

有機電気化学を活用した
海産含臭素天然物の合成研究

平成 17 年度

小神野 孝尚

目次

| | |
|--|-----|
| 序論 | 1 |
| 本論 | |
| 第1章 電極反応を活用したスピロイソキサゾリン骨格の構築 | 11 |
| 第2章 新規開環反応を活用した aeroplysinin 類の合成と生物活性に関する研究 | 23 |
| 第3章 Calafianin の合成と構造訂正および生物活性に関する研究 | 32 |
| 第4章 光学活性スピロイソキサゾリン体を活用した(+)-aerothionin の合成 | 43 |
| 第5章 Zamamistatin の合成研究 | 53 |
| 結語 | 68 |
| Experimental section | 70 |
| 参考文献 | 102 |
| 謝辞 | 108 |

Abbreviation

| | |
|-------|---|
| Ac | acetyl |
| Bn | benzyl |
| BOP | benzotriazol-1-yloxytris-(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate |
| Bu | butyl |
| Boc | <i>t</i> butoxycarbonyl |
| CCE | constant current electrolysis |
| CDI | carbonyl diimidazole |
| CPE | constant potential electrolysis |
| CSA | camphor-10-sulfonic acid |
| CV | cyclic voltammogram |
| DBU | 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene |
| DMAP | 4-dimethylaminopyridine |
| DMF | <i>N,N</i> -dimethylformamide |
| DMP | Dess-Martin periodinane |
| DMSO | dimethylsulfoxide |
| EDCI | 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide |
| Et | ethyl |
| HOBt | hydroxy benzotriazole |
| HRMS | high resolution mass spectrum |
| HPLC | high performance liquid chromatography |
| Imid. | imidazole |
| IR | infrared |
| LHMDS | lithium bis(trimethylsilyl)amide |
| Me | methyl |
| MIC | minimum inhibitory concentration |
| mp | melting point |
| MRSA | methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> |
| Ms | methansulfonyl |
| MTPA | α -methoxy- α -(trifluoromethyl)phenylacetyl |
| NOE | nuclear overhauser effect |

| | |
|---------------------|---|
| NMO | 4-methylmorpholine <i>N</i> -oxide |
| NMR | nuclear magnetic resonance |
| Ph | phenyl |
| Piv | pivaloyl |
| Pr | propyl |
| Py | pyridine |
| SCE | standard calomel electrode |
| SO ₃ ·py | pyridine sulfur trioxide complex |
| TBAF | tetrabutylammonium fluoride |
| TBS | <i>t</i> butyldimethylsilyl |
| Tf | trifluoromethansulfonyl |
| TFA | trifluoroacetic acid |
| THF | tetrahydrofuran |
| TLC | thin layer chromatography |
| Ts | <i>p</i> -toluenesulfonyl |
| TTFA | thallium (III) trifluoroacetate |
| VRE | vancomycin-resistant <i>Enterococci</i> |
| Z | benzyloxycarbonyl |

序論

有機合成化学の分野において近年注目されている有機電解反応は2つの点で特徴的である¹⁾。第一に極性転換など試薬による反応では難しい活性種の発生が可能である点。第二に低環境負荷型反応である点である。特に後者は近年グリーンケミストリー分野の発展とともに注目されており、いくつかの成書において次に挙げる点が優れているとされる²⁾。

- a) 廃棄物を出さない。酸化還元反応が電子の直接移動により起こるため、試薬を必要とせず、酸化還元試薬由来の廃棄物がない。
- b) 安全性が高い。一般に酸化反応の場合、重金属や爆発性の酸化試薬が多く、危険性を伴う。これら試薬の代替として電極反応を用いることができる。
- c) 経済的コストパフォーマンスがよい。試薬を用いないという観点から経済効率がよい。電解合成プロセスが電気エネルギーを大量消費すると考えられるが、効率的な方法論が数多く開発され、現在工場レベルでの大量合成にも活用され始めている。

これらの背景を踏まえ、当研究室ではこれまでに電極反応を活用したフェノール酸化による天然物の合成研究を行ってきた³⁾。フェノール類は酸化することにより本来求核性を有する芳香核が、カチオン活性種となり求電子性を帯びる。このような極性転換は天然物合成において強力な合成ツールとして活用できると考えられる。特にスピロ骨格の構築は当研究室により先駆的な研究がなされ⁴⁾、その後、その応用として heliannuol 類⁵⁾および gymnastatin A⁶⁾の2つの生物活性天然物合成を達成してきた経緯がある (Fig. 1)。側鎖に水酸基のような求核性官能基を有するフェノール誘導体 **A** の電極酸化反応に関して系統的研究を行った結果、発生するカチオン活性種 **B** に対し、水酸基が分子内求核攻撃を行うことにより良好な収率でスピロ体 **C** が合成されることを見出した。その後、最初の天然物合成への応用として heliannuol 類の合成へと発展した。Heliannuol 類はスペイン産ヒマワリ (*Helianthus annuus* L. cv. SH-222) より単離、抽出されたセスキテルペンであり、アレロケミカルズ (他感物質) に分類される生物活性物質であり、植物伸長阻害活性を示すことから、環境にやさしい除草剤として期待される。これら天然物の基本骨格であるクロマン骨格およびベンゾオキセピン骨格 **D** の構築法をフェノール誘導体 **F** から電極反応により誘導されたスピロジエノン **E** からの酸による1,2-転位を活用することにより確立し、

この反応を鍵反応とした天然物合成を達成した。

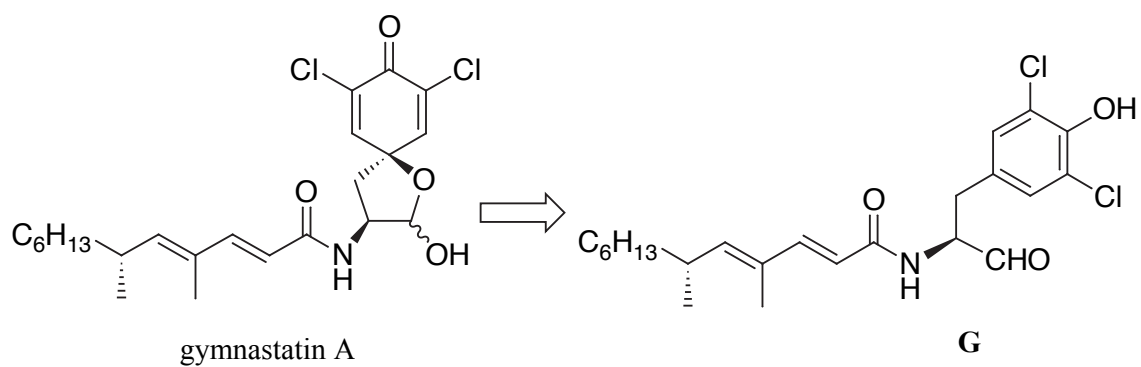
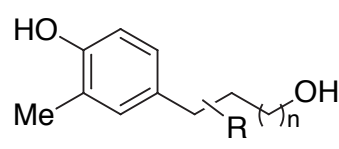
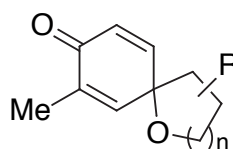
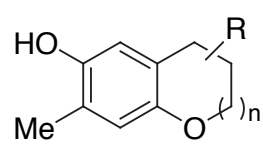
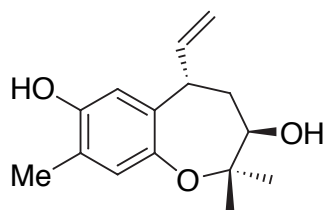
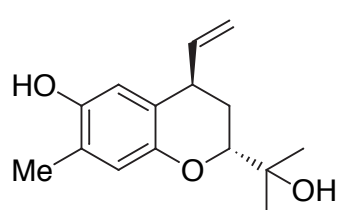
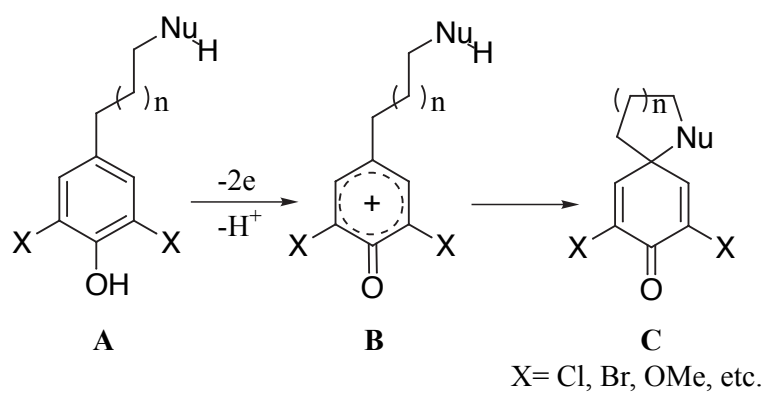


Fig. 1 Synthesis of spiro compounds and natural products.

一方、gymnastatin A は 1997 年に海綿由来の真菌 *Gymnasella dankaliensis* より単離された海洋天然物であり、顕著なプロテインキナーゼ阻害活性を有する。Gymnastatin A の基本骨格であるヘミアセタールを含んだスピロジエノン構築において、側鎖にアルデヒドを有するフェノール誘導体から発生するカチオン活性種に対する水酸基に代わるカルボニル酸素からの攻撃と、それに伴うヘミアセタールの生成を想定し実験を行った。その結果、フェノール G より天然物の合成を達成し、このとき得られたいくつかの合成アナログ化合物とともに抗菌活性試験を行ったところ、幅広い抗菌活性スペクトルを観察することに成功した。

このように電極反応によるスピロ化合物合成法を鍵反応とした生物活性天然物合成を達成しており、これらの知見を基盤として、さらにスピロイソキサゾリン類の合成へと展開することとした。

海洋に生息する豊富な種類の生物が二次代謝産物として産生する化学物質は、新規で多彩な化学構造を持ち、様々な生物活性作用を有することから近年盛んに研究がなされてきた⁷⁾。特に分子内にハロゲン原子を有する生物活性天然物は顕著な生物活性を示すことが多く、これに関連する数多くの論文が報告されている。主要なハロゲンとしてヨウ素、臭素、塩素があり、陸上の動植物にとって一般にヨウ素および塩素は代謝に関係する重要な元素であり、臭素はほぼ無関係であるといわれている。一方、海洋生物では基本的なハロゲン含有量が多く、その中には臭素も含まれ、陸上とは大きく異なる元素分布を示している⁸⁾。

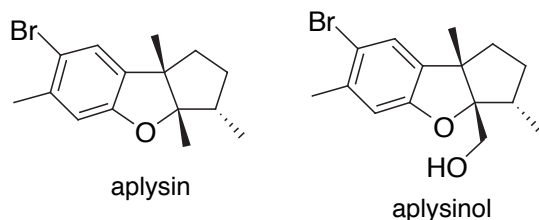


Fig.2 Structures of alypsin and alypsinol.

