

生物活性を有するピラノナフトキノン類の合成研究

2006 年度

新橋 晶子

Abbreviation

Ac	acetyl
Bn	benzyl
CAN	ceric ammonium nitrate
CDK	cyclin-dependent kinase
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DIBAL	diisobutylaluminum hydride
DMAP	4-(dimethylamino)pyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
IBX	<i>o</i> -iodoxybenzoic acid
Imid.	Imidazole
LiHMDS	lithium hexamethyldisilazane
<i>m</i> CPBA	<i>m</i> -chloroperbenzoic acid
MRSA	methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
Ms	methanesulfonyl
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
NNM-A	nanaomycin A
NMR	nuclear magnetic resonance
PDC	pyridinium dichromate
Ph	phenyl
PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
<i>p</i> -TsOH	<i>p</i> -toluenesulfonic acid
Pyr.	pyridine
TBAF	tetrabutylammonium fluoride

TBAI	tetrabutylammonium iodide
TBS	<i>t</i> -butyldimethylsilyl
TEA	triethylamine
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TIPS	triisopropylsilyl
TMS	trimethylsilyl

目次

第一部 Cdc25A 阻害剤の合成研究	……5
1. 序論	……6
2. 本論	
2-1 合成計画	……13
2-2. アルデヒド 5 の合成	……14
2-3. Cdc25A 阻害活性を有するピラノナフトキノン型天然物 ((±)- 1) の合成	……15
2-4. ピラン環閉環を最終段階で行うことの重要性	……18
2-5. 各種誘導体合成と Cdc25A 阻害活性評価	
2-5-1. ピラン環の必要性	……20
2-5-2. アルキル側鎖の長さ	……23
2-5-3. 単純化されたナフトキノン	……25
2-5-4. 二重結合の有無	……28
2-5-5. 末端酸素原子の必要性	……31
2-5-6. ナフトキノン骨格の有効性	……34
2-6. 構造－活性相関	……35
2-7. 酵素特異性と細胞試験	
2-7-1. 酵素特異性	……37
2-7-2. NIH3T3 細胞を用いた細胞周期解析	……38
3. 結論	……39
第二部 Chloroquinocin の合成研究	……41
1. 序論	……42
2. 本論	
2-1. 合成計画	……47
2-2. ナフタレンに対する塩素化反応 (Route 1)	……48
2-3. ピラノナフトキノンに対する塩素化反応 (Route 2)	……49
2-4. ナフトキノンに対する塩素化反応	……52

2-5. Chloroquinocin ((±) -74) の合成	……54
2-6. 改良塩素化反応	……56
2-7. chloroquinocin ((±) -74) の改良合成経路	……58
2-8. 塩素化反応の汎用性	
2-8-1. ハロゲン化反応	……60
2-8-2. 溶媒効果	……61
2-8-3. 脱離反応	……62
3. 結論	……63
第三部 Experimental	……64
1. Experimental of Cdc25A inhibitors	……65
2. Experimental of chloroquinocin	……104
第四部 References	……125
第五部 謝辞	……128

第一部 Cdc25A 阻害剤の合成研究

1. 序論

近年、癌研究と密接な繋がりを有する分子生物学の進歩は目覚ましく、その過程において DNA 複製、細胞周期や分化と癌化の関連を示す事実が分子レベルで次々と見出されている。しかしながら、細胞周期と癌化を繋ぐ機構については未だ残された課題は多く、癌研究に携わる研究者の間で今なお活発な議論が交わされている興味深いテーマである。そのため、細胞周期と癌化のメカニズムの解明に伴う、癌の治療法の開発・発展の可能性は計り知れず、我が国において、死亡原因第一位という癌の脅威に歯止めをかける決定的な手段にもなり得ると考えられている。現在、癌治療には外科的治療や放射線治療が多く用いられており、化学療法剤はこれらの補助的役割を担っているに過ぎない。その上、これまでの抗癌剤は増殖の早い細胞を抑制する薬剤として開発されてきたがために、同時に正常細胞にも作用し、白血球減少などの強い副作用が現れる等数多くの問題を抱えていた。しかしながら、今後は分子標的治療薬という、癌細胞の細胞周期調節、血管新生、転移、シグナル伝達などに関わる遺伝子や蛋白質を直接標的にして、その機能を制御する薬剤を使用することで、従来の抗癌剤に比べて副作用が著しく少ないなど、癌患者にとって非常に深刻な問題を解決することができると考えられ、化学療法剤の新たな可能性が期待されるとともに、その使用頻度も高まるものと予想される。現実には、イレッサの副作用が社会問題になるなど未だ課題が残されてはいるものの、トランスクリプトーム解析やプロテオーム解析などの発現遺伝子の網羅解析を併用することで、今後も分子標的治療は癌研究において重要な地位を占めるものと考えられている。

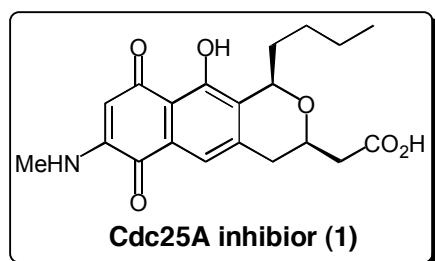


Figure 1

Figure 1 に示す化合物は、1999 年に Eli Lilly グループにより単離、構造決定された新規ピラノナフトキノン型天然物であり、Cdc25A 阻害活性を有することから、抗癌剤創製に向けて新しいタイプのリード化合物となるものと期待されている¹⁾。Cdc25A は、細胞周期調節に係わる重要な脱リン酸化酵素であるため、その働きを阻害する上記天然物は、分子標的治療薬の開発研究に寄与するものと考えられた。そのため、新規ピラノナフトキノンの全合成を基盤として、誘導体合成・活性評価を行い、新規抗癌剤を創製することが本研究の目的である。まず、細胞周期と Cdc25A の関係について以下に示す。

細胞周期とは、染色体 DNA の複製／倍加と分配を 1 サイクルとする過程のことであり、当初、大きく分けて M 期（有糸分裂期：mitotic phase）と I 期（間期：interphase）から構成されると考えられていた。その後、I 期において実際に DNA の複製を行なう期間はその一部の S 期（DNA synthesis 期）であることが判明し、その前後の期間はそれぞれ G₁ 期（G=gap）、G₂ 期と名付けられた（Figure 2）。前述の通り、S 期は DNA の複製を行なう期間であり、その他、M 期は染色体 DNA を分離し、娘細胞を形成する期間、そしてその間の G 期がそれぞれの準備期間である。これら 4 つの期間からなる細胞周期の制御を行い、正常に機能するよう調整を行う機構として、チェックポイントコントロールというシステムが存在する。これは M 期、G₁ 期、G₂ 期において染色体 DNA の複製や分配が正常に行なわれているかを吟味し、異常を認めると細胞周期を停止させて正常状態に回復させる役割を担っている。そのチェックポイントコントロールの基本はタンパク質のリン酸化と分解反応である。タンパク質のリン酸化反応はサイクリン-サイクリン依存性キナーゼ（CDK）複合体により進行し、現在までに、高等真核細胞内の細胞周期各所において様々な複合体の存在と働きが明らかとなっている。例えば、G₁ 期通過はサイクリン D-CDK4 複合体、G₁/S 期移行はサイクリン E-CDK2 複合体、S 期通過はサイクリン A-CDK2 複合体、G₂ 期通過はサイクリン A-CDC2(CDK1)複合体、そして G₂/M 期移行はサイクリン B-CDC2 複合体がそれぞれ機能している。そして、CDK キナーゼを活性化させるにはそのチロシン、スレオニン残基を脱リン酸化させることが必須であり、Cdc25 フォスファターゼはその役割を担っていることが発見された²⁾。

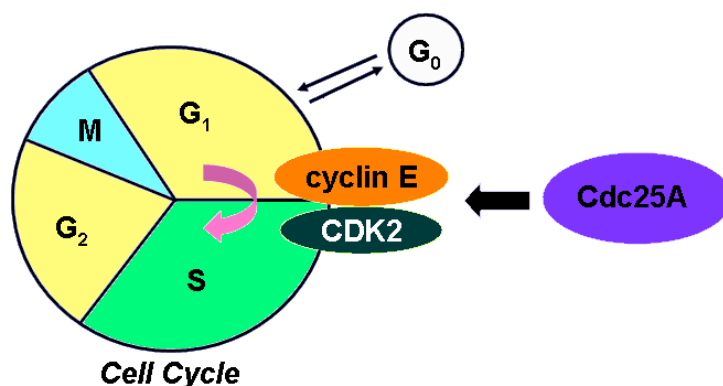


Figure 2 細胞周期とCdc25Aとの関係

動物細胞の Cdc25 遺伝子は少なくとも 3 種類存在し、Cdc25A、B、C と名付けられている。これらの Cdc25 遺伝子は、構造的には活性ドメインがある C 末端側で類似しているが、

N 末端側の上流ではほとんど相同性は見られない。*mRNA* の長さやコードされているタンパク質の大きさ、発現量、発現時期、分裂酵母の相補能に違いがあり、これらの相違がそれぞれの機能分担に関わっているものと考えられる。また、これら 3 種類の *Cdc25* 遺伝子の *mRNA* レベルでの細胞周期依存性発現パターンは、*Cdc25B* と *Cdc25C* はともに S 期より発現が始まり、 G_2 期から M 期の開始点で最も高く、しかもほとんどの細胞で *Cdc25B* は、*Cdc25C* より数倍～数十倍高い。さらに、*Cdc25B* は CDC2 キナーゼのチロシン 15 とスレオニン 14 のいずれの残基も脱リン酸化することから、*Cdc25B* が動物細胞の G_2 期における CDC2 キナーゼの活性化を促進する因子であると考えられる。一方、*Cdc25A* の細胞周期依存性発現パターンは、*mRNA*、蛋白いずれとも G_1 後期で最も発現が高く、S 期でリン酸化を受けてフォスファターゼ活性が上昇する。すなわち、*Cdc25A* の作用点は G_1 後期～S 期であり、サイクリン E-CDK2 複合体の活性化を行なっていると考えられる。また、*Cdc25A* は発癌遺伝子産物である *Myc* によって発現が誘導され、活性型 *Ras* との共発現により細胞を癌化することが示唆されていること、 γ 線による DNA 損傷チェックポイントで、ヒト *Cds1* が *Cdc25A* を直接リン酸化し、その分解を誘起させてサイクリン E-CDK2 を不活性化させ S 期を停止させることが示されていることなどから、*Cdc25A* を含むこれら 3 種類の *Cdc25* 遺伝子は細胞癌化のメカニズム解明に重要な役割を果たすものと考えられる³⁾。

このように、*Cdc25A* フォスファターゼは細胞増殖と密接な関係を持ち、その阻害活性を有する本天然物は非常に魅力的な合成標的であると考えられるが、さらに構造的にも興味深い性質を有している。

ピラノナフトキノン骨格を有する天然物は多くの場合、Figure 3 の下段に示すように、その核となるキノン部位が芳香環とピラン環に挟まれた中央に位置している。そのような構造を有する化合物群は、合成の終盤において官能基変換もしくは保護基の脱着を行った場合でも副反応は少なく、天然物への誘導が比較的容易であることが知られている。しかしながら、上段のようにキノン部位が分子の端に位置するピラノナフトキノンは、天然物の単離報告例も数少なく、前者ほど全合成も達成されていないため、合成的知見は少ない。そのため、末端キノンの不安定性を考慮し、関連する天然物群あるいはそれらの誘導体を合成するための基盤となる効率的な合成経路を確立することも研究目的の一つと言える。

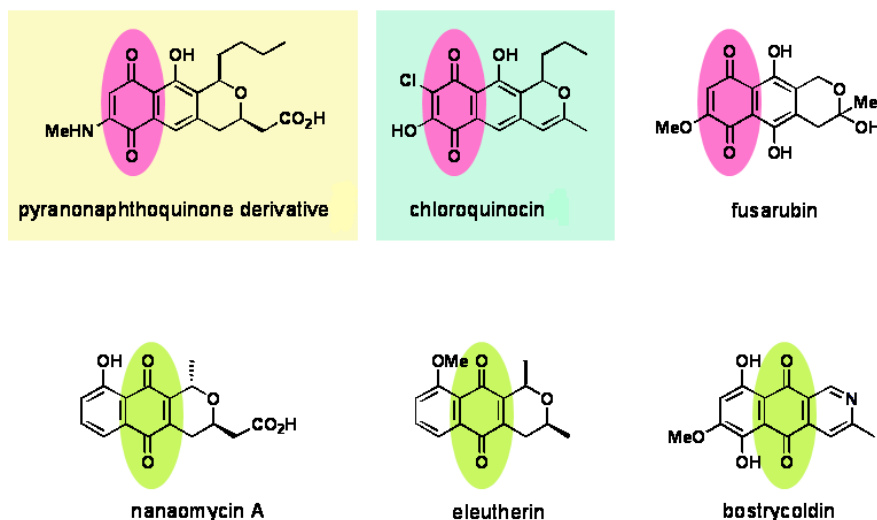
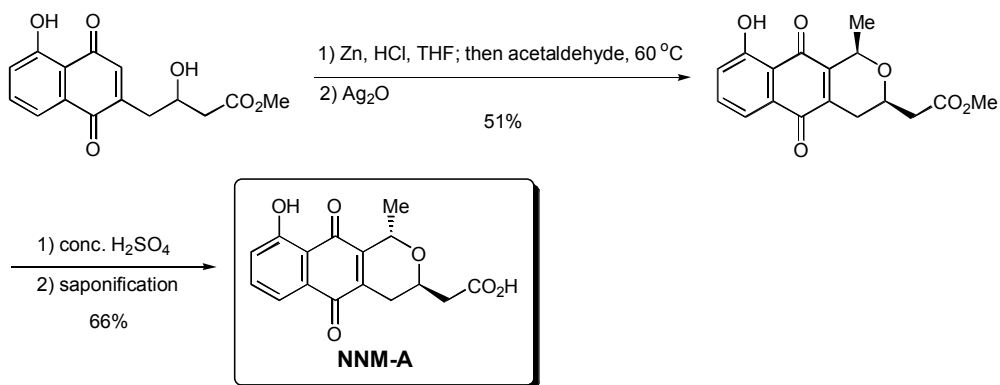


Figure 3 二種類のピラナフトキノン類

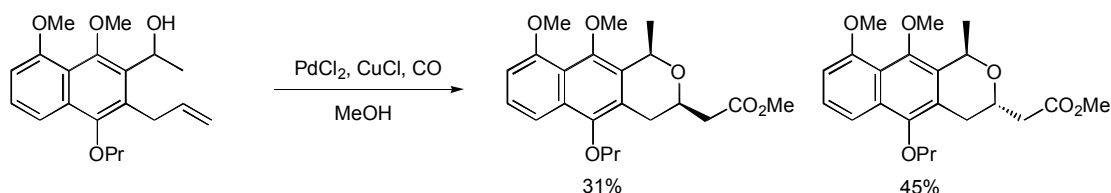
また、本天然物はピラン環上の二つの側鎖がシス配置を有しているが、類似のピラン環構造を含む天然物群は、Figure 3 の nanaomycin A (NNM-A) のようにトランス配置を示すものが多く、その合成例も多数報告されている。そのため、如何にシス配置を有するピラン環を構築するか、その環化法の確立も重要な課題の一つである。ここで、ピラン環上の側鎖がトランス配置を有する天然物群 (deoxyfrenolicin、NNM-A) について、どのように環構造が構築されているのか代表的な例を以下に示す。

1983年に合成された NNM-A は、そのピラン環上にトランス配置の側鎖を有している。加熱下において亜鉛と塩酸を用い、続いて酸化銀 (I) により酸化を行うと、天然物とは逆のシス配置を持つピラン環化体が単一生成物として得られる。その後濃硫酸により異性化させると、トランス体の天然物が選択的に得られる⁴⁾。



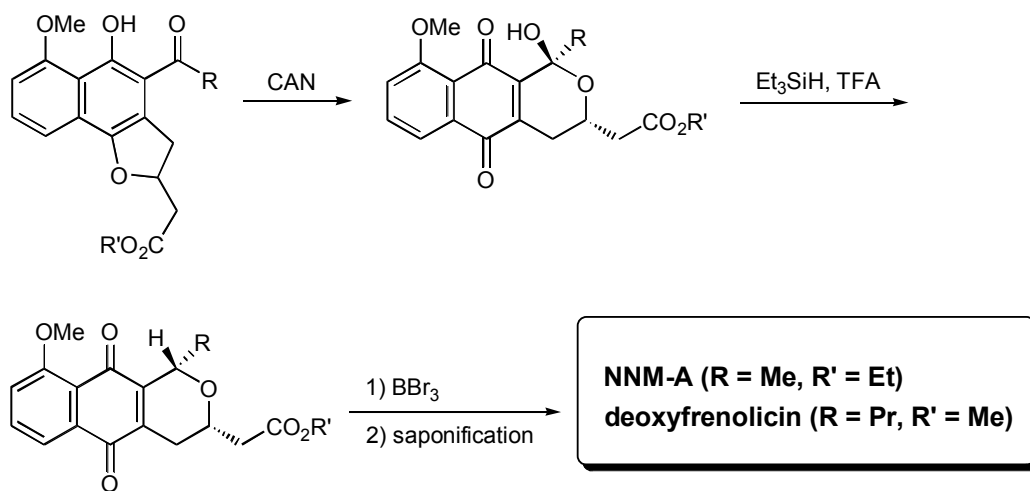
Scheme 1

続いて、二価パラジウムを用いた環化反応について示す⁵⁾。一酸化炭素雰囲気下において、触媒量の塩化パラジウムと過剰量の塩化銅を作用させると、シス/トランス生成比が 1:1.5 で環化体が得られている。シス配置を有するピラン環化体は、先程と同様に濃硫酸でトランス体へと異性化させて利用することが可能である。



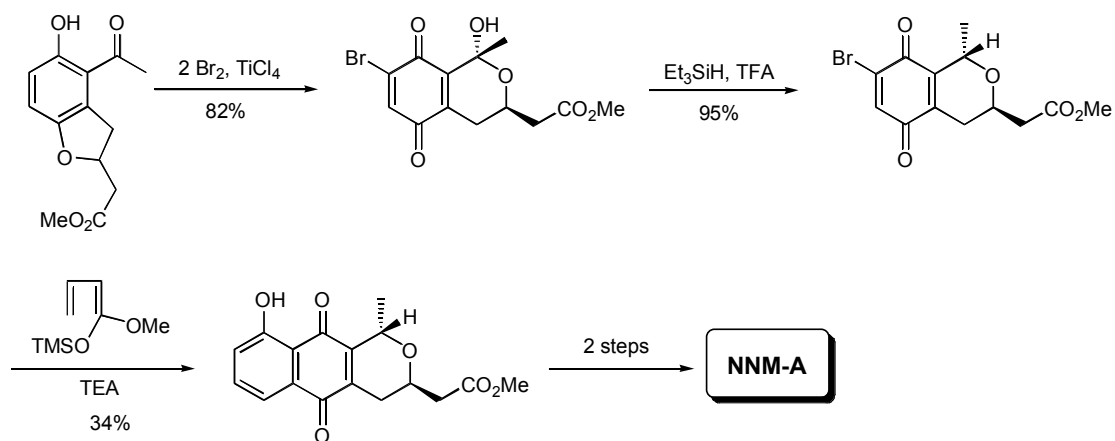
Scheme 2

1987 年に報告された環化反応は、CAN を作用させて環化と同時に酸化を行うため、ピラン環とキノン環を同時に構築することができる手法である⁶⁾。環化によるシス/トランス生成比は、NNM-A の場合にはシス体単一で閉環が進行した後脱保護を行った際に、一部トランス体へと異性化が進行することで、シス/トランスが約 1:2-2.5 となる。Deoxyfrenolicin の場合には同様にシス体単一で環化体が得られるものの、続く BBr₃ による脱保護においては、異性化が完全に進行し、トランス体のみが得られる。



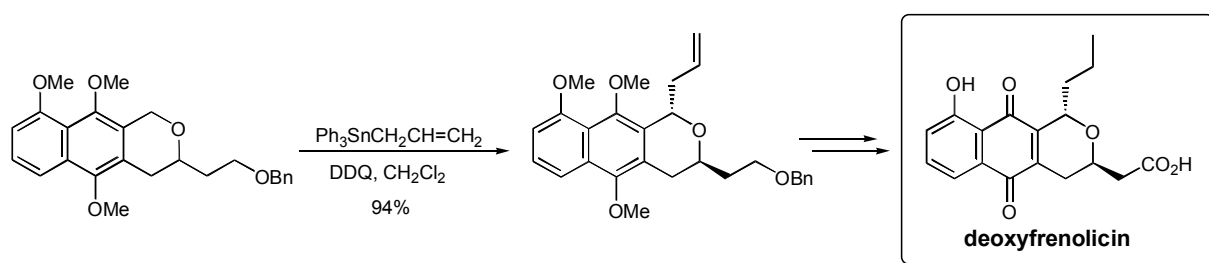
Scheme 3

また、1990 年に合成された NNM-A も、Scheme 3 と同様にピラン環の閉環とともにキノン骨格を構築する方法をとっているが、環化の際には 2 等量の臭素と塩化チタンを用いている。環化によって得られるのはシス体であるが、既存の濃硫酸による方法を用いてトランス体へと異性化させている⁷⁾。



Scheme 4

1999年には、ピラン環の環化反応を行った後、アルキル側鎖を導入する方法によりトランス体の選択的な合成に成功している。DDQとともに対応するアルキルズを作用させると、deoxyfrenolicinと同じ立体配置を有するトランス体のみが高収率で得られている⁸⁾。



Scheme 5

以上のように、側鎖がトランス配置のピラン環化体の合成法、またはシス体からトランス体への異性化の反応条件については確立した手法が存在するものの、シス体を選択的に合成する方法については報告例が極めて少ないため、本化合物を足掛かりとして新たな方法を開発することが望まれる。

さらに、現在使用されている抗癌剤の一種であるマイトマイシン類について示しておく。マイトマイシン類は、*Streptomyces caespitosus* より分離された抗生物質であり、ピラノナフトキノンは、キノン部位

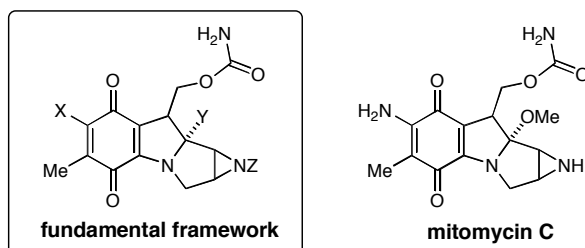


Figure 4

が分子の端に位置するため、本研究で扱った Cdc25A 阻害剤と比較的近い構造を有していると言える。その中でもマイトマイシン C は抗腫瘍活性が最も強く、比較的広い範囲の固形癌の治療に用いられている。マイトマイシン C はその構造中にキノン部位、ウレタン部位、アジリジン部位を含んでおり、これらの部位がマイトマイシン C の腫瘍抑制効果に関与している。そのキノン部位が生体内の酵素により還元され、メトキシ基が脱離することによりウレタン部位が活性化される。こうして生じた活性種のアジリジン部位とウレタン部位がアルキル化剤として作用し、アルキル化、さらには DNA の架橋を引き起こすといわれている⁹⁾。

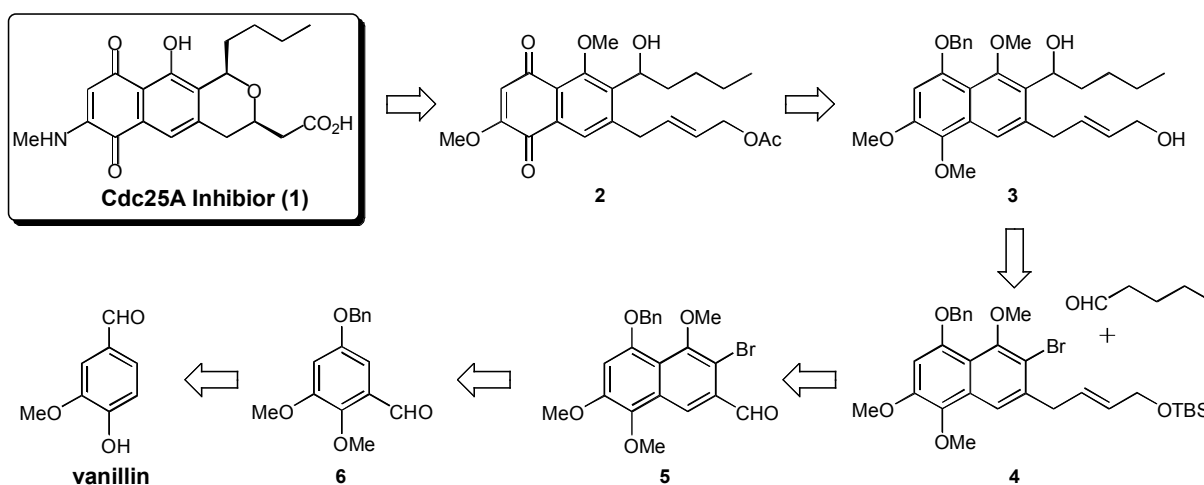
新規ピラノナフトキノンは、このマイトマイシン類との類似性により生体内でも効果的に作用すると見込まれ、その合成研究を行うことにより、有機合成化学的にも生物化学的にもそれら両分野の発展に少なからず寄与できるものと考えた。

2. 本論

2-1. 合成計画

Cdc25A 阻害活性を有するピラノナフトキノン (1) の合成計画を以下に示す。まず、報告されている天然物 (1) の立体化学に関しては、ピラン環上の側鎖の相対配置がシス配置であることは示されているものの、絶対立体配置に関しては決定されていない。そのため、最初に (±) -1 の合成を行った後、合成品の Cdc25A 阻害活性試験を実施し、必要に応じて 1 の光学分割または不斉合成、絶対立体化学の決定を行うこととした。

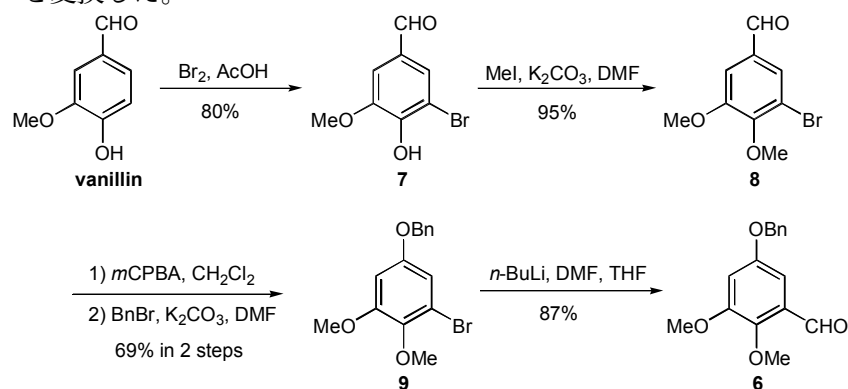
具体的な合成計画を Scheme 6 に示す。ピラン環閉環後は官能基変換や脱保護などが困難であると考え、ピラン環の閉環反応とメチルアミノ基の導入を合成の終盤で行うこととした。また、ナフトキノン 2 はナフタレン 3 を酸化することで容易に得られるものと考え、ナフタレン上のアルキル側鎖に関しては、4 に対するハロゲンメタル交換反応を経由して導入することとした。この際、アルデヒドを種々変換することで、様々な誘導体が合成可能な柔軟な合成経路になるものと期待された。また、カップリングの前駆体 4 は Scheme 6 に示すナフタレン 5 より、Horner-Wadsworth-Emmons 反応や Corey-Chaykovsky エポキシ化反応などの炭素鎖伸長反応を経て合成できるものと考え、ナフタレン 5 は vanillin を出発原料として得られる既知アルデヒド 6 より容易に誘導可能であると考えた。



Scheme 6

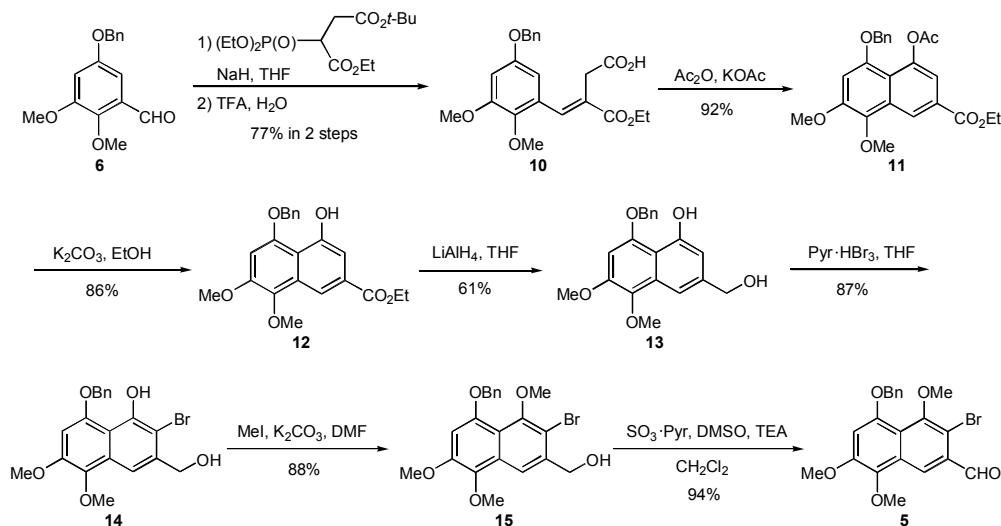
2-2. アルデヒド **5** の合成

大量合成に適し、安価で容易に入手可能な **vanillin** を出発原料として用い、文献¹⁰⁾の方法に従い既知化合物であるアルデヒド **6** の合成を行った (Scheme 7)。すなわち、臭素化反応によりブロモバニリン **7** を合成し、フェノールをメチル基で保護した後、Baeyer-Villiger 酸化を含む二段階によりベンジルエーテル体 **9** を得た。続いて、ハロゲン金属交換反応を経由して既知アルデヒド **6** へと変換した。



Scheme 7

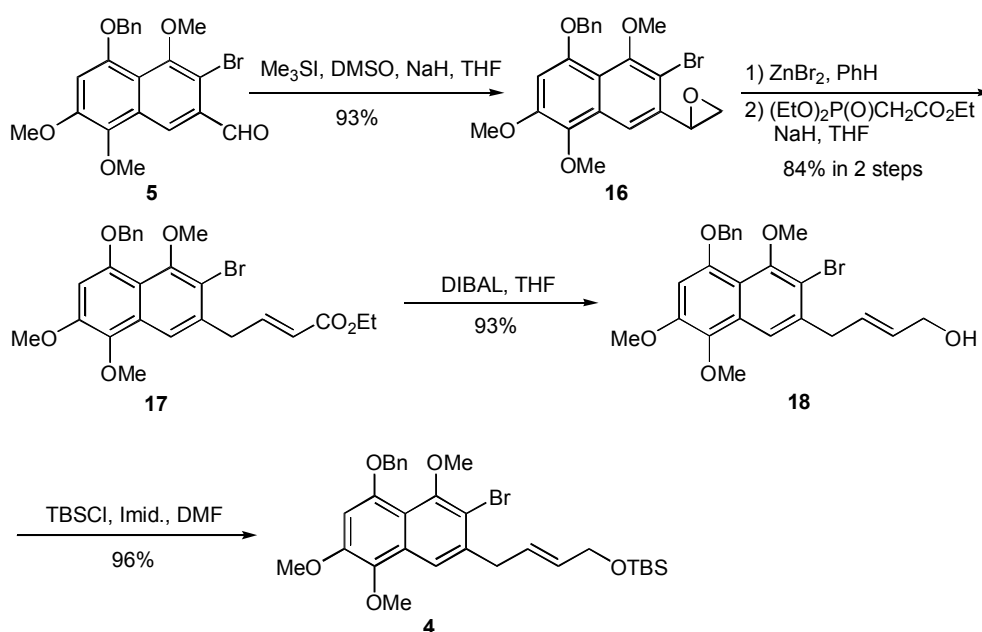
得られたアルデヒド **6** に対し、別途調製した試薬を用いて Horner-Wadsworth-Emmons 反応を行い、続く酸処理によりカルボン酸 **10** とした (Scheme 8)。さらに、無水酢酸と酢酸カリウムを作用させてナフタレン環を構築した後、アセチル基の除去を行い、続いて水素化リチウムアルミニウムによりエチルエステルを還元してベンジルアルコール **13** を得た。さらに、Scheme 8 に示す臭素化反応試剤を用いて望む位置を選択的に臭素化した後¹¹⁾、フェノールをメチル基で保護し、ベンジルアルコールを酸化してアルデヒド **5** を合成した。



Scheme 8

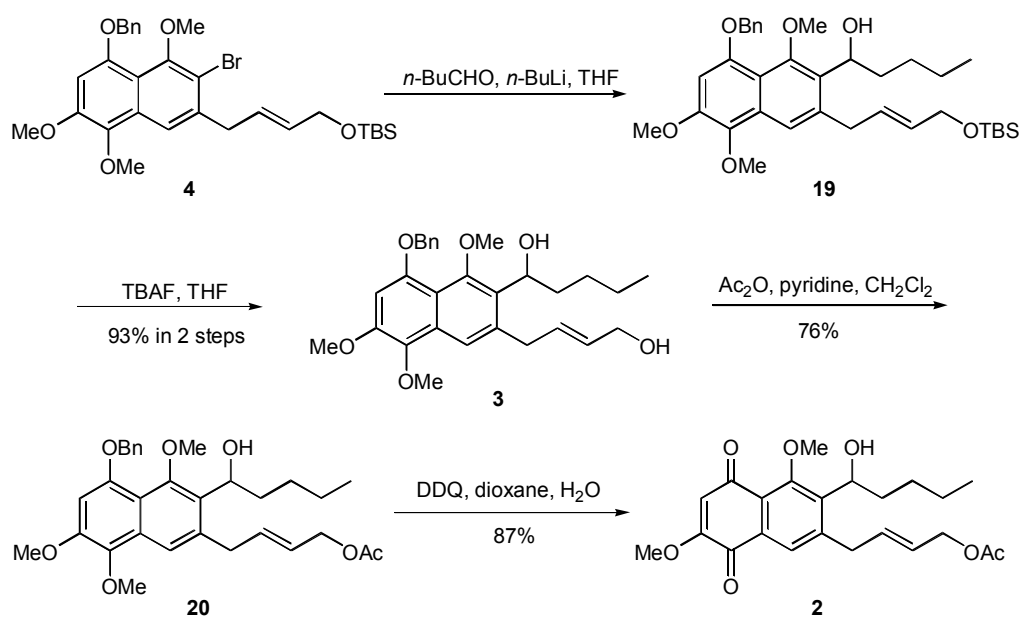
2-3. Cdc25A 阻害活性を有するピラノナフトキノ型天然物 ((±) -1) の合成

次に、Corey-Chaykovsky エポキシ化反応¹²⁾によりアルデヒド **5** をエポキシド **16** へと変換した (Scheme 9)。さらに、臭化亜鉛を作用させてメチルアルデヒドへと変換させ¹³⁾、Horner-Wadsworth-Emmons 反応により再び炭素鎖の伸長を行い不飽和エステル **17** とした。**17** のエステル部位を DIBAL により還元してアリルアルコール **18** とした後、一級水酸基を TBS 基で保護して化合物 **4** とした。



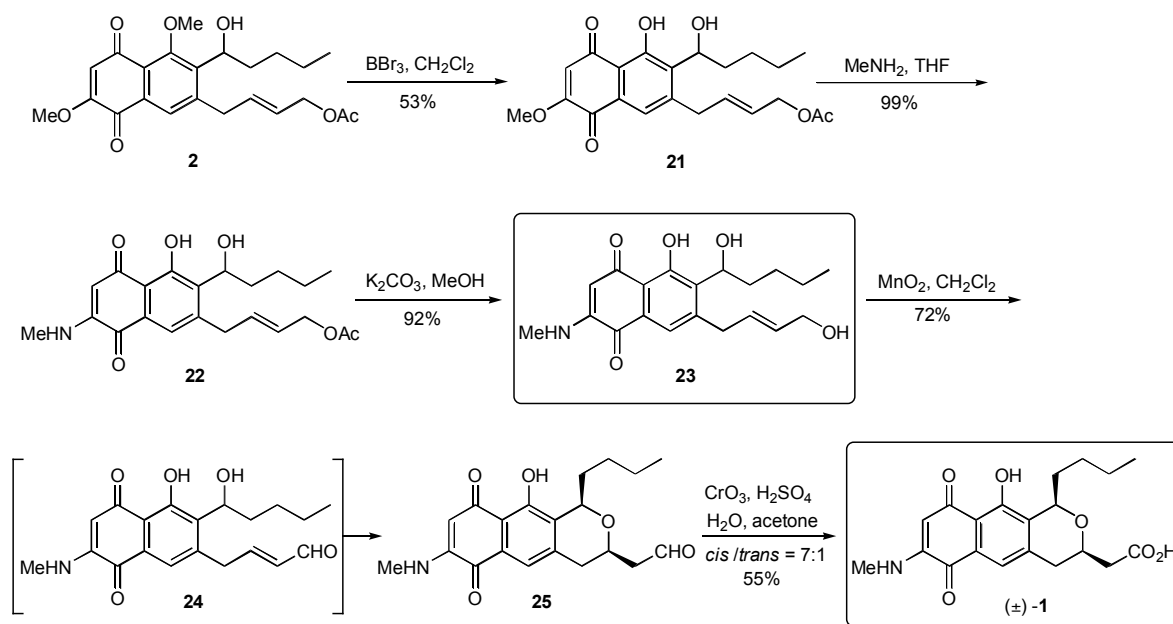
Scheme 9

化合物 **4** をハロゲンメタル交換反応に付し、続いて対応するアルデヒドを作用させてアルキル側鎖の導入を行った (Scheme 10)。しかしながら、目的物と試薬の残存物との分離が困難であったため、さらに精製することなくシリル基の除去を行いアリルアルコール **3** とした。続いて、一級アルコールのみを選択的にアセチル基で保護し、化合物 **20** へと変換した。ここで、アルキル側鎖のカップリングにより生じた二級アルコールもアセチル基で保護した場合には、遊離の水酸基の場合よりも脱離能が高まり、後の反応においてデオキシ化が起こることが判明していたため、選択的に保護する必要があった。従って、高希釈条件下でアセチル化反応を行った。その後、DDQ を作用させてキノンへと酸化し、ナフトキノン **2** とした。



Scheme 10

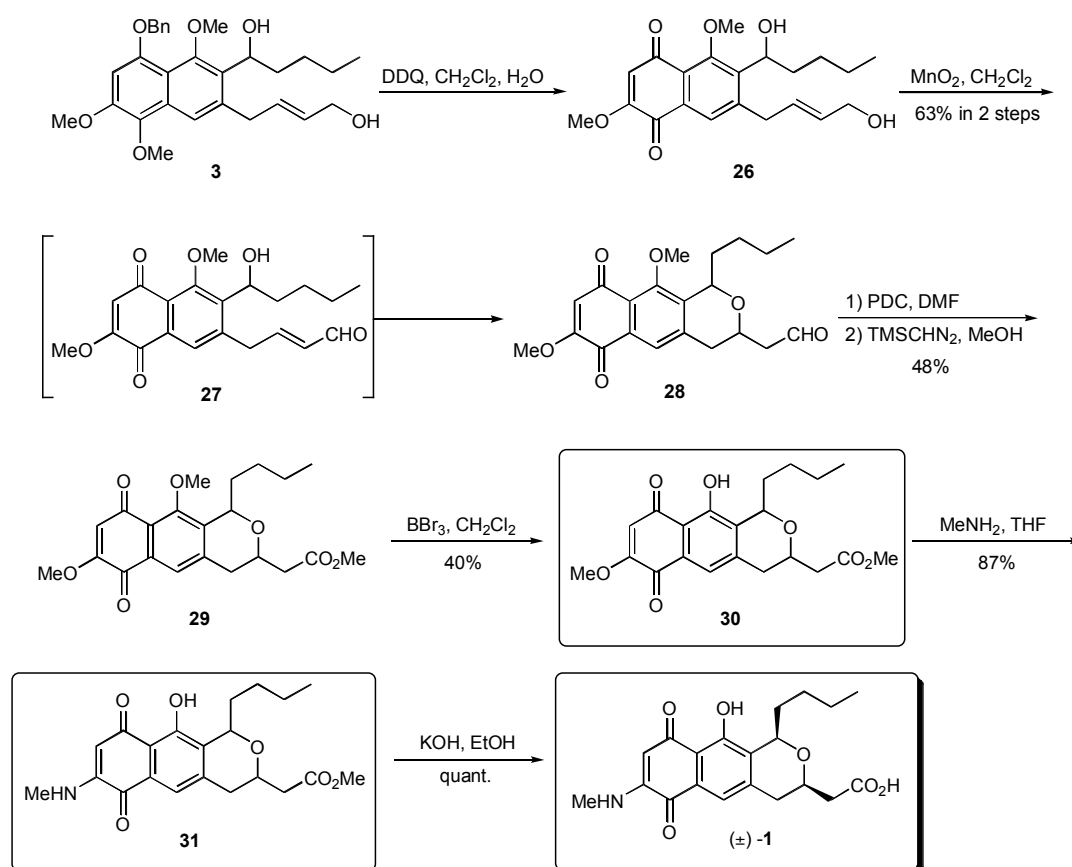
続いて、三臭化ホウ素を用いて位置選択的な脱保護を行った後、メチルアミンを作用させてマイケル付加的にキノン部位にメチルアミノ基を導入した (Scheme 11)¹⁴⁾。得られたメチルアミン **22** のアセチル基を除去した後、塩化メチレン中、二酸化マンガンを用いて一級アルコールを選択的に酸化した。生じた不飽和アルデヒド **24** は、反応系中で分子内マイケル付加反応によりピラン環の閉環が進行し、望むピラノナフトキノン **25** へと変換された。化合物 **25** のホルミル部位は、更なる酸化反応を経てカルボン酸へと変換し、目的とする天然物 (±) -**1** の全合成を達成した¹⁵⁾。



