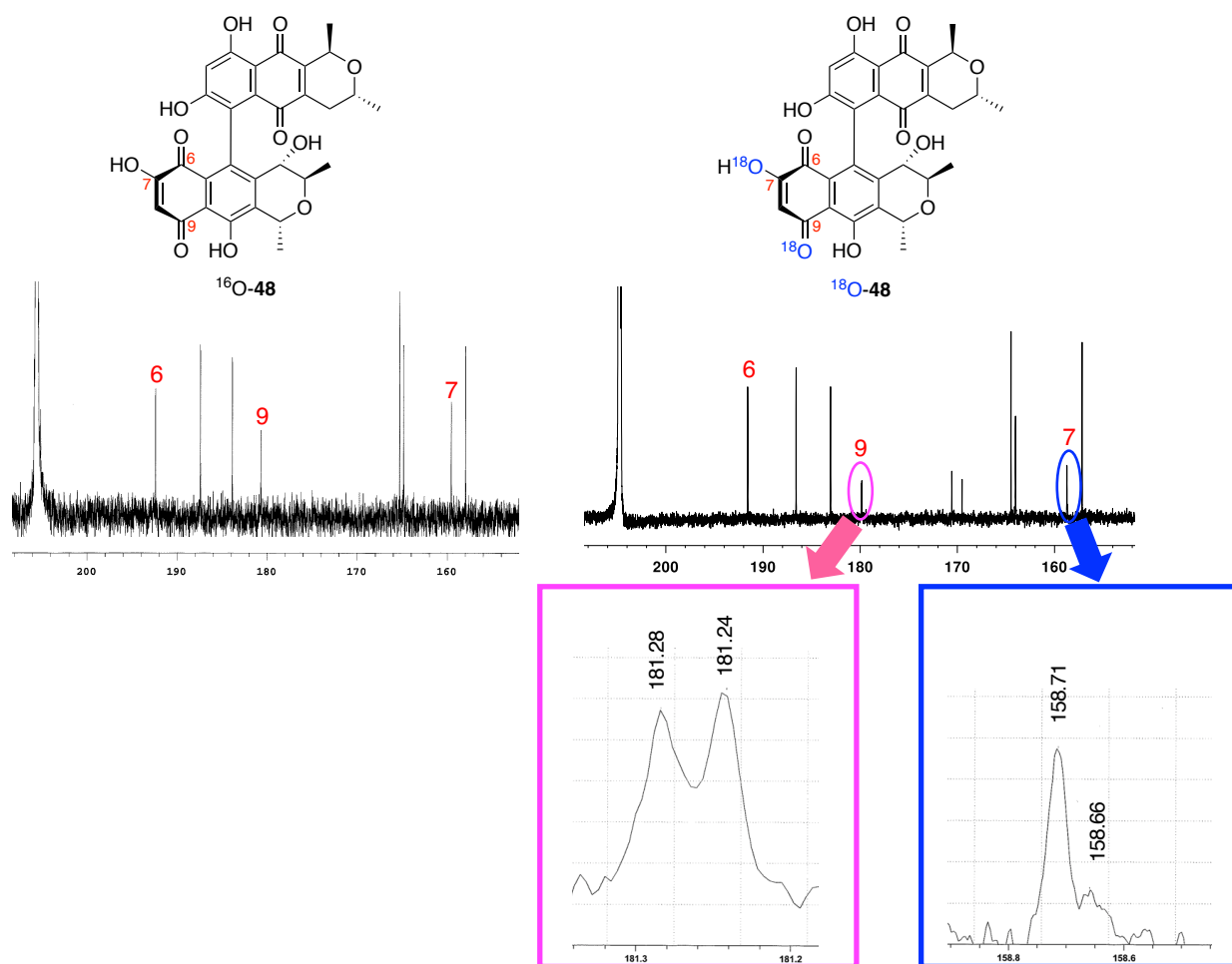
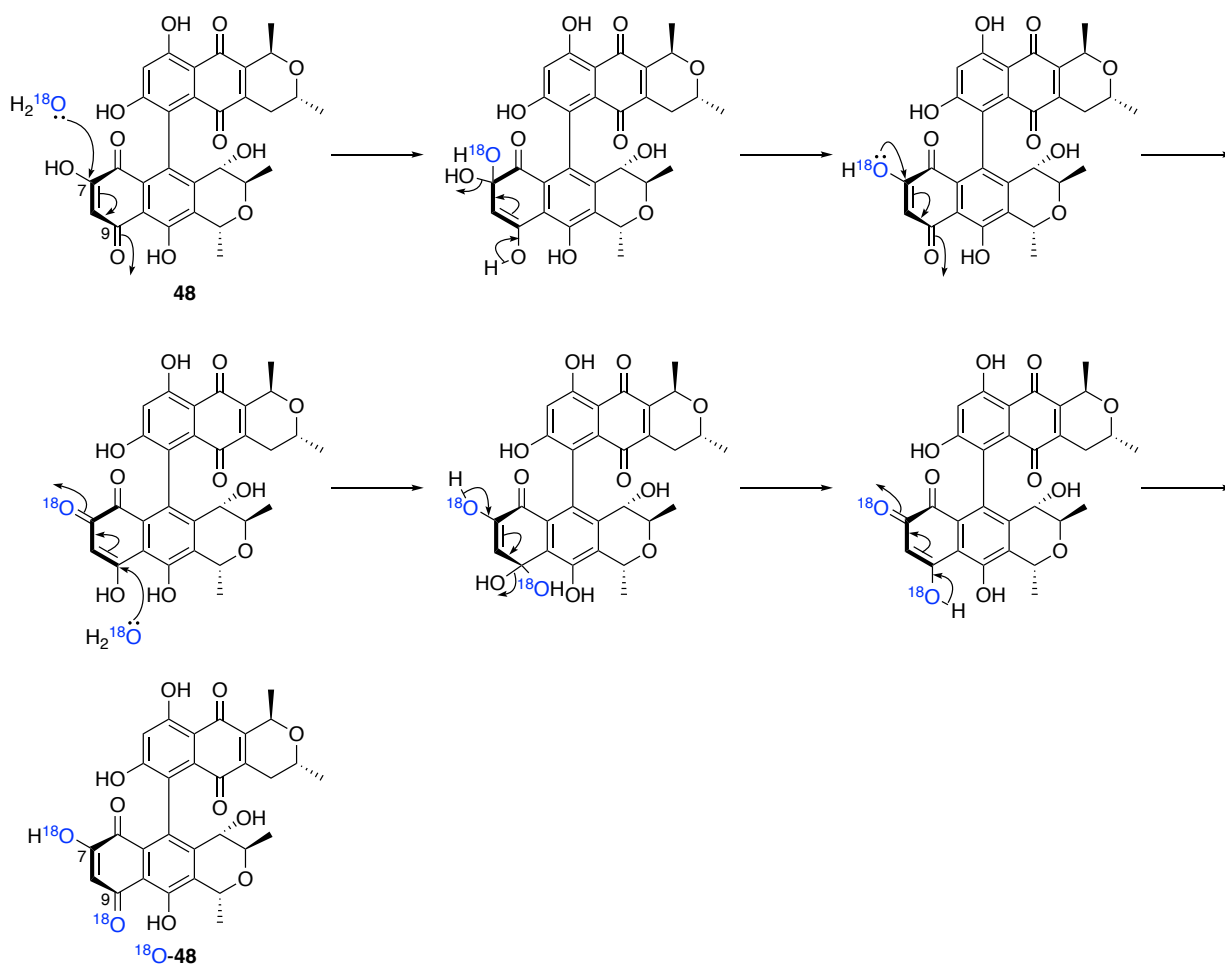
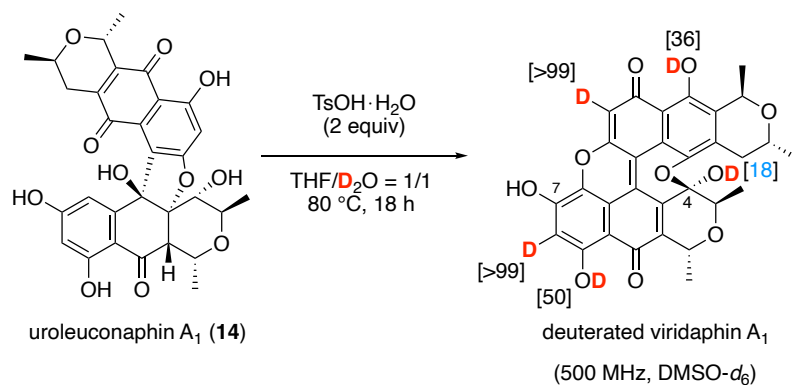


Figure 31. ^{13}C -NMR spectrum of **48** in acetone- d_6 .



Scheme 10. ^{18}O -substitution at C7 and C9 of **48**.

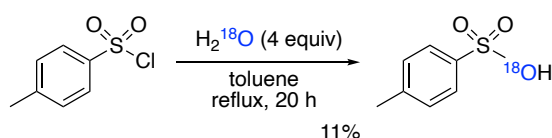
一方、色素 **28** では重酸素を取り込んだマスピークは確認できなかった。そこで、重水を用いることにし、THF/ D_2O 混合溶媒で、同様に反応を行った。生じた **28** の ^1H -NMR を解析したところ、芳香族プロトンは完全に重水素置換されていたが、新たに導入された C4 位水酸基プロトンの重水素化率は 18%と低いものであった (Scheme 11)²⁸。



Scheme 11. Acid-promoted conversion of uroleuconaphin A₁ (**14**) with deuterated water.

これまでの結果から、C4 位水酸基の由来は水以外の可能性も否定できない。そこで試薬由来の可能性を検討する目的で、重酸素置換したパラトルエンスルホン酸*を用いて反応を行った²⁹⁾。しかし、生成物のマススペクトルから重酸素の取り込みは確認できなかった。そこで、溶媒中の溶存酸素の影響を考え、アルゴンバブリングした溶媒を用いて同様に反応を行ったが、化合物 **28**, **48** はともに生成した。続いて、空気中の酸素の影響を考え、重酸素**を用いた反応も行った。アルゴンバブリングにより十分に脱気した溶媒を用いて、アルゴン気流下で加熱を行った後、室温、重酸素気流下で 30 分程度反応溶液を攪拌した。しかし、生成した化合物 **28**, **48** ともに重酸素の取り込みはみられなかった。今のところ、化合物 **28** と **48** に導入された酸素源の特定には至っていない。

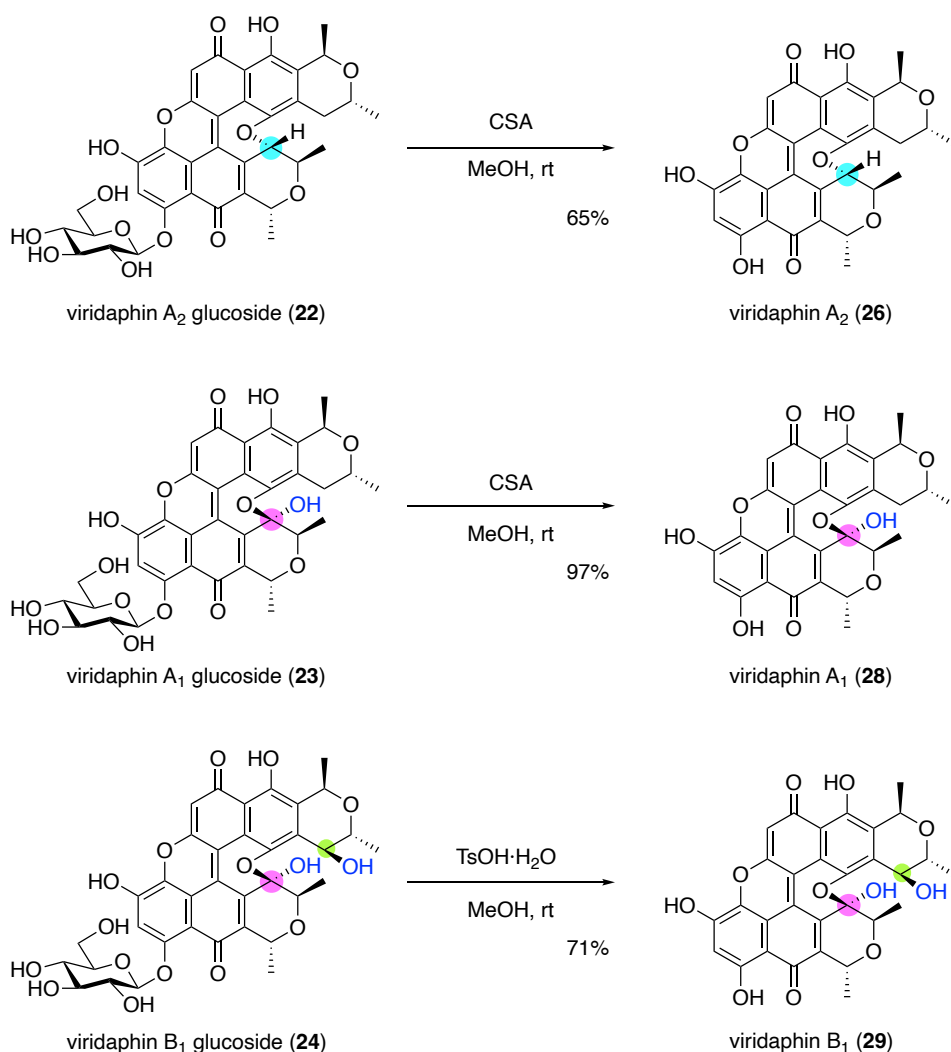
* 重酸素置換したパラトルエンスルホン酸は、文献の方法を参考に以下の手順で調製した^{29a)}。塩化パラトルエンスルホニル (0.5 g, 2.6 mmol) をトルエン (5 mL) に溶解後、重酸素水 (210 μ L, 10.4 mmol) を加え、20 時間加熱還流した。反応液を室温に冷却後、生じた白色結晶性の沈殿をろ別した。得られた固体をジクロロメタンで洗浄後、風乾し、重酸素置換したパラトルエンスルホン酸を収率 11% (48.6 mg) で得た。



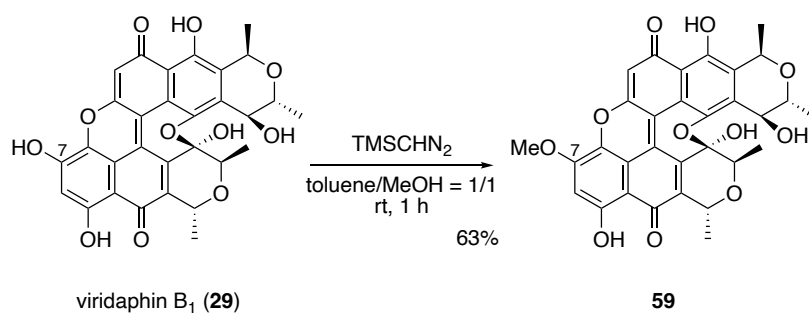
** 四国大陽日酸社製、同位体純度 98 atom% ¹⁸O のものを使用した。

第四節 緑色色素の絶対立体配置の決定

絶対立体配置の明らかな赤色色素から緑色色素を得ることに成功したので、天然物の緑色色素とスペクトルデータを比較して、単離段階では不明であった絶対立体配置を決定した。なお、赤色色素の化学変換により得た緑色色素を **conversion** と表記し、天然から誘導したものは **natural** と表す。アブラムシから得られる緑色色素は配糖体であるため、Scheme 12 に示すようにアグリコン **26**, **28** および **29** へ導いた。また、色素 **29** は、スペクトル測定中に基質の分解がみられたため、TMS ジアゾメタンを用いて、C7 位フェノールをメチル化した化合物 **59** へ導き、データを比較した (Scheme 13)。



Scheme 12. Hydrolysis of viridaphin glucosides.



Scheme 13. Methylation of viridaphin B₁ (**29**).

Table 11 に比旋光度の測定結果を示す．比旋光度の絶対値とその符号は，いずれの化合物もよい一致を示した．さらに，これら化合物の CD スペクトルも一致したことから，天然の緑色色素の絶対立体配置を Scheme 12 に示したように決定した．一例として，Figure 32 に化合物 **26** の CD スペクトルを示す．

Table 11. Optical rotations of compounds **26**, **28** and **59**.

compound		$[\alpha]_D$	temp. (°C)	c (g / dL) ^a
26	conversion	+2898	24	0.019
	natural	+2956	24	0.015
28	conversion	-1820	20	0.014
	natural	-1785	22	0.014
59	conversion	-2111	22	0.019
	natural	-2186	22	0.019

^a MeOH was used for solvent.

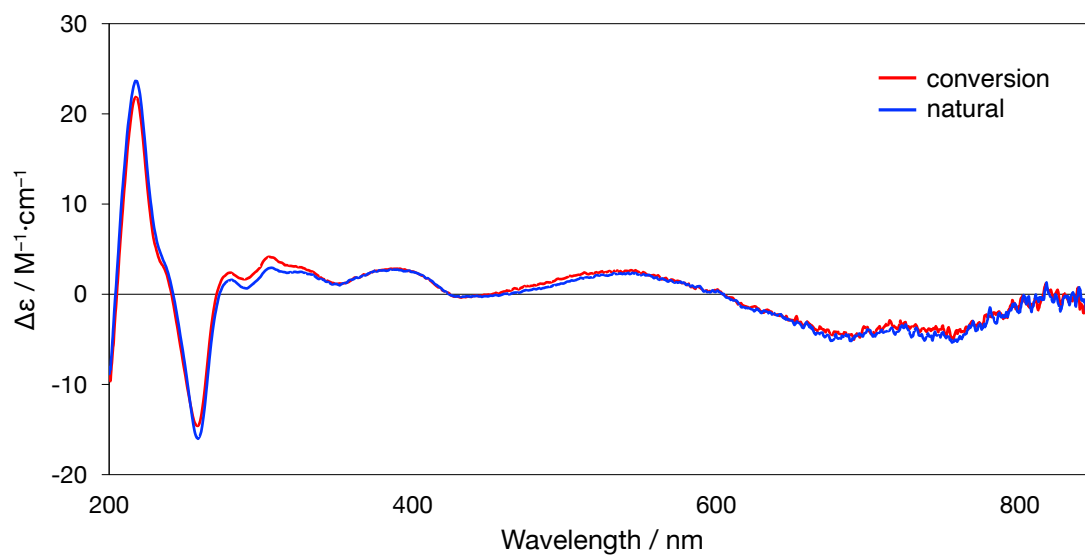


Figure 32. CD spectra of **26** (2×10^{-5} M, MeOH).

第五節 緑色色素の X 線結晶構造解析

前節で、未決定であった viridaphin 類の絶対立体配置を決定したが、その詳細な立体構造にも興味をもたれる。そこで、X 線結晶構造解析により確認するため、緑色色素の単結晶化を目指した。

当研究室の堀川、星山らも viridaphin 類の絶対立体配置を決定するため、色素 **28** に重原子をもつ置換基を導入した誘導体を中心に結晶化を試みているが、単結晶は得られていない^{15a)}。緑色色素の単結晶化が困難であることは予想されたが、まだ検討の余地があると考えた。まず、色素 **26** と **28** の結晶化を試みた。ヘキサン/EtOAc, ヘキサン/CHCl₃/MeOH, トルエン/EtOAc などの混合溶媒に加え、viridaphin 類と類似した構造を有する青緑色色素 xylindein の結晶化法を参考に 80%フェノール水を用いた再結晶も試みた³⁰⁾。しかし、いずれの場合も結晶は得られず、固体が析出する前に基質は分解した。緑色色素自身の結晶化は困難であったため、誘導体の結晶化を再度検討することにした。

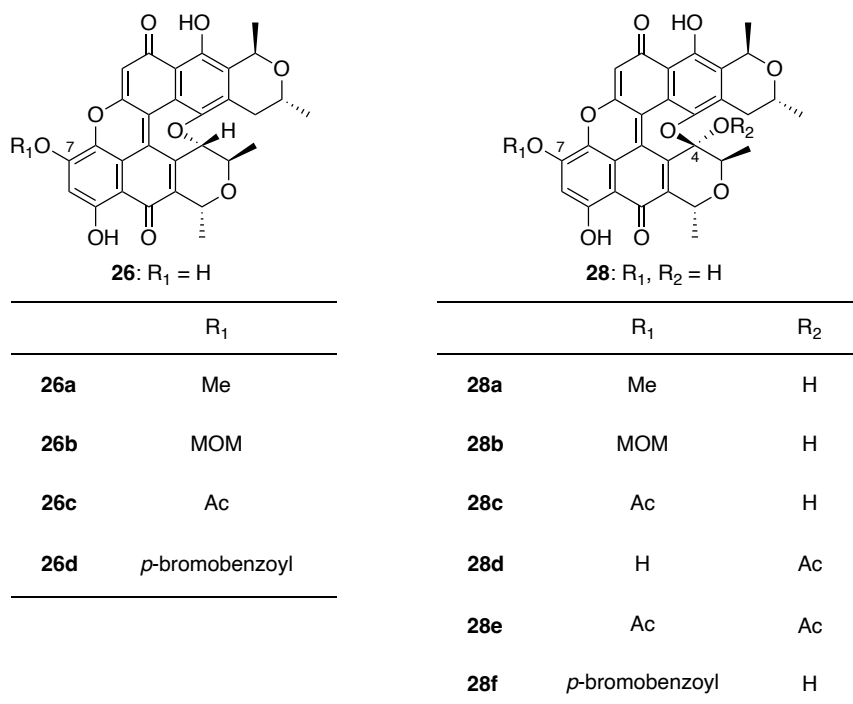


Figure 33. Derivatives of **26** and **28**.

色素 **26** および **28** から Figure 33 に示す数種の誘導体へ導き，再結晶を検討した．その結果，色素 **28** の C7 位フェノールをアセチル化した誘導体 **28c** をヘキサン/EtOAc の混合溶媒から再結晶し，長期間放置したところ緑色の板状結晶が析出した．その単結晶 X 線結晶構造解析から C4 位水酸基がアセチル化した誘導体 **28d** の構造が得られた (Figure 34)．再結晶中にアセチル基が転位したと考えられる．しかし，このとき得られた結晶データの精度は低く，良好な結晶データが得られなかったので，**28d** の結晶化を再検討した．ただし，結晶析出までに時間を要し，どの過程で **28d** へ転位したのか不明であったため，改めて調製することにした．まず，色素 **28** に対して DMAP 存在下，塩化アセチルを作用させ，ジアセチル化体 **28e** を得た．次に，炭酸カリウムを用いて C7 位フェノールのアセチル基のみを加水分解することで，誘導体 **28d** を得た (Scheme 14)．

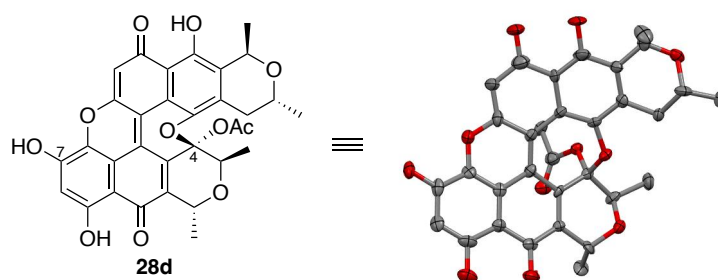
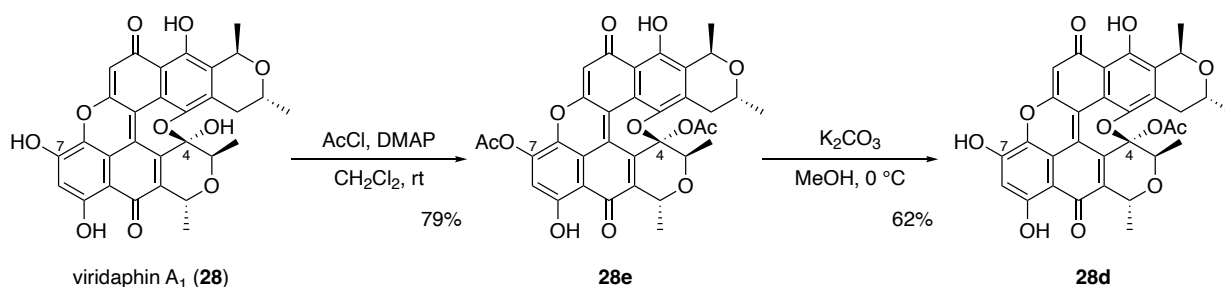


Figure 34. X-ray structure of derivative **28d**.

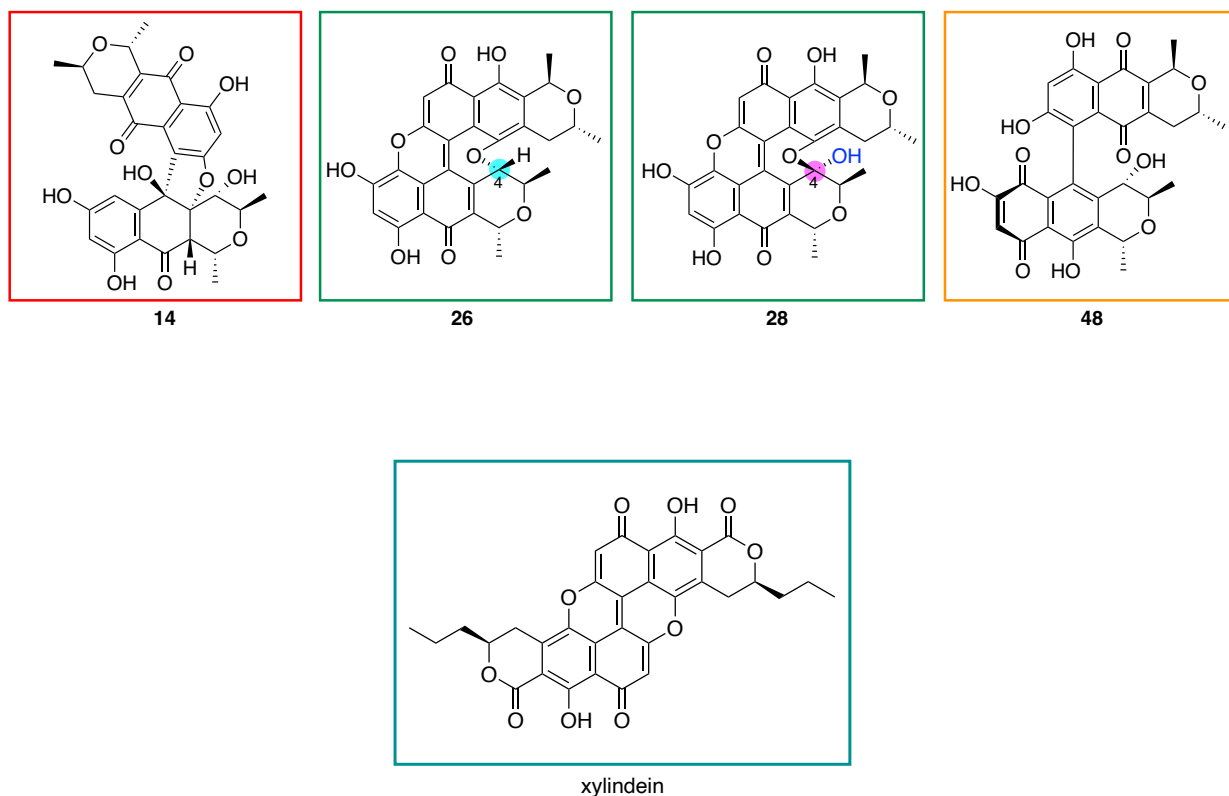


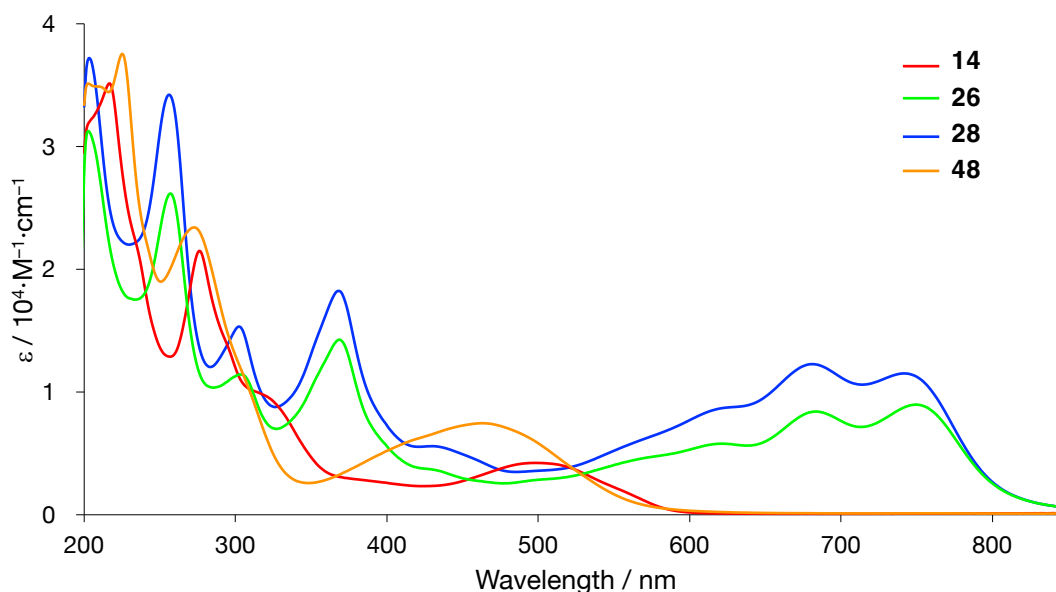
Scheme 14. Preparation of derivative **28d**.

第六節 緑色色素の光物性および生物活性

1. 光物性

ここでは、本章で得られた一連の色素化合物の光物性について述べる。Figure 35 にその紫外可視吸収スペクトルを示す。これら色素の可視部吸収スペクトルは大きく異なり、緑色色素 **26** および **28** は 370 nm 付近にシャープなピークと 620 nm 以上の長波長領域に主要な 3 つの吸収ピークを示す。この傾向は、 δ ラクトンをもつナフトキノンの二量体化合物で、構造的に関連した拡張キノンを有する青緑色素 xylindein の吸収スペクトルと類似している^{30a)}。一方、オレンジ色素であるビアリアル **48** は赤色色素 **14** と比較して、わずかに短波長シフトした 466 nm に極大吸収ピークを示した。このように、単量体間の結合様式の違いにより、分子全体の共役系が大きく変化することがわかった。



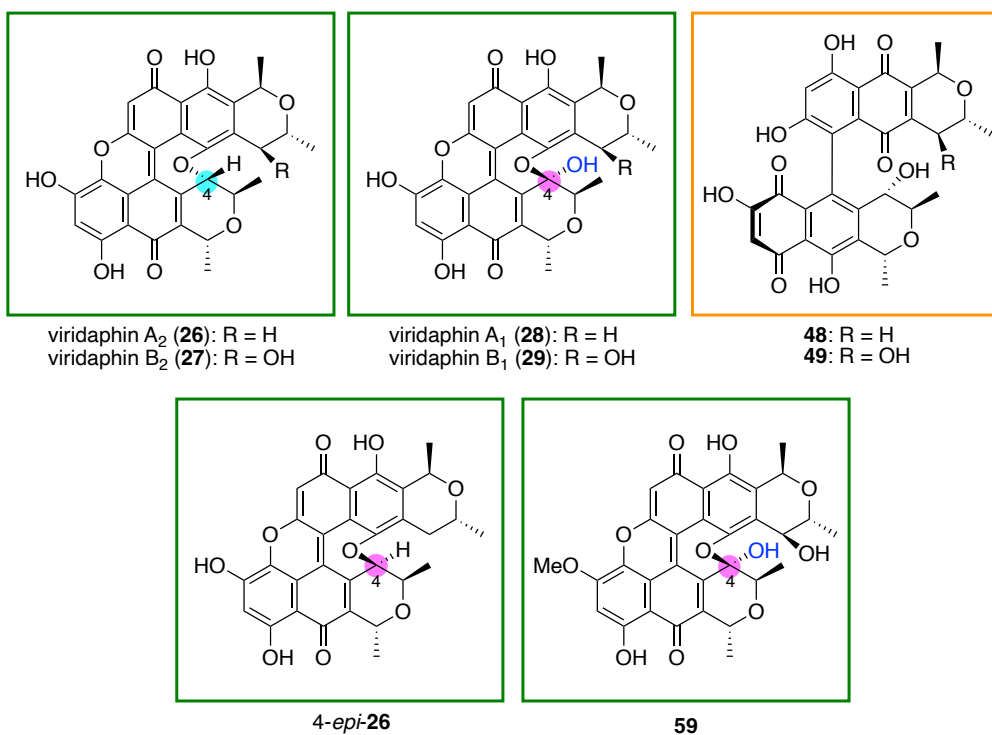


	λ_{\max} nm (log ε)
14	276 (4.33), 498 (3.42)
26	257 (4.42), 303 (4.06), 369 (4.15), 622 (3.76), 684 (3.92), 749 (3.95)
28	256 (4.53), 302 (4.19), 368 (4.26), 621 (3.94), 682 (4.09), 742 (4.06)
48	273 (4.47), 466 (3.97)

Figure 35. UV-Vis spectra of aphid pigments (2×10^{-5} M, MeOH).

2. 生物活性

これら一連の色素化合物についても、抗菌活性試験を行なった (Figure 36). 緑色色素は、いずれもグラム陽性菌に対して抗菌活性を示した. 特に化合物 *4-epi-26* は黄色ブドウ球菌に対して、MIC 0.16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と低濃度で活性を示した. さらに、化合物 *4-epi-26* と **59** は MRSA に対して強い活性を示した. 化合物 *4-epi-26* は、本変換反応により副生したものであり、天然には存在しない. このものが一連の緑色色素の中で最も強い活性を示したことは、興味深い結果である. また、*4-epi-26* が立体的に同等の色素 **28** と比較して、より強い活性を示したことから、C4 位水酸基の有無が抗菌活性に影響することがわかった.



	MIC (μg/mL) ^{a, b}						
	Gram-positive bacteria				Gram-negative bacteria		
	<i>S. aureus</i>	MRSA	<i>B. subtilis</i>	<i>M. smegmatis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>
26	6.25	12.5	6.25	100	—	—	—
4-epi-26	0.16	3.13	6.25	—	—	—	—
27	3.13	25	50	—	—	—	—
28	25	50	—	—	—	—	—
29	—	50	100	—	—	—	—
59	1.56	3.13	12.5	12.5	—	—	—
48	—	—	—	—	—	—	—
49	—	—	—	—	—	—	—
ampicillin	0.16	200	0.16	256	128	128	128

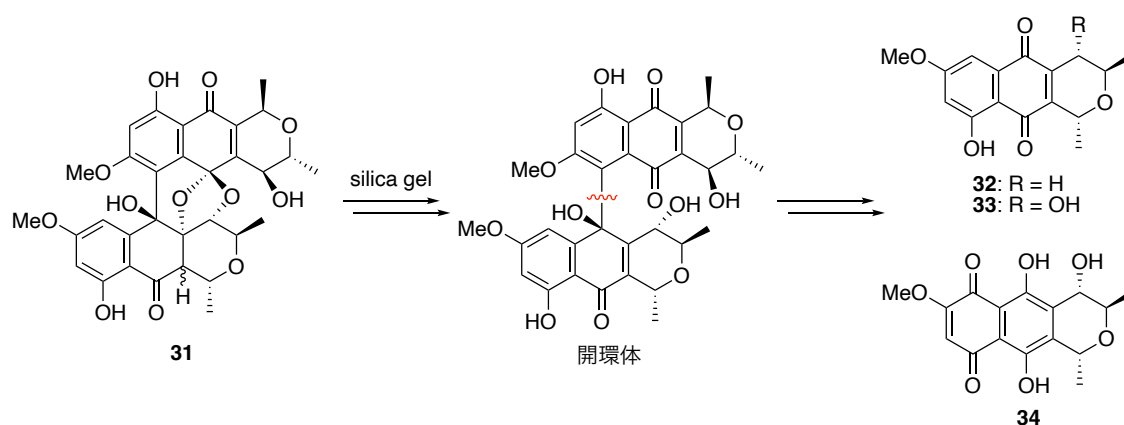
^a The microdilution method. ^b No activity was observed at 100 μg/mL in blank section.

Figure 36. Antibacterial activity of aphid pigments.

第四章 黄色色素 uroleuconaphin 類の単量体への分解反応

第一節 序説

本章では、研究遂行中に見出した、シリカゲルによる黄色色素の誘導体 **31** の単量体 **32-34** への分解反応の詳細について述べる。色素の変換反応と同様、ジメチル化体 **31** のアセタールの開裂により開環体が生成した後、単量体をつなぐ炭素-炭素 (C-C) 結合の切断が起こった結果と考えている (Scheme 15).