1963 年、山村、平田らは北海道で採集したアメフラシ *Aplysia kurodai* より 2 種の含臭素芳香族セスキテルペンを単離し、それぞれ alypsin、alypsinol と命名

し、構造を明らかにした (Fig.2)⁹⁾。この発見の後も様々な含臭素芳香族セスキテルペンが単離され、海藻あるいは軟体動物が含ハロゲン化合物の宝庫と考えられるようになった。1960年代後半からこれに関連した研究は目覚ましい発展を遂げ、分子内にハロゲンを含んだ天然物は現在までに4000種以上知られている⁸⁾。これらは多様性に富んだ構造を持ち、その中でも主流をなす化合物群としてフェニルピルビン酸オキシム関連物質が知られている。その生物活性研究も以前は抗腫瘍性が主であったが、最近では抗菌活性を有する成分により、他の無脊椎動物の幼生や固着生物による付着を防御する作用、捕食動物から身を守るための摂食阻害作用など、多岐にわたる生物活性作用に関する研究が多くなされている。また、フェニルピルビン酸オキシム関連物質であるバスタジン類やスピロイソキサゾリン類はその特徴的な構造から合成化学的にも興味ある合成ターゲットとして注目されている¹⁰⁾。

1970年、Fattorussoにより aerothionin (1)¹¹⁾が単離されて以来 homoaerothionin (2)、aerophobin-1 (3)¹²⁾、alaplysillin¹³⁾、hemifistularin¹⁴⁾など、Fig. 3に示したようなスピロイソキサゾリン類が数多く研究されてきた。これら天然物群の共通の骨格は枠内に示した **H** である。すなわち共役したシクロヘキサジエン上に、2つの臭素、メトキシ基および水酸基を有し、イソキサゾリン環とスピロ構造を持つ構造である。また、その相対立体化学において、水酸基とイソキサゾリン環内の酸素とがトランス配置になっている。この基本ユニット **H** に対し、様々なユニットがアミド結合で縮合することにより、多様な天然物を作り上げていると考えられる。中にはジアミンを介して分子内に2つの基本ユニットを有する天然物もあり、構造的に興味深い。またこれらスピロイソキサゾリン類は様々な生物活性を持っており、抗菌活性はもとより、生物付着阻害活性作用¹⁵⁾、Na, K-ATPase 阻害活性¹⁶⁾、抗ヒスタミン作用¹⁷⁾、抗結核作用¹⁸⁾、抗 HIV¹⁹⁾などが示されてきた。これらとは別にこの基本骨格 **H** に変化の見られる天然物 (aeroplysinin-1 (4)、aeroplysinin-2 (5)、calafianin (6)、zamamistatin (7) など) もあり、これらは構造的な特徴から合成化学的にも興味深い。

筆者はこれら天然物の生物活性の多様性に興味を持ち、より詳細な活性評価を行うべく合成を行った。本論文では以下の内容について述べる。

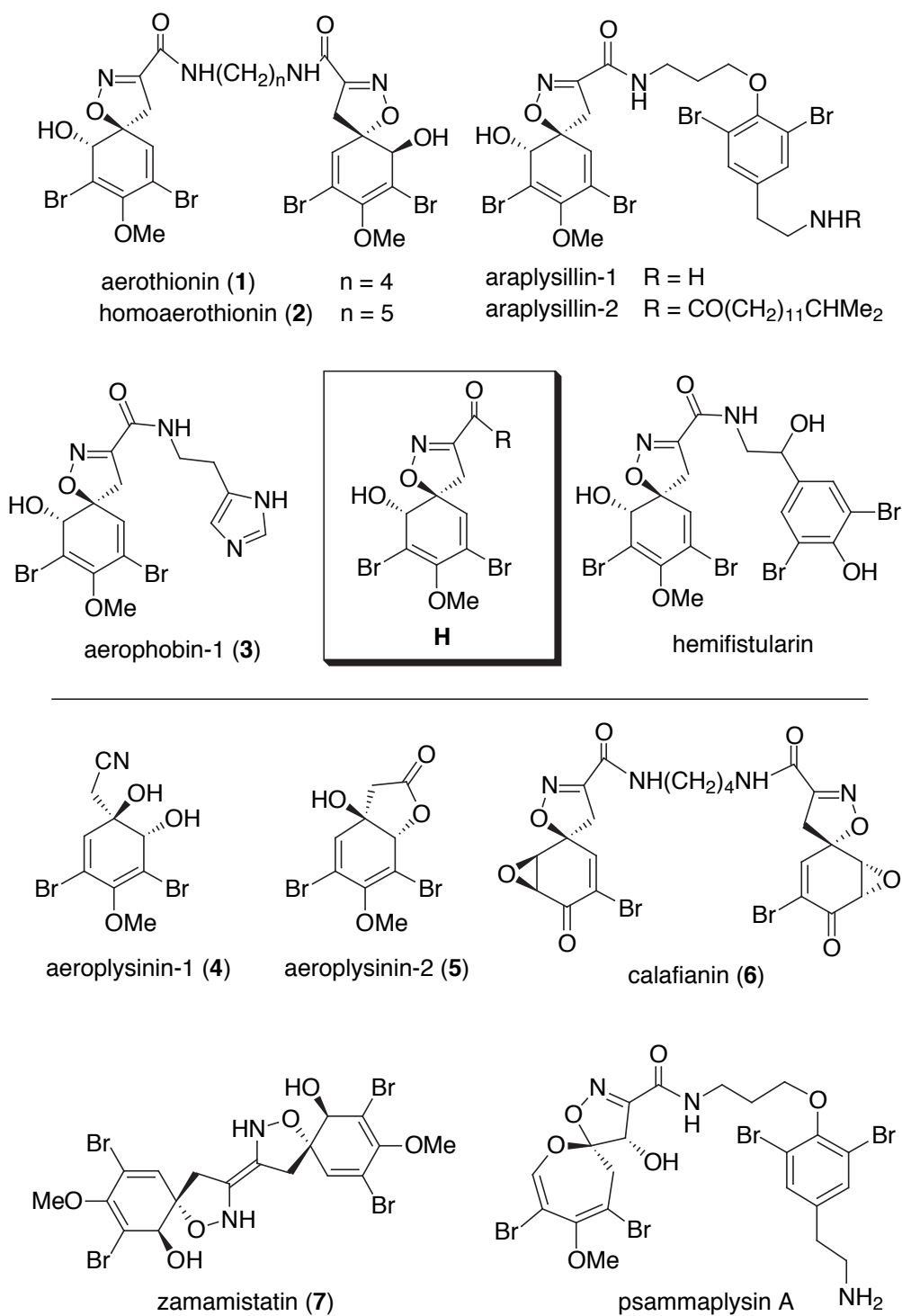
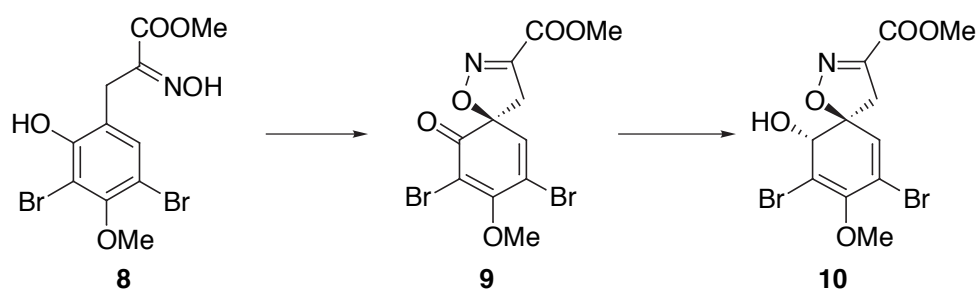
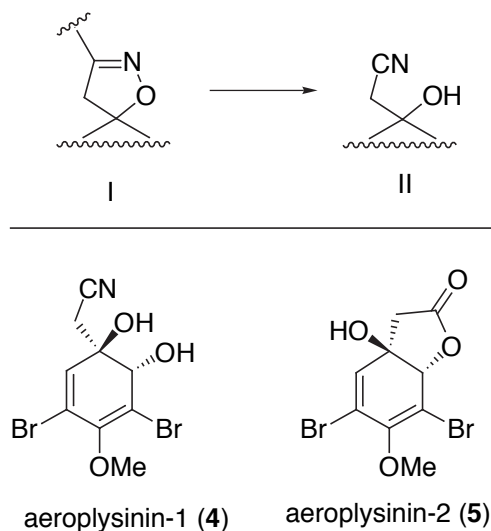


Fig. 3 Spiroisoxazoline natural products.

まず第 1 章として、天然物の基本構成単位であるスピロイソキサゾリン骨格 **H** の構築法の確立について述べる²⁰⁾。前述のようにこれまで電極反応を活用したスピロ骨格の構築について様々な検討を行ってきた経緯があり、それらの知見を基盤として研究を行った。その結果、フェノール誘導体 **8** より良好な収率でスピロジエノン **9** を経てスピロイソキサゾリン骨格 **10** を合成することに成功した (Scheme 1)。以後、この反応を活用した天然物合成への応用へと展開した。



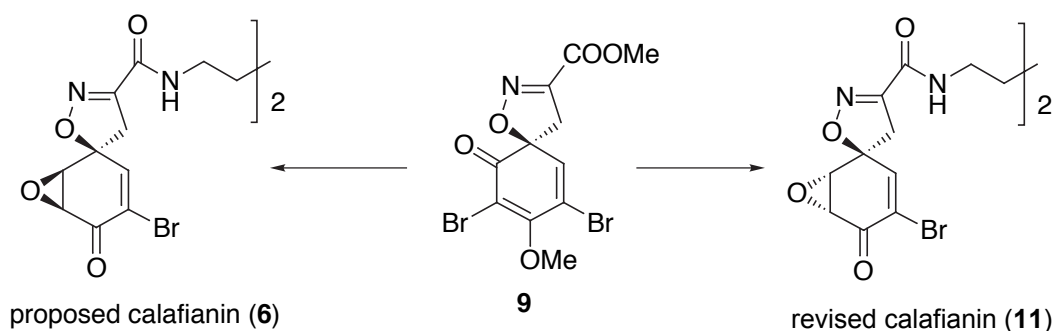
Scheme 1 Construction of spiroisoxazoline **10** from **8**.



Scheme 2 Ring-opening reaction of isoxazoline **I** to **II**.