得られた **1** はジアステレオマーの混合物であり、シス体とトランス体は HPLC 分析により分離可能であった (ODS-W TLC (0.5% aq. NH₄OAc-MeCN = 3/2))。しかしながら、最後の酸化反応を種々検討しても、シス体を単一で得る反応条件を見出すことはできなかった。また、ピラン環形成後に酸や塩基などの試薬を用いると、レトロマイケル反応が進行してピラン環の巻き直しが起こり、シス/トランスの生成比が変化することが判った。そのため、ピラン環の閉環は合成の終盤で行う必要があった。ピラン環閉環後にメチルアミノ基の導入等を行った場合、どのような問題点があるのかを以下に記す。

2-4. ピラン環閉環を合成の最終段階で行うことの重要性

アリルアルコール **3** をキノンへと酸化した後、二酸化マンガンを作用させて一級アルコールのみを酸化すると、速やかに分子内マイケル反応が進行してピラン環が形成した (Scheme 12)。続いて、後の扱い易さを考え、PDC を作用させてカルボン酸へと変換した後、TMSCHN₂ によりメチルエステル **29** へと変換した。さらに、三臭化ホウ素を用いてメチル基を除去してピラノナフトキノ **30** を得た。最後に、メチルアミンを導入した後、塩基性条件下加水分解を行いカルボン酸へと変換し、(±)-**1** を得た。しかしながら先に述べたとおり、メチルアミンを導入する前にピラン環の閉環を行ってしまうと、レトロマイケル反応が進行してピラン環の巻き直しが随所で起こるルートとなり、合成した天然物のシス/トランス生成比が大きく変化していた。また、最終生成物をシス体・トランス体の単一生成物にするために、酸や塩基を用いて異性化反応を試みたが、どの条件においても生成比を改善することは出来なかった。



Scheme 12

ここで、Spartan '04 Macintosh において、力場計算 (Molecular Mechanics) の MMFF を用い、最終生成物の 4 つの異性体に関して最安定コンフォメーション (Equilibrium Conformer at Ground State) の計算結果を示しておく。Figure 5 に示すように、考え得る 4 つの構造において、全てほぼ同じエネルギーを有し ((α) E(kJ/mol)=329; (β) E(kJ/mol)=328; (γ) E(kJ/mol)=329; (δ) E(kJ/mol)=330)、シス体とトランス体の安定性に差異がないことが判明した。また、ピラン環上の二つの側鎖のうち、特にカルボン酸のプロトンがピラン環の酸素原子と水素結合して安定な五員環を組んでおり、それに合わせてピラン環が比較的自由に環の歪みを解消する方向にコンフォメーションを変化させることができるという知見も得られた。さらに、*n*-ブチル基もピラン環の動きに合わせて自由に回転し、置換基や原子などの周囲の環境とほとんど立体反発を起こすことの無いような構造を取ること、シス体とトランス体に明らかな差が生じなかった重要な要因であると考えられる。そのため、実験においてほぼ同じ反応条件、反応時間において反応を行っても、シス/トランスの生成比に再現性が得られなかったのは、どちらのコンフォメーションもとやすい安定構造であったためと結論付けることができる。さらに、カルボン酸をメチル基で保護していた場合には強酸・強塩基条件においてシス/トランスの巻き直しが頻繁に起こっていたのに対し、最終化合物であるカルボン酸に対して、巻き直しによる異性化を狙った場合にはどちらにも偏ることが無かったのは、 α 位の酸性度の差異による以外に、このピラン環の酸素原子とカルボン酸との比較的強い水素結合が原因だったためではないかと考えることができる。そのため、天然物において一度環構造を組むと、その後異性化等により望むシス体を単一で得ることはほぼ不可能であるものと思われ、シス体とトランス体を分離精製により得るしか方法が無いのである。また、環化後の収率も全体的に低いことも問題であった。そのため、Scheme 12 の合成ルートは効率的な合成法とは考えられないと判断した。

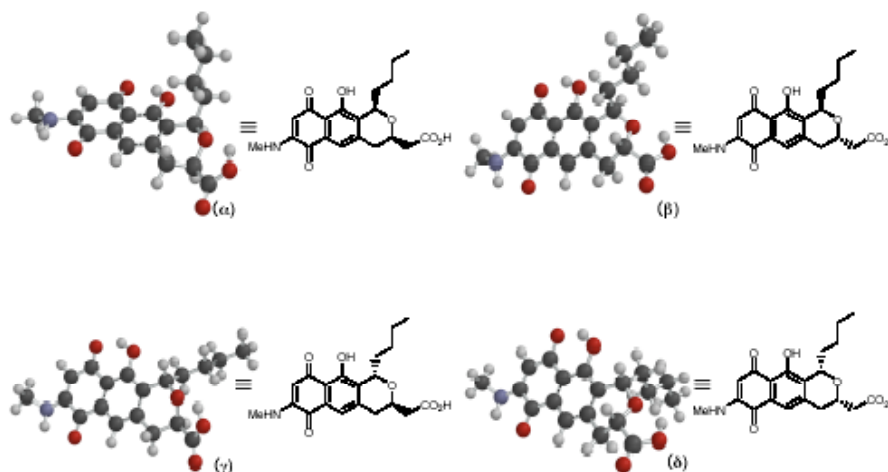


Figure 5

2-5. 各種誘導体合成と Cdc25A 阻害活性評価

確立した合成経路を利用し、各種誘導体の合成及び Cdc25A 阻害活性評価を行った。

96 穴プレート上で、GST-Cdc25A (酵素)、pNPP (*p*-nitrophenyl phosphate (sigma-aldrich)) (基質) と 9 ($\mu\text{g/ml}$) の化合物を 37°C で 1 時間反応させた。反応後の基質の吸光度をマイクロプレートリーダーで測定した。Cdc25A 阻害活性率 (%) を、コントロールを 0% として算出した。

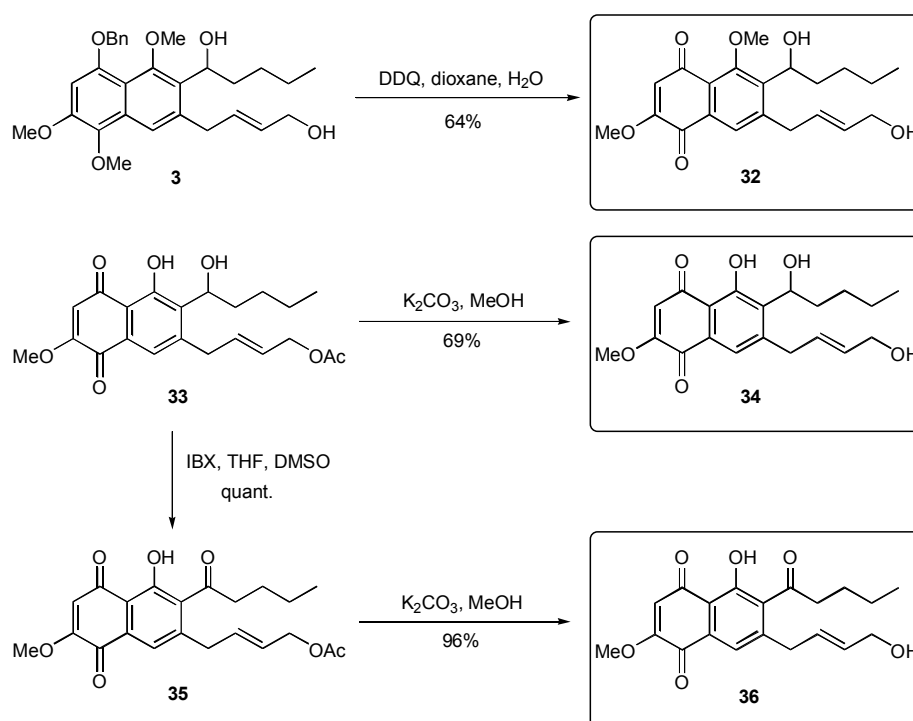
2-5-1. ピラン環の必要性

まず、単離論文に記載されている評価法とは異なる方法を用いて活性試験を行ったため、文献値 (15.5% inhibition at 10 μM) と誘導体の活性値との比較検討行うことが困難であったので、改めて天然物の活性評価を実施した。表中の Na_3VO_4 はポジティブコントロールとして使用しており、アッセイ系が正常に機能していることを確認するための指標である。 Na_3VO_4 はすでに Cdc25A の酵素活性を阻害することが判っているため、ポジティブコントロールも阻害活性を示さないという結果が出たのだとしたら、そのアッセイ系に問題があったということになる。天然物のサンプルとして使用したのは合成品の (\pm)-**1** であるが、文献同様に殆ど阻害活性を示さないことが判った (Table 1)。また、天然物の合成中間体であるピラノナフトキノン **30** や **31** についても評価を行ったが、同じく阻害活性を示さなかった。これら結果より、ピラノナフトキノン類は活性低下を引き起こす要素を含むと考えられた。そのため、天然物の合成中間体より容易に変換可能なナフトキノン型化合物群を合成し、活性の変動を調べることにした。

Table 1

Entry	Compound	IC ₅₀ (μM)
1	(\pm)- 1	> 27
2	(\pm)- 30	> 26
3	(\pm)- 31	> 26
4	Na_3VO_4	0.003

具体的には、中間体アリルアルコール **3** に対し、DDQ を作用させてナフトキノンへと変換し、誘導体 **32** とした (Scheme 13)。また、ナフトキノン **33** のアセチル基を脱離させて誘導体 **34** とした。さらに、ナフトキノン **33** のベンジルアルコール部位を IBX により酸化した後、脱保護を行い誘導体 **36** とした。



Scheme 13

得られた誘導体と天然物の合成中間体 **23** を加えた活性試験の結果は以下のとおりである。

Table 2

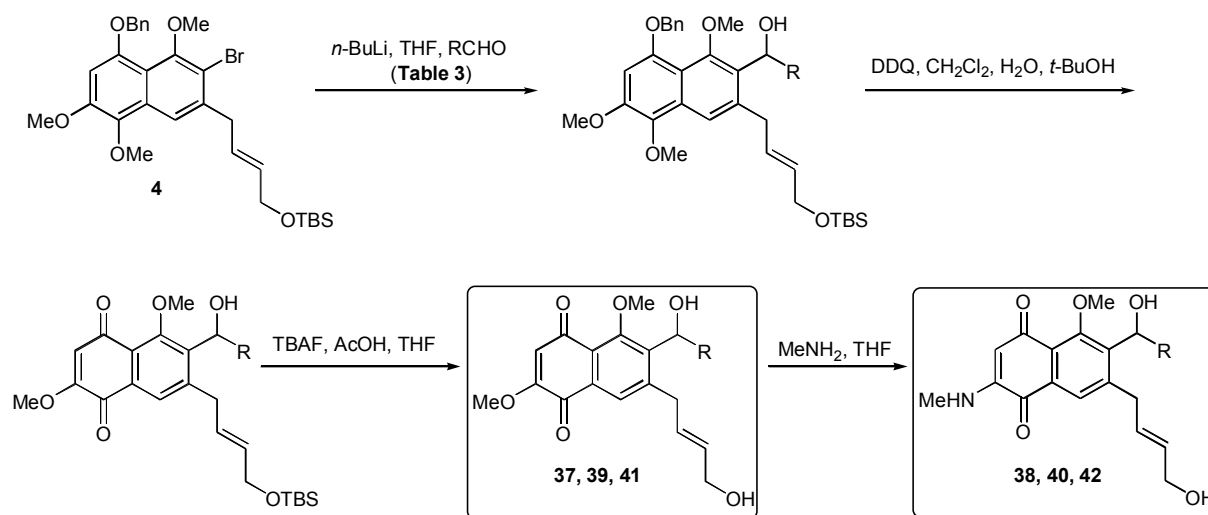
Entry	Compound	IC ₅₀ (μM)
1	32	4.73
2	34	4.19
3	36	1.34
4	23	> 28
5	Na ₃ VO ₄	0.005

Table 2 の結果により、Cdc25A 阻害活性を示すには、ピラノナフトキノン骨格よりも

ナフトキノン骨格のほうが有効であると結論付けることができた。また、誘導体 **32** と誘導体 **34** の比較により、無保護のフェノールを有する化合物の方が活性は強くなることが示唆された。さらに、ベンジルアルコール部位は酸化してケトンとするほうが強い活性を示すことが判った。ただし、ベンジルアルコール部位は予想以上に立体障害が大きく、IBX のような高原子価ヨウ素を用いた酸化反応は進行するものの、更なる変換は行えなかった。例えば、ケトン体に対し Wittig 反応による一炭素増炭やグリニヤル試薬を用いたアルキル基の付加反応、Lawsson 試薬を用いた硫黄原子の導入などを試みたがいずれの反応も全く進行しなかった。このことから、如何にベンジル位が立体的に込み入っているかが判る。また、**34** と **23** の比較により、キノン部位の置換基は天然物と同じメチルアミノ基ではなく、メトキシ基であることが必要と予想された。そのため、今後は可能な限りメチルアミン体とメトキシ体の両方を誘導体として合成し、活性を評価していくこととした。

2-5-2. アルキル側鎖の長さ

次に、アルキル側鎖に着目し、側鎖の長さを変えて活性値の変化を調べた。



Scheme 14

Table 3

Entry	R	Yields in 3 steps	Yield of amination
1	CH ₃ CH ₂	37 , 24%	38 , 61%
2	CH ₃ (CH ₂) ₄	39 , 47%	40 , 54%
3	C ₆ H ₅	41 , 16%	42 , 75%

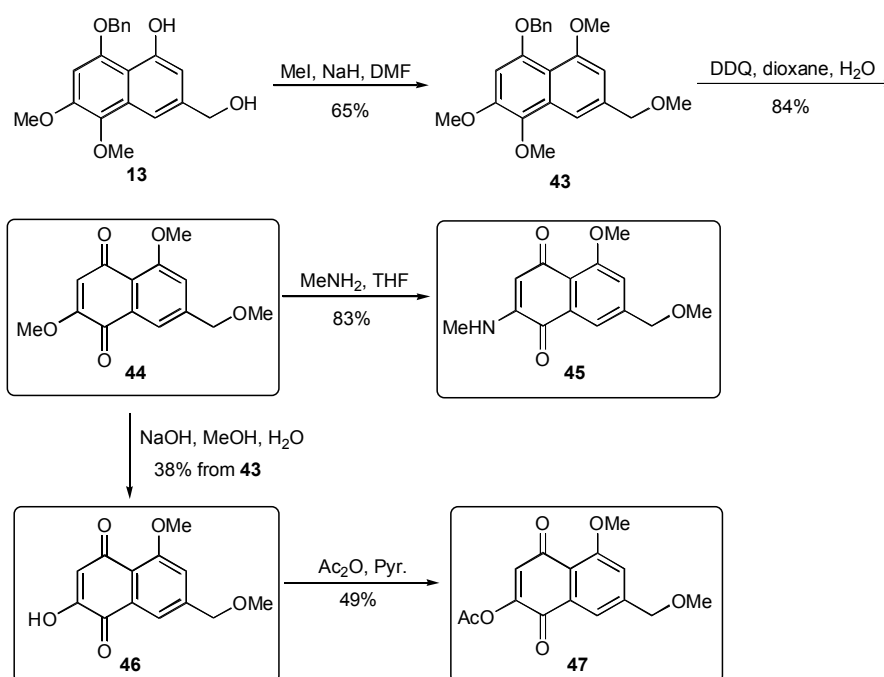
その結果、Table 4 に示す様にアルキル基の長さが長くなる (**37**→**32**→**39**) ほど、若干ではあるが活性が強くなることが判った。また、フェニル基の場合比較的強い活性を有することも判明した。一般に、脂溶性と水溶性の均衡が取れている化合物は細胞内で効果的に働くことが知られており、本化合物群の場合も、アルキル側鎖部位ともう一つの長鎖部分が脂溶性を高め、膜透過性を上げる効果を有しているものと考えられた。そのため、アルキル基の長さを長くすることで活性向上に繋がるものと示唆されたが、Table 4 の結果によると、アルキル側鎖をこれ以上長くしても活性が飛躍的に向上するとは予想されず、さらに、総収率の良さも考慮し、天然物と同じく R をブチル基としてその後の検討を行うことが適切と考え、更なる検討は行わなかった。

Table 4

Entry	Compound	IC ₅₀ (μM)
1	37	5.38
2	38	> 29
3	39	4.12
4	40	>26
5	41	6.95
6	42	>25
7	32	4.73
8	Na ₃ VO ₄	0.002

2-5-3.単純化されたナフトキノン

続いて、アルキル側鎖を持たない等、極めて単純化された構造を有する化合物の合成を行った。すなわち、アルキル側鎖自体が活性発現に必要なかどうかを調べることにした。まず、天然物の合成中間体であるベンジルアルコール **13** のフェノール部位とアルコール部位を両方もメチル基で保護した後、DDQ によりキノン **44** へと変換した (Scheme 15)。また、キノン部位のメトキシ基をメチルアミノ基へと変換させた化合物を誘導体 **45** とした。さらに、誘導体 **44** に水酸化ナトリウム水溶液を作用させ、得られたヒドロキシキノンと、アセチル化した化合物をそれぞれ誘導体 **46** および **47** とした。



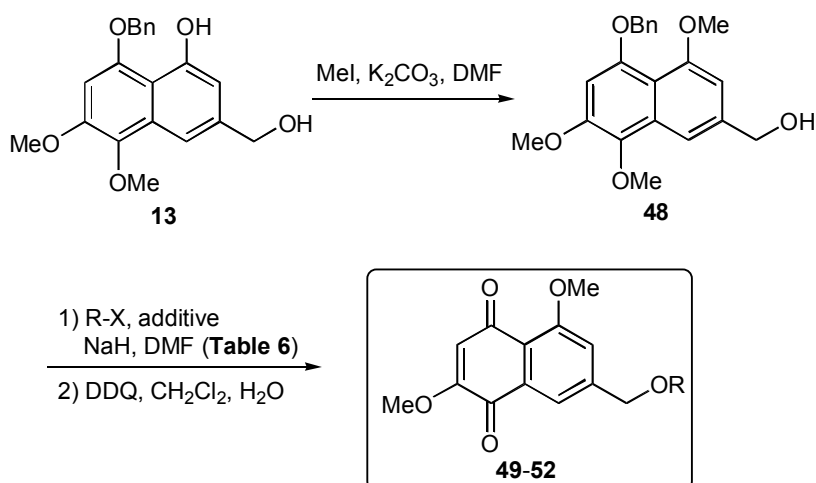
Scheme 15

得られた誘導体の活性試験の結果は Table 5 のとおりである。かなり単純化された化合物についても、比較的強い阻害活性を持つことが示された。また、キノン部位に有する酸素官能基は、ヒドロキシ基のような高極性の置換基よりも、メチル基やアセチル基で保護された低極性の置換基のほうが強い活性を示した。

Table 5

Entry	Compound	IC ₅₀ (μM)
1	44	1.53
2	45	> 30
3	46	23
4	47	8.00
5	Na ₃ VO ₄	0.002

さらに、化合物 **13** のベンジルアルコール部位を各種アルキル基で保護し、活性値の変化を調べた。

**Scheme 16****Table 6**

Entry	R-X	additive	yields from 13
1	CH ₃ (CH ₂) ₅ -Br	TBAI	49 , 20%
2	HC≡CCH ₂ -Br	TBAI	50 , 48%
3	CH ₃ (CH ₂) ₂ -I	—	51 , 52%
4	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -Br	TBAI	52 , 29%

Table 7 によると、アルキル側鎖の場合とは異なり、炭素鎖の長い **49** よりも、炭素鎖の短い **51** のほうが活性が強くなることが判った。さらに Scheme 15 の **44** と比較すると、メチル基とした場合の活性が最も強いことが判る。また、**50** と **51** を比較すると、三重結合の効果はそれほど見受けられないというのも、興味深い知見である。また、アルキル基が枝分かれしている

52 では、**51** に比べて活性が若干低下したため、立体的な反発があるものと予想される。Table 7 より導かれる構造-活性相関の理由は明らかではないが、一因として脂溶性と水溶性のバランスも影響しているのではないかと考えられる。

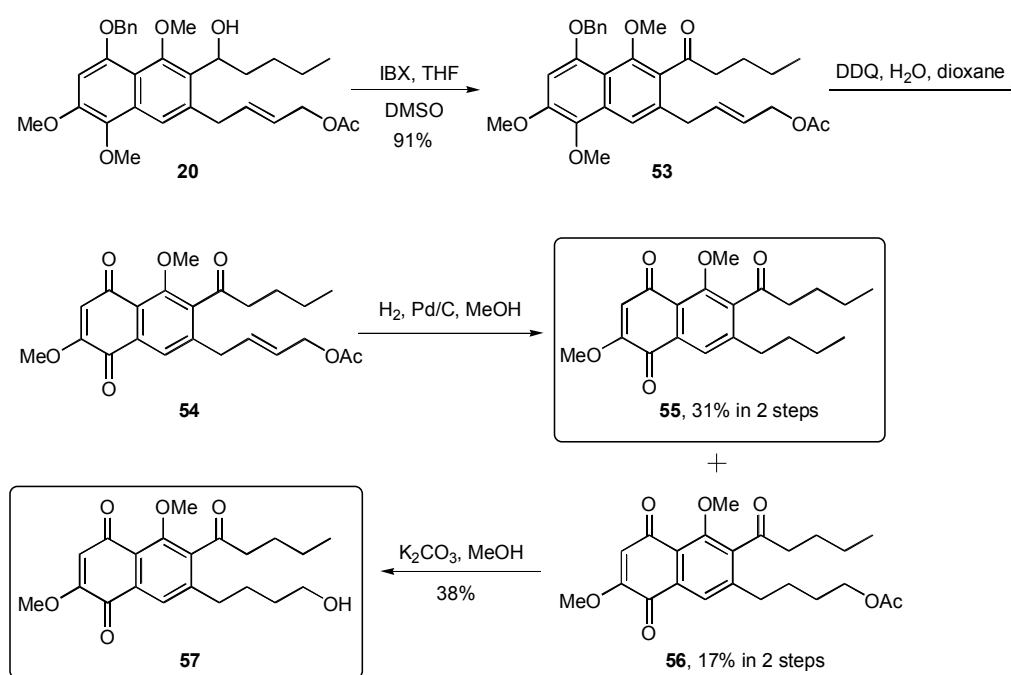
Table 7

Entry	Compound	IC ₅₀ (μM)
1	49	8.31
2	50	3.53
3	51	3.10
4	52	4.21
5	Na ₃ VO ₄	0.002

ただし、これらナフトキノン類は *in vitro* における Cdc25A 阻害活性を示すものの、更なる活性試験により酵素特異性を示さないこと、及び細胞周期解析により G₁ 期で細胞周期停止を起こさないこと等が判明しており、アルキル側鎖部位は薬剤開発に比較的重要なファクターであると考えられた (後述)。そのため、この単純化された化合物群による更なる活性評価は行わず、アルキル側鎖とそのオルト位の長鎖の修飾を行うこととした。

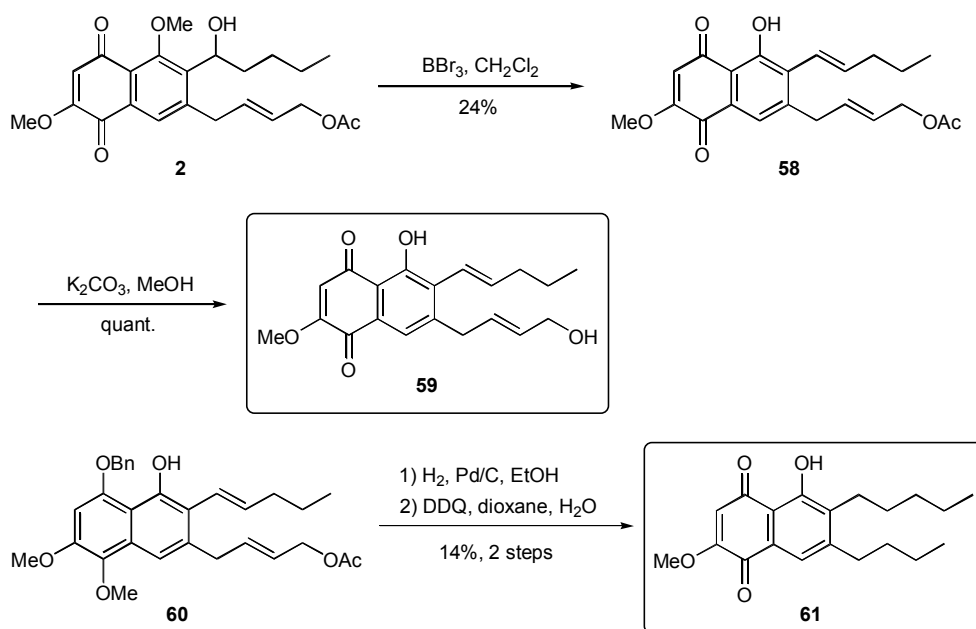
2-5-4. 二重結合の有無

次に、もう一つの長鎖に存在する二重結合の有無について調べた。これまでの検討により、ベンジル位のアルコールはケトンへと酸化したほうが活性向上に繋がるという知見が得られたため、**20** のベンジル位及びナフタレンを酸化して得た **54** に対し、接触水素添加による還元を行った (Scheme 17)。しかしながら、反応条件が強すぎたため一部アリル位還元が進行しノルマルブチル体 **55** が得られた。一方、目的とする還元体 **56** は一級水酸基の脱保護を行って誘導体 **57** とした。



Scheme 17

続いて、三臭化ホウ素により脱メチル化およびベンジルアルコールを脱水させてベンジルオレフィン **58** とし、さらに脱アセチルを行い誘導体 **59** を合成した (Scheme 18)。また、別ルートで合成したベンジルオレフィン体に対し接触水素添加を行った後、キノンへと変換し、かなり単純化された側鎖を有する誘導体 **61** を合成した。



Scheme 18

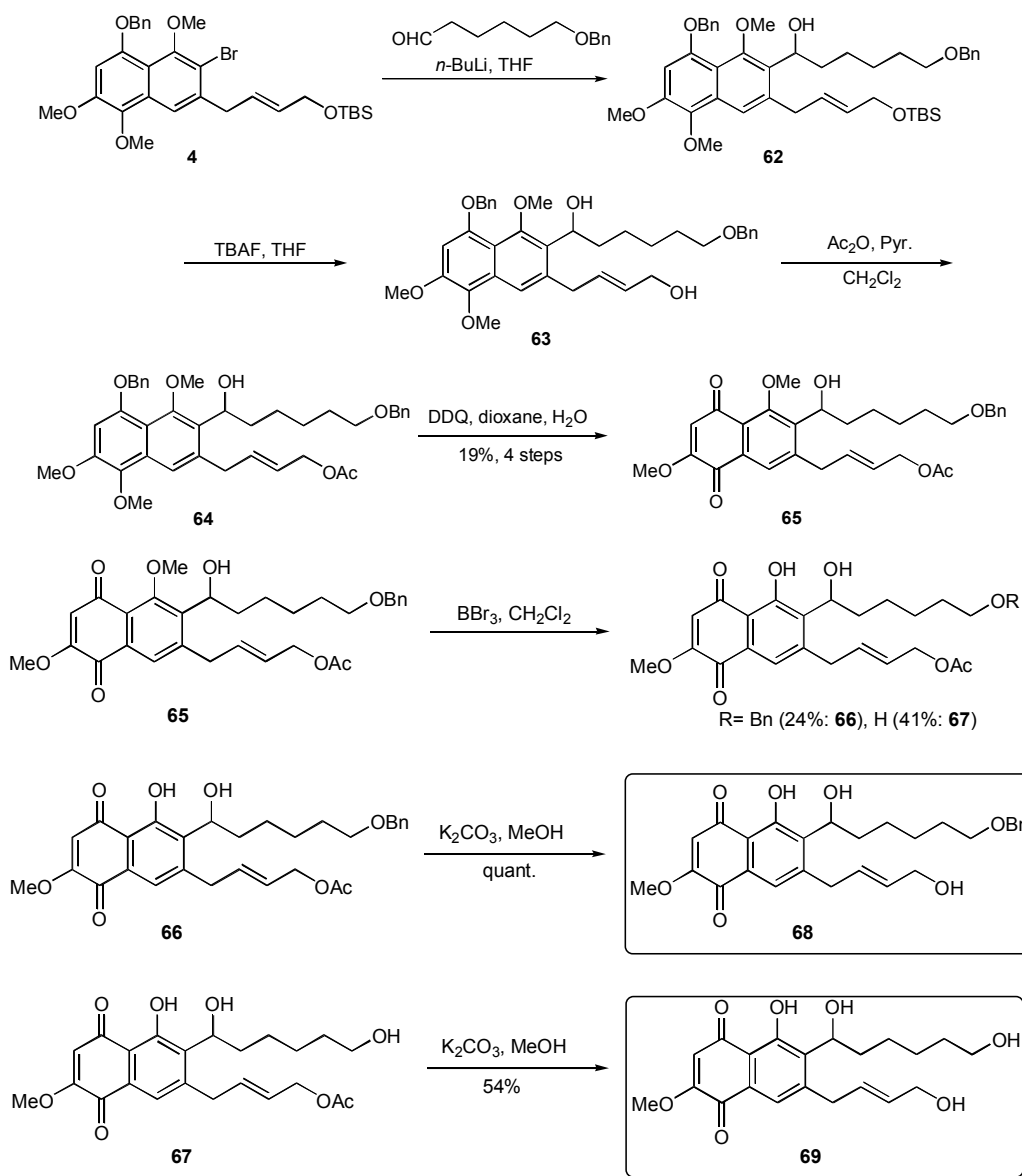
Scheme 17 と Scheme 18 により得られた誘導体の活性値を Table 8 に示す。その結果、二重結合やアリルアルコールなどを全く持たない化合物 **61** のみならず、ベンジルオレフィン **59** や一級アルコール **57** できさえもほとんど阻害活性を示さなかった。二重結合が無くなると活性が低下する理由について、以下のように考察した。二重結合などを含まないアルキル側鎖の場合には、ターゲットタンパクとの結合において、タンパクとの結合状態と結合していない最安定状態とのエネルギー差が大きい。つまり、分子の自由度が高すぎるために、エントロピーの損失が大きくなるため、タンパクとの結合が起こりづらいものと考えられる。それに対し、二重結合を有すると、ある程度分子構造が固定されていることで、必要以上のエネルギーを損失せずにポケットに入り込み、タンパクとの結合を行うことができるため、二重結合を持つ化合物のほうがタンパクと結合しやすく、結果として強い活性を有するものと考えられる。さらに、ベンジル位やアリル位に酸素原子を有するほうが活性が強い理由としても、酸素原子がタンパクのポケット内部でアミノ酸と強固な水素結合を形成するためであると考えられる。そのため、ベンジル位は水酸基、もしくはその酸化体であるケトンとし、もう一つの長鎖はアリルアルコールとしてその後の変換及び活性評価を行うこととした。

Table 8

Entry	Compound	IC ₅₀ (μM)
1	55	> 25
2	57	> 24
3	59	> 26
4	61	> 27
5	Na ₃ VO ₄	0.05

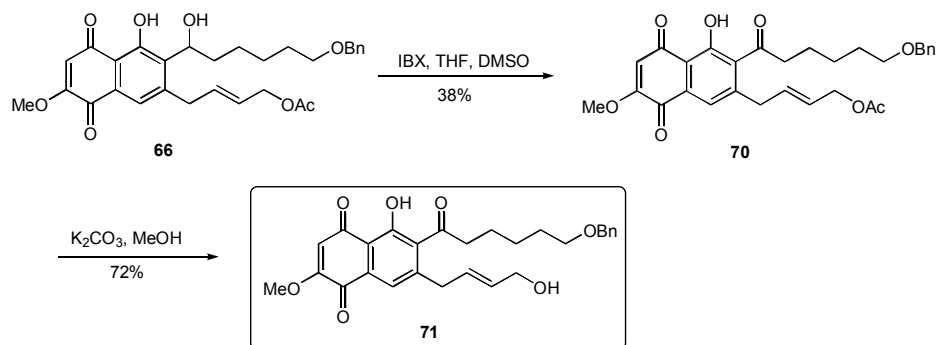
2-5-5. 末端酸素原子の必要性

次に、アルキル側鎖の末端に酸素官能基を導入し、活性の強弱を調べた。アルキル基の末端に酸素官能基を導入した化合物の活性評価を行い、活性向上もしくは保持が確認できれば、今後このアルキル末端位置においてビオチン残基等を結合させてプローブ化し、実際に Cdc25A と結合しているのかを確認することが可能であると考えた。そのため、ベンジルオキシ基を有するアルデヒドを用いてカップリング反応を行うこととした。また、ベンジル保護体を用いた理由としては、合成上有効であるだけでなく、脂溶性を高める効果も期待され、遊離の水酸基を用いた場合に比べて、より正確に活性値等を予測することができると考えたためである。実際の合成としては、化合物 **4** に対し、別途調製したアルデヒドを用いてカップリング反応を行った後、シリル基の除去、一級アルコールのアセチル化、キノンへの酸化を経てナフトキノン **65** を合成した (Scheme 19)。続いて、三臭化ホウ素を用いてフェノールメチルの除去を行ったが、その際、末端アルコールのベンジル基が脱離した化合物 **67** を主生成物として得るとともに、低収率ながら目的物 **66** が得られた。最後に、**66** 及び **67** それぞれのアセチル基の除去を行い誘導体 **68** および **69** とした。



Scheme 19

さらに、ベンジルエーテル体 **66** を IBX で酸化した後、同様に脱保護を行い誘導体 **71** とした (Scheme 20)。



Scheme 20

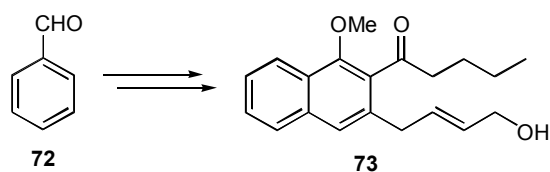
Scheme 19 と Scheme 20 において得られた誘導体について活性試験を実施し、活性の強弱を比較した。その結果、どの化合物においても一様に阻害活性を示さなかった。そのため、アルキル末端を修飾すると、活性低下を引き起こすものと考えられた。

Table 9

Entry	Compound	IC ₅₀ (μM)
1	68	> 19
2	69	> 23
3	71	> 19
4	Na ₃ VO ₄	0.01

2-5-6. ナフトキノン骨格の有効性

最後に、ナフトキノン骨格を持たない化合物の活性試験を行うため、出発原料を既知アルデヒドからベンズアルデヒドへと変換し、**36** とほとんど同ルートで合成した化合物 **73** を用いて Cdc25A 阻害活性を調べた。また、先の合成中間体であるナフトレン **3** についても活性評価を行った。その結果、ナフトレン骨格をもつ二つの化合物は、どちらもほとんど阻害活性を示さなかったため (Table 10)、ナフトキノン骨格は Cdc25A 阻害活性に最も重要なファクターであると考えられた。



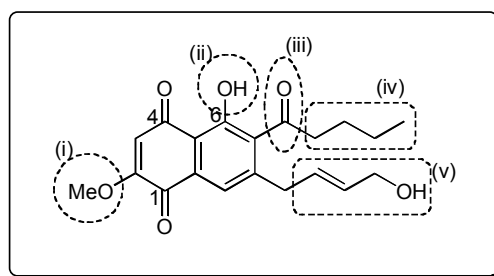
Scheme 21

Table 10

Entry	Compound	IC ₅₀ (μM)
1	73	> 32
2	3	> 21
3	Na ₃ VO ₄	0.003

2-6. 構造－活性相関

ここで、*in vitro* における Cdc25A 阻害活性を有する化合物群について、構造－活性相関をまとめる。まず、当初活性向上に寄与するものと期待されたピラノナフトキノン骨格や、ナフタレン骨格などではほとんど阻害活性を示さなかったため、基本的には Scheme 22 に示すようなナフトキノンを母核とする化合物が最重要因子であると考え



Scheme 22

られ、現在までのところ、化合物 **36** が最も高活性な化合物として見出された。以下に、詳細な置換基の効果について示す¹⁶⁾⁻¹⁸⁾。

- (i) C-2 位のメトキシ (MeO-) 基は、メチルアミノ (MeNH-) 基、ヒドロキシル (HO-) 基、アセチル (AcO-) 基に変換すると活性が低下した。特に、メチルアミノ基を有する誘導体は、どの化合物も一様に阻害活性を示さなかった。
- (ii) C-6 位のヒドロキシル基をメトキシ基に変換すると、若干ではあるが阻害活性が低下した。さらに、メトキシ基の場合でも酵素阻害活性は示すが、G₁ 期進行阻害効果は示さない化合物等が存在するので、基本的にはヒドロキシル基のほうが望ましい (後述)。
- (iii) ベンジル位のケトンは、二級アルコールに比べて約三倍の活性向上を引き起こした。また、アルコールを脱水して芳香環と共役するベンジルオレフィンとすると、阻害活性は著しく低下した。そのためベンジル位は、少なくとも酸素官能基を備えていることが活性発現に必要な条件であると言える。また、還元してメチレンとしてしまうと、殆ど阻害活性を示さないことも判った。
- (iv) アルキル部位の炭素数を増やすと、若干ではあるが活性が向上した。しかしながら、側鎖の導入を行うカップリング反応に関して言えば、あまり炭素数を増やすと反応性が低下し、収率が下がる傾向にあるとともに、炭素数の増減により酵素特異性や細胞周期停止作用を示さなくなるということが判明した (後述)。そのため、天然物と同じ C-5 ユニットを導入するのが、酵素阻害活性、細胞試験、収率の観点から判断しても最適であると考えた。また、アルキル側鎖を完全に無くしてしまっても、*in vitro* での Cdc25A 阻害活性は示すものの、酵素特異性についてはあまり良い結果を示さなかった (後述)。そのため、側鎖部分は重要なファクターでは

ないかと考えられる。さらに、末端に酸素原子を導入した化合物においても酵素阻害活性が低下する傾向が見られている。

(v) もう一つの長鎖であるアリルアルコール部位は、二重結合を還元して単なる一級アルコールにしたり、アリル位を還元して二重結合も酸素官能基も無いアルキル基にしたりすると、活性が著しく低下する傾向にあった。また、より単純化して長鎖をベンジルエーテルにすると、阻害活性は示すものの、酵素特異性を示さなくなった（後述）。そのため、長鎖アリルアルコールは活性向上に必須の要素であると考えられた。ただし、この長鎖部分は様々な変換が可能な部位であるので、さらなる検討により今後も活性向上が期待できるものと考えられる。