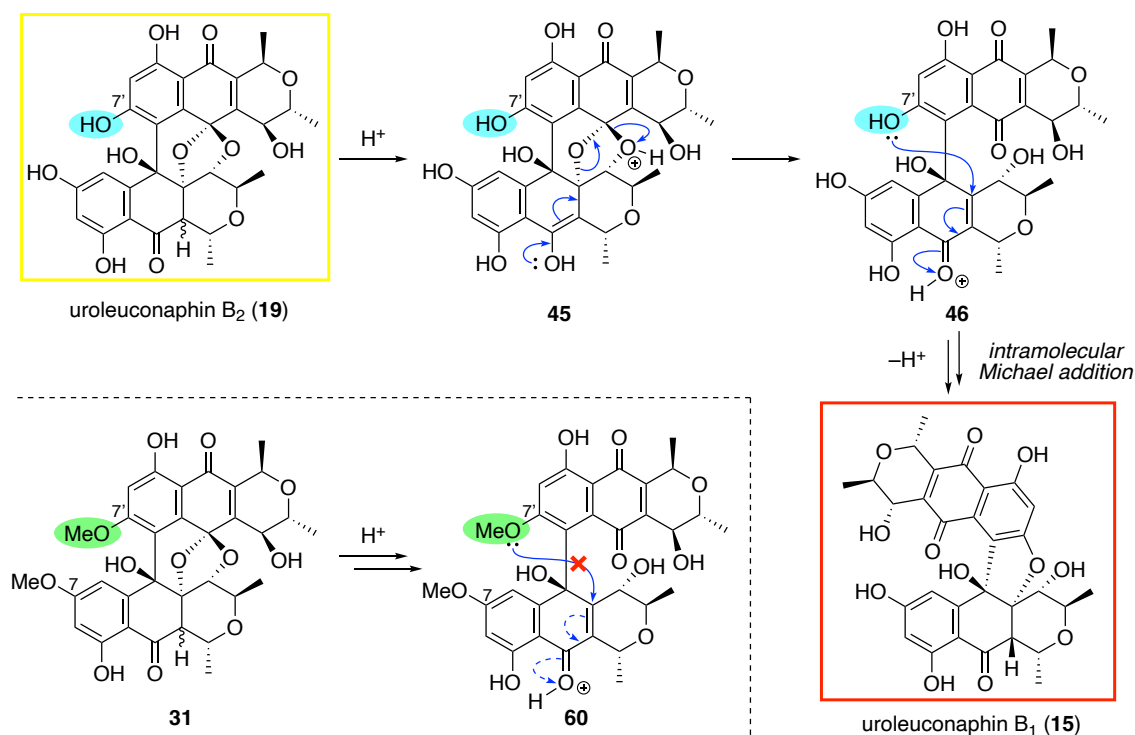


Scheme 15. Degradation of **31**.

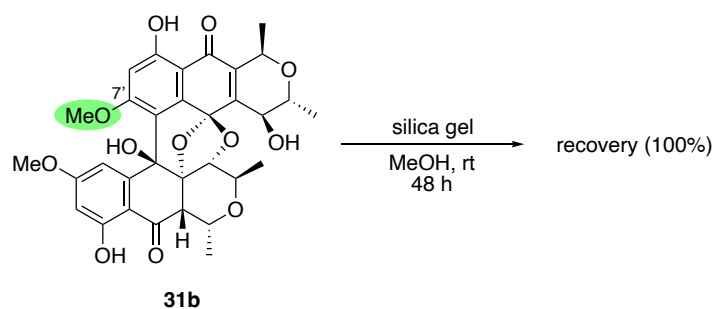
一般的に安定な C-C 結合の切断は難しく、工夫を凝らした様々な研究が盛んに行われている。第三級アルコールの C-C 結合の開裂については、高価な遷移金属が用いられた例が多い³¹⁾。近年では、安価かつ安定性が高く、環境への負荷も少ないことから、シリカゲルを用いた反応も多く報告されている^{32,33)}。しかし、今回見出した単量体への分解反応のような C-C 結合の切断に用いられた報告例はなく、本反応においてもシリカゲルが同様の役割を担っているかは疑問である。さらに、本反応では酸化度の異なる三種類の単量体が生成していることから、C-C 結合の開裂とともに酸化還元反応が起きており、ここにシリカゲルが関与しているのかにも興味をもたれる。そこで、本分解反応の機構を明らかにするため、その詳細を調べることにした。

第二節 7-O, 7'-O-dimethyl uroleuconaphin B_{2b} の分解反応

第二章四節で、シリカゲルによる黄色色素 **19** から赤色色素 **15** への逆反応について述べたが、Scheme 16 にその推定反応機構を再掲する。本反応では、色素 **19** が酸により開環後、C7'位フェノールからエノンへの分子内マイケル付加が進行することで色素 **15** が生成すると考えている。そのため、C7'位フェノールをメチル基で保護したジメチル化体 **31** では、分子内マイケル付加は起こらず、逆反応は進行しないと想定される (Scheme 16)。実際、化合物 **31b** は安定に単離でき、その C10a 位異性体についても分離できた (第二章二節)。さらに、室温下、メタノール中でシリカゲルを作用させたが、**31b** は定量的に回収され、その安定性を確認できた (Scheme 17)。

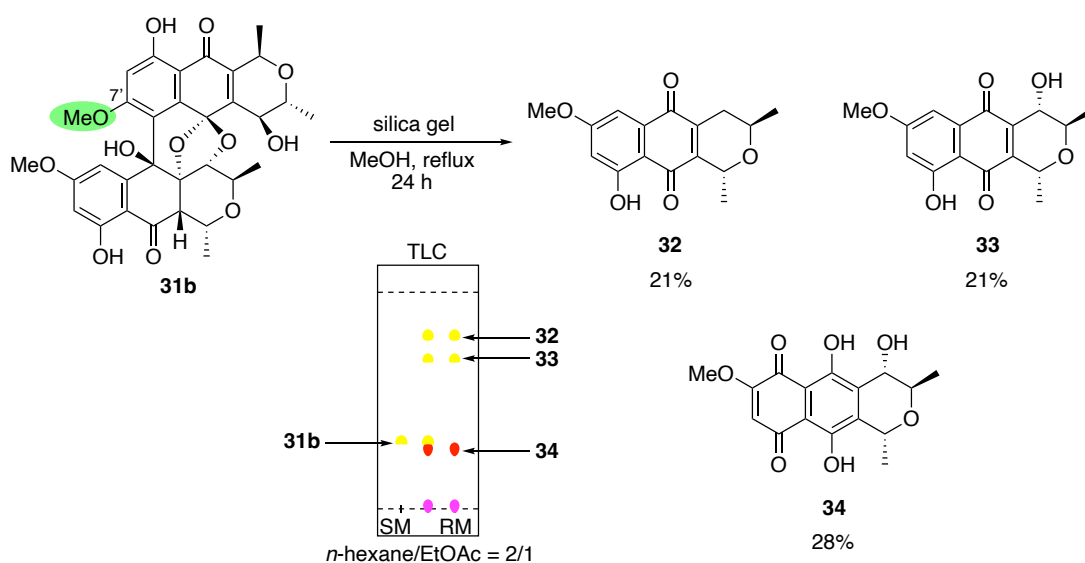


Scheme 16. Plausible mechanism of reverse conversion of uroleuconaphin B₂ (**19**).

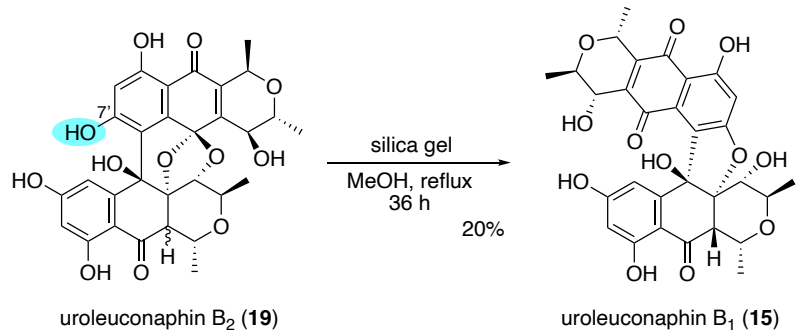


Scheme 17. Chemical stability of **31b** in the presence of silica gel.

次に、熱に対する安定性を確認するため、メタノール中で24時間加熱還流したところ、化合物**31b**の上下のピラノナフトキノンをつなぐC-C結合が切断され、酸化度の異なる三種類の単量体**32–34**に分解した (Scheme 18)。C7'位フェノールを保護していない色素**19**に対して同条件下で反応した場合、単純に精製不能な分解物が生成するものの、赤色色素**15**へと逆反応が起こり、化合物**31b**の結果と大きく異なった (Scheme 19)。



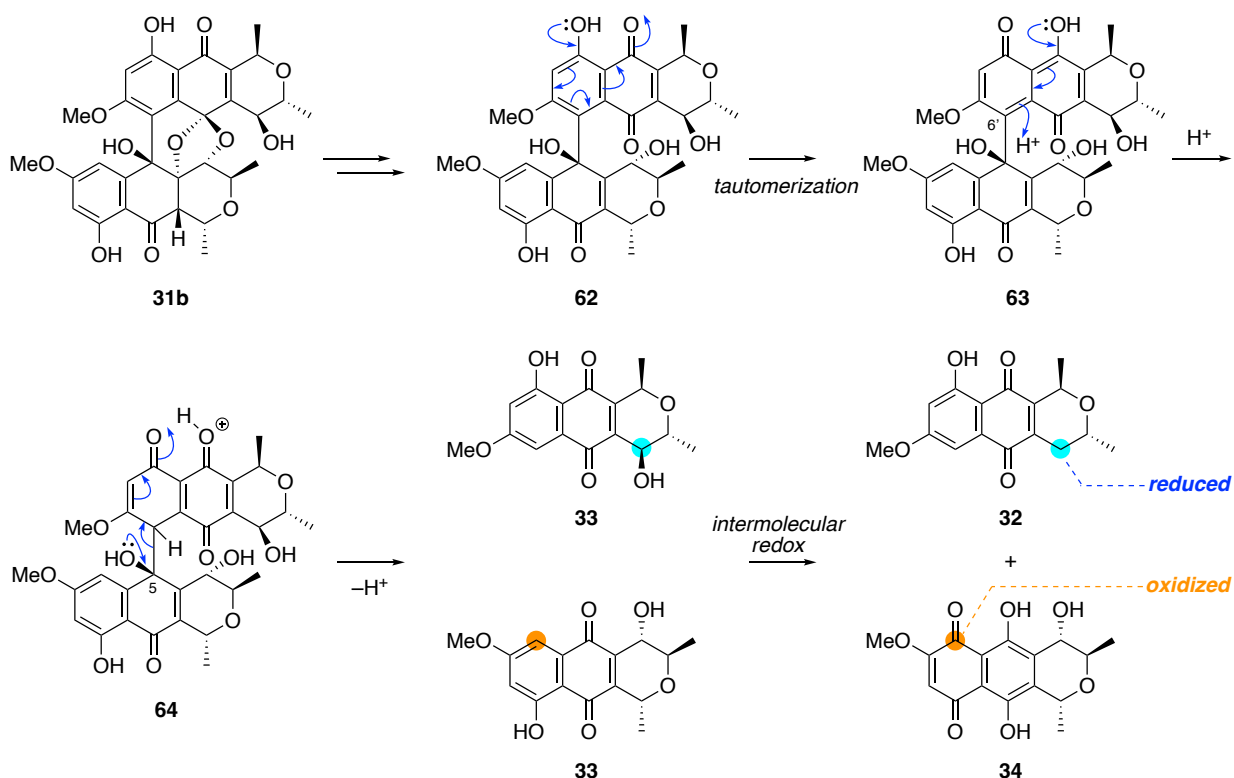
Scheme 18. Silica gel-promoted degradation of **31b**.



Scheme 19. Silica gel-promoted conversion of uroleuconaphin B₂ (19).

第三節 分解反応の機構に関する考察

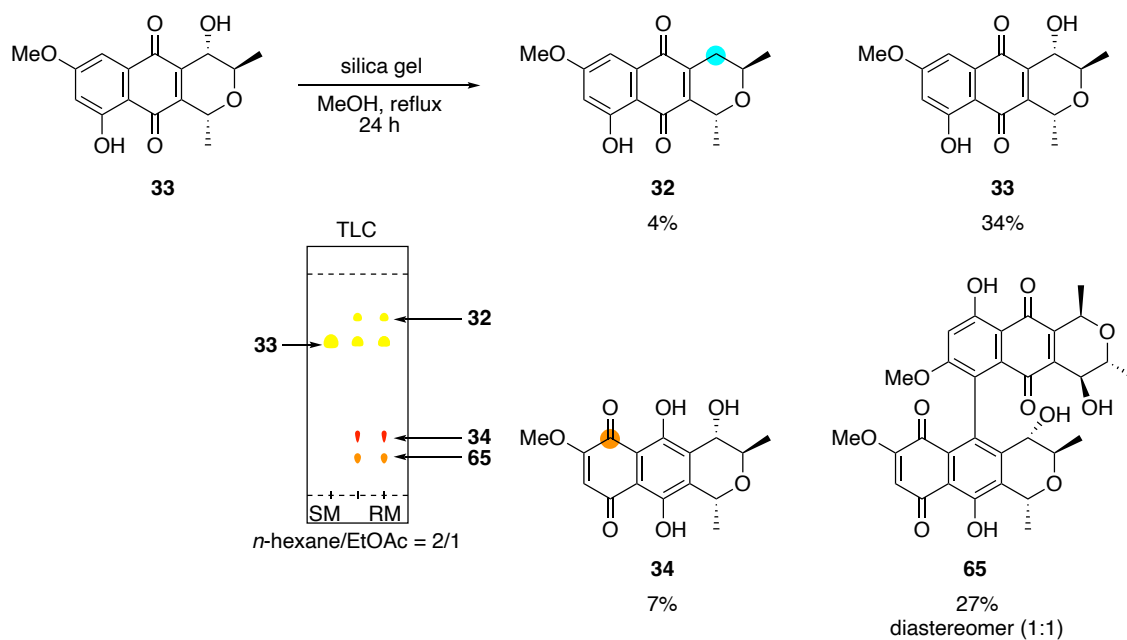
単量体への分解反応の機構を Scheme 20 に示すように考察した。まず、アセタールの開裂により、開環体 **62** が生じる。**62** のベンゼン環は電子豊富であるため、キノン側への電子の押し込みにより化合物 **63** への互変異性が生じると考えられる。その後、C6'位のプロトン化により **64** が生じれば、芳香族化を駆動力とした C5 位アルコールからの電子供与により単量体間の C-C 結合の切断が起き、単量体 **33** が生成すると考えた。また、酸化度の異なる単量体 **32** および **34** は、化合物 **33** が生じた後に、分子間での酸化還元反応によって生じたものと考えている。



Scheme 20. Proposed mechanism for silica gel-promoted conversion of **31b**.

キノン類は可逆的な酸化還元系を形成することが知られているが³⁴⁾、Scheme 20 に示したようなピラノナフトキノンの分子間酸化還元についての報告例はない。そこで、実際に単量体 **33** 同士で酸化還元反応が起こるかを確認するため、シリカゲル存在下に加

熱還流したところ、低収率ながら単量体 **32** と **34** が得られた (Scheme 21). これにより、分解反応によって生成した化合物 **33** の酸化還元により、**32** および **34** が生じたと考えている. なお、この反応では、単量体 **33** が酸化カップリングした化合物に相当する、二量体 **65** が軸不斉に関する分離可能な 1:1 のジアステレオマー混合物として、収率 27% で得られた.



Scheme 21. Silica gel-promoted redox reaction of **33**.

単量体への分解反応においてシリカゲルは、酸として作用しているものと考えた. そこで、シリカゲル以外の酸による単量体への開裂反応を試みた (Table 12). 化合物 **31b** に対してメタノール中、固体酸として、酸性アルミナ、モンモリロナイト K10、アンバーライト IR-120B を用いた. しかし、いずれの場合も基質が分解するだけで単量体は得られなかった (entries 1–3). 次に、プロトン酸である酢酸を溶媒量用いて加熱したが、複雑な混合物となり、こちらも単量体は得られなかった (entry 4). また、化合物 **31b** に対してメタノールまたはトルエン溶媒中、パラトルエンスルホン酸や硫酸を作用させても、複雑な混合物が得られるのみであった (entries 5–8). これらの結果から、単量体への分解反応はシリカゲルで特異的に起こると考えられる.

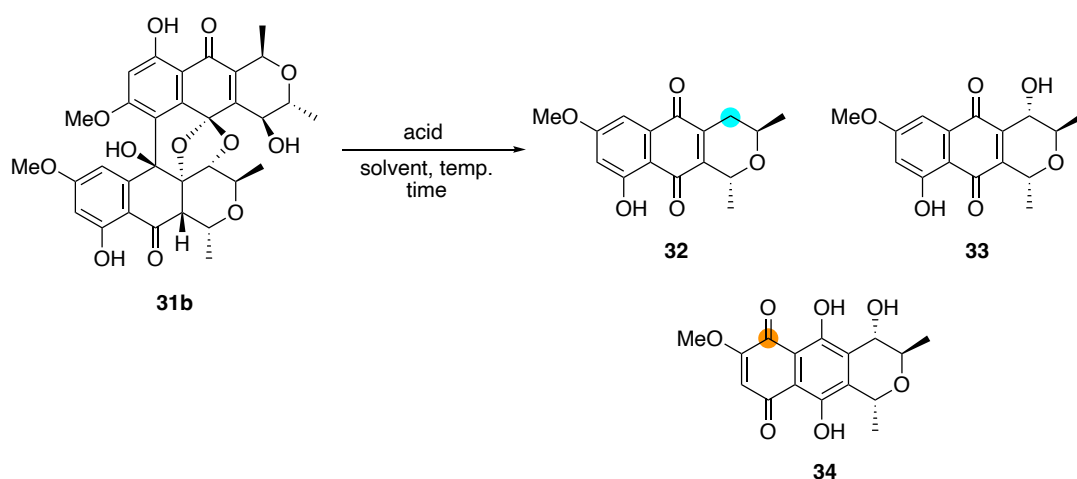


Table 12. Acid-promoted conversion of **31b**.

entry	acid (equiv)	solvent	temp. (°C)	time (h)	result
1	alumina (pH 4.5) ^a	MeOH	50	6	decomposition
2	montmorillonite K10 ^a	MeOH	50	6	decomposition
3	amberlite IR-120B ^a	MeOH	reflux	24	decomposition
4	AcOH ^b	—	reflux	24	decomposition
5	TsOH·H ₂ O (45)	MeOH	reflux	15	decomposition
6	H ₂ SO ₄ (120)	MeOH	reflux	8	decomposition
7	TsOH·H ₂ O (45)	toluene	80	15	decomposition
8	H ₂ SO ₄ (120)	toluene	80	8	decomposition

^a 54 g/mmol of solid acid was used. ^b AcOH was used as a solvent (2.0 mM).

文献上、シリカゲルで特異的に進行する反応はいくつか報告されており、いずれもシリカゲル表面のシラノール基により反応が促進すると考えられている³³⁾。本反応も同様に、多数のシラノール基と基質 **31b** が水素結合を形成することにより、単量体への分解反応が促進したと考えられる。そこで、詳細を調べるために市販のシリカゲルを種々用いて反応条件を検討した (Table 13)。まず、メタノール中での反応で製造元の違いや粒子径の大きさ、pH の影響を調べた (entries 1–4)。シリカゲルの供給元やサイズを変更しても単量体の収率に大きな差はみられなかったが、酸性シリカゲル (pH = 6) を用いた場合、基質は回収されるものの、単純に精製不能な分解物が生成し、単量体は得られなかった。先の酸の検討 (Table 12)においても単量体は生成せず、単純に分解して

いたことから、酸性条件下には単量体生成は進行しないと考えている。また、無溶媒では単量体が得られなかったのに対し、シリカゲルを加えず、メタノールのみで反応すると、わずかに単量体が生成した (entries 5 and 6)。本反応での溶媒の寄与は大きいと考え、溶媒検討を行った。トルエン、クロロベンゼン、酢酸エチルでは、単量体は生成しなかったが、*n*-プロパノールを用いた場合に、化合物 **32–34** が低収率ながら得られた (entries 7–10)。この結果から、本反応はプロトン性溶媒中で起こる反応であることがわかった。電子豊富な芳香環は、プロトン性溶媒中でプロトン交換を起こしやすいため、化合物 **64** の生成が促進されるのではないかと考えている。続いて、修飾したシリカゲルを用いて反応を行った。化合物 **31b** に対してメタノール中、6%含水シリカゲル*を作用させたところ、単量体 **32–34** に加えて、二量体 **65** が収率 37%で得られた (entry 11)。これは、単量体が酸化カップリングした生成物に相当する³⁵⁾。このものが生成する原因として、含水シリカゲルにわずかに含まれる金属塩が水とともに溶解し、触媒として作用したのではないかと考えた。そこで、水の影響を調べるため、メタノール/水 = 1/1 混合溶媒中、entry 1 で用いたシリカゲルを作用させたところ、二量体 **65** は生成せず、単量体 **34** が主に得られた (entry 12)。水の存在により、酸化反応が促進したと考えている。また、系中に少量の水が存在することが重要ではないかと考えられる³⁶⁾。次に、金属塩の影響を確かめるために、あらかじめシュウ酸で脱金属処理したシリカゲルを用いて反応を行った (entry 13)**³⁷⁾。予想通り、二量体 **65** は生成しなかったが、単量体も痕跡量しか得られなかった。これらの結果から、単量体への分解反応では、シリカゲル中に含まれるわずかな金属塩が関与している可能性が示唆された。この金属塩の同定や詳細な反応機構の解明については、今後の検討課題としたい。

* 6%含水シリカゲルは以下の手順にて調製した。

シリカゲル (関東化学社製, pH 7, 63–210 μm) 100 g を 120 °C で 15 時間乾燥後、シリカゲルの重量に対して 6%の蒸留水 (6 mL)を加え、室温下で 30 分間攪拌し調製した。

** シュウ酸で脱金属処理したシリカゲルは、文献の方法を参考に以下の手順で調製した³⁷⁾。

まず、シリカゲル (関東化学社製, pH 7, 63–210 μm) 100 g をシュウ酸水溶液 (0.25 mol/L, 250 mL)に懸濁させ、9 時間室温下で攪拌した。この懸濁液を、ガラスフィルターを用いてろ過した後、ろ液が中性になるまで蒸留水で洗浄し、得られたゲルを 120 °C のオーブンで 3 時間乾燥させ、調製した。

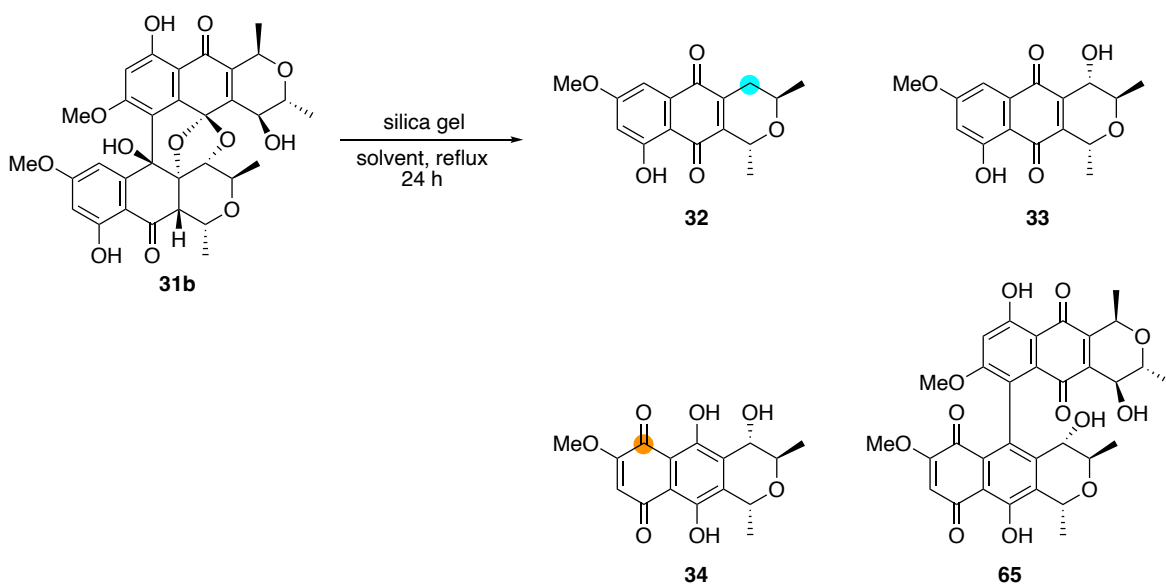


Table 13. Silica gel-promoted conversion of **31b**.

entry	silica gel ^a	manufacturer	solvent	yield (%)				recovery (%) (31a : 31b)
				32	33	34	65	
1	silica gel (pH 7, 63–210 μm)	Kanto Chemical Co., Inc.	MeOH	21	21	28	0	0
2	silica gel (pH 7, 40–50 μm)	Kanto Chemical Co., Inc.	MeOH	14	12	29	0	0
3	silica gel (pH 7, 64–210 μm)	FUJIFILM Wako Pure Chemical Co., Inc.	MeOH	15	22	24	0	0
4	silica gel (pH 6, 63–210 μm)	Kanto Chemical Co., Inc.	MeOH	0	0	0	0	29 (1:1.5)
5	silica gel (pH 7, 63–210 μm)	Kanto Chemical Co., Inc.	—	0	0	0	0	56 (1:1:1)
6	—	—	MeOH	trace	trace	4	0	71 (1:2.0)
7	silica gel (pH 7, 63–210 μm)	Kanto Chemical Co., Inc.	toluene	0	0	0	0	83 (1:2.6)
8	silica gel (pH 7, 63–210 μm)	Kanto Chemical Co., Inc.	chlorobenzene	trace	0	0	0	67 (1:1.5)
9	silica gel (pH 7, 63–210 μm)	Kanto Chemical Co., Inc.	EtOAc	0	0	0	0	88 (1:6.1)
10	silica gel (pH 7, 63–210 μm)	Kanto Chemical Co., Inc.	<i>n</i> -PrOH	11	9	6	0	35 (2.5:1)
11	6% water-impregnated silica gel	—	MeOH	8	18	10	37 ^b	0
12	silica gel (pH 7, 63–210 μm)	Kanto Chemical Co., Inc.	MeOH/H ₂ O = 1/1	6	9	46	0	0
13	oxalated silica gel	—	MeOH	trace	trace	< 2	0	37 (1:1.6)

^a 54 g/mmol of silica gel was used. ^b A mixture of diastereomers (1:1).

第五章 赤色色素 uroleuconaphin A₁ の合成研究

第一節 序説

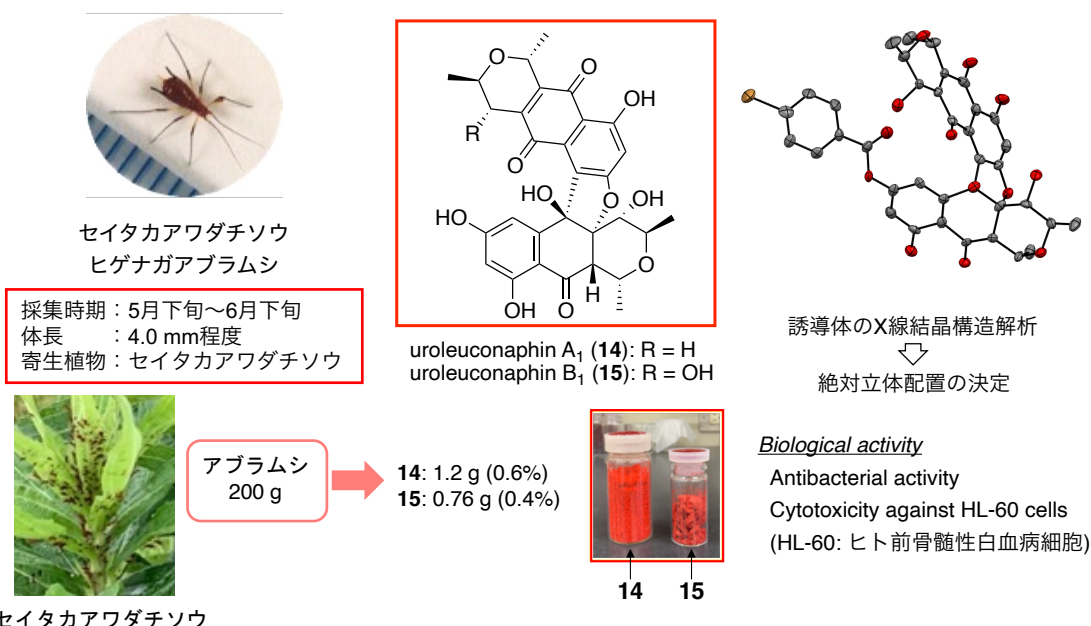


Figure 37. Uroleuconaphins A₁ and B₁, the red aphid pigments.

第二章および第三章で述べたように、赤色色素 uroleuconaphin 類を反応の起点とした化学変換により、黄色色素である uroleuconaphin 類や緑色色素 viridaphin 類が得られるようになった。赤色色素を手に入れることさえできれば、同様のピラノナフトキノンを基本単位とする種々の色素へ変換可能であろう。セイタカアワダチソウヒゲナガアブラムシ体内における赤色色素の含有率は高く、**14** と **15** を合わせてアブラムシの全体重の約 1%を占めるものの、体重わずか数 mg の虫から、研究を遂行する上で十分な量を確保するには、大量のアブラムシを必要とする (Figure 37)。加えて、アブラムシの採集時期は限定される (5月下旬～6月下旬)ため、虫自身の確保は計画的に行わなければならない。また、不安定化合物であるので、精製時の取り扱いを慎重に行わなければならない。その工程には多大な時間を要する。このようなことから、赤色色素の天然からの供給には依然として限りがある。より効率的に赤色色素を得て、種々の色素へと化学変換するためには、量的供給がかかせない。そこで、本章では赤色色素 **14** の全合成に着手

した結果について述べる。

序論でも述べたが、ピラノナフトキノン二量体化合物は、様々な天然物から単離されている。その合成研究も盛んに行われており、関連する単量体の合成が多数報告されている³⁸⁾。一方、二量体の合成は単量体同士の結合位置や立体化学の制御など、様々な問題があるため、単量体合成よりもはるかに困難であり、合成例も少ない³⁹⁾。既に全合成が達成されている例として、ピラノナフトキノン同士が C-C 結合により連結した actinorhodin (**2**)^{39a)}や γ -actinorhodin (**66**)^{39b)}、硫黄原子を介して連結した BE52440A (**67**)^{39c)} などがある (Figure 38)。本章で合成を目指す赤色色素 **14** もピラノナフトキノン同士が二か所で結合し、ジヒドロフラン環を介して直交した複雑な二量体であり、合成難易度は高い。そのため、有機合成化学的にも非常に魅力的な化合物である。

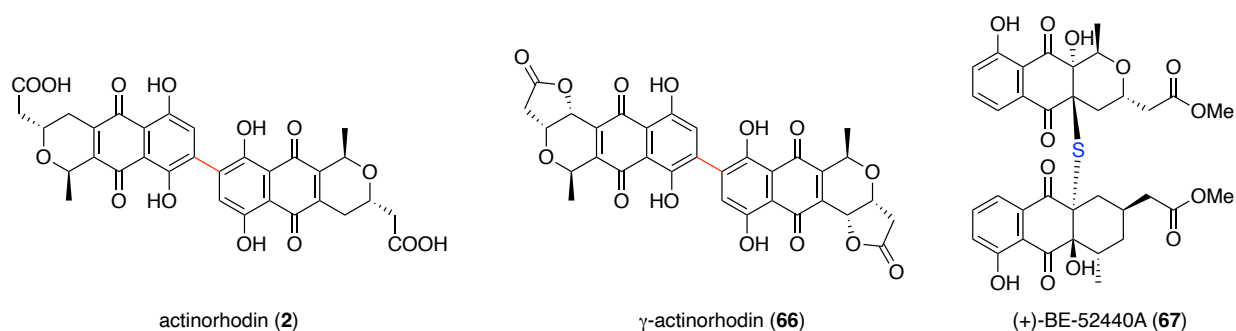
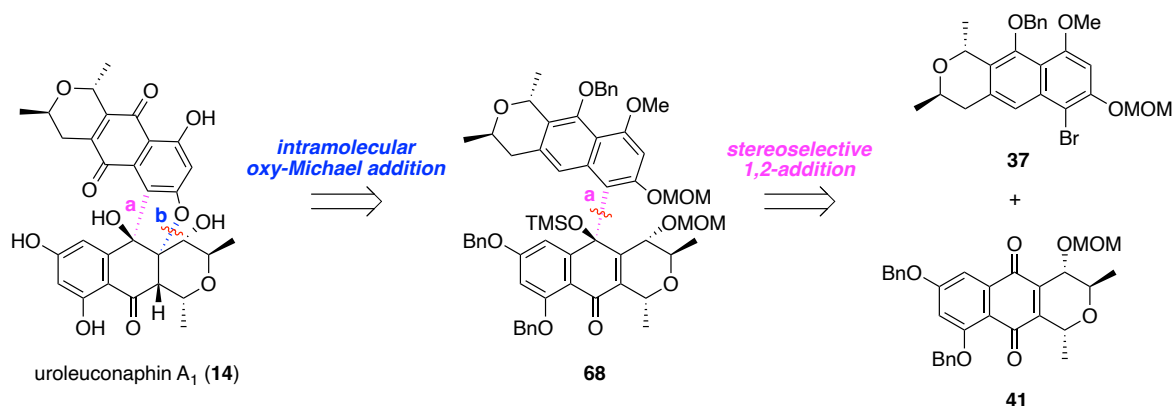


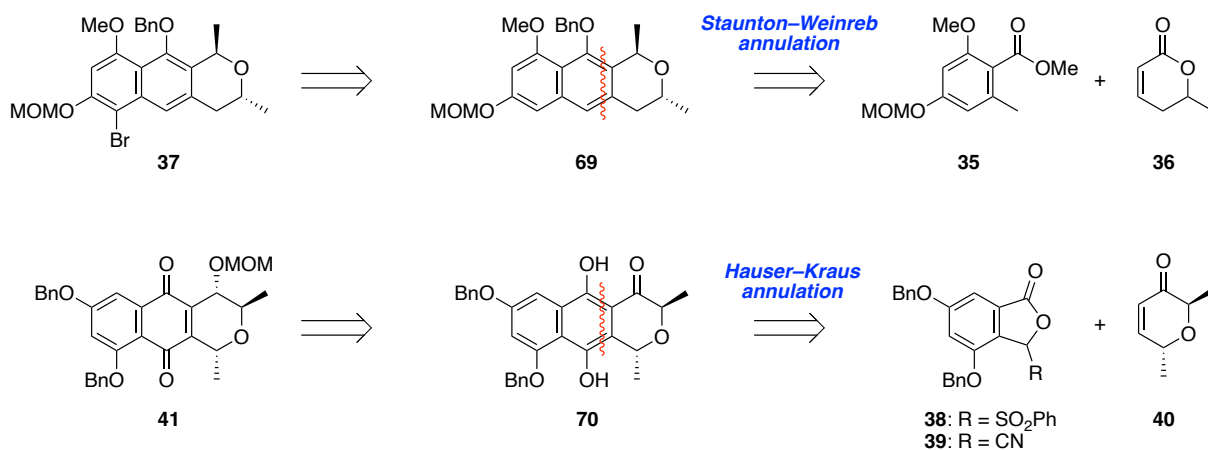
Figure 38. Synthetic dimeric pyranonaphthoquinones.

第二節 合成計画

Scheme 22 に赤色色素 **14** の合成計画を示す。構造変換での知見から、結合 **b** は切断されやすいことが予想されるため、合成の終盤で分子内 1,4-付加反応により構築することにした。C-C 結合である結合 **a** は、ナフチルブロミド **37** から発生するアリールリチウム種のピラノナフトキノン **41** に対する位置および立体選択的な 1,2-付加反応により構築できると考えた。また、ナフチルブロミド **37** は *o*-トルイル酸エステル **35** とエノン **36** の Staunton–Weinreb 環形成反応⁴⁰⁾により三環性化合物 **69** へ導いた後、臭素化することで合成できると考えた (Scheme 23)。一方、ピラノナフトキノン **41** も、スルホニル基やシアノ基で置換されたフタリド **38** および **39** とエノン **40** の Hauser–Kraus 環形成反応⁴¹⁾により得られるジヒドロキノン **70** から導くことを計画した。



Scheme 22. Synthetic strategy of uroleuconaphin A₁ (**14**).



Scheme 23. Synthetic plan for monomeric units **37** and **41**.