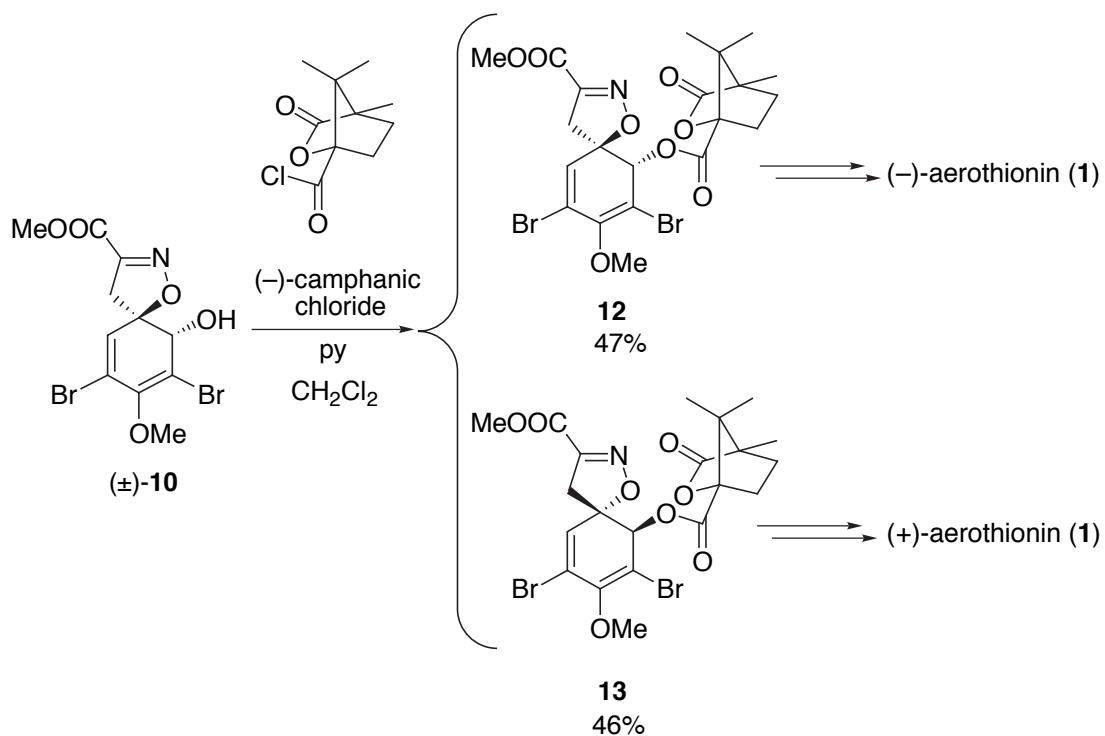
第 2 章として開環反応を利用した aeroplysinin 類の合成と生物活性に関する研究について述べる²¹⁾。イソキサゾリン環 **I** の N-O 結合の開裂に伴う開環反応により、 α -ヒドロキシシアノメチル骨格 **II** へと変換できることを見出し、この反応を活用して aeroplysinin-1 (**4**) および aeroplysinin-2 (**5**) の合成を達成した (Scheme 2)。また、これらの合成した天然物ならびに合成アナログについて抗菌活性試験を行い、興味深い知見を得た。

第 3 章として calafianin (**6**) の合成と構造改訂ならびに生物活性に関する研究について述べる^{22, 23)}。提唱構造体 **6** をスピロイソキサゾリン体 **9** より合成したところ、合成品と天然物のスペクトルデータが一致しなかった。そこで新たに立体異性体 **11** を合成したところ、天然物と良い一致を示したことから calafianin の真の構造が **11** であることを明らかにした (Scheme 3)。また、この calafianin の 2 つの立体異性体 **6** および **11** について抗菌活性試験を行った結果、両者の活性に顕著な差のあることを明らかにした。



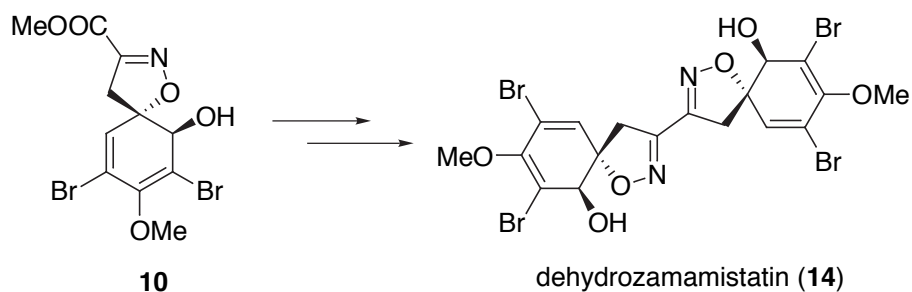
Scheme 3 Synthesis and revised structure of calafianin.

第 4 章として光学活性な aerothionin (**1**) の合成研究について述べる²⁴⁾。これまでスピロイソキサゾリン天然物の光学活性体の合成は報告例がない。また、aerothionin (**1**) のようなスピロイソキサゾリン骨格を分子内に 2 つ有するような天然物は、ジアステレオマーの分離が困難なため、光学活性体の合成が必要である。そこで筆者はラセミのスピロイソキサゾリン体 **10** の水酸基部分を (-)-camphanic chloride で修飾し、ジアステレオマー **12** および **13** とすることで、容易に分離可能であることを発見した。さらにこれらを活用して (+)- および (-)-aerothionin (**1**) の合成を達成した (Scheme 4)。



Scheme 4 Synthesis of (+)- and (-)-aerothionin (**1**).

第5章として、zamamistatin (**7**) の合成研究について述べる²⁰。Zamamistatin (**7**) は付着性細菌に対する顕著な抗菌活性が報告されており、天然物由来の環境に優しい防除物質としての活用が期待される。スピロイソキサゾリン体 **10** より合成を進め、dehydrozamamistatin (**14**) の合成を行った。



Scheme 5 Synthetic studies on zamamistatin (**7**).

本論

第 1 章

電極反応を活用した スピロイソキサゾリン骨格の構築

海洋生物より得られる天然物の一群であるスピロイソキサゾリン類はその基本骨格として図のような構造 **H** を有している (Fig. 4)。

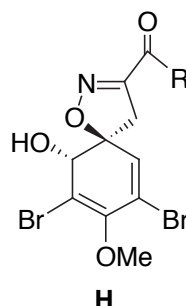
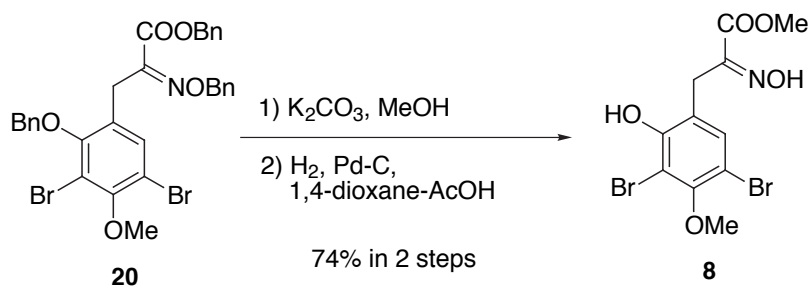
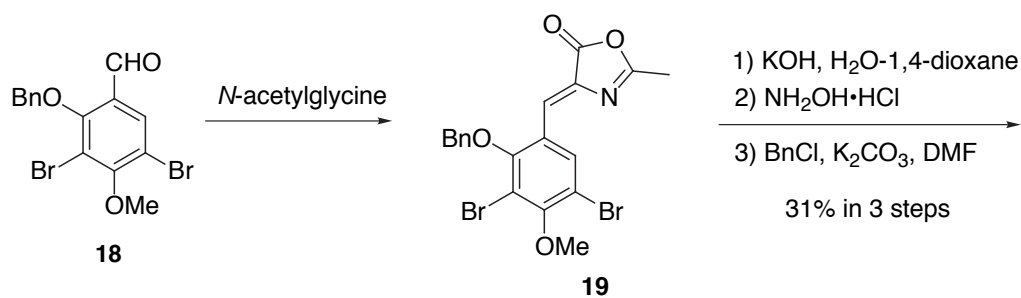
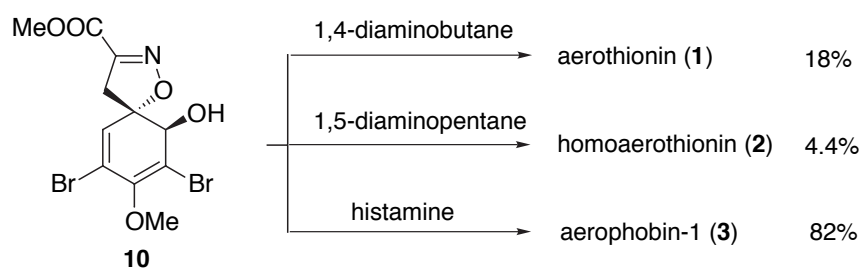
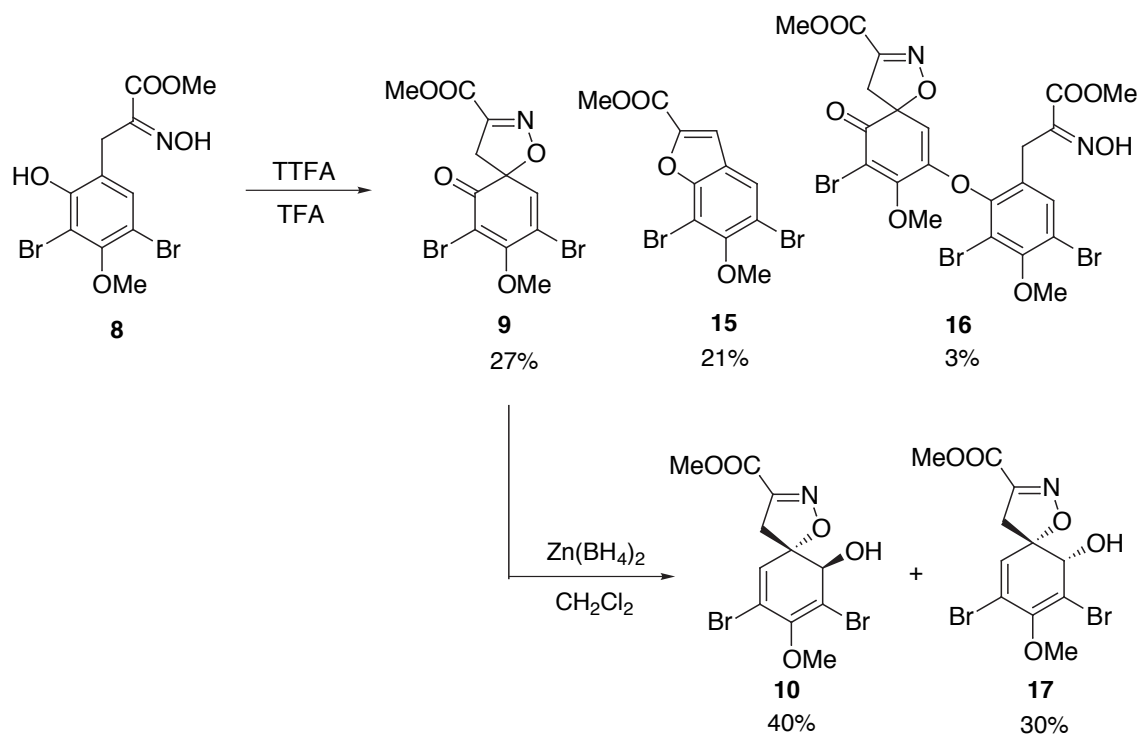