また、今回使用した化合物群は、アッセイ系のポジティブコントロールとして使用した Na_3VO_4 と比較し、常にその阻害活性は下回る結果となっていたが、 Na_3VO_4 は Cdc25A に対する酵素特異性や G_1 期進行阻害作用を持たないため、 Cdc25A 阻害剤としては不適である。そのため、 Cdc25A 阻害剤を開発するためには、酵素阻害活性が強いのみならず、 Cdc25A 特異性や細胞周期停止作用等も有している必要がある。次項ではそれら細胞試験の結果について示す。

2-7. 酵素特異性と細胞試験

2-7-1. 酵素特異性

Cdc25A 阻害活性試験を行った化合物群の中で、特に阻害活性を示した化合物を用い、その酵素特異性を調べた。具体的には、Cdc25A と同様に脱リン酸化酵素として働く PTP1B (PROMEGA 製) と PP2A (PROMEGA 製) に対する阻害活性試験を行った。PTP1B や PP2A は阻害せずに Cdc25A を特異的に阻害することが示されれば、今後、分子標的治療薬として抗癌剤開発を行う上で非常に重要な課題である副作用の発現を抑制することが可能になると考えられる。

Table 11

Compound	enzyme		
	Cdc25A	PTP1B	PP2A
32	4.73	>30	>30
34	4.19	>30	>30
36	1.34	>30	>30
37	5.38	2.49	>30
39	4.12	4.49	>30
41	6.95	5.65	>30
44	1.53	20.2	>30
46	23	28	>30
47	8.00	8.72	>30
49	8.31	18	>30
50	3.53	9.43	>30
51	3.10	14.4	>30
52	4.21	14.3	>30
NSC95397	3.53	0.57	0.57
Na ₃ VO ₄	0.050(nM)	0.017(nM)	

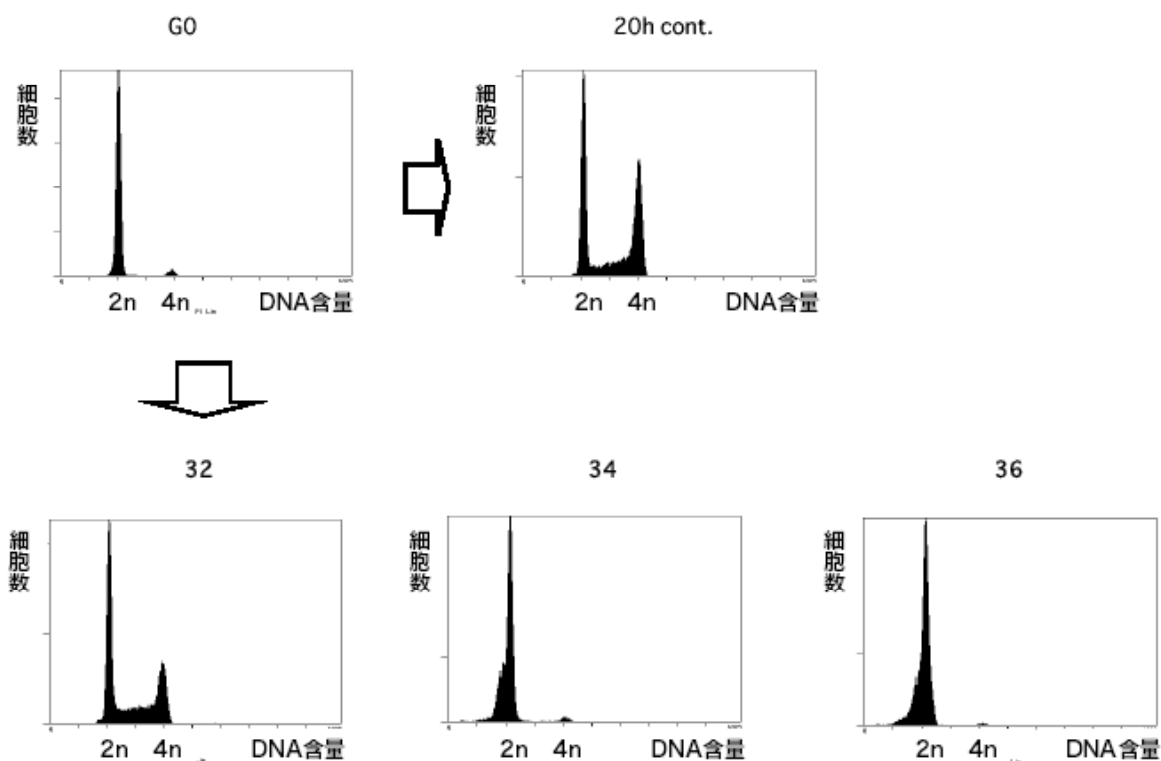
単位は (μM)

その結果、Table 11 に示しように、誘導体 **32**、**34** 及び **36** は Cdc25A を特異的に阻害することが判明した。そのため、2-6 章でも述べた通り、アルキル側鎖の存在やその長さ、アリールアルコール部位等、様々な要因が最適化された結果、*in vitro* における酵素阻害活性が強だけでなく、酵素特異性も有する化合物を見出すことができた。

2-7-2. NIH3T3 細胞を用いた細胞周期解析

これまでに、細胞内で Cdc25A が阻害されると、細胞周期の G₁ 期停止が誘導されることが報告されている。そこで、2-7-1 で Cdc25A を特異的に阻害した 3 つの化合物を用い、それら化合物群が細胞内で Cdc25A を阻害しているかの一つの指標として、各化合物添加による G₁ 期停止誘導を調べた。

具体的な実験法としては、NIH3T3 細胞を 1X10⁵ (cells/ml) で 10 cm シャーレにまいた。翌日、0.2% CS DMEM に培地を交換して細胞を G₀ 期に同調した。48 時間後に化合物を培地の 1%量添加し、37 °C で 15 分間培養した。培地の 10%量の CS を添加して、細胞周期を進行した。細胞周期が G₀/G₁ 期→S 期→G₂/M 期に進行するまで 37 °C で 20 時間培養した。その後細胞を回収し、PI 染色し、フローサイトメーターで細胞の DNA 含量を測定した。G₁ 期と G₂/M 期では DNA 含量が二倍異なることを基に、DNA 含量によって細胞の細胞周期を解析した。



その結果、化合物 **34** 及び **36** を 3 μ g/ml 添加した時、細胞の G₁ 期停止が誘導されることが判明した。これら二つの化合物は、Cdc25A 特異的阻害活性を有し、さらに G₁ 期停止作用も示すので、Cdc25A 阻害剤として非常に高い可能性を有しているものと考えられる。

3. 結論

出発原料として安価で入手容易なバニリンを用い、Corey- Chaykovsky エポキシ化や Horner-Wadsworth-Emmons 反応などを行い多置換ナフトレンを合成した。その後、対応するアルデヒドのカップリングを行い、キノンへの酸化、メチルアミノ基のマイケル付加的導入を経てピラン環の閉環を行い天然物 ((±) -1) への誘導に成功した。この合成経路は、各種ナフトキノンやピラノナフトキノンの合成が可能であり、誘導体合成に適した有用な経路であると言える。この合成法を用い、様々なタイプの誘導体を合成した後、Cdc25A 阻害活性試験を実施したところ、薬剤創製に役立つ多くの知見を得ることができた。また、構造-活性相関研究及び細胞試験により、天然物よりも数十倍強力な活性を有する 2 つの化合物を見出すことに成功した。本化合物とこれまでに報告されている Cdc25A 阻害剤を比較し、以下に簡単に記す。

過去に報告されている代表的な Cdc25A 阻害剤を Figure 6 に示す。Dysidiolide 誘導体¹⁹⁾ や Glucolipsin A²⁰⁾、ステロイド誘導体の他、キノン骨格を有する vitamin K 関連物質²¹⁾の Cpd 5 や NSC 95397 については積極的に合成研究がなされており、最近でもフッ素誘導体 (F-Cpd 5) が強力な Cdc25A 阻害活性を有することが報告されている ($IC_{50} = 0.8 \text{ (}\mu\text{M)}$)²²⁾。NSC 95397 は非常に強い Cdc25A 阻害活性を有するものの、本研究においても酵素特異性がないことが示されていることから、薬剤創製には不適であると考えられる。また、F-Cpd 5 に関しては、PTP1B との特異性も報告されており、今後更なる細胞試験等が行われる可能性も示唆される。それら阻害剤と比較し、本研究で経験的に見出されたナフトキノン類は、Cpd 5 などのナフトキノン類に匹敵するほどの効果的な Cdc25A 阻害活性を示すとともに、酵素特異性、細胞周期停止作用も有しており、更なる検討を行うことで、新規薬剤として利用可能と考えている。

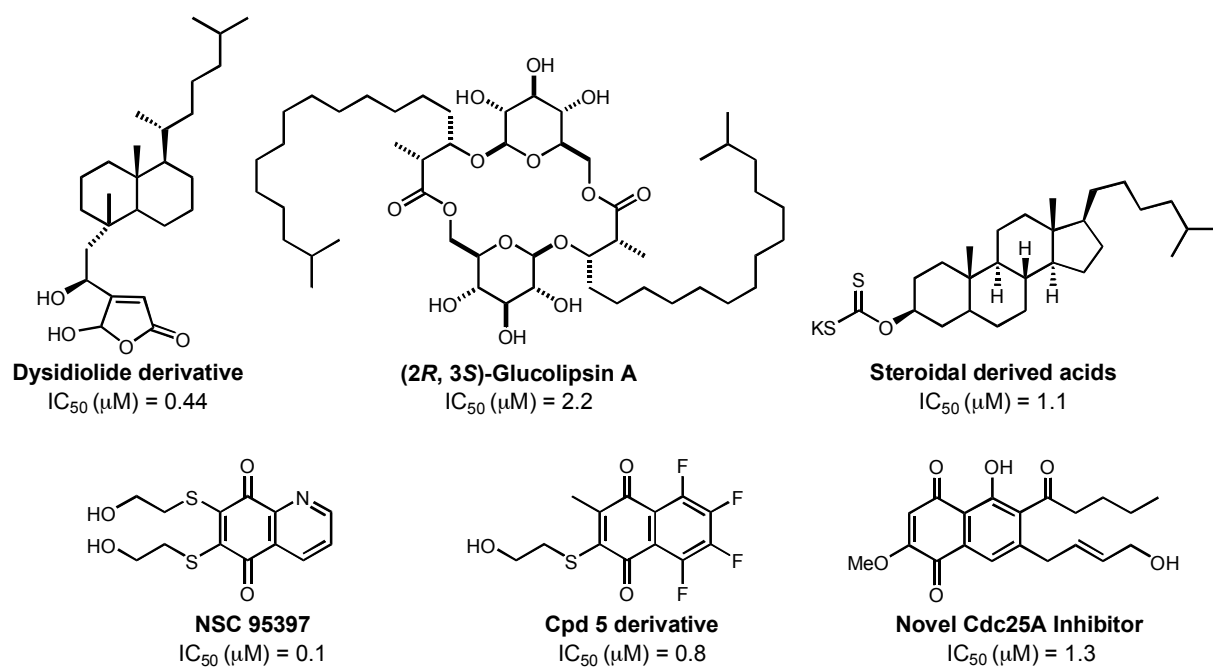


Figure 6

第二部 **Chloroquinocin** の合成研究

1. 序論

20 世紀初頭、抗生物質の発見、その後の合成法確立により、一時感染症は治癒する病気になったかの様に思われたが、1960 年代のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の出現を境に様々な病原菌に薬剤耐性が発現し、感染症は引き続き、ともすればさらに重篤な社会問題を引き起こすと考えられている。そのため、早急に薬剤耐性菌に打ち勝つ、新しいタイプの抗菌剤を開発することが有機合成化学者に要求されている。ここで、現存する抗菌薬にはどのようなタイプがあるのかを、大きく以下のように分類して示した。

まず、サルファ剤について簡単に記すと、サルファ剤は細菌感染治療にエポックを画した化合物である (Figure 7)。その作用機構として「代謝拮抗」という概念が導入され、新しい抗菌薬の創製のための 1 つの方法論が確立された。サルファ剤はブドウ球菌、連鎖球菌、淋菌などのグラム陽性菌から、赤痢、サルモネラ、肺炎桿菌などのグラム陰性菌におよぶ幅広い抗菌スペクトルを有しているものの、現在は、ほとんどの病原菌がサルファ剤耐性菌となったため、その使用頻度は激減している。

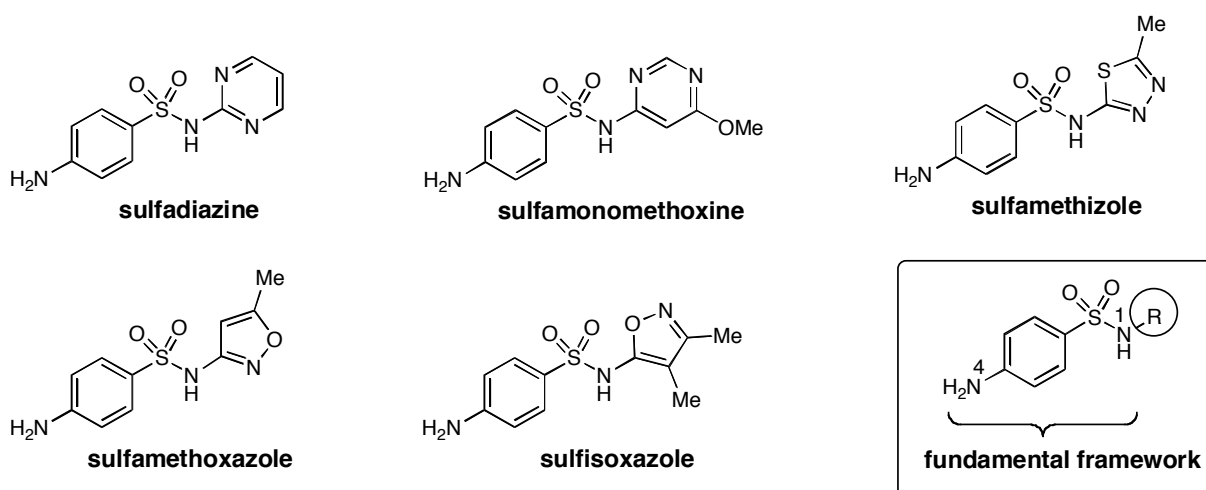


Figure 7

現在も感染症の治療に広く用いられているβ-ラクタム系抗生物質は、いずれも単環あるいは二環性の 4 員環ラクタムを基本構造としており、細菌の細胞壁の生合成を阻害することにより抗菌作用を示す。動物細胞はこの細胞壁を持たないため、細菌のみが選択的にβ-ラクタム

剤の毒性を受けることとなる。β-ラクタム系抗生物質は、最初に開発されたペニシリンを含む 8 つのタイプに分類することができる。そのうち、代表的なペニシリン系抗生物質とセフェム系抗生物質について以下に示す。

i) ペニシリン系抗生物質

ペニシリンはペナム環の 6α位にアシルアミノ基を有する二環性のβ-ラクタム剤である (Figure 8)。アシル基の種類により抗菌力は変化し、一般にブドウ球菌、肺炎双球菌などのグラム陽性菌に優れた抗菌作用を示す一方、大腸菌などのグラム陰性菌には無効である。耐性菌を生成しやすくβ-ラクタマーゼ生成菌には効果が無いこと、胃酸で分解されるため経口投与ができないこと、アナフィラキシーショックを起こすことがあるなどの欠点を持つ。これらの欠点を改良する目的で半合成ペニシリン剤が開発されており、現在ではグラム陰性菌や緑膿菌などにも効果を示すものがある。

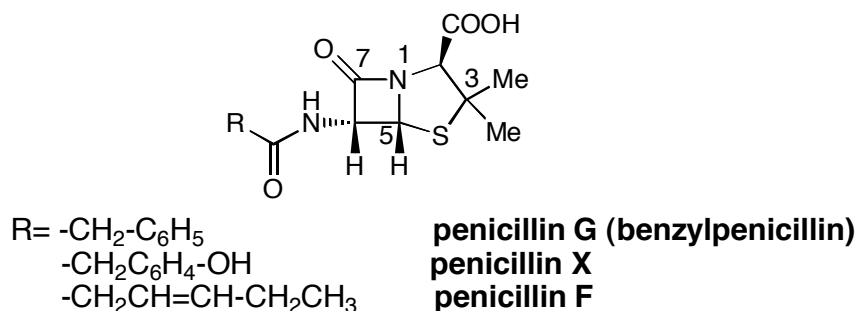


Figure 8

ii) セフェム系抗生物質

セファロスポリン C は、ペニシリンと比較するとグラム陽性菌に対する抗菌力は弱いものの、ペニシリン耐性菌および一部のグラム陰性菌に効力を持つことが示され、改良研究が積極的に進められた。また、セファロスポリン C はβ-ラクタム環にイオウを含む 6 員環が縮合した骨格を持ち、その 7 位と 3 位に変換可能な置換基を有することから、この部分の修飾が検討され、多くの半合成セファロスポリン剤が開発されている (Figure 9)。セフェム系抗生物質は、さらに第一世代から第四世代に分類され、そのうち第一世代はペニシリン耐性菌を含むグラム陽性菌や、一部のグラム陰性菌に有効であると言われている。また、1970 年代に入って開発された第二世代は、一次感染性グラム陰性菌 (大腸菌、肺炎桿菌) に対するスペクトルが広がり、β-ラクタマーゼに対する安定性も改善された。第三世代は二次感染性グラム陰性菌 (緑膿菌、インフルエンザ) に対する抗菌力の著しい増強、および抗菌スペクトルの拡張に大きな特徴を持つも

この、この世代のセフェム薬の繁用により、MRSA が急増したとされている。第四世代はグラム陽性・陰性菌に幅広い抗菌スペクトルを有する。

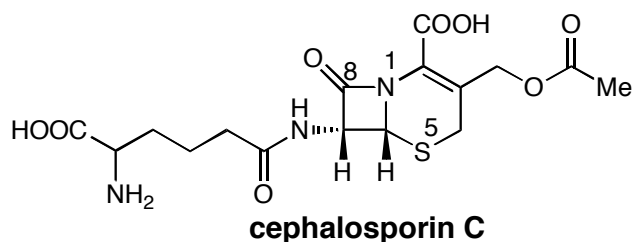


Figure 9

その他、β-ラクタム系抗生物質としてオキサセフェム系抗生物質、カルバセフェム系抗生物質、カルバペネム系抗生物質、モノバクタム系抗生物質、β-ラクタマーゼ阻害薬などが次々に改良開発されている。

次にキノロン系抗菌薬について簡単に示すと、キノロン系抗菌薬は4-ピリドン-3-カルボン酸を基本構造とする化学療法剤であり、1960年、Barton らにより、キノロン系化合物が強い抗菌作用を有することが示され

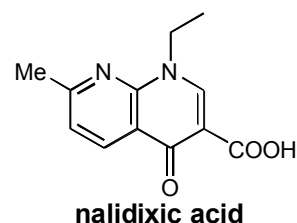
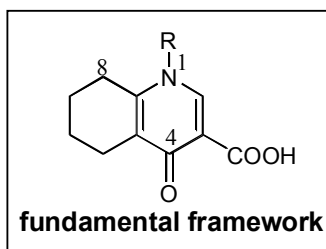


Figure 10

たことに端を発している (Figure 10)。その後ナリジクス酸が合成され、グラム陰性桿菌に対する強い抗菌作用が見出されて、1964年に最初のキノロン系抗菌薬として発売された。キノロン剤は、多剤耐性菌の出現により効果を示さなくなりつつあったそれまでの抗菌薬と異なり、グラム陰性菌や抗生物質耐性菌に対しても良好な抗菌活性を示す。その幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力から、サルファ剤に続く第二の合成抗菌薬として注目されている。初期のキノロン剤は代謝されやすい、血中から組織へ移行性が低いなどの理由から、全身性感染症には利用できないという問題を抱えていたが、ニューキノロン系抗菌薬の開発により、グラム陰性菌に対しては抗生物質以上の活性を持ち、β-ラクタム剤耐性菌、緑膿菌などにも有効であるという広い抗菌スペクトルを示すようになったのみならず、代謝的に安定、組織への移行性にも優れ、呼吸器感染症や眼感染症、皮膚感染症など各種感染症治療にも利用されることとなった。

キノロン剤の分子レベルでの作用機序については、1976年に Gillert らが細菌の DNA

合成酵素系の中に DNA ジャイレースを発見したことでその解明に至った。DNA ジャイレースは弛緩型環状 2 本鎖 DNA に作用し、ポリヌクレオチドに一時的な切れ目を入れることで、二重らせんを回転させずに DNA 分子のねじれをほどくことができる。本酵素は 2 つのサブユニット A、B からなる 4 量体構造をしており、キノロン剤はそのサブユニット A と結合して切断された DNA 鎖の再結合を阻止すると考えられている。DNA ジャイレースは細菌のような原核細胞のみに存在し、動物細胞のような真核細胞で同様に働くトポイソメラーゼ II は、生物活性や分子構造などに大きな違いがあるため、通常キノロン剤が DNA ジャイレース阻害作用を発現する濃度ではトポイソメラーゼ II はほとんど影響を受けない。そのため、両酵素の感受性の差がキノロン剤の選択的毒性として現れているものと考えられている。

キノロン剤の構造と活性との相関については、以下の知見が得られている。1) 1 位の置換基は抗菌性に大きな影響を与える。エチル基やシクロプロピル基などと同等の立体的かさ高さを持つものが高い活性を示す。また、フルオロフェニル基も有効で、これはフルオロ基による膜透過性能の促進効果によるものと考えられている。2) 6 位にフルオロ基、7 位にピロリジン、ピペラジンのような脂環式アミンを導入することにより、DNA ジャイレース阻害活性および膜透過性が著しく上昇し、抗菌活性、抗菌スペクトルに大きな改善が見られた。7 位への塩基性官能基の導入により分子全体として両性物質となり、適度な脂溶性と水溶性を持つことで良好な体内動態を示すようになった。3) 3 位のカルボキシル基は必須置換基とされており、スルホン酸、スルホンアミド、リン酸等のカルボキシル基の生物学的等配体に変えても抗菌活性が低下する⁹⁾。

以上のように、様々な抗菌薬が現在でも開発・研究されてはいるが、微生物とヒトとの闘いは未だ終わりを迎えることはない。そのため、これまでとは異なる構造を有し、新しい作用機序を示す抗菌剤を開発することを目指し、その合成研究を行うこととした。

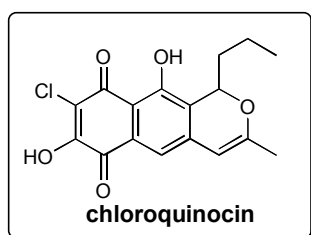


Figure 11

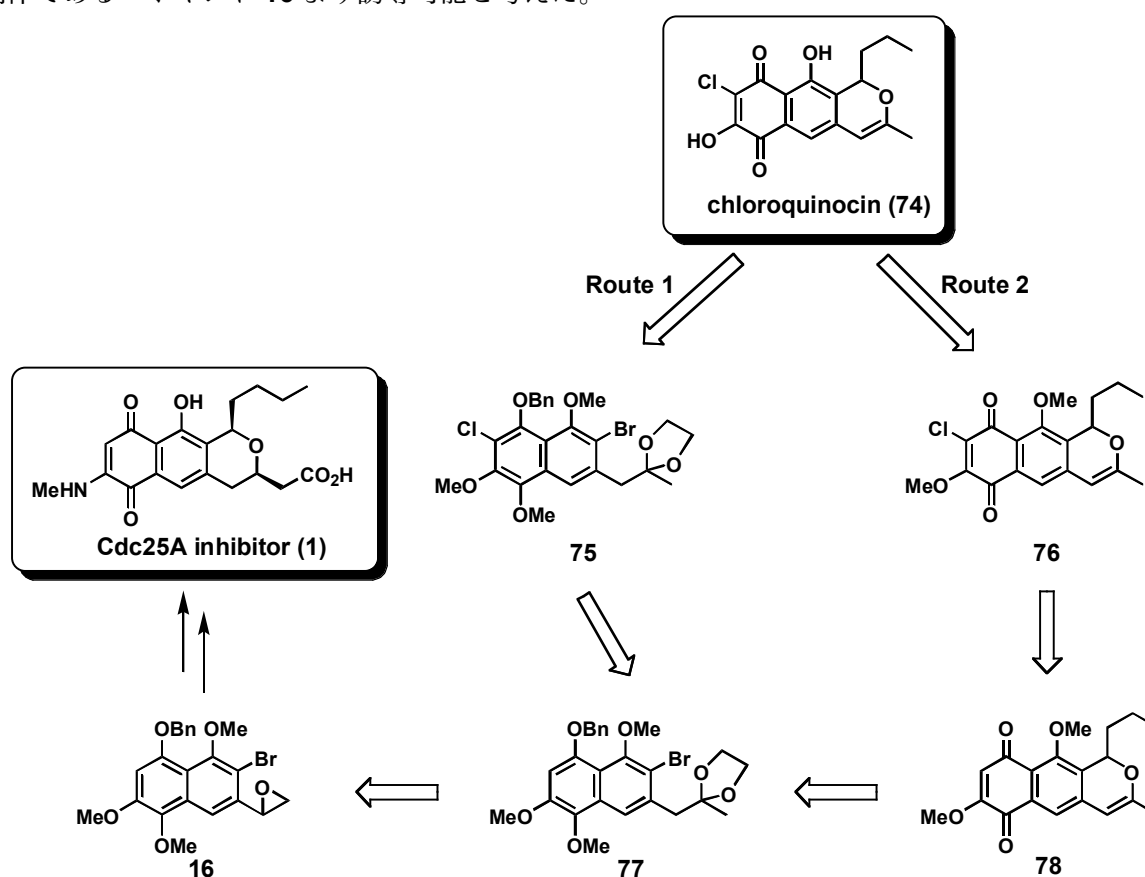
2002 年に放線菌の一種 LL-A9227 株より単離されたクロロキノシン²³⁾は、MRSA²⁴⁾⁻²⁶⁾を始めとする数種類のグラム陽性菌に対して抗菌作用を示すという報告がなされているのみならず、キノン部位に塩素原子を含む極めて特徴的な三環性ピラノナフトキノン構造としても知られている。ピラノナフトキノン骨格は、先述したキノロン系抗菌薬と少なからず類似性を有しているため、クロロキノシンの合成経路を確立した後、誘導体を合成し、構造-活性相関研究を行なうことで、抗菌力の

向上および抗菌スペクトルの拡張を見込めることができ、一方では、キノロン系を含む現存する抗菌薬との構造の差異に着目し、MRSA 等の薬剤耐性菌に有効な新しいタイプの抗菌薬を創製することが可能ではないかと考え研究に着手した。

2. 本論

2-1. 合成計画

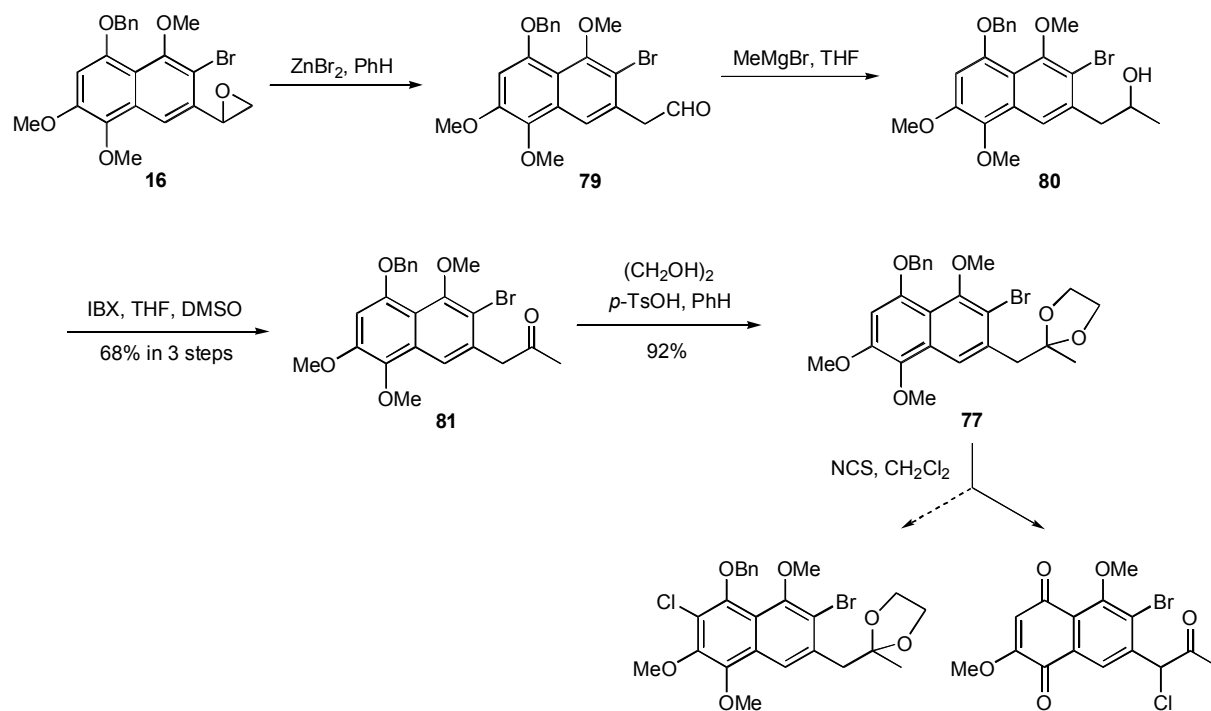
クロロキノシン (74) は、先に合成を達成した Cdc25A 阻害剤 (1) と同様、三環性ピラノナフトキノン構造を有しているため、その合成法を一部活用し、効率的かつ短工程にて全合成が可能であると考えた。合成計画に関しては、クロロキノシン (74) の合成上最も重要なポイントである塩素原子の導入を鍵反応として捉え、どの段階で塩素化反応を行うことが可能か、ピラン環の閉環はいつ行うのが適切かを考慮し、以下のように二つの合成ルートを設定した (Scheme 23)。Route 1 はナフタレン 77 に対して塩素化反応を行う計画であり、その後キノンへの酸化とピラン環の閉環を随時行う予定である。そして、Route 2 では、ピラノナフトキノン 78 に対して塩素原子の導入を行うこととした。ピラノナフトキノン 78 は、Route 1 のナフタレン 77 を共通中間体として利用可能と考えた。ナフタレン 77 は、Cdc25A 阻害剤 (1) の合成中間体であるエポキシド 16 より誘導可能と考えた。



Scheme 23

2-2. ナフタレンに対する塩素化反応 (Route 1)

まず、Cdc25A 阻害剤 (1) の合成中間体であるエポキシド **16** を用い、前章で述べたように臭化亜鉛を作用させて開環反応を行った後、生じたアルデヒド **79** に対してメチルグリニヤル試薬を反応させて一炭素増炭反応を行った。得られた二級アルコール **80** は、メチルアルデヒドと同じくシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離精製により一部分解してしまうことが判明していたため、未精製で次の酸化反応に付し、三段階収率 68% でケトン体 **81** を得た。ケトン部を保護した後に、Route 1 であるナフタレンに対する塩素化反応を行ったところ、望む位置が塩素化された化合物は全く得られず、パラキノンへの酸化反応が進行した。さらに、アセタールの脱保護により生じたケトンの α 位が塩素化されてしまった化合物が得られるに留まった。

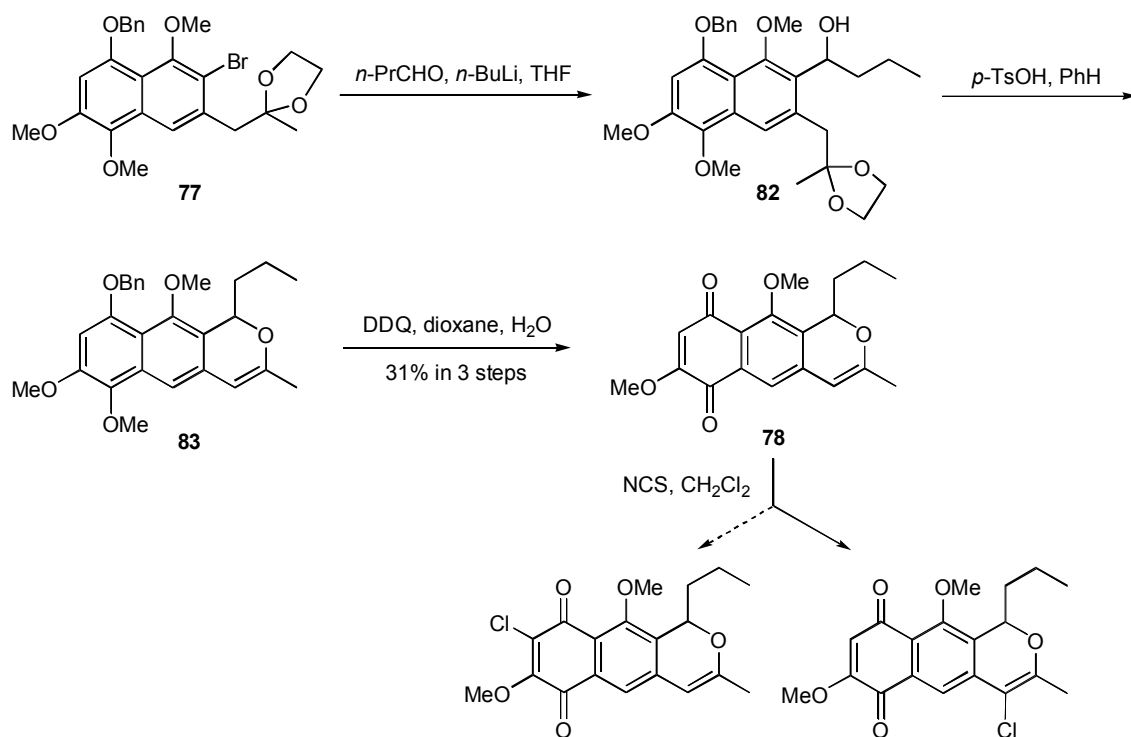


Scheme 24

その後、置換基等種々変化させ、各種ナフタレンにおいて塩素化反応の検討を行ったが、いずれの場合も望む位置に塩素原子を導入することはできなかった。

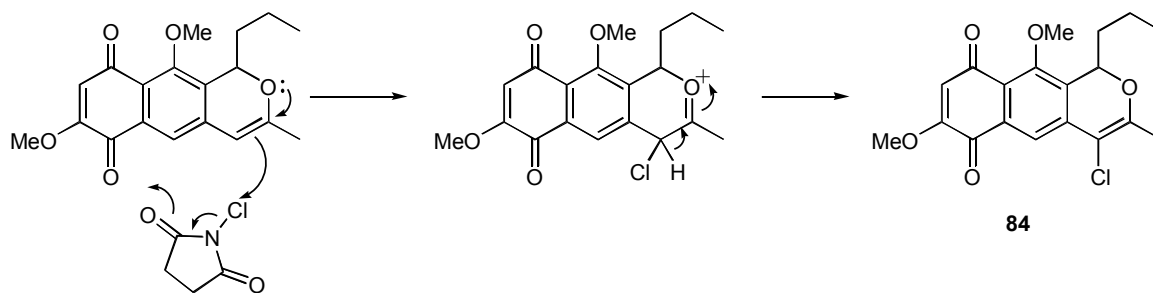
2-3. ピラノナフトキノンに対する塩素化反応 (Route 2)

ナフタレンに対する塩素原子導入を断念し、ピラノナフトキノンを前駆体として用いる Route 2 を行うこととした。これは、ベンジルエーテルがキノンへと酸化されてしまうことと、ケトンもしくはその保護体を用いると、結果的に反応性の高いベンジル位における塩素化反応が優先してしまうことが先の実験より明らかとなったため、あらかじめピラン環を有するキノンを基質としておくほうが余計な副反応を回避できると考えたためである。以上の考察をもとに、先程の中間体である化合物 **77** を用いて対応するアルキル側鎖を導入した後、脱保護とピラン環の閉環を同時に行い、さらにキノンへと変換してピラノナフトキノン **78** を合成した。得られた **78** を用いて塩素化反応を行ったところ、目的とする位置は塩素化されず、ピラン環上に塩素原子が導入された化合物を得るに留まった。



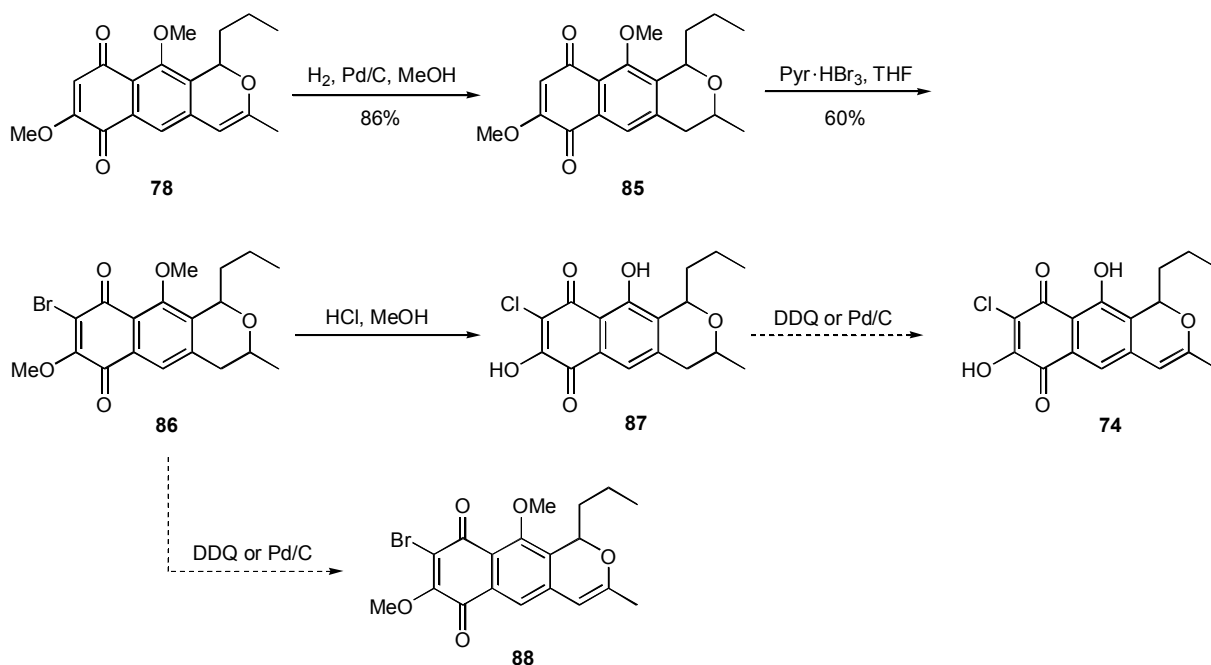
Scheme 25

反応機構は以下のように考えられる。すなわち、ピラン環の酸素原子の影響により電子密度の高くなったベンジルオレフィン部位において、NCS の塩素原子を補足し、生じたオキソニウムイオンに対してケト-エノール互変異性により電子が流れ込むことでクロロオレフィン体 **84** が生成する (Scheme 26)。そのため、ベンジルオレフィン存在下ではクロロオレフィン体が副成してしまうため、オレフィンを一度還元してから再び同反応を試みることにした。