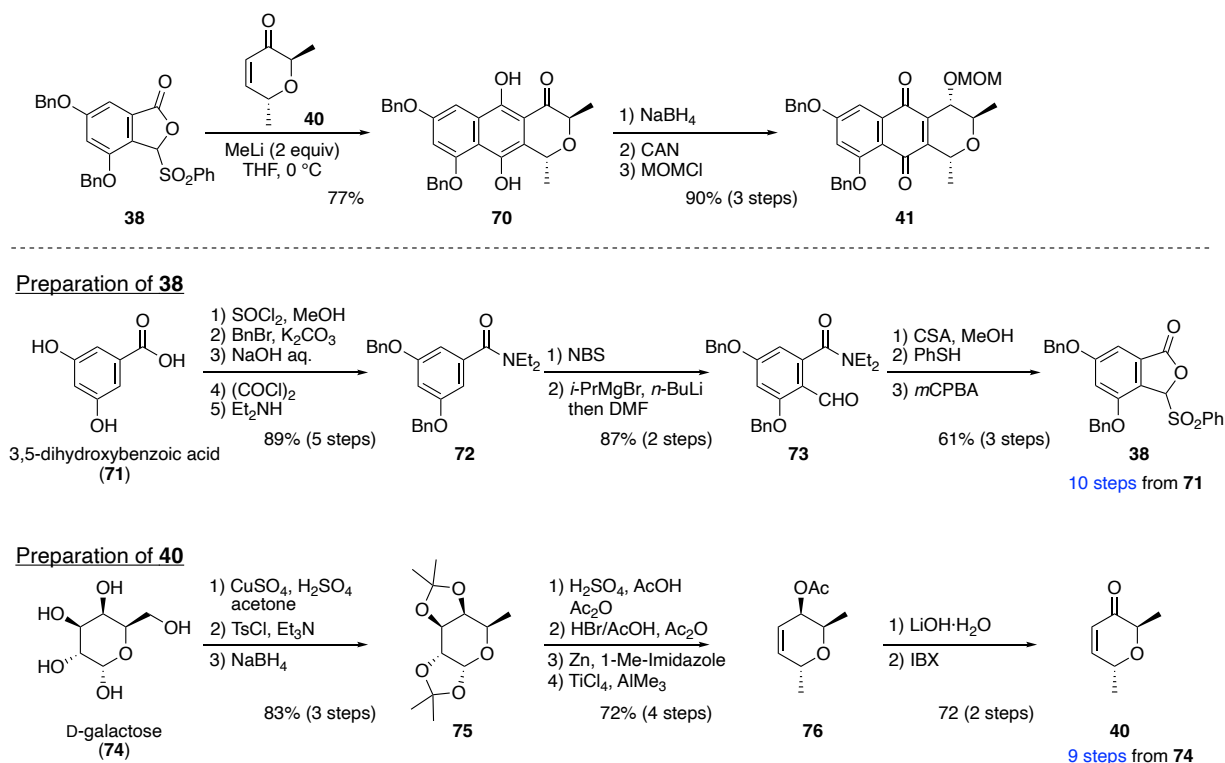
第三節 単量体の短段階合成法

1. 単量体 **41** の合成

まず、単量体 **41** の合成を検討した。このものの合成ルートは、既に当研究室の西村により確立されている (Scheme 24)⁴²⁾。西村は、フタリドスルホン **38** と光学活性エノ **40** の縮環反応によりジヒドロキノン **70** を得た後、収率よくピラノナフトキノン **41** へ導いている。しかし、フタリドスルホン **38** の調製に、市販の原料から 10 工程を要していた。収率は申し分ないものの、その先の検討を行う上で効率的な方法とは言えなかった。そこで、フタリドスルホン **38** の合成ルートを見直すことにした。Scheme 24 に示したように、3,5-ジヒドロキシ安息香酸 (**71**) から中間体 **72** の調製に 5 工程を要していた。初めに、この工程の短縮を念頭に合成研究に着手した。

< Previous Study >

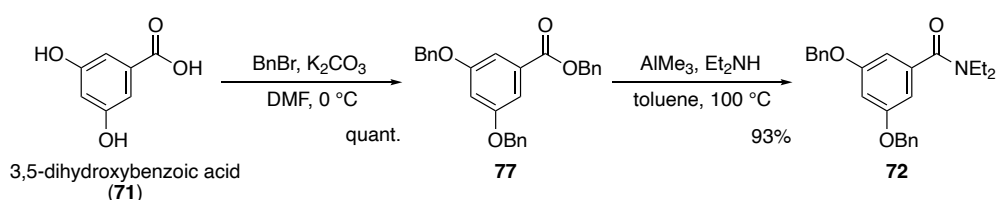
Tsunoda, Nishimura (2014)



Scheme 24. Previous study for the synthesis of **41**.

a) フタリドスルホン **38** およびシアノフタリド **39** の短段階調製法

まず, 3,5-ジヒドロキシ安息香酸 (**71**)の二つのフェノールとカルボン酸をまとめてベンジル化し, 定量的にベンジルエステル **77** とした. このものに対してトリメチルアルミニウム存在下, ジエチルアミンを作用させることで, ジエチルアミド **72** を収率 93% で得た (Scheme 25) ⁴³. これにより, 収率を低下させることなく, アミド **72** の調製を 3 段階短縮することに成功した.



Scheme 25. Synthesis of *N,N*-diethylamide **72**.

次に, ジエチルアミド **72** のオルト位への直接ホルミル化を検討した (Table 14). まず, TMEDA 存在下, -90 °C で *t*-BuLi によりアミドのオルト位を脱プロトンした後, DMF を用いたホルミル化を試みた. 溶媒に Et₂O を用いた場合, 基質の溶解性が低いため反応は進行せず, 原料が回収されるのみであった (entry 1). 溶媒を THF に変更したところ, 目的のホルミル化体 **73** を収率 46% で得た (entry 2). このとき, 原料が 43% 回収されたため, *t*-BuLi の当量を増やして同様に反応を行ったが, 目的物の収率は低下した (entry 3). 次にホルミル化剤を DMF から 4-ホルミルモルホリンに変更したところ, 収率は 59% に向上した (entry 4) ⁴⁴. 最終的に, 溶媒を 2-メチル THF に変更することで, アルデヒド **73** を収率 71% で得ることに成功した (entry 5).

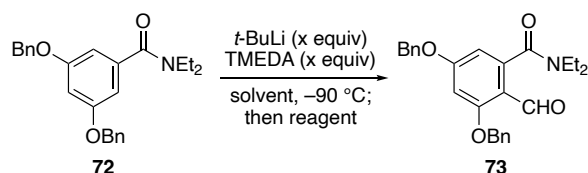


Table 14. Regioselective formylation of **72**.

entry	x equiv	solvent ^a	reagent ^b	yield (%)
1	1.2	Et ₂ O	DMF	0
2	1.2	THF	DMF	46
3	1.8	THF	DMF	41
4	1.2	THF	4-formylmorpholine	59
5	1.2	2-MeTHF	4-formylmorpholine	71

^a 0.1 M solution. ^b 12 equiv of reagent.

続いて、ベンゼンスルフィン酸ナトリウムを用いた、ホルミル化体 **73** から直接フタリドスルホン **38** への誘導を試みた (Table 15). 文献の方法を参考に、酢酸を用いて反応を行ったが、原料が回収されるのみであった (entry 1)⁴⁵⁾. より強い酸としてカンファースルホン酸を試みたが、基質が分解してしまい、目的物 **38** は得られなかった (entry 2). 次にトルエン溶媒中、パラトルエンスルホン酸を作用させたところ、収率 35%でフタリドスルホン **38** が得られた (entry 3). さらに THF 中、塩酸を作用させたが⁴⁶⁾, 反応は進行しなかった. そこで、溶媒をトルエンに変更してみると、目的物 **38** が収率 65%で得られた (entries 4 and 5). この結果は、entry 4 が均一系であるのに対して、entry 5 が二層系であることに起因すると考えられるが、詳細な機構は不明である. 最終的に、用いる酸を硫酸に変更することで、収率は 89%に向上した (entry 6). なお、塩基性条件下では、反応は全く進行しなかった. こうして、ジエチルアミド **72** から収率良く 2 段階で化合物 **38** に導くことができた. 結果、西村がフタリドスルホン **38** の調製に要していた 10 段階の工程を 4 段階にまで短縮し、収率を向上させることに成功した.

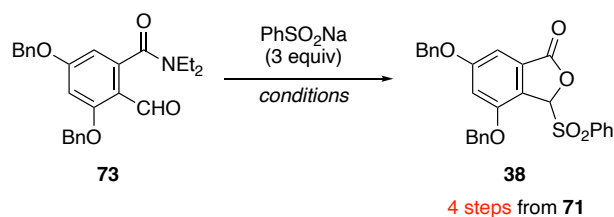
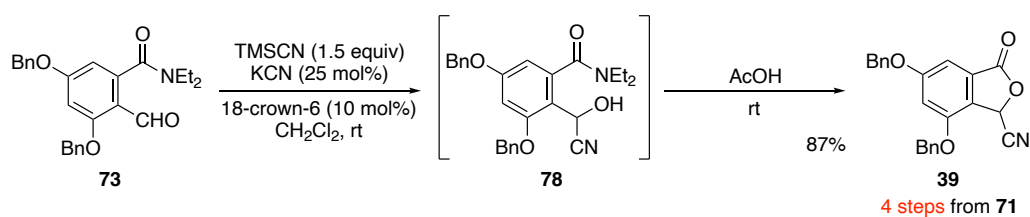


Table 15. Preparation of sulfonylphthalide **38**.

entry	reagent	solvent	temp. (°C)	yield (%)
1	AcOH	—	80	0
2	CSA ^a	DMF	100	0
3	TsOH ^a	toluene	60	35
4	1 M HCl	THF	80	0
5	1 M HCl	toluene	80	65
6	1 M H ₂ SO ₄	toluene	80	89

^a 2 equiv of acid.

次に、シアノフタリド **39** への誘導も検討した (Scheme 26)。アルデヒド **73** に対してシアン化カリウム存在下、TMS シアニドを作用させ、系内でシアノヒドリソ **78** の生成を確認後、酢酸を加えることで環化反応が進行し、シアノフタリド **39** を収率 87% で得ることができた。

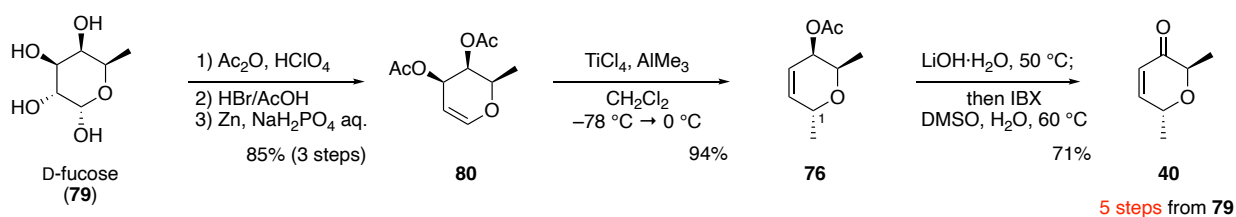


Scheme 26. Preparation of cyanophthalide **39**.

b) 光学活性エノン **40** の調製法

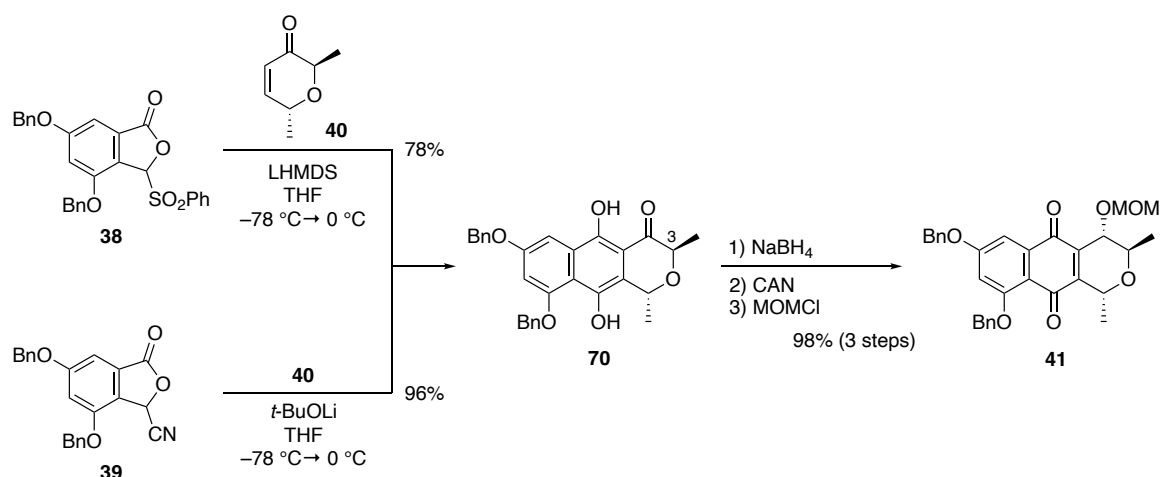
西村は光学活性エノン **40** の調製に、安価な出発原料である D-ガラクトース (**74**) を用いた 9 段階の工程により成功している。その合成では、第一級水酸基の除去に数段階

かかっていることから、今回、出発原料に D-フコース (**79**)を用いることで、工程を短縮することにした (Scheme 27). 既知の方法を参考に、アセチル化、臭素化、亜鉛による脱離反応を順次行い、グリカル **80** を収率 85%で得た⁴⁷⁾. このものに対して、四塩化チタンとトリメチルアルミニウムを作用させることで、C1 位に立体選択的にメチル基を導入した化合物 **76** へ導いた⁴⁸⁾. 次いで、アセチル基の加水分解に続く IBX 酸化によりエノン **40** とした.



Scheme 27. Preparation of the optically active enone **40**.

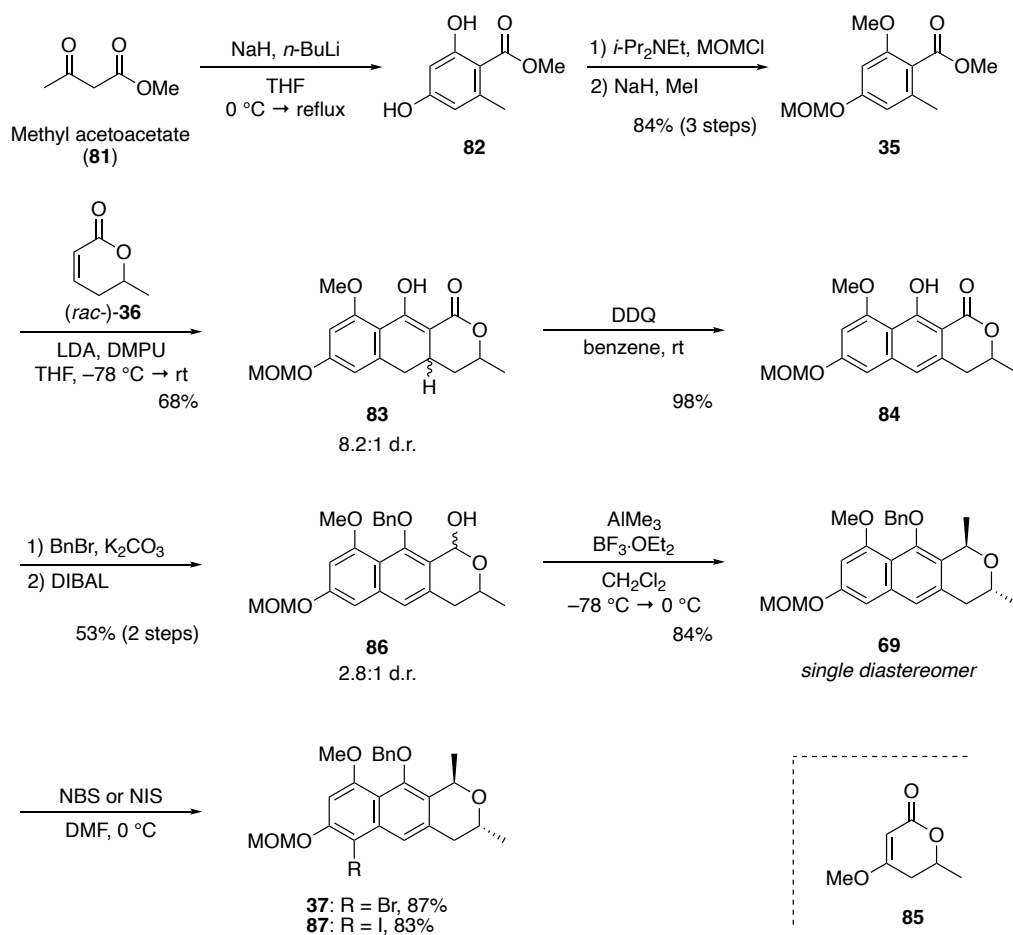
続いて、調製した置換フタリド **38** および **39** と光学活性エノン **40** との Hauser–Kraus 環形成反応を検討した (Scheme 28). フタリドスルホン **38** に対して、LHMDS を作用させた後、エノン **40** と反応させることで、ジヒドロキノン **70** が収率 78%で得られた. 一方、シアノフタリド **39** に対しては、塩基に $t\text{-BuOLi}$ を用いることで、目的物 **70** を収率 96%で得ることができた. なお、いずれの場合も、得られたヒドロナフトキノン **70** の C3 位エピメリ化はみられなかった. 化合物 **70** は、カルボニル基の立体選択的な還元続く、ジヒドロキノンの酸化によりナフトキノンとした後、第二級アルコールを MOM 化することで単量体 **41** へ導いた⁴⁹⁾.



Scheme 28. Synthesis of monomeric unit **41**.

2. 単量体 **37** の合成

次にもう一つのユニットである単量体 **37** の合成を行った (Scheme 29). まず, 文献の方法に従ってアセト酢酸メチル (**81**)から *o*-トルイル酸エステル **35** へ導いた⁵⁰⁾. 次に化合物 **35** とエノン **36** のアニオン環形成反応により三環性化合物 **83** とした後, DDQ で脱水素化し, ナフトピラン **84** を得た⁵¹⁾. なお, アルコキシエノン **85** を用いた1段階でのナフトピラン **84** への誘導も種々の条件で検討したが, いずれの場合も複雑な混合物となり, 目的物はわずかしか得られなかった. 続いて, 化合物 **84** のフェノールをベンジル基で保護し, DIBAL 還元することで, ラクトール **86** を収率 53% で得た. このものに対して $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 存在下, トリメチルアルミニウムを作用させることで, 立体選択的にメチル基を導入し, 化合物 **69** を単一のジアステレオマーとして高収率で得ることができた⁵²⁾. その後, NBS を用いた臭素化を行い, 目的の位置に臭素原子が導入されたナフチルブロミド **37** を収率 87% で得た. なお, 臭素原子の導入位置は, 化合物 **37** の C4 位水素から C5 位炭素への HMBC 相関と C4 位水素と C5 位水素および C8 位水素と C9 位メトキシ基の水素に NOESY 相関が観測されたため, C6 位であると結論づけた (Figure 39). 同様に NIS を作用させることで, 収率良くヨウ素化体 **87** も得られた.



Scheme 29. Synthesis of monomeric units **37** and **87**

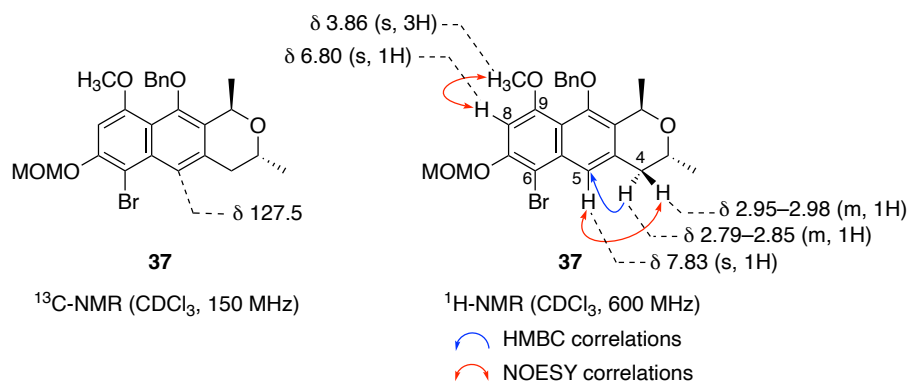
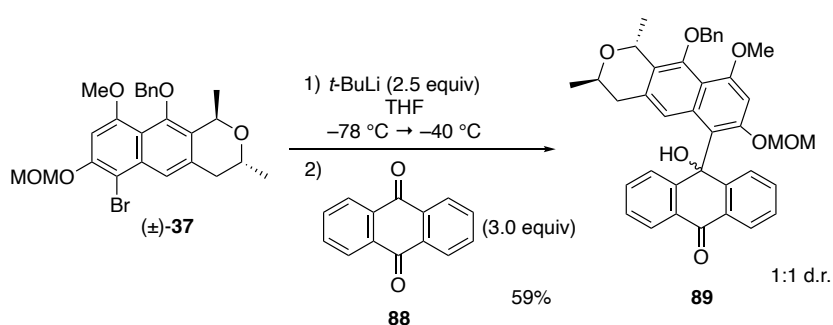


Figure 39. Key HMBC and NOESY correlations of **37**.

第四節 ナフチルブロミドの 1,2-付加反応の検討

単量体 **37** および **41** が合成できたので、鍵反応となる 1,2-付加反応を検討した。まず、モデル実験としてピラノナフトキノン **41** の代わりにアントラキノンをを用いて反応を行うことにした⁵³⁾。ナフチルブロミド **37** に対して *t*-BuLi を作用させた後、アントラキノン (**88**) と反応させたところ、収率 59% で目的の付加体 **89** を得ることに成功した (Scheme 30)。



Scheme 30. Model study of 1,2-addition using monomeric unit **37**.

嵩高いナフチルブロミド **37** がアントラキノンに対して 1,2-付加できたので、続いてピラノナフトキノン **41** への付加反応を検討した (Table 16)。基質 **41** に対して求核剤を導入する上で、キノンの二つのカルボニル基とそれぞれの面を適切に選択する必要があるが、困難が予想された。まずは、直接反応することにし、ブロモ化体 **37** およびヨウ素化体 **87** に対して THF 中、*t*-BuLi を作用させた後、ピラノナフトキノン **41** と反応させた。その結果、いずれの場合も単量体 **37** および **87** のプロトン化体 **69** と化合物 **41** が回収されるのみで、その他は複雑な混合物を与えた。**37**, **87** のリチオ化は進行するものの、基質 **41** の反応点周辺の立体障害が大きいため、付加反応がうまく進行しなかったと考えている。さらに、二つの反応点をもつ **41** を用いていることが反応を複雑化している原因だと考えた。基質 **41** に対する位置および立体選択的な上部ユニットの導入は、今後の課題としたい。

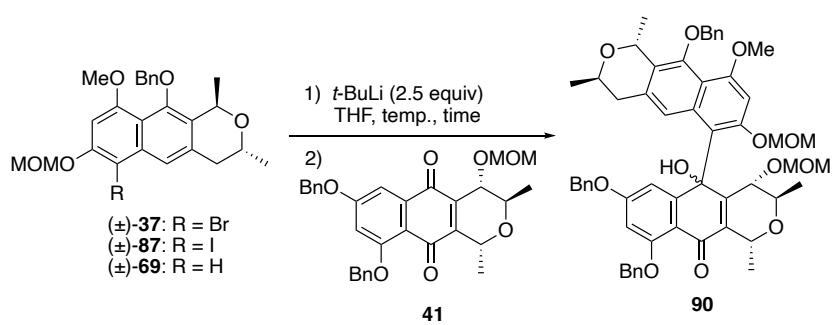


Table 16. 1,2-Addition of monomeric units **37** and **87**.

entry	substrate (equiv)	temp. (°C)	time (h)	result (%)	
				69	41
1	37 (1)	-78 → -40	19	48	59
2	37 (2)	-78 → -40	24	62	63
3	87 (2)	-90 → -40	4	59	41

総括

第一章では、序論として研究背景であるアブラムシ色素の成分研究の概略を述べた。アブラムシが複雑な構造をした色素をもつ意味を考察し、色素が保護色以外に生体防御物質としても機能しているのではないかと考えた。これを解明するために、まずは天然含有率の低い色素の量的供給を目指し、本論で色素の化学変換に取り組んだ。

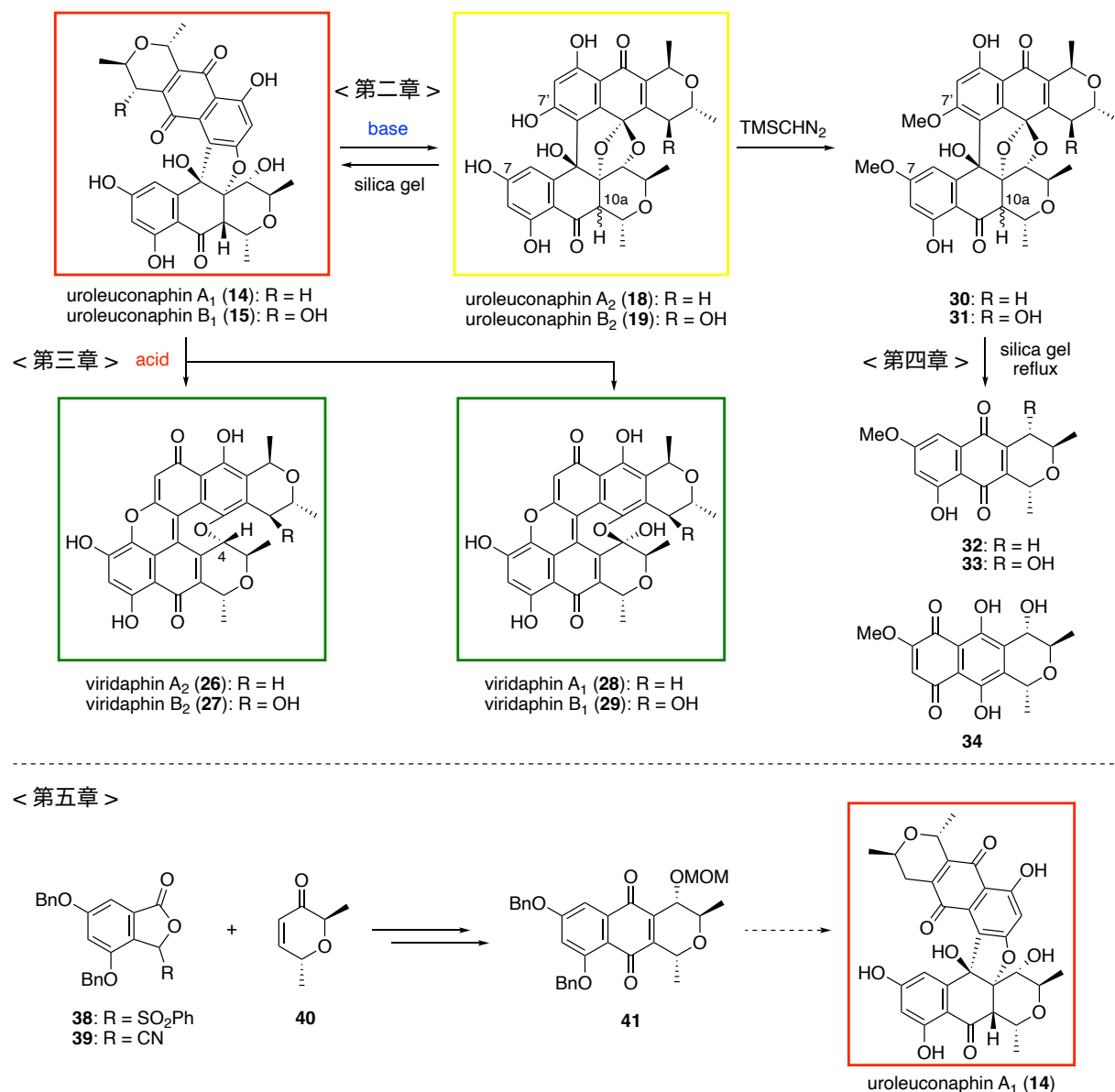
第二章では、塩基性条件下での反応により、赤色色素 uroleuconaphin 類から同じアブラムシに含まれる黄色色素 uroleuconaphin 類二種を収率よく得ることに成功した。得られた黄色色素は C7 位と C7' 位フェノールをジメチル化し、誘導体 **30, 31** に導くことで、C10a 位立体異性体の分離が初めて可能となった。これにより、天然物の絶対立体配置を決定できた。また、誘導体 **31b** の X 線結晶構造解析により黄色色素の詳細な立体構造を明らかにした。

第三章では、酸性条件下での反応により、赤色色素 uroleuconaphin 類から異種のアブラムシに含まれる緑色色素 viridaphin 類四種を得ることに成功した。そして、不明であった天然物の絶対立体配置を決定した。これにより、一連の天然物は同じ立体化学をもつ単量体から構成されることを明らかにした。また、本変換反応で得られた一連の色素化合物の抗菌活性試験を行ったところ、非天然物である色素 **26** の C4 位エピマーが MRSA や黄色ブドウ球菌に対して、強い活性を示した。

第四章では、黄色色素から赤色色素への逆反応について検討する過程で、ジメチル化体 **31** から酸化度の異なる単量体 **32–34** への分解反応を見出した。そこで、本分解反応の機構を明らかにするため、修飾したシリカゲルや酸触媒を用いた反応を検討した。その結果、本分解反応には、シリカゲルに含まれる金属塩が関与している可能性が示唆された。また、化合物 **33** の分子間酸化還元反応により単量体 **32** および **34** が生成することがわかった。

第五章では、色素の化学変換の起点となる赤色色素 uroleuconaphin A₁ (**14**) の合成研究に取り組んだ。そして、置換フタリド **38, 39** と光学活性エノン **40** の Hauser-Kraus 環形成反応を鍵とする単量体 **41** の短段階合成に成功した。このものは、一連のアブラムシ

色素の単量体構造と同じ立体化学をもち、色素 **14** 以外の色素の合成中間体としても利用可能である。



以上、本論文では、アブラムシに含まれるピラノナフトキノン二量体色素の構造類似性に着目し、色素を適切な条件で処理することで、天然および非天然類縁体への化学変換を検討した。これにより、アブラムシ色素およびピラノナフトキノン二量体化合物に関する新しい知見を得ることができたと考えている。

実験の部

General

Infrared (IR) spectra were measured on a JASCO FT/IR-4200 spectrophotometer. Circular dichroism (CD) spectra were recorded on a JASCO J-725 spectropolarimeter. Ultraviolet–Visible (UV–Vis) spectra were measured on a JASCO V-650 spectrophotometer. Melting points (Mp) were determined on a Büchi B-545 apparatus, and were uncorrected. Optical rotations ($[\alpha]_D$) were measured with a JASCO P-2300 polarimeter. High-resolution mass spectra (HRMS) were recorded on a JEOL JMS-700 (EI/CI), Waters SYNAP G2-Si HDMS (ESI), or a JEOL Spiral TOF JMS-S3000 mass spectrometers (MALDI). $^1\text{H-NMR}$ spectra were recorded on a Varian Unity-600 (600 MHz), Varian Unity-400 (400 MHz), and Bruker AVANCE-III (500 MHz) spectrometer; chemical shifts were referenced to tetramethylsilane as an internal standard or the residual solvent signal (acetone- d_6 : δ_{H} 2.05; CDCl_3 : δ_{H} 7.26; DMSO- d_6 : δ_{H} 2.50; methanol- d_4 : δ_{H} 3.31). $^{13}\text{C-NMR}$ spectra were recorded with a Varian Unity-600 (150 MHz), Varian Unity-400 (100 MHz), and Bruker AVANCE-III (125 MHz) spectrometer; chemical shifts were referenced to the residual solvent signal (acetone- d_6 : δ_{C} 29.8; CDCl_3 : δ_{C} 77.0; DMSO- d_6 : δ_{C} 39.5; methanol- d_4 : δ_{C} 49.3). Single crystal X-ray diffraction data were measured on a Bruker Apex II CCD diffractometer.

High-performance liquid chromatography (HPLC) was performed using a Cosmosil 5C18-MS-II (5 mm, 4.6×250 mm, Nacalai Tesque Inc.) for column, a JASCO PU-980 pump and a JASCO UV-2070 Plus UV detector (detection: 254 nm or 680 nm). For column chromatography, Fuji silysia BW-127ZH silica (100–270 mesh, Fuji Silysia Chemical, Ltd.), silica gel 60 N (Spherical, 63–210 μm , Kanto Chemical Co., Inc.), C18 reversed-phase silica gel (Cosmosil 75C18 OPN, Nacalai Tesque Inc.), and SephadexTM LH-20 (Amersham Biosciences, Ltd.) were used. Preparative HPLC was performed with a Cosmosil 5C18-MS-II (5 mm, 20×250 mm, Nacalai Tesque Inc.) for column, a JASCO PU-4180 pump and a JASCO MD-4010 photodiode array detector (detection: 254 nm or 680 nm). For thin-layer chromatography (TLC) analysis,

Merck precoated silica gel plates (60F₂₅₄ or RP-18 WF_{254s}) were used. Preparative TLC (PTLC) was performed with Merck precoated silica gel plates (60F₂₅₄).

All experiments dealing with air- and moisture-sensitive compounds were conducted under an atmosphere of dry argon. THF, toluene, DMF, and CH₂Cl₂ (dehydrated; Kanto Chemical Co., Inc.) were used as received. BF₃·OEt₂ was distilled under reduced pressure before use. Each amine used in Chapter 2 was distilled over calcium hydride before use.

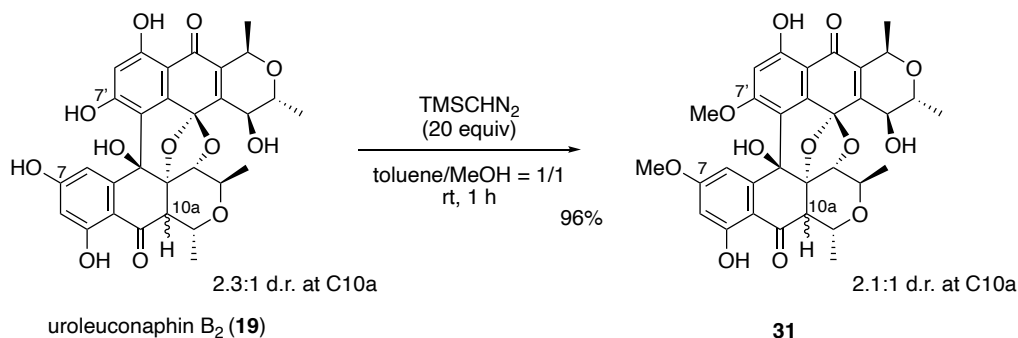
Antibacterial activity assay

Bacillus subtilis NBRC13719, *Staphylococcus aureus* NBRC100910, *Mycobacterium smegmatis* NBRC13167, *Escherichia coli* NBRC102203, *Pseudomonas aeruginosa* NBRC106052 and *Klebsiella pneumoniae* NBRC3512 were purchased from National Institute of Technology and Evaluation, Biological Resource Center (Chiba, Japan). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* subsp. *aureus* derived from ATCC 33592 (MRSA) was purchased from Microbiologics (Minnesota, USA). Each strain was maintained in YP medium plate (0.5% peptone (Becton, Dickinson and Co., NJ, USA), 0.3% yeast extract (Becton, Dickinson and Co.), 0.1% MgSO₄·7H₂O (Nacalai Tesque Inc., Kyoto, Japan) and 2% agar (Nacalai Tesque Inc.) at 37 °C (*B. subtilis*, *S. aureus* and *E. coli*) or 30 °C (*M. smegmatis*, *P. aeruginosa* and *K. pneumoniae*). Each strain was inoculated to YP medium and incubated for 12 h and adjusted the bacterial density of a 0.5 to 1 MacFarland standard. Adjusted microbial culture was further diluted 500 times and added to 96-well plate (100 µL/well). Stock solutions of samples were prepared at 10 mg/mL in DMSO and were added to dilute into each concentration in 96-well plates which contains microbial culture. After 24 h incubation, activity of compounds was determined by the turbidity of medium. For the culture and test of MRSA strain, Cation-Adjusted Mueller Hinton Broth (Becton, Dickinson and Co.) was applied instead of YP medium. All tests were carried out in triplicate. As positive controls, ampicillin (Nacalai Tesque Inc.) and oxacillin (Tokyo Chemical Industry Co. Ltd., Tokyo, Japan) were applied.

第二章

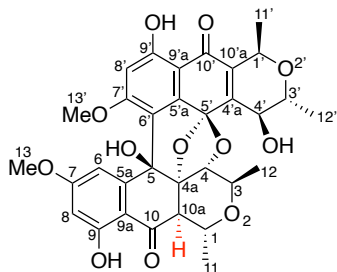
第二節 黄色色素の誘導體化

Dimethylation of uroleuconaphin B₂ (**19**)



To a solution of yellow pigment **19** (20.1 mg, 34.6 μ mol) in toluene/MeOH (1.8 mL/1.8 mL) was added trimethylsilyldiazomethane (0.6 M in *n*-hexane, 1.2 mL, 0.72 mmol) at room temperature. After stirring for 1 h, the reaction was quenched by adding AcOH aqueous at room temperature. The products were extracted with EtOAc ($\times 3$), and the combined organic extracts were dried over Na₂SO₄. Concentration and purification by silica gel column chromatography (*n*-hexane/acetone = 3/1) afforded dimethyl ethers **31a** and **31b** (20.1 mg, 96%) as a pale yellow powder. These diastereomers were separated by preparative reversed-phase HPLC (MeCN/H₂O/TFA = 75/25/0.1, flow rate 8.0 mL/min).

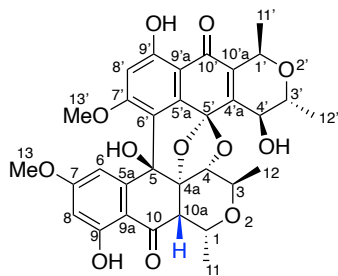
7-*O*, 7'-*O*-Dimethyl uroleuconaphin B_{2a} (**31a**)



31a: A pale yellow powder; $[\alpha]_D^{23} +32.8$ (*c* 0.110, CHCl₃); IR (ATR) 3528, 2977, 2936, 1617, 1604, 1442, 1365, 1262, 1200, 1160, 959, 894, 788, 756, 554, 464, 437, 418 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.30 (d, 6H, *J* = 6.1 Hz, H-12, 12'), 1.62 (d, 3H, *J* = 6.1 Hz, H-11), 1.63 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz, H-11'), 2.98 (d, 1H, *J* = 10.5 Hz, H-10a), 3.71–3.75 (m, 1H, H-3), 3.75 (s, 3H,

H-13), 3.87 (qd, 1H, $J = 6.1$ Hz, 7.5 Hz, H-3'), 4.02 (s, 3H, OH-13'), 4.22 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz, H-4), 4.27 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, H-4'), 4.35 (qd, 1H, $J = 6.1$ Hz, 10.5 Hz, H-1), 4.65 (q, 1H, $J = 6.7$ Hz, H-1'), 4.82 (s, 1H, OH-5), 5.95 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, H-6), 6.38 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, H-8), 6.64 (s, 1H, H-8'), 12.26 (s, 1H, OH-9'), 13.22 (s, 1H, OH-9); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ 18.3 (C-12 or 12'), 18.6 (C-12 or 12'), 19.2 (C-11'), 22.6 (C-11), 53.5 (C-10a), 55.6 (C-13), 56.5 (C-13'), 66.1 (C-3), 67.3 (C-1'), 67.6 (C-4'), 68.4 (C-3'), 71.0 (C-1), 74.0 (C-4a), 77.2 (C-4), 84.9 (C-5), 98.6 (C-5'), 100.1 (C-8), 100.8 (C-8'), 106.7 (C-9'a), 108.1 (C-9a), 108.6 (C-6), 114.0 (C-6'), 136.7 (C-5a or 5'a), 141.9 (C-4'a), 142.2 (C-10'a), 145.8 (C-5a or 5'a), 164.1 (C-7'), 164.7 (C-9'), 166.2 (C-7), 167.2 (C-9), 186.5 (C-10'), 197.5 (C-10); HRMS (MALDI) calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{O}_{12}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 631.1786; found m/z 631.1782; Mp 185 °C (dec).