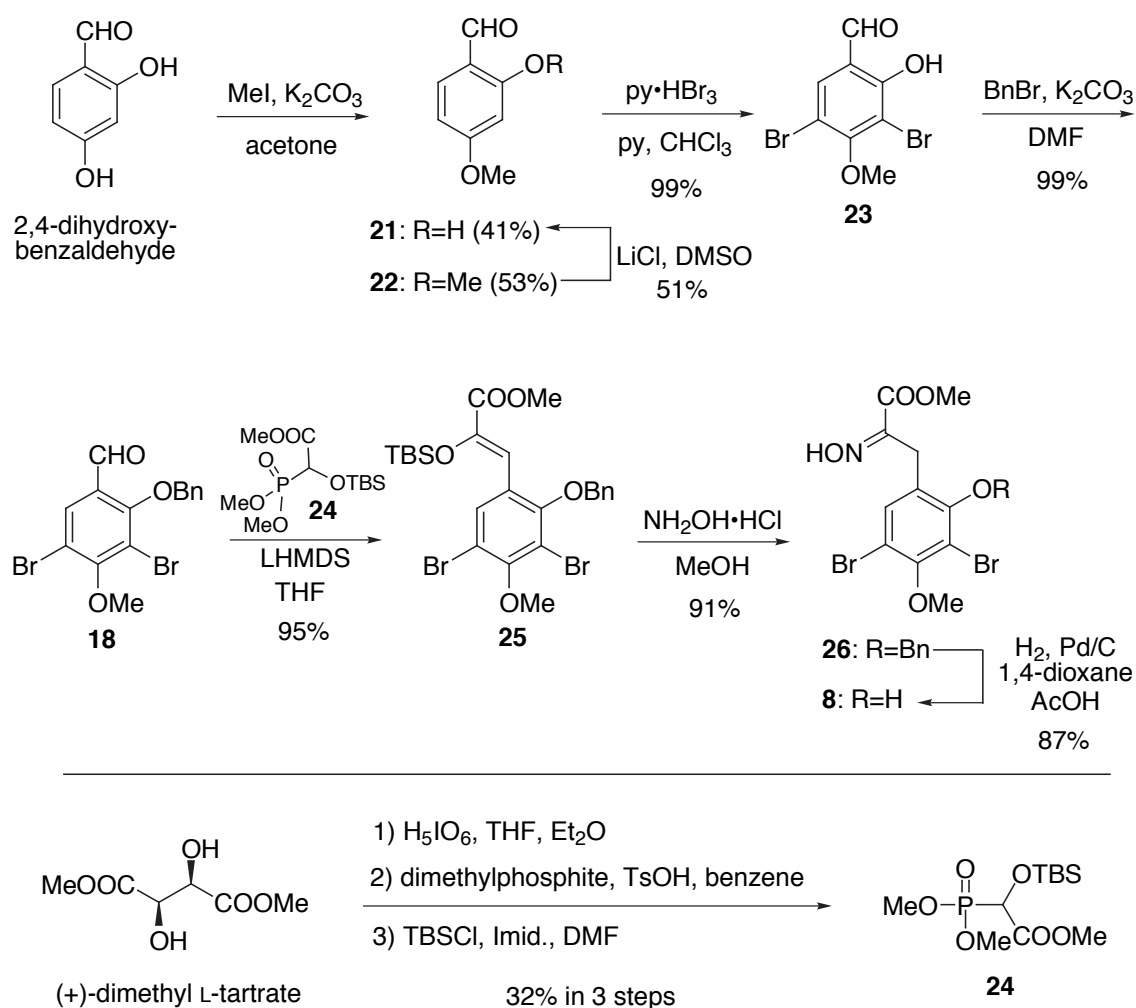
Fig. 4 Structure of spiroisoxazoline framework.

多彩な天然物群はこの基本骨格 **H** を構築した後、種々のアミンを縮合させることで合成可能であると考えられる。実際に 1983 年、当研究室によっていくつかのスピロイソキサゾリン天然物の合成が達成された²⁵⁾。メチルエステルを有するオキシム体 **8** をタリウム (thallium (III) trifluoroacetate: TTFA) による酸化条件に付すと、スピロ体 **9** とともにベンゾフラン **15** および二量化体 **16** が生成する。このスピロ体 **9** のケトン部を $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ により還元すると約 4:3 の比で天然型 **10** と非天然型 **17** のアルコール体が生成し、トランスアルコール体 **10** のメチルエステル部を各種アミンと反応させ、aerotherionin (**1**)、homoaerotherionin (**2**)、aerophobin-1 (**3**) への変換反応に成功している (Scheme 6)。しかし鍵反応で用いられているタリウム金属試薬による酸化反応は、低収率であり、また重金属酸化剤を化学量論量用いる点が問題点として残されていた。その 10 年後、星野らによりこれに代わる試薬として高原子価ヨウ素試薬が用いられ、約 70%の収率でフェノール酸化成績体を得ることに成功し²⁶⁾、その他のグループによってこの試薬による環化反応の応用が試みられ、いくつかの天然物の合成が達成されている²⁷⁾。これに対し、筆者は試薬を用いることなく酸化反応が行える電極反応を活用した新たなフェノール酸化法を適用することとした。



Scheme 6 Synthesis of spiroisoxazoline natural products by thallium (III) oxidation.

基質としてタリウム酸化反応に使用したものと同様にメチルエステル体 **8** を用いることとした。**8** はエステルを有することで官能基変換を行いやすく、また、各種天然物への変換が容易であると考えられる。また、オキシムは幾何異性体が存在するが、**8** の場合、一方の異性体のみでしか存在しないことがわかっていたため、検討を行いやすいとも考えた。基質 **8** の合成に関しては当研究室によりアズラクトン **19** を経由した合成法が確立されているが (Scheme 6)、収率に問題があったため、より収率の良い効率的合成法を新たに開発した (Scheme 7)。



Scheme 7 Synthesis of the phenol derivative **8**.

2,4-Dihydroxybenzaldehyde を出発原料として3段階を経てベンズアルデヒド **23** を合成した。途中副生成物として得られたジメチル体 **22** は **21** へと変換可能である。**23** の水酸基をベンジル基で保護を行った後、酒石酸ジメチルより調製した Horner-Emmons 試薬 **24**²⁸⁾ と **18** とを LHMDs によりカップリングさせ TBS エノールエーテル体 **25** へと導き、オキシム化、ベンジル基の脱保護により **26** を経てエステル体 **8** を得た。この方法により収率および工程数において大幅な効率化が達成された。

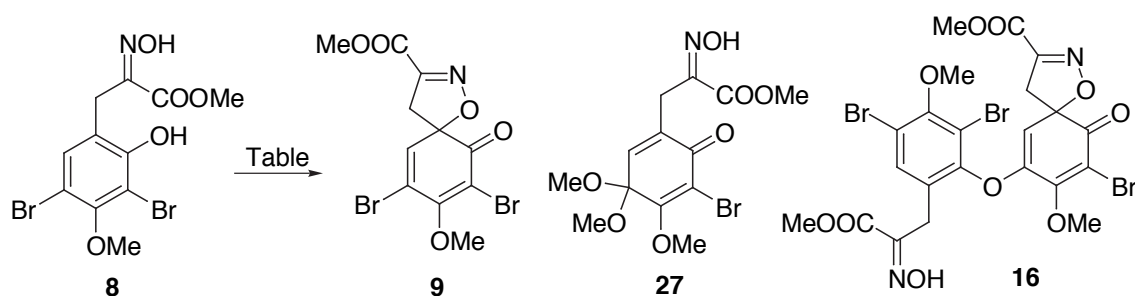


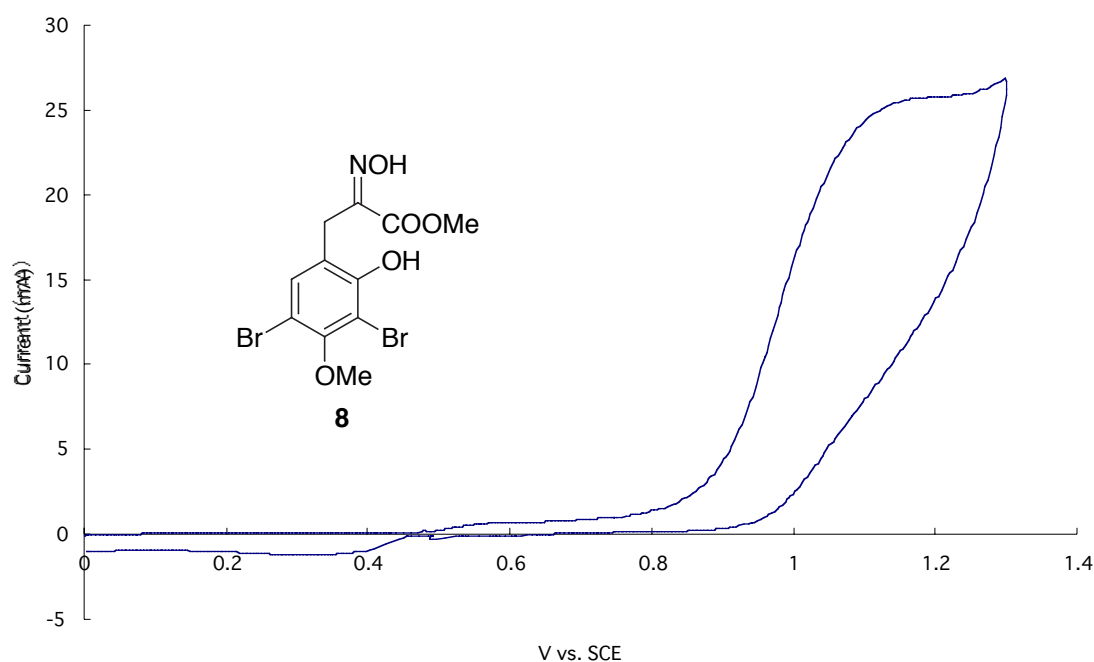
Table 1 Anodic oxidation of **8** to spiroisoxazoline.

| Entry | Solvent | Supporting salt | Potential (V) ^b | Conc. of 8 (mmol/L) | Yield (%) | | | |
|----------------|---------|--|----------------------------|----------------------------|-------------|-----------|-----------|----------|
| | | | | | 9 | 27 | 16 | 8 |
| 1 ^c | MeOH | LiClO ₄ | 0.9-1.3 | 3.0 | 11 | 8 | 41 | - |
| 2 ^c | MeOH | LiClO ₄ | 0.9-1.3 | 1.0 | 18 | 12 | 14 | - |
| 3 | MeOH | LiClO ₄ | 1.3 | 3.0 | 19 | 17 | 14 | 20 |
| 4 ^c | a | LiClO ₄ | 1.5-1.7 | 3.0 | No reaction | | | |
| 5 | Acetone | <i>n</i> Bu ₄ NClO ₄ | 1.6 | 3.0 | Multi spots | | | |
| 6 | MeCN | <i>n</i> Bu ₄ NClO ₄ | 1.6 | 3.0 | 49 | - | - | 7 |
| 7 | MeCN | <i>n</i> Bu ₄ NClO ₄ | 1.6 | 1.0 | 68 | - | - | - |

a. 10% HClO₄/1,4-dioxane. b. vs. SCE. Equivalent of current: 2 F/mol. c. Constant current (0.3 mA/cm²)