Scheme 26

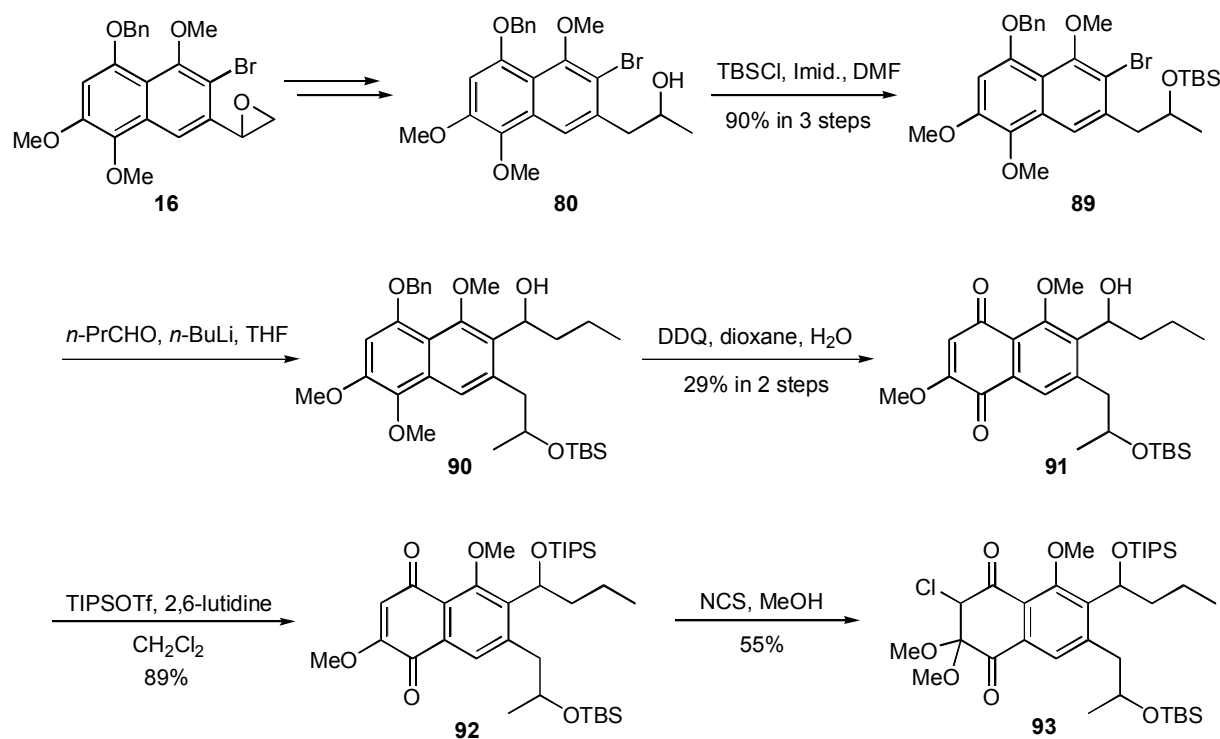
先に用いたピラノナフトキノ **78** のオレフィン部位を接触水素添加してジヒドロピラ **85** とし、再び NCS を作用させたが、望むキノン位置においてもピラン環のベンジル位においても反応は全く進行しなかった。しかしながら、Scheme 27 に示すように臭素化反応試剤を用いたところ、臭素体 **86** を得ることに成功した。その後、メタノール中塩酸を作用させることで、二つのメチル基の除去を同時に行うことができ、さらに臭素原子から塩素原子への置換反応も可能であることが判った。臭素原子より塩素原子への置換が進行したことは、マススペクトルにより確認を行うことができた。最後に、ベンジル位を酸化して再びベンジルオレフィンへの変換を試みた。しかしながら、通常ベンジル位の酸化に使用されている DDQ や Pd/C などを用いて条件検討を行ったものの、酸化反応は全く進行しなかった。また、脱保護を行う前の臭素体 **86** に対しても同様の酸化反応を試みたが、ベンジルオレフィン体 **88** を得ることはできなかった。そのため、ピラン環構築後に塩素原子や臭素原子を導入することは困難であると結論づけ、ピラン環を閉環する前のナフトキノンに対してハロゲン原子の導入を行うこととした。



Scheme 27

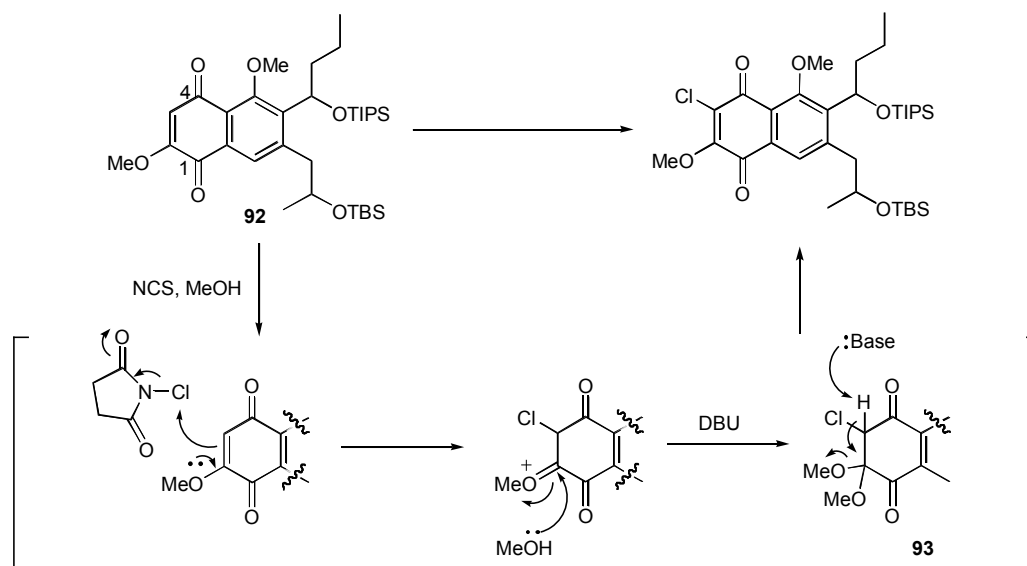
2-4. ナフトキノンに対する塩素化反応

先に用いた二級アルコール **80** を TBS 基で保護した後、カップリングにより側鎖を導入後、DDQ を作用させてナフトキノン **91** とした (Scheme 28)。カップリングにより生じたベンジルアルコールを TIPS 基で保護した後、塩素化反応の検討を行った。その結果、これまで行ってきた塩素化の条件 (塩化スルフリル、塩化チオニル) においては思うような結果が得られなかったものの (原料回収または複雑な反応系)、NCS を用いる際にジクロロメタンに替えてメタノールを溶媒として使用したところ²⁷⁾、塩素原子とともにメトキシ基も付加した化合物 **93** が得られた。この塩素体に関しては、当初目的物ではなく、副生成物が得られたものと考えていたが、後の段階において適切な塩基を作用させることで、カルボニル α 位のプロトンが引き抜かれ、メトキシ基の脱離を伴ってキノン環が再び形成され、目的とする塩素体を得られることが判明した。そのため、得られた塩素体 **93** を用いてその後の検討を行うこととした。



Scheme 28

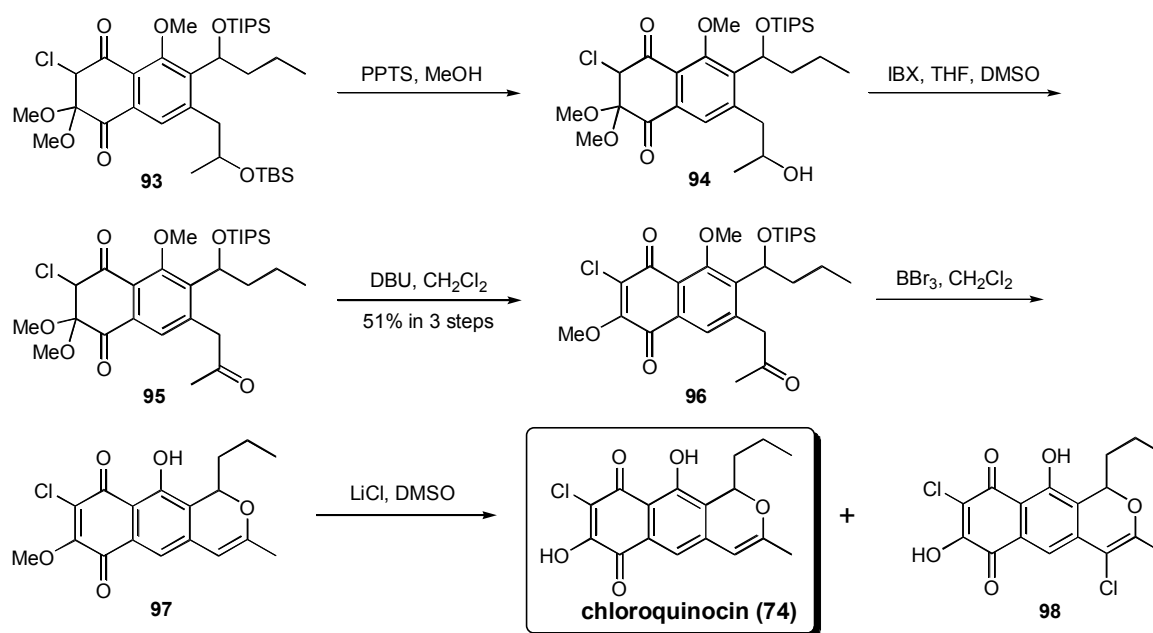
塩素原子導入の反応機構については、Scheme 29 に示すとおりである。まず、電子供与性置換基であるメトキシ基の影響により望む C-3 位の電子密度が高まり、NCS の塩素原子に対して求核攻撃を行う。次に、生じたオキシニウムイオンに対して溶媒であるメタノールが攻撃し、ジメチルアセタール体 **93** となる。最後に、適切な強さを持つ塩基を反応させることで、先程述べたように脱離反応が進行し、望むクロロメトキシ体が得られるものと考えられる。



Scheme 29

2-5. Chloroquinocin ((±) -74) の合成

続いて、**93** の二つのシリル基のうち TBS 基のみを選択的に脱離させ、アルコールを酸化してケトン体 **95** とした後、先述のとおり塩基を用いて塩素原子を有するキノン **96** へと変換した (Scheme 30)。次に、メチル基の脱離とともにシリル基の除去を行うと、生じたベンジルアルコールとケトンとの間で分子内閉環反応が進行し、目的とするピラノナフトキノン **97** が得られた。最後に残ったメチル基を Scheme 30 に示す条件を用いて脱離させることで、chloroquinocin ((±) -74) の合成を達成した。

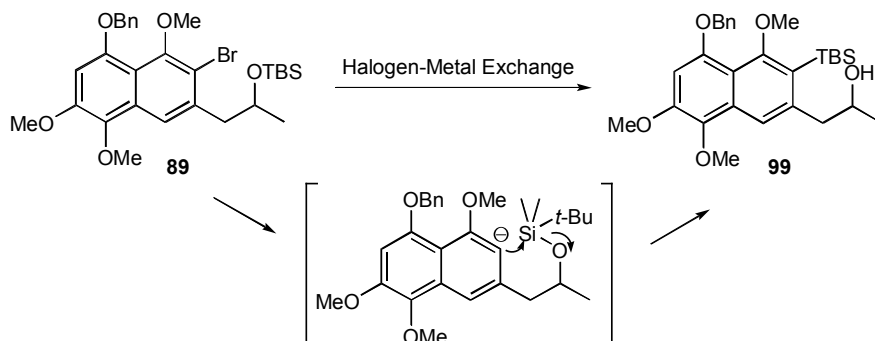


Scheme 30

ところが、生成物の各種スペクトルデータを測定するため、HPLC や LH-20 を用いて分離精製を行ったところ、ベンジル位が塩素化された化合物 **98** が混入していることが判明した。この副生成物 **98** の構造は、chloroquinocin との相同性が非常に高いため、長時間のクロマトグラフィー分析や度重なる分離作業を必要とした。しかしながら、chloroquinocin 自体の不安定な性質が原因で、精製過程での分解による目的物の損失が大きく、結果として分離精製は困難と考えられた。そのため、精製により純粋な chloroquinocin を得るよりも、最後の脱保護を別の方法に変えることで、ジクロロ体の副成を防ぎ、単一化合物を得るほうがこの場合は適切と判断した。

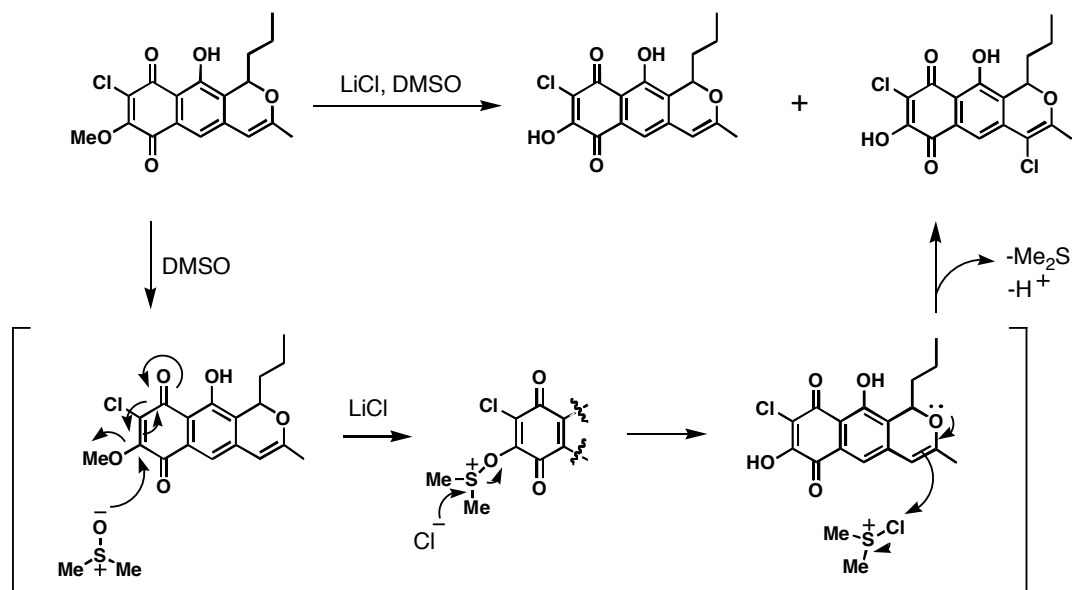
また、先の合成経路でのアルデヒドとのカップリングにおいて、TBS 基を有する臭素

体 **89** に対してハロゲン金属交換反応を行うと、生じたりチオ体のカルボアニオンがホモベンジル位の二級アルコールの TBS 基を捕捉し、シリル基の転移を引き起こしてしまうことで、再現性良く目的物が得られないということが判明した (Scheme 31)。そのため、最後の脱保護法のみならず、TBS 保護体からの基質の変更も余儀なくされた。



Scheme 31

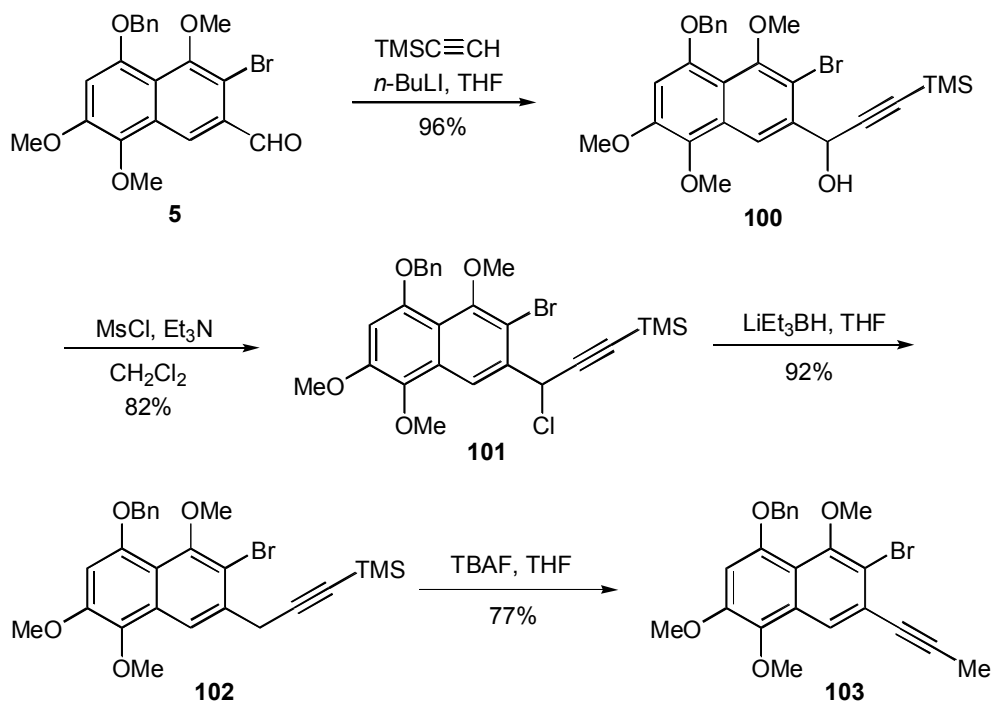
最後の反応におけるジクロロ体 **98** の生成機構は Scheme 32 のように考えている。まず、DMSO がマイケル付加的にキノン部位に導入され、生じたスルホニウムイオンに対して LiCl のクロロアニオンが求核攻撃することで望むヒドロキシキノン構造が得られる。しかしながら、その反応により発生した Corey-Kim 型の活性種が、ピラン環の酸素原子の影響で電子密度の高まったベンジルオレフィン部と反応し、塩素原子が捕捉された後にジメチルスルフィドの発生を伴ってジクロロ体 **98** が得られるものと考えられる。



Scheme 32

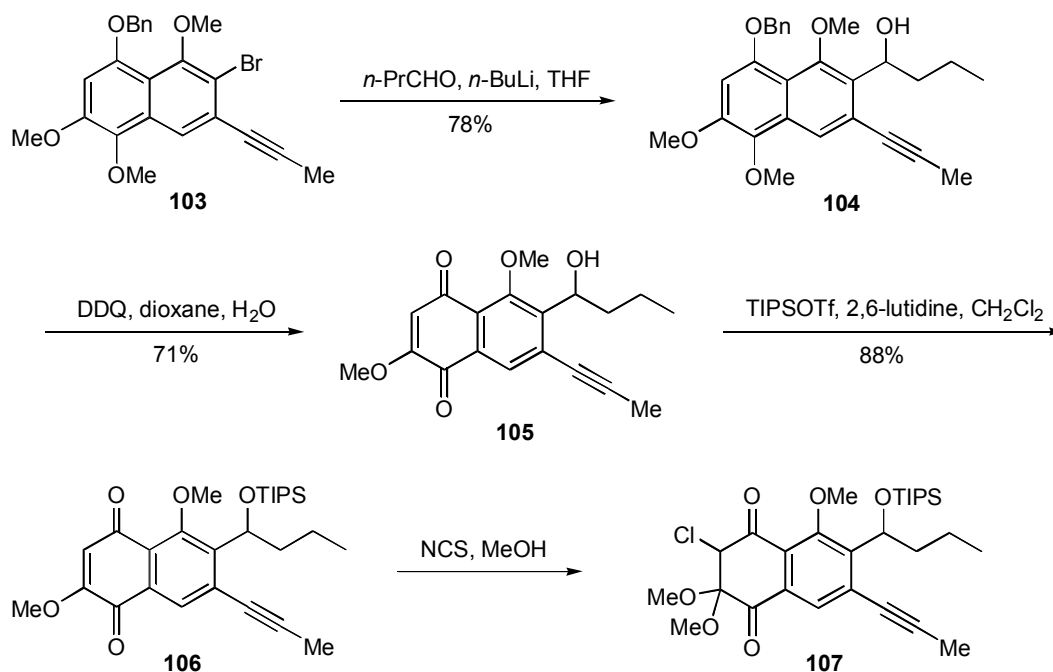
2-6. 改良塩素化反応

合成中間体であるアルデヒド **5** に対し、トリメチルシリルアセチレンを作用させてアルキン体 **100** とした後、生じたベンジルアルコールを二段階でデオキシ体 **102** とした (Scheme 33)。続いて、TBAF を用いて TMS 基の脱離に伴うアルキンの異性化を行った。



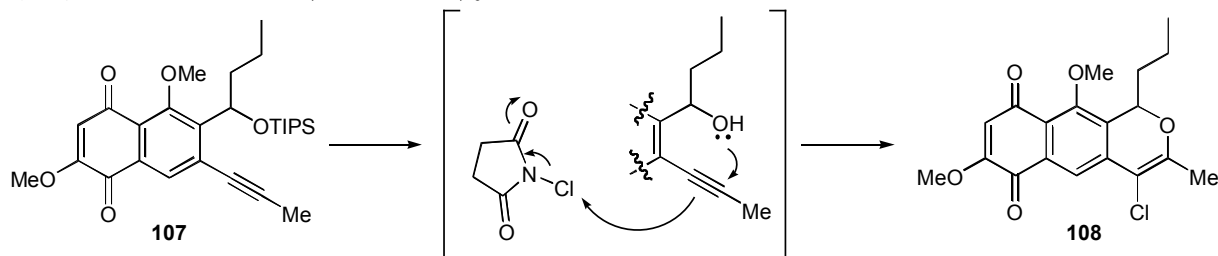
Scheme 33

得られたアルキン体 **103** に対し、ハロゲンメタル交換反応と続くアルデヒドの付加反応を行い、キノンへと酸化することでナフトキノン **105** とした (Scheme 34)。カップリングにより生じたベンジルアルコールを TIPS 基で保護した後、先程と同じ条件にて塩素化反応を行ったところ、望む塩素体 **107** を得ることに成功した。



Scheme 34

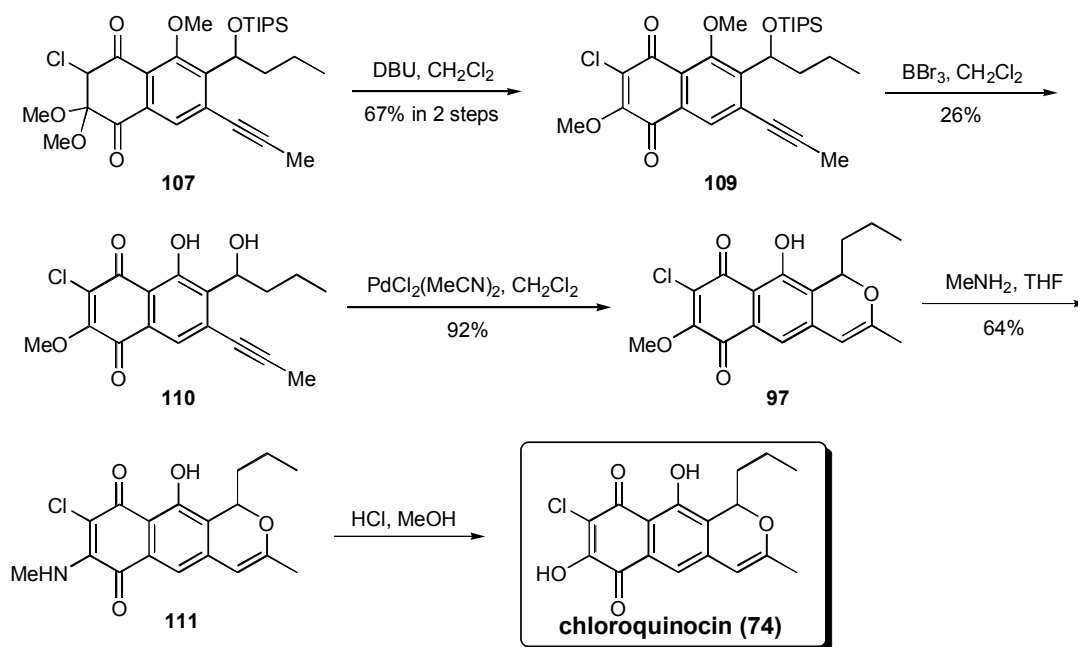
ただし反応系の濃度が濃い場合は、TIPS 基の脱離に伴ってピラン環の閉環が進むなど複雑な混合物となってしまうため、この塩素化反応は高希釈条件下で行うことが要求されるという知見が得られている (Scheme 35)。



Scheme 35

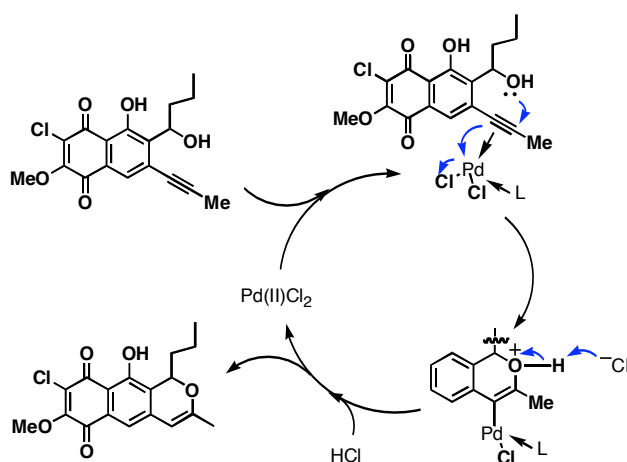
2-7. chloroquinocin ((±) -74) の改良合成経路

続いて DBU を用いてキノン環へと変換し、三臭化ホウ素を作用させてメチル基とシリル基の除去を行った。さらに、二価のパラジウム触媒を用いてピラン環の閉環反応を試みた。種々条件検討を行ったところ、Scheme 36 に示すパラジウム試薬を用いることで最も収率良く閉環反応が進行し、望むピラノナフトキノン **97** を得ることができた。



Scheme 36

パラジウム触媒を用いた閉環反応の機構を Scheme 37 に示す。最初に、配位子交換を起こしたアルキンに対してベンジルアルコールが求核攻撃し、パラジウムに結合した一つの塩素原子が脱離する。その後、発生したクロライドアニオンがオキソニウムイオンのプロトンを捕捉して塩化水素が生じ、最後に二価パラジウムの再生に伴って脱離反応が起こることで望む閉環体が得られるものと考えられる。



Scheme 37

最後に、先程問題となっていたキノン環のメチル基除去の検討を行ったところ、Scheme 36 のように二段階を経てヒドロキシキノンへと変換する方法が見出された。すなわち、以前合成した Cdc25A 阻害剤の合成の際に用いたキノンに対するメチルアミノ基のマイケル付加的導入法を活用することとした。一度メトキシ基をメチルアミノ基へと変換して脱離能を高めることで、前回よりも低い反応温度で塩酸を作用させることが可能となり、できる限り副反応を防ぎつつ chloroquinocin ((±) -74) へと誘導することができるようになった。最後に、合成した chloroquinocin ((±) -74) の ^1H NMR スペクトルデータと単離論文に記載されているデータ的一致を確認した。

2-8. 塩素化反応の汎用性

今回用いた塩素化反応は、ハロゲン化されたキノン環を有する誘導体合成に有用な手法であると考えられ、また、ハロゲンが導入されていることで、その後の増炭反応や環化反応にも応用が可能な極めて汎用性の高い合成ツールであると考えられた。そのため、今回行った塩素化反応以外にどのような変換が可能かを調べるため、モデル基質を用いて一連の塩素化反応もしくはハロゲン化反応の検討を行うこととした。

2-8-1. 他のハロゲン化反応

まず、Scheme 38 に示すような 2-ヒドロキシ-1,4-ナフトキノン **112** を出発原料として用い、ジアゾメタンを作用させてメチル化を行った後、NBS や NIS により C-3 位がハロゲン化されるかを調べた。その結果、NBS の際には望む位置に臭素原子の導入が確認されたものの、NIS によるヨウ素付加体の生成は認められなかった。現在までのところ詳細な理由は判明していないが、一部にはヨウ素付加体自体の安定性が原因ではないかと考えている。

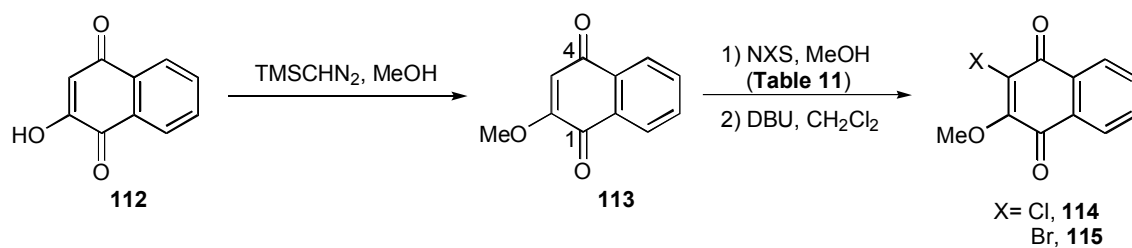


Table 11

Entry	X	yields from 113
1	Cl	114 , 76%
2	Br	115 , 82%
3	I	no reaction

2-8-2. 溶媒効果

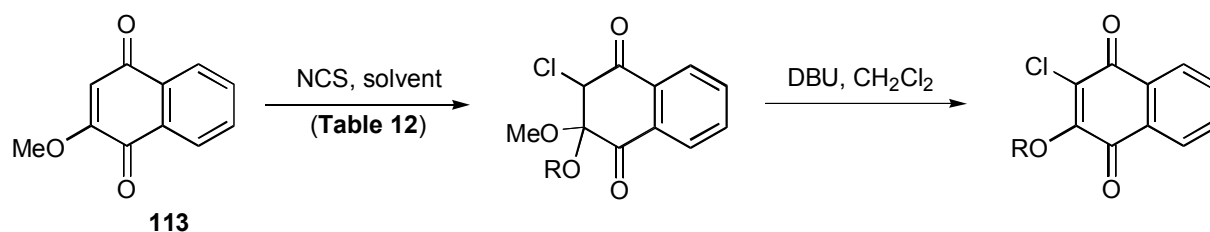
次に、塩素化反応の際の溶媒効果について検討を行った。まずは Table 12 に示すようにメタノール以外のプロトン性溶媒を用いて塩素化を行ったところ、エタノールの場合に望むアセタール体が確認できた。さらに DBU による脱離反応を行ったところ、クロロメトキシ体 **114** とクロロエトキシ体 **116** が約 1:2 の割合で生成していることが判った。また、*n*-プロパノールの場合もほぼ同様の結果となった。しかしながら、*i*-プロパノールの場合はクロロメトキシ体 **114** は生成せず、クロロイソプロピル体 **117** のみが低収率ながら得られた。また、*n*-ブタノールでは、*i*-プロパノール同様クロロメトキシ体 **114** が得られず、クロロブトキシ体 **119** のみが生成した。*t*-

ブタノールでは、クロロ体が全く生成せず、構造不明体を得られた。次に、エタノールからトリフルオロエタノールを含む様々なアルコールに変えたが、反応は全く進行しなかった。さらに、アルコール系溶媒以外の溶媒を用いると、ジオキサン以外は全く反応しなかった。ただし、ジオキサンの場合は二段階目の脱離反応を行っていないので、おそらくアルコール系溶媒の時とは異なる反応機構で塩素化が進行しているものと考えられる。

Table 12

Entry	Solvent	R	Results
1	MeOH	Me	114 , 76%
2	EtOH	Me Et	114 , 23% 116 , 56%
3	<i>t</i> -BuOH		unknown
4	<i>i</i> -PrOH	<i>i</i> -Pr	117 , 27%
5	CF ₃ CH ₂ OH		no reaction
6	<i>n</i> -PrOH	Me <i>n</i> -Pr	114 , 24% 118 , 52%
7	<i>n</i> -BuOH	<i>n</i> -Bu	119 , 43%
8	BnOH		no reaction
9	2-methyl-2-butanol		no reaction
10	propargyl alcohol		no reaction
11	MeCN		no reaction
12	1,4-dioxane	Me	114 , 65%*
13	THF		no reaction

* Elimination reaction was not needed.



2-8-3. 脱離反応

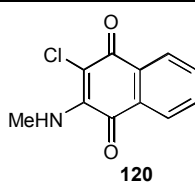
さらに、塩素化反応の溶媒をエタノールに固定し、二段階目の脱離反応の塩基による塩素体の生成比について考察を行った。まず、トリエチルアミンを用いた場合には、クロロメトキシ体 **114** とクロロエトキシ体 **116** が約 1:6 の割合で得られていた。次に、アミンを二級のジエチルアミンに変えたが、ほとんど割合は変化しなかった。最後に一級アミンであるメチルアミンを用いた場合には、クロロメトキシ体 **114** やクロロエトキシ体 **116** が生成した後、速やかにマイケル付加反応が進行し、クロロアミン体 **120** や **121** が良好な収率で得られることが判明した。また、ピリジンとルチジン以外は脱離反応が進行し、クロロメトキシ体 **114** とクロロエトキシ体

116 が得られたが、生成比に法則性は見出されなかった。ただし、立体的な嵩高さと、塩基性の強さなど様々な要因が関係しているのではないかと考えられる。現在までの考察の結果は臭素化反応にも応用されると考えられるが、塩素原子と臭素原子の原子半径の違いにより、塩基による脱離の方向性（選択性）には若干の変化が見られるものと推測される。このように、基質のみならず、溶媒や試薬などの反応条件を変えるだけで、容易に誘導体を合成することができるため、今回検討した塩素化反応は非常に有益な反応であると考えられる。

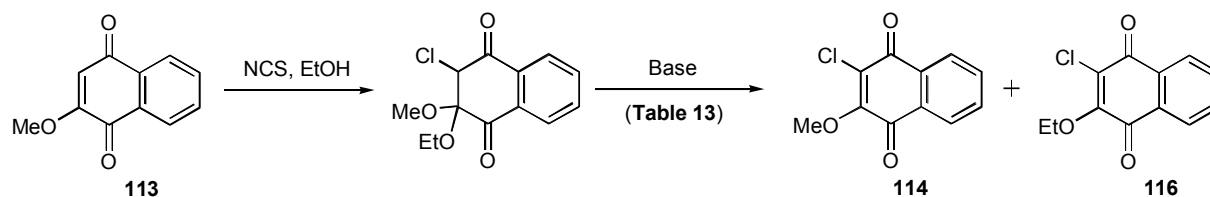
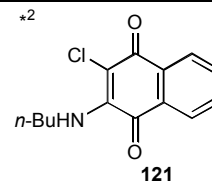
Table 13

Entry	Base	Total Yields	Selectivity (114 : 116)
1	pyridine	no reaction	—
2	DBU	79%	1 : 2
3	Et ₃ N	74%	1 : 6
4	piperidine	82%	1 : 3
5	2,6-lutidine	no reaction	—
6	imidazole	71%	1 : 2.4
7	LiHMDS	56%	1 : 5
8	<i>i</i> -Pr ₂ NH	68%	1 : 12
9	Et ₂ NH	77%	1 : 6
10	MeNH ₂	71% ^{*1}	—
11	<i>n</i> -BuNH ₂	80% ^{*2}	—
12	DMAP	67%	1:1

*1



*2



3. 結論

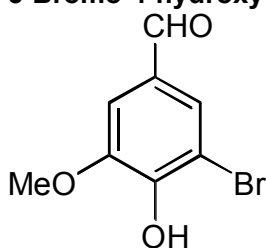
Cdc25A 阻害剤 (1) の合成法とその中間体を利用して合成したナフトキノンに対し、鍵段階となる塩素化反応を行った後、パラジウム試薬を用いたピラン環の閉環反応を行い chloroquinocin ((±) -74) の合成を達成した。また、本研究で用いた塩素原子導入法は、溶媒や試薬などの反応条件を変えるだけで多種多様なハロゲン化合物へと変換することが可能な優れた手法である。キノン骨格に対してハロゲン原子を導入する類似の反応は過去に報告されているものの、天然物合成へと応用し、詳細な条件検討を行った報告はない。そのため本反応は、今後も誘導体合成や類似の天然物合成への利用のみならず、新規骨格構築への展開も期待できる有用な方法であると考えられる。

第三部 **Experimental**

1. Experimental of Cdc25A inhibitors

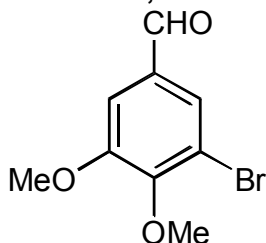
IR spectra were recorded on a JASCO Model A-202 spectrophotometer. ^1H NMR and ^{13}C NMR spectra were obtained on JEOL JNM EX-270 and JEOL JNM GX-400 spectrometers in deuterated solvents using tetramethylsilane as an internal standard. High-resolution mass spectra were obtained on a Hitachi M-80 B GC-MS spectrometer operating at the ionization energy of 70 eV. Melting points were measured on a Yanaco MP-S3 and uncorrected. Silica gel column chromatography was carried out using Kanto Chemical silica 60N (spherical, neutral, 63-210 μm). HPLC was carried out using JASCO TRI ROTAR-V HPLC PUMP and JASCO UNIDEC-100-V UV Spectrometer. Preparative and analytical Thin-layer chromatography (TLC) were carried out on a silica gel plates (Kieselgel 60 F254, E. Merck AG, Germany). Reaction was monitored by UV (254nm) light and/or stained with 5 % phosphomolybdic acid in ethanol as developing agents, followed in the latter case by heating on an electric plate. The work-up procedure described in experimentals constituted: Drying with anhydrous Na_2SO_4 and removal of solvents under reduced pressure.

5-Bromo-4-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde (7).



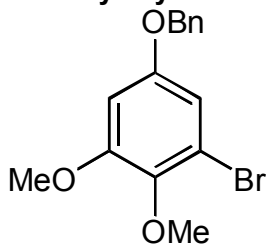
A mixture of vanillin (100 g, 0.66 mol) and bromine (34 ml, 0.66 mmol) in AcOH (500 ml) was stirred at room temperature for 2.5 h. The reaction mixture was quenched by the addition of H_2O at 0 $^\circ\text{C}$ and filtered on a paper, and washed with H_2O . The filtrate and washings were concentrated *in vacuo*. Purification by recrystallization from MeOH gave **7** (122 g, 80%) as a pale yellow plate: IR (disk) 3291, 1675, 1590, and 1424 cm^{-1} ; δ_{H} (270 MHz, CDCl_3) 4.00 (s, 3H), 6.47 (s, 1H), 7.37 (d, 1H, $J = 1.7$ Hz), 7.65 (d, 1H, $J = 1.7$ Hz), and 9.80 (s, 1H); δ_{C} (67.80 MHz, CDCl_3) 56.6, 107.8, 108.0, 129.9, 130.0, 148.5, 148.7, and 189.5. HRMS calcd for $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrO}_3$ ($[\text{M}]^+$) m/z 229.9578, found 229.9571.

5-Bromo-3,4-dimethoxybenzaldehyde (8).



To a solution of **7** (15.9 g, 69 mmol) in DMF (150 ml) were added K_2CO_3 (19.0 g, 140 mmol) and MeI (8.6 ml, 140 mmol) at 0 °C. After being stirred at room temperature for 13 h, the reaction was quenched by the addition of saturated *aq.* NH_4Cl at 0 °C, and two layers were separated. The aqueous layer was extracted with hexane-ethyl acetate (1/1), and combined organic layers were washed with brine and worked up. Recrystallization from ether gave **8** (16.0 g, 95%) as a colorless needle: IR (disk) 1692, 1565, and 1487 cm^{-1} ; δ_H (270 MHz, $CDCl_3$) 3.94 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 7.39 (d, 1H, $J = 1.7$ Hz), 7.66 (d, 1H, $J = 1.7$ Hz), and 9.85 (s, 1H); δ_C (67.80 MHz, $CDCl_3$) 56.3, 60.9, 109.9, 117.8, 128.7, 132.9, 154.0, 154.1, and 189.6. HRMS calcd for $C_9H_9BrO_3$ ($[M]^+$) m/z 243.9735, found 243.9754.

5-Benzyloxy-1-bromo-2,3-dimethoxybenzene (9).

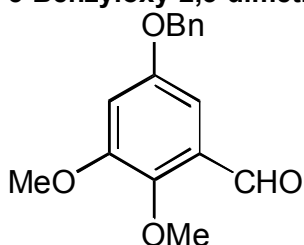


To a solution of **8** (20.2 g, 82 mmol) in CH_2Cl_2 (300 ml) was added *m*CPBA (30.0 g, 0.17 mol) at 0 °C. After being stirred at room temperature for 11 h, the reaction was quenched by the addition of saturated *aq.* $Na_2S_2O_3$ at 0 °C. The aqueous layer was washed with $CHCl_3$, and combined organic layers were washed with saturated *aq.* $NaHCO_3$ and brine, and evaporated *in vacuo*. The crude oil was used directly for the next reaction without further purification.

To a solution of the crude product in DMF (200 ml) were added K_2CO_3 (24.7 g, 0.18 mol) and BnBr (10.0 ml, 84 mmol) at 0 °C. After being stirred at room temperature for 10 h, the reaction was quenched by the addition of saturated *aq.* NH_4Cl at 0 °C, and two layers were separated. The aqueous layer was extracted with hexane-ethyl acetate (1/1), and combined organic layers were washed with brine and worked up. Purification by silica gel chromatography

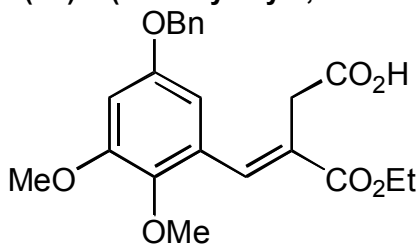
(hexane-ethyl acetate=30:1 to 5:1) afforded **9** (18.3 g, 69% from **8**) as a colorless oil: IR (film) 1599, 1571, and 1490 cm^{-1} ; δ_{H} (270 MHz, CDCl_3) 3.80 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.99 (s, 2H), 6.53 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 6.73 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), and 7.36-7.42 (complex, 5H); δ_{C} (67.80 MHz, CDCl_3) 56.0, 60.7, 70.6, 100.6, 108.7, 117.3, 127.5, 128.1, 128.5, 136.2, 140.7, 153.9, and 155.4. HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrO}_3$ ($[\text{M}]^+$) m/z 322.0204, found 322.0200.