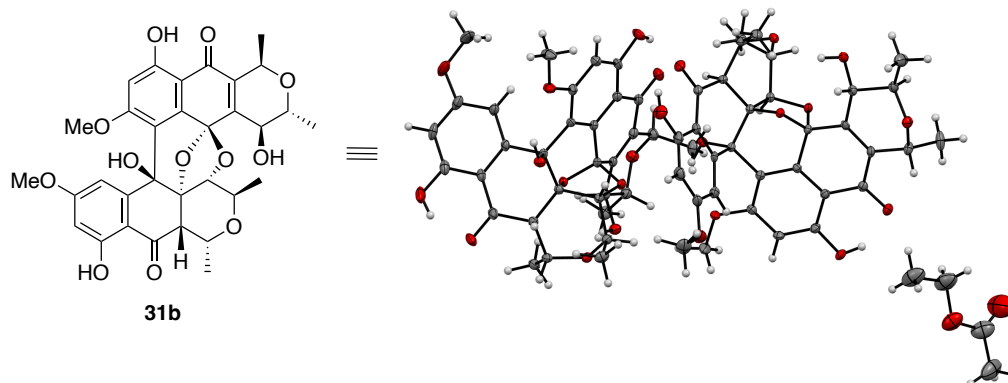
7-*O*, 7'-*O*-Dimethyl uroleuconaphin B_{2b} (31b)



31b: A pale yellow powder; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +34.9$ (c 0.111, CHCl_3); IR (ATR) 3477, 2977, 2936, 1617, 1606, 1444, 1363, 1282, 1201, 1151, 963, 787, 756, 504, 444, 426, 412 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.33 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz, H-12'), 1.46 (d, 3H, $J = 7.5$ Hz, H-12), 1.55 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz, H-11), 1.62 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, H-11'), 3.75 (s, 3H, H-13), 3.90 (qd, 1H, $J = 6.5$ Hz, 6.0 Hz, H-3'), 4.02 (s, 3H, H-13'), 4.06 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H-10a), 4.17–4.25 (m, 2H, H-3, 4'), 4.46 (s, 1H, H-4), 4.59 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz, OH-4'), 4.64 (q, 1H, $J = 7.0$ Hz, H-1'), 4.74 (qd, 1H, $J = 6.5$ Hz, 8.0 Hz, H-1), 4.87 (s, 1H, OH-5), 5.93 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz, H-6), 6.37 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz, H-8), 6.60 (s, 1H, H-8'), 12.25 (s, 1H, OH-9'), 12.99 (s, 1H, OH-9); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ 15.9 (C-12), 18.9 (C-11'), 19.0 (C-11, 12'), 55.6 (C-10a), 56.5 (C-13), 65.1 (C-13'), 67.4 (C-1), 67.5 (C-4'), 72.5 (C-1', 3'), 72.8 (C-3), 76.0 (C-5), 86.5 (C-4), 98.8 (C-4a), 100.0 (C-5'), 100.2 (C-8), 106.3 (C-8'), 109.0 (C-9a, 9'a), 109.1 (C-6), 112.2 (C-6'), 138.6 (C-5'a), 141.0 (C-10'a), 143.9 (C-4'a), 146.0 (C-5a), 164.0 (C-7'), 164.4 (C-9'), 166.1 (C-7), 166.6 (C-9), 186.9

(C-10'), 197.4 (C-10); HRMS (MALDI) calcd for C₃₂H₃₂O₁₂Na [M+Na]⁺ *m/z* 631.1786; found *m/z* 631.1802; Mp 188 °C (dec).

Single crystal X-ray diffraction data of compound 31b



Identification code	CCDC 2171364	
Moiety formula	2 (C ₃₂ H ₃₂ O ₁₂), C ₄ H ₈ O ₂	
Formula weight	3057.83	
Temperature	100 K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	monoclinic	
Space group	<i>P</i> 2 ₁	
Unit cell dimensions	<i>a</i> = 11.4954 (7) Å	<i>α</i> = 90°
	<i>b</i> = 20.8647 (13) Å	<i>β</i> = 110.359 (1)°
	<i>c</i> = 13.5984 (9) Å	<i>γ</i> = 90°
Volume	3057.8 (3) Å ³	
<i>Z</i>	2	
Density (calculated)	1.331 g/cm ³	
Absorption coefficient	0.099 mm ⁻¹	
<i>F</i> (000)	1296.0	
Crystal size	0.030 × 0.100 × 0.200 mm ³	
Theta range for data collection	1.597 to 29.243°	
Index ranges	-15 ≤ <i>h</i> ≤ 12, -26 ≤ <i>k</i> ≤ 27, -15 ≤ <i>l</i> ≤ 18	

Reflections collected	18984
Independent reflections	11076 [R(int) = 0.0388]
Absorption correction	none
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	12642 / 1 / 864
Goodness-of-fit on F ²	1.025
Final R indices [I > 2σ (I)]	R ₁ = 0.0388, wR ₂ = 0.0915
R indices (all data)	R ₁ = 0.0475, wR ₂ = 0.0961
Absolute structure parameter	0.3 (3)

Conditions for methylation of uroleuconaphin B₂ (19)

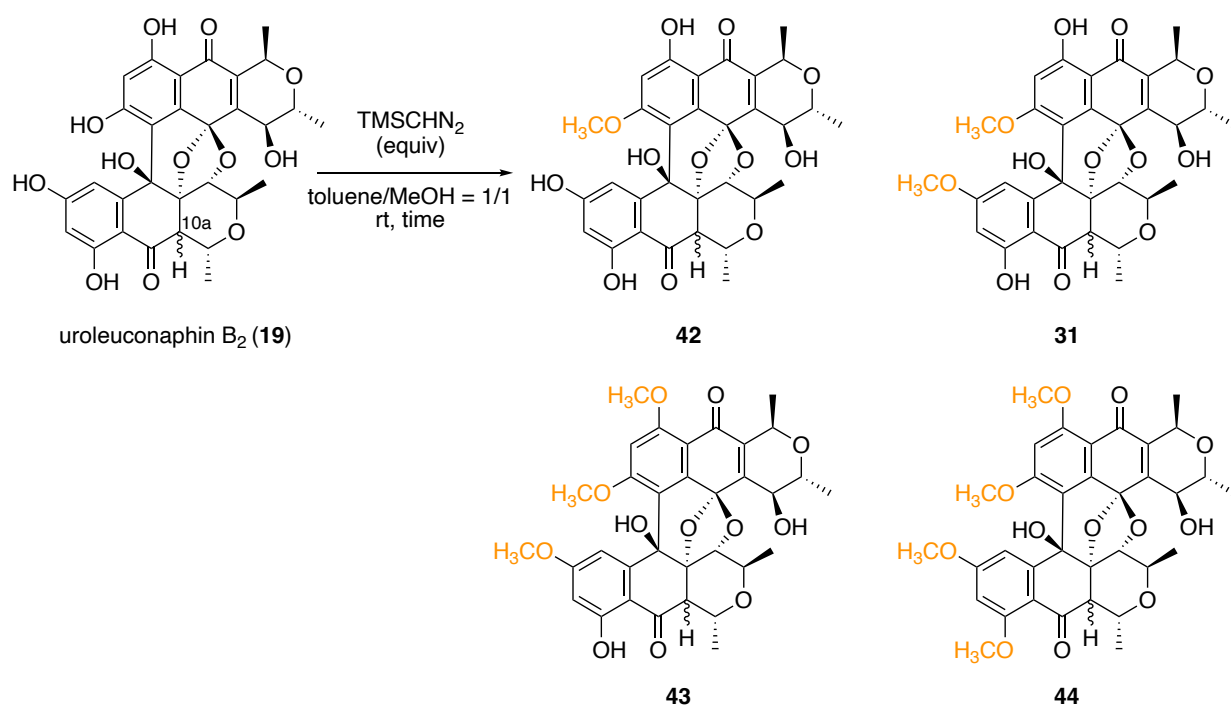
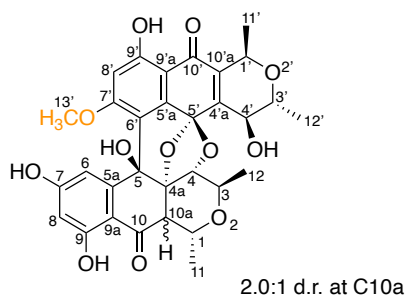


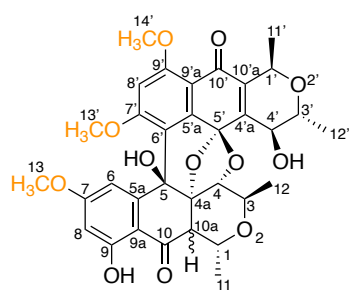
Table 17. Conditions for methylation of uroleuconaphin B₂ (19)

entry	equiv	time (h)	yield (%)			
			42	31	43	44
1	15	1	90	trace	0	0
2	30	1	0	94	0	0
3	60	5	0	0	19	39



42: A yellow powder; IR (ATR) 3522, 2981, 2936, 1620, 1445, 1370, 1265, 1167, 841, 431, 421 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.30 (d, 6H, $J = 6.1$ Hz, H-12, 12'), *1.33 (d, 3H, $J = 6.1$ Hz, H-12'), *1.45 (d, 3H, $J = 7.5$ Hz, H-12), *1.55 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, H-11), 1.61 (d, 3H, $J = 6.1$ Hz, H-11), 1.63 (d, 3H, $J = 6.0$ Hz, H-11'), 2.80 (d, 1H, $J = 4.3$ Hz, OH-4'), 2.98 (d, 1H, $J = 10.4$ Hz, H-10a), 3.73 (qd, 1H, $J = 6.1$ Hz, 10.0 Hz, H-3), 3.85–3.93 (m, 1H, H-3'), 4.02 (s, 3H, H-13'), *4.03 (s, 3H, H-13'), *4.06 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H-10a), 4.17–4.30 (m, 2H, H-4, 4'), 4.34 (qd, 1H, $J = 6.1$ Hz, 10.4 Hz, H-1), *4.45 (s, 1H, H-4), 4.61–4.67 (m, 1H, H-1'), *4.74 (qd, 1H, $J = 6.6$ Hz, 8.0 Hz, H-1'), 4.86 (s, 1H, OH-5), *4.89 (s 1H, OH-5), *5.87 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz, H-6), 5.90 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz, H-6), *6.30 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz, H-8), 6.31 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz, H-8), *6.60 (s, 1H, H-8'), 6.63 (s, 1H, H-8'), *12.23 (s, 1H, OH-9'), 12.25 (s, 1H, OH-9'), *12.87 (s, 1H, OH-9), 13.08 (s, 1H, OH-9); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ *15.9 (C-12), 18.3 (C-12 or 12'), 18.5 (C-12 or 12'), *18.8 (C-11'), *18.9 (C-12'), *19.0 (C-11), 19.2 (C-11'), 22.6 (C-11), *40.8 (C-10a), 53.4 (C-10a), 56.6 (C-13'), *65.1 (C-1), 66.1 (C-3), *66.7 (C-1' or 3'), 67.3 (C-1'), *67.4 (C-1' or 3'), *67.5 (C-4'), 67.6 (C-4'), 68.4 (C-3'), 71.1 (C-1), *72.5 (C-3), *72.8 (C-5), 73.9 (C-5), *76.0 (C-4), 77.0 (C-4), 84.9 (C-4a), *86.5 (C-4a), 98.6 (C-5'), *98.8 (C-5'), *100.2 (C-8'), 100.8 (C-8'), *103.3 (C-8), 103.4 (C-8), *106.3 (C-9'a), 106.7 (C-9'a), 107.8 (C-6), 108.6 (C-5a), *109.4 (C-6), *112.1 (C-6'), 113.8 (C-6'), 136.7 (C-5'a), *138.6 (C-5a), *141.0 (C-10'a), 141.8 (C-4'a), 142.1 (C-10'a), *143.7 (C-9a), 146.9 (C-9a), *147.1 (C5'a), *162.7 (C-7), 162.8 (C-9), 164.0 (C-7'), *164.4 (C-9'), 164.6 (C-9'), *166.1 (C-9), 166.6 (C-7), 186.5 (C-10'), *186.8 (C-10'), *197.4 (C-10), 197.5 (C-10); HRMS (MALDI) calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{O}_{12}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 617.1629; found m/z 617.1633.

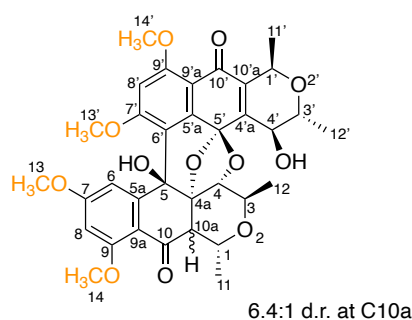
The signals marked with an asterisk (*) were assigned to the minor diastereomer.



2.4:1 d.r. at C10a

43: A yellow powder; IR (ATR) 3511, 2974, 2936, 1620, 1596, 1462, 1333, 1266, 1205, 1162, 1045, 835, 473, 446, 432, 419 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.29 (d, 6H, $J = 6.1$ Hz, H-12, 12'), *1.32 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz, H-12'), *1.45 (d, 3H, $J = 7.5$ Hz, H-12), 1.63 (d, 3H, $J = 6.1$ Hz, H-11), 1.65 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz, H-11'), 3.00 (d, 1H, $J = 10.4$ Hz, H-10a), 3.72–3.74 (m, 1H, H-3), *3.75 (s, 3H, H-13), 3.76 (s, 3H, H-13), 3.83–3.91 (m, 2H, H-3', OH-4'), *3.97–4.00 (m, 1H, H-3'), *4.04 (s, 3H, H-13'), 4.05 (s, 3H, H-13'), 4.06 (s, 3H, H-14'), *4.07 (s, 3H, H-14'), 4.17 (d, 1H, $J = 9.9$ Hz, H-4), 4.20–4.28 (m, 1H, H-4'), 4.36 (qd, 1H, $J = 6.1$ Hz, 10.4 Hz, H-1), *4.42 (s, 1H, H-4), 4.59–4.63 (m, 1H, H-1'), *4.75 (qd, 1H, $J = 6.5$ Hz, 8.2 Hz, H-1'), 4.95 (s, 1H, OH-5), *5.01 (s 1H, OH-5), *5.89 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, H-6), 5.93 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, H-6), *6.37 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, H-8), 6.39 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, H-8), *6.64 (s, 1H, H-8'), 6.67 (s, 1H, H-8'), *13.02 (s, 1H, OH-9), 13.24 (s, 1H, OH-9); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ *16.0 (C-12), 18.5 (C-12 or 12'), 18.6 (C-12 or 12'), *18.8 (C-11 or 11'), *19.1 (C-12'), 19.4 (C-11'), 22.6 (C-11), *40.8 (C-10a), 53.3 (C-10a), 55.6 (C-13), 56.3 (C-13' or 14'), 56.4 (C-13' or 14'), *65.1 (C-1'), 66.1 (C-3), *66.6 (C-4'), *67.4 (C-3'), 67.5 (C-4'), 68.1 (C-1'), *68.2 (C-1), 68.3 (C-3'), 71.0 (C-1), *72.6 (C-3), *72.9 (C-5), 74.0 (C-5), *76.2 (C-4), 77.3 (C-4), 84.2 (C-4a), *85.7 (C-4a), *95.8 (C-8'), 96.4 (C-8'), 99.1 (C-5'), *99.4 (C-5'), *99.8 (C-8), 100.0 (C-8), 108.1 (C-9'a), 108.7 (C-6), *109.0 (C-9a or 9'a), *109.2 (C-6), *110.9 (C-9a or 9'a), 111.4 (C-6'), *112.2 (C-6'), 113.8 (C-9a), 138.6 (C-10'a), 138.8 (C-5a), *139.6 (C-5'a), *140.8 (C-10'a), *142.6 (C-4'a), 143.4 (C-4'a), 145.8 (C-5'a), *146.0 (C-5a), 162.6 (C-7'), 162.7 (C-9'), *166.0 (C-7), 166.1 (C-7), *166.6 (C-9), 167.2 (C-9), 181.1 (C-10'), *181.4 (C-10'), *197.5 (C-10), 197.7 (C-10); HRMS (MALDI) calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{O}_{12}\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ m/z 645.1942; found m/z 645.1937.

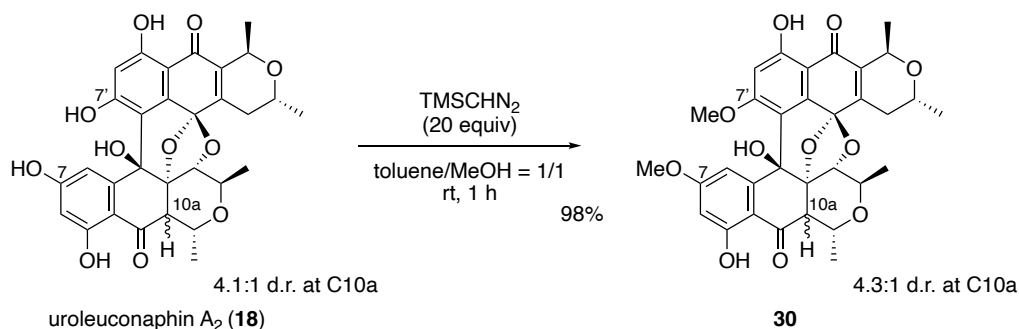
The signals marked with an asterisk (*) were assigned to the minor diastereomer.



44: A yellow powder; IR (ATR) 3514, 2980, 2936, 1733, 1651, 1597, 1569, 1457, 1373, 1329, 1266, 1202, 1162, 1068, 1046, 831, 698, 634, 580, 537, 498, 484, 468, 451, 423, 410 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.28 (d, 3H, $J = 6.1$ Hz, H-12'), 1.30 (d, 3H, $J = 6.1$ Hz, H-12), *1.34 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, H-12 or 12'), 1.62 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz, H-11), 1.65 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, H-11'), 2.76–2.80 (m, 1H, H-10a), 3.66–3.70 (m, 1H, H-3), 3.71 (s, 3H, H-13), *3.75 (s, 1H, H-13), 3.84–3.89 (m, 1H, H-3'), 3.92 (s, 3H, H-13'), *3.94 (m, 1H, H-3 or 3'), *3.95 (s, 3H, H-14), *3.99–4.00 (m, 1H, H-3 or 3'), 4.01 (s, 3H, H-14), 4.05 (s, 3H, H-14'), *4.09–4.13 (m, 1H, H-10a), 4.15 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, H-4), 4.26 (ddd, 1H, $J = 7.8$ Hz, 3.4 Hz, 1.0 Hz, H-4'), 4.35 (qd, 1H, $J = 6.2$ Hz, 8.3 Hz, H-1), 4.63 (brd, 1H, $J = 6.7$ Hz, H-1'), 4.78 (s, 1H, OH-5), *5.68 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz, H-6), 5.77 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz, H-6), *6.42 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz, H-8), 6.46 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz, H-8), *6.63 (s, 1H, H-8'), 6.65 (s, 1H, H-8'); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ *16.4 (C-12), 18.4 (C-12'), 18.6 (C-12), 19.3 (C-11'), 23.9 (C-11), *24.1 (C-11), 54.9 (C-10a), 55.2 (C-13), *55.9 (C-13), 56.2 (C-14'), 56.3 (C-13' or 14'), 56.4 (C-13' or 14'), *66.2 (C-4'), 67.1 (C-3), 67.6 (C-4'), 68.0 (C-3'), 68.2 (C-1'), *69.4 (C-1), 69.9 (C-1), *70.9 (C-1' or 3'), *72.9 (C-3), 74.4 (C-5), *74.8 (C-5), 77.0 (C-4), 84.4 (C-4a), *84.8 (C-4a), *95.4 (C-8'), 95.9 (C-8'), *97.2 (C-8), 97.5 (C-8), 98.7 (C-5'), *102.3 (C-5'), 105.9 (C-6), *106.3 (C-6), 111.2 (C-9'a), 113.7 (C-6'), 114.3 (C-9a), 138.4 (C-10'a), 139.1 (C-5'a), 143.1 (C-4'a), 147.2 (C-5a), *159.6 (C-7'), 161.0 (C-7'), *161.2 (C-9'), 162.6 (C-9'), 162.7 (C-9), 163.5 (C-7), 181.2 (C-10'), 192.6 (C-10), *192.9 (C-10); HRMS (MALDI) calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{O}_{12}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 659.2099; found m/z 659.2101.

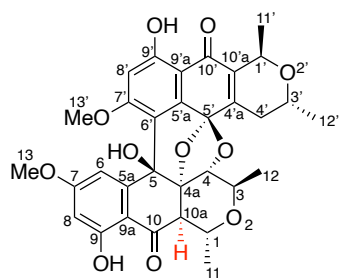
The signals marked with an asterisk (*) were assigned to the minor diastereomer.

Dimethylation of uroleuconaphin A₂ (**18**)



To a solution of yellow pigment **18** (19.6 mg, 34.8 μmol) in toluene/MeOH (1.8 mL/1.8 mL) was added trimethylsilyldiazomethane (0.6 M in *n*-hexane, 1.2 mL, 0.72 mmol) at room temperature. After stirring for 1 h, the reaction was quenched by adding AcOH aqueous at room temperature. The products were extracted with EtOAc ($\times 3$), and the combined organic extracts were dried over Na₂SO₄. Concentration and purification by silica gel column chromatography (*n*-hexane/acetone = 3/1) afforded dimethyl ethers **30a** and **30b** (20.3 mg, 98%) as a pale yellow powder. These diastereomers were separated by preparative reversed-phase HPLC (MeOH/H₂O/TFA = 80/20/0.1, flow rate 8.0 mL/min).

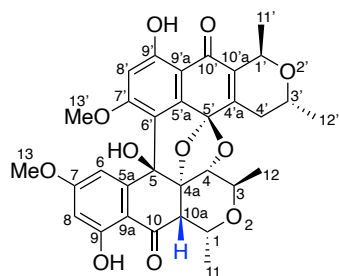
7-*O*, 7'-*O*-Dimethyl uroleuconaphin A_{2a} (**30a**)



30a: A pale yellow powder; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +36.8$ (*c* 0.105, CHCl₃); IR (ATR) 3522, 2977, 2930, 1604, 1443, 1370, 1260, 1201, 1146, 1107, 922, 958, 837, 756, 709, 554, 433, 408 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.28 (d, 3H, *J* = 6.1 Hz, H-12'), 1.30 (d, 3H, *J* = 6.0 Hz, H-12), 1.56 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz, H-11'), 1.63 (d, 3H, *J* = 6.1 Hz, H-11), 2.18 (ddd, 1H, *J* = 19.2 Hz, 10.1 Hz, 1.8 Hz, H-4'), 2.31 (dd, 1H, *J* = 19.2 Hz, 3.5 Hz, H-4'), 2.93 (d, 1H, *J* = 10.5 Hz, H-10a), 3.71 (qd, 1H, *J* = 6.0 Hz, 9.9 Hz, H-3), 3.74 (s, 3H, H-13), 3.95–4.00 (m, 1H, H-3'), 4.00 (s, 3H, H-13'), 4.19 (d, 1H, *J* = 9.9 Hz, H-4), 4.37 (qd, 1H, *J* = 6.1 Hz, 10.5 Hz, H-1), 4.75 (brq, 1H, *J* = 6.7 Hz, H-1'), 4.83 (s, 1H, OH-5), 5.95 (d, 1H,

$J = 2.4$ Hz, H-6), 6.36 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, H-8), 6.61 (s, 1H, H-8'), 12.42 (s, 1H, OH-9'), 13.24 (s, 1H, OH-9); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ 18.6 (C-12), 19.7 (C-11'), 21.6 (C-12'), 22.7 (C-11), 29.9 (C-4'), 53.5 (C-10a), 55.6 (C-13), 56.4 (C-13'), 62.0 (C-3'), 66.1 (C-3), 67.7 (C-1'), 70.9 (C-1), 74.3 (C-5), 77.1 (C-4), 84.5 (C-4a), 97.5 (C-5'), 100.1 (C-8), 100.5 (C-8'), 106.9 (C-9'a), 108.2 (C-9a), 108.6 (C-6), 113.8 (C-6'), 137.6 (C-5a or 5'a), 139.0 (C-4'a), 145.4 (C-10'a), 146.2 (C-5a or 5'a), 163.7 (C-7'), 164.6 (C-9'), 166.2 (C-7), 167.1 (C-9), 186.2 (C-10'), 197.9 (C-10); HRMS (MALDI) calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{O}_{11}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 615.1837; found m/z 615.1833; Mp 188 °C (dec).

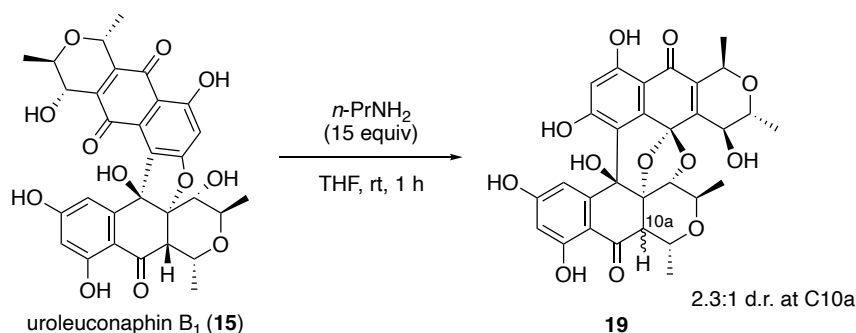
7-*O*, 7'-*O*-Dimethyl uroleuconaphin A_{2b} (**30b**)



30b: A pale yellow powder; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +32.3$ (c 0.120, CHCl_3); IR (ATR) 3523, 2975, 2933, 1666, 1605, 1442, 1367, 1280, 1258, 1202, 1139, 1107, 1055, 991, 957, 931, 909, 875, 837, 814, 736, 703, 656, 628, 563, 527, 451, 433, 412 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.28 (d, 3H, $J = 6.1$ Hz, H-12'), 1.36 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz, H-12), 1.54 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, H-11'), 1.59 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, H-11), 2.24 (ddd, 1H, $J = 19.0$ Hz, 10.1 Hz, 1.6 Hz, H-4'), 2.44 (dd, 1H, $J = 19.0$ Hz, 3.5 Hz, H-4'), 3.73 (s, 3H, H-13), 3.92 (qd, 1H, $J = 6.5$ Hz, 6.0 Hz, H-3), 3.96–4.03 (m, 1H, H-3'), 4.05 (s, 3H, H-13'), 4.27 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz, H-4), 4.28 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz, H-10a), 4.71–4.76 (m, 2H, H-1, 1'), 5.07 (s, 1H, OH-5), 6.05 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz, H-6), 6.33 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz, H-8), 6.59 (s, 1H, H-8'), 12.40 (s, 1H, OH-9'), 12.98 (s, 1H, OH-9); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ 15.8 (C-11), 19.5 (C-12), 19.6 (C-11'), 21.6 (C-12'), 30.4 (C-4'), 44.4 (C-10a), 55.5 (C-13), 56.5 (C-13'), 62.0 (C-3'), 66.2 (C-1), 67.6 (C-1'), 68.7 (C-3), 73.8 (C-5), 74.8 (C-4), 87.9 (C-4a), 99.0 (C-5'), 99.9 (C-8), 100.1 (C-8'), 106.2 (C-9'a), 108.7 (C-6), 108.9 (C-9a), 113.1 (C-6'), 138.5 (C-4'a), 139.0 (C-10'a), 145.5 (C-5a or 5'a), 146.4 (C-5a or 5'a), 163.5 (C-7'), 164.3 (C-9'), 165.9 (C-7), 166.0 (C-9), 186.0 (C-10'), 197.5 (C-10); HRMS (MALDI) calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{O}_{11}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 615.1837; found m/z 615.1848; Mp 180 °C (dec).

第三節 塩基性条件での uroleuconaphin A₁ および B₁ の化学変換

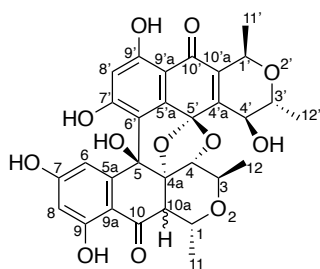
Conversion of uroleuconaphin B₁ (**15**) to uroleuconaphin B₂ (**19**)



To a solution of red pigment **15** (212 mg, 365 μ mol) in THF (36 mL) was added *n*-PrNH₂ (0.46 mL, 5.6 mmol) at room temperature. After stirring for 1 h, the reaction was quenched by adding 1 M aqueous HCl at room temperature. The products were extracted with EtOAc ($\times 3$), and the combined organic extracts were washed with water, dried over Na₂SO₄. Concentration and purification by silica gel column chromatography (CHCl₃/MeOH = 15/1) afforded yellow pigment **19** (189 mg, 89%) as a yellow powder.

Note: Yellow pigment **19** gradually converted to red pigment **15** by extraction and purification process.

Uroleuconaphin B₂ (**19**)

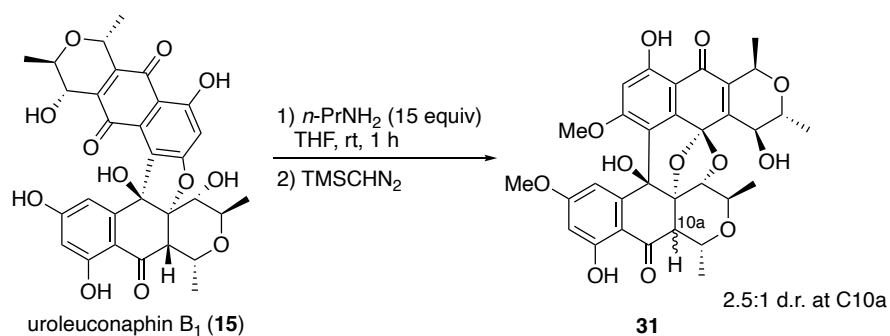


19: IR (ATR) 3361, 2981, 2942, 1706, 1623, 1606, 1455, 1369, 1262, 1171, 1099, 1079, 1033, 998, 981, 966, 889, 790, 758, 719, 656, 534, 463, 454, 443, 419 cm⁻¹; ¹H-NMR (acetone-*d*₆, 500 MHz) δ 1.19 (d, 3H, *J* = 6.0 Hz, H-12), 1.21 (d, 3H, *J* = 6.2 Hz, H-12'), *1.24 (d, 3H, *J* = 6.1 Hz, H-12'), *1.45 (d, 3H, *J* = 7.3 Hz, H-12), 1.54 (d, 3H, *J* = 6.0 Hz, H-11), 1.55 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, H-11'), 3.32 (d, 1H, *J* = 10.6 Hz, H-10a), 3.78–3.84 (m, 1H, H-3'), 3.90 (qd, 1H, *J* = 6.0 Hz, 10.0 Hz, H-3), 4.11 (brd, 1H, *J* = 8.6 Hz, OH-4'), 4.14–4.19 (m, 1H, H-4'), 4.19 (d, 1H, *J* = 10.0 Hz,

H-4), 4.34 (qd, 1H, $J = 6.0$ Hz, 10.6 Hz, H-1), *4.40 (brs, 1H, H-4), *4.47 (brs, 1H, OH-4'), 4.57 (brq, 1H, $J = 6.6$ Hz, H-1'), *4.70 (qd, 1H, $J = 6.6$ Hz, 7.4 Hz, H-1), *6.30 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, H-8), 6.31 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, H-8), 6.35 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, H-6), *6.38 (brs, 1H, H-6), *6.49 (s, 1H, H-8'), 6.51 (s, 1H, H-8'), *12.06 (s, 1H, OH-9'), 12.08 (s, 1H, OH-9'), *12.87 (s, 1H, OH-9), 13.15 (s, 1H, OH-9); $^{13}\text{C-NMR}$ (acetone- d_6 , 125 MHz) δ *16.6 (C-12), 18.8 (C-12'), 18.9 (C-12), *19.1 (C-11), *19.2 (C-11'), 19.4 (C-11'), 23.0 (C-11), *42.3 (C-10a), 53.8 (C-10a), 66.8 (C-3), *67.5 (C-4'), *67.6 (C-1'), 67.7 (C-1'), 68.0 (C-4'), 68.7 (C-3'), 71.1 (C-1), *72.4 (C-3), *74.3 (C-5), 75.0 (C-5), *76.3 (C-4), 77.8 (C-4), 85.9 (C-4a), *87.9 (C-4a), 99.2 (C-5'), *99.8 (C-5'), 103.4 (C-8), *104.4 (C-8'), 104.5 (C-8'), 108.9 (C-9'a), 109.4 (C-9a), *109.5 (C-9a), 109.7 (C-6), *112.7 (C-6'), 113.8 (C-6'), 139.8 (C-5a or 5'a), *141.8 (C-4'a), 142.0 (C-10'a), 145.2 (C-4a), 147.9 (C-5a or 5'a), 164.8 (C-7'), 164.9 (C-9'), *165.9 (C-9'), 166.1 (C-7), *166.9 (C-7), *167.2 (C-9), 167.6 (C-9), 187.7 (C-10'), *198.3 (C-10), 199.3 (C-10); HRMS (MALDI) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{O}_{12}$ $[\text{M-H}]^+$ m/z 579.1497; found m/z 579.1511.

The signals marked with an asterisk () were assigned to the minor diastereomer.

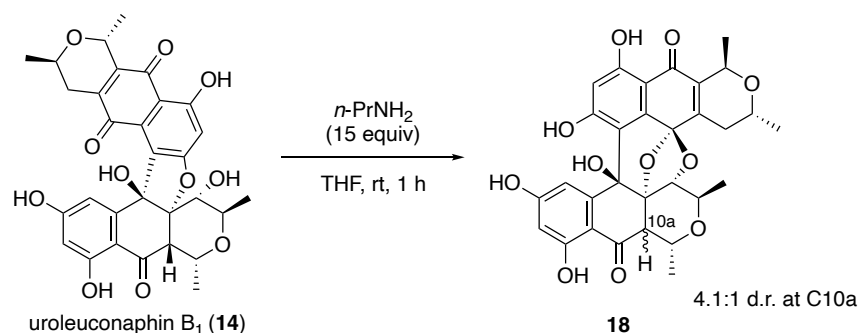
Conversion of uroleuconaphin B₁ (**15**) to 7-*O*, 7'-*O*-dimethyl uroleuconaphin B₂ (**31**)



To a solution of red pigment **15** (20.3 mg, 35.0 μmol) in THF (3.5 mL) was added $n\text{-PrNH}_2$ (43.0 μL , 525 μmol) at room temperature. After stirring for 1 h, the reaction was quenched by adding 1 M aqueous HCl at room temperature. The products were extracted with EtOAc ($\times 3$), and the combined organic extracts were washed with water, dried over Na_2SO_4 , and concentrated in vacuo. To a solution of crude material in toluene/MeOH (0.9 mL/0.9 mL) was added trimethylsilyldiazomethane (0.6 M in n -hexane, 0.88 mL, 0.53 mmol) at room temperature. After

stirring for 1 h, the reaction was quenched by adding AcOH aqueous at room temperature. The products were extracted with EtOAc ($\times 3$), and the combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 . Concentration and purification by silica gel column chromatography (*n*-hexane/acetone = 3/1) afforded dimethyl ethers **31a** and **31b** (15.2 mg, 71%) as a pale yellow powder. These diastereomers were separated by reversed-phase preparative HPLC (MeCN/ H_2O /TFA = 75/25/0.1, flow rate 8.0 mL/min).

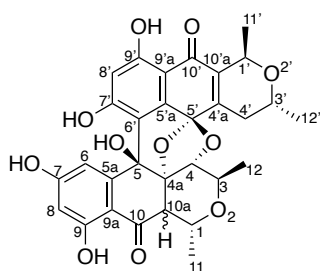
Conversion of uroleuconaphin A₁ (**14**) to uroleuconaphin A₂ (**18**)



To a solution of red pigment **14** (236 mg, 418 μmol) in THF (42 mL) was added *n*-PrNH₂ (0.52 mL, 6.3 mmol) at room temperature. After stirring for 1 h, the reaction was quenched by adding 1 M aqueous HCl at room temperature. The products were extracted with EtOAc ($\times 3$), and the combined organic extracts were washed with water, dried over Na_2SO_4 . Concentration and purification by silica gel column chromatography ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ = 50/1 \rightarrow 30/1 \rightarrow 10/1) afforded yellow pigment **18** (200 mg, 85%) as a yellow powder.

Note: Yellow pigment **18** gradually converted to red pigment **14** by extraction and purification process.