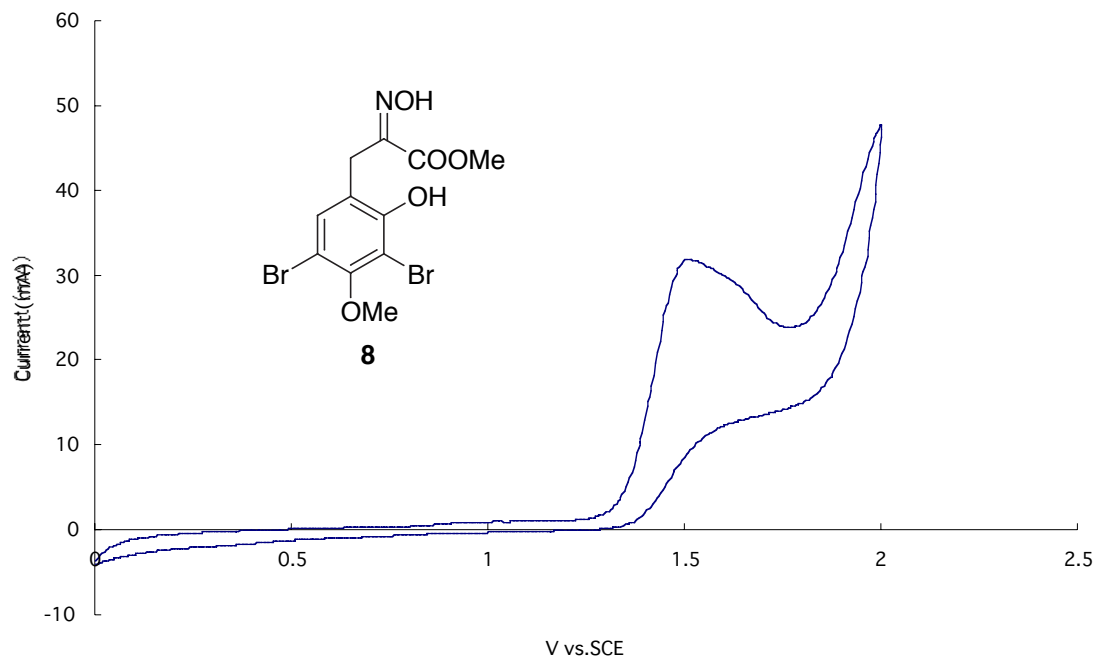
合成したメチルエステル体 **8** に対し、電極反応の条件検討を行った (Table 1)。最初に、メタノール中で反応を行ったところ、スピロ体 **9** が生成したが副生成物としてジメチルアセタール体 **27** および 2 量化体 **16** が得られた (entry 1)。2 量化体 **16** の生成を抑えるべく、低濃度で反応を行ったところ **16** の収率は低下したが依然スピロ体 **9** の収率は低かった (entry 2)。**8** の Cyclic voltammogram

(CV) を MeOH 中で測定したところ (Fig. 5)、第 2 酸化波が 1.1 V vs. SCE 付近に観測された。そこで 2 電子酸化を効率良く行うため、MeOH の限界電位である 1.3V vs SCE の条件で定電位反応を行ったところ、これも同様に **16** の収率は低下したが、スピロ体 **9** は低収率に留まった (entry 3)。また、酸性条件では反応は進行しなかった (entry 4)。次に溶媒の検討を行った。まずアセトンで反応を行ったところ、反応は複雑な混合物を与えた (entry 5)。これに対し、アセトニトリルを用いたところ、スピロ体 **9** が選択的に生成することを見出した (entry 6)。MeCN 中での CV を測定したところ (Fig. 6)、第 2 酸化波が 1.5 V vs. SCE 付近に見られたことから、1.6 V vs. SCE での定電位反応が最も効率良く 2 電子酸化が進行すると考えられた。さらに条件検討を重ねた結果、entry 7 に示した条件により収率 68% でスピロ体 **9** を得ることに成功した。この反応の際、原料は完全に消失していた。



solvent: MeOH (**8**: 5 mmol/L), supporting salt: LiClO₄ (0.2 mol/L), sweep rate: 50 mV/s

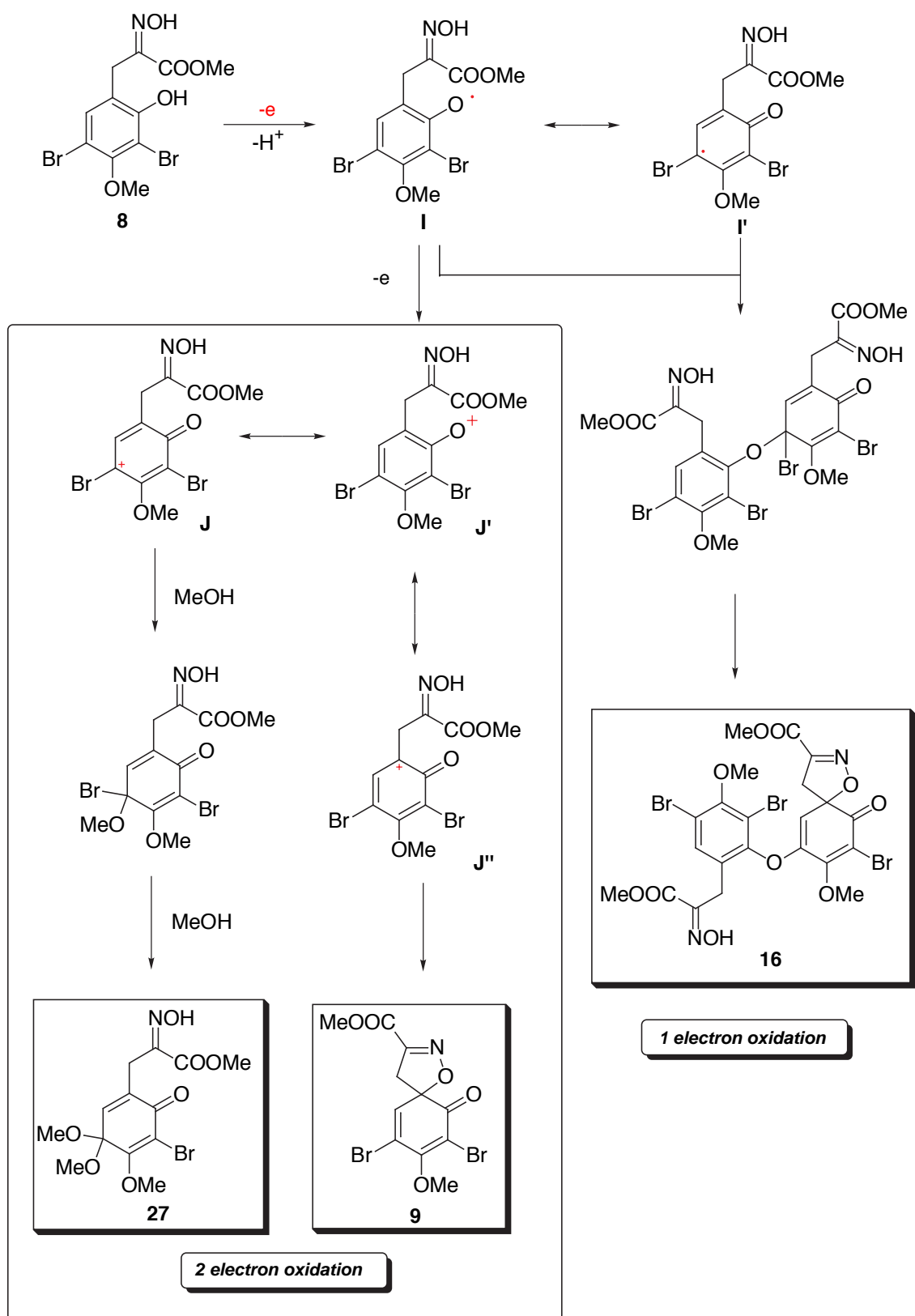
Fig. 5 Cyclic voltammogram of **8** in MeOH.



solvent: MeCN (**8**: 5 mmol/L), supporting salt: $n\text{Bu}_4\text{NClO}_4$ (0.2 mol/L), sweep rate: 50 mV/s

Fig. 6 Cyclic voltammogram of **8** in MeCN.

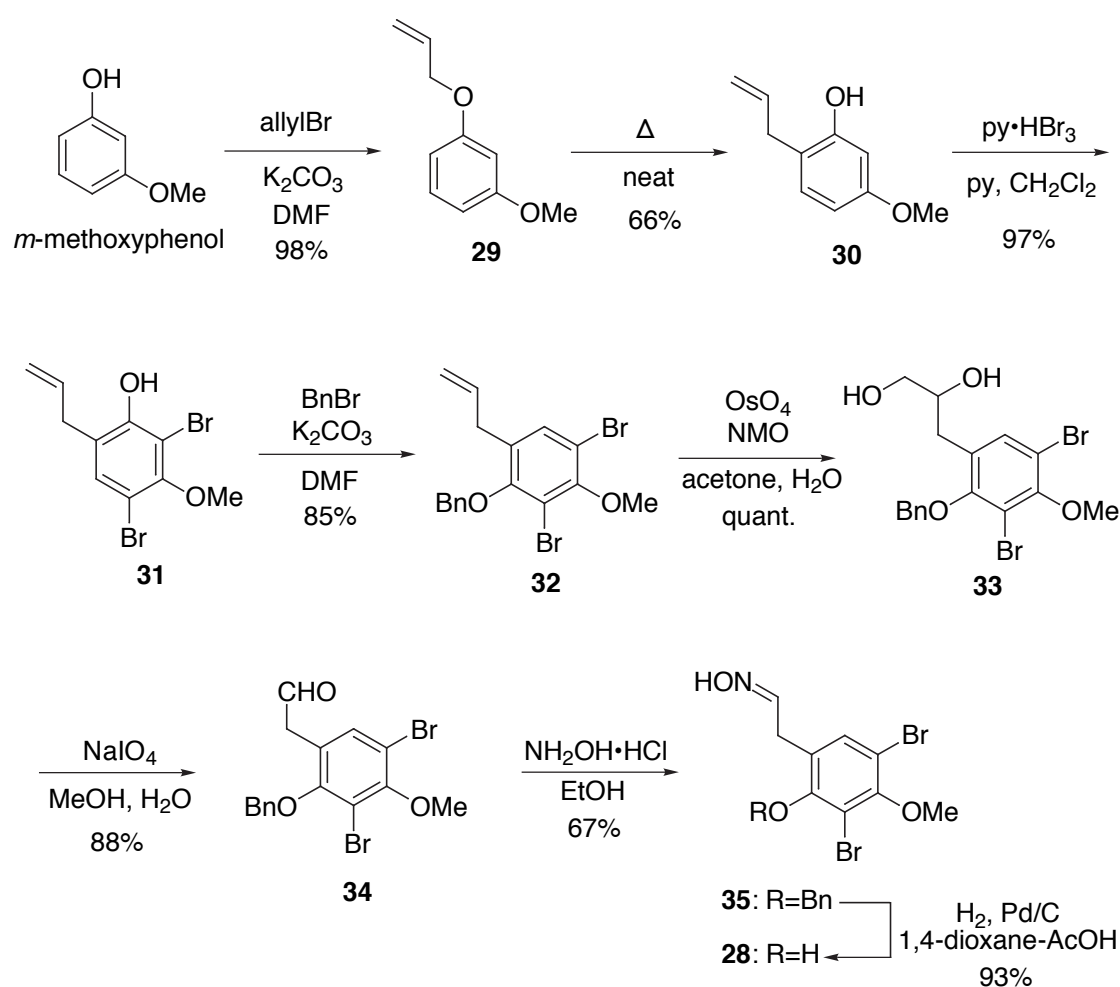
これら電極反応の反応機構は次のように考えられる (Scheme 8)。フェノール **8** が最初に 1 電子酸化を受け、プロトンの脱離によりラジカル中間体 **I** となり、ここで 2 量化反応が進行すると **16** が生成する。また、ラジカル種 **I** がさらに 1 電子酸化を受けるとカチオン中間体 **J** となる。このカチオン中間体 **J** に対し、溶媒であるメタノールが作用するとジメチルアセタール体 **27** が、また分子内の水酸基が作用するとスピロ体 **9** が生成するものと考えられる。



Scheme 8 Plausible reaction mechanism of anodic oxidation of **8**.