5-Benzyloxy-2,3-dimethoxybenzaldehyde (6).



To a solution of **9** (21.8 g, 67 mmol) in THF (600 ml) were added *n*-BuLi (75 ml of a 2.67 M solution in hexane, 200 mmol) and DMF (100 ml, 1.3 mol) at -78 °C all at once. After being stirred at the same temperature for 10 min, the reaction was quenched by the addition of saturated *aq.* NH_4Cl . The aqueous layer was washed with ethyl acetate, and combined organic layers were washed with brine and evaporated *in vacuo*. Purification by silica gel chromatography (hexane-ethyl acetate=3:1) afforded **6** (16.0 g, 87%) as a yellow oil: IR (film) 1658, 1602, and 1490 cm^{-1} ; δ_{H} (270 MHz, CDCl_3) 3.88 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 5.05 (s, 2H), 6.83 (d, 1H, $J=2.9$ Hz), 6.95 (d, 1H, $J=2.9$ Hz), 7.33-7.46 (complex, 5H), and 10.4 (s, 1H); δ_{C} (67.80 MHz, CDCl_3) 56.0, 62.8, 70.4, 100.1, 107.7, 127.6, 128.1, 128.5, 129.3, 136.2, 147.7, 153.8, 155.2, and 189.6. HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_4$ ($[\text{M}]^+$) m/z 272.1047, found 272.1056.

(3E)-4-(5-Benzyloxy-2,3-dimethoxyphenyl)-3-ethoxycarbonylbut-3-enoic acid (10).

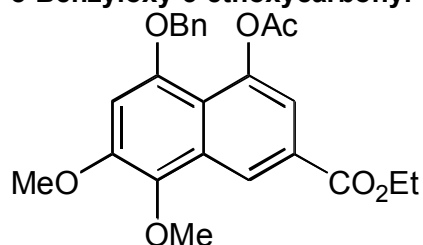


To a solution of **6** (20.3 g, 60 mmol) in THF (70 ml) was slowly added NaH (2.55 g, 60% dispersion in oil, 64 mmol) at 0 °C. After being stirred at room temperature for 2 h, a solution of 2-diethoxyphosphono-*t*-butylethylsuccinate (8.19 g, 30 mmol) in THF (25 ml) was added at 0 °C.

The cooling bath was removed and stirring was continued for further 3 h. The reaction was quenched by the addition of saturated *aq.* NH₄Cl at 0 °C. The aqueous layer was washed with ethyl acetate, and combined organic layers were washed with brine and evaporated. The crude oil was used directly for the next reaction without further purification.

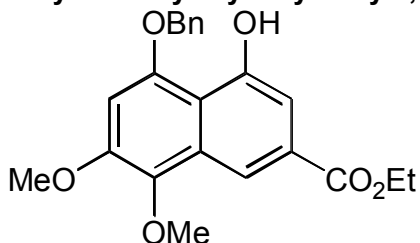
To a solution of the crude product in ether (20 ml) were added water (20 ml) and trifluoroacetic acid (60 ml) at 0 °C. After being stirred at room temperature for 4.5 h, the mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane-ethyl acetate=2:1) to give **10** (9.31 g, 77% from **6**) as an oil: IR (film) 1710, 1591, and 1485 cm⁻¹; δ_H (270 MHz, CDCl₃) 1.35 (t, 3H, *J*= 7.2 Hz), 3.46 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.31 (q, 2H, *J*= 7.2 Hz), 5.04 (s, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.32-7.43 (complex, 5H), and 7.97 (s, 1H); δ_C (67.80 MHz, CDCl₃) 14.2, 34.1, 55.8, 61.3, 61.4, 70.3, 72.3, 102.2, 104.7, 126.6, 127.2, 127.9, 128.5, 128.7, 136.5, 138.4, 141.5, 153.4, 154.8, 167.1, and 176.6. HRMS calcd for C₂₂H₂₄O₇ ([M]⁺) *m/z* 400.1520, found 400.1518.

8-Benzyloxy-3-ethoxycarbonyl-5,6-dimethoxynaphthyl acetate (11).



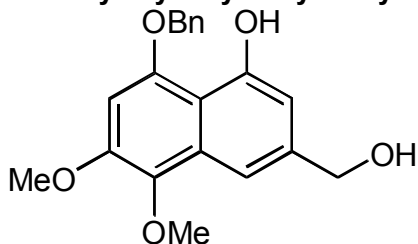
A mixture of **10** (10.0 g, 25 mmol) and KOAc (2.50 g, 25 mmol) in acetic anhydride (190 ml) was heated at refluxing temperature. After being stirred for 30 min, the mixture was cooled to room temperature and concentrated *in vacuo*. The residue was diluted with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated *aq.* NaHCO₃ and brine, and dried over anhydrous Na₂SO₄. Concentration followed by recrystallization from hexane/ethyl acetate afforded **11** (9.81 g, 92%) as a pale yellow crystal: mp 156-157 °C ; IR (disk) 1757, 1714, and 1604 cm⁻¹; δ_H (270 MHz, CDCl₃) 1.42 (t, 3H, *J*= 7.2 Hz), 1.66 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.42 (q, 2H, *J*= 7.2 Hz), 5.10 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.39-7.51 (complex, 6H), and 8.73 (s, 1H); δ_C (67.80 MHz, CDCl₃) 14.4, 20.3, 57.0, 61.2, 61.5, 71.7, 100.2, 116.6, 116.8, 122.5, 128.3, 128.5, 128.7, 128.8, 131.0, 135.7, 137.8, 146.7, 148.7, 151.1, 165.7, and 170.0. HRMS calcd for C₂₄H₂₄O₇ ([M]⁺) *m/z* 424.1519, found 424.1512.

Ethyl 5-benzyloxy-4-hydroxy-7,8-dimethoxynaphthalene-2-carboxylate (12).



To a suspension of **11** (3.76 g, 8.9 mmol) in EtOH (80 ml) was added K_2CO_3 (12.7 g, 92 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 18 h. After the solvent was removed *in vacuo*, the residue was poured into water, and extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with brine and evaporated *in vacuo*. Purification by silica gel chromatography (hexane-ethyl acetate=3:1) afforded **12** (2.92 g, 86%) as a yellow plate: mp 115-116 °C (hexane/ethyl acetate); IR (disk) 3395, 2977, 2945, 2848, 1698, and 1613 cm^{-1} ; δ_H (270 MHz, $CDCl_3$) 1.42 (t, 3H, $J=7.3$ Hz), 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.41 (q, 2H, $J=7.3$ Hz), 5.26 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.43-7.50 (complex, 5H), 8.30 (s, 1H), and 9.29 (s, 1H); δ_C (67.80 MHz, $CDCl_3$) 14.4, 57.2, 61.1, 61.3, 72.3, 98.7, 107.9, 112.9, 115.0, 127.9, 128.9, 129.0, 129.8, 130.9, 134.6, 138.1, 138.6, 143.0, 148.2, 151.6, 154.6, 166.5, and 183.6. HRMS calcd for $C_{22}H_{22}O_6$ ($[M]^+$) m/z 382.1416, found 382.1435.

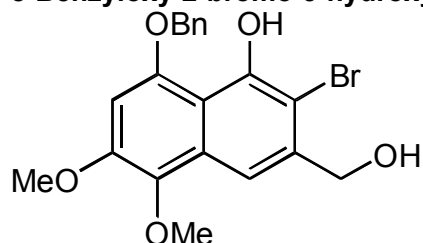
8-Benzyloxy-3-hydroxymethyl-5,6-dimethoxynaphthol (13).



To a solution of **12** (3.41 g, 8.9 mmol) in THF (50 ml) was carefully added $LiAlH_4$ (0.82 g, 22 mmol) at 0 °C. After being stirred at room temperature for 30 min, the reaction was quenched with saturated aq. NH_4Cl at 0 °C, and two layers were separated. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate, and combined organic layers were washed with brine and worked up. Recrystallization from hexane/ethyl acetate afforded **13** (2.79 g, 92%) as a yellow crystal: mp 131-132 °C; IR (disk) 3386, 2941, 2844, 1635, and 1616 cm^{-1} ; δ_H (270 MHz, $CDCl_3$) 3.89 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.74 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.39-7.50 (complex, 6H), and 9.25 (s, 1H); δ_C (67.80 MHz, $CDCl_3$) 57.1, 61.0, 65.5, 72.1, 72.3, 96.5, 107.4, 109.6, 110.6, 127.9,

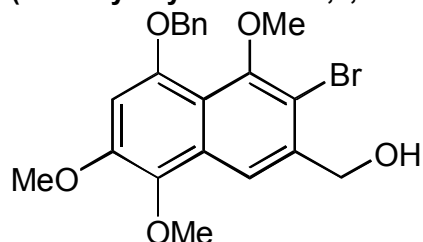
128.8, 129.0, 131.5, 134.9, 137.6, 137.7, 141.1, 148.0, 151.8, and 154.7. HRMS calcd for $C_{20}H_{20}O_5$ ($[M]^+$) m/z 340.1311, found 340.1305.

8-Benzyloxy-2-bromo-3-hydroxymethyl-5,6-dimethoxynaphthol (14).



To a solution of **13** (2.42 g, 7.1 mmol) in THF (50 ml) was slowly added Pyr-HBr₃ (2.52 g, 7.9 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at the same temperature for 1 h. A solution of saturated aq. Na₂S₂O₃ was slowly added, and the resulting mixture was partitioned between water and ethyl acetate. The combined organic layers were washed with saturated aq. Na₂S₂O₃ and brine and worked up. The residue was recrystallized from hexane/ethyl acetate to give **14** (2.60 g, 87%) as a brown needle: mp 165 °C dec.; IR (disk) 3504, 3354, 3056, 2972, 2940, 2881, 2360, and 1612 cm⁻¹; δ_H (270 MHz, CDCl₃) 2.25 (br, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.85 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 7.44-7.47 (complex, 5H), 7.65 (s, 1H), and 9.99 (s, 1H); δ_C (67.80 MHz, DMSO-d₆) 56.7, 56.9, 60.4, 63.1, 63.8, 71.4, 97.7, 99.6, 101.4, 109.5, 128.3, 128.5, 128.7, 128.9, 135.5, 136.0, 140.1, 148.2, 149.7, and 150.1. HRMS calcd for $C_{20}H_{19}BrO_5$ ($[M]^+$) m/z 418.0416, found 418.0363.

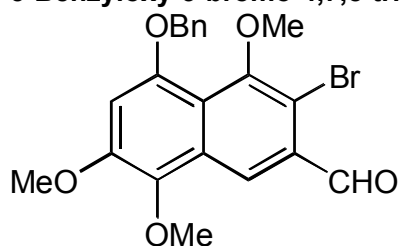
(5-Benzyloxy-3-bromo-4,7,8-trimethoxy-2-naphthyl)methan-1-ol (15).



To a solution of **14** (810 mg, 1.9 mmol) in DMF (10 ml) were added K₂CO₃ (1.62 g, 12 mmol) and MeI (0.36 ml, 5.8 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 3 h, and poured into water, and extracted with hexane-ethyl acetate (1/1). The combined extracts were washed with saturated aq. Na₂S₂O₃ and brine, and dried over anhydrous Na₂SO₄. Concentration and purification by silica gel chromatography (chloroform-ethyl acetate=3:1)

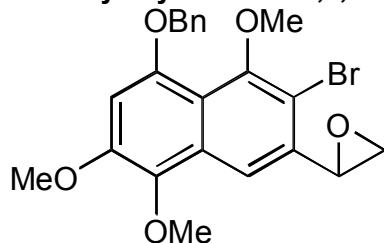
afforded **15** (742 mg, 88%) as a colorless crystal: δ_{H} (270 MHz, CDCl_3) 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.77 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.34 (d, 1H, $J=7.0$ Hz), 7.41 (t, 2H, $J=6.8$ Hz), 7.56 (s, 1H), and 7.60 (complex, 2H).

5-Benzyloxy-3-bromo-4,7,8-trimethoxynaphthalene-2-carbaldehyde (5).



To a solution of **15** (894 mg, 2.1 mmol) in CH_2Cl_2 (5 ml) and DMSO (4 ml) were added triethylamine (1.7 ml, 12 mmol) and $\text{SO}_3\cdot\text{Pyr}$ (1.01 g, 6.3 mmol) at 0 °C. After being stirred at room temperature for 25 min, the reaction was quenched with 1 M HCl at 0 °C, and two layers were separated. The aqueous layer was extracted with chloroform, and combined organic layers were washed with brine and worked up. The residue was purified by silica gel chromatography (chloroform) to afford **5** (840 mg, 94%) as a yellow crystal: IR (disk) 2943, 2848, 1687, 1612, and 1577 cm^{-1} ; δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 3.80 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.20 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.38 (d, 1H, $J=7.2$ Hz), 7.43 (t, 2H, $J=7.2$ Hz), 7.56 (d, 2H, $J=7.2$ Hz), 8.50 (s, 1H), and 10.50 (s, 1H); δ_{C} (100.40 MHz, CDCl_3) 56.9, 61.5, 61.9, 62.0, 62.1, 72.8, 100.5, 103.3, 113.8, 119.6, 121.4, 127.7, 128.1, 128.6, 129.9, 131.5, 136.3, 138.9, 149.0, 151.0, 154.1, and 192.2. HRMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{BrO}_5$ ($[\text{M}]^+$) m/z 430.0416, found 430.0345.

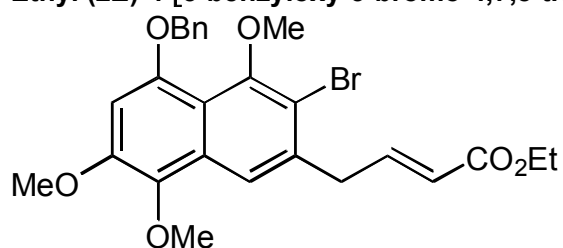
8-Benzyloxy-2-bromo-1,5,6-trimethoxy-3-(oxiran-2-yl)naphthalene (16).



DMSO (5 ml) was added to NaH (161 mg, 60% dispersion in oil, 4.0 mmol) placed in a two necked, round-bottomed flask at room temperature. After being stirred for 2 h, the mixture was diluted with THF (20 ml). A solution of trimethylsulfonium iodide (787 mg, 3.9 mmol) in DMSO (8 ml) was slowly added at 0 °C, and the reaction mixture was stirred below 5 °C. After 15

min, a solution of **5** (314 mg, 0.76 mmol) in THF (15 ml) was added at 0 °C over 10 min. After being stirred for 20 min, a solution of saturated *aq.* NH₄Cl was slowly added, and the resulting mixture was partitioned between water and ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine and worked up. Purification by silica gel chromatography (hexane-ethyl acetate=3:1) afforded **16** (302 mg, 93%) as a pale yellow needle: mp 133-134 °C (hexane/ethyl acetate); IR (disk) 2931, 2858, 1612, 1593, and 1574 cm⁻¹; δ_H (400 MHz, CDCl₃) 2.72 (dd, 1H, *J*= 2.8, 6.0 Hz), 3.25 (dd, 1H, *J*= 4.0, 6.0 Hz), 3.78 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.26 (dd, 1H, *J*= 2.8, 4.0 Hz), 5.18 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 7.37 (d, 1H, *J*= 7.2 Hz), 7.43 (t, 2H, *J*= 7.2 Hz), 7.56 (d, 2H, *J*= 7.2 Hz), and 7.79 (s, 1H); δ_C (100.40 MHz, CDCl₃) 51.1, 52.9, 56.9, 61.2, 61.9, 72.6, 100.4, 100.5, 113.5, 114.4, 116.7, 127.7, 128.0, 128.5, 130.8, 136.1, 136.6, 137.3, 143.9, 148.6, 151.1, and 153.2. HRMS calcd for C₂₂H₂₁BrO₅ ([M]⁺) *m/z* 444.0572, found 444.0568.

Ethyl (2*E*)-4-[5-benzyloxy-3-bromo-4,7,8-trimethoxy(2-naphthyl)]but-2-enoate (17).

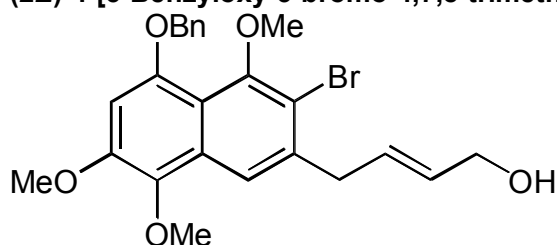


ZnBr₂ (338 mg, 1.5 mmol) in PhH (15 ml) was refluxed. After 25 min, a solution of **16** (210 mg, 0.47 mmol) in PhH (5 ml) was added to the mixture at the same temperature. After being stirred for 20 min, the reaction was poured into water, and extracted with ethyl acetate. The combined extracts were washed with water and brine, and worked up. The crude oil was used directly for the next reaction without further purification.

To a solution of triethylphosphonoacetate (0.30 ml, 1.5 mmol) in THF (10 ml) was added NaH (66.7 mg, 60% dispersion in oil, 1.7 mmol) at 0 °C. After 1.5 h, a solution of the above mixture in THF (5 ml) was added at -78 °C. After 1 h, the reaction was quenched by the addition of saturated *aq.* NH₄Cl at 0 °C and two layers were separated. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate, and combined organic layers were washed with brine and worked up. Purification by silica gel chromatography (hexane-ethyl acetate=1:1) afforded **17** (205 mg, 84% from **16**) as a pale yellow oil: IR (film) 2937, 2846, 1716, 1614, 1591, and 1573 cm⁻¹; δ_H (270 MHz, CDCl₃) 1.27 (t, 3H, *J*= 7.0 Hz), 3.77 (s, 3H), 3.82 (d, 2H, *J*= 6.2 Hz), 3.90 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.18

(q, 2H, $J = 7.0$ Hz), 5.18 (s, 2H), 5.81 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 7.18 (dt, 1H, $J = 6.2, 16.0$ Hz), 7.36 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.42 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 7.56 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), and 7.74 (s, 1H); δ_c (67.80 MHz, CDCl_3) 14.3, 39.5, 56.8, 60.2, 61.1, 61.8, 72.5, 100.1, 116.1, 116.3, 118.4, 122.7, 127.6, 127.9, 128.4, 130.3, 130.5, 136.4, 136.5, 136.7, 140.1, 145.7, 148.4, 151.0, 153.7, and 166.2. HRMS calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{BrO}_6$ ($[\text{M}]^+$) m/z 514.0991, found 514.0966.

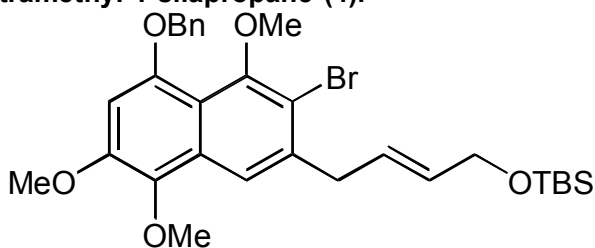
(2E)-4-[5-Benzyloxy-3-bromo-4,7,8-trimethoxy(2-naphthyl)]but-2-en-1-ol (18).



To a solution of **17** (147 mg, 0.29 mmol) in THF (3 ml) was added DIBAL (1.5 ml of a 1.0 M solution in toluene, 1.5 mmol) at -78 °C. After being stirred for 35 min, a solution of 4 M HCl was slowly added, and the resulting mixture was partitioned between water and ethyl acetate. The combined organic layers were washed with saturated aq. NaHCO_3 and brine, then worked up. Purification by silica gel chromatography (hexane-ethyl acetate=1:1) afforded **18** (125 mg, 93%) as a pale yellow plate: mp 104-105 °C (hexane/ethyl acetate); IR (disk) 3521, 2902, 2860, 1614, 1589, and 1574 cm^{-1} ; δ_H (270 MHz, CDCl_3) 1.82 (brs, 1H), 3.66 (d, 2H, $J = 6.2$ Hz), 3.77 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.13 (q, 2H, $J = 5.4$ Hz), 5.17 (s, 2H), 5.75 (dt, 1H, $J = 5.4, 16.0$ Hz), 5.95 (dt, 1H, $J = 6.2, 16.0$ Hz), 6.74 (s, 1H), 7.37 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.42 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 7.56 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), and 7.73 (s, 1H); δ_c (67.80 MHz, CDCl_3) 39.6, 56.8, 61.1, 61.7, 63.4, 63.5, 72.5, 99.8, 115.8, 116.6, 117.7, 127.6, 127.8, 128.3, 129.5, 129.6, 130.5, 131.0, 131.1, 136.7, 138.5, 148.2, 151.0, and 153.3. HRMS calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{BrO}_5$ ($[\text{M}]^+$) m/z 472.0885, found 472.0893.

1-{(2E)-4-[5-Benzyloxy-3-bromo-4,7,8-trimethoxy(2-naphthyl)]but-2-enyloxy}-

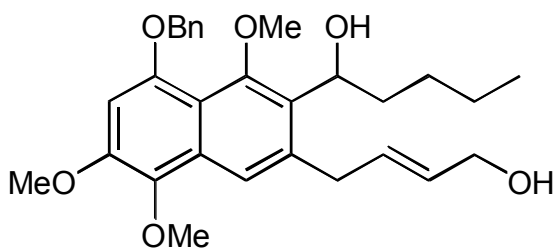
1,1,2,2-tetramethyl-1-silapropane (4).



To a solution of **18** (125 mg, 0.26 mmol) in DMF (3 ml) were added imidazole (180 mg, 2.6 mmol) and TBDMSCl (215 mg, 1.4 mmol) at 0 °C. After being stirred at the same temperature for 15 min, the reaction was poured into water, and extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous Na₂SO₄. Concentration followed by purification by silica gel chromatography (hexane-ethyl acetate=3:1) afforded **4** (149 mg, 96%) as a yellow oil: IR (film) 2931, 2894, 2854, 1614, 1591, and 1576 cm⁻¹; δ_H (400 MHz, CDCl₃) 0.07 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 3.65 (d, 2H, *J*= 6.8 Hz), 3.76 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.19 (q, 2H, *J*= 5.2 Hz), 5.18 (s, 2H), 5.67 (dt, 1H, *J*= 5.2, 15.0 Hz), 5.93 (dt, 1H, *J*= 6.8, 15.0 Hz), 6.74 (s, 1H), 7.36 (d, 1H, *J*= 7.2 Hz), 7.42 (t, 2H, *J*= 7.2 Hz), 7.56 (d, 2H, *J*= 7.2 Hz), and 7.73 (s, 1H); δ_C (100.40 MHz, CDCl₃) -5.0, 18.5, 25.7, 26.0, 39.6, 56.9, 61.3, 61.7, 63.7, 72.6, 99.9, 115.9, 116.8, 117.7, 127.6, 127.7, 127.9, 128.5, 130.6, 131.6, 135.3, 136.8, 137.0, 139.0, 148.2, and 151.1. HRMS calcd for C₃₀H₃₉BrO₅Si ([M]⁺) *m/z* 586.1750, found 586.1758.

(2E)-4-[5-Benzyloxy-3-hydroxypentyl-4,7,8-trimethoxy(2-naphthyl)]but-2-en-1-ol

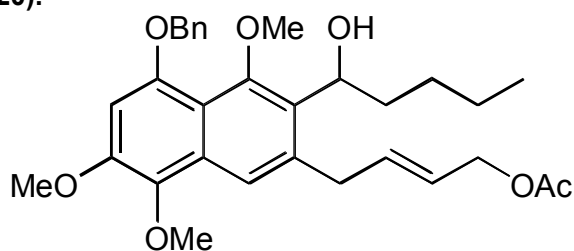
(3).



To a solution of **4** (125 mg, 0.21 mmol) in THF (3 ml) were added *n*-BuLi (0.66 ml of a 1.59 M solution in hexane, 1.0 mmol) and *n*-valeraldehyde (0.67 ml, 6.3 mmol) at -78 °C all at once. The reaction was quenched with saturated aq. NaHCO₃ and two layers were separated. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate, and combined organic layers were washed with brine, and worked up to afford a crude benzyl alcohol which was used directly in the next step.

To a solution of the crude product in THF (5 ml) was added TBAF (2.1 ml of a 1.0 M solution in THF, 2.1 mmol) at 0 °C. The cooling bath was removed and stirring was continued for 2 h. The reaction was quenched by the addition of water at 0 °C and two layers were separated. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate, and combined organic layers were washed with brine and worked up. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane-ethyl acetate=1:1) to give **3** (95.3 mg, 93% from **4**) as a yellow oil: IR (film) 3408, 2933, 2858, 1620, and 1574 cm^{-1} ; δ_{H} (270 MHz, CDCl_3) 0.92 (t, 3H, J = 6.2 Hz), 1.37-1.39 (complex, 2H), 1.63-1.80 (complex, 2H), 1.92-2.04 (complex, 2H), 3.57 (d, 2H, J = 5.4 Hz), 3.80 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.09 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 4.99 (m, 1H), 5.11 (d, 1H, J = 11.0 Hz), 5.19 (d, 1H, J = 11.0 Hz), 5.64 (dt, 1H, J = 5.6, 15.0 Hz), 5.91 (dt, 1H, J = 5.4, 15.0 Hz), 6.73 (s, 1H), 7.36 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.41 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 7.53 (d, 2H, J = 7.2 Hz), and 7.65 (s, 1H); δ_{C} (67.80 MHz, CDCl_3) 14.2, 22.8, 29.2, 36.6, 39.0, 50.3, 56.9, 61.1, 63.4, 64.0, 71.1, 72.9, 100.3, 113.7, 115.1, 118.2, 127.4, 127.8, 128.4, 130.7, 131.0, 131.2, 136.8, 136.9, 137.0, 147.9, 151.1, 154.8, and 163.6. HRMS calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{O}_6$ ($[\text{M}]^+$) m/z 480.2512, found 480.2493.

(2E)-4-[5-Benzyloxy-3-hydroxypentyl-4,7,8-trimethoxy(2-naphthyl)]but-2-enyl acetate (20).

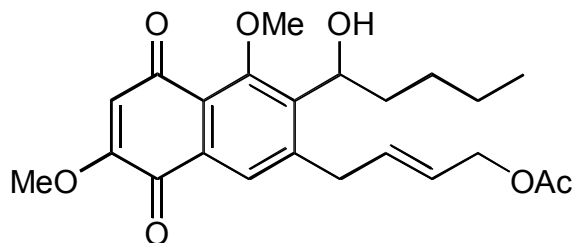


To a solution of **3** (377 mg, 0.78 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml) was added pyridine (0.13 ml, 1.6 mmol) and acetic anhydride (66 μl , 0.70 mmol) at 0 °C. After being stirred at room temperature for 2.5 days, the reaction mixture was evaporated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane-ethyl acetate=3:1) to afford **20** (313 mg, 76%) as a yellow oil: IR (film) 3480, 2933, 2857, 1739, 1620, and 1573 cm^{-1} ; δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 0.93 (t, 3H, J = 6.8 Hz), 1.34-1.44 (complex, 4H), 1.63-1.83 (complex, 2H), 2.04 (s, 3H), 3.62 (d, 2H, J = 6.4 Hz), 3.80 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.55 (d, 2H, J = 6.4 Hz), 5.01 (m, 1H), 5.12 (d, 1H, J = 11.0 Hz), 5.19 (d, 1H, J = 11.0 Hz), 5.61 (dt, 1H, J = 6.4, 15.0 Hz), 6.01 (dt, 1H, J = 6.0, 15.0 Hz), 6.74 (s, 1H), 7.36 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.42 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 7.53 (d, 2H, J = 7.2 Hz), and 7.66 (s, 1H); δ_{C}

(100.40 MHz, CDCl₃) 14.2, 21.0, 22.7, 29.2, 36.4, 38.9, 56.9, 61.0, 63.9, 64.8, 70.9, 72.8, 100.2, 115.0, 118.3, 125.4, 127.4, 127.8, 128.2, 128.4, 130.9, 131.2, 134.2, 136.6, 136.8, 137.0, 147.9, 151.1, 154.8, and 170.6. HRMS calcd for C₃₁H₃₈O₇ ([M+H]⁺) *m/z* 522.2618, found 523.2718.

(2E)-4-[3-Hydroxypentyl-4,7-dimethoxy-5,8-dioxo(2-naphthyl)]but-2-enyl acetate

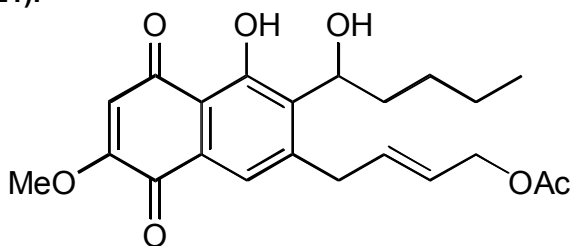
(2).



To a solution of **20** (82.8 mg, 0.16 mmol) in CH₂Cl₂ (5 ml) was added a suspension of DDQ (109 mg, 0.48 mmol) in *t*-BuOH (2 ml) and water (2 ml) at 0 °C. After being stirred for 10 min, a solution of saturated *aq.* NaHCO₃ was added, and the mixture was partitioned between water and chloroform. The combined organic extracts were washed with water and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by prepared TLC (25 cm × 25 cm × 0.5 mm, ethyl acetate) afforded **2** (57.3 mg, 87%) as a yellow oil: IR (film) 3502, 2935, 1737, 1683, 1648, and 1619 cm⁻¹; δ_H (400 MHz, CDCl₃) 0.90 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz), 1.28-1.37 (complex, 4H), 1.57-1.68 (complex, 2H), 2.03 (s, 3H), 3.56 (d, 2H, *J* = 6.4 Hz), 3.85 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.51 (d, 2H, *J* = 6.0 Hz), 4.94 (m, 1H), 5.58 (dt, 1H, *J* = 6.4, 15.0 Hz), 5.88 (dt, 1H, *J* = 6.0, 15.0 Hz), 6.06 (s, 1H), and 7.74 (s, 1H); δ_C (100.40 MHz, CDCl₃) 14.1, 20.9, 22.6, 28.8, 36.3, 37.7, 56.3, 63.4, 64.4, 70.5, 111.7, 125.1, 126.6, 126.8, 127.4, 128.4, 131.7, 132.1, 144.3, 158.7, 170.6, 179.6, and 183.7. HRMS calcd for C₂₃H₂₈O₇ ([M]⁺) *m/z* 416.1835, found 416.1883.

(2E)-4-[4-Hydroxy-3-hydroxypentyl-7-methoxy-5,8-dioxo(2-naphthyl)]but-2-enyl

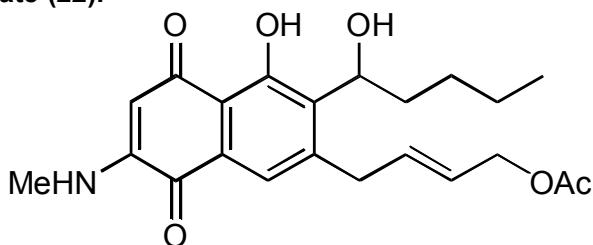
acetate (21).



To a solution of BBr_3 (0.05 ml of a 1.0 M solution in CH_2Cl_2 , 0.05 mmol) in CH_2Cl_2 (2 ml) was added a solution of **2** (15.0 mg, 36 μmol) in CH_2Cl_2 (1.5 ml) at -78°C . After being stirred for 3 min, the reaction mixture was poured into water, and partitioned between water and chloroform. The combined organic layers were washed with brine, and worked up. Purification by prepared TLC (25 cm \times 25 cm \times 0.5 mm, hexane-ethyl acetate=1:1) to afford **21** (5.6 mg, 39%) as a yellow oil and **2** (4.1 mg, 27%): IR (film) 3534, 2956, 1739, 1683, and 1625 cm^{-1} ; δ_{H} (270 MHz, CDCl_3) 0.90 (t, 3H, J = 6.8 Hz), 1.33-1.42 (complex, 4H), 1.50-1.76 (complex, 2H), 2.05 (s, 3H), 3.50 (d, 2H, J = 5.8 Hz), 3.92 (s, 3H), 4.52 (d, 2H, J = 6.2 Hz), 4.86 (m, 1H), 5.59 (dt, 1H, J = 5.8, 15.0 Hz), 5.87 (dt, 1H, J = 6.2, 15.0 Hz), 6.07 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), and 13.11 (s, 1H); δ_{C} (67.80 MHz, CDCl_3) 14.1, 21.0, 22.7, 28.6, 36.3, 36.4, 49.2, 49.3, 56.7, 64.4, 70.6, 109.3, 121.7, 126.8, 129.0, 131.6, 138.4, 144.4, 159.5, 161.0, 190.7, and 206.5. HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_7$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z 402.1679, found 403.1732.

(2E)-4-[4-Hydroxy-3-hydroxypentyl-7-methylamino-5,8-dioxo(2-naphthyl)]but-2-

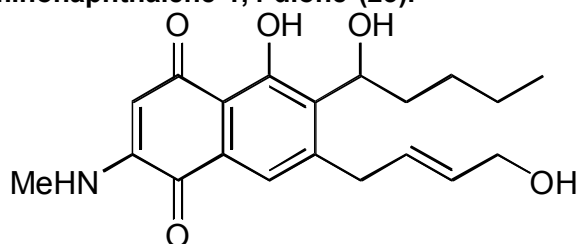
enyl acetate (22).



To a solution of **21** (7.4 mg, 18 μmol) in THF (2 ml) was added methylamine (50 μl , 40 wt% in MeOH, 0.70 mmol) at 0°C . After being stirred for 30 min, the solvents were removed *in vacuo*. The residue was purified by prepared TLC (25 cm \times 25 cm \times 0.5 mm, hexane-ethyl acetate=1:2) to afford **22** (7.3 mg, 99%) as a red oil: IR (film) 3357, 2956, 1737, and 1616 cm^{-1} ; δ_{H} (270 MHz, CDCl_3) 0.90 (t, 3H, J = 6.8 Hz), 1.25-1.43 (complex, 4H), 1.54-1.76 (complex, 2H), 2.05

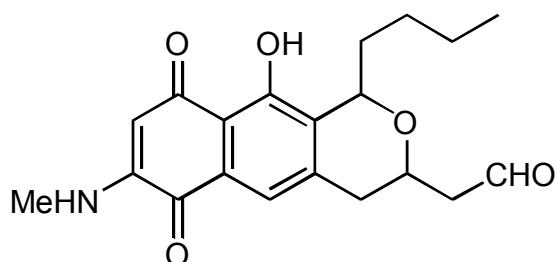
(s, 3H), 2.94 (d, 3H, $J = 5.4$ Hz), 3.46 (d, 2H, $J = 6.2$ Hz), 4.53 (d, 2H, $J = 5.9$ Hz), 4.82 (m, 1H), 5.58-5.64 (m, 2H), 5.87 (dt, 1H, $J = 6.2, 15.0$ Hz), 6.17 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), and 14.09 (s, 1H); δ_c (67.80 MHz, CDCl_3) 14.2, 21.0, 22.7, 28.6, 29.3, 36.2, 36.3, 49.2, 64.5, 70.9, 99.2, 121.0, 126.5, 128.4, 131.9, 139.1, 142.3, 149.6, 159.7, 170.6, 180.4, and 188.8. HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_6$ ($[\text{M}]^+$) m/z 401.1838, found 401.1815.

7-((2E)-4-Hydroxybut-2-enyl)-5-hydroxy-6-hydroxypentyl-2-methylaminonaphthalene-1,4-dione (23).



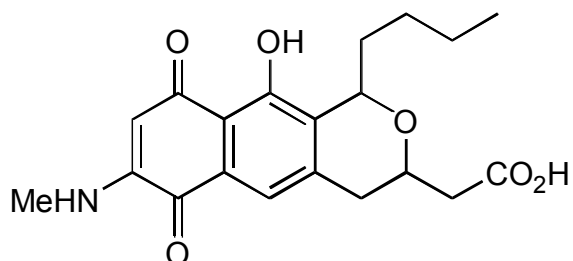
To a solution of **22** (12.9 mg, 32 μmol) in MeOH (2 ml) was added K_2CO_3 (21.3 mg, 0.15 mmol) at 0 $^\circ\text{C}$. After being stirred at room temperature for 12 h, the reaction mixture was poured into water and partitioned between water and ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, and worked up. Purification by preparated TLC (25 cm \times 25 cm \times 0.5 mm, hexane-ethyl acetate=3:1) afforded **23** (10.6 mg, 92%) as a red oil: IR (film) 3357, 2929, and 1614 cm^{-1} ; δ_H (270 MHz, CDCl_3) 0.90 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz), 1.25-1.39 (complex, 4H), 1.49-1.78 (complex, 2H), 2.94 (d, 3H, $J = 5.4$ Hz), 3.43 (complex, 2H), 4.11 (d, 2H, $J = 5.2$ Hz), 4.84 (m, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.65 (dt, 1H, $J = 5.2, 15.0$ Hz), 5.81 (dt, 1H, $J = 5.9, 15.0$ Hz), 6.17 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), and 14.07 (s, 1H); δ_c (67.80 MHz, CDCl_3) 14.2, 21.5, 22.7, 28.6, 29.3, 36.2, 36.3, 49.3, 49.4, 63.2, 70.9, 99.2, 121.0, 128.6, 131.8, 139.0, 149.6, 159.7, 188.8, and 208.0. HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z 359.1733, found 360.1800.

2-[(1*R,3*R**)-1-Butyl-10-hydroxy-7-methylamino-6,9-dioxobenzo[2,1-g]isochroman-3-yl]acetic acid (**25**).**



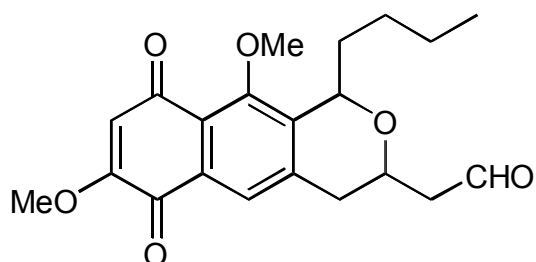
A mixture of **23** (23.2 mg, 64 μ mol) and MnO_2 (223 mg, 2.6 mmol) in CH_2Cl_2 (5 ml) was heated to 40 $^\circ\text{C}$. After 2 h, precipitates were filtered through a Celite pad, and washed with MeOH, and the filtrate and washings were concentrated *in vacuo*. The residue was purified by prepared TLC (25 cm \times 25 cm \times 0.5 mm, ethyl acetate) to afford **25** (16.7 mg, 72%) as a red oil: δ_{H} (270 MHz, CDCl_3) 0.91-1.05 (complex, 3H), 1.44-2.38 (complex, 10H), 3.62 (m, 1H), 5.18 (m, 1H), 5.37 (complex, 2H), 7.37 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), and 14.52 (s, 1H).

2-[(1*R,3*R**)-1-Butyl-10-hydroxy-7-methylamino-6,9-dioxobenzo[2,1-g]isochroman-3-yl]acetic acid (**1**).**



To a solution of **25** (9.3 mg, 26 μ mol) in acetone (1 ml) was added Jones reagent (excess amount) at -25°C . After being stirred at the same temperature for 2.5 h, *i*-PrOH (5 ml) was added and the cooling bath was removed. Brine was added, and extracted with ethyl acetate. The combined extracts were dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by prepared TLC (25 cm \times 25 cm \times 0.5 mm, chloroform-methanol=5:1) afforded **1** (5.3 mg, 55%) as a red oil: δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 0.86 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.25-2.23 (complex, 5H), 2.67-2.89 (complex, 3H), 2.97 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz), 3.96 (s, 3H), 5.00 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), and 14.08 (s, 1H).

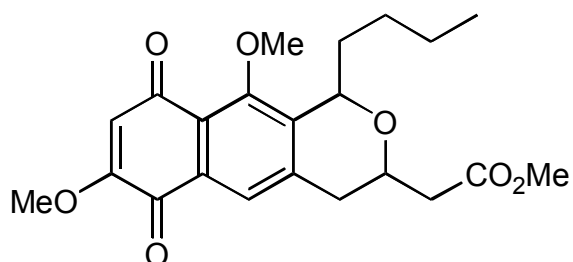
(1*R,3*R**)-1-Butyl-7,10-dimethoxy-3-(2-oxoethyl)benzo[2,1-*g*]isochromane-6,9-dione (28).**



To a solution of **3** (120 mg, 0.25 mmol) in CH₂Cl₂ (1 ml) was added a suspension of DDQ (171 mg, 0.75 mmol) in *t*-BuOH (1 ml) and water (1 ml) at 0 °C. After being stirred for 15 min, a solution of saturated *aq.* NaHCO₃ was added, and the resulting mixture was partitioned between water and ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo* to afford a crude naphthoquinone **26**, which was used directly in the next step.