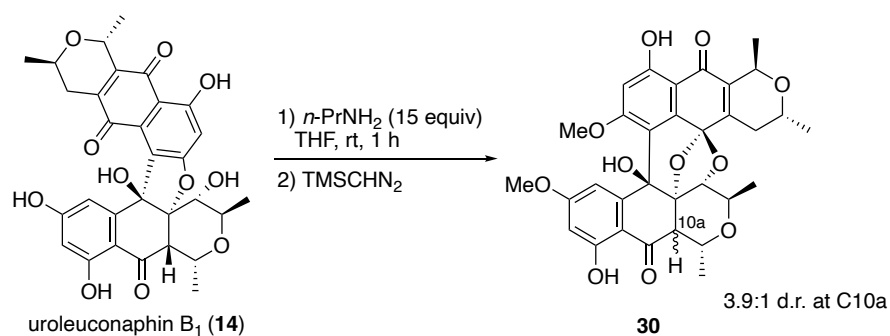
Uroleuconaphin A₂ (18**)**



18: A yellow powder; IR (ATR) 3235, 2977, 2930, 1668, 1620, 1605, 1454, 1369, 1332, 1260, 1165, 1147, 1102, 1073, 1053, 1036, 982, 837, 817, 800, 789, 757, 716, 653, 596, 553, 515, 492, 472, 452, 425, 406 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 500 MHz) δ 1.20 (d, 6H, $J = 6.0$ Hz, H-12, 12'), *1.23 (d, 3H, $J = 6.1$ Hz, H-12'), 1.49 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, H-11'), 1.54 (d, 3H, $J = 6.0$ Hz, H-11), *1.58 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-11), 2.09–2.11 (m, 1H, H-4'), *2.13–2.19 (m, 1H, H-4'), 2.47 (dd, 1H, $J = 19.5$ Hz, 2.8 Hz, H-4'), *2.55 (brd, 1H, $J = 19.7$ Hz, H-4'), 3.10 (d, 1H, $J = 10.7$ Hz, H-10a), 3.88 (dq, 1H, $J = 9.9$ Hz, 6.0 Hz, H-3), 3.93–3.98 (m, 1H, H-3'), 4.22 (d, 1H, $J = 9.9$ Hz, H-4), *4.24 (d, 1H, $J = 5.8$ Hz, H-10a), *4.28 (d, 1H, $J = 6.2$ Hz, H-4), 4.35 (dq, 1H, $J = 10.7$ Hz, 6.0 Hz, H-1), *4.62–4.68 (m, 2H, H-1, 1'), 4.66 (q, 1H, $J = 6.7$ Hz, H-1'), *6.24 (brs, 1H, H-8), 6.28 (brs, 1H, H-8), *6.40 (brs, 1H, H-6), 6.46 (brs, 1H, H-6), *6.50 (s, 1H, H-8'), 6.56 (s, 1H, H-8'), *12.17 (s, 1H, OH-9'), 12.21 (s, 1H, OH-9'), *12.78 (s, 1H, OH-9), 13.16 (s, 1H, OH-9); $^{13}\text{C-NMR}$ (acetone- d_6 , 125 MHz) δ *16.0 (C-12), 18.9 (C-12), *19.8 (C-11'), 19.9 (C-11'), 21.8 (C-12'), 23.0 (C-11), 30.4 (C-4'), *31.1 (C-4'), 54.2 (C-10a), 62.6 (C-3'), 66.8 (C-3), 67.9 (C-1'), *69.2 (C-3'), 71.1 (C-1), *75.2 (C-4), 75.4 (C-5), 77.7 (C-4), 85.7 (C-4a), 98.3 (C-5'), *99.9 (C-5'), 103.3 (C-8), *103.4 (C-8), *104.7 (C-8'), 104.8 (C-8'), 106.7 (C-9'a), *108.7 (C-6), 108.8 (C-9a), 109.5 (C-6), *109.8, 114.2 (C-6'), *139.3, 139.7 (C-5a or 5'a), 139.8 (C-10'a), *139.9 (C-5a or 5'a), 146.3 (C-4'a), 147.8 (C-5a or 5'a), *164.5 (C-9'), 164.7 (C-7'), *164.8 (C-7'), 165.0 (C-9'), *166.2 (C-7), 167.3 (C-7), 167.7 (C-9), *186.9 (C-10'), 187.0 (C-10'), *198.9 (C-10), 199.0 (C-10); HRMS (MALDI) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{O}_{11}$ $[\text{M-H}]^+$ m/z 563.1548; found m/z 563.1545.

The signals marked with an asterisk (*) were assigned to the minor diastereomer.

Conversion of uroleuconaphin A₁ (14) to 7-O, 7'-O-dimethyl uroleuconaphin A₂ (30)



To a solution of red pigment **14** (19.7 mg, 34.9 μmol) in THF (3.5 mL) was added *n*-PrNH₂ (43.0 μL , 525 μmol) at room temperature. After stirring for 0.5 h, the reaction was quenched by adding 1 M aqueous HCl at room temperature. The products were extracted with EtOAc ($\times 3$), and the combined organic extracts were washed with water, dried over Na₂SO₄, and concentrated in vacuo. To a solution of crude material in toluene/MeOH (1.1 mL/1.1 mL) was added trimethylsilyldiazomethane (0.6 M in *n*-hexane, 0.70 mL, 0.42 mmol) at room temperature. After stirring for 1 h, the reaction was quenched by adding AcOH aqueous at room temperature. The products were extracted with EtOAc ($\times 3$), and the combined organic extracts were dried over Na₂SO₄. Concentration and purification by silica gel column chromatography (*n*-hexane/acetone = 3/1) afforded dimethyl ethers **30a** and **30b** (20.1 mg, 97%) as a pale yellow powder. These diastereomers were separated by preparative reversed-phase HPLC (MeOH/H₂O/TFA = 80/20/0.1, flow rate 8.0 mL/min).

第四節 黄色色素 uroleuconaphin B₂ の逆反応

Reverse reaction of uroleuconaphin B₂ (**19**)

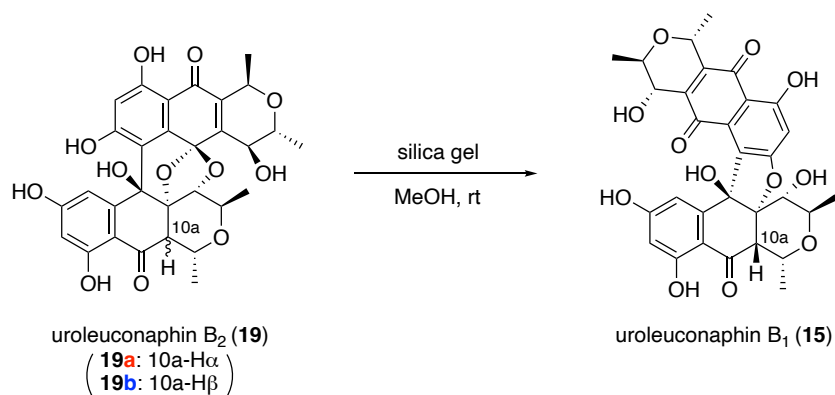


Table 6. Silica gel-promoted isomerization of uroleuconaphin B₂ (**19**)

	column I			column II	
time	19:15	19a:19b	time	19:15	19a:19b
10 min	> 99:1	78:22	10 min	> 99:1	20:80
12 h	94:6	77:23	12 h	84:16	29:71
24 h	94:6	80:20	24 h	70:30	43:57
48 h	91:9	84:16	48 h	67:33	43:57

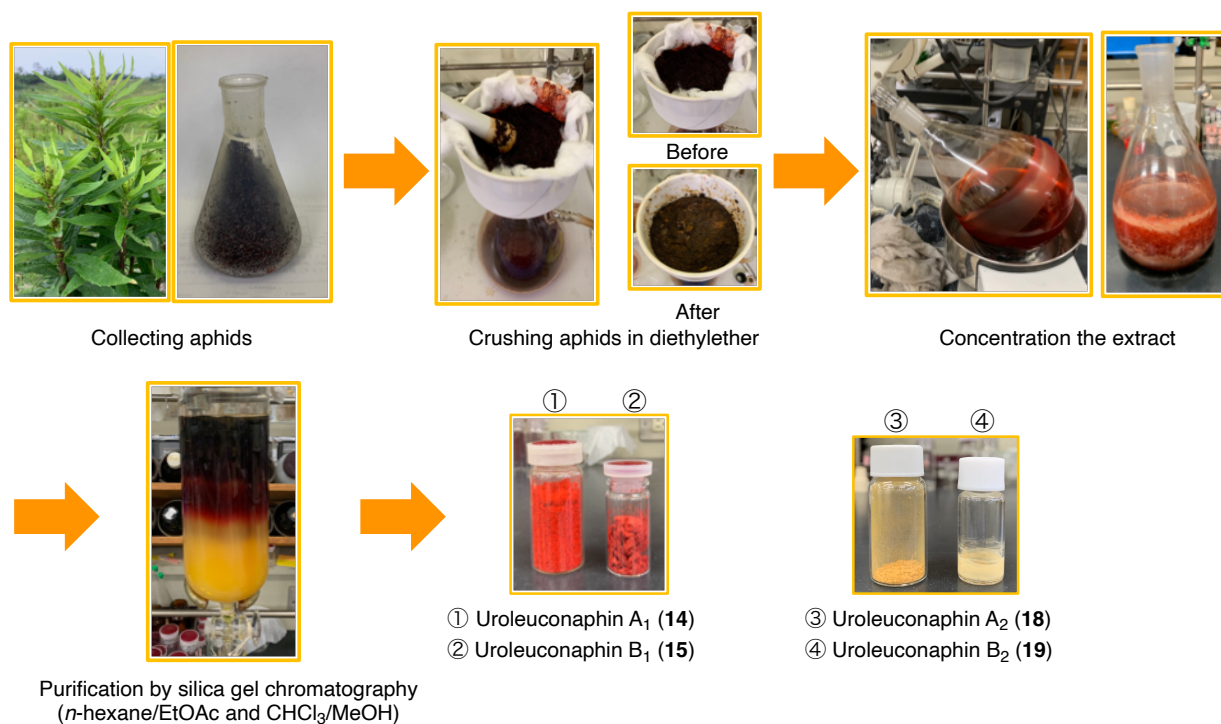
^a Determined by ¹H-NMR (acetone-*d*₆).

Yellow pigment **19** (4.0 mg, 6.9 μ mol) adsorbed on silica gel (120 mg) was suspended in MeOH (4.3 mL). After stirring at room temperature for some time, the suspension was filtered by a glass filter, and washed with EtOAc. The filtrate was concentrated, and the residue was analyzed by ¹H-NMR without purification.

第五節 黄色色素の絶対立体配置の決定

Isolation of uroleuconaphins

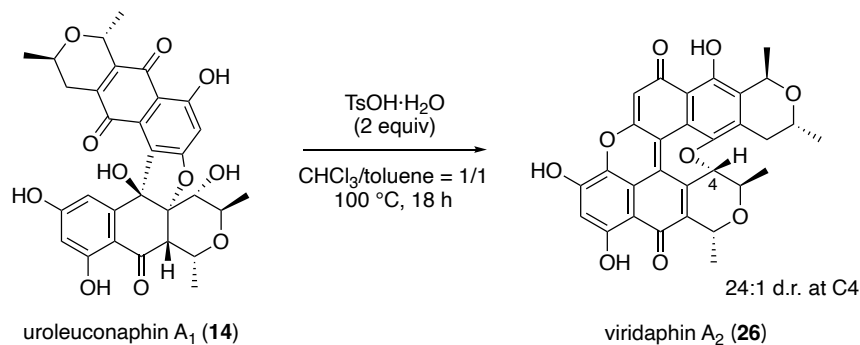
The extraction and purification of uroleuconaphins were performed as follows. The red aphid, *Uroleucon nigrotuberculatum* was obtained from *Solidago altissima* L. in Tokushima Prefecture, Japan, in June 2021. The aphids (total mass, 297 g) were crushed with diethyl ether using a pestle, and filtered using by a Buchner funnel. The aphid pigments were extracted with diethyl ether (total volume, 5.5 L) by further grinding the aphids. The combined ethereal extracts were concentrated to obtain crude extracts (26.8 g). The residue was purified by silica gel chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 4/1 → 1/2) to afford the red pigments **14** (3.6 g) and **15** (1.3 g) and then further eluted by CHCl₃/MeOH (50/1 → 30/1) to afford the yellow pigments **18** (0.95 g, **18a:18b** = 2.8:1) and **19** (0.42 g, **19a:19b** = 3.6:1).



第三章

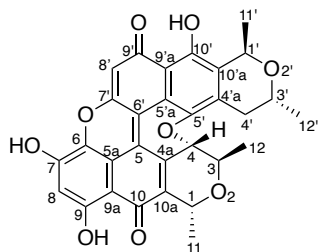
第二節 酸性条件での uroleuconaphin A₁ および B₁ の化学変換

Conversion of uroleuconaphin A₁ (14) to viridaphin A₂ (26)



To a solution of **14** (22.1 mg, 39.2 μ mol) in CHCl₃/toluene (10 mL/10 mL) was added TsOH·H₂O (17.5 mg, 92.0 μ mol), and the mixture was heated at 100 °C. After stirring for 18 h, the reaction mixture was quenched by adding NaHCO₃ (7.7 mg, 92 μ mol) in H₂O (10 mL) at room temperature. The products were extracted with EtOAc (\times 3), and the combined organic extracts were washed with saturated aqueous NH₄Cl, and dried over MgSO₄. Concentration and purification by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 1/1 \rightarrow CHCl₃/MeOH = 20/1 \rightarrow 15/1 \rightarrow 10/1) afforded green pigment **26** (6.3 mg, 30%) as a green powder, and starting material **14** (14.9 mg, 67%) as a red powder. Green pigments **26** and 4-*epi*-**26** were separated by preparative reversed-phase HPLC (MeCN/H₂O/TFA = 75/25/0.1, flow rate 8.0 mL/min).

Viridaphin A₂ (26)

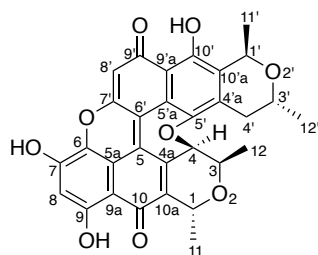


26: A green powder; $[\alpha]_D^{24} +2898$ (*c* 0.019, MeOH); IR (ATR) 3383, 2977, 2926, 2849, 1617, 1433, 1303, 1260, 1229, 1192, 1120, 1046, 1023, 990, 825, 685, 631 cm^{-1} ; ¹H-NMR

(CDCl₃:CD₃OD = 35:1, 600 MHz) δ 1.40 (d, 3H, J = 6.2 Hz, H-12'), 1.51 (d, 3H, J = 6.2 Hz, H-12), 1.69 (d, 3H, J = 6.7 Hz, H-11'), 1.80 (d, 3H, J = 6.7 Hz, H-11), 2.44 (dd, 1H, J = 17.4 Hz, 10.4 Hz, H-4'), 3.09 (dd, 1H, J = 17.4 Hz, 3.3 Hz, H-4'), 4.21 (qdd, 1H, J = 6.2 Hz, 10.4 Hz, 3.3 Hz, H-3'), 4.29 (d, 1H, J = 7.6 Hz, H-4), 4.43 (dq, 1H, J = 7.6 Hz, 6.2 Hz, H-3), 5.04 (q, 1H, J = 6.7 Hz, H-1), 5.21 (q, 1H, J = 6.7 Hz, H-1'), 6.49 (s, 1H, H-8'), 6.65 (s, 1H, H-8); ¹³C-NMR (CDCl₃:CD₃OD = 35:1, 150 MHz) δ 18.2 (C-11), 18.9 (C-11'), 20.1 (C-12), 21.5 (C-12'), 31.0 (C-4'), 62.4 (C-3'), 65.5 (C-3), 67.7 (C-1), 68.2 (C-1'), 79.5 (C-4), 103.7 (C-9a), 105.4 (C-8'), 106.4 (C-8), 112.1 (C-9'a), 117.2 (C-5a), 119.1 (C-5'a), 123.5 (C-6'), 130.2 (C-4'a), 131.0 (C-5), 132.7 (C-6), 133.9 (C-10'a), 138.9 (C-4a), 139.0 (C-10a), 149.3 (C-5'), 153.1 (C-7 or 9), 155.1 (C-10'), 161.0 (C-7'), 163.0 (C-7 or 9), 183.2 (C-10), 186.3 (C-9');

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz) δ 1.28 (d, 3H, J = 6.2 Hz, H-12'), 1.37 (d, 3H, J = 5.9 Hz, H-12), 1.49 (d, 3H, J = 6.5 Hz, H-11'), 1.63 (d, 3H, J = 6.8 Hz, H-11), 2.23 (dd, 1H, J = 16.5 Hz, 16.8 Hz, H-4'), 2.93 (d, 1H, J = 16.5 Hz, H-4'), 4.04–4.08 (m, 1H, H-3'), 4.16–4.23 (m, 2H, H-3, 4), 4.76 (brs, 1H, H-1), 4.86 (brs, 1H, H-1'), 5.92 (s, 1H, H-8'), 6.37 (s, 1H, H-8), 13.57 (s, 1H, OH-9), 15.07 (s, 1H, OH-10'); ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 150 MHz) δ 18.0 (C-11), 18.7 (C-11'), 19.7 (C-12), 21.6 (C-12'), 30.6 (C-4'), 61.7 (C-3'), 65.3 (C-3), 66.6 (C-1), 67.0 (C-1'), 78.1 (C-4), 102.4 (C-9a), 104.3 (C-8'), 105.6 (C-8), 110.9 (C-9'a), 116.3 (C-5a), 118.2 (C-5'a), 122.2 (C-6'), 129.9 (C-5), 130.2 (C-4'a), 132.2 (C-6), 133.0 (C-10'a), 138.0 (C-10a), 138.6 (C-4a), 148.5 (C-5'), 153.5 (C-7 or 9), 154.8 (C-10'), 159.9 (C-7'), 162.7 (C-7 or 9), 182.2 (C-10), 184.7 (C-9'); HRMS (MALDI) calcd for C₃₀H₂₅O₉ [M+H]⁺ m/z 529.1493, found m/z 529.1508; Mp 218 °C (dec).

4-*epi*-Viridaphin A₂ (4-*epi*-26)



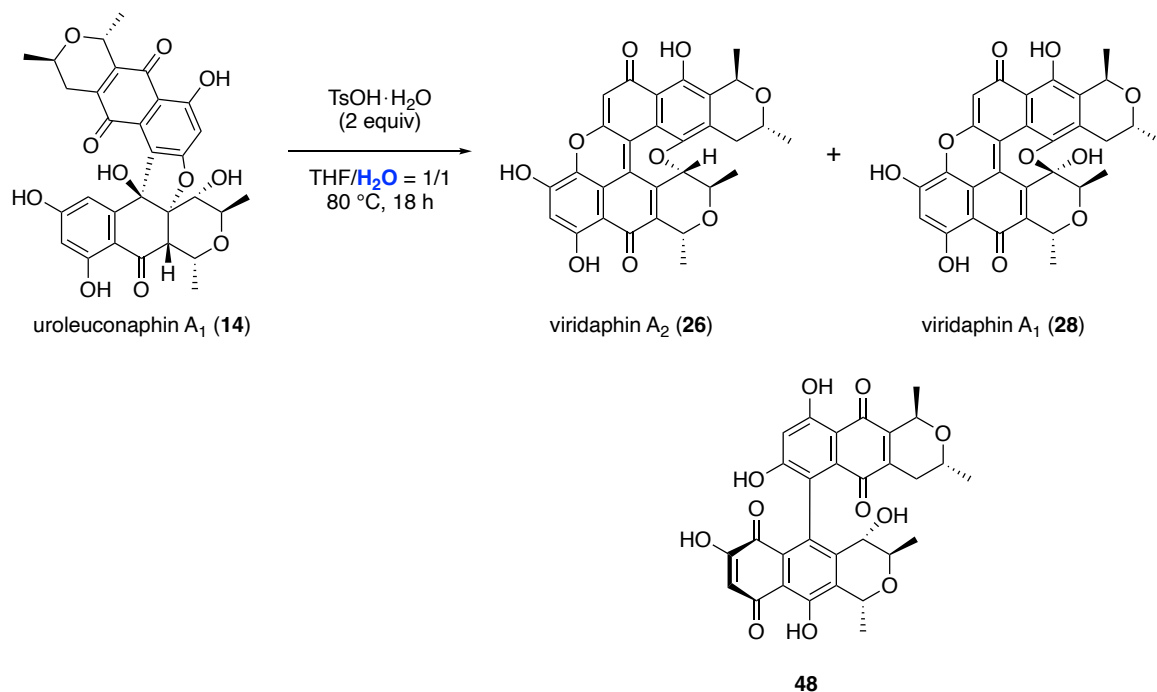
4-*epi*-26: A green powder; $[\alpha]_D^{19}$ –1546 (c 0.013, MeOH); IR (ATR) 3396, 2920, 2851, 1726,

1620, 1456, 1260, 1122, 800, 746, 502, 451, 419 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD} = 35:1$, 500 MHz) δ 1.42 (d, 3H, $J = 6.1$ Hz, H-12'), 1.58 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-11), 1.60 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-11'), 1.61 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-12), 2.65 (dd, 1H, $J = 17.4$ Hz, 11.0 Hz, H-4'), 3.03 (dd, 1H, $J = 17.4$ Hz, 2.9 Hz, H-4'), 4.05 (ddq, 1H, $J = 11.0$ Hz, 2.9 Hz, 6.8 Hz, H-3'), 4.16 (d, 1H, $J = 2.9$ Hz, H-4), 4.29–4.33 (m, 1H, H-3), 5.29 (q, 1H, $J = 6.8$ Hz, H-1), 5.32 (q, 1H, $J = 6.8$ Hz, H-1'), 6.55 (s, 1H, H-8'), 6.73 (s, 1H, H-8); $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD} = 35:1$, 125 MHz) δ 17.1 (C-11), 17.3 (C-11'), 18.7 (C-12), 21.7 (C-12'), 32.2 (C-4'), 62.5 (C-3'), 65.3 (C-3), 68.2 (C-1), 68.5 (C-1'), 74.5 (C-4), 103.9 (C-9a), 104.9 (C-8'), 106.4 (C-8), 112.1 (C-9'a), 117.2 (C-5a), 117.6 (C-5'a), 123.0 (C-6'), 131.3 (C-4'a), 131.4 (C-5), 132.3 (C-6), 134.0 (C-10'a), 136.8 (C-4a), 138.0 (C-10a), 151.3 (C-5'), 155.0 (C-7 or 9, 10'), 161.3 (C-7'), 162.7 (C-7 or 9), 183.7 (C-10), 186.9 (C-9'); HRMS (MALDI) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{O}_9$ $[\text{M}]^-$ m/z 528.1415, found m/z 528.1397; Mp 186 °C (dec).

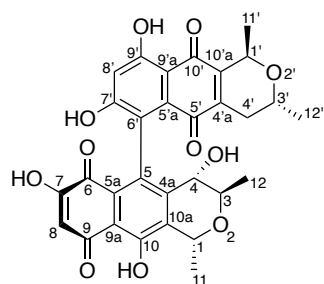
On large scale procedure

To a solution of **14** (85.2 mg, 151 μmol) in $\text{CHCl}_3/\text{toluene}$ (38 mL/38 mL) was added $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (66.6 mg, 350 μmol), and the mixture was heated at 100 °C. After stirring for 18 h, the reaction mixture was quenched by adding NaHCO_3 (30.8 mg, 350 μmol) in H_2O (40 mL) at room temperature. The products were extracted with EtOAc ($\times 3$), and the combined organic extracts were washed with saturated aqueous NH_4Cl and dried over MgSO_4 . Concentration and purification by silica gel column chromatography (n -hexane/ $\text{EtOAc} = 1/1 \rightarrow \text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 20/1 \rightarrow 15/1 \rightarrow 10/1$) afforded green pigment **26** (21.5 mg, 27%) as a green powder, and starting material **14** (59.0 mg, 69%). The same reaction was repeated for other two cycles using the recovered **14**. A total of 16.9 mg and 9.5 mg of the green pigment **26** were collected in the second and third run, respectively. As a result, the green pigment **26** (total 47.9 mg, 60%) was obtained.

Conversion of uroleuconaphin A₁ (**14**) in aqueous media



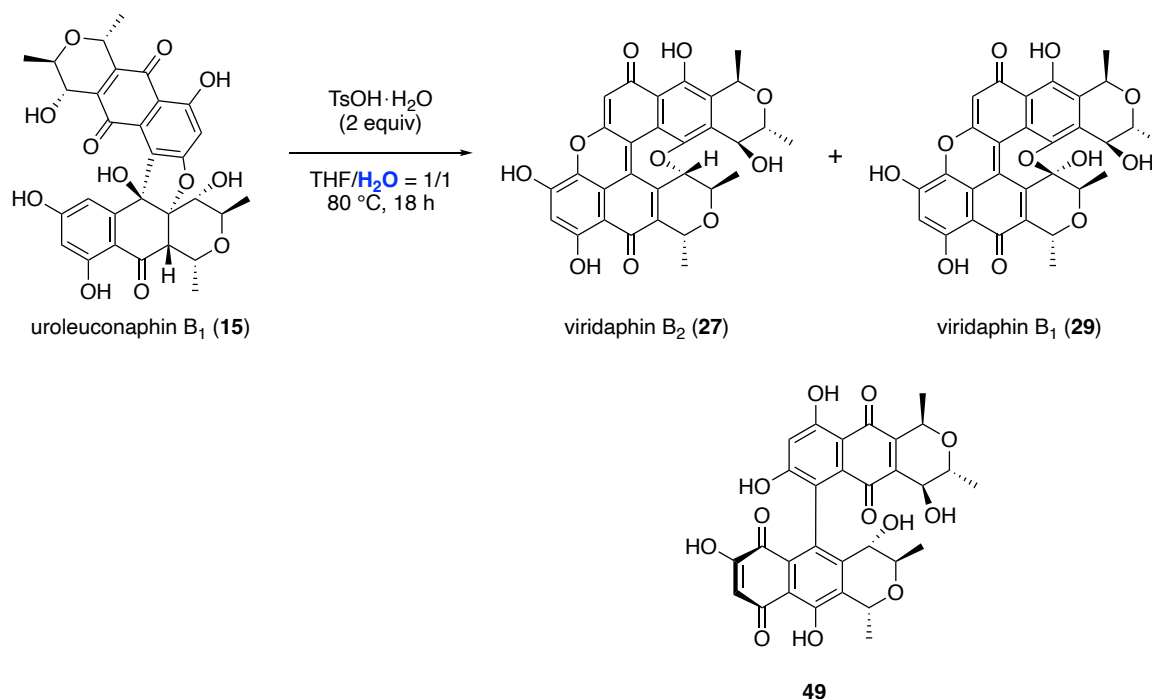
To a solution of **14** (30.6 mg, 54.3 μ mol) in THF/H₂O (13 mL/13 mL) was added TsOH·H₂O (24.0 mg, 126 μ mol), and the mixture was heated at 80 °C. After stirring for 18 h, the reaction mixture was quenched by adding NaHCO₃ (11.0 mg, 131 μ mol) in H₂O (20 mL) at room temperature. The products were extracted with EtOAc ($\times 3$), and the combined organic extracts were washed with saturated aqueous NH₄Cl, dried over Na₂SO₄. Concentration and purification by silica gel column chromatography (EtOAc \rightarrow CHCl₃/MeOH = 50/1 \rightarrow 30/1 \rightarrow 10/1 \rightarrow 2/1) to afford green pigment **26** (2.9 mg, 10%) and **28** (6.0 mg, 20%) as a green powder, and biaryl compound **48** (20.2 mg, 66%) as an orange powder.



48: An orange powder; $[\alpha]_D^{24} -320$ (*c* 0.056, MeOH); IR (ATR) 3358, 1645, 1603, 1355, 1255, 1193, 1149, 1099, 1066, 1034, 956, 824, 588, 524, 491, 476, 458, 449, 435, 413 cm^{-1} ; ¹H-NMR

(acetone-*d*₆, 600 MHz) δ 1.04 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, H-12), 1.19 (d, 3H, $J = 6.0$ Hz, H-12'), 1.52 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, H-11'), 1.63 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, H-11), 1.87 (ddd, 1H, $J = 19.2$ Hz, 10.2 Hz, 2.1 Hz, H-4'), 2.40 (dd, 1H, $J = 19.2$ Hz, 3.6 Hz, H-4'), 3.59–3.60 (m, 1H, H-4), 3.84 (brd, 1H, $J = 7.8$ Hz, OH-4), 3.91–3.98 (m, 2H, H-3, 3'), 4.87 (dq, 1H, $J = 2.1$ Hz, 6.6 Hz, H-1'), 5.10 (q, 1H, $J = 6.6$ Hz, H-1), 6.21 (s, 1H, H-8'), 6.65 (s, 1H, H-8), 9.60 (s, 1H, OH-7'), 13.05 (s, 1H, OH-9'), 13.75 (s, 1H, OH-10); ¹³C-NMR (acetone-*d*₆, 150 MHz) δ 17.6 (C-12), 19.8 (C-11'), 20.0 (C-11), 21.7 (C-12'), 30.6 (C-4'), 63.1 (C-3'), 66.8 (C-1), 67.4 (C-1'), 68.4 (C-4), 71.4 (C-3), 107.8 (C-8'), 109.9 (C-9'a), 110.0 (C-8), 114.1 (C-9a), 125.7 (C-6'), 126.5 (C-5 or 5a or 5'a), 129.8 (C-5 or 5a or 5'a), 134.0 (C-5 or 5a or 5'a), 138.8 (C-10a), 143.4 (C-4a), 144.0 (C-4'a), 146.4 (C-10'a), 158.6 (C-10), 160.2 (C-7), 165.4 (C-7'), 165.9 (C-9'), 181.3 (C-6), 184.5 (C-10'), 188.0 (C-5'), 193.0 (C-9); HRMS (MALDI) calcd for C₃₀H₂₅O₁₁ [M-H]⁻ m/z 561.1391, found m/z 561.1385; Mp 196 °C (dec).

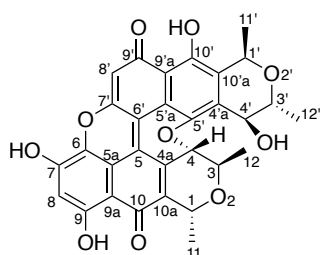
Conversion of uroleuconaphin B₁ (**15**) in aqueous media



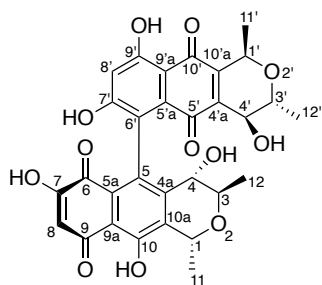
To a solution of **15** (87.5 mg, 151 μ mol) in THF/H₂O (38 mL/38 mL) was added TsOH·H₂O (66.2 mg, 348 μ mol), and the mixture was heated at 80 °C. After stirring for 18 h, the reaction

mixture was quenched by adding H₂O at room temperature. The products were extracted with EtOAc (×3), and the combined organic extracts were washed with brine, dried over Na₂SO₄. Concentration and purification by silica gel column chromatography (CHCl₃/MeOH = 50/1 → 30/1 → 10/1) to afford green pigment **27** (4.9 mg, 5%) and **29** (12.3 mg, 15%) as a green powder, and biaryl compound **49** (37.1 mg, 43%) as an orange powder.

Viridaphin B₂ (27)

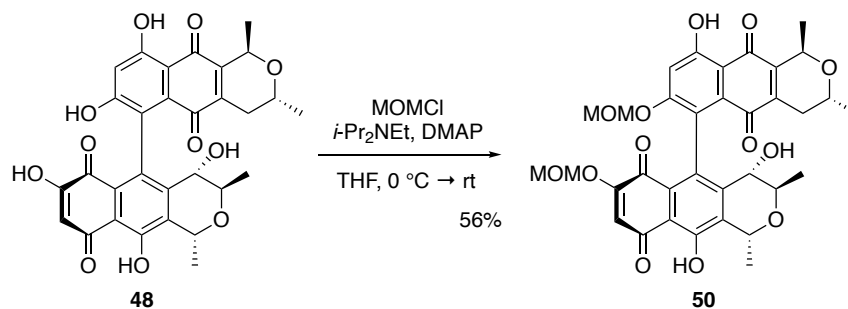


27: A green powder; $[\alpha]_D^{22} +2970$ (*c* 0.022, MeOH); IR (ATR) 3393, 2982, 1717, 1700, 1685, 1675, 1654, 1617, 1558, 1542, 1508, 1457, 1202, 1142, 845, 802, 746, 728, 607, 606, 519 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃:CD₃OD = 35:1, 500 MHz) δ 1.05 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz, H-12'), 1.68 (d, 3H, *J* = 6.2 Hz, H-12), 1.78 (d, 6H, *J* = 6.6 Hz, H-11, 11'), 4.31 (dq, 1H, *J* = 2.5 Hz, 6.7 Hz, H-3'), 4.39 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, H-4), 4.49 (dq, 1H, *J* = 7.0 Hz, 6.2 Hz, H-3), 4.74 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, H-4'), 5.06 (q, 2H, *J* = 6.6 Hz, H-1, 1'), 6.53 (s, 1H, H-8'), 6.66 (s, 1H, H-8); ¹³C-NMR (CDCl₃:CD₃OD = 35:1, 125 MHz) δ 15.6 (C-12'), 18.4 (C-11), 19.0 (C-12), 20.6 (C-11'), 63.8 (C-4'), 65.1 (C-1'), 66.4 (C-3), 67.3 (C-1), 72.6 (C-3'), 79.2 (C-4), 103.6 (C-9a), 105.5 (C-8'), 106.6 (C-8), 113.9 (C-9'a), 117.2 (C-5a), 120.0 (C-5'a), 123.2 (C-6'), 130.2 (C-4'a), 131.8 (C-5), 132.7 (C-6), 133.2 (C-10'a), 138.8 (C-4a), 139.7 (C-10a), 150.5 (C-5'), 153.0 (C-7 or 9), 155.3 (C-10'), 161.2 (C-7'), 163.1 (C-7 or 9), 183.3 (C-10), 186.3 (C-9'); HRMS (MALDI) calcd for C₃₀H₂₅O₁₀ [M+H]⁺ *m/z* 545.1442; found *m/z* 545.1436; Mp 165 °C (dec).



49: An orange powder; $[\alpha]_D^{24} -350$ (*c* 0.029, MeOH); IR (ATR) 3359, 2077, 2939, 2838, 1645, 1604, 1404, 1381, 1357, 1272, 1207, 1099, 1067, 1016, 831, 799, 719, 696, 633, 589, 570, 535, 432 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 1.00 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz, H-12), 1.11 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz, H-12'), 1.50 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, H-11'), 1.59 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, H-11), 3.69–3.74 (m, 2H, H-4, 3'), 3.83 (dq, 1H, *J* = 6.2 Hz, 6.4 Hz, H-3), 3.96–3.98 (m, 1H, H-4'), 4.67 (brs, 1H, OH-4), 4.73 (q, 1H, *J* = 6.8 Hz, H-1'), 5.00 (q, 1H, *J* = 6.6 Hz, H-1), 5.27 (brd, 1H, *J* = 5.1 Hz, OH-4'), 5.97 (brs, 1H, H-8), 6.56 (s, 1H, H-8'), 12.93 (s, 1H, OH-9'); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ 17.6 (C-12), 17.8 (C-12'), 18.9 (C-11'), 19.0 (C-11), 64.2 (C-4'), 65.0 (C-1'), 65.9 (C-1), 63.7 (C-4), 69.0 (C-3'), 69.6 (C-3), 105.7 (C-9a), 108.2 (C-8, 9'a), 112.7 (C-8'), 125.5 (C-6'), 126.2 (C-5 or 5a or 5'a), 128.4 (C-5 or 5a or 5'a), 132.4 (C-5 or 5a or 5'a), 136.2 (C-10a), 142.4 (C-4'a), 143.3 (C-4a), 146.0 (C-10'a), 156.5 (C-10), 164.1 (C-9'), 165.7 (C-7'), 172.0 (C-7), 181.1 (C-6), 183.3 (C-10'), 186.3 (C-5'), 190.6 (C-9); HRMS (MALDI) calcd for C₃₀H₂₅O₁₂ [M-H]⁻ *m/z* 577.1341; found *m/z* 577.1335; Mp 173 °C (dec).

Preparation of compound 50

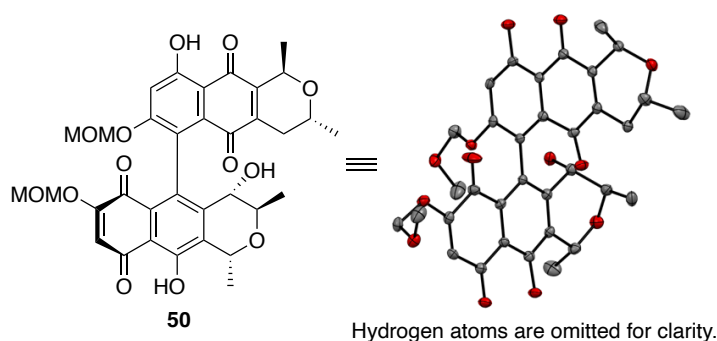


To a solution of **48** (6.8 mg, 12 μmol) in THF (1.0 mL) were successively added *N,N*-

diisopropylethylamine (43 μL , 0.24 mmol) and DMAP (3.3 mg, 24 μmol) and MOMCl (9.2 μL , 0.12 mmol) at 0 $^{\circ}\text{C}$, and allowed to warm to room temperature. After stirring for 2 h at this temperature, the reaction was quenched by adding saturated aqueous NH_4Cl . The products were extracted with EtOAc ($\times 3$) and combined organic extracts were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 5/1) to afford bis-MOM ether **50** (4.4 mg, 56%) as an orange solid. Recrystallization from EtOAc gave **50** as orange needles.

50: Orange needles; $[\alpha]_{\text{D}}^{18} -240$ (*c* 0.018, CHCl_3); IR (ATR) 3493, 2975, 2930, 1677, 1630, 1606, 1379, 1337, 1279, 1217, 1152, 1061, 958, 732, 439, 418 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.02 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz), 1.25 (d, 3H, $J = 6.0$ Hz), 1.55 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz), 1.70 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz), 1.95 (dd, 1H, $J = 19.0$ Hz, 10.5 Hz), 2.11 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 2.35 (dd, 1H, $J = 19.0$ Hz, 3.0 Hz), 3.30 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.78 (dd, 1H, $J = 8.0$ Hz, 2.5 Hz), 3.86–3.90 (m, 1H), 4.07 (qd, 1H, $J = 6.5$ Hz, 2.5 Hz), 4.98 (q, 1H, $J = 6.5$ Hz), 5.06 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz), 5.12 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz), 5.14 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz), 5.19 (s, 2H), 6.36 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 12.93 (s, 1H), 13.39 (s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ 15.7, 19.7, 20.7, 21.4, 30.0, 56.6, 57.3, 62.4, 65.2, 66.9, 67.0, 72.0, 95.1, 95.2, 108.1, 110.2, 112.1, 113.6, 124.5, 126.0, 128.7, 132.7, 136.8, 140.9, 142.3, 146.3, 158.0, 158.3, 162.7, 165.0, 179.5, 183.8, 186.9, 191.2; HRMS (MALDI) calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{O}_{13}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 673.1892, found m/z 673.1895; Mp 95–97 $^{\circ}\text{C}$.