エステル体 **8** の電極反応によるスピロ体構築法について確立できたので、次にエステル部分の官能基の異なる基質に対して検討を行うこととし、アルデヒドオキシム体 **28** を基質として用いることとした。

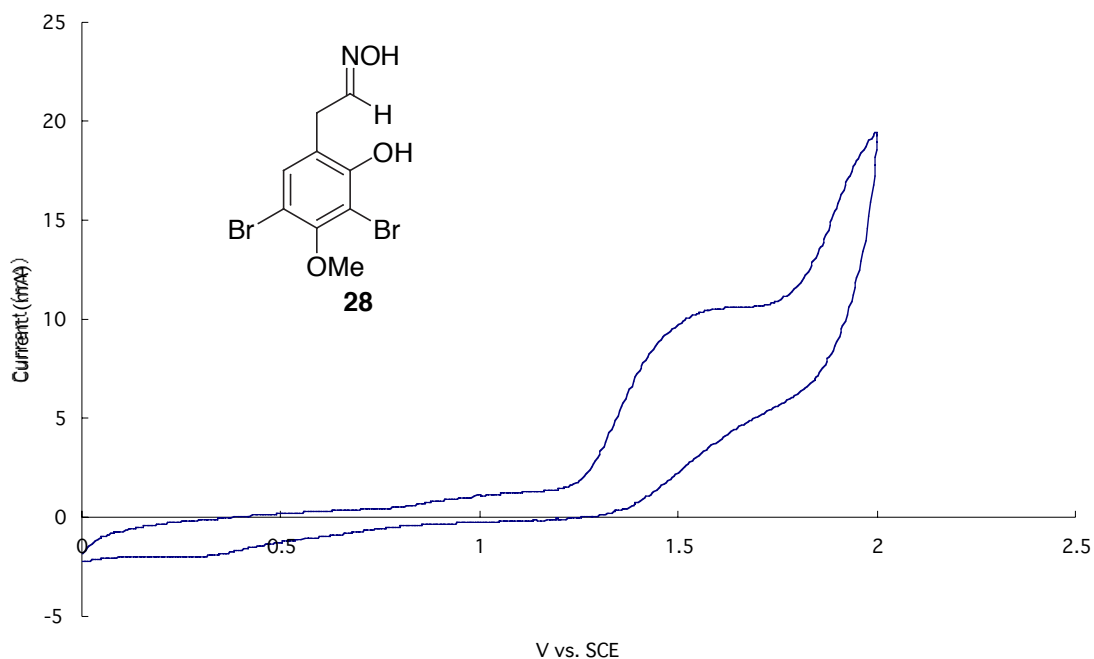
m-Methoxyphenol を出発原料とし、アリル体 **29** をクライゼン反応に付した後、**30** のベンゼン環上の選択的臭素化、**31** のフェノール水酸基のベンジル化を順次行いアリル体 **32** を合成した。二重結合をジオールへと変換後、**33** を酸化的開裂させ、アルデヒド体 **34** へと導いた後、オキシム化、ベンジル基の脱保護を行い **35** を経て **28** を合成した (Scheme 9)。



Scheme 9 Synthesis of oxime **28**.

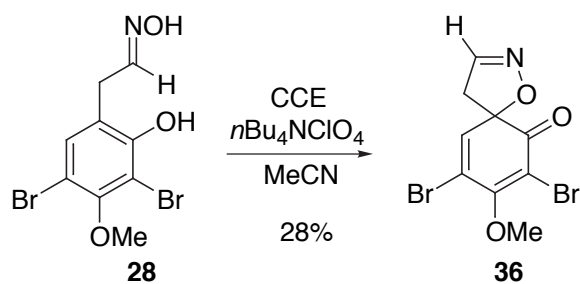
その後、先の **8** を用いた電極反応の条件検討の結果を踏まえ、**28** の CV を測定した (Fig. 7)。MeCN 中 **28** の第 2 酸化波は **8** とほぼ同じ 1.5V vs. SCE 付近に

観測された。そこで **28** に対し 1.6 V vs. SCE の定電位反応を行った結果、**8** の場合よりも収率は低下したが、スピロ体 **36** が得られた (Scheme 10)。収率低下の原因としては、基質である **28** がオキシムの幾何異性により、混合物となっていることなどが考えられる。



solvent: MeCN (**28**: 5 mmol/L), supporting salt: $n\text{Bu}_4\text{NClO}_4$ (0.2 mol/L), sweep rate: 50 mV/s

Fig. 7 Cyclic voltammogram of **28** in MeCN.



Scheme 10 Anodic oxidation of **28**.

これまで行ってきた電極反応は、二量化反応を抑えることを考慮して低濃度で反応を行っているため、天然物合成に向けた量的供給に問題があった。そこで、反応デバイスとしてフローセルシステムを活用することとした²⁹⁾。フローセルは網目状の電極カラム内へ送液ポンプにより基質溶液を送り込み、一定の流速で反応を行うものである (Fig. 8)。この条件で行うと、酸化を受けた溶液は速やかに系外へと排出されるため、生成物が過剰な酸化を受けないという利点がある。

エステル体 **8** を基質として実際に反応を行ったところ、スピロ体 **9** が 50% と収率はやや低下するものの、グラムスケールでの反応が実現した (Scheme 11)。この結果より、天然物合成に向けた電極反応によるスピロ体 **9** の構築法を確立することに成功した。

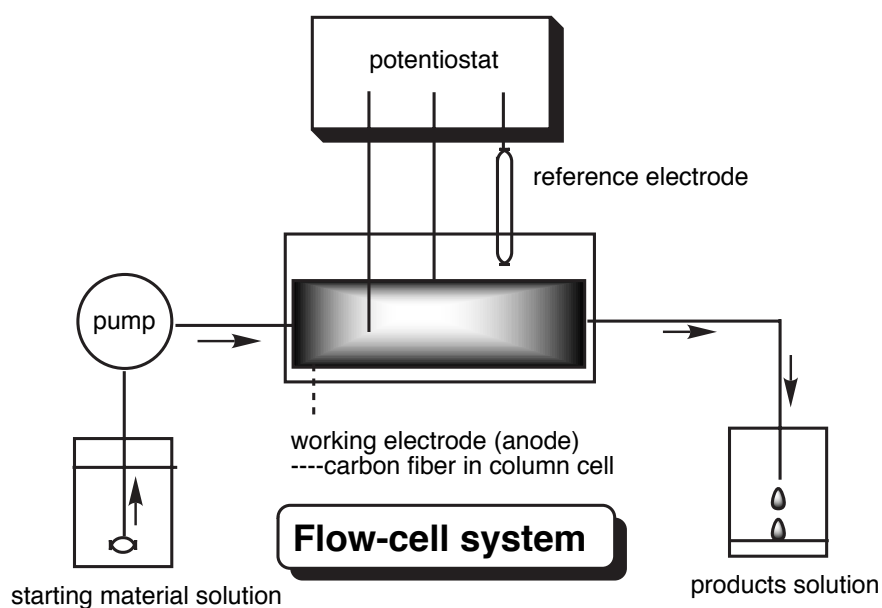
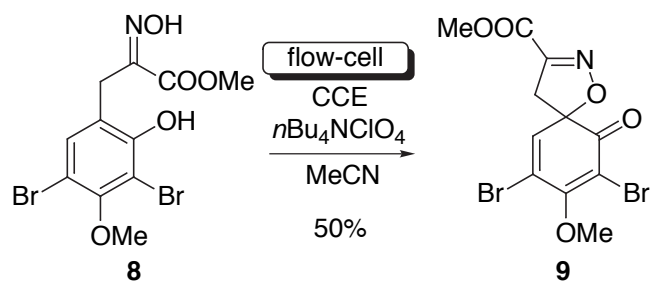


Fig. 8 Flow-cell system.



Scheme 11 Anodic oxidation of **8** by flow-cell system.

以上まとめると、側鎖にオキシム基を有するフェノール誘導体 **8** および **28** に対し、電極反応を種々検討した結果、アセトニトリル溶媒を用いることによりスピロイソキサゾリン体 **9** および **36** が選択的に生成することを見出した。また、新たな反応デバイスとしてフローセルを導入することで、天然物合成へ向けたスピロ体 **9** のグラムスケールでの量的供給を実現した。

第2章

新規開環反応を活用した aeroplysinin 類の合成と
生物活性に関する研究

Aerophysinin-1 (4) は 1970 年に 2 つのグループ (Fattorusso ら³⁰⁾、Fulmor ら³¹⁾) によって同時期に報告された海洋天然物である (Fig. 9)。それぞれ採集した海綿の種が異なり (*Verongia aerophoba*、*Ianthella ardis*)、得られた天然物の比旋光度の符号が逆を示したことから、2 種のエナンチオマーが得られた珍しい天然物である。これら絶対構造は Cosulich らによる X 線結晶構造解析の結果より決定された³²⁾。また、当初の研究により (+) および (-) の両者とも顕著な抗菌活性を有すると報告されている。またその後も、別の海綿 (*Aplysina cauliformis*、*Psammaphysilla purpurea*、*Aplysina archeri*、*Aplysina cavernicola*、*Aplysina laevis*) から単離報告があり、その含有量も比較的多い³³⁾。また、類縁体として 1972 年に海綿 (*Aplysina aerophoba* と *Iantella sp.*) から aerophysinin-2 (5) が単離されている³⁴⁾。

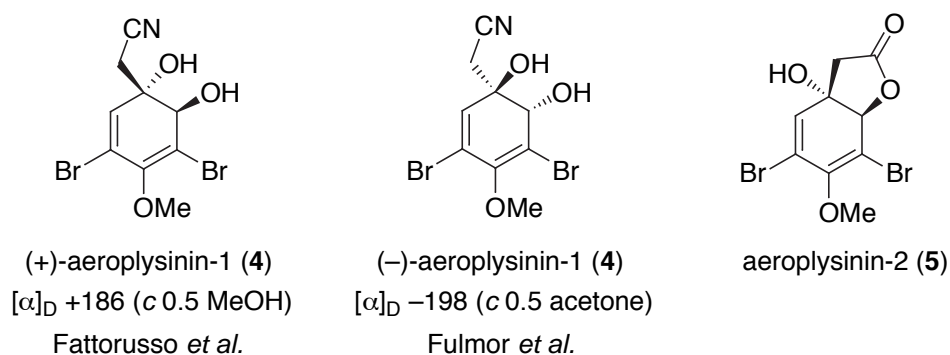
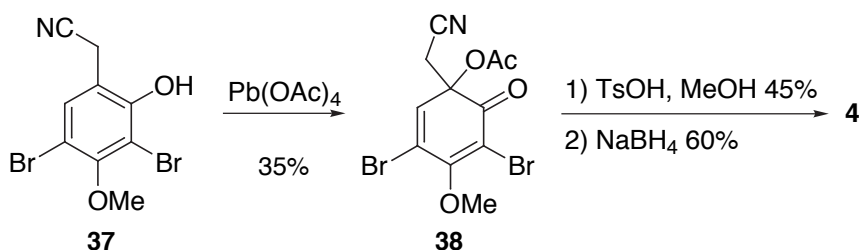


Fig. 9 Structures of (+), (-)-aerophysinin-1 (4) and aerophysinin-2 (5).