A mixture of the crude **26** and MnO₂ (872 mg, 10 mmol) in CH₂Cl₂ (5 ml) was heated to 40 °C. After 3.5 h, precipitates were filtered through a Celite pad and washed with CHCl₃/MeOH, and the filtrate and washings were concentrated *in vacuo*. The residue was passed through a silica gel chromatography (hexane-ethyl acetate=1:1), and the eluent was concentrated *in vacuo*. Purification by prepared TLC (25 cm × 25 cm × 0.5 mm, hexane-ethyl acetate=1/1) afforded **28** (58.7 mg, 63% from **3**) as a red oil: δ_H (400 MHz, CDCl₃) 0.86 (t, 3H, *J*= 6.8 Hz), 1.18-1.58 (complex, 4H), 1.88-2.13 (complex, 2H), 2.65-2.86 (complex, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.08 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 5.01 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), and 9.87 (s, 1H).

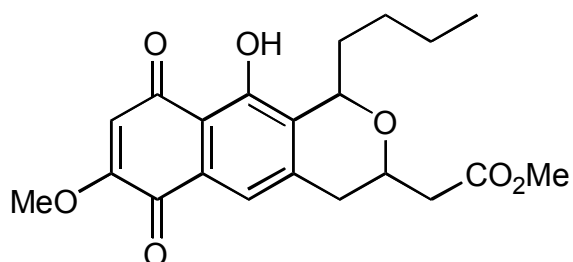
Methyl 2-((1*R,3*R**)-1-butyl-7,10-dimethoxy-6,9-dioxobenzo[2,1-*g*]isochroman-3-yl)acetate (29).**



A mixture of the **28** (58.7 mg, 0.16 mmol) and PDC (1.19 g, 3.2 mmol) in DMF (5 ml) was stirred at room temperature for 21 h. The reaction was poured into water, and extracted with ethyl acetate. The combined extracts were washed with water, dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo* to afford a crude carboxylic acid, which was used directly in the next step.

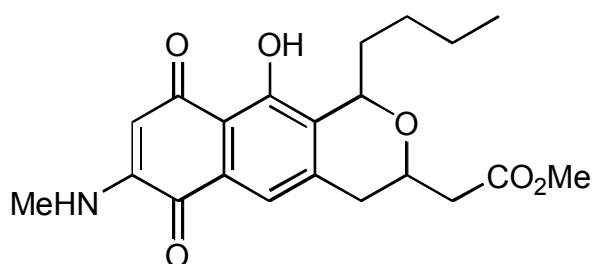
To a solution of the crude product in MeOH (3 ml) was added TMSCHN₂ (0.80 ml of a 2.0 M solution in hexane, 1.6 mmol) at room temperature. After being stirred for 2 h, the reaction was concentrated *in vacuo* and purified by prepared TLC (25 cm × 25 cm × 0.5 mm, hexane-ethyl acetate=1:1) to afford **29** (30.7 mg, 48% from **28**) as a yellow oil: IR (film) 2954, 2859, 1739, 1683, 1648, 1619, and 1589 cm⁻¹; δ_H (400 MHz, CDCl₃) 0.82 (t, 3H, *J*= 6.8 Hz), 1.13-1.52 (complex, 4H), 1.67-1.84 (m, 1H), 2.02-2.08 (m, 1H), 2.56-2.81 (complex, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.91-3.97 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), and 7.68 (s, 1H); δ_C (100.40 MHz, CDCl₃) 14.1, 22.6, 27.2, 32.4, 35.7, 40.5, 51.8, 56.2, 61.7, 63.1, 69.4, 74.7, 111.7, 123.6, 140.8, 142.4, 156.3, 157.3, 158.7, 171.2, 179.9, and 183.9. HRMS calcd for C₂₂H₂₆O₇ ([M]⁺) *m/z* 402.1679, found 402.1663.

Methyl 2-((1*R,3*R**)-1-butyl-10-hydroxy-7-methoxy-6,9-dioxobenzo[2,1-g]isochroman-3-yl)acetate (30).**



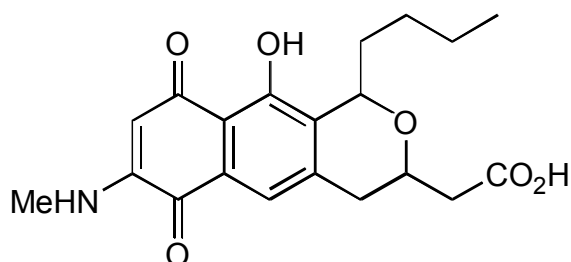
To a solution of **29** (4.7 mg, 12 μ mol) in CH_2Cl_2 (1 ml) was added BBr_3 (0.10 ml of a 1.0 M solution in CH_2Cl_2 , 0.10 mmol) at -78°C . After being stirred for 20 min, the reaction mixture was poured into water and partitioned between water and CHCl_3 . The combined organic layers were washed with brine, and worked up. Purification by prepared TLC (25 cm \times 25 cm \times 0.5 mm, hexane-ethyl acetate=1:1) afforded **30** (1.8 mg, 41%) as a yellow oil: δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 0.92 (t, 3H, J = 6.8 Hz), 1.25-1.58 (complex, 4H), 1.74-1.76 (m, 1H), 1.92-1.98 (m, 1H), 2.58-2.78 (complex, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.91-3.97 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), and 12.6 (s, 1H).

Methyl 2-((1*R,3*R**)-1-butyl-10-hydroxy-7-methylamino-6,9-dioxobenzo[2,1-g]isochroman-3-yl)acetate (31).**



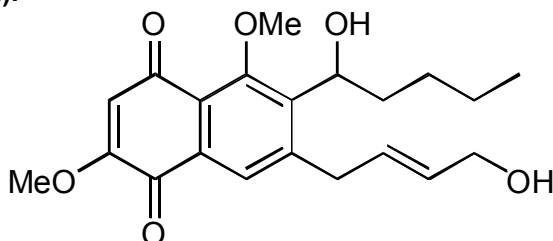
To a solution of **30** (3.9 mg, 10 μ mol) in THF (1 ml) was added methylamine (20 μ l, 40 wt% in MeOH, 0.28 mmol) at 0°C . After being stirred for 30 min, the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by prepared TLC (25 cm \times 25 cm \times 0.5 mm, hexane-ethyl acetate=1:1) to afford **31** (3.4 mg, 87%) as a red amorphous powder: δ_{H} (270 MHz, $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$) 0.82 (t, 3H, J = 6.8 Hz), 1.18-1.82 (complex, 5H), 2.16 (m, 1H), 2.47-2.93 (complex, 4H), 2.86 (d, 3H, J = 5.4 Hz), 3.55 (s, 3H), 3.83 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 5.43 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.17 (m, 1H), and 13.8 (s, 1H). HRMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_6$ ($[\text{M}]^+$) m/z 387.1682, found 387.1658.

2-[(1*R,3*R**)-1-Butyl-10-hydroxy-7-methylamino-6,9-dioxobenzo[2,1-g]isochroman-3-yl]acetic acid (**1**).**



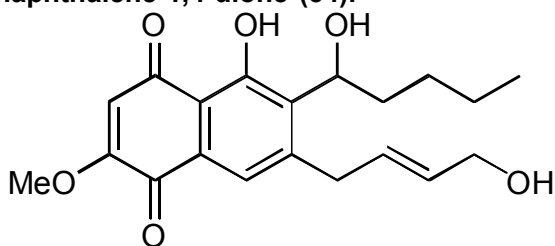
To a solution of **31** (1.3 mg, 3.4 μmol) in MeOH (1 ml) was added a solution of KOH (1 mg, 17 μmol) in H₂O (0.3 ml) at 0 °C. After 24 h, a solution of 1M HCl was slowly added, and the reaction mixture was partitioned between water and CHCl₃. The combined organic layers were worked up to afford **1** (1.9 mg, quant.).

7-((*E*)-4-Hydroxybut-2-enyl)-6-(hydroxypentyl)-2,5-dimethoxynaphthalene-1,4-dione (32**).**



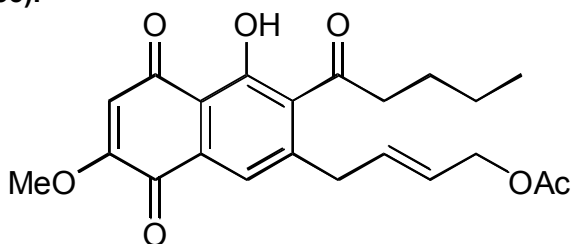
To a solution of **3** (3.2 mg, 6.7 μmol) in CH₂Cl₂ (1 ml) was added a suspension of DDQ (30.8 mg, 0.14 mmol) in *t*-BuOH (0.3 ml) and water (0.5 ml) at 0 °C. After being stirred for 20 min, a solution of saturated aq. NaHCO₃ was added, and the resulting mixture was partitioned between water and chloroform. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by prepared TLC (25 cm \times 25 cm \times 0.5 mm, ethyl acetate) afforded **32** (1.6 mg, 64%) as a yellow crystal: δ_{H} (270 MHz, CDCl₃) 0.88 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz), 1.31-2.06 (complex, 10H), 3.53 (d, 2H, *J* = 6.0 Hz), 3.87 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.11 (d, 2H, *J* = 4.3 Hz), 4.94 (m, 1H), 5.64 (m, 1H), 5.82 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), and 7.75 (s, 1H).

7-((2E)-4-Hydroxybut-2-enyl)-5-hydroxy-6-(hydroxypentyl)-2-methoxynaphthalene-1,4-dione (34).



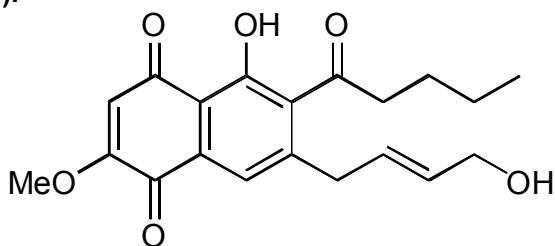
To a solution of **33** (3.2 mg, 8.0 μmol) in MeOH (1 ml) was added K_2CO_3 (14.1 mg, 0.10 mmol) at 0 °C. After being stirred at room temperature for 1 h, the reaction mixture was poured into water and partitioned between water and ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, and worked up. Purification by prepared TLC (25 cm \times 25 cm \times 0.5 mm, ethyl acetate) afforded **34** (2.0 mg, 69%) as a yellow oil: δ_{H} (270 MHz, CDCl_3) 0.91 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.40 (complex, 4H), 1.70 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 3.49 (d, 2H, J = 5.1 Hz), 3.92 (s, 3H), 4.12 (complex, 2H), 4.89 (m, 1H), 5.66 (dt, 1H, J = 4.0, 15.0 Hz), 5.83 (dt, 1H, J = 6.8, 15.0 Hz), 6.08 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), and 13.1 (s, 1H).

(2E)-4-(4-Hydroxy-7-methoxy-5,8-dioxo-3-pentanoyl(2-naphthyl))but-2-enyl acetate (35).



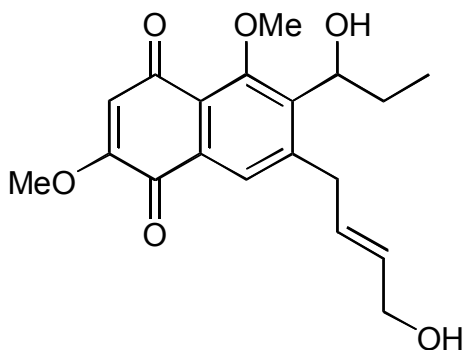
To a solution of **33** (2.6 mg, 6.5 μmol) in THF-DMSO (=9/1, 1 ml) was added IBX (20.6 mg, 74 μmol) at 0 °C. After being stirred at room temperature for 1.5 h, the reaction mixture was filtered through a Celite pad and washed with hexane-ethyl acetate (=3/1), and the filtrate and washings were concentrated *in vacuo*. The residue was purified by prepared TLC (25 cm \times 25 cm \times 0.5 mm, hexane-ethyl acetate=1:1) to afford **35** (2.7 mg, quant.) as a yellow oil: δ_{H} (270 MHz, CDCl_3) 0.94 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.37 (complex, 2H), 1.68 (complex, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.86 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 3.36 (d, 2H, J = 6.2 Hz), 3.93 (s, 3H), 4.52 (d, 2H, J = 6.2 Hz), 5.62 (dt, 1H, J = 5.9, 15.0 Hz), 5.81 (dt, 1H, J = 5.9, 15.0 Hz), 6.11 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), and 12.5 (s, 1H).

7-((2E)-4-Hydroxybut-2-enyl)-5-hydroxy-2-methoxy-6-pentanoylnaphthalene-1,4-dione (36).



To a solution of **35** (2.7 mg, 6.8 μmol) in MeOH (1 ml) was added K_2CO_3 (11.3 mg, 82 μmol) at 0 °C. After being stirred at room temperature for 35 min, the reaction mixture was poured into water and partitioned between water and ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, and worked up. Purification by prepared TLC (25 cm \times 25 cm \times 0.5 mm, hexane-ethyl acetate=1:1) gave **36** (2.3 mg, 96%) as a yellow oil: δ_{H} (270 MHz, CDCl_3) 0.94 (t, 3H, $J=7.3$ Hz), 1.34 (complex, 2H), 1.67 (complex, 2H), 2.87 (t, 2H, $J=7.3$ Hz), 3.35 (d, 2H, $J=5.4$ Hz), 3.93 (s, 3H), 4.20 (complex, 2H), 5.64-5.83 (complex, 2H), 6.11 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), and 12.5 (s, 1H).

7-((2E)-4-Hydroxybut-2-enyl)-6-(hydroxypropyl)-2,5-dimethoxynaphthalene-1,4-dione (37).



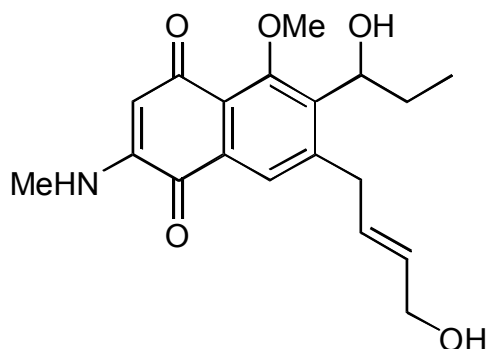
To a solution of **4** (93.9 mg, 0.16 mmol) in THF (5 ml) were added *n*-BuLi (0.50 ml of a 1.59 M solution in hexane, 0.80 mmol) and propionaldehyde (0.23 ml, 3.2 mmol) at -78 °C all at once. The reaction was quenched with saturated aq. NaHCO_3 and two layers were separated. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate, and combined organic layers were washed with brine, and worked up to afford a crude benzyl alcohol which was used directly in the next step.

To a solution of the crude product in CH_2Cl_2 (2 ml) was added a suspension of DDQ

(120 mg, 0.53 mmol) in *t*-BuOH (0.3 ml) and water (1 ml) at 0 °C. After being stirred for 40 min, a solution of saturated *aq.* NaHCO₃ was added, and the mixture was partitioned between water and chloroform. The combined organic extracts were washed with water and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude oil was used directly for the next reaction without further purification.

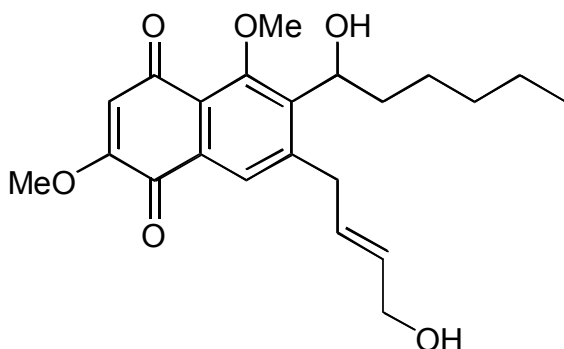
To a solution of the crude product in THF (3 ml) was added a mixture of TBAF (0.53 ml of a 1.0 M solution in THF, 0.53 mmol) and AcOH (33 μ l, 0.58 mmol) at 0 °C. The cooling bath was removed and stirring was continued for 11 h. The reaction was quenched by the addition of water at 0 °C and two layers were separated. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate, and combined organic layers were washed with saturated *aq.* NaHCO₃ and brine, and worked up. The residue was purified by prepared TLC (25 cm \times 25 cm \times 0.5 mm, ethyl acetate) to give **37** (13.1 mg, 24% from **4**) as a yellow oil: δ_{H} (270 MHz, CDCl₃) 1.05 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz), 1.72-2.04 (complex, 4H), 3.55 (d, 2H, *J* = 5.4 Hz), 3.90 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.12 (d, 2H, *J* = 5.4 Hz), 4.87 (m, 1H), 5.66 (m, 1H), 5.83 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), and 7.76 (s, 1H).

7-((2*E*)-4-Hydroxybut-2-enyl)-6-(hydroxypropyl)-5-methoxy-2-(methylamino)naphthalene-1,4-dione (38**).**



To a solution of **37** (7.7 mg, 22 μ mol) in THF (1.5 ml) was added methylamine (50 μ l, 40 wt% in MeOH, 0.52 mmol) at 0 °C. After being stirred for 21 h, the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by prepared TLC (25 cm \times 25 cm \times 0.5 mm, ethyl acetate) to afford **38** (4.7 mg, 61%) as a red oil: δ_{H} (270 MHz, CDCl₃) 1.03 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz), 1.70-2.01 (complex, 2H), 2.90 (d, 3H, *J* = 5.4 Hz), 3.47-3.53 (complex, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.13 (complex, 2H), 4.83 (m, 1H), 5.59-5.89 (complex, 3H), and 7.68 (s, 1H).

7-((2E)-4-Hydroxybut-2-enyl)-6-(hydroxyhexyl)-2,5-dimethoxynaphthalene-1,4-dione (39).

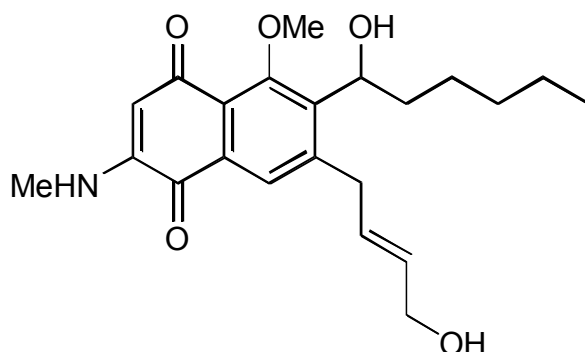


To a solution of **4** (93.5 mg, 0.16 mmol) in THF (3 ml) were added *n*-BuLi (0.50 ml of a 1.59 M solution in hexane, 0.80 mmol) and *n*-hexyl aldehyde (0.60 ml, 5.0 mmol) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ all at once. The reaction was quenched with saturated *aq.* NaHCO_3 and two layers were separated. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate, and combined organic layers were washed with brine, and worked up to afford a crude benzyl alcohol which was used directly in the next step.

To a solution of the crude product in CH_2Cl_2 (3 ml) was added a suspension of DDQ (112 mg, 0.49 mmol) in *t*-BuOH (0.5 ml) and water (0.5 ml) at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. After being stirred for 30 min, a solution of saturated *aq.* NaHCO_3 was added, and the mixture was partitioned between water and chloroform. The combined organic extracts were washed with water and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude oil was used directly for the next reaction without further purification.

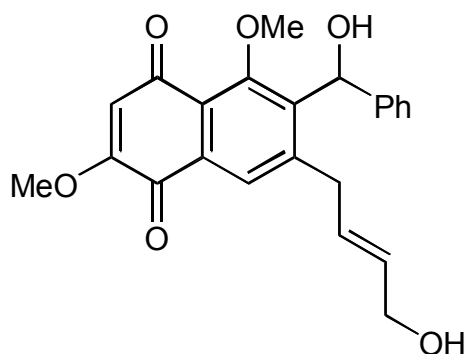
To a solution of the crude product in THF (3 ml) was added a mixture of TBAF (0.53 ml of a 1.0 M solution in THF, 0.53 mmol) and AcOH (33 μl , 0.58 mmol) at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. The cooling bath was removed and stirring was continued for 15 h. The reaction was quenched by the addition of water at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ and two layers were separated. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate, and combined organic layers were washed with brine and worked up. The residue was purified by prepared TLC (25 cm \times 25 cm \times 0.5 mm, ethyl acetate) to give **39** (29.0 mg, 47% from **4**) as a yellow oil: δ_{H} (270 MHz, CDCl_3) 0.88 (t, 3H, $J = 7.2\text{ Hz}$), 1.31-2.06 (complex, 10H), 3.53 (d, 2H, $J = 6.0\text{ Hz}$), 3.87 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.11 (d, 2H, $J = 4.3\text{ Hz}$), 4.94 (m, 1H), 5.64 (m, 1H), 5.82 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), and 7.75 (s, 1H).

7-((*E*)-4-Hydroxybut-2-enyl)-6-(hydroxyhexyl)-5-methoxy-2-(methylamino)naphthalene-1,4-dione (40**).**



To a solution of **39** (7.8 mg, 20 μ mol) in THF (1 ml) was added methylamine (30 μ l, 40 wt% in MeOH, 0.83 mmol) at 0 °C. After being stirred for 10 h, the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by prepared TLC (25 cm \times 25 cm \times 0.5 mm, ethyl acetate) to afford **40** (4.2 mg, 54%) as a red oil: δ_{H} (270 MHz, CDCl_3) 0.90 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.26-1.96 (complex, 10H), 2.90 (d, 3H, J = 5.4 Hz), 3.51 (d, 2H, J = 5.4 Hz), 3.96 (s, 3H), 4.13 (d, 2H, J = 4.2 Hz), 4.91 (m, 1H), 5.63-5.89 (complex, 3H), and 7.69 (s, 1H).

6-(Hydroxybenzyl)-7-((*E*)-4-hydroxybut-2-enyl)-2,5-dimethoxynaphthalene-1,4-dione (41**).**

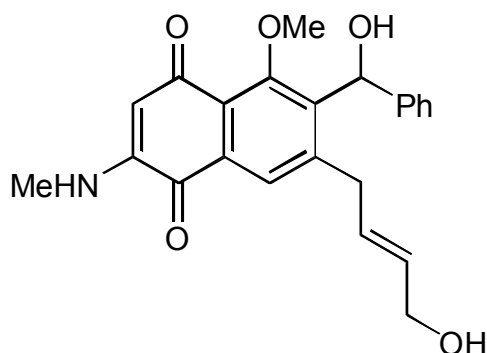


To a solution of **4** (92.4 mg, 0.16 mmol) in THF (2 ml) were added *n*-BuLi (0.60 ml of a 1.59 M solution in hexane, 0.95 mmol) and benzaldehyde (0.60 ml, 5.9 mmol) at -78 °C all at once. After 10 min, the reaction was quenched with saturated *aq.* NaHCO_3 and two layers were separated. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate, and combined organic layers were washed with brine, and worked up to afford a crude benzyl alcohol which was used directly in the next step.

To a solution of the crude product in CH_2Cl_2 (4 ml) was added a suspension of DDQ (94.9 mg, 0.42 mmol) in *t*-BuOH (0.5 ml) and water (1 ml) at 0 °C. After being stirred for 35 min, a solution of saturated aq. NaHCO_3 was added, and the mixture was partitioned between water and chloroform. The combined organic extracts were washed with water and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude oil was used directly for the next reaction without further purification.

To a solution of the crude product in THF (2 ml) was added a mixture of TBAF (0.53 ml of a 1.0 M solution in THF, 0.53 mmol) and AcOH (33 μl , 0.58 mmol) at 0 °C. The cooling bath was removed and stirring was continued for 2 h. The reaction was quenched by the addition of water at 0 °C and two layers were separated. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate, and combined organic layers were washed with brine and worked up. The residue was purified by prepared TLC (25 cm \times 25 cm \times 0.5 mm, hexane-ethyl acetate=1:3) to give **41** (14.9 mg, 18% from **4**) as a yellow oil: δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 3.22 (s, 3H), 3.59 (d, 2H, $J= 4.1$ Hz), 3.87 (s, 3H), 4.04-4.10 (complex, 3H), 5.63 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 6.13 (d, 1H, $J= 6.2$ Hz), 7.22-7.34 (complex, 5H), and 7.86 (s, 1H).

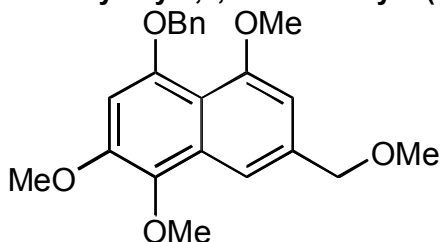
6-(Hydroxybenzyl)-7-((2E)-4-hydroxybut-2-enyl)-5-methoxy-2-(methylamino)naphthalene-1,4-dione (42**).**



To a solution of **41** (8.1 mg, 21 μmol) in THF (1.5 ml) was added methylamine (50 μl , 40 wt% in MeOH, 0.52 mmol) at 0 °C. After being stirred for 12 h, the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by prepared TLC (25 cm \times 25 cm \times 0.5 mm, ethyl acetate) to afford **42** (4.7 mg, 58%) as a red oil: δ_{H} (270 MHz, CDCl_3) 1.62 (complex, 2H), 2.90 (d, 3H, $J= 5.4$ Hz), 3.23 (s, 3H), 3.59 (d, 2H, $J= 6.0$ Hz), 5.61-6.13 (complex, 4H), 7.21-7.35 (complex, 5H), and 7.84 (s,

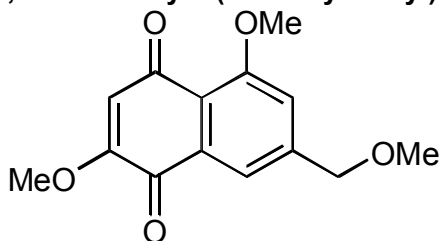
1H).

4-Benzyloxy-1,2,5-trimethoxy-7-(methoxymethyl)naphthalene (43).



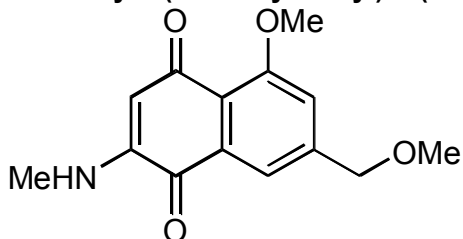
To a solution of **13** (159 mg, 0.47 mmol) in DMF (3 ml) were added NaH (121 mg, 60% dispersion in oil, 3.0 mmol) and MeI (0.18 ml, 2.9 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 1.5 h, and poured into water, and extracted ethyl acetate. The combined extracts were washed with saturated aq. Na₂S₂O₃ and brine, and dried over anhydrous Na₂SO₄. Concentration and purification by silica gel chromatography (hexane-ethyl acetate=5:1 to 1:1) afforded **43** (111 mg, 65%) as a colorless needle: δ_{H} (270 MHz, CDCl₃) 3.45 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 3.97 (s, 3H), 4.60 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.35 (d, 1H, $J=7.0$ Hz), 7.40 (t, 2H, $J=7.6$ Hz), 7.59 (d, 2H, $J=7.6$ Hz), 7.65 (s, 1H).

2,5-Dimethoxy-7-(methoxymethyl)naphthalene-1,4-dione (44).



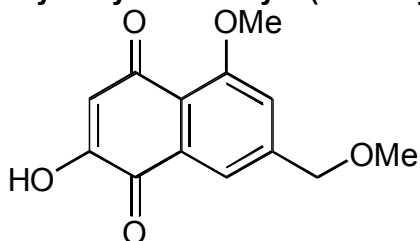
To a solution of **43** (78.4 mg, 0.21 mmol) in CH₂Cl₂ (2 ml) was added a suspension of DDQ (135 mg, 0.59 mmol) in *t*-BuOH (1 ml) and water (1 ml) at 0 °C. After being stirred for 2 h, a solution of saturated aq. NaHCO₃ was added, and the mixture was partitioned between water and chloroform. The combined organic extracts were washed with water and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and evaporated *in vacuo*. Purification by prepared TLC (25 cm × 25 cm × 0.5 mm, chloroform-ethyl acetate=1:1) afforded **44** (47.1 mg, 84%) as a yellow oil: δ_{H} (270 MHz, CDCl₃) 3.46 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.54 (s, 2H), 6.07 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.69 (s, 1H).

5-Methoxy-7-(methoxymethyl)-2-(methylamino)naphthalene-1,4-dione (45).



To a solution of **44** (3.9 mg, 10 μ mol) in THF (1 ml) was added methylamine (20 μ l, 40 wt% in MeOH, 0.28 mmol) at 0 °C. After being stirred for 30 min, the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by prepared TLC (25 cm \times 25 cm \times 0.5 mm, hexane-ethyl acetate=1:1) to afford **45** (3.4 mg, 87%) as a red oil: δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 2.87 (d, 3H, $J=7.2$ Hz), 3.45 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.53 (s, 2H), 5.37 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), and 7.65 (s, 1H).

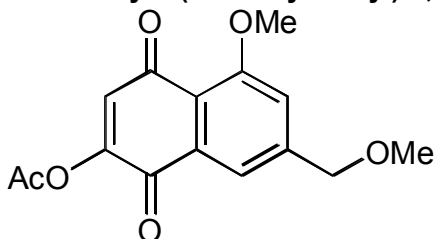
2-Hydroxy-5-methoxy-7-(methoxymethyl)naphthalene-1,4-dione (46).



To a solution of **43** (60.9 mg, 0.17 mmol) in CH_2Cl_2 (1 ml) was added a suspension of DDQ (90.3 mg, 0.40 mmol) in *t*-BuOH (0.5 ml) and water (0.5 ml) at 0 °C. After being stirred for 2 h, a solution of saturated *aq.* NaHCO_3 was added, and the mixture was partitioned between water and chloroform. The combined organic extracts were washed with water and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and evaporated *in vacuo*. The crude oil was used directly for the next reaction without further purification.

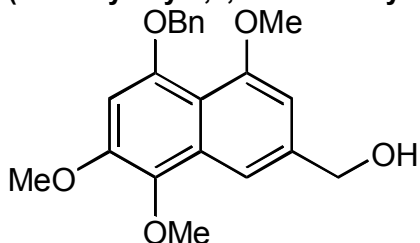
To a solution of the crude product in MeOH (4 ml) was added a 1.0 M solution of NaOH (0.25 ml, 0.25 mmol) at 0 °C. After 2 h, a solution of 1M HCl was slowly added, and the reaction mixture was partitioned between water and ethyl acetate. The combined organic layers were worked up. The residue was purified by prepared TLC (25 cm \times 25 cm \times 0.5 mm, chloroform-methanol=5:1) to give **46** (15.6 mg, 38% from **43**) as a yellow crystal: δ_{H} (270 MHz, CDCl_3) 3.47 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.55 (s, 2H), 6.25 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), and 7.70 (s, 1H).

5-Methoxy-7-(methoxymethyl)-1,4-dioxo-2-naphthyl acetate (47).



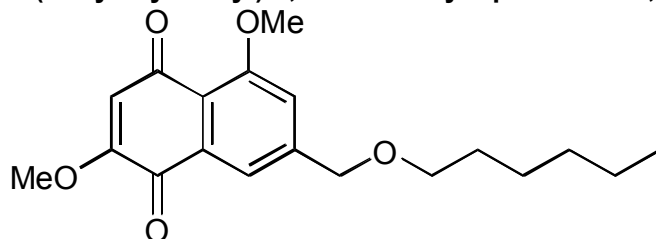
A mixture of **46** (5.4 mg, 22 μ mol) and acetic anhydride (0.50 ml, 5.3 mmol) in pyridine (0.1 ml, 1.2 mmol) was stirred at room temperature for 5 h. The mixture was concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by prepared TLC (25 cm \times 25 cm \times 0.5 mm, chloroform-methanol=10:1) to afford **47** (3.0 mg, 49%) as a yellow oil: δ_{H} (270 MHz, CDCl_3) 2.37 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.56 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), and 7.66 (s, 1H).

(5-Benzyloxy-4,7,8-trimethoxy-2-naphthyl)methan-1-ol (48).



To a solution of **13** (3.05 g, 9.0 mmol) in DMF (40 ml) were added K_2CO_3 (2.02 g, 15 mmol) and MeI (1.0 ml, 16 mmol) at 0 $^\circ\text{C}$. The mixture was stirred at room temperature for 1 h, and poured into water, and extracted with hexane-ethyl acetate (1/1). The combined extracts were washed with saturated *aq.* $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ and brine, and dried over anhydrous Na_2SO_4 . Concentration and purification by silica gel chromatography (hexane-ethyl acetate=1:1) afforded **48** (2.72 g, 86%) as a colorless crystal: δ_{H} (270 MHz, CDCl_3) 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.77 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.34 (d, 1H, $J=7.0$ Hz), 7.41 (t, 2H, $J=6.8$ Hz), 7.56 (s, 1H), and 7.60 (complex, 2H).

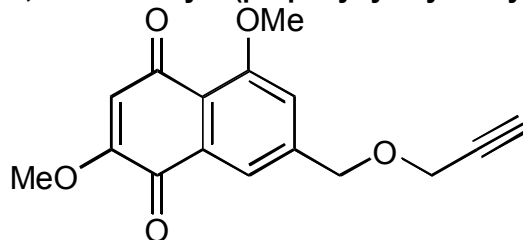
7-(Hexyloxymethyl)-2,5-dimethoxynaphthalene-1,4-dione (49).



To a solution of **48** (8.6 mg, 28 μmol) in DMF (1 ml) were added NaH (15 mg, 60% dispersion in oil, 0.38 mmol), TBAI (111 mg, 0.30 mmol), and 1-bromohexane (40 μl , 0.28 mmol) at 0 $^{\circ}\text{C}$. The mixture was stirred at room temperature for 13 h, and poured into water, and extracted with ethyl acetate. The combined extracts were washed with brine and dried over anhydrous Na_2SO_4 , and concentrated *in vacuo*. The crude oil was used directly for the next reaction without further purification.

To a solution the crude product in CH_2Cl_2 (1 ml) was added a suspension of DDQ (18.0 mg, 79 μmol) in *t*-BuOH (0.3 ml) and water (0.3 ml) at 0 $^{\circ}\text{C}$. After being stirred for 1 h, a solution of saturated *aq.* NaHCO_3 was added, and the mixture was partitioned between water and chloroform. The combined organic extracts were washed with water and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by prepared TLC (25 cm \times 25 cm \times 0.5 mm, chloroform-ethyl acetate=1/1) afforded **49** (1.3 mg, 20%) as a yellow oil: δ_{H} (270 MHz, CDCl_3) 0.89 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.26-1.68 (complex, 6H), 3.53 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 3.86 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.58 (s, 2H), 6.07 (s, 1H), and 7.71 (s, 1H).

2,5-Dimethoxy-7-(prop-2-ynyloxymethyl)naphthalene-1,4-dione (50).

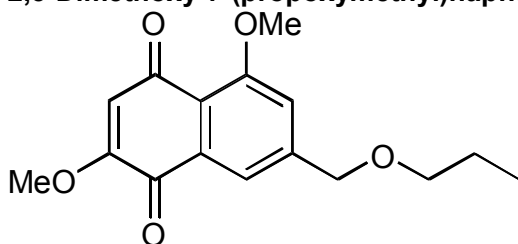


To a solution of **48** (8.4 mg, 24 μmol) in DMF (1 ml) were added NaH (10 mg, 60% dispersion in oil, 0.25 mmol), TBAI (132 mg, 0.36 mmol), and propargyl bromide (70 μl , 0.79 mmol) at 0 $^{\circ}\text{C}$. The mixture was stirred at room temperature for 30 min, and poured into water, and extracted with ethyl acetate. The combined extracts were washed with brine and dried over anhydrous Na_2SO_4 , and concentrated *in vacuo*. The crude oil was used directly for the next

reaction without further purification.

To a solution of the crude product in CH_2Cl_2 (1 ml) was added a suspension of DDQ (19.7 mg, 87 μmol) in *t*-BuOH (0.3 ml) and water (0.3 ml) at 0 °C. After being stirred for 15 min, a solution of saturated *aq.* NaHCO_3 was added, and the mixture was partitioned between water and chloroform. The combined organic extracts were washed with water and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by prepared TLC (25 cm \times 25 cm \times 0.5 mm, chloroform-ethyl acetate=1/1) afforded **50** (3.2 mg, 48%) as a yellow oil: δ_{H} (270 MHz, CDCl_3) 2.51 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.28 (d, 2H, J = 2.5 Hz), 4.70 (m, 2H), 6.08 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), and 7.73 (s, 1H).

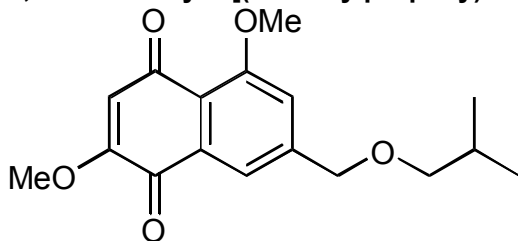
2,5-Dimethoxy-7-(propoxymethyl)naphthalene-1,4-dione (51).



To a solution of **48** (11.3 mg, 32 μmol) in DMF (1 ml) were added NaH (10 mg, 60% dispersion in oil, 0.25 mmol) and *n*-propyl iodide (100 μl , 1.0 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 11 h, and poured into water, and extracted with ethyl acetate. The combined extracts were washed with brine and dried over anhydrous Na_2SO_4 , and concentrated *in vacuo*. The crude oil was used directly for the next reaction without further purification.

To a solution of the crude product in 1,4-dioxane (1 ml) was added water (0.5 ml) and DDQ (15.0 mg, 60 μmol) at 0 °C. After being stirred for 20 min, a solution of saturated *aq.* NaHCO_3 was added, and the mixture was partitioned between water and chloroform. The combined organic extracts were washed with water and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by prepared TLC (25 cm \times 25 cm \times 0.5 mm, hexane-ethyl acetate=1/1) afforded **51** (4.8 mg, 52%) as a yellow oil: δ_{H} (270 MHz, CDCl_3) 0.98 (t, 3H, J = 7.8 Hz), 1.59-1.75 (complex, 2H), 3.50 (t, 2H, J = 6.7 Hz), 3.86 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.59 (s, 2H), 6.07 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), and 7.71 (s, 1H).

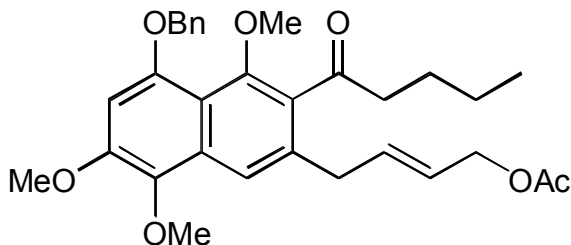
2,5-Dimethoxy-7-[(2-methylpropoxy)methyl]naphthalene-1,4-dione (52).



To a solution of **48** (11.1 mg, 31 μ mol) in DMF (1 ml) were added NaH (10 mg, 60% dispersion in oil, 0.25 mmol), TBAI (122 mg, 0.33 mmol), and *i*-butyl bromide (70 μ l, 0.64 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 18 h, and poured into water, and extracted with ethyl acetate. The combined extracts were washed with brine and dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The crude oil was used directly for the next reaction without further purification.

To a solution of the crude product in CH₂Cl₂ (1 ml) was added a suspension of DDQ (23.0 mg, 0.10 mmol) in *t*-BuOH (0.3 ml) and water (0.3 ml) at 0 °C. After being stirred for 35 min, a solution of saturated aq. NaHCO₃ was added, and the mixture was partitioned between water and chloroform. The combined organic extracts were washed with water and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by prepared TLC (25 cm \times 25 cm \times 0.5 mm, chloroform-ethyl acetate=1/1) afforded **52** (2.4 mg, 29%) as a yellow oil: δ_{H} (270 MHz, CDCl₃) 0.96 (d, 6H, *J*= 6.8 Hz), 1.93 (m, 1H), 3.29 (d, 2H, *J*= 6.8 Hz), 3.83 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.59 (s, 2H), 6.07 (s, 1H), and 7.37 (d, 2H, *J*= 4.8 Hz).