Single crystal X-ray diffraction data of compound **50**

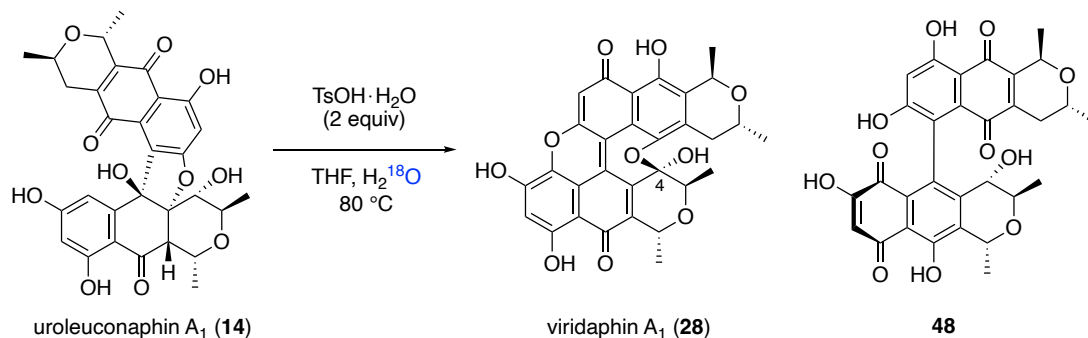


Identification code

CCDC 2104603

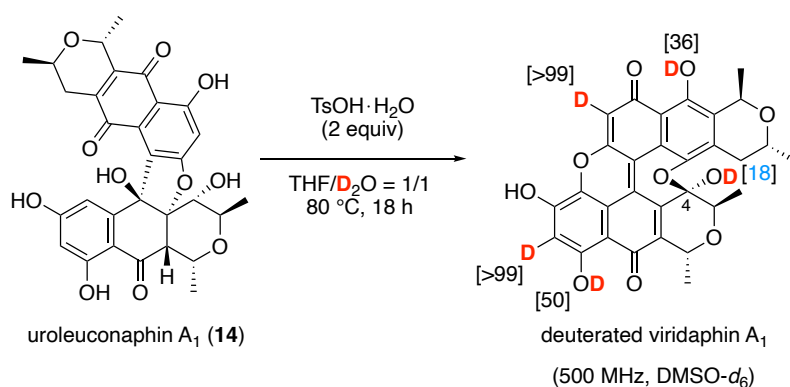
Moiety formula	C ₃₄ H ₃₄ O ₁₃ , H ₂ O	
Formula weight	668.65	
Temperature	100 K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	orthorhombic	
Space group	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	
Unit cell dimensions	$a = 10.2753 (13) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 15.0618 (19) \text{ \AA}$	$\beta = 90^\circ$
	$c = 19.8940 (3) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$
Volume	3078.9 (7) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.404 g/cm ³	
Absorption coefficient	0.108 mm ⁻¹	
F (000)	1368.0	
Crystal size	0.030 × 0.150 × 0.500 mm ³	
Theta range for data collection	1.70 to 27.60°	
Index ranges	-13 ≤ h ≤ 12, -13 ≤ k ≤ 19, -19 ≤ l ≤ 25	
Reflections collected	18486	
Independent reflections	5678 [R(int) = 0.0459]	
Absorption correction	Multi-scan	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	7121 / 3 / 448	
Goodness-of-fit on F ²	1.009	
Final R indices [I > 2σ (I)]	R ₁ = 0.0459, wR ₂ = 0.0945	
R indices (all data)	R ₁ = 0.0639, wR ₂ = 0.1030	
Absolute structure parameter	-0.3 (6)	

Conversion of uroleuconaphin A₁ (**14**) with water-¹⁸O



To a solution of **14** (10.1 mg, 17.9 μmol) in THF (9 mL) were added water-¹⁸O (1.5 mL) and TsOH·H₂O (8.0 mg, 42 μmol), and the mixture was heated at 80 °C. After stirring for 18 h, the reaction mixture was quenched by adding NaHCO₃ (3.5 mg, 42 μmol) in H₂O (5 mL) at room temperature. The products were extracted with EtOAc ($\times 3$), and the combined organic extracts were washed with saturated aqueous NH₄Cl, dried over Na₂SO₄. Concentration and purification by silica gel column chromatography (EtOAc \rightarrow CHCl₃/MeOH = 40/1 \rightarrow 20/1 \rightarrow 10/1 \rightarrow 2/1) to afford green pigment **28** (0.3 mg, 3%) as a green powder, and biaryl compound **48** (3.4 mg, 37%) as an orange powder.

Conversion of uroleuconaphin A₁ (**14**) in deuterated water



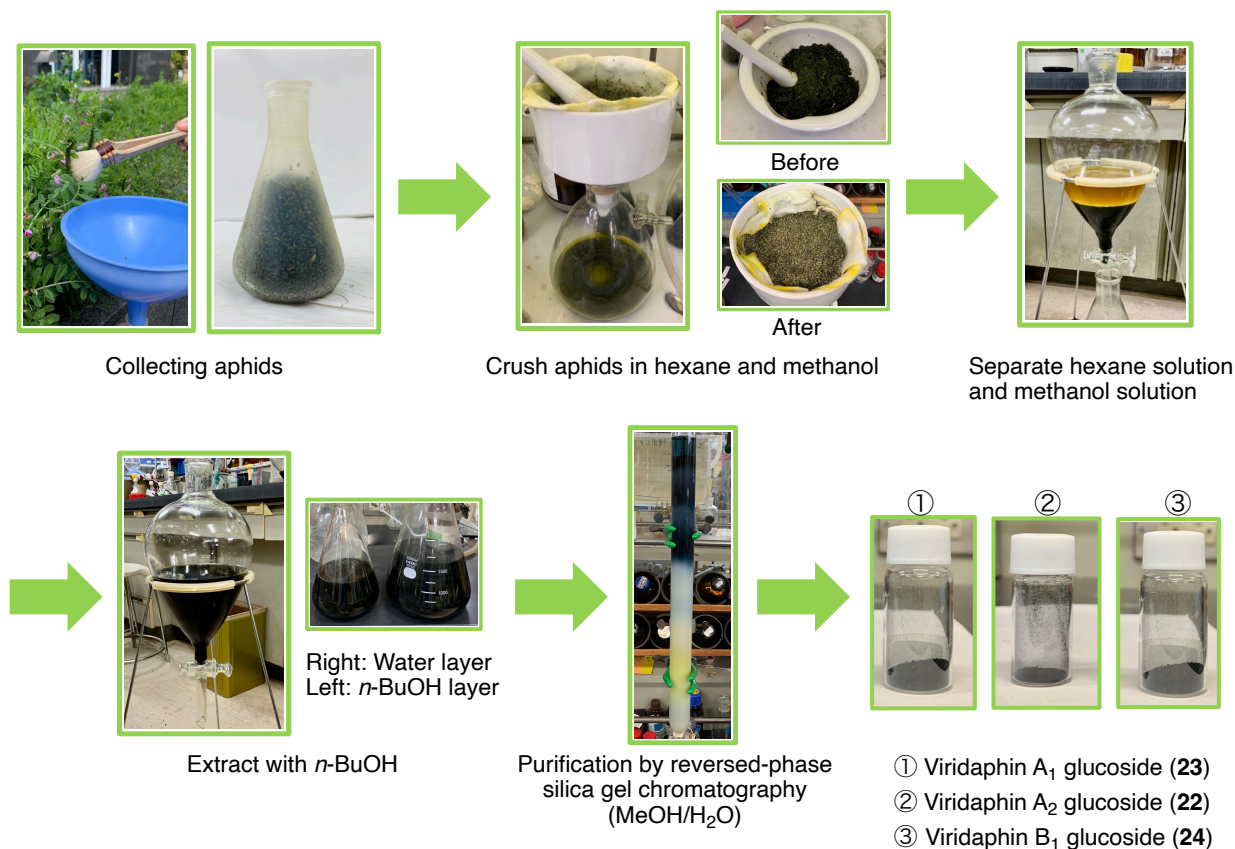
To a solution of **14** (20.8 mg, 36.9 μmol) in THF/D₂O (9 mL/9 mL) was added TsOH·H₂O (16.2 mg, 85.2 μmol), and the mixture was heated at 80 °C. After stirring for 18 h, the reaction mixture was quenched by adding NaHCO₃ (7.1 mg, 85 μmol) in H₂O (10 mL) at room

temperature. The products were extracted with EtOAc ($\times 3$), and the combined organic extracts were washed with saturated aqueous NH_4Cl , dried over Na_2SO_4 . Concentration and purification by silica gel column chromatography (EtOAc \rightarrow $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 40/1 \rightarrow 20/1 \rightarrow 10/1 \rightarrow 2/1$) to afford deuterated viridaphin A₁ (1.5 mg, 8%) as a green powder.

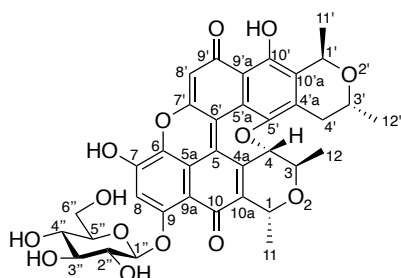
第四節 緑色色素の絶対立体配置の決定

Isolation of viridaphin glucosides

The extraction and purification of viridaphin glucosides were performed as follows: the greenish aphid, *M. crassicauda* and *Acyrtosiphon pisum*, which were obtained from *Vicia sativa* in Tokushima Prefecture, Japan, in May 2020. A mixture of these aphids (total 3.7 kg) was crushed with a pestle in *n*-hexane (total 9 L) and methanol (total 23 L) several times. The combined methanol solutions were evaporated to give crude extracts. The extracts were dissolved in water (total 2 L), and extracted with *n*-BuOH ($\times 5$, total 1L). The combined organic extracts were dried over MgSO_4 , and concentrated in vacuo to give crude extracts (149 g). The residue was purified by silica gel chromatography ($\text{EtOAc/MeOH} = 2/1$) and further purified by reversed-phase silica gel chromatography ($\text{MeOH/H}_2\text{O} = 1/1$) to afford the green pigment **22** (373 mg), **23** (933 mg) and **24** (449 mg).

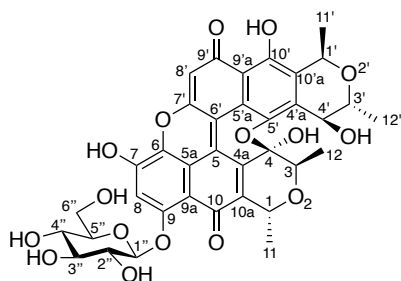


Viridaphin A₂ glucoside (22)



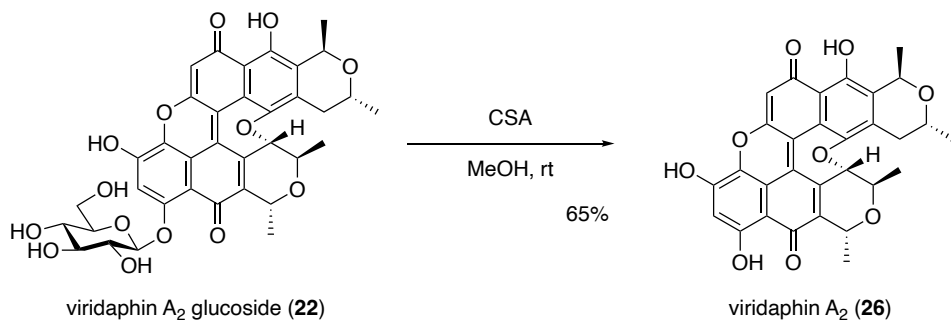
22: A green powder; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +1777$ (c 0.017, MeOH); IR (ATR) 3351, 2927, 1585, 1422, 1362, 1231, 1020, 844, 506, 473, 431, 403 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ 1.30 (d, 3H, $J = 6.0$ Hz, H-12'), 1.37 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz, H-12), 1.56 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-11'), 1.64 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, H-11), 2.34 (dd, 1H, $J = 17.2$ Hz, 10.5 Hz, H-4'), 3.05 (dd, 1H, $J = 17.2$ Hz, 2.7 Hz, H-4'), 3.25 (dd, 1H, $J = 9.2$ Hz, 9.0 Hz, H-2''-5''), 3.23-3.51 (m, 3H, H-2''-5''), 3.57 (dd, 1H, $J = 11.9$ Hz, 5.5 Hz, H-6''), 3.77 (brd, 1H, $J = 11.9$ Hz, H-6''), 4.14-4.18 (m, 1H, H-3'), 4.32 (qd, 1H, $J = 6.2$ Hz, 6.2 Hz, H-3), 4.46 (d, 1H, $J = 6.2$ Hz, H-4), 4.82 (q, 1H, $J = 6.6$ Hz, H-1), 4.89 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz, H-1''), 5.02 (q, 1H, $J = 6.8$ Hz, H-1'), 5.08 (brs, 1H, OH), 5.14 (brs, 1H, OH), 6.27 (s, 1H, H-8'), 7.04 (s, 1H, H-8), 15.46 (s, 1H, OH-10'); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 150 MHz) δ 18.5 (C-11), 18.8 (C-11'), 19.7 (C-12), 21.6 (C-12'), 30.8 (C-4'), 60.7 (C-6''), 61.8 (C-3'), 65.7 (C-3), 67.1 (C-1), 67.2 (C-1'), 69.5 (C-2''-5''), 73.4 (C-2''-5''), 75.9 (C-2''-5''), 77.5 (C-2''-5''), 78.5 (C-4), 103.2 (C-1''), 103.4 (C-8'), 105.5 (C-9a), 108.9 (C-8), 111.6 (C-9'a), 118.4 (C-5a), 118.9 (C-5'a), 121.7 (C-6'), 130.0 (C-4'a), 132.0 (C-5), 133.3 (C-6), 134.7 (C-10'a), 135.7 (C-10a), 140.3 (C-4a), 148.7 (C-5'), 154.6 (C-10'), 158.8 (C-9), 160.7 (C-7'), 178.1 (C-10), 185.3 (C-9'); HRMS (MALDI) calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{O}_{14}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 713.1841, found m/z 713.1846; Mp 258 °C (dec).

Viridaphin B₁ glucoside (23)



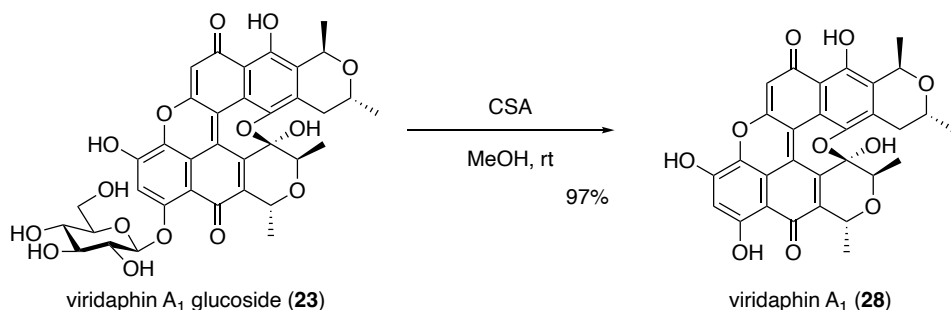
23: A green powder; $[\alpha]_D^{24} -1292$ (c 0.017, MeOH); IR (ATR) 3382, 2927, 2883, 1623, 1607, 1581, 1444, 1420, 1351, 1288, 1257, 1201, 1065, 1021, 835, 788, 507 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz) δ 1.36 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz, H-12'), 1.42 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, H-11), 1.66 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, H-12), 1.67 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz, H-11'), 3.43–3.47 (m, 2H, H-2'', 4''), 3.55–3.65 (m, 2H, H-3'', 5''), 3.85 (dd, 1H, $J = 4.4$ Hz, 12.0 Hz, H-6''), 3.95 (brd, 1H, $J = 12.0$ Hz, H-6''), 4.17 (dq, 1H, $J = 6.2$ Hz, 6.3 Hz, H-3'), 4.27 (q, 1H, $J = 6.6$ Hz, H-3), 4.70 (d, 2H, $J = 6.2$ Hz, H-4', 1''), 5.04 (q, 1H, $J = 6.3$ Hz, H-1'), 5.15 (q, 1H, $J = 6.6$ Hz, H-1), 6.23 (s, 1H, H-8'), 6.82 (s, 1H, H-8); $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , 125 MHz) δ 15.0 (C-12), 18.3 (C-12'), 19.2 (C-11'), 21.0 (C-11), 62.3 (C-6''), 68.0 (C-1), 68.1 (C-1'), 68.3 (C-4'), 70.7 (C-5''), 71.5 (C-3'), 74.0 (C-3''), 75.5 (C-3), 77.1 (C-2''), 78.6 (C-4''), 95.6 (C-4), 105.3 (C-1''), 105.8 (C-8'), 107.2 (C-9a), 109.7 (C-8), 114.1 (C-9'a), 120.1 (C-5 or 5a or 5'a), 122.7 (C-5 or 5a or 5'a), 123.6 (C-6'), 132.2 (C-5 or 5a or 5'a), 134.1 (C-10'a), 135.2 (C-4'a), 136.9 (C-7), 137.7 (C-4a), 141.4 (C-10a), 145.7 (C-5'), 155.6 (C-10'), 161.1 (C-9), 162.3 (C-7), 180.5 (C-10), 187.1 (C-9'); HRMS (MALDI) calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{O}_{16}$ $[\text{M}]^-$ m/z 722.1841; found m/z 722.1836; Mp 250 °C (dec).

Hydrolysis of viridaphin A₂ glucoside (22)



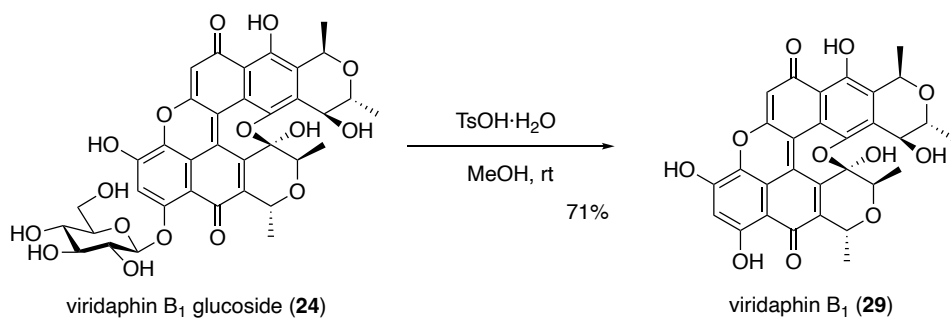
To a solution of **22** (19.9 mg, 28.8 μmol) in MeOH (7.6 mL) was added 10-camphorsulfonic acid (18.0 mg, 77.5 μmol) at room temperature. After stirring for 3 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to remove MeOH. The products were directly purified by silica gel column chromatography ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 40/1 \rightarrow 30/1 \rightarrow 20/1$) to afford aglycon **26** (9.9 mg, 65%) as a green powder.

Hydrolysis of viridaphin A₁ glucoside (23)



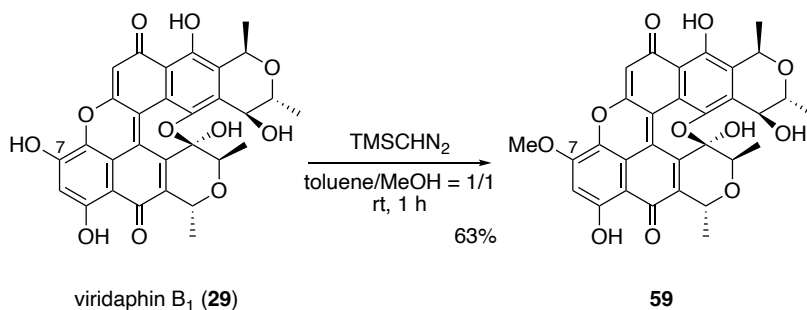
To a solution of **23** (13.5 mg, 19.1 μmol) in MeOH (5 mL) was added 10-camphorsulfonic acid (12.0 mg, 51.7 μmol) at room temperature. After stirring for 6 h, the reaction was quenched by adding saturated aqueous NaHCO_3 at 0 °C. The products were extracted with EtOAc ($\times 4$), and the combined organic extracts were washed with saturated aqueous NH_4Cl , dried over Na_2SO_4 . Concentration and purification by silica gel column chromatography ($\text{CHCl}_3 \rightarrow \text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 60/1 \rightarrow 50/1 \rightarrow 40/1 \rightarrow 20/1$) to afford aglycon **28** (10.1 mg, 97%) as a green powder.

Hydrolysis of viridaphin B₁ glucoside (24)

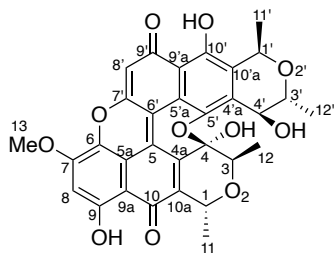


To a solution of **24** (11.5 mg, 15.9 μmol) in MeOH (7.6 mL) was added TsOH·H₂O (5.9 mg, 31 μmol) at room temperature. After stirring for 3 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to remove MeOH. The products were directly purified by silica gel column chromatography (CHCl₃/MeOH = 10/1) to afford aglycon **29** (6.7 mg, 71%) as a green powder.

Methylation of viridaphin B₁ (29)



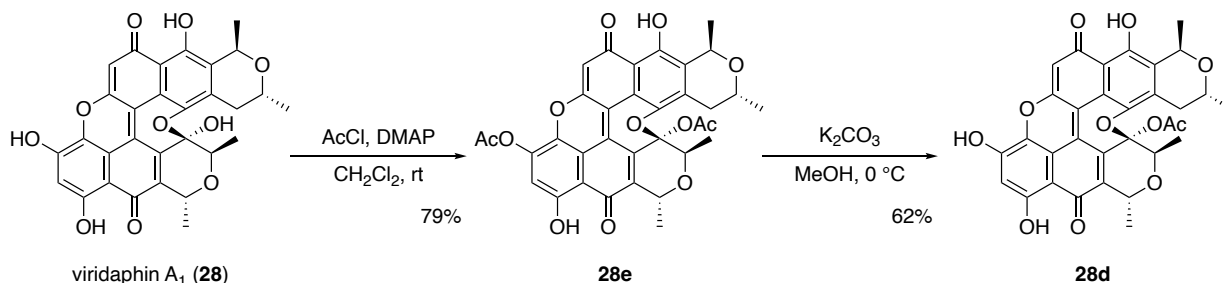
To a solution of green pigment **29** (7.0 mg, 0.013 mmol) in toluene/MeOH (0.7 mL/0.7 mL) was added trimethylsilyldiazomethane (0.6 M in *n*-hexane, 840 μL , 504 μmol) at room temperature. After stirring for 1 h, the reaction was quenched by adding AcOH aqueous at room temperature. The products were extracted with CHCl₃ ($\times 3$), and the combined organic extracts were washed with brine, dried over Na₂SO₄. Concentration and purification by silica gel column chromatography (CHCl₃/MeOH = 60/1 \rightarrow 10/1) afforded methyl ether **59** (4.5 mg, 63%) as a green powder.



59: A green powder; $[\alpha]_D^{22}$ -2186 (c 0.019, MeOH); IR (ATR) 3431, 2981, 2925, 1733, 1616, 1456, 1433, 1372, 1238, 1188, 1044, 1001, 843, 754, 667, 605, 500, 477, 460, 436, 423, 415 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD} = 35:1$, 500 MHz) δ 1.46 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz, H-12'), 1.58 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz, H-12), 1.60 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, H-11), 1.70 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, H-11'), 4.08 (s, 3H, H-13), 4.10–4.13 (m, 1H, H-3'), 4.38 (q, 1H, $J = 6.5$ Hz, H-3), 4.68 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz, H-4'), 5.14 (q, 1H, $J = 6.7$ Hz, H-1'), 5.21 (q, 1H, $J = 6.7$ Hz, H-1), 6.36 (s, 1H, H-8), 6.72 (s, 1H, H-8'); $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD} = 35:1$, 125 MHz) δ 14.5 (C-12), 18.0 (C-11'), 18.7 (C-12'), 19.2 (C-11), 57.0 (C-13), 67.3 (C-1), 68.1 (C-1', 4'), 68.3 (C-3'), 72.9 (C-3), 94.0 (C-4), 102.5 (C-8'), 104.1 (C-9a), 106.0 (C-8), 112.7 (C-9'a), 117.2 (C-5a), 121.6 (C-5'a), 124.5 (C-6'), 128.4 (C-5), 133.2 (C-4'a), 134.3 (C-10'a), 135.0 (C-6), 137.7 (C-10a), 138.8 (C-4a), 144.2 (C-5'), 154.4 (C-7 or 10'), 154.8 (C-7 or 10'), 161.0 (C-4), 162.8 (C-7'), 184.3 (C-9'), 186.4 (C-10); HRMS (MALDI) calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{O}_{11}$ $[\text{M}]^-$ m/z 574.1470; found m/z 574.15455; Mp 203 $^\circ\text{C}$ (dec).

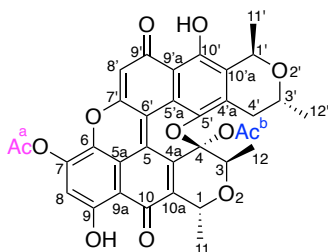
第五節 綠色色素の X 線結晶構造解析

Preparation of derivative **28d**



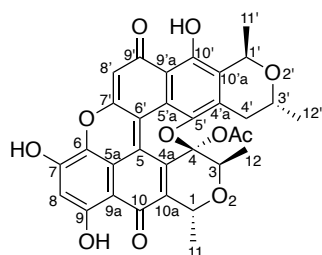
To a solution of green pigment **28** (12.3 mg, 0.023 mmol) in CH₂Cl₂ (2.5 mL) were added DMAP (5.4 mg, 0.074 mmol) and AcCl (12.0 μL, 0.169 mmol) at room temperature. After stirring for 3 h, the reaction was quenched by adding buffer solution pH 6.8 (KH₂PO₄-NaOH) at this temperature. The products were extracted with CHCl₃ (×3), and the combined organic extracts were washed with water, dried over MgSO₄. Concentration and purification by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 2/1 → 1/1) afforded diacetate **28e** (11.2 mg, 79%) as a green powder.

To a solution of green pigment **28e** (4.4 mg, 7.0 μmol) in MeOH (1.2 mL) was added K₂CO₃ (1.5 mg, 0.011 mmol) at 0 °C. After stirring for 30 min, the reaction was quenched by adding 6 M aqueous HCl. The products were extracted with EtOAc (×3), and the combined organic extracts were washed with water, dried over MgSO₄. Concentration and purification by silica gel column chromatography (CHCl₃/MeOH = 80/1 → 40/1) afforded derivative **28d** (2.6 mg, 62%) as a green powder.



28e: A green powder; $[\alpha]_D^{13} -2693$ (*c* 0.022, MeOH); IR (ATR) 2927, 2855, 1782, 1755, 1620, 1579, 1447, 1425, 1364, 1227, 1180, 1124, 1000, 750 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.42 (d, 3H, *J* = 6.1 Hz, H-12'), 1.54 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz, H-12), 1.60 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz, H-11'), 1.62 (d, 3H,

$J = 6.8$ Hz, H-11), 1.65 (s, 3H, acetyl-a), 2.47 (s, 3H, acetyl-b), 2.63 (dd, 1H, $J = 10.9$ Hz, 17.4 Hz, H-4'), 3.00 (dd, 1H, $J = 3.0$ Hz, 17.4 Hz, H-4'), 4.04–4.08 (m, 1H, H-3'), 4.78 (q, 1H, $J = 6.5$ Hz, H-3), 5.27 (q, 1H, $J = 6.8$ Hz, H-1), 5.34 (q, 1H, $J = 6.7$ Hz, H-1'), 6.46 (s, 1H, H-8'), 7.06 (s, 1H, H-8), 13.06 (s, 1H, OH-9), 14.99 (s, 1H, OH-10'); ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 14.6 (C-12), 17.4 (C-11), 18.8 (C-11'), 20.6 (C-acetyl-a), 21.0 (C-acetyl-b), 21.9 (C-12'), 32.3 (C-4'), 62.4 (C-3'), 67.9 (C-1), 68.4 (C-1'), 68.6 (C-3), 95.4 (C-4), 106.8 (C-8'), 108.8 (C-9a), 110.8 (C-9'a), 115.0 (C-8), 118.1 (C-5'a), 119.0 (C-5a), 124.8 (C-6'), 127.6 (C-5), 133.7 (C-6), 134.3 (C-4'a), 135.2 (C-10'a), 136.8 (C-4a), 137.4 (C-10a), 143.1 (C-5'), 143.9 (C-7), 156.4 (C-10'), 159.9 (C-7'), 160.6 (C-9), 167.7 (C-acetyl-a and b), 185.6 (C-10), 187.0 (C-9'); HRMS (MALDI) calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{29}\text{O}_{12}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 629.1654; found m/z 629.1658; Mp 232 °C (dec).

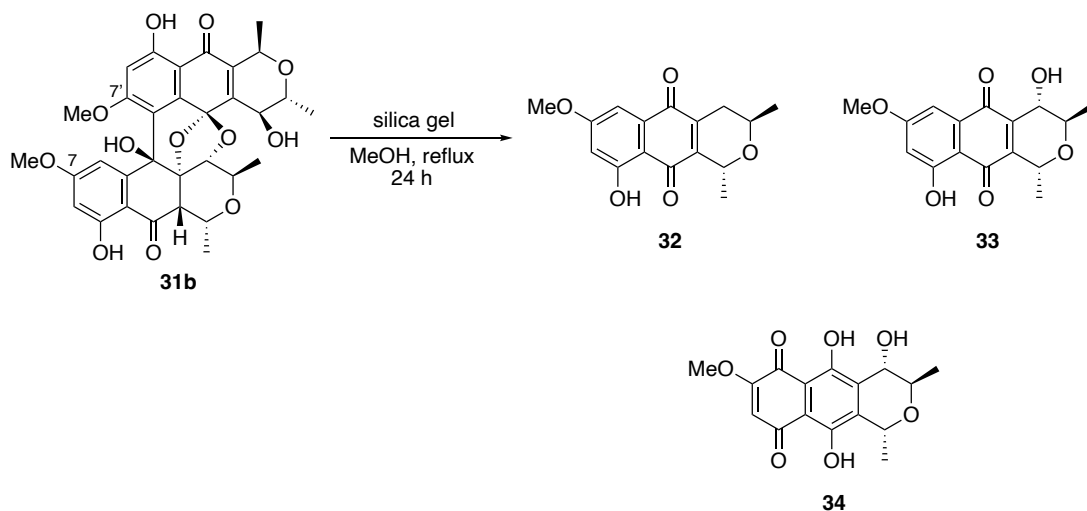


28d: A green powder; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -2906$ (c 0.028, MeOH); IR (ATR) 3471, 2971, 2931, 1751, 1615, 1582, 1424, 1364, 1257, 1229, 1192, 1133, 999, 754 cm^{-1} ; ^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.43 (d, 3H, $J = 6.1$ Hz, H-12'), 1.53 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz, H-12), 1.61 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-11), 1.62 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, H-11'), 1.64 (s, 3H, H-acetyl), 2.64 (dd, 1H, $J = 10.9$ Hz, 17.4 Hz, H-4'), 3.01 (dd, 1H, $J = 3.0$ Hz, 17.4 Hz, H-4'), 4.06–4.11 (m, 1H, H-3'), 4.74 (q, 1H, $J = 6.5$ Hz, H-3), 5.20 (q, 1H, $J = 6.8$ Hz, H-1), 5.35 (q, 1H, $J = 6.7$ Hz, H-1'), 6.55 (s, 1H, H-8'), 6.80 (s, 1H, H-8), 13.25 (s, 1H, OH-9), 14.97 (s, 1H, OH-10'); ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 14.6 (C-12), 17.5 (C-11), 18.8 (C-11'), 21.0 (C-acetyl), 21.9 (C-12'), 32.4 (C-4'), 62.4 (C-3'), 68.0 (C-1), 68.4 (C-1'), 68.8 (C-3), 95.5 (C-4), 104.9 (C-9a), 106.0 (C-8'), 106.6 (C-8), 111.0 (C-9'a), 117.3 (C-5a), 119.2 (C-5'a), 123.9 (C-6'), 128.4 (C-6), 131.2 (C-5), 133.6 (C-4'a), 134.6 (C-10'a), 136.1 (C-4a), 138.1 (C-10a), 142.9 (C-5'), 150.8 (C-7), 156.2 (C-10'), 160.1 (C-7'), 162.6 (C-9), 167.7 (C-acetyl), 184.3 (C-10), 186.8 (C-9'); HRMS (MALDI) calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{O}_{11}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ m/z 585.1391; found m/z 585.1383; Mp 204 °C (dec).

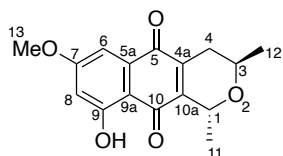
第四章

第二節 7-*O*, 7'-*O*-dimethyl uroleuconaphin B_{2b} の分解反応

Silica gel-promoted degradation of **31b** under reflux

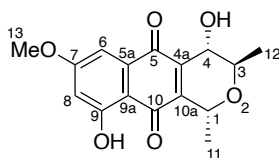


To a solution of compound **31b** (14.1 mg, 23.2 μmol) in MeOH (12 mL) was added silica gel (1.25 g). After stirring for 24 h under reflux, the suspension was filtered by a glass filter, and washed with EtOAc. The filtrate was concentrated and purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 5/1 \rightarrow 3/1 \rightarrow 1/1) to afford the compounds **32** (2.3 mg, 17%), **33** (1.8 mg, 13%) and **34** (3.7 mg, 25%).

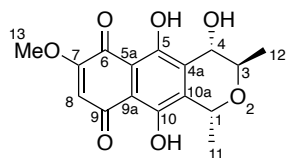


32: A yellow solid; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +53.2$ (*c* 0.50, CHCl_3); IR (ATR) 3074, 2975, 2930, 2896, 1645, 1608, 1383, 1326, 1293, 1266, 1252, 1203, 1147, 1140, 1100, 1054, 991, 842, 821, 789, 741, 614 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.35 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz, H-12), 1.56 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, H-11), 2.22 (ddd, 1H, $J = 2.1$ Hz, 10.2 Hz, 19.3 Hz, H-4), 2.72 (dd, 1H, $J = 3.3$ Hz, 19.3 Hz, H-4), 3.90 (s, 3H, H-13), 3.95–4.02 (m, 1H, H-3), 5.00 (dq, 1H, $J = 2.1$ Hz, 6.9 Hz, H-1), 6.63 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz, H-8), 7.18 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz, H-6), 12.27 (s, 1H, OH-9); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz)

δ 19.9 (C-11), 21.5 (C-12), 29.9 (C-4), 56.0 (C-13), 62.5 (C-3), 67.0 (C-1), 106.1 (C-8), 107.8 (C-6), 109.4 (C-9a), 133.3 (C-5a), 142.0 (C-4a), 146.8 (C-10a), 164.4 (C-9), 165.9 (C-7), 183.3 (C-5), 186.8 (C-10); HRMS (MALDI) calcd for C₁₆H₁₆O₅ [M]⁻ *m/z* 288.0992; found *m/z* 288.0993; Mp 151–152 °C.



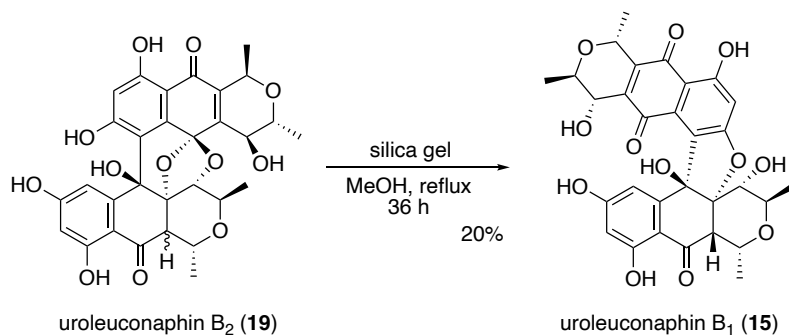
33: A yellow solid; $[\alpha]_D^{21}$ -34.2 (*c* 0.50, CHCl₃); IR (ATR) 3511, 2981, 2920, 2855, 1635, 1610, 1568, 1443, 1386, 1302, 1263, 1206, 1145, 1107, 1081, 1062, 1044, 1030, 985, 875, 847, 787, 752, 721, 647, 620, 529, 500, 473, 437 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.41 (d, 3H, *J* = 6.2 Hz, H-12), 1.62 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, H-11), 3.82 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz, OH-4), 3.85–3.89 (m, 1H, H-3), 3.91 (s, 3H, H-13), 4.44 (brd, 1H, *J* = 8.0 Hz, H-4), 4.92 (brq, 1H, *J* = 6.8 Hz, H-1), 6.65 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, H-8), 7.17 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, H-6), 12.16 (s, 1H, OH-9); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 18.6 (C-12), 19.2 (C-11), 56.1 (C-13), 67.16 (C-1), 67.17 (C-3), 67.8 (C-4), 106.4 (C-8), 108.5 (C-6), 109.4 (C-9a), 133.2 (C-5a), 141.2 (C-4a), 148.5 (C-10a), 164.6 (C-9), 166.2 (C-7), 185.4 (C-5), 186.6 (C-10); HRMS (MALDI) calcd for C₁₆H₁₆O₆ [M]⁻ *m/z* 304.0941; found *m/z* 304.0950; Mp 128–129 °C.