4 の構造上の特徴は、シクロヘキサジエン部は他のスピロイソキサゾリン天然物と良い一致をしているが、イソキサゾリン環部のかわりに α -ヒドロキシシアノメチル骨格を有する点である。チロシンモノマーから誘導された非常に小さい分子にもかかわらず、生物活性物質として大変注目されており現在までに数多くの生物活性試験に供され、興味深い知見が得られている。Makarieva らは 4 が $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ に対し阻害活性を有することを報告している³⁵⁾。Mg イオンの存在により阻害活性が増加し、この阻害活性を引き起こす因子として、膜結合型 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ のいくつかのチオール基と 4 とが相互作用していると示唆している。Ebel らは、4 が Ehrlich ascites tumor (EAT) cells、HeLa tumor cells に対する細胞毒性を有することを報告している³⁶⁾。Waldmann らは 4 が上皮成長因子 (EGFR) の阻害活性を示すことを報告している³⁷⁾。様々な膜貫通型受

容体（インスリン様成長因子（IGFR）、神経成長因子（NGFR）、上皮成長因子（EGFR）、血小板由来増殖因子（PDGFR）など）は細胞外のリガンドの結合によりチロシン残基をリン酸化し、チロシンキナーゼ受容体が活性化され、シグナル伝達が起こる。**4** の構造が現在までに報告されているチロシンキナーゼ受容体阻害剤と大きく異なっているため、新しい生物活性物質の開発へのリード化合物として期待され、**4** のアナログ合成を行い、*in vivo* で EGF に対する顕著な阻害を示す化合物の開発に成功している。上村らは生物付着阻害活性についてランダムスクリーニングを行ったところ、**4** が弱い活性を示すことを報告している³⁸⁾。Quesada らは**4** が血管新生抑制効果を有すると報告している³⁹⁾。血管新生を阻害することにより癌の成長をとめることができるため、抗腫瘍剤としてのリード化合物として期待される。

Aerplysinin-1 (**4**) についてはこれまでに Faulkner らによって合成研究が行われている (Scheme 12)⁴⁰⁾。

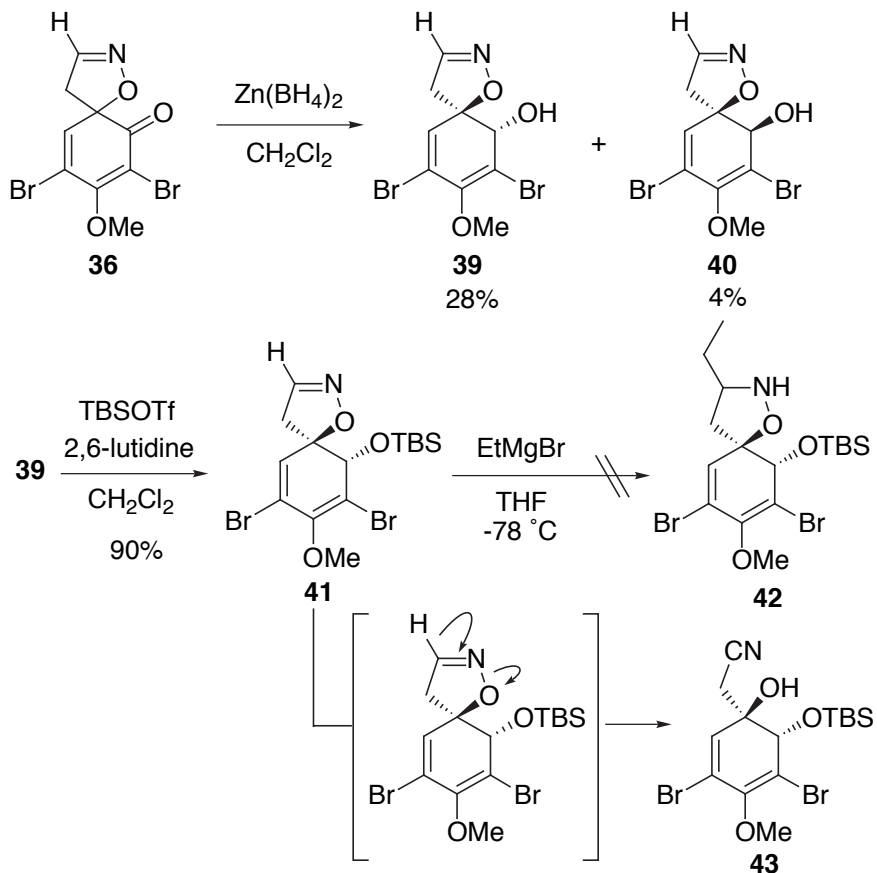


Scheme 12 Synthesis of aerplysinin-1 (**4**) by Faulkner *et al.*

側鎖にニトリル基を有するジブロモフェノール誘導体 **37** に対し、四酢酸鉛を用いた酸化反応を行うとアセトキシ基が導入されたジエノン体 **38** へと誘導された。アセチル基を酸触媒により除去し、ケトンに NaBH_4 により還元することで (\pm)-**4** へと変換することに成功している。しかし、各段階とも収率は低く、効率のよい合成法とはいえない。

これに対し、著者はさらに効率的な aerplysinin 類の合成を目指し、新規開環反応による効率的合成を行った。

スピロイソキサゾリン誘導体に関して様々な反応を検索していたところ、次のような反応が見い出された (Scheme 13)。



Scheme 13 Ring-opening reaction of spiroisoxazoline.

イミン炭素上に水素を有するスピロイソキサゾリン **36** を還元することにより誘導された 2 つのアルコール体 **39** と **40** のうち、トランスアルコール体 **39** の水酸基を TBS 基で保護を行った。得られたスピロイソキサゾリン **41** に対し、Grignard 試薬によるアルキル化を試みたところ、予想された生成物 **42** は全く得られず、 α -ヒドロキシシアノメチル体 **43** が生成した。この反応は Grignard 試薬が塩基として作用し、イミン炭素上のプロトンが引き抜かれ、N-O 結合の開裂に伴う開環反応が起きていると推定される。この開環反応に興味を持ち、さらに塩基試薬について条件検討を行うこととした (Table 2)。

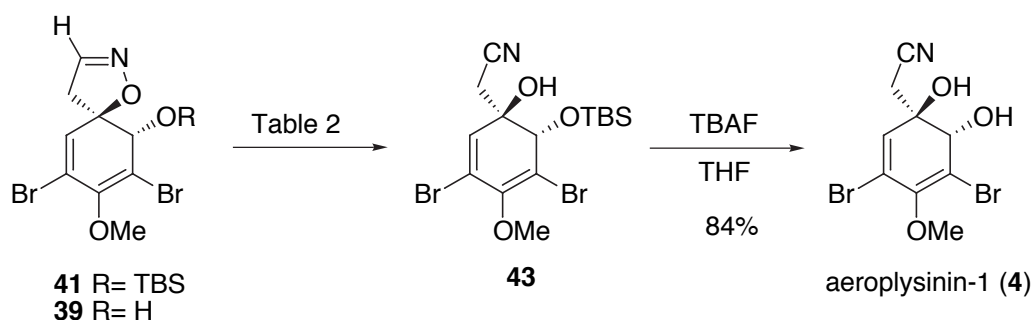
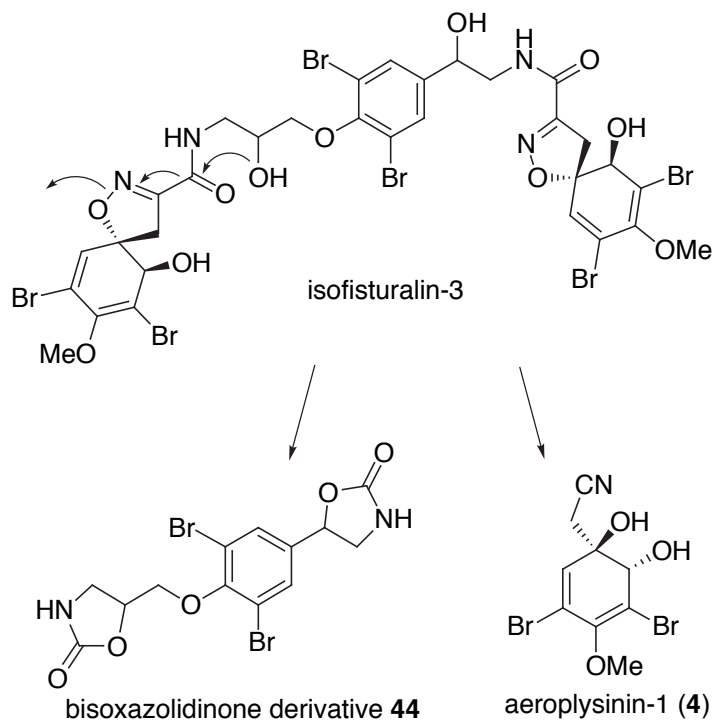


Table 2 Ring-opening reaction of spiroisoxazoline derivative.

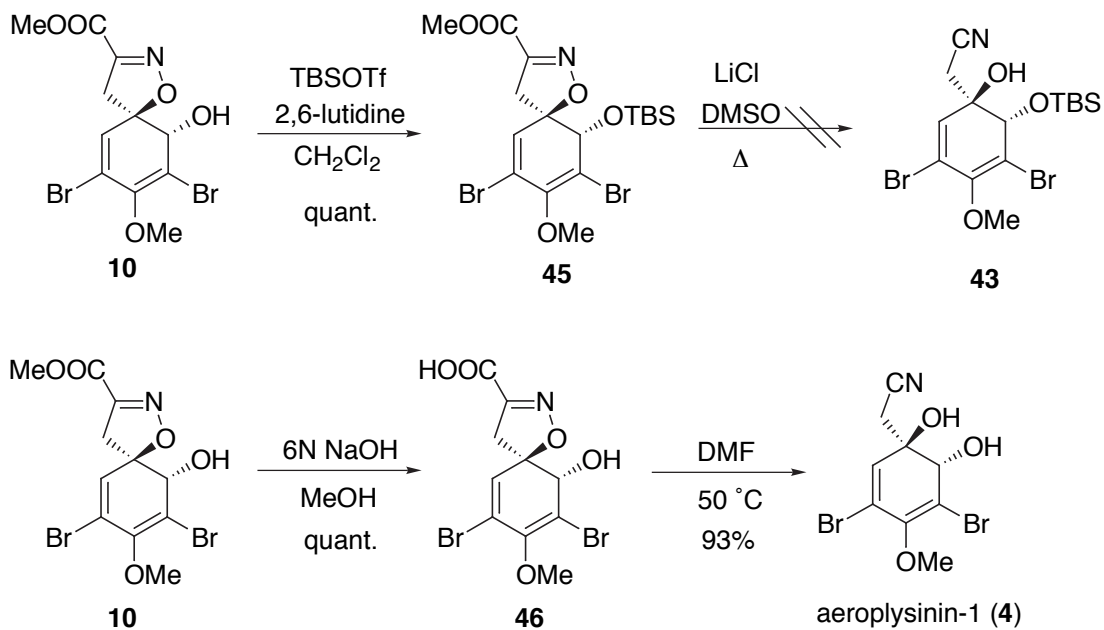
| substrate | condition | 43 (yield %) |
|------------------|---------------------------------|---------------------|
| 41 R= TBS | EtMgBr, THF, -78 °C | 55 |
| 41 R= TBS | Et ₃ N, MeOH, reflux | 97 |
| 39 R= H | Et ₃ N, MeOH, reflux | decomposition |