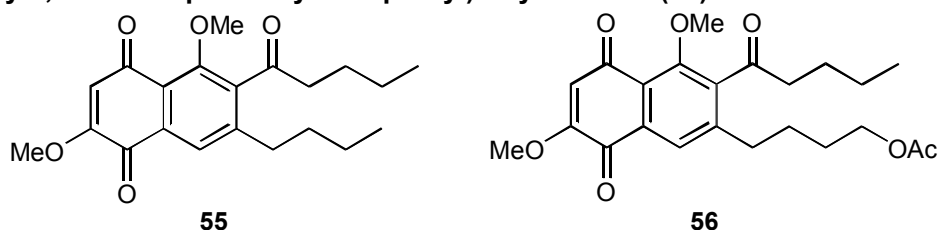
(2E)-4-[5-Benzyloxy-4,7,8-trimethoxy-3-pentanoyl(2-naphthyl)]but-2-enyl acetate (53).



To a solution of **20** (29.1 mg, 56 μ mol) in THF-DMSO (9/1) was added IBX (78.8 mg, 0.28 mmol) at 0 °C. After being stirred at room temperature for 4 h, the reaction mixture was filtered through a Celite pad and washed with chloroform, and the filtrate and washings were concentrated *in vacuo*. The residue was purified by prepared TLC (25 cm \times 25 cm \times 0.5 mm,

hexane-ethyl acetate=1/1) to afford **53** (26.4 mg, 91%) as a yellow oil: δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 0.95 (t, 3H, $J=7.2$ Hz), 1.35-1.45 (complex, 2H), 1.65-1.73 (complex, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.89 (t, 2H, $J=7.6$ Hz), 3.43 (d, 2H, $J=7.2$ Hz), 3.65 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.53 (d, 2H, $J=6.0$ Hz), 5.21 (s, 2H), 5.60 (m, 1H), 5.92 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.34-7.68 (complex, 5H), and 7.72 (s, 1H).

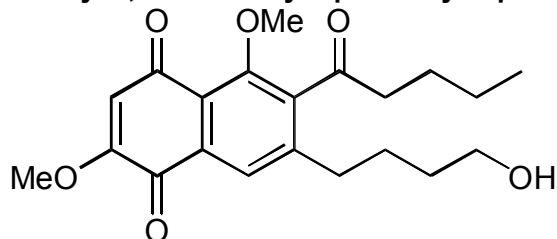
7-Butyl-2,5-dimethoxy-6-pentanoylnaphthalene-1,4-dione (55) and 4-(4,7-dimethoxy-5,8-dioxo-3-pentanoyl-2-naphthyl)butyl acetate (56).



To a solution of **54** (55.3 mg, 0.11 mmol) in 1,4-dioxane (2 ml) and water (0.5 ml) was added DDQ (49.2 mg, 0.22 mmol) at 0 °C. After being stirred for 2.5 h, a solution of saturated aq. NaHCO_3 was added, and the mixture was partitioned between water and chloroform. The combined organic extracts were washed with water and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude oil was used for the next step without further purification.

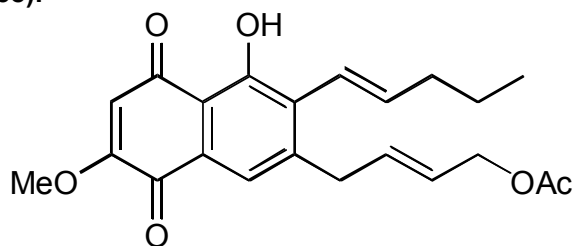
A mixture of the above mixture and 10% Pd/C (catalytic amount) in MeOH (2 ml) was stirred under atmospheric hydrogen at room temperature for 1 h. The reaction mixture was filtered through a paper and washed with chloroform. The filtrate and washings were concentrated *in vacuo*. The residue was purified by prepared TLC (25 cm \times 25 cm \times 0.5 mm, hexane-ethyl acetate=1/1) to give **55** (12.0 mg, 31%) as a yellow oil and **56** (7.3 mg, 17%) as a yellow oil: data of **55**: δ_{H} (270 MHz, CDCl_3) 0.90-0.96 (complex, 6H), 1.32-1.75 (complex, 8H), 2.52 (t, 2H, $J=8.1$ Hz), 2.77 (t, 2H, $J=7.4$ Hz), 3.80 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.09 (s, 1H), 7.84 (s, 1H). data of **56**: δ_{H} (270 MHz, CDCl_3) 0.94 (t, 3H, $J=7.2$ Hz), 1.32-1.74 (complex, 8H), 2.06 (s, 3H), 2.53 (t, 2H, $J=7.2$ Hz), 2.78 (t, 2H, $J=7.4$ Hz), 3.81 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.08 (t, 2H, $J=7.2$ Hz) 6.10 (s, 1H), and 7.84 (s, 1H).

7-Butyl-2,5-dimethoxy-6-pentanoylnaphthalene-1,4-dione (57).



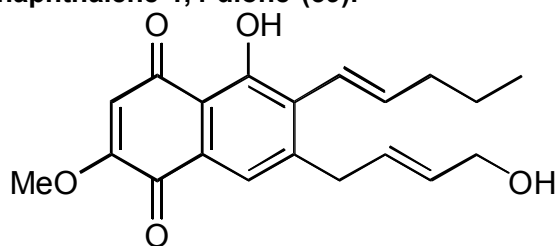
To a solution of **56** (7.3 mg, 18 μ mol) in MeOH (1 ml) was added K_2CO_3 (12.4 mg, 90 μ mol) at 0 °C. After being stirred at room temperature for 1 h, the reaction mixture was poured into water and partitioned between water and ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, and worked up. Purification by prepared TLC (25 cm \times 25 cm \times 0.5 mm, hexane-ethyl acetate=1/2) afforded **57** (2.5 mg, 38%) as a yellow oil: δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 0.96 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.35-1.77 (complex, 10H), 2.56 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 2.81 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 3.48-3.81 (complex, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.11 (s, 1H), and 7.86 (s, 1H).

(2E)-4-[3-((1E)Pent-1-enyl)-4-hydroxy-7-methoxy-5,8-dioxo(2-naphthyl)]but-2-enyl acetate (58).



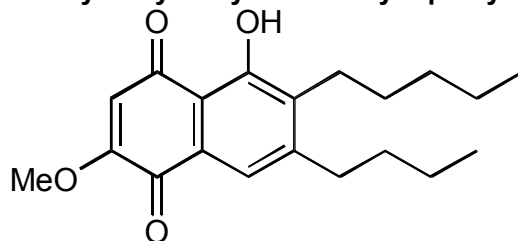
To a solution of **2** (174 mg, 0.42 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml) was slowly added BBr_3 (80 μ l, 0.85 mmol) at -78 °C. After being stirred for 40 min, the reaction mixture was poured into water, and partitioned between water and chloroform. The combined organic layers were washed with saturated aq. $Na_2S_2O_3$ and brine, and worked up. Purification by prepared TLC (25 cm \times 25 cm \times 0.5 mm, hexane-ethyl acetate=1:1) gave **58** (37.4 mg, 23%) as a yellow oil: δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.51-1.56 (complex, 2H), 2.05 (s, 2H), 2.25-2.30 (complex, 2H), 3.52 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 3.91 (s, 3H), 4.53 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 5.66 (m, 1H), 5.87 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 6.39 (d, 1H, J = 16.0 Hz), 6.54 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), and 13.03 (s, 1H).

7-((2E)-4-Hydroxybut-2-enyl)-6-((1E)pent-1-enyl)-5-hydroxy-2-methoxynaphthalene-1,4-dione (59).



To a solution of **58** (5.0 mg, 13 μ mol) in MeOH (2 ml) was added K_2CO_3 (24.4 mg, 0.18 mmol) at 0 °C. After being stirred at room temperature for 35 min, the reaction mixture was quenched by the addition of 1 M HCl and two layers were separated. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate, and combined organic layers were washed with brine, and worked up. Purification by prepared TLC (25 cm \times 25 cm \times 0.5 mm, hexane-ethyl acetate=1/1) afforded **59** (4.9 mg, quant.) as a yellow oil: δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.51-1.56 (complex, 4H), 2.27 (q, 2H, J = 6.8 Hz), 3.52 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 3.91 (s, 3H), 4.13 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 5.66 (m, 1H), 5.81 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 6.41 (d, 1H, J = 16.0 Hz), 6.54 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), and 13.04 (s, 1H).

7-Butyl-5-hydroxy-2-methoxy-6-pentyl-naphthalene-1,4-dione (61).

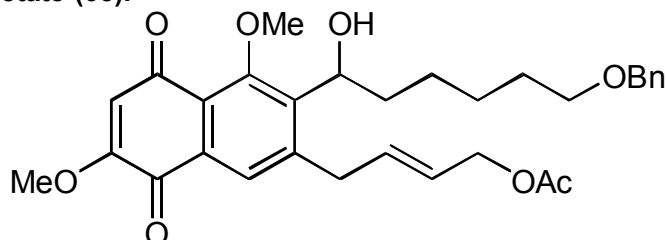


A mixture of **60** (22.0 mg, 57 μ mol) and Pd/C (catalytic amount) in EtOH (3 ml) was stirred under atmospheric hydrogen at room temperature for 1.5 h. The reaction mixture was filtered through a paper and washed with MeOH. The filtrate and washings were concentrated *in vacuo*. The crude oil was used directly for the next reaction without further purification.

To a solution of the above mixture in 1,4-dioxane (2 ml) and H_2O (0.5 ml) was added DDQ (24.1 mg, 0.11 mmol) at 0 °C. After being stirred for 1 h, a solution of saturated aq. $NaHCO_3$ was added, and the mixture was partitioned between water and chloroform. The combined organic extracts were washed with water and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by prepared TLC (25 cm \times 25 cm \times 0.5 mm, hexane-ethyl

acetate=1/1) afforded **61** (2.7 mg, 14% from **60**) as a yellow oil: δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 0.90-1.58 (complex, 16H), 2.65-2.74 (complex, 4H), 3.90 (s, 3H), 6.05 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), and 12.65 (s, 1H).

(2E)-4-[3-(6-Benzyloxy-1-hydroxyhexyl)-4,7-dimethoxy-5,8-dioxo(2-naphthyl)]but-2-enyl acetate (65).



To a solution of **4** (50.3 mg, 85 μmol) in THF (5 ml) were added *n*-BuLi (0.2 ml of a 2.6 M solution in hexane, 0.52 mmol) and 6-benzyloxyhexan-1-one (743 mg, 3.6 mmol) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ all at once. After being stirred for 15 min, the reaction was quenched with saturated *aq.* NaHCO_3 and two layers were separated. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate, and combined organic layers were washed with brine, and worked up to afford a crude benzyl alcohol **62** which was used directly in the next step.

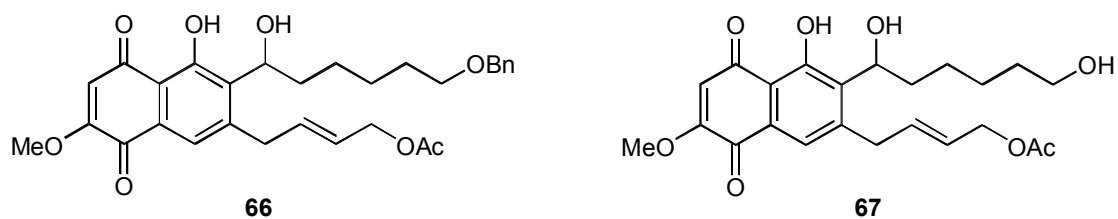
To a solution of the crude product in THF (5 ml) was added TBAF (1.0 ml of a 1.0 M solution in THF, 1.0 mmol) at $0\text{ }^\circ\text{C}$. The cooling bath was removed and stirring was continued for 1 h. The reaction was quenched by the addition of water at $0\text{ }^\circ\text{C}$ and two layers were separated. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate, and combined organic layers were washed with brine and worked up. The crude oil was used directly for the next reaction without further purification.

To a solution of the above mixture in CH_2Cl_2 (5 ml) was added pyridine (0.1 ml, 1.2 mmol) and acetic anhydride (0.1 ml, 1.1 mmol) at $0\text{ }^\circ\text{C}$. After being stirred at room temperature for 2 days, the reaction mixture was evaporated *in vacuo* to afford a crude monoacetate which was used directly in the next step.

To a solution of the crude acetate in 1,4-dioxane (3 ml) was added DDQ (30.8 mg, 0.14 mmol) at $0\text{ }^\circ\text{C}$. After being stirred for 30 min, a solution of saturated *aq.* NaHCO_3 was added, and the mixture was partitioned between water and chloroform. The combined organic extracts were washed with water and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*.

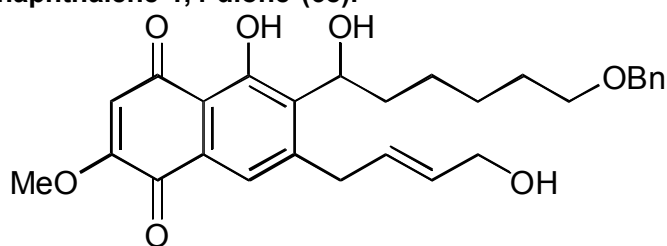
Purification by prepared TLC (25 cm × 25 cm × 0.5 mm, hexane-ethyl acetate=1/1) afforded **65** (8.7 mg, 19% from **4**) as a yellow oil: δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 1.26-1.46 (complex, 2H), 1.60-1.67 (complex, 4H), 1.88-1.98 (complex, 2H), 2.04 (s, 3H), 3.45-3.69 (complex, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.49 (s, 2H), 4.52 (d, 2H, $J=6.4$ Hz), 4.96 (m, 1H), 5.59 (m, 1H), 5.86 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 7.28-7.50 (complex, 5H), and 7.78 (s, 1H).

(*2E*)-4-[4-Hydroxy-3-(6-benzyloxy-1-hydroxyhexyl)-7-methoxy-5,8-dioxo(2-naphthyl)]but-2-enyl acetate (**66**) and (*2E*)-4-[3-(1,6-dihydroxyhexyl)-4-hydroxy-7-methoxy-5,8-dioxo(2-naphthyl)]but-2-enyl acetate (**67**).



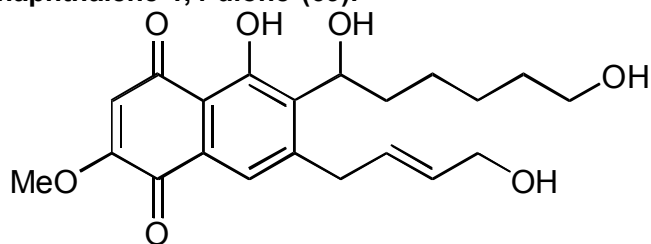
To a solution of **65** (40.0 mg, 75 μmol) in CH_2Cl_2 (3 ml) was slowly added BBr_3 (40 μl , 0.42 mmol) at -78 $^\circ\text{C}$. After being stirred for 10 min, the reaction mixture was poured into water, and partitioned between water and chloroform. The combined organic layers were washed with brine, and worked up. Purification by prepared TLC (25 cm × 25 cm × 0.5 mm, hexane-ethyl acetate=1:1) gave **66** (9.2 mg, 24%) as a yellow oil and **67** (11.0 mg, 34%) as a yellow oil: Data of **66**: δ_{H} (270 MHz, CDCl_3) 1.40-1.77 (complex, 8H), 2.09 (s, 3H), 3.44-3.61 (complex, 5H), 3.92 (s, 3H), 4.49-4.53 (complex, 2H), 4.85 (m, 1H), 5.59 (m, 1H), 5.86 (m, 1H), 6.08 (m, 1H), 7.28-7.49 (complex, 5H), 7.53 (s, 1H), and 13.13 (s, 1H). Data of **67**: δ_{H} (270 MHz, CDCl_3) 1.41-1.67 (complex, 8H), 2.06 (s, 3H), 3.49-3.52 (complex, 2H), 3.58-3.67 (complex, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.54 (d, 2H, $J=6.0$ Hz), 4.88 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 5.87 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), and 13.14 (s, 1H).

7-((2E)-4-Hydroxybut-2-enyl)-5-hydroxy-6-(6-benzyloxy-1-hydroxyhexyl)-2-methoxynaphthalene-1,4-dione (68).



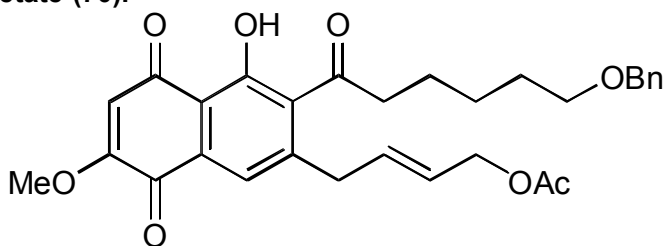
To a solution of **66** (3.2 mg, 6.1 μ mol) in MeOH (3 ml) was added K_2CO_3 (18.5 mg, 0.13 mmol) at 0 °C. After being stirred at room temperature for 35 min, the reaction mixture was poured into water and partitioned between water and ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, and worked up. Purification by prepared TLC (25 cm \times 25 cm \times 0.5 mm, hexane-ethyl acetate=1/3) afforded **68** (3.1 mg, quant.) as a yellow oil: δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1.43-1.73 (complex, 8H), 3.45-3.49 (complex, 4H), 3.93 (s, 3H), 4.09 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.87 (m, 1H), 5.64 (m, 1H), 5.77 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 7.33 (s, 5H), 7.50 (s, 1H), and 13.13 (s, 1H).

7-((2E)-4-Hydroxybut-2-enyl)-6-(1,6-dihydroxyhexyl)-5-hydroxy-2-methoxynaphthalene-1,4-dione (69).



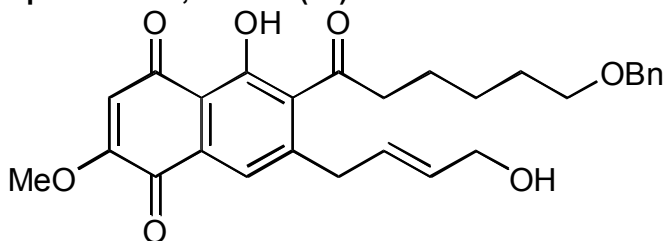
To a solution of **67** (2.9 mg, 6.7 μ mol) in MeOH (3 ml) was added K_2CO_3 (17.4 mg, 0.13 mmol) at 0 °C. After being stirred at room temperature for 30 min, the reaction mixture was poured into water and partitioned between water and ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, and worked up. Purification by prepared TLC (25 cm \times 25 cm \times 0.5 mm, ethyl acetate) afforded **69** (1.4 mg, 54%) as a yellow oil: δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1.42-1.74 (complex, 8H), 3.50 (d, 2H, J = 6.4 Hz), 3.65 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.93 (s, 3H), 4.12 (d, 2H, J = 4.8 Hz), 4.89 (m, 1H), 5.65 (m, 1H), 5.81 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), and 13.12 (s, 1H).

(2E)-4-[3-(6-Benzyloxyhexanoyl)-4-hydroxy-7-methoxy-5,8-dioxo(2-naphthyl)]but-2-enyl acetate (70).



To a solution of **66** (5.2 mg, 10 μmol) in THF-DMSO (=9/1, 2 ml) was added IBX (13.1 mg, 47 μmol) at 0 °C. After being stirred at room temperature for 2.5 h, the reaction mixture was filtered through a Celite pad and washed with chloroform, and the filtrate and washings were concentrated *in vacuo*. The residue was purified by prepared TLC (25 cm \times 25 cm \times 0.5 mm, hexane-ethyl acetate=1/1) to afford **70** (2.0 mg, 38%) as a yellow oil: δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 1.46-1.75 (complex, 8H), 2.05 (s, 3H), 2.87 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 3.35 (d, 2H, J = 6.4 Hz), 3.49 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.93 (s, 3H), 4.50-4.52 (complex, 4H), 5.62 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 7.33-7.34 (complex, 5H), 7.52 (s, 1H), and 12.50 (s, 1H).

6-(6-Benzyloxyhexanoyl)-7-((2E)-4-hydroxybut-2-enyl)-5-hydroxy-2-methoxynaphthalene-1,4-dione (71).



To a solution of **70** (2.0 mg, 3.8 μmol) in MeOH (2 ml) was added K_2CO_3 (9.1 mg, 66 μmol) at 0 °C. After being stirred at room temperature for 30 min, the reaction mixture was poured into water and partitioned between water and ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, and worked up. Purification by prepared TLC (25 cm \times 25 cm \times 0.5 mm, hexane-ethyl acetate=1/1) afforded **71** (1.3 mg, 72%) as a yellow oil: δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 1.44-1.76 (complex, 8H), 2.88 (t, 2H, J = 3.2 Hz), 3.35 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 3.49 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 3.93 (s, 3H), 4.09 (complex, 2H), 4.50 (s, 2H), 5.63-5.76 (complex, 2H), 6.11 (s, 1H), 7.26-7.35 (complex, 5H), 7.53 (s, 1H), and 12.49 (s, 1H).

Enzymatic Assay of Cdc25A phosphatase inhibition.

Protein purification. *Escherichia coli* BL21 (DE-3) cells were transformed with plasmid encoding GST fusion of cdc25A, cultures were grown at 37 °C to an A₆₀₀ of 0.8, and isopropyl 1-thio-β-D-galactopyranoside (IPTG) was added to a final concentration of 0.1 mM. After growing for an additional 4 h at 37 °C, cells were collected by centrifugation. Cell pellets were suspended in lysis buffer (MT-PBS (150 mM NaCl, 20 mM Na₂HPO₄, 4 mM NaH₂PO₄), 0.1% tritonX-100, 10 μg/mL leupeptin, 1 mM phenylmethanesulfonyl fluoride) and lysed by sonication. GST-cdc25A was precipitated with GSH-agarose beads (sigma, St. Louis, MO.), washed four times with MT-PBS and eluted by elution buffer (50 mM Tris-HCl (pH 8.0), 20 mM reduced glutathione). The amount of GST-cdc25A was estimated by comparison to a BSA standard after SDS-PAGE and Coomassie blue staining.

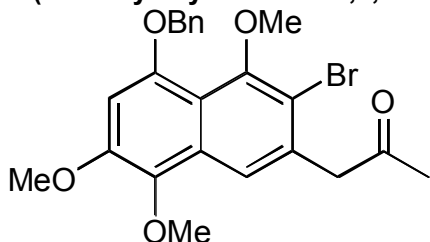
Cdc25A assay *in vitro*. The activity of the GST-cdc25A was measured in a 96-well microtiter plate using pNPP (sigma-aldrich) as a substrate. Approximately 30 μg of purified GST-cdc25A was preincubated at 37 °C for 15 min in reaction buffer containing of 50 mM Tris-HCl (pH 7.5) and various concentrations of inhibitors in 1% MeOH, and then reaction was started by adding of 5 mM pNPP and incubated at 37 °C for 60 min. Absorbance at 405 nm was measured.

Cell Culture, Synchrony and Transfections. NIH3T3 fibroblasts were cultured in DMEM supplemented with 10 % calf serum and antibiotics. HEK293T and HeLa cells were cultured in DMEM containing 10 % fetal bovine serum plus antibiotics. For synchronization/re-stimulation experiments, the cells were seeded in DMEM with 10 % CS. After 48 h, the cells were re-fed in DMEM with 0.2 % CS. Then, 48 h later, the cells were re-stimulated with medium containing 10 % CS.

Flow Cytometry. The cells were collected by trypsinization, combined with cells floating in the medium, and then stained with propidium iodide. The cell suspension was analyzed using an EPICS Elite and EXPO32 software analysis program (Beckman Coulter).

2. Experimental of chloroquinocin

1-(5-Benzyloxy-3-bromo-4,7,8-trimethoxy-2-naphthyl)acetone (**81**).



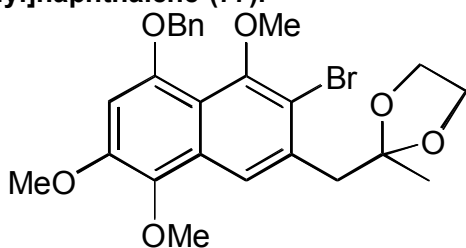
ZnBr₂ (81.2 mg, 0.36 mmol) in PhH (5 ml) was refluxed. After 1 h, a solution of **16** (107 mg, 0.24 mmol) in PhH (5 ml) was added to the mixture at the same temperature. After being stirred for 20 min, the reaction was poured into water, and extracted with ethyl acetate. The combined extracts were washed with water and brine, and worked up. The crude oil was used directly for the next reaction without further purification.

To a solution of the crude aldehyde in THF (5 ml) was added MeMgI (1.5 ml of a 0.93 M solution in THF, 1.4 mmol) at -20 °C. After being stirred for 30 min, the reaction was poured into water, and extracted with ethyl acetate. The combined extracts were washed with water and brine, and worked up. The crude oil was used directly for the next reaction without further purification.

To a solution of the above mixture in THF-DMSO (=9/1, 4 ml) was added IBX (212 mg, 0.76 mmol) at 0 °C. After being stirred at room temperature for 15 h, the reaction mixture was filtered through a Celite pad and washed with chloroform, and the filtrate and washings were concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane-ethyl acetate=4:1) to afford **81** (74.9 mg, 68% from **16**) as a yellow oil: δ_{H} (400 MHz, CDCl₃) 2.25 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.03 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 7.36-7.44 (complex, 3H), 7.56 (d, 2H, *J* = 7.2 Hz), 7.76 (s, 1H).

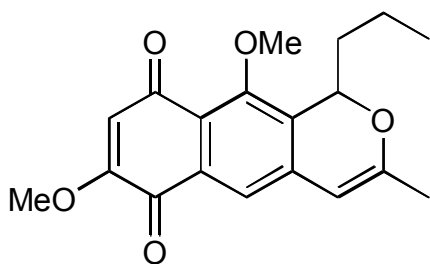
8-Benzyloxy-2-bromo-1,5,6-trimethoxy-3-[(2-methyl(1,3-dioxolan-2-

yl)]methyl]naphthalene (77).



A mixture of **81** (761 mg, 1.7 mmol), *p*-TsOH·H₂O (663 mg, 3.5 mmol), and ethylene glycol (1 ml, 18 mmol) in PhH (15 ml) was refluxed for 4 h. The reaction was quenched by the addition of anhydrous NaHCO₃ and cooled to room temperature. The mixture was poured into water, and extracted with ethyl acetate. The combined extracts were washed with water and brine, and worked up. Purification by silica gel chromatography (hexane-ethyl acetate=3:1) gave **77** (765 mg, 92%) as a yellow oil: δ_{H} (270 MHz, CDCl₃) 1.43 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 3.76-3.81 (complex, 4H), 3.89 (s, 6H), 3.95 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 7.33-7.45 (complex, 3H), 7.57 (d, 2H, *J* = 7.0 Hz), 7.91 (s, 1H).

7,10-Dimethoxy-3-methyl-1-propylbenzo[2,1-g]isochromene-6,9-dione (78).



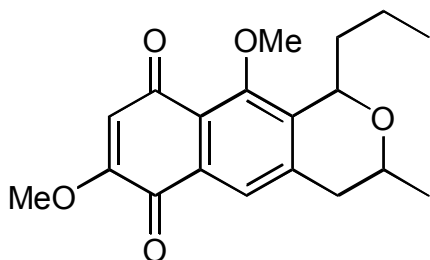
To a solution of **77** (100 mg, 0.20 mmol) in THF (5 ml) were added *n*-BuLi (0.64 ml of a 1.57 M solution in hexane, 1.0 mmol) and propionaldehyde (0.36 ml, 4.0 mmol) at -78 °C all at once. The reaction was quenched with saturated aq. NH₄Cl and two layers were separated. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate, and combined organic layers were washed with brine, and worked up to afford a crude **82** which was used directly in the next step. Data of **82**: δ_{H} (270 MHz, CDCl₃) 0.96 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz), 1.42-1.98 (complex, 9H), 3.72 (s, 4H), 3.76 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.11-5.23 (complex, 2H), 5.36 (m, 1H), 6.70-6.76 (complex, 2H), 7.35-7.59 (complex, 5H), 7.80 (s, 1H).

To a solution of the above mixture in PhH (5 ml) was added *p*-TsOH·H₂O (60.9 mg, 0.32

mmol) at 0 °C. After being stirred at room temperature for 15 min, the reaction was poured into water, and extracted with ethyl acetate. The combined extracts were washed with water and brine, and worked up. The crude oil was used directly for the next reaction without further purification.

To a solution of the crude product in 1,4-dioxane (1 ml) and water (0.25 ml) was added DDQ (55.1 mg, 0.13 mmol) at 0 °C. After being stirred for 30 min, a solution of saturated *aq.* NaHCO₃ was added, and the mixture was partitioned between water and chloroform. The combined organic extracts were washed with water and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by prepared TLC (25 cm × 25 cm × 0.5 mm, hexane-ethyl acetate=1/1) gave **78** (20.2 mg, 31% from **77**) as a yellow oil: δ_{H} (270 MHz, CDCl₃) 0.95 (t, 3H, *J*= 7.2 Hz), 1.40-1.58 (complex, 4H), 1.96 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 5.56 (m, 1H), 5.66 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), and 7.47 (s, 1H).

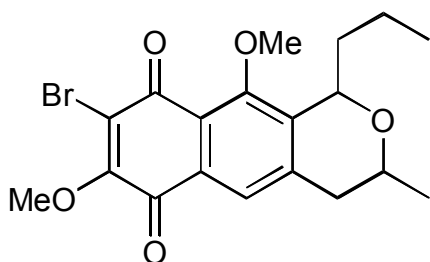
7,10-Dimethoxy-3-methyl-1-propylbenzo[2,1-g]isochromane-6,9-dione (85).



A mixture of **78** (36.2 mg, 0.11 mmol) and Pd/C (catalytic amount) in MeOH (3 ml) was stirred under hydrogen atmosphere at room temperature for 1 h. The reaction mixture was filtered through a paper and washed with methanol. The filtrate and washings were concentrated *in vacuo*. The residue was purified by prepared TLC (25 cm × 25 cm × 0.5 mm, hexane-ethyl acetate=1/1) to give **85** (31.3 mg, 86%) as a yellow oil: δ_{H} (270 MHz, CDCl₃) 0.88 (t, 3H, *J*= 7.2 Hz), 1.21-2.05 (complex, 7H), 2.66-2.87 (complex, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 5.01 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), and 7.70 (s, 1H).

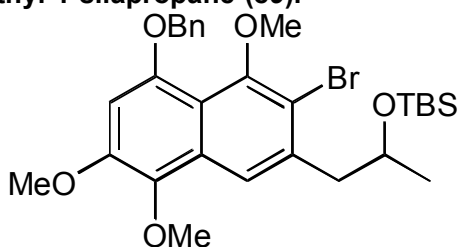
8-Bromo-7,10-dimethoxy-3-methyl-1-propylbenzo[1,2-g]isochromane-6,9-dione

(86).



To a solution of **85** (31.3 mg, 95 μ mol) in CH_2Cl_2 (2 ml) were slowly added $\text{Pyr}\cdot\text{HBr}_3$ (42.4 mg, 0.13 mmol) and pyridine (30 μ l, 0.37 mmol) at 0 $^\circ\text{C}$. The mixture was stirred at the same temperature for 1 h. A solution of saturated *aq.* $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ was slowly added, and the resulting mixture was partitioned between water and ethyl acetate. The combined organic layers were washed with 1 M HCl and brine and worked up. The residue was purified by prepared TLC (25 cm \times 25 cm \times 0.5 mm, hexane-ethyl acetate=1/1) to give **86** (16.8 mg, 36%) as a colorless needle: δ_{H} (270 MHz, CDCl_3) 1.01 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.13-2.05 (complex, 7H), 2.69-2.86 (complex, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.25 (s, 3H), 5.01 (m, 1H), and 7.64 (s, 1H).

1-{2-[5-Benzyloxy-3-bromo-4,7,8-trimethoxy(2-naphthyl)]-isopropoxy}-1,1,2,2-tetramethyl-1-silapropane (89).



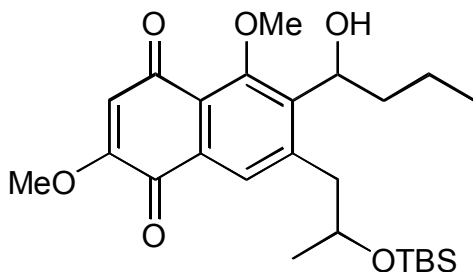
ZnBr_2 (1.27 g, 5.6 mmol) in PhH (15 ml) was refluxed. After 1 h, a solution of **16** (523 mg, 1.2 mmol) in PhH (8 ml) was added to the mixture at the same temperature. After being stirred for 45 min, the reaction was poured into water, and extracted with ethyl acetate. The combined extracts were washed with water and brine, and worked up. The crude oil was used directly for the next reaction without further purification.

To a solution of the crude aldehyde in THF (20 ml) was added MeMgI (5 ml of a 0.84 M solution in THF, 4.2 mmol) at 0 $^\circ\text{C}$. After being stirred for 25 min, the reaction was poured into water, and extracted with ethyl acetate. The combined extracts were washed with water and

brine, and worked up. The crude oil was used directly for the next reaction without further purification.

To a solution of the above mixture in DMF (7 ml) were added imidazole (285 mg, 4.2 mmol) and TBDMSCl (562 mg, 3.7 mmol) at 0 °C. After being stirred at the same temperature for 11 h, the reaction was poured into water, and extracted with hexane-ethyl acetate (=1/1). The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous Na₂SO₄. Concentration followed by purification by silica gel chromatography (hexane-ethyl acetate=5:1) afforded **89** (609 mg, 90% from **16**) as a yellow oil: δ_{H} (270 MHz, CDCl₃) -0.28 (s, 3H), -0.14 (s, 3H), 0.80 (s, 9H), 1.25 (d, 2H, *J* = 5.6 Hz), 2.96-3.07 (complex, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.26 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 7.37 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz), 7.42 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 7.57 (d, 2H, *J* = 7.2 Hz), and 7.76 (s, 1H).

6-(Hydroxybutyl)-2,5-dimethoxy-7-[2-(1,1,2,2-tetramethyl-1-silapropoxy)propyl]naphthalene-1,4-dione (91**).**

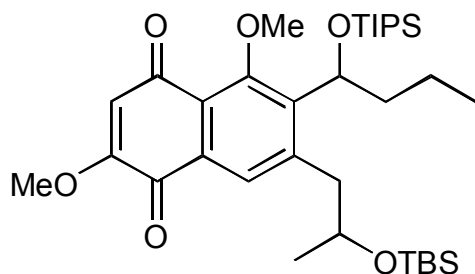


To a solution of **89** (274 mg, 0.48 mmol) in THF (5 ml) were added *n*-BuLi (0.90 ml of a 2.6 M solution in hexane, 2.3 mmol) and *n*-butyraldehyde (0.90 ml, 10 mmol) at -78 °C all at once. The reaction was quenched with saturated *aq.* NaHCO₃ and two layers were separated. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate, and combined organic layers were washed with brine, and worked up to afford a crude **90** which was used directly in the next step.

To a solution of the crude product in 1,4-dioxane (3.2 ml) and water (0.8 ml) was added DDQ (238 mg, 1.0 mmol) at 0 °C. After being stirred for 30 min, a solution of saturated *aq.* NaHCO₃ was added, and the mixture was partitioned between water and chloroform. The combined organic extracts were washed with water and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel chromatography (hexane-ethyl acetate=3:1) gave **91** (64.0 mg, 29% from **89**) as a yellow oil: δ_{H} (400 MHz, CDCl₃) -0.25 (s, 3H), -0.09 (s, 3H),

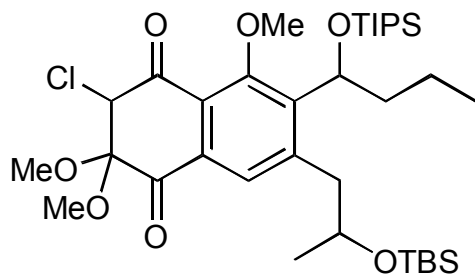
0.70 (s, 9H), 0.88 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.23 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz), 1.32-2.03 (complex, 4H), 2.83-2.92 (complex, 2H), 3.36 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz), 3.86 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.07 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), and 7.80 (s, 1H).

6-[[1,1-Bis(methylethyl)-2-methyl-1-silapropoxy]butyl]-2,5-dimethoxy-7-[2-(1,1,2,2-tetramethyl-1-silapropoxy)propyl]naphthalene-1,4-dione (92**).**



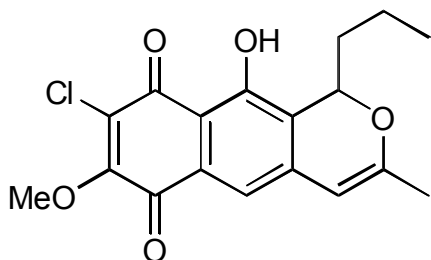
To a solution of **91** (51.9 mg, 0.11 mmol) in CH_2Cl_2 (1.5 ml) were added 2,6-lutidine (50 μl , 0.43 mmol) and TIPSCl (100 μl , 0.37 mmol) at 0 °C. After being stirred for 1 h, the reaction was poured into water, and extracted with chloroform. The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous Na_2SO_4 . Concentration followed by purification by prepared TLC (25 cm \times 25 cm \times 0.5 mm, hexane-ethyl acetate=3:1) afforded **92** (61.8 mg, 89%) as a yellow oil: δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) -0.32 (s, 3H), -0.02 (s, 3H), 0.70 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 0.98 (brs, 21H), 1.26 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz), 1.55-2.10 (complex, 4H), 2.93 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.30 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), and 7.96 (s, 1H).

6-[[1,1-Bis(methylethyl)-2-methyl-1-silapropoxy]butyl]-3-chloro-2,2,5-trimethoxy-7-[2-(1,1,2,2-tetramethyl-1-silapropoxy)propyl]-2,3-dihydronaphthalene-1,4-dione (93**).**



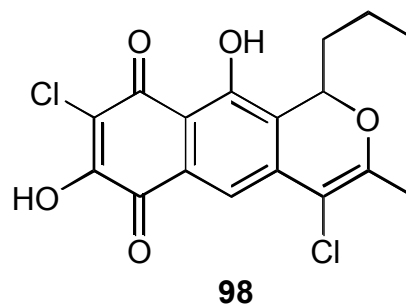
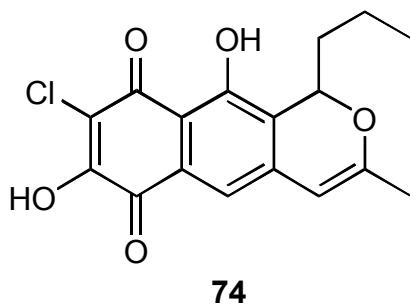
To a solution of **92** (61.8 mg, 0.10 mmol) in MeOH (2 ml) was added NCS (43.4 mg, 0.33 mmol) at room temperature. After being stirred at the same temperature for 2 h, the reaction mixture was evaporated *in vacuo*. The residue was purified by prepared TLC (25 cm \times 25 cm \times

8-Chloro-10-hydroxy-7-methoxy-3-methyl-1-propylbenzo[1,2-g]isochromene-6,9-dione (97).



To a solution of **96** (16.9 mg, 31 μ mol) in CH_2Cl_2 (2 ml) was added BBr_3 (40 μ l of a 1.0 M solution in CH_2Cl_2 , 40 μ mol) at -78°C . After being stirred for 40 min, the reaction mixture was poured into water and partitioned between water and chloroform. The combined organic layers were washed with brine, and worked up. The residue was purified by prepared TLC (25 cm \times 25 cm \times 0.5 mm, hexane-ethyl acetate=3:1) to afford **97** (2.8 mg) as a yellow crystal: δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 0.96 (t, 3H, $J=7.2$ Hz), 1.43-1.84 (complex, 4H), 1.98 (s, 3H), 4.29 (s, 3H), 5.60 (s, 1H), 5.64 (m, 1H), and 12.13 (s, 1H).

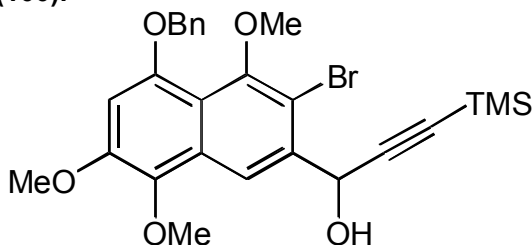
Chloroquinocin (74) and 4,8-dichloro-7,10-dihydroxy-3-methyl-1-propylbenzo[1,2-g]isochromene-6,9-dione (98).