34: A red solid; $[\alpha]_D^{21}$ $+14.3$ (*c* 0.50, CHCl₃); IR (ATR) 3592, 2981, 2919, 2849, 1600, 1568, 1464, 1427, 1371, 1352, 1281, 1249, 1208, 1107, 1070, 1053, 1030, 958, 854, 792, 742, 596 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.46 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, H-12), 1.68 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, H-11), 3.80 (d, 1H, *J* = 2.6 Hz, OH-4), 3.97 (s, 3H, H-13), 3.98–4.02 (m, 1H, H-3), 4.61 (dd, 1H, *J* = 2.6 Hz, 7.9 Hz, H-4), 5.11 (q, 1H, *J* = 6.8 Hz, H-1), 6.22 (s, 1H, H-8), 12.99 (s, 1H, OH-5), 13.05 (s, 1H, OH-10); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 18.3 (C-11), 18.8 (C-12), 56.9 (C-13), 67.3 (C-3),

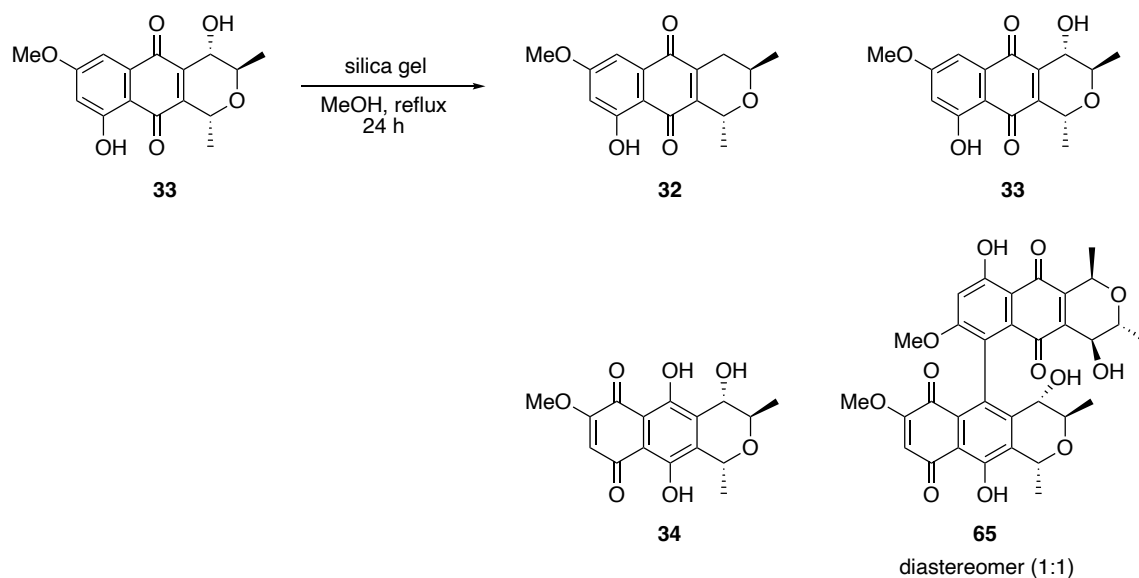
67.7 (C-4), 67.8 (C-1), 108.8 (C-9a), 110.1 (C-8), 110.3 (C-5a), 135.3 (C-4a), 144.0 (C-10a), 156.3 (C-10), 159.9 (C-5), 160.7 (C-7), 179.8 (C-6 or 9), 185.8 (C-6 or 9); HRMS (EI) calcd for $C_{16}H_{16}O_7 [M]^+$ m/z 320.0896; found m/z 320.0893; Mp 141–142 °C.

Silica gel-promoted conversion of uroleuconaphin B₂ (19) under reflux



Yellow pigment **19** (15.3 mg, 26.4 μ mol) adsorbed on silica gel (418 mg) was suspended in MeOH (15 mL). After stirring for 36 h under reflux, the suspension was filtered by a glass filter, and washed with EtOAc. The filtrate was concentrated and purified by silica gel chromatography ($CHCl_3/MeOH = 40/1 \rightarrow 10/1$) to afford the red pigment **15** (3.0 mg, 20%).

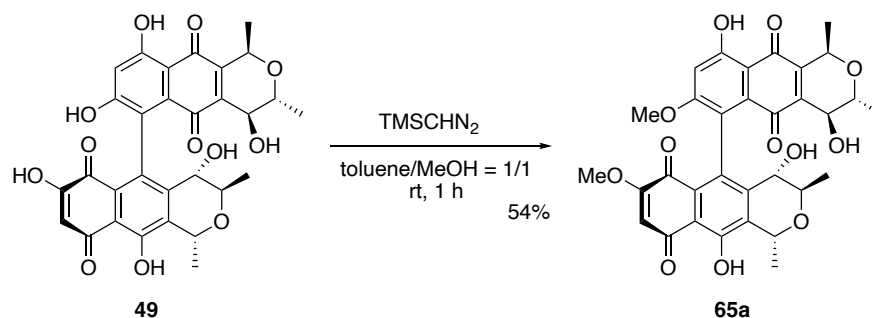
Silica gel-promoted redox interconversion of 33



To a solution of compound **33** (5.6 mg, 0.018 mmol) in MeOH (9.2 mL) was added silica gel (0.99 g). After stirring for 24 h under reflux, the suspension was filtered by a glass filter, and washed with EtOAc. The filtrate was concentrated and purified by silica gel chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 5/1 → 3/1 → 2/1) to afford the monomeric units **32** (0.2 mg, 4%), **33** (1.9 mg, 34%), **34** (0.4 mg, 7%), and biaryl product **65** (1.5 mg, 27%) as a 1:1 diastereomer mixture. These diastereomers were separated by preparative TLC (*n*-hexane/EtOAc = 2/1×2).

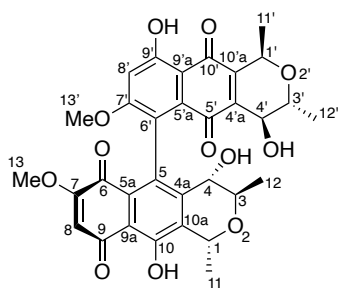
The axial chirality of these diastereomers was determined by comparison with ¹H-NMR data obtained by the methylation of biaryl compound **49**.

Methylation of biaryl compound **49**



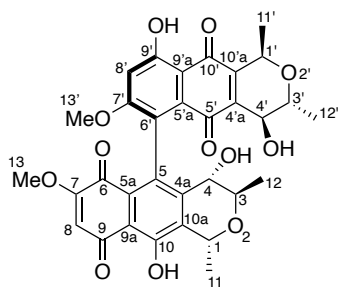
To a solution of biaryl compound **49** (3.8 mg, 6.5 μmol) in toluene/MeOH (0.3 mL/0.3 mL) was added trimethylsilyldiazomethane (0.6 M in *n*-hexane, 385 μL, 231 μmol) at room temperature. After stirring for 1 h, the reaction was quenched by adding AcOH aqueous at this temperature. The products were added water, and extracted with EtOAc (×3), and the combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄. Concentration and purification by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 2/1) afforded compound **65a** (2.2 mg, 54%) as an orange solid.

less polar (**65a**)



65a: An orange solid; $[\alpha]_D^{21} +57.6$ (c 0.09, CHCl_3); IR (ATR) 3522, 2963, 2928, 2853, 1640, 1609, 1381, 1261, 1232, 1206, 1114, 1084, 1029, 799, 780, 760, 473, 444, 412 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.34 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz, H-12), 1.42 (d, 3H, $J = 6.0$ Hz, H-12'), 1.61 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-11'), 1.62 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-11), 3.46 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, OH-4'), 3.80 (s, 3H, H-13'), 3.81–3.86 (m, 5H, H-13, 3', and OH-4), 3.89–3.92 (m, 1H, H-3), 4.26 (brd, 1H, $J = 8.0$ Hz, H-4'), 4.47 (brd, 1H, $J = 8.0$ Hz, H-4), 4.91 (q, 1H, $J = 6.8$ Hz, H-1'), 4.93 (q, 1H, $J = 6.8$ Hz, H-1), 6.75 (s, 1H, H-8'), 7.33 (s, 1H, H-8), 12.06 (s, 1H, OH-10), 12.91 (s, 1H, OH-9'); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ 18.57 (C-12), 18.58 (C-12'), 19.0 (C-11 or 11'), 19.2 (C-11 or 11'), 56.5 (C-13), 56.6 (C-13'), 66.9 (C-1), 67.1 (C-1'), 67.2 (C-3'), 67.3 (C-3), 67.5 (C-4'), 67.8 (C-4), 103.1 (C-8), 104.5 (C-8'), 109.7 (C-9'a), 110.2 (C-9a), 117.0 (C-6'), 119.4 (C-5a), 130.4 (C-5'a), 132.2 (C-5), 141.1 (C-4a), 141.9 (C-4'a), 147.2 (C-10'a), 148.1 (C-10a), 160.4 (C-10), 163.4 (C-7), 164.3 (C-7'), 165.4 (C-9'), 185.5 (C-6 or 9), 185.6 (C-6 or 9), 187.1 (C-5'), 187.2 (C-10'); HRMS (MALDI) calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{O}_{12}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 629.1630; found m/z 629.1642; Mp 66.8–67.0 $^\circ\text{C}$.

more polar (**65b**)



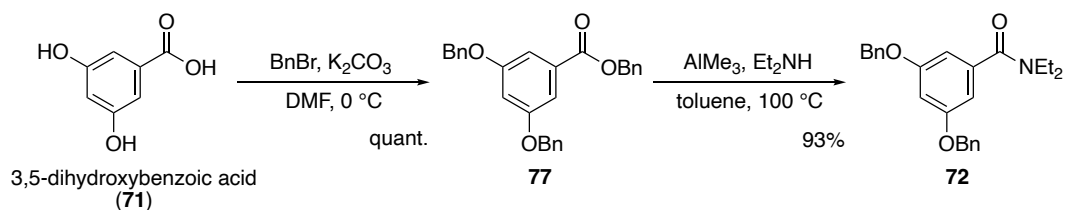
65b: An orange solid; $[\alpha]_D^{22} -282$ (c 0.07, CHCl_3); IR (ATR) 3522, 2930, 2855, 1642, 1609,

1381, 1361, 1311, 1291, 1269, 1231, 1114, 1081, 1036, 794, 755, 432 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.34 (d, 3H, $J = 6.0$ Hz, H-12'), 1.43 (d, 3H, $J = 6.0$ Hz, H-12), 1.62 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz, H-11'), 1.63 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz, H-11), 3.42 (brs, 1H, OH-4'), 3.79 (s, 3H, H-13'), 3.81–3.86 (m, 5H, H-13, 3', and OH-4), 3.88–3.93 (m, 1H, H-3), 4.28 (brd, 1H, $J = 8.0$ Hz, H-4'), 4.47 (brd, 1H, $J = 8.0$ Hz, H-4), 4.92 (q, 2H, $J = 6.5$ Hz, H-1 and 1'), 6.75 (s, 1H, H-8'), 7.31 (s, 1H, H-8), 12.07 (s, 1H, OH-10), 12.91 (s, 1H, OH-9'); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ 18.5 (C-12'), 18.6 (C-12), 19.1 (C-11'), 19.3 (C-11), 56.5 (C-13), 56.6 (C-13'), 66.8 (C-1 or 1'), 67.17 (C-1 or 1'), 67.20 (C-3), 67.3 (C-3'), 67.5 (C-4'), 67.8 (C-4), 103.3 (C-8), 104.6 (C-8'), 109.7 (C-9'a), 110.4 (C-5a), 117.0 (C-6'), 119.5 (C-9a), 130.3 (C-5), 132.2 (C-5'a), 141.2 (C-4'a), 141.8 (C-4a), 147.3 (C-10'a), 148.1 (C-10a), 161.1 (C-10), 162.5 (C-7), 164.3 (C-7'), 165.5 (C-9'), 185.6 (C-6 or 9), 185.7 (C-6 or 9), 187.1 (C-5' or 10'), 187.3 (C-5' or 10'); HRMS (MALDI) calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{O}_{12}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 629.1630; found m/z 629.1616; Mp 105–106 °C.

第五章

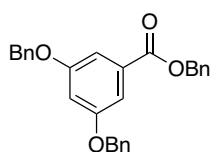
第三節 単量体の短段階合成法

Preparation of *N,N*-diethylamide **72**



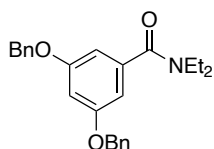
To a solution of 3,5-dihydroxybenzoic acid (**71**: 2.01 g, 13.0 mmol) in DMF (26 mL) were successively added K_2CO_3 (10.8 g, 77.9 mmol) and BnBr (4.8 mL, 40 mmol) at room temperature. After stirring for 24 h at this temperature, the reaction was quenched with 2 M aqueous HCl at 0 °C. The products were extracted with Et_2O ($\times 3$) and the combined extracts were washed with saturated aqueous NaHCO_3 and brine, and dried (Na_2SO_4). Concentration and purification by silica gel column chromatography (*n*-hexane/ EtOAc = 19/1 \rightarrow 9/1) gave benzyl ester **77** (5.53 g, quant) as a white solid.

To a solution of Et_2NH (5.2 mL, 50 mmol) in toluene (15 mL) was added AlMe_3 (2.0 M in *n*-hexane, 13.7 mL, 27.4 mmol) at 0 °C. To this mixture was added a solution of benzyl ester **77** (5.53 g, 13.0 mmol) in toluene (20 mL) at room temperature. After stirring for 10 h under reflux, the mixture was cooled to 0 °C and then carefully poured into ice-cold 2 M aqueous HCl. The products were extracted with EtOAc ($\times 3$) and the combined extracts were washed with H_2O and brine, and dried (Na_2SO_4). Concentration and purification by silica gel column chromatography (*n*-hexane/ Et_2O = 7/3 \rightarrow 1/1) gave diethylamide **72** (4.70 g, 93%) as a white solid.



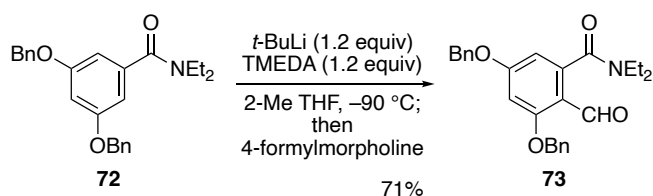
77: A white solid; IR (ATR) 1715, 1596, 1455, 1347, 1297, 1220, 1164, 1030, 771, 696 cm^{-1} ; ^1H -

NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 5.06 (s, 4H), 5.34 (s, 2H), 6.80 (t, 1H, $J = 2.2$ Hz), 7.30–7.44 (m, 17H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 66.8, 70.3, 107.2, 108.5, 127.6, 128.11, 128.13, 128.2, 128.57, 128.61, 132.0, 135.9, 136.4, 159.7, 166.1; HRMS (ESI) calcd for C₂₈H₂₄O₄Na [M+Na]⁺ m/z 447.1572; found m/z 447.1565; Mp 65–66 °C.



72: A white solid; IR (ATR) 1643, 1594, 1509, 1429, 1295, 1220, 1160, 1037, 773 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.02 (brs, 3H), 1.22 (brs, 3H), 3.21 (brs, 2H), 3.51 (brs, 2H), 5.04 (s, 4H), 6.58 (d, 2H, $J = 2.3$ Hz), 6.63 (t, 1H, $J = 2.3$ Hz), 7.30–7.42 (m, 10H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 12.8, 14.2, 39.1, 43.2, 70.2, 103.0, 105.4, 127.5, 128.0, 128.6, 136.6, 139.1, 159.9, 170.7; HRMS (ESI) calcd for C₂₅H₂₈NO₃ [M+H]⁺ m/z 390.2069; found m/z 390.2072; Mp 90.6–91.1 °C.

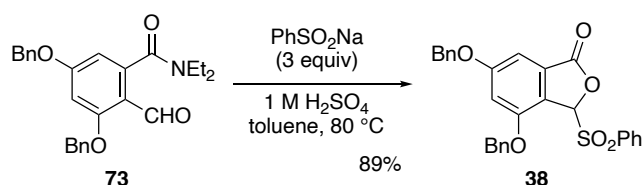
Preparation of aldehyde **73**



To a mixture of amide **72** (772 mg, 1.98 mmol) and TMEDA (360 μ L, 2.40 mmol) in 2-MeTHF (20 mL) was added *t*-BuLi (1.60 M in pentane, 1.5 mL, 2.4 mmol) at -90 °C. After stirring for 5 min, 4-formylmorpholine (2.4 mL, 24 mmol) was added and the mixture was stirred for 10 min at this temperature. After further stirring for 2 h at rt, the reaction was quenched with H₂O. The products were extracted with EtOAc ($\times 3$) and the combined extracts were washed with brine, and dried (Na₂SO₄). Concentration and purification by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 3/1 \rightarrow 3/2) gave aldehyde **73** (585 mg, 71%) as a white solid.

73: A white solid; IR (ATR) 1678, 1592, 1427, 1323, 1219, 1163, 1054, 773, 696 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0.93 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 1.31 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 3.04 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 3.56 (brs, 2H), 5.09 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 6.42 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 6.59 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 7.31–7.42 (m, 10H), 10.39 (s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ 12.0, 13.4, 38.5, 42.2, 70.4, 70.7, 100.1, 105.6, 115.5, 127.2, 127.4, 128.3, 128.4, 128.7, 135.5, 141.2, 163.1, 164.4, 169.5, 187.4; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 440.1838; found m/z 440.1836; Mp 112–113 $^\circ\text{C}$.

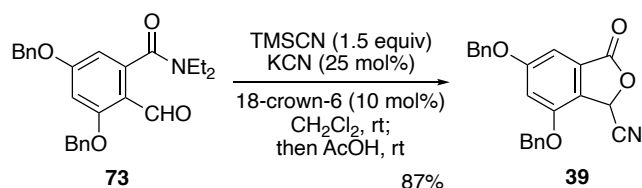
Preparation of sulfonylphthalide **38**



To a mixture of aldehyde **73** (216 mg, 0.517 mmol) in 1 M aqueous H_2SO_4 (5.2 mL) and toluene (5.2 mL) was added PhSO_2Na (255 mg, 1.55 mmol). The mixture was stirred at 80 $^\circ\text{C}$ for 9 h and then diluted with EtOAc and saturated aqueous NaHCO_3 . The products were extracted with EtOAc ($\times 3$) and the combined extracts were washed with brine, and dried (Na_2SO_4). Concentration and purification by silica gel column chromatography (n -hexane/EtOAc = 4/1) gave sulfonylphthalide **38** (225 mg, 89%) as a white solid.

38: A white solid; IR (ATR) 2987, 1792, 1621, 1502, 1449, 1382, 1321, 1143, 1010, 837, 737, 688, 583 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 5.06 (s, 2H), 5.18 (d, 1H, $J = 12.1$ Hz), 5.25 (d, 1H, $J = 12.1$ Hz), 6.25 (s, 1H), 6.88 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 6.93 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 7.34–7.45 (m, 8H), 7.47–7.52 (m, 2H), 7.56–7.59 (m, 2H), 7.62–7.66 (m, 1H), 7.85–7.89 (m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ 70.8, 71.0, 90.2, 101.2, 107.7, 120.6, 127.3, 127.6, 128.3, 128.5, 128.7, 128.8, 129.1, 129.4, 129.8, 134.6, 135.4, 135.45, 135.49, 155.8, 163.2, 167.6; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{NaS}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 509.1035; found m/z 509.1039; Mp 155–156 $^\circ\text{C}$.

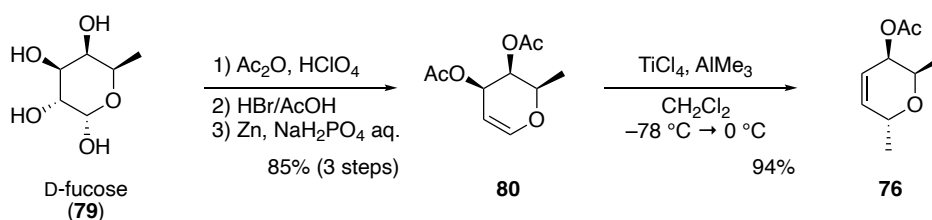
Preparation of cyanophthalide **39**



To a solution of aldehyde **73** (2.01 g, 4.81 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) were successively added TMSCN (900 μ L, 7.21 mmol), KCN (80.1 mg, 1.23 mmol), and 18-crown-6 (122 mg, 0.46 mmol) at 0 °C. After stirring for 15 h at room temperature, AcOH (18 mL) was added and the mixture was further stirred for 8 h. The reaction was quenched with 2 M aqueous NaOH and the products were extracted with EtOAc (\times 3) and the combined extracts were washed with brine, and dried (MgSO₄). Concentration and purification by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 7/3) gave cyanophthalide **39** (1.55 g, 87%) as a white solid.

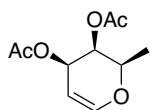
39: A white solid; IR (ATR) 2359, 1780, 1610, 1506, 1328, 1220, 1166, 1093, 1009, 843, 772, 696 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 5.09 (s, 2H), 5.16 (d, 1H, *J* = 11.8 Hz), 5.21 (d, 1H, *J* = 11.8 Hz), 5.93 (s, 1H), 6.90 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz), 7.03 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz), 7.34–7.46 (m, 10H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 64.1, 70.9, 71.0, 101.0, 107.6, 113.3, 122.8, 127.0, 127.4, 127.6, 128.5, 128.6, 128.8, 128.9, 134.9, 135.4, 154.2, 163.2, 167.6; HRMS (ESI) calcd for C₂₃H₁₆NO₄ [M-H]⁻ *m/z* 370.1079; found *m/z* 370.1083; Mp 139.8–140.4 °C.

Preparation of allyl acetate **76**

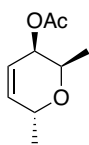


To a suspension of D-fucose (**79**; 5.31 g, 32.4 mmol) in Ac₂O (25 mL) was added one drop of HClO₄ (60%) at 0 °C. After stirring at room temperature for 2 h, the mixture was concentrated in vacuo to give the corresponding peracetate as a colorless syrup. The peracetate was dissolved in CH₂Cl₂ (15 mL), which was treated with HBr (30% in AcOH, 10 mL). After stirring at room temperature for 12 h, the mixture was diluted with CH₂Cl₂ and H₂O and then neutralized with saturated aqueous NaHCO₃. The organic phase was separated and concentrated in vacuo to give the bromide as a brown oil. To the mixture of the bromide in EtOAc (99 mL) and saturated aqueous NaH₂PO₄ (49 mL) was added Zn (21 g) and it was vigorously stirred at room temperature for 19 h. The mixture was passed through a Celite[®] pad and the products were extracted with EtOAc (×3) and the combined extracts were successively washed with saturated aqueous NaHCO₃ and brine, and dried (Na₂SO₄). Concentration and purification by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 4/1) gave diacetate **80** (5.88 g, 85% over 3 steps) as a colorless oil.

To a solution of diacetate **80** (2.01 g, 9.36 mmol) in CH₂Cl₂ (46 mL) was added TiCl₄ (1.2 mL, 11 mmol) at -78 °C. After stirring for 15 min, AlMe₃ (2.0 M in *n*-hexane, 7.0 mL, 14 mmol) was added to this mixture. After gradual warming to 0 °C, the mixture was stirred for 5 h. The reaction was carefully quenched by saturated aqueous NaHCO₃ and the mixture was filtered through a Celite[®] pad. The products were extracted with CH₂Cl₂ (×3) and the combined extracts were washed with brine, and dried (Na₂SO₄). Concentration and purification by silica gel column chromatography (pentane/Et₂O = 4/1) gave allyl acetate **76** (1.49 g, 94%) as a pale yellow oil.

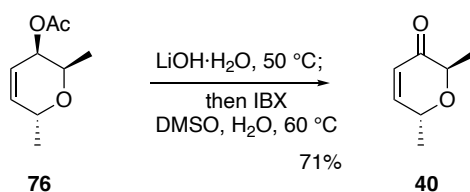


80: A colorless oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ -14.0 (*c* 1.03, CHCl₃); IR (ATR) 1740, 1650, 1369, 1281, 1029, 926, 803, 731, 625 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.28 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz), 2.02 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 4.22 (brq, 1H, *J* = 6.7 Hz), 4.64 (brd, 1H, *J* = 6.3 Hz), 5.29 (d, 1H, *J* = 4.7 Hz), 5.58 (dd, 1H, *J* = 1.5 Hz, 4.7 Hz), 6.47 (dd, 1H, *J* = 1.5 Hz, 6.3 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 16.5, 20.7, 20.8, 65.0, 66.2, 71.5, 98.2, 146.1, 170.4, 170.7; HRMS (MALDI) calcd for C₁₀H₁₄O₅Na [M+Na]⁺ *m/z* 237.0733; found *m/z* 237.0733.



76: A pale yellow oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -377$ (*c* 1.02, CHCl_3); IR (ATR) 1729, 1367, 1232, 1054, 917, 823, 739 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.20 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz), 1.26 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz), 2.11 (s, 3H), 4.05 (dq, 1H, $J = 2.8$ Hz, 6.5 Hz), 4.43 (ddq, 1H, $J = 0.65$ Hz, 5.1 Hz, 6.9 Hz), 4.99 (ddd, 1H, $J = 2.1$ Hz, 2.8 Hz, 3.1 Hz), 5.87 (ddd, 1H, $J = 2.1$ Hz, 5.1 Hz, 10.2 Hz), 5.99 (ddd, 1H, $J = 0.65$ Hz, 3.1 Hz, 10.2 Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ 16.1, 18.2, 21.0, 65.4, 66.2, 68.5, 121.7, 136.2, 170.9; HRMS (CI) calcd for $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 171.1016; found m/z 171.1016.

Preparation of the optically active enone **40**

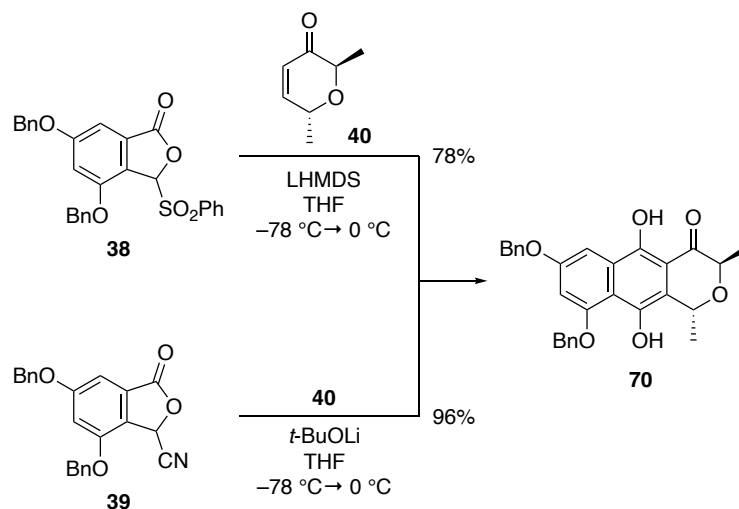


To a mixture of acetate **76** (376 mg, 2.21 mmol) in DMSO (10 mL) and H_2O (1 mL) was added $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (278 mg, 6.63 mmol). After stirring at 50 °C for 5 h, the mixture was cooled to room temperature and then IBX (1.87 g, 6.69 mmol) was added. The mixture was stirred at 60 °C for 24 h and the reaction was quenched with 2 M aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ at 0 °C. The products were extracted with CH_2Cl_2 ($\times 3$) and the combined extracts were successively washed with H_2O and brine, and dried (Na_2SO_4). Concentration and purification by silica gel column chromatography (*n*-hexane/ $\text{Et}_2\text{O} = 4/1$) gave enone **40** (199 mg, 71%) as a colorless oil.

40: A colorless oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{21} -112$ (*c* 1.07, CHCl_3); IR (ATR) 2980, 1689, 1449, 1373, 1232, 1096, 1023, 818, 736 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.38 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz), 1.41 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz), 4.34 (q, 1H, $J = 7.0$ Hz), 4.61 (ddq, 1H, $J = 1.3$ Hz, 2.3 Hz, 7.0 Hz), 6.22 (dd, 1H, $J = 1.3$ Hz, 10.4 Hz), 6.92 (dd, 1H, $J = 2.3$ Hz, 10.4 Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ 15.1, 18.7,

65.8, 73.2, 124.5, 151.8, 197.1; HRMS (EI) calcd for C₇H₁₀O₂ [M]⁺ *m/z* 126.0675; found *m/z* 126.0689.

Synthesis of hydroquinone 70



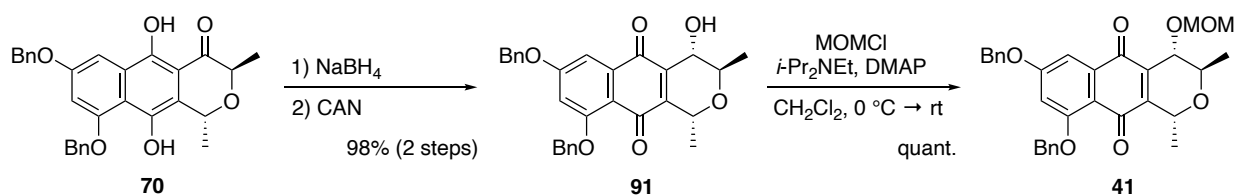
From sulfone **38**: To a solution of sulfone **38** (513 mg, 1.06 mmol) in THF (18 mL) was added LHMDS (1.0 M in THF, 3.0 mL, 3.0 mmol) at -78 °C. After stirring for 30 min, a solution of enone **40** (126 mg, 1.00 mmol) was added dropwise at this temperature. The mixture was gradually warmed to room temperature and stirring was continued for 6 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl at 0 °C. The products were extracted with EtOAc (×4) and the combined extracts were washed with brine, and dried (MgSO₄). Concentration and purification by silica gel column chromatography (*n*-hexane/acetone = 9/1) gave hydroquinone **70** (369 mg, 78%) as a yellow solid.

From cyanide **39**: To a solution of *t*-BuOH (320 μL, 3.35 mmol) in THF (4 mL) was added *n*-BuLi (1.59 M in *n*-hexane, 1.9 mL, 3.0 mmol) at 0 °C. After stirring for 10 min, cyanophthalide **39** (411 mg, 1.11 mmol) was added at -78 °C in one portion and the mixture was stirred for 15 min. A solution of enone **40** (140 mg, 1.11 mmol) in THF (1 mL) was then added dropwise and the mixture was gradually warmed to room temperature. After further stirring for 2 h, the reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl at 0 °C. The products were extracted with EtOAc (×4) and the combined extracts were washed with brine, and dried (MgSO₄). Concentration and

purification by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 9/1) gave hydroquinone **70** (501 mg, 96%) as a yellow solid.

70: A yellow solid; $[\alpha]_D^{22} -20.1$ (*c* 0.45, CHCl₃); IR (ATR) 3378, 3016, 1617, 1582, 1365, 1219, 1145, 966, 773, 696 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.52 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.60 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz), 4.67 (q, 1H, *J* = 6.6 Hz), 5.18 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 5.41 (q, 1H, *J* = 6.7 Hz), 6.85 (s, 1H), 7.33–7.51 (m, 11H), 8.79 (s, 1H), 12.75 (s, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 16.3, 17.5, 67.3, 69.4, 70.4, 72.0, 97.3, 103.7, 108.1, 115.5, 119.0, 126.5, 127.9, 128.1, 128.3, 128.7, 129.11, 129.14, 134.6, 136.3, 139.6, 153.2, 156.0, 156.6, 203.1; HRMS (MALDI) calcd for C₂₉H₂₆O₆Na [M+Na]⁺ *m/z* 493.1622; found *m/z* 493.1607; Mp 171–172 °C.

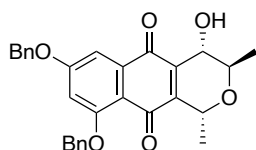
Synthesis of monomeric unit **41**



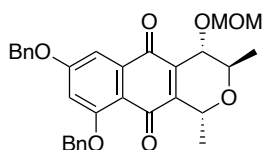
To a suspension of hydroquinone **70** (482 mg, 1.03 mmol) in CH₂Cl₂ (12 mL) and MeOH (12 mL) was added NaBH₄ (89.0 mg, 2.35 mmol) at 0 °C. After stirring for 20 min at this temperature, the reaction was quenched with 1 M aqueous HCl. The products were extracted with CH₂Cl₂ (×3) and the combined extracts were washed with brine, and dried (MgSO₄). After concentration, the crude alcohol was diluted with MeCN (18 mL) and H₂O (2 mL) and then CAN (1.27 g, 2.31 mmol) was added at 0 °C. After stirring for 30 min at this temperature, the mixture was diluted with H₂O. The products were extracted with CH₂Cl₂ (×3) and the combined extracts were washed with brine, and dried (MgSO₄). Concentration and then purification by silica gel column chromatography (*n*-hexane/acetone = 4/1) gave naphthoquinone **91** (471 mg, 98% over 2 steps) as a yellow solid.

To a solution of naphthoquinone **91** (1.0 g, 2.1 mmol) in CH₂Cl₂ (25 mL) was successively

added *N,N*-diisopropylethylamine (3.8 mL, 22 mmol), DMAP (260 mg, 2.12 mmol) and MOMCl (800 μ L, 10.5 mmol) at 0 °C and, allowed to warm to room temperature. After stirring for 3 h at this temperature, the reaction was quenched by adding saturated aqueous NH_4Cl . The products were extracted with EtOAc ($\times 3$), and combined organic extracts were washed with brine, dried (MgSO_4). Concentration and then and purification by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 3/1) gave MOM ether **41** (1.1 g, quant.) as a yellow solid.



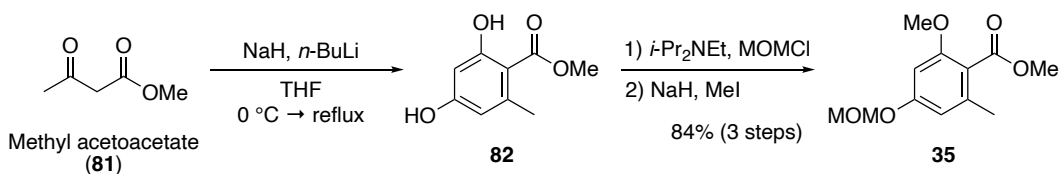
91: A yellow solid; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -24.7$ (*c* 0.72, CHCl_3); IR (ATR) 3539, 2891, 1647, 1592, 1437, 1314, 1270, 1167, 1060, 822, 733, 694, 630, 503 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.40 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz), 1.60 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz), 3.79 (brs, 1H), 3.88 (dq, 1H, $J = 8.0$ Hz, 6.2 Hz), 4.44 (brd, 1H, $J = 8.0$ Hz), 4.97 (q, 1H, $J = 6.8$ Hz), 5.15 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.83 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 7.30–7.43 (m, 9H), 7.50–7.54 (m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ 18.6, 19.2, 67.2, 67.57, 67.61, 70.7, 70.9, 104.6, 106.7, 114.8, 126.6, 127.6, 128.0, 128.6, 128.7, 128.8, 135.4, 135.5, 135.8, 138.1, 149.5, 160.8, 163.6, 181.1, 186.2; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 493.1627; found m/z 493.1632; Mp 186–187 °C.



41: A yellow solid; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +121.5$ (*c* 1.00, CHCl_3); IR (ATR) 2891, 1655, 1596, 1564, 1323, 1271, 1174, 1106, 1063, 1040, 1005, 970, 734, 694 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.23 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz), 1.60 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz), 3.41 (s, 3H), 4.27 (dq, 1H, $J = 3.2$ Hz, 6.8 Hz), 4.47 (dd, 1H, $J = 1.2$ Hz, 3.2 Hz), 4.78 (d, 1H, $J = 6.4$ Hz), 4.89 (dq, 1H, $J = 1.2$ Hz, 6.8 Hz), 5.01 (d, 1H, $J = 6.4$ Hz), 5.16 (s, 2H), 5.22 (brs, 2H), 6.82 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 7.30–7.54 (m, 11H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 16.5, 20.2, 55.9, 64.4, 69.6, 70.0, 70.6, 70.8, 97.1, 104.3, 106.4, 115.2,

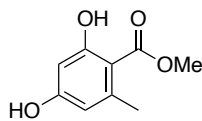
126.6, 127.6, 127.9, 128.5, 128.73, 128.79, 135.4, 135.8, 136.0, 136.1, 149.7, 160.5, 163.5, 181.8, 183.7; HRMS (ESI) calcd for C₃₁H₃₀O₇ [M]⁺ *m/z* 514.1991; found *m/z* 514.2015; Mp 135–136 °C.

Preparation of *o*-toluate **35**



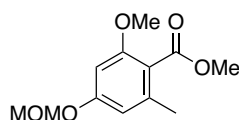
To a suspension of NaH (2.24 g, 55.6 mmol, 60% in mineral oil) and THF (80 mL) was added methyl acetoacetate (**81**; 4.0 mL, 37 mmol) at 0 °C, and allowed to warm to room temperature over 20 min. The solution was then cooled to –78 °C, *n*-BuLi (1.60 M in *n*-hexane, 22.0 mL, 35.2 mmol) was added and allowed to warm to room temperature. After stirring for 17 h, the solution was further refluxed for 12 h. After cooling to 0 °C, the reaction was carefully quenched with MeOH (40 mL), then acidified to pH 3–4 with AcOH. After 18 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to remove AcOH. The products were extracted with EtOAc (×4) and combined organic extracts were dried (MgSO₄). Concentration and purification by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 3/1) to afford crude resorcinol **82** as a yellow solid (3.97 g). To a solution of crude resorcinol in CH₂Cl₂ (220 mL) was successively added *N,N*-diisopropylethylamine (9.5 mL, 54 mmol) and MOMCl (1.7 mL, 22 mmol) at 0 °C, and allowed to warm to room temperature. After stirring for 15 min at this temperature, the reaction was quenched by adding saturated aqueous NaHCO₃. The products were extracted with EtOAc (×3), and combined organic extracts were washed with brine, dried (MgSO₄). The volatiles were removed in vacuo to give MOM ether (4.10 g). To a solution of crude material in THF (78 mL) was added NaH (1.40 g, 36.2 mmol, 60% in mineral oil) portionwise at 0 °C. After stirring for 30 min at this temperature, MeI (4.0 mL, 63 mmol) was added. And allowed to warm to room temperature. After stirring for 24 h, the reaction was quenched by adding water. The products were extracted with EtOAc (×3), and combined organic extracts were dried (MgSO₄). Concentration and purification by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 20/1

→ 10/1 → 5/1) to afford *o*-toluate **35** (3.74 g, 84%, 3 steps) as a pale yellow oil.