Grignard 試薬では収率が 55%と中程度であったが、Et₃N⁴¹⁾による反応を行ったところ、室温では反応は進行しなかったが、加熱環流するとほぼ定量的に開環反応が進行し **43** が生成した。しかしながら水酸基の TBS 保護基のない基質 **39** を同条件で反応に付したところ、分解する結果となった。この後、得られた **43** の TBS 基を脱保護し、aeroplysinin-1 (**4**) の合成を達成した。

Borders らが単離した含臭素フェニルエーテル bisoxazolidinone derivative **44** はオキサゾリジノン環を含む特徴的な構造を有する (Scheme 14)⁴²⁾。この天然物の生合成に関して Proksch らは次のような仮説を提唱している⁴³⁾。すなわち、isofisturalin-3¹²⁾のような天然物が、水酸基による分子内アミドへの求核攻撃を行うことで生成するものと考えられ、この時、同時に aeroplysinin-1 (**4**) も生成することもあわせて提唱している。この生合成仮説においても、aeroplysinin-1 (**4**) の生成過程においてイソキサゾリン環の N-O 結合の開裂とそれに伴う開環反応が進行していると考えられており、この仮説と類似の反応として、脱炭酸反応による開環反応についても検討を行った。



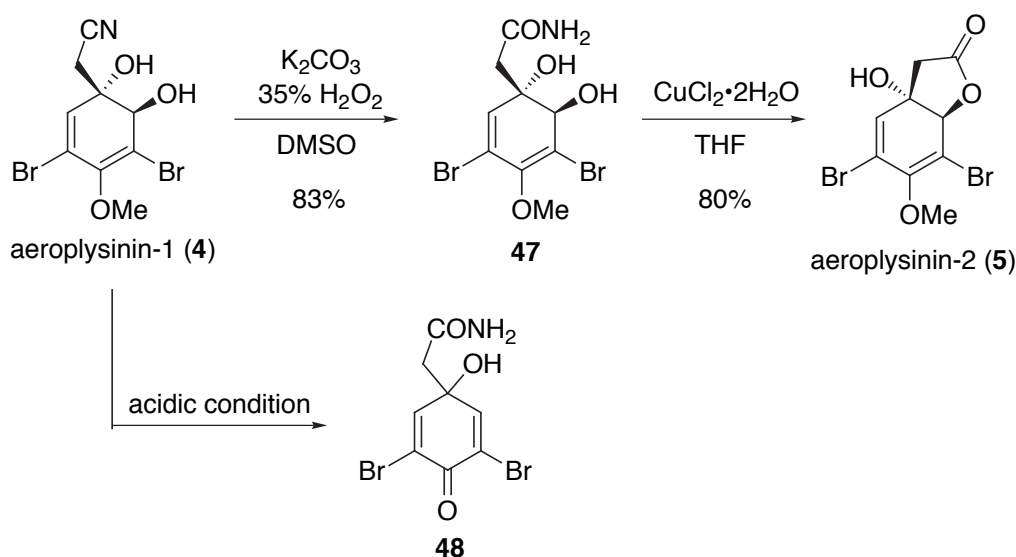
Scheme 14 Plausible bioconversion of **44** by Proksch *et al.*



Scheme 15 Ring-opening reaction of carboxylic acid **46**.

10より誘導したTBS基により保護されたメチルエステル体45に対し、DMSO溶媒中LiClを用いた脱炭酸反応を行ったところ、反応は進行せず、加温していくと分解することがわかった (Scheme 15)。従って温和な条件が必要と考え、メチルエステル10からカルボン酸46へと加水分解しDMF中50℃に加温したところ、反応は速やかに進行し、aerplysinin-1 (4) がほぼ定量的に得られた。

Aerplysinin-1 (4) の効率的合成法を確立することに成功したので、続いてaerplysinin-2 (5) への変環反応を検討することとした (Scheme 16)。まず、4のニトリル基の加水分解による酸アミド47への変換を試みた。酸性条件下で反応を行うと、望みのものは得られず、複雑な混合物となった。その中の主要な生成物としてはジエノン体48が確認できた。この反応は温和な条件が必要と考え、過酸化水素水を塩基中で反応させたところ、酸アミド47へと83%の収率で変換できた。続いて、二級水酸基によるラクトン化を検討した。アンモニアの脱離を伴う反応であるので、アミンとの親和性の高い銅試薬による反応を行ったところ、反応が速やかに進行し80%の収率でaerplysinin-2 (5) を得た。



Scheme 16 Synthesis of aerplysinin-2 (5).

Aerplysinin-1 (4) と aerplysinin-2 (5) の合成法を確立したので、合成中間体47と合わせて、ペーパーディスク法 (10 μg/6 mm disk) による抗菌活性試験を行った (Table 3)。

北里大学薬学部 供田洋 教授に依頼し、グラム陽性、陰性、真菌類に対して試験を行った結果、aerplysinin-1 (4) と aerplysinin-2 (5) がグラム陽性と陰性菌それぞれに顕著な抗菌活性を有することが分かった。対照的に 47 は全く活性が見られなかった。

特に、4 と 5 は MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) に対して抗菌活性を示している。MRSA はβ-ラクタム薬のほとんどに耐性を示す黄色ブドウ球菌であり、その耐性メカニズムは PBP2' (Penicillin-binding protein 2') と呼ばれる細胞壁合成酵素が産生されることで説明されている⁴⁴⁾。すなわち本来β-ラクタム薬が細胞壁合成阻害を行うために結合していた PBP ではなくβ-ラクタム薬が結合しにくい PBP2' を作る遺伝子を持っているため、耐性を有している。よって現在 vancomycin が多用されているが、副作用が強いという点および VRE が問題とされる⁴⁵⁾。そこで、β-ラクタム薬の活性を増強させ MRSA に対して抗菌活性が出るような化合物を見つけることにより、副作用のほとんどないβ-ラクタム薬を抗 MRSA 剤として活用しようという研究がなされている⁴⁶⁾。そこで今回β-ラクタム薬として imipenem を用い、MRSA に対する imipenem の活性増強作用の評価を試みた。培地に imipenem 添加の検定プレート (MRSA(IPM)) を用いたところ、4 と 5 で imipenem 無添加 (MRSA) の時よりも活性値が上がった。このことからこれら化合物は本来活性を示さない低濃度の imipenem (10 μg/mL) 活性を増強させていると考えられ、抗 MRSA 剤としてβ-ラクタム薬の活性増強剤のリード化合物として期待される。

以上まとめると、スピロイソキサゾリン 41 および 46 が N-O 結合の開裂に伴うイソキサゾリン環の開環反応により、ほぼ定量的にα-ヒドロキシシアノメチル骨格へと変換することを新たに見出した。この反応を活用して aerplysinin-1 (4) と aerplysinin-2 (5) の効率的合成を達成した。また、4、5、47 に関して抗菌活性試験を行ったところ、4 と 5 が顕著な活性を示した。特に MRSA への imipenem 活性増強作用が観察された。

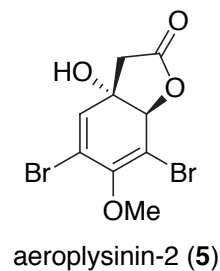
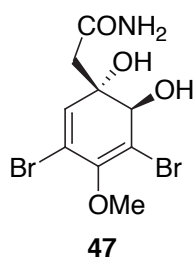
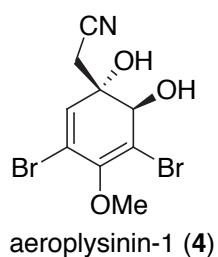


Table 3 Antimicrobial activities of aeroplysinin derivatives.

| microorganism | Diameter of inhibition zone (mm) | | |
|---|----------------------------------|----|------|
| | 4 | 47 | 5 |
| <i>Bacillus subtilis</i> | 8.7 | - | 10.4 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 14.2 | - | 9.4 |
| <i>Micrococcus luteus</i> | 10.9 | - | - |
| <i>Esherichia coli</i> | 11.5 | - | 11.3 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | - | - | - |
| <i>Xanthomonas Campestris</i> pv. <i>Oryzae</i> | 23.2 | - | - |
| <i>Bacteroides fragilis</i> | - | - | 8.6 |
| <i>Acholeplasma laidlawii</i> | - | - | - |
| <i>Pyricularia oryzae</i> | - | - | - |
| <i>Aspergillus niger</i> | - | - | - |
| <i>Mucor racemosus</i> | - | - | - |
| <i>Candida albicans</i> | - | - | - |
| <i>Saccharomyces cerevisiae</i> | - | - | - |
| <i>Mycobacterium smegmatis</i> | - | - | - |
| methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) | 16.6 | - | 10.6 |
| MRSA (IPM) | 32 | - | 22.5 |

-: no inhibition zone

第3章

Calafianin の合成と構造訂正および 生物活性に関する研究

2000年、Encarnaciónらはメキシコ産の海綿 *Aplysina geradogreeni* より新しい骨格を有するプロモチロシン天然物 calafianin (6) を単離した (Fig.10)⁴⁷⁾。

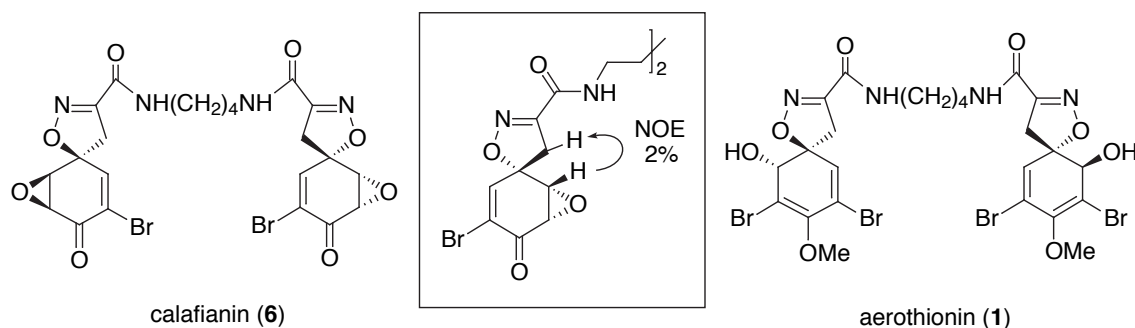


Fig. 10 Structure of calafianin (6).

6はH-7とH-1とにNOE相関が見られたことから、イソキサゾリン環内の酸素とエポキシ酸素とがシスの関係になっていると報告されている。また、aerothionin (1) とともに様々な抗菌活性試験を行っており、aerothionin (1) は多剤耐性を有する結核菌に対し試験したところ、rifampin, isoniazid, ethambutol, streptomycin に対してそれぞれ耐性を持つ菌に対し、MIC 12.5 $\mu\text{g/mL}$ の濃度で活性を示した。また、他の多剤耐性パターンを持つ菌に対しても MIC 6.25-25 $\mu\text{g/mL}$ で活性を示した。しかし構造的に1に近い calafianin (6) はいずれの場合においてもほとんど活性を示さないという興味深い知見が報告されている⁴⁸⁾。

calafianin (6) の基本骨格であるシス-エポキシ骨格 **K** は他の天然物にも見られ、