A mixture of **97** (2.8 mg) and LiCl (12.8 mg, 0.34 mmol) in DMSO (3 ml) was refluxed. After 1 day, the reaction was poured into water, and extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with brine, and worked up. Purification by HPLC (Senshu Pak pegasil ODS column, 10 X 150 mm in size, 5 μ m particle size, mobile phase 70% acetonitrile/water, flow rate 2 ml/min, detected at 295 nm) and Sephadex LH-20 in methanol (10 mm X 60 cm) afforded **74** and **98** (=ca. 1:1) as red oils: Data of **74**: δ_{H} (400 MHz, DMSO-d_6) 0.91 (t, 3H, $J=7.2$ Hz), 1.35-1.47 (complex, 2H), 1.90 (complex, 2H), 5.47 (dd, 1H, $J=3.0, 9.4$ Hz), 5.69 (s,

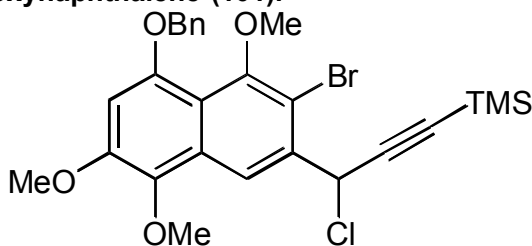
1H), 7.22 (s, 1H), and 14.86 (s, 1H). Data of **98**: δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 0.89 (t, 3H, $J=7.2$ Hz), 1.45-1.53 (complex, 2H), 1.90 (complex, 2H), 5.43 (dd, 1H, $J=3.0, 9.3$ Hz), 6.89 (s, 1H), and 14.90 (s, 1H).

1-[5-Benzyloxy-3-bromo-4,7,8-trimethoxy(2-naphthyl)]-4,4-dimethyl-4-silapent-2-yn-1-ol (100).



To a solution of trimethylsilylacetylene (1.0 ml, 7.1 mmol) in THF (5 ml) was added *n*-BuLi (1.2 ml of a 2.6 M solution in hexane, 3.1 mmol) at -78 °C. After being stirred for 1 h, a solution of **5** (257 mg, 0.60 mmol) in THF (5 ml) was added to the mixture at the same temperature. The reaction mixture was gradually warmed to room temperature, and stirred for 25 min. The reaction was poured into water, and extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous Na_2SO_4 . Concentration followed by purification by silica gel chromatography (hexane-ethyl acetate=4:1) afforded **100** (303 mg, 96%) as a yellow oil: δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 0.22 (s, 9H), 2.66 (d, 1H, $J=6.4$ Hz), 3.77 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.19 (s, 2H), 5.89 (d, 1H, $J=6.4$ Hz), 6.80 (s, 1H), 7.35-7.57 (complex, 5H), and 8.36 (s, 1H).

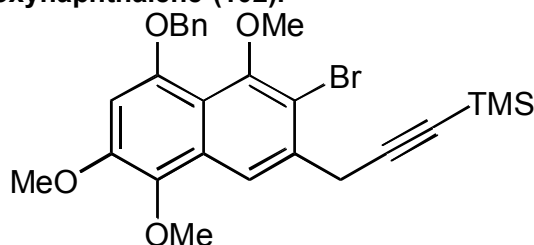
8-Benzyloxy-2-bromo-3-(1-chloro-4,4-dimethyl-4-silapent-2-ynyl)-1,5,6-trimethoxynaphthalene (101).



To a solution of **100** (303 mg, 0.57 mmol) in CH_2Cl_2 (4 ml) were added Et_3N (0.24 ml, 1.7 mmol) and MsCl (0.13 ml, 1.7 mmol) at 0 °C. After being stirred for 35 min, the reaction was poured into water, and extracted with chloroform. The combined organic extracts were washed

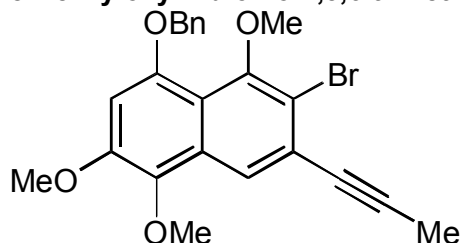
with brine and dried over anhydrous Na_2SO_4 . Concentration followed by purification by silica gel chromatography (hexane-ethyl acetate=5:1) afforded **101** (259 mg, 82%) as a yellow oil: δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 0.22 (s, 9H), 3.77 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 5.19 (s, 2H), 6.15 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.35-7.96 (complex, 5H), and 8.53 (s, 1H).

8-Benzyloxy-2-bromo-3-(4,4-dimethyl-4-silapent-2-ynyl)-1,5,6-trimethoxynaphthalene (102).



To a solution of **101** (185 mg, 0.34 mmol) in THF (5 ml) was added LiEt_3BH (1.0 ml of a 1.0 M solution in THF, 1.0 mmol) at 0 °C. After being stirred for 30 min, the reaction was poured into water, and extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous Na_2SO_4 . Concentration followed by purification by silica gel chromatography (hexane-ethyl acetate=5:1) afforded **102** (159 mg, 92%) as a yellow oil: δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 0.24 (s, 9H), 3.76 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 7.34-7.58 (complex, 5H), and 8.23 (s, 1H).

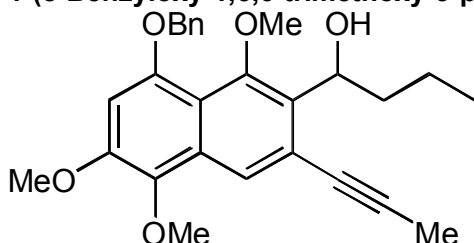
8-Benzyloxy-2-bromo-1,5,6-trimethoxy-3-prop-1-ynynaphthalene (103).



To a solution of **102** (284 mg, 0.55 mmol) in THF (5 ml) was added TBAF (2.7 ml of a 1.0 M solution in THF, 2.7 mmol) at 0 °C. The cooling bath was removed and stirring was continued for 2 days. The reaction was quenched by the addition of brine at 0 °C and two layers were separated. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate, and combined organic layers were washed with brine and worked up. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane-ethyl acetate=6:1 to 4:1) to give **103** (188 mg, 77%) as a yellow oil: δ_{H} (400 MHz, CDCl_3)

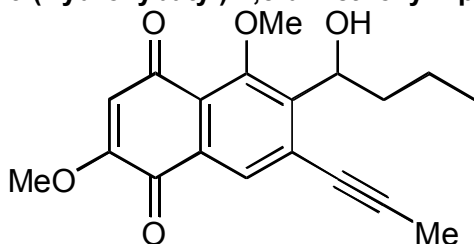
2.17 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 7.34-7.57 (complex, 5H), and 8.01 (s, 1H).

1-(8-Benzyloxy-1,5,6-trimethoxy-3-prop-1-ynyl-2-naphthyl)butan-1-ol (104).



To a solution of **103** (387 mg, 0.88 mmol) in THF (15 ml) were added *n*-BuLi (1.7 ml of a 2.6 M solution in hexane, 4.4 mmol) and propionaldehyde (2.4 ml, 27 mmol) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ all at once. After 50 min, the reaction was quenched with saturated *aq.* NaHCO_3 and two layers were separated. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate, and combined organic layers were washed with brine, and worked up. Purification by silica gel chromatography (hexane-ethyl acetate=1:1) gave **104** (296 mg, 78%) as a yellow oil: δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 0.98 (t, 3H, $J=7.2$ Hz), 1.42-2.07 (complex, 4H), 2.14 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 5.11-5.33 (complex, 3H), 6.76 (s, 1H), 7.34-7.54 (complex, 5H), and 7.98 (s, 1H).

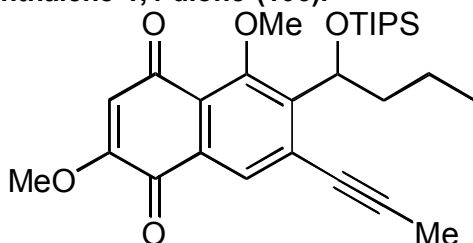
6-(Hydroxybutyl)-2,5-dimethoxy-7-prop-1-ynyl-naphthalene-1,4-dione (105).



To a solution of **104** (296 mg, 0.68 mmol) in 1,4-dioxane (4 ml) and water (1 ml) was added DDQ (327 mg, 1.4 mmol) at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. After being stirred for 1 h, a solution of saturated *aq.* NaHCO_3 was added, and the mixture was partitioned between water and chloroform. The combined organic extracts were washed with water and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by silica gel chromatography (hexane-ethyl acetate=1:1) gave **105** (158 mg, 71%) as a yellow oil: δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 0.96 (t, 3H, $J=7.2$ Hz), 1.37 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 5.23 (m, 1H), 6.09

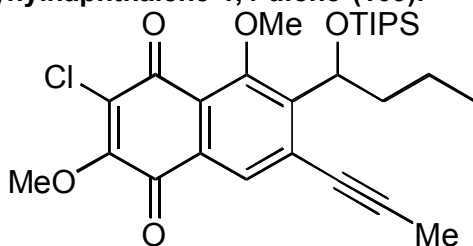
(s, 1H), and 7.97 (s, 1H).

6-[[1,1-Bis(methylethyl)-2-methyl-1-silapropoxy]butyl]-2,5-dimethoxy-7-prop-1-ynynaphthalene-1,4-dione (106).



To a solution of **105** (158 mg, 0.48 mmol) in CH_2Cl_2 (5 ml) were added 2,6-lutidine (0.20 ml, 1.7 mmol) and TIPSCI (0.40 ml, 1.5 mmol) at 0 °C. After being stirred for 1 h, the reaction was poured into water, and extracted with chloroform. The combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous Na_2SO_4 . Concentration followed by purification by silica gel chromatography (hexane-ethyl acetate=6:1) afforded **106** (205 mg, 88%) as a yellow oil: δ_{H} (270 MHz, CDCl_3) 0.99 (t, 3H, $J=6.5$ Hz), 0.99-1.25 (complex, 23H), 1.92 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.42 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 5.50 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), and 7.95 (s, 1H).

6-[[1,1-Bis(methylethyl)-2-methyl-1-silapropoxy]butyl]-3-chloro-2,5-dimethoxy-7-prop-1-ynynaphthalene-1,4-dione (109).

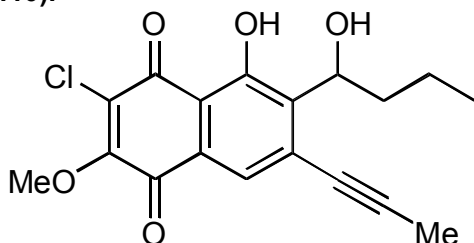


To a solution of **106** (90.6 mg, 0.19 mmol) in MeOH (20 ml) was added NCS (105 mg, 0.79 mmol) at room temperature. After being stirred at the same temperature for 20 h, the reaction mixture was evaporated *in vacuo*. The crude oil was used for the next step without further purification.

To a solution of the above mixture in CH_2Cl_2 (10 ml) was added DBU (80 μl , 0.54 mmol) at 0 °C. After being stirred at the same temperature for 10 min, the reaction was poured into water, and extracted with chloroform. The combined organic extracts were washed with brine, and worked up. The residue was purified by prepared TLC (25 cm \times 25 cm \times 0.5 mm, hexane-

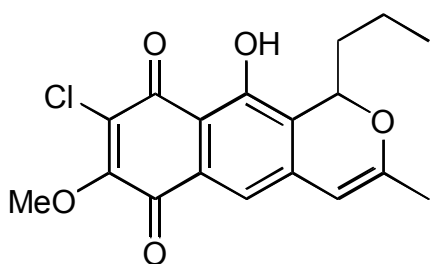
ethyl acetate=2:1) to afford **109** (64.7 mg, 67% from **106**) as a yellow crystal: δ_{H} (270 MHz, CDCl_3) 0.78-1.41 (complex, 26H), 1.96 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.40 (m, 1H), 3.92 (complex, 3H), 4.28 (s, 3H), 5.49 (m, 1H), and 7.88 (s, 1H).

3-Chloro-5-hydroxy-6-(hydroxybutyl)-2-methoxy-7-prop-1-ynyl naphthalene-1,4-dione (110).



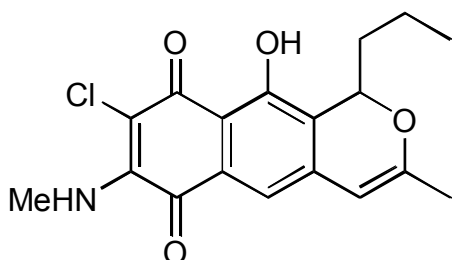
To a solution of **109** (109 mg, 0.21 mmol) in CH_2Cl_2 (25 ml) was added BBr_3 (0.1 ml, 1.1 mmol) at -78°C . After being stirred for 10 min, the reaction mixture was poured into water and partitioned between water and chloroform. The combined organic layers were washed with brine, and worked up. The residue was purified by prepared TLC (25 cm \times 25 cm \times 0.5 mm, hexane-ethyl acetate=3:1) to afford **110** (19.1 mg, 26%) as a yellow crystal: δ_{H} (270 MHz, CDCl_3) 0.96 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz), 1.33 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 4.33 (s, 3H), 5.21 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), and 12.66 (s, 1H).

8-Chloro-10-hydroxy-7-methoxy-3-methyl-1-propylbenzo[1,2-g]isochromene-6,9-dione (97).



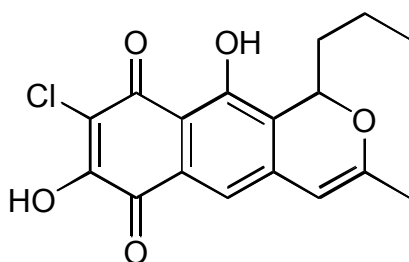
A mixture of **110** (1.2 mg, 3.4 μmol) and $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ (catalytic amount) in CH_2Cl_2 (2 ml) was stirred at room temperature for 5 min. The reaction mixture was evaporated *in vacuo*. The residue was purified by prepared TLC (25 cm \times 25 cm \times 0.5 mm, hexane-ethyl acetate=1:1) to afford **97** (1.1 mg, 92%) as a red oil: δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 0.96 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.43-1.84 (complex, 4H), 1.98 (s, 3H), 4.29 (s, 3H), 5.60 (m, 1H), 5.64 (s, 1H), and 12.13 (s, 1H).

8-Chloro-10-hydroxy-3-methyl-7-(propyl)-1-propylbenzo[1,2-g]isochromene-6,9-dione (111).



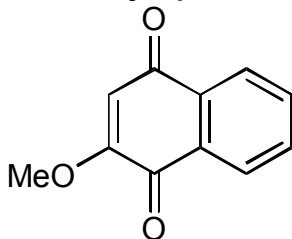
To a solution of **97** (1.1 mg, 3.2 μ mol) in THF (1 ml) was added methylamine (25 μ l, 40 wt% in MeOH, 0.35 mmol) at 0 $^{\circ}$ C. After being stirred for 15 min, the solvents were removed *in vacuo*. The residue was purified by prepared TLC (25 cm \times 25 cm \times 0.5 mm, hexane-ethyl acetate=1:1) to afford **111** (0.7 mg, 64%) as a red oil: δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 0.96 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.25-1.94 (complex, 4H), 1.97 (s, 3H), 3.44 (d, 3H, J = 5.6 Hz), 5.54 (s, 1H), 5.62 (m, 1H), and 12.84 (s, 1H).

Chloroquinocin (74).



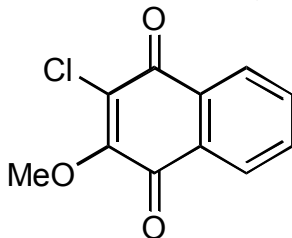
A mixture of **111** (0.7 mg, 2.0 μ mol), conc. HCl (0.5 ml), and water (0.1 ml) in MeOH (1 ml) was heated to 60 $^{\circ}$ C. After being stirred for 1 day, the reaction was poured into water and partitioned between water and chloroform. The combined organic layers were washed with brine, and worked up. Purification by Sephadex LH-20 in methanol (10 mm \times 60 cm) afforded chloroquinocin (**74**) (0.5 mg, 75%) as a red oil: δ_{H} (400 MHz, DMSO-d_6) 0.90 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.42-1.47 (complex, 2H), 1.91 (complex, 2H), 5.53 (dd, 1H, J = 2.9, 9.2 Hz), 5.85 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), and 12.67 (s, 1H).

2-Methoxynaphthalene-1,4-dione (113).



To a solution of **112** (524 mg, 3.0 mmol) in MeOH (20 ml) was added TMSCHN₂ (16 ml of a 2.0 M solution in Et₂O, 32 mmol) at 0 °C. After being stirred at room temperature for 4.5 h, the reaction was concentrated *in vacuo*. Recrystallization from MeOH afforded **113** (509 mg, 90%) as a yellow needle: δ_{H} (270 MHz, CDCl₃) 4.31 (s, 3H), 6.02 (s, 1H), 7.78 (complex, 2H), and 8.16 (complex, 2H).

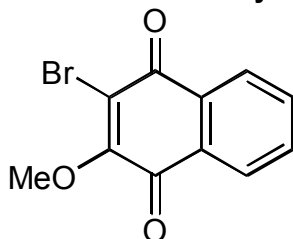
3-Chloro-2-methoxynaphthalene-1,4-dione (114).



To a solution of **113** (100 mg, 0.47 mmol) in MeOH (3 ml) was added NCS (250 mg, 1.9 mmol) at room temperature. After being stirred at the same temperature for 26 h, the reaction mixture was evaporated *in vacuo*. The crude oil was used for the next step without further purification.

To a solution of the above mixture in CH₂Cl₂ (5 ml) was added DBU (0.14 ml, 0.94 mmol) at 0 °C. After being stirred at the same temperature for 20 min, the reaction mixture was evaporated *in vacuo*. The residue was purified by preparated TLC (25 cm × 25 cm × 0.5 mm, ethyl acetate) to afford **114** (90.6 mg, 76% from **113**) as a yellow crystal: δ_{H} (270 MHz, CDCl₃) 4.25 (s, 3H), 7.66 (complex, 2H), and 8.15 (complex, 2H).

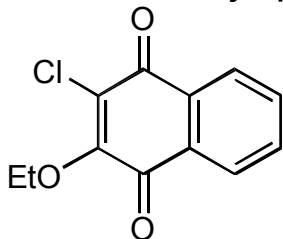
3-Bromo-2-methoxynaphthalene-1,4-dione (115).



To a solution of **113** (23.1 mg, 0.12 mmol) in MeOH (5 ml) was added NBS (50.9 mg, 0.25 mmol) at room temperature. After being stirred at the same temperature for 21 h, the reaction mixture was evaporated *in vacuo*. The crude oil was used for the next step without further purification.

To a solution of the above mixture in CH₂Cl₂ (5 ml) was added DBU (0.1 ml, 0.32 mmol) at 0 °C. After being stirred at the same temperature for 15 min, the reaction mixture was evaporated *in vacuo*. The residue was purified by prepared TLC (25 cm × 25 cm × 0.5 mm, ethyl acetate) to afford **115** (26.8 mg, 82% in two steps) as a yellow crystal: δ_H (270 MHz, CDCl₃) 4.32 (s, 3H), 7.74 (complex, 2H), and 8.12 (complex, 2H).

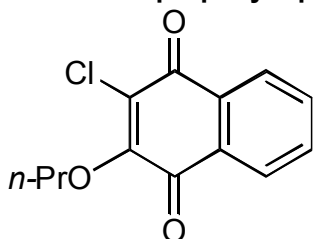
3-Chloro-2-ethoxynaphthalene-1,4-dione (116).



To a solution of **113** (32.5 mg, 0.17 mmol) in EtOH (5 ml) was added NCS (60.9 mg, 0.46 mmol) at room temperature. After being stirred at the same temperature for 25 h, the reaction mixture was evaporated *in vacuo*. The crude oil was used for the next step without further purification.

To a solution of the above mixture in CH₂Cl₂ (5 ml) was added DBU (0.1 ml, 0.32 mmol) at 0 °C. After being stirred at the same temperature for 15 min, the reaction mixture was evaporated *in vacuo*. The residue was purified by prepared TLC (25 cm × 25 cm × 0.5 mm, ethyl acetate) to afford **116** (22.8mg, 56% from **113**) as a yellow crystal: δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1.46 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz), 4.61 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz), 7.74 (complex, 2H), and 8.12 (complex, 2H).

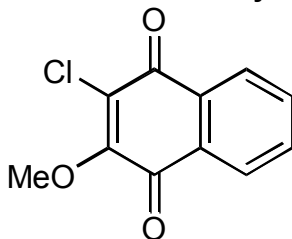
3-Chloro-2-propoxynaphthalene-1,4-dione (118).



To a solution of **113** (18.9 mg, 0.10 mmol) in *n*-PrOH (3 ml) was added NCS (42.5 mg, 0.32 mmol) at room temperature. After being stirred at the same temperature for 1.5 h, the reaction mixture was evaporated *in vacuo*. The crude oil was used for the next step without further purification.

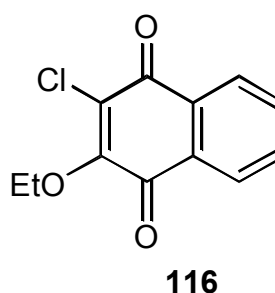
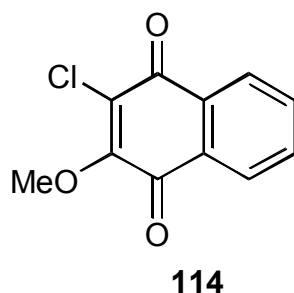
To a solution of the above mixture in CH₂Cl₂ (4 ml) was added DBU (50 μl, 0.33 mmol) at 0 °C. After being stirred at the same temperature for 1 h, the reaction mixture was evaporated *in vacuo*. The residue was purified by prepared TLC (25 cm × 25 cm × 0.5 mm, ethyl acetate) to afford **118** (11.1 mg, 44% from **113**) as a yellow crystal: δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1.03 (t, 3H, *J*= 7.2 Hz), 1.84 (complex, 2H), 4.52 (t, 2H, *J*= 6.4 Hz), 7.74 (complex, 2H), and 8.11 (complex, 2H).

3-Chloro-2-methoxynaphthalene-1,4-dione (114).



To a solution of **113** (23.8 mg, 0.13 mmol) in 1,4-dioxane (3 ml) was added NCS (60.1 mg, 0.45 mmol) at room temperature. After being stirred at the same temperature for 2.5 days, the reaction mixture was evaporated *in vacuo*. The residue was purified by prepared TLC (25 cm × 25 cm × 0.5 mm, hexane-ethyl acetate=1:1) to afford **114** (18.4 mg, 65%):

3-Chloro-2-methoxynaphthalene-1,4-dione (114) and **3-Chloro-2-ethoxynaphthalene-1,4-dione (116)**.



i) Entry 2 in Table 12.

To a solution of **113** (21.5 mg, 0.11 mmol) in EtOH (5 ml) was added NCS (42.1 mg, 0.32 mmol) at room temperature. After being stirred at the same temperature for 18 h, the reaction mixture was evaporated *in vacuo*. The crude oil was used for the next step without further purification.

To a solution of the above mixture in CH₂Cl₂ (5 ml) was added DBU (0.1 ml, 0.35 mmol) at 0 °C. After being stirred at the same temperature for 10 min, the reaction mixture was evaporated *in vacuo*. The residue was purified by prepared TLC (25 cm × 25 cm × 0.5 mm, ethyl acetate) to afford **114** (6.8 mg, 27% from **113**) and **116** (14.0 mg, 52% from **113**):

ii) Entry 3 in Table 12.

To a solution of **113** (19.8 mg, 0.11 mmol) in EtOH (5 ml) was added NCS (42.3 mg, 0.32 mmol) at room temperature. After being stirred at the same temperature for 28 h, the reaction mixture was evaporated *in vacuo*. The crude oil was used for the next step without further purification.

To a solution of the above mixture in CH₂Cl₂ (5 ml) was added Et₃N (0.1 ml, 0.72 mmol) at 0 °C. After being stirred at the same temperature for 20 min, the reaction mixture was evaporated *in vacuo*. The residue was purified by prepared TLC (25 cm × 25 cm × 0.5 mm, ethyl acetate) to afford **114** (2.3 mg, 10% from **113**) and **116** (15.9 mg, 64% from **113**):

iii) Entry 4 in Table 12.

To a solution of **113** (23.9 mg, 0.13 mmol) in EtOH (5 ml) was added NCS (52.2 mg, 0.39 mmol) at room temperature. After being stirred at the same temperature for 23 h, the reaction mixture was evaporated *in vacuo*. The crude oil was used for the next step without further purification.

To a solution of the above mixture in CH₂Cl₂ (5 ml) was added piperidine (0.1 ml, 1.8 mmol) at 0 °C. After being stirred at the same temperature for 30 min, the reaction mixture was evaporated *in vacuo*. The residue was purified by prepared TLC (25 cm × 25 cm × 0.5 mm, ethyl acetate) to afford **114** (5.1 mg, 18% from **113**) and **116** (19.2 mg, 64% from **113**):

iv) Entry 6 in Table 12.

To a solution of **113** (20.9 mg, 0.11 mmol) in EtOH (5 ml) was added NCS (45.8 mg, 0.34 mmol) at room temperature. After being stirred at the same temperature for 25 h, the reaction mixture was evaporated *in vacuo*. The crude oil was used for the next step without further purification.

To a solution of the above mixture in CH₂Cl₂ (5 ml) was added imidazole (28.8 mg, 0.42 mmol) at 0 °C. After being stirred at the same temperature for 1 h, the reaction mixture was evaporated *in vacuo*. The residue was purified by prepared TLC (25 cm × 25 cm × 0.5 mm, ethyl acetate) to afford **114** (4.9 mg, 20% from **113**) and **116** (13.5 mg, 51% from **113**):

v) Entry 7 in Table 12.

To a solution of **113** (18.9 mg, 0.10 mmol) in EtOH (5 ml) was added NCS (35.2 mg, 0.26 mmol) at room temperature. After being stirred at the same temperature for 21 h, the reaction mixture was evaporated *in vacuo*. The crude oil was used for the next step without further purification.

To a solution of the above mixture in THF (5 ml) was added LiHMDS (0.50 ml, 0.50 mmol) at 0 °C. After being stirred at the same temperature for 2 h, the reaction mixture was evaporated *in vacuo*. The residue was purified by prepared TLC (25 cm × 25 cm × 0.5 mm, ethyl acetate) to afford **114** (2.0 mg, 9% from **113**) and **116** (11.2 mg, 47% from **113**):

vi) Entry 8 in Table 12.

To a solution of **113** (22.6 mg, 0.12 mmol) in EtOH (5 ml) was added NCS (36.6 mg, 0.28 mmol) at room temperature. After being stirred at the same temperature for 17 h, the reaction mixture was evaporated *in vacuo*. The crude oil was used for the next step without further purification.

To a solution of the above mixture in CH₂Cl₂ (5 ml) was added *i*-Pr₂NH (0.1 ml, 2.2 mmol) at 0 °C. After being stirred at the same temperature for 1 h, the reaction mixture was evaporated *in vacuo*. The residue was purified by prepared TLC (25 cm × 25 cm × 0.5 mm, ethyl acetate) to afford **114** (1.3 mg, 5% from **113**) and **116** (17.8 mg, 63% from **113**):

vii) Entry 9 in Table 12.

To a solution of **113** (25.8 mg, 0.14 mmol) in EtOH (5 ml) was added NCS (42.5 mg, 0.32 mmol) at room temperature. After being stirred at the same temperature for 23 h, the reaction mixture was evaporated *in vacuo*. The crude oil was used for the next step without further purification.

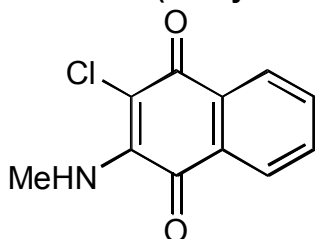
To a solution of the above mixture in CH₂Cl₂ (5 ml) was added Et₂NH (0.1 ml, 2.0 mmol) at 0 °C. After being stirred at the same temperature for 30 min, the reaction mixture was evaporated *in vacuo*. The residue was purified by prepared TLC (25 cm × 25 cm × 0.5 mm, ethyl acetate) to afford **114** (3.0 mg, 10% from **113**) and **116** (21.6 mg, 67% from **113**):

viii) Entry 12 in Table 12.

To a solution of **113** (12.5 mg, 66 μmol) in EtOH (5 ml) was added NCS (36.7 mg, 0.28 mmol) at room temperature. After being stirred at the same temperature for 15 h, the reaction mixture was evaporated *in vacuo*. The crude oil was used for the next step without further purification.

To a solution of the above mixture in CH₂Cl₂ (5 ml) was added DMAP (50 μl, 0.40 mmol) at 0 °C. After being stirred at the same temperature for 20 min, the reaction mixture was evaporated *in vacuo*. The residue was purified by prepared TLC (25 cm × 25 cm × 0.5 mm, ethyl acetate) to afford **114** (5.0 mg, 32% from **113**) and **116** (5.2 mg, 35% from **113**):

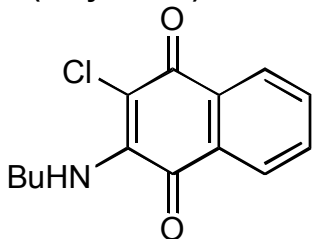
3-Chloro-2-(methylamino)naphthalene-1,4-dione (120).



To a solution of **113** (15.8 mg, 84 μ mol) in EtOH (5 ml) was added NCS (28.8 mg, 0.22 mmol) at room temperature. After being stirred at the same temperature for 18 h, the reaction mixture was evaporated *in vacuo*. The crude oil was used for the next step without further purification.

To a solution of the above mixture in CH_2Cl_2 (5 ml) was added MeNH_2 (0.1 ml, 2.0 mmol) at 0 °C. After being stirred at the same temperature for 1 h, the reaction mixture was evaporated *in vacuo*. The residue was purified by prepared TLC (25 cm \times 25 cm \times 0.5 mm, ethyl acetate) to afford **120** (13.2 mg, 71%): δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 3.45 (complex, 3H), 6.11 (brs, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 8.03 (d, 1H, $J = 6.4$ Hz), and 8.15 (d, 1H, $J = 6.4$ Hz).

2-(Butylamino)-3-chloronaphthalene-1,4-dione (121).



To a solution of **113** (20.4 mg, 0.11 mmol) in EtOH (5 ml) was added NCS (31.8 mg, 0.24 mmol) at room temperature. After being stirred at the same temperature for 14 h, the reaction mixture was evaporated *in vacuo*. The crude oil was used for the next step without further purification.

To a solution of the above mixture in CH_2Cl_2 (2 ml) was added *n*- BuNH_2 (0.1 ml, 1.0 mmol) at 0 °C. After being stirred at the same temperature for 30 min, the reaction mixture was evaporated *in vacuo*. The residue was purified by prepared TLC (25 cm \times 25 cm \times 0.5 mm, ethyl acetate) to afford **121** (23.3 mg, 80%): δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 0.98 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.39-1.71 (complex, 4H), 3.83-3.88 (complex, 2H), 6.05 (brs, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 8.03 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz), and 8.15 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz).

第四部 **References**

References

- 1) Kulanthaivel, P.; Perun, T. J., Jr.; Belvo, M. D.; Strobel, R. J.; Paul, D. C.; Williams, D. C. *J. Antibiot.* **1999**, *52*, 256-262.
- 2) (a) Jinno, S.; Suto, K.; Nagata, A.; Igarashi, M.; Kanaoka, Y.; Nojima, H.; Okayama, H. *EMBO J.* **1994**, *13*, 1549-1552. (b) Hoffmann, I.; Draetta, G.; Karsenti, E. *EMBO J.* **1994**, *13*, 4302-4310.
- 3) (a) Galaktionov, K.; Lee, A. K.; Eckstein, J.; Draetta, G.; Meckler, J.; Loda, M.; Beach, D. *Science* **1995**, *269*, 1575-1577. (b) Galaktionov, K.; Chen, X.; Beach, D. *Nature* **1996**, *382*, 511-517. (c) Gasparotto, D.; Maestro, R.; Piccinin, S.; Vukosavljevic, T.; Barzan, L.; Sulfaro, S.; Boiocchi, M. *Cancer Res.* **1997**, *57*, 2366-2368. (d) Wu, W. G.; Fan, Y. H.; Kemp, B. L.; Walsh, G.; Mao, L. *Cancer Res.* **1998**, *58*, 4082-4085. (e) Dixon, D.; Moyana, T.; King, M. J. *Exp. Cell Res.* **1998**, *240*, 236-243. (f) Cangj, M. G.; Cukor, B.; Soung, P.; Signoretti, S.; Moreira, G.; Ranashinge, M.; Cady, B.; Pagano, M.; Loda, M. *J. Clin. Invest.* **2000**, *106*, 753-761.
- 4) Kometani, T.; Takeuchi, Y.; Yoshii, E. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2632-2634.
- 5) Semmelhack, M. F.; Bozell, J. J.; Keller, L.; Sato, T.; Spiess, E. J.; Wulff, W.; Zask, A. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5803-5812.
- 6) Kraus, G. A.; Molina, M. T.; Walling, J. A. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1273-1276.
- 7) Kraus, G. A.; Shi, J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1105-1106.
- 8) Xu, Y.-C.; Kohlman, D. T.; Liang, S. X.; Eriksson, C. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1599-1602.
- 9) 医薬化学 生物学への橋かけ 第三版 三木卓一監修、廣川書店、2002年、p. 195-p. 217.
- 10) Iinuma, M.; Tanaka, T.; Matsuura, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 2296-2300.
- 11) Reeves, W. P.; King, R. M. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 855-859.
- 12) (a) Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1353-1364. (b) Kulasegaram, S.; Kulawiec, R. J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6547-6561.
- 13) Settine, R. L.; Parks, G. L.; Hunter, G. L. K. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 616-618.
- 14) Tao, X. L.; Cheng, J.-F.; Nishiyama, S.; Yamamura, S. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2017-2028.
- 15) Shimbashi, A.; Ishikawa, Y.; Nishiyama, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 939-941.
- 16) Shimbashi, A.; Tsuchiya, A.; Imoto, M.; Nishiyama, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, *77*, 1925-1930.
- 17) 西山繁、井本正哉、新橋晶子、土屋綾子、 “ ナフトキノン誘導体化合物又はその薬理学的に許容される塩、並びに、それらを有効成分として含有する Cdc25A フォスファターゼ阻害剤及び抗腫瘍剤 ”、特開 2005-220037.
- 18) 西山繁、井本正哉、供田洋、新橋晶子、土屋綾子、 “ ナフトキノン誘導体化合物 ”、特願 2005-140550.
- 19) Takahashi, M.; Dodo, K.; Sugimoto, Y.; Aoyagi, Y.; Yamada, Y.; Hashimoto, Y.; Shirai, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2571-2574.
- 20) Fürstner, A.; Ruiz-Aro, J.; Prinz, H.; Waldmann, H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 459-467.

- 21) (a) Markovits, J.; Wang, Z.; Carr, B. I.; Sun, T. P.; Mintz, P.; Bret, M. L.; Wu, C.-W.; Wu, F. Y.-H. *Life Sciences* **2003**, *72*, 2769-2784. (b) Carr, B. I.; Wang, Z.; Wang, M.; Kar, S.; Wilcox, C. S.; Rosi, K.; Southwick, E.; Lazo, J. S. *J. Mol. Biol.* **2003**, *326*, 721-735.
- 22) Kar, S.; Wang, M.; Ham, S. W.; Carr, B. I. *Biochemical Pharmacology* **2006**, *72*, 1217-1227.
- 23) He, H.; Yang, H. Y.; Luckman, S. W.; Roll, D. M.; Carter G. T. *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 1072-1075.
- 24) (a) Inoue, M.; Hashimoto, H.; Matsui, H.; Sakurai, N.; Ohkubo, T. *Chemotherapy* **1989**, *37*, 869-876. (b) Blumberg, H. M.; Rimland, P.; Carroll, D. J.; Terry, P.; Wachsmuth, I. K. *J. Infect. Dis.* **1991**, *163*, 1279-1285. (c) Neu, H. C. *Science* **1992**, *257*, 1064-1073. (d) Brumfitt, W.; Hamilton-Miller, J. *N. Eng. J. Med.* **1989**, *320*, 1188-96.
- 25) (a) Service, R. F. *Science* **1995**, *270*, 724-727. (b) Bax, R. P.; Anderson, R.; Crew, J.; Fletcher, P.; Johnson, T.; Kaplan, E.; Knaus, B.; Kristinsson, K.; Malek, M.; Strandberg, L. *Nature Med.* **1998**, *4*, 545-546.
- 26) (a) Swartz, M. N. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1994**, *91*, 2420-2427. (b) Tomasz, A. *N. Engl. J. Med.* **1994**, *330*, 1247-1251.
- 27) Milanowski, D. J.; Gustafson, K. R.; Kelly, J. A.; McMahon, J. B. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 70-73.

第五部 謝辭

研究活動を行っていく上で、常に最良の実験環境を与えて下さり、有意義で適切なお指導を賜りました慶應義塾大学理工学部西山繁教授に深く感謝致します。学部四年時に興味深い研究テーマに出会い、博士課程修了時まで継続して本研究を行ってこれたことは、私の誇りであり、自信となって、今後も一研究者として研究に携わるための貴重な財産となるものと思います。感謝の気持ちは、言葉では語り尽くすことはできません。六年間、本当にありがとうございました。

本研究を遂行するにあたり、興味深く有益なお助言を賜りました慶應義塾大学理工学部中田雅也教授、戸嶋一敦教授に感謝致します。

Cdc25A 阻害活性試験など生物関連分野において多大なお指導を賜りました慶應義塾大学理工学部井本正哉教授に深く感謝致します。当初、何の知識も持たない私に、丁寧に活性試験の結果を説明して下さったことや、常に一人の合成化学者として議論を行っていただけたことは、強い責任も感じましたが、貴重な経験であり、私の糧となりました。ありがとうございました。

実験技術や合成手法に関する有意義なお助言を賜りました慶應義塾大学理工学部須貝威助教授に感謝致します。

日頃から、実験技術や生物関連分野などの多岐にわたるご助言を賜りました慶應義塾大学理工学部小島りか助手に感謝致します。お忙しい中、初歩的な質問に対しても丁寧に答えていただけたことに加え、家庭と仕事を両立する姿を近くで拝見することができ、社会で働く女性の在り方を学ばせていただきました。ありがとうございました。

日頃から、興味深いご助言をいただきました慶應義塾大学法学部杓村憲樹助手に感謝致します。

抗菌活性試験を実施していただいた北里大学薬学部供田洋教授に感謝致します。

Cdc25A 阻害活性試験及び細胞試験を行っていただいた生命情報学科井本研究室土屋綾子博士、岡田良子学士に深謝致します。ご自分の研究でお忙しい中、数々のアッセイサンプルの活性評価を行っていただけたことは、本当に頭が下がる思いです。お二人のご尽力がなければ、本研究がここまで発展することはありませんでした。ありがとうございました。

実験全般に限らず、良い研究生活を送れるように色々とアドバイスをいただきました化学科花田逸子さんに感謝致します。

有意義な研究生活をともに送ることができた西山研究室の天野良治修士、田邊貴将修士、西濱悠子修士、宇野加奈子修士、本庄絵里子学士、若松孝行学士、齊藤毅学士、竹内友梨学士に感謝致します。また、須貝研究室の皆さんにも感謝致します。楽しいことも辛いことも、色々なことを皆さんと一緒に経験でき、時には競い合い、時には刺激し合って、良い関係を築いてくれたものと信じています。本当に良い思い出となりました。今後とも皆さんの研究活動の発展を心よりお祈り申し上げます。ありがとうございました。

実験技術や研究全般に関する適切で有益なアドバイスをしていただいた事に加えて、常に身近にいて精神的な支えとなり、楽しい時はともに笑い、苦しい時はともに困難を乗り越えてくることのできた椎名淳一博士に深く感謝致します。

離れていてもいつも私の健康を気遣い、博士課程進学や研究者としての将来に深い理解を示してくれた母・ちづ子と兄・聡に深謝致します。そして最後に、生涯研究者として生きていく原動力となり、天国に召されても私を博士課程まで進学させてくれた父・邦夫に感謝致します。