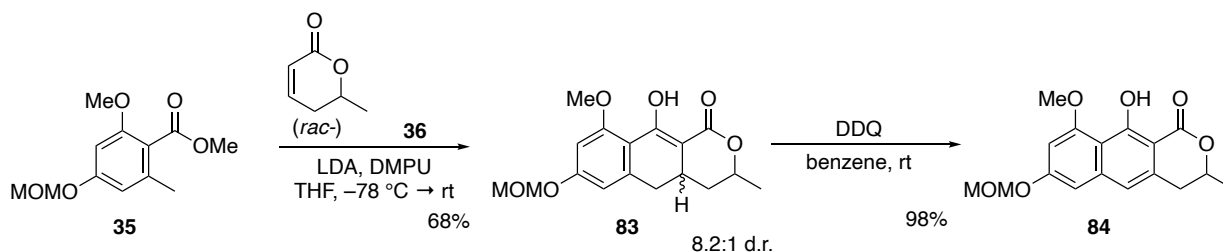
Recrystallization from diethyl ether gave **82** as white powders;

IR (ATR) 3733, 1650, 1613, 1577, 1454, 1379, 1324, 1257, 1211, 1149, 1080, 1064, 1018, 927, 699, 669, 606, 578, 529 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.51 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 6.38 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 6.49 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 11.68 (s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 24.4, 51.9, 56.3, 93.8, 101.4, 106.2, 111.8, 143.3, 161.4, 165.1, 172.1; HRMS (CI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_5$ ($[\text{M}^+]$) m/z 226.0841, found m/z 226.0850; Mp 59–60 $^\circ\text{C}$.



35: A pale yellow oil; IR (ATR) 2951, 1726, 1589, 1422, 1406, 1330, 1267, 1229, 1212, 1187, 1145, 1091, 1075, 1019, 962, 923, 791, 772, 757, 658, 617, 586 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.27 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 6.44 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 6.48 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 19.8, 52.1, 55.8, 56.0, 94.2, 97.6, 109.1, 117.2, 138.1, 157.9, 158.9, 168.6; HRMS (CI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_5$ $[\text{M}]^+$ m/z 240.0997; found m/z 240.0994.

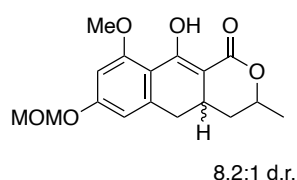
Preparation of naphthopyranone **84**



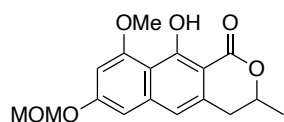
To a solution of *N,N*-diisopropylamine (4.4 mL, 32 mmol) in THF (52 mL) was added *n*-BuLi

(1.33 M in *n*-hexane, 22.0 mL, 29.2 mmol) at 0 °C. After stirring for 20 min, the mixture was cooled to -78 °C, and then a solution of *o*-toluate **35** (2.93 g, 12.2 mmol) in THF (15 mL) was added dropwise. After stirring for 20 min, DMPU (3.0 mL, 24 mmol) was added. And the mixture was further stirred for 20 min at this temperature, a solution of enone **36** (1.50 g, 13.4 mmol) in THF (15 mL) was added dropwise. The mixture was warmed to room temperature gradually and stirred for 16 h. The reaction was carefully quenched by pouring into ice-cold saturated aqueous NH₄Cl and the products were extracted with EtOAc (×3). The combined organic extracts were washed with brine, dried (MgSO₄). Concentration and purification by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 4/1) to afford compound **83** (2.66 g, 68%) as white solids.

To a solution of compound **83** (1.78 g, 5.56 mmol) in toluene (140 mL) was added DDQ (1.52 g, 6.70 mmol) at room temperature. After stirring for 2 h, the reaction was quenched by adding saturated aqueous NaHCO₃. The products were extracted with EtOAc (×7), and combined organic extracts were washed with brine, dried (MgSO₄). Concentration and purification by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 2/1) to afford naphthopyranone **84** (1.73 g, 98%) as a white powder.

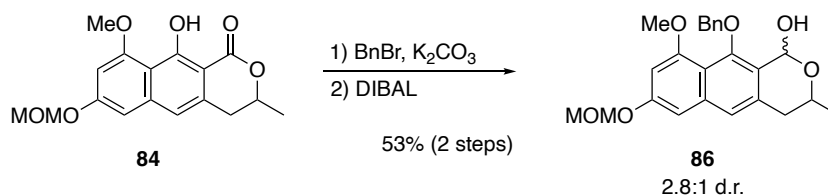


83: A white solid; IR (ATR) 3734, 2938, 2905, 2842, 1990, 1971, 1598, 1559, 1459, 1428, 1398, 1370, 1357, 1314, 1295, 1273, 1213, 1188, 1166, 1146, 1128, 1091, 1076, 1046, 1014, 973, 916, 895, 843, 822, 782, 756, 689, 668, 656, 632, 598, 566, 542, 518, 506 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.35 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz), 1.84–1.95 (m, 2H), 2.51 (t, 1H, *J* = 14.8 Hz), 2.64 (dd, 1H, *J* = 14.8 Hz, 4.4 Hz), 2.84–2.93 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.72–4.79 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.54 (s, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 19.7, 26.1, 33.6, 37.1, 56.1, 56.2, 74.1, 93.5, 94.0, 99.5, 107.1, 112.5, 143.8, 160.3, 160.4, 170.1, 171.9; HRMS (CI) calcd for C₁₇H₂₀O₆ [M]⁺ *m/z* 320.3410; found *m/z* 320.1265; Mp 127.3–127.5 °C.



84: A white powder; IR (ATR) 2964, 2194, 2178, 2157, 2042, 1639, 1608, 1577, 1464, 1433, 1387, 1373, 1356, 1338, 1292, 1275, 1254, 1244, 1226, 1202, 1183, 1164, 1148, 1129, 1114, 1077, 988, 936, 916, 866, 762, 651, 593, 581, 565, 549, 535, 515 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.52 (d, 3H, $J = 6.0$ Hz), 2.95–2.97 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.67 (ddq, 1H, $J = 15.2$ Hz, 11.6 Hz, 6.0 Hz), 5.28 (s, 2H), 6.54 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 6.81 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 6.85 (s, 1H), 13.18 (s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 20.7, 35.0, 56.2, 56.3, 75.7, 94.2, 98.6, 100.8, 102.0, 111.0, 115.4, 134.1, 141.2, 159.1, 160.6, 164.0, 171.1; HRMS (MALDI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_6$ $[\text{M}]^+$ m/z 318.1103; found m/z 318.1096; Mp 125.2–125.8 $^\circ\text{C}$.

Preparation of lactol **86**



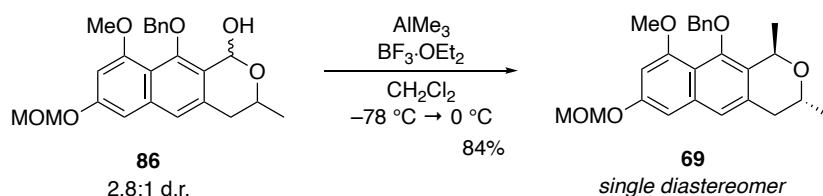
To a solution of naphthopyranone **84** (158 mg, 0.497 mmol) in acetone (4 mL) were successively added potassium carbonate (277 mg, 2.00 mmol) and benzyl bromide (180 μL , 1.52 mmol). After refluxing for 24 h, the reaction mixture was diluted with water, and the products were extracted with EtOAc ($\times 3$). The combined organic extracts were washed with brine and dried (MgSO_4), and concentration. To a solution of crude benzyl ether in CH_2Cl_2 (6 mL) was added DIBAL (0.94 M in *n*-hexane, 0.58 mL, 0.55 mmol) dropwise at -78 $^\circ\text{C}$. After stirring for 4 h at this temperature, the reaction was quenched by adding saturated aqueous potassium sodium tartrate and the mixture was vigorously stirred for 1 h at room temperature. The products were extracted with CH_2Cl_2 ($\times 5$). The combined organic extracts were dried (MgSO_4), and the volatiles were removed in vacuo. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 8/1 \rightarrow 5/1) to afford the lactol **86** (53.7 mg, 73%) as pale yellow solids.

Recrystallization from *n*-hexane/EtOAc gave **86** as white granulated solids.

86: A pale yellow solid; IR (ATR) 3361, 2926, 1983, 1742, 1621, 1576, 1497, 1439, 1379, 1335, 1286, 1252, 1208, 1148, 1113, 1084, 1058, 1044, 1023, 983, 938, 918, 864, 830, 783, 753, 696, 659, 625, 596, 570, 559, 545, 534, 524 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.37 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz), *2.15–2.19 (m, 1H), *2.45–2.52 (m, 1H), 2.72–2.88 (m, 2H), 2.95 (brs, 1H), *3.52 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), *3.67 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.47–4.54 (m, 1H), 4.95 (d, 1H, $J = 10.4$ Hz), 5.16 (d, 1H, $J = 10.4$ Hz), 5.26 (s, 2H), 6.40 (brs, 1H), *6.44 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 6.54 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), *6.89 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 6.91 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 7.14 (s, 1H), 7.31–7.44 (m, 3H), 7.51–7.55 (m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 21.4, 35.4, 55.8, 56.2, 62.8, 76.6, 89.5, 94.3, 98.7, 101.8, 115.1, 122.4, 124.5, 127.6, 127.7, 128.4, 133.9, 137.6, 138.1, 152.8, 155.6, 157.1; HRMS (CI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_6$ $[\text{M}]^+$ m/z 410.1729; found m/z 410.1728.

The signals marked with an asterisk (*) were assigned to the minor diastereomer.

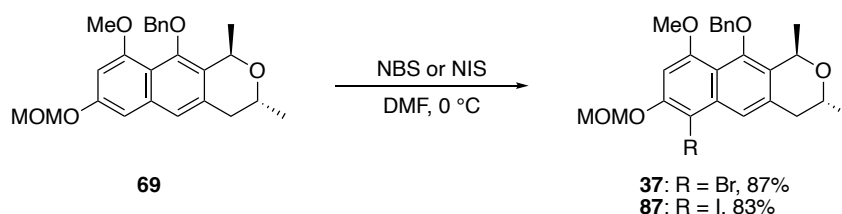
Preparation of compound **69**



To a solution of lactol **86** (519 mg, 1.26 mmol) in CH_2Cl_2 (8 mL) were successively added $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (315 μL , 2.51 mmol) and AlMe_3 (2.0 M in toluene, 1.9 mL, 3.8 mmol) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. The mixture was gradually warmed to $0\text{ }^\circ\text{C}$ and stirred for 2 h. The reaction was carefully quenched by adding saturated aqueous NaHCO_3 and the products were extracted with CH_2Cl_2 ($\times 3$). The combined organic extracts were dried (MgSO_4). Concentration and purification by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 10/1) to afford the product **69** (430 mg, 84%) as a pale yellow oil. Recrystallization from *n*-hexane/EtOAc gave **69** as white granulated solids.

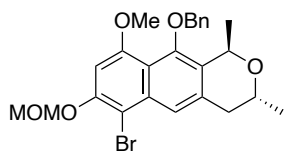
69: A white solid; IR (ATR) 2968, 2929, 1496, 1408, 1254, 1194, 666, 627, 563, 532, 511 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ 1.33 (d, 3H, $J = 6.0$ Hz), 1.62 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 2.73–2.78 (m, 1H), 2.84–2.87 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.14 (ddq, 1H, $J = 15.6$ Hz, 3.6 Hz, 6.0 Hz), 4.74 (d, 1H, $J = 10.8$ Hz), 5.08 (d, 1H, $J = 10.8$ Hz), 5.25–5.28 (m, 2H), 5.32 (q, 1H, $J = 6.6$ Hz), 6.52 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 6.90 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 7.24 (s, 1H), 7.33–7.44 (m, 3H), 7.50–7.51 (m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz) δ 20.9, 21.9, 36.0, 55.8, 56.1, 62.7, 69.1, 76.5, 94.9, 98.6, 101.9, 115.2, 122.7, 127.6, 127.7, 128.3, 128.4, 133.8, 136.5, 138.1, 150.6, 155.0, 156.9; HRMS (CI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_5$ $[M]^+$ m/z 408.1936; found m/z 408.1938; Mp 94.4–94.9 $^\circ\text{C}$.

Preparation of monomeric units **37** and **87**

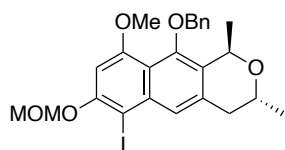


To a solution of compound **69** (103 mg, 0.253 mmol) in DMF (7.6 mL) was added NBS (50 mg, 0.28 mmol) at 0 $^\circ\text{C}$. After stirring for 30 min at this temperature. The reaction was quenched by adding saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, and the products were extracted with diethyl ether ($\times 3$). The combined organic extracts were washed with brine, dried (MgSO_4). Concentration and purification by silica gel column chromatography (n -hexane/EtOAc = 8/1) afforded naphthyl bromide **37** (106 mg, 87%) as a pale yellow oil.

To a solution of compound **69** (684 mg, 1.67 mmol) in DMF (50 mL) was added NIS (622 mg, 2.76 mmol) at 0 $^\circ\text{C}$. The mixture was warmed to room temperature and stirred for 4 h. The reaction was quenched by adding saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, and the products were extracted with diethyl ether ($\times 3$). The combined organic extracts were washed with brine, dried (MgSO_4). Concentration and purification by silica gel column chromatography (n -hexane/EtOAc = 8/1) afforded naphthyl iodide **87** (741 mg, 83%) as a pale yellow oil.

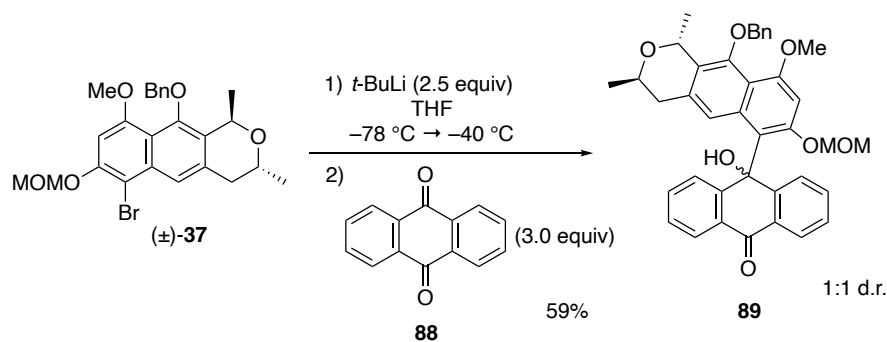


37: A pale yellow oil; IR (ATR) 2968, 2929, 1496, 1408, 1254, 1194, 666, 627, 563, 532, 511 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ 1.34 (d, 3H, $J = 6.0$ Hz), 1.62 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 2.79–2.85 (m, 1H), 2.95–2.98 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.15 (ddq, 1H, $J = 16.8$ Hz, 3.3 Hz, 6.0 Hz), 4.74 (d, 1H, $J = 10.8$ Hz), 5.05 (d, 1H, $J = 10.8$ Hz), 5.31–5.35 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 7.34–7.43 (m, 3H), 7.49–7.50 (m, 2H), 7.83 (s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz) δ 20.8, 21.8, 36.3, 56.1, 56.6, 62.7, 69.0, 76.5, 95.8, 97.5, 101.2, 116.3, 122.2, 127.5, 127.8, 128.4, 129.4, 133.9, 135.2, 137.9, 150.7, 151.8, 156.6; HRMS (CI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{BrO}_5$ $[\text{M}]^+$ m/z 486.1041; found m/z 486.1038.



87: A pale yellow oil; IR (ATR) 2968, 2929, 1592, 1557, 1496, 1454, 1283, 1123, 1085, 942, 922, 850, 827, 699, 658, 637, 569, 542, 518, 507 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ 1.34 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz), 1.62 (d, 3H, $J = 6.0$ Hz), 2.79–2.86 (m, 1H), 2.95–3.01 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.14 (ddq, 1H, $J = 3.2$ Hz, 16.8 Hz, 6.4 Hz), 4.73 (d, 1H, $J = 10.8$ Hz), 5.04 (d, 1H, $J = 10.8$ Hz), 5.30–5.36 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 7.33–7.44 (m, 3H), 7.49–7.51 (m, 2H), 7.80 (s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz) δ 20.8, 21.8, 36.2, 56.0, 56.6, 62.7, 69.0, 76.5, 78.5, 95.6, 96.6, 116.0, 127.3, 127.5, 127.8, 128.5, 129.2, 135.4, 135.9, 137.8, 150.7, 154.9, 157.9; IR (ATR) 2968, 2929, 1592, 1557, 1496, 1454, 1283, 1123, 1085, 942, 922, 850, 827, 699, 658, 637, 569, 542, 518, 507; HRMS (CI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{IO}_5$ $[\text{M}]^+$ m/z 534.3904; found m/z 534.0898.

Model study of 1,2-addition using monomeric unit **37**



To a solution of bromide **37** (56.8 mg, 0.117 mmol) in THF (1 mL) was added *t*-BuLi (1.63 M in *n*-pentane, 0.18 mL, 0.29 mmol) at -78 °C. After stirring for 15 min, anthracene **88** (75.1 mg, 0.361 mmol) was added at this temperature. The mixture was warmed to -40 °C gradually, the reaction was carefully quenched by saturated aqueous NH₄Cl. The products were extracted with EtOAc (×3), and combined organic extracts were washed with brine, dried (MgSO₄). Concentration and purification by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 4/1 → 5/1) to afford compound **89** (42.5 mg, 59%) as pale yellow solids.

89: A yellow solid; IR (ATR) 3402, 2968, 2929, 1731, 1661, 1598, 1455, 1338, 1319, 1194, 1133, 1060, 1020, 789, 734, 702 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.19 (d, 3H, *J* = 5.6 Hz), 1.55 (d, 3H, *J* = 5.6 Hz), 2.24–2.42 (m, 2H), 3.41 (brs, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.92–3.99 (m, 1H), *4.72 (d, 1H, *J* = 10.4 Hz), 4.73 (d, 1H, *J* = 10.8 Hz), *5.00 (d, 1H, *J* = 10.4 Hz), 5.06 (d, 1H, *J* = 10.8 Hz), 5.20–5.28 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 7.28–7.25 (m, 12H), 8.36–8.40 (m, 2H); HRMS (EI) calcd for C₂₉H₃₆O₇ [M]⁺ *m/z* 616.2461; found *m/z* 616.2458.

The signals marked with an asterisk (*) were assigned to the minor diastereomer.

参考文献

- 1) (a) Thomson, R. H. *Naturally Occurring Quinones III: Recent Advances*, Chapman and Hall, London, 3rd ed. **1987**; (b) Thomson, R. H. *Naturally Occurring Quinones III: Recent Advances*, Chapman and Hall, London, 4th ed. **1997**; (c) Brimble, M. A.; Duncalf, L. J.; Nairn, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 267–281; (d) Brimble, M. A.; Nairn, M. R. Prabakaran, H. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1937–2102; (e) Sperry, J.; Bachu, P.; Brimble, M. A. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 376–400; (f) Fernandes, R. A.; Patil, P. H.; Chaudhari, D. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 5778–5798; (g) Naysmith, B. J.; Hume, P. A.; Sperry, J.; Brimble, M. A. *Nat. Prod. Rep.* **2017**, *34*, 25–61; (h) He, X.; Wang, Y.; Luo, R.-H.; Yang, L.-M.; Wang, L.; Guo, D.; Yang, J.; Deng, Y.; Zheng, Y.-T.; Huang, S.-X. *J. Nat. Prod.* **2019**, *82*, 1813–1819.
- 2) Yeo, W.-H.; Yun, B.-S.; Kim, Y.-S.; Yu, S. H.; Kim, H.-M.; Yoo, I.-D.; Kim, Y. H. *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 511–515.
- 3) (a) Brockmann, H.; Pini, H. *Naturwissenschaften* **1947**, *34*, 190. (b) Brockmann, H.; Pini, H.; Plotho, O. *Chem. Ber.* **1950**, *83*, 161–167.
- 4) (a) Nelson, R. A.; Pope Jr., J. A.; Luedemann, G. M.; McDaniel, L. E.; Schaffner, C. P. *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 335–344; (b) Ling, D.; Shield, L. S.; Rinehart Jr., K. L. *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 345–353; (c) Russell, W. L.; Pandey, R. C.; Schaffner, C. P. *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 149–156.
- 5) 石川 統, アブラムシの生物学, 東京大学出版会, 初版, **2000**.
- 6) (a) Duewell, H.; Human, J. P. E.; Johnson, A. W.; Macdonald, S. F.; Todd, A. R. *Nature* **1948**, *162*, 759–761; (b) Todd, A. R. *Pure Appl. Chem.* **1963**, *6*, 709–717; (c) Brown, K. S. *Chem. Soc. Rev.* **1975**, *4*, 263–288; (d) Moran, N. A.; Jarvik, T. *Science*, **2010**, *328*, 624–627.
- 7) Human, J. P. E.; Johnson, A. W.; MacDonald, S. F.; Todd, A. R. *J. Chem. Soc.* **1950**, 477–485.
- 8) Duewell, H.; Johnson, A. W.; MacDonald, S. F.; Todd, A. R. *J. Chem. Soc.* **1950**, 485–490.
- 9) Bowie, J. H.; Cameron, D. W. *J. Chem. Soc. C* **1964**, 704–707.
- 10) (a) Zhang, G.; He, M.; Xing, Q. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 1310–1312; (b) Zhang, G.; He, M.; Xing, Q. *Helv. Chim. Acta* **1950**, *33*, 1751–1770.

- 11) (a) Brown, B. R.; Ekstrand, T.; Johnson, A. W.; MacDonald, S. F.; Todd, A. R. *J. Chem. Soc.* **1952**, 4925–4928; (b) Cameron, D. W.; Cromartie, R. I. T.; Kingston, D. G. I.; Todd, L. *J. Chem. Soc.* **1964**, 51–61; (c) Cameron, D. W.; Cromartie, R. I. T.; Hamied, Y. K.; Scott, P. M.; Todd, L. *J. Chem. Soc.* **1964**, 62–72; (d) Calderbank, A.; Cameron, D. W.; Cromartie, R. I. T.; Hamied, Y. K.; Haslam, E.; Kingston, D. G. I.; Todd, L.; Watkins, J. C. *J. Chem. Soc.* **1964**, 72–79; (e) Calderbank, A.; Cameron, D. W.; Cromartie, R. I. T.; Hamied, Y. K.; Haslam, E.; Kingston, D. G. I.; Todd, L.; Watkins, J. C. *J. Chem. Soc.* **1964**, 80–89. (f) Cameron, D. W.; Cromartie, R. I. T.; Hamied, Y. K.; Scott, P. M.; Sheppard, N.; Todd, L. *J. Chem. Soc.* **1964**, 90–97; (g) Cameron, D. W.; Kingston, D. G. I.; Sheppard, N.; Todd, L. *J. Chem. Soc.* **1964**, 98–104; (h) Cameron, D. W.; Chan, W. -S. *J. Chem. Soc. C*, **1966**, 1825–1832; (i) Brown Jr., K. S. *Chem. Soc. Rev.* **1975**, *4*, 263–288; (j) Todd, A. R. *Pure Appl. Chem.* **1963**, *6*, 709–717.
- 12) (a) Horikawa, M.; Hashimoto, T.; Asakawa, Y.; Takaoka, S.; Tanaka, M.; Kaku, H.; Nishii, T.; Yamaguchi, K.; Masu, H.; Kawase, M.; Suzuki, S.; Sato, M.; Tsunoda, T. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9072–9076; (b) 堀川美津代, 徳島文理大学薬学部 博士論文, **2008**.
- 13) Horikawa, H.; Shimazu, M.; Aibe, M.; Kaku, H.; Inai, M.; Tsunoda, T. *J. Antibiot.* **2018**, *71*, 992–999.
- 14) Horikawa, M.; Tanaka, M.; Kaku, H.; Nishii, T.; Tsunoda, T. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5515–5518.
- 15) (a) 星山東燮, 徳島文理大学薬学部 修士論文, **2009**; (b) Horikawa, M.; Hoshiyama, T.; Matsuzawa, M.; Shugyo, T.; Tanaka, M.; Suzuki, S.; Sato, M.; Ito, T.; Asakawa, Y.; Kaku, H.; Nishii, T.; Inai, M.; Takahashi, S.; Tsunoda, T. *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 1812–1816.
- 16) Losey, J. E.; Harmon, J.; Ballantyne, F.; Brown, C. *Nature*, **1997**, *388*, 269–272.
- 17) Libbrecht, R.; Gwynn, D. M.; Fellowes, M. D. E. *J. Insect Behav.* **2007**, *20*, 25–32.
- 18) Tsuchida, T.; Koga, R.; Horikawa, M.; Tsunoda, T.; Maoka, T.; Matsumoto, S.; Simon, J.-C.; Fukatsu, T. *Science*, **2010**, *330*, 1102–1104.
- 19) Baumann, P. *Annu Rev Microbiol.* **2005**, *59*, 155–189.
- 20) The International Aphid Genomics Consortium. *PLoS Biol.* **2010**, *8*, e1000313–e1000336.
- 21) Suzuki, S.; Tomita, M.; Hyodo, M.; Horikawa, M.; Tsunoda, T.; Sato, M. *Biol. Pharm. Bull.*

2006, 29, 2383–2387.

22) Aoyama, T.; Terasawa, S.; Sudo, K.; Shioiri, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, 32, 3759–3760.

23) Tshepelevitsh, S.; Kütt, A.; Lõkov, M.; Kaljurand, I.; Saame, J.; Heering, A.; Plieger, P. G.; Vianello, R.; Leito, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 6735–6748.

24) (a) Morisaki, Y.; Ueno, S.; Saeki, A.; Asano, A.; Seki, Shu.; Chujo, Y. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 4216–4224; (b) Morisaki, Y.; Kawakami, N.; Nakano, T.; Chujo, Y. *Polym. Chem.* **2013**, 51, 334–339.

25) (a) Li, T.; Ellison, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 6263–6265; (b) Tatsuta, K.; Akimoto, K.; Annaka, M.; Ohno, Y.; Kinoshita, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, 58, 1699–1706.

26) Mohamed, O. G.; Khalil, Z. G.; Salim, A. A.; Gui, H.; Blumenthal, A.; Capon, R. J. *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 11011–11018.

27) (a) Risly, J. M.; Van Etten, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 4609–4614; (b) Diakur, J.; Nakashima, T. T.; Vederas, J. C. *Can. J. Chem.* **1980**, 58, 1311–1315; (c) Lane, M. P.; Nakashima, T. T.; Vederas, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 913–915; (d) Edwaed, S.; Hewage, C.; Malthouse, J. P. G. *Biochemistry* **2007**, 46, 12868–12874.

28) (a) Tian, Y.; Jiang, H.; Zhao, L.; Xie, Y.; Chen, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 3370–3373; (b) Fischer, O.; Hubert, A.; Heinrich, M. R. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 11856–11866.

29) (a) Rosatella, A. A.; Afonso, C. A. M. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 2920–2926; (b) Zhang, H.; Wang, M.; Jiang, X. *Green Chem.* **2020**, 22, 8238–8242.

30) (a) Liebermann, C.; Fischer, O. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1874**, 8, 1102–1107. (b) 犀川陽子, 慶應義塾大学理工学部 博士論文, **2014**.

31) (a) Terao, Y.; Wakui, H.; Satoh, T.; Miura, M.; Nomura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10407–10408; (b) Nishimura, T.; Araki, H.; Maeda, Y.; Uemura, S. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2997–2999; (c) Takada, Y.; Hayashi, S.; Hirano, K.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2515–2517; (d) Shintani, R.; Takatsu, K.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1191–1193; (e) Li, H.; Li, Y.; Zhang, X.-S.; Chen, K.; Wang, X.; Shi, Z.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 15244–15247.

32) (a) Minakata, S.; Komatsu, M. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 711–724; (b) Bityukov, O. V.; Vil', V. A.; Merkulova, V. M.; Nikishin, G. I.; Terent'ev, A. O. *Pure Appl. Chem.* **2018**, 90, 7–20; (c) Pei-

- Ming, Z.; Yao-Wei, L.; Jing, Z.; Lin-Ling, G.; Yong-Jie, C.; Zong-Jie, G.; Yu, Y. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, *55*, 1809–1814; (d) Tanemura, K. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 4293–4298; (e) Xinxia, S.; Lingqiong, Z.; Pengfei, Y.; Han, S.; Yilan, Z.; Chunsong, X.; Zhen, O.-Y.; Min, W.; *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 1200–1203; (f) Tanemura, K. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 1924–1928; (g) Wu, Z.; Wang, D.; Yuan, S.; Wu, D.; Liu, W.; Ma, B.; Bi, S.; Zhan, H.; Chen, X. *Green Chem.* **2019**, *21*, 3542–3546; (e) Jones, E. V.; Chen, D.; Wright, S. W.; Trujillo, J. I.; France, S. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 15660–15666; (f) Tanemura, K.; Rohand, T. *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 152142–152145; (g) Dyker, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021*, 6773–6776; (h) Liu, Q. Q.; Zheng, C.; You, S.L.; *Tetrahedron* **2021**, *77*, 131765–131776.
- 33) (a) Yang, H.-B.; Wei, Y.; Shi, M. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 4088–4097; (b) Jin, Y.; Li, J.; Peng, L.; Gao, C. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 15390–15393.
- 34) (a) Mandal, S.; Kazmi, N. H.; Sayre, L. M. *Arch. Biochem. Biophys.* **2005**, *435*, 21–31. (b) Rybina, A.; Thaler, B.; Krämer, R.; Hertel, D.-P. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16*, 19550–19555.
- 35) (a) Brussee, J.; Groenendijk, J. L. G.; te Koppele, J. M.; Jansen, A. C. A. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 3313–3319; (b) Toda, F.; Tanaka, K.; Iwata, S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3007–3009; (c) Ding, K.; Wang, Y.; Zhang, L.; Wu, Y. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1005–1010; (d) Wallis, P. J.; Booth, K. J.; Patti, A. F.; Scott, J. L. *Green Chem.* **2006**, *8*, 333–337; (e) Bringmann, G.; Gulder, T.; Gulder, T. M.; Breuning, M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 563–639; (f) Lee, Y. E.; Cao, T.; Torruellas, C.; Kozłowski, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6782–6785; (g) Shalit, H.; Dyadyuk, A.; Pappo, D. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 1677–1686; (h) Wu, J.; Kozłowski, M. C. *ACS Catal.* **2022**, *12*, 6532–6549.
- 36) 金子正夫, 大村 馨, 土田英俊, 篠原 功, 塩化鉄水溶液における 2,6-ジメチルフェノールの酸化的二量化反応, 工業化学雑誌, **1969**, *72*, 778–782.
- 37) (a) Cameron, D. W.; Riches, A. G. *Aust. J. Chem.* **1997**, *50*, 409–424; (b) Takikawa, H.; Suzuki, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2713–2716.
- 38) (a) Tatsuta, K.; Akimoto, K.; Annaka, M.; Ohno, Y.; Kinoshita, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 1699–1706; (b) Fernandes, R. A.; Brückner, R. *Synlett* **2005**, *8*, 1281–1285; (c) Donner,

C. D. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8888–8890; (d) Fernandes, R. A.; Chavan, V. P.; Mulay, S. V.; Manchoju, A. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10455–10460; (e) Donner, C. D. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 377–386; (f) Kraus, G. A.; Li, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5859–5860; (g) Zhang, Y.; Wang, X.; Sunkara, M.; Ye, Q.; Ponomereva, L. V.; She, Q.-B.; Morris, A. J.; Thorson, J. S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5566–5569;

39) (a) Ninomiya, M.; Ando, Y.; Kudo, F.; Ohmori, K.; Suzuki, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 4264–4270; (b) Neumeyer, R.; Brückner, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 3383–3388; (c) Tatsuta, K.; Suzuki, Y.; Toriumi, T.; Furuya, Y.; Hosokawa, S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8018–8021; (d) Li, Z.; Gao, Y.; Tang, Y.; Dai, M.; Wang, G.; Wang, Z.; Yang, Z. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3017–3020.

40) (a) Dodd, J. H.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3593–3596; (b) Evans, G. E.; Leeper, F. J.; Murphy, J. A.; Staunton, J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 205–206; (c) Leeper, F. J.; Staunton, J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 206–207.

41) (a) Hauser, F. M.; Rhee, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4533–4534; (b) Hauser, F. M.; Rhee, R. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 178–180; (c) Kraus, G. A.; Sugimoto, H. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2263–2266.

42) 西村太一, 徳島文理大学薬学部 博士論文, **2014**.

43) (a) Švenda, J.; Hill, N.; Myers, A. G. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2011**, *108*, 6709–6714; (b) Magauer, T.; Smaltz, D. J.; Myers, A. G. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 886–893; (c) Nicolaou, K. C.; Wang, Y.; Lu, M.; Mandal, D.; Pattanayak, M. R.; Yu, R.; Shah, A. A.; Chen, J. S.; Zhang, H.; Crawford, J. J.; Pasunoori, L.; Poudel, Y. B.; Chowdari, N. S.; Pan, C.; Nazeer, A.; Gangwar, S.; Vite, G.; Pitsinos, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8235–8246.

44) (a) Olah, G. A.; Ohannesian, L.; Arvanaghi, M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3856–3857; (b) Olah, G. A.; Ohannesian, L.; Arvanaghi, M. *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 671–686.

45) Tatsuta, K.; Inukai, T.; Itoh, S.; Kawarasaki, M.; Nakano, Y. *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 1076–1080.

46) (a) Lu, G.-p.; Cai, C.; Chen, F.; Ye, R.-l.; Zhou, B.-j. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2016**, *4*, 1804–1809; (b) Kuchukulla, R. R.; Tang, Q.; Huang, Y.; He, Z.; Zhou, L.; Zeng, Q. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 4004–4008.

- 47) Gagarinov, I. A.; Fang, T.; Liu, L.; Srivastava, A. D.; Boons, G.-J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 928–931.
- 48) Deshpande, P. P.; Price, K. N.; Baker, D. C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 455–458.
- 49) (a) Giles, R. G. F.; Green, I. R.; Hugo, V. I.; Mitchell, P. R. K.; Yorke, S. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 2383–2388; (b) Elsworth, J. F.; Giles, R. G. F.; Green, I. R.; Ramdohr, J. E.; Yorke, S. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 2469–2476; (c) Birkbeck, A. A.; Brkic, Z.; Giles, R. G. F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6147–6150; (d) Aggarwal, R.; Giles, R. G. F.; Green, I. R.; Oosthuizen, F. J.; Taylor, C. P. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 263–273.
- 50) (a) Ting, S. Z. Y.; Baird, L. J.; Dunn, E.; Hanna, R.; Leahy, D.; Chan, A.; Miller, J. H.; Teesdale-Spittle, P. H.; Harvey, J. E. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 10581–10592; (b) Chiarello, J.; Joullié, M. M. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 41–48; (c) Barrett, A. G. M.; Morris, T. M.; Barton, D. H. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1980**, 2272–2277.
- 51) (a) Tatsuta, K.; Yamazaki, T.; Yoshimoto, T. *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 383–386; (b) Park, Y. S.; Grove, C. I.; González-López, M.; Urgaonkar, S.; Fettingner, J. C.; Shaw, J. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3730–3733.
- 52) Tomooka, K.; Matsuzawa, K.; Suzuki, K.; Tsuchihashi, G. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6339–6342.
- 53) Pullella, G. A.; Wdowiak, A. P.; Sykes, M. L.; Lucantoni, L.; Sukhoverkov, K. V.; Zulfikar, B.; Sobolev, A. N.; West, N. P.; Mylne, J. S.; Avery, V. M.; Piggott, M. J. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 5519–5523.

謝辞

本論文を遂行するにあたり、七年という長きにわたり素晴らしい研究の場を与えて下さり、大学院生活で何度も挫けそうになる著者を叱咤激励し、配属当初から公私にわたり数多のご助言、ご指導いただきました加来裕人先生に心から感謝いたします。本論文をまとめるにあたり、数多の有益なご助言をいただいた今川 洋先生、難波康祐先生、堂上美和先生、山本博文先生に感謝いたします。実験を行うにあたり、便宜を図っていただいた今川研究室、吉田研究室、野路研究室の皆様感謝いたします。NMRの測定に際し、無理なお願いにも快く応じていただいた中島勝幸先生に感謝いたします。マスマススペクトル測定に際し、多数のサンプルにも関わらず、快く測定していただいた岡本育子先生に感謝いたします。抗菌活性試験に際し、多くのサンプルを快く試験するとともに、多くの助言をいただいた米山達朗先生に感謝いたします。大学院入学後、知識の乏しい著者に対して、実験と有機化学の基礎から応用まで教えてくださるとともに、本研究のもつ意義や楽しさ、厳しさなどを一から根気強くご指導いただいた北村 圭先生に感謝いたします。本研究テーマを与え、実験の楽しさや奥深さのみならず、その幅広い知識で著者に多様なものの考え方を教えていただいた角田鉄人先生に感謝いたします。配属当初より常に明るく著者を励まし、アブラムシやNMRスペクトル解析に関して多くのご助言をいただいた堀川美津代先生に感謝いたします。本論文の一部に協力していただいた金川雛乃氏、山田侑奈氏に感謝いたします。七年間の研究室生活の中で、ともに過ごし、支えてくれた角田研究室の先輩、同輩、後輩、および加来研究室の後輩に感謝いたします。

最後に、著者のわがままを快く許し、十年という長きにわたる学生生活を暖かく見守り、惜しみない援助と深い愛情で支えていただいた両親、祖父母、弟に心から感謝いたします。

2023年 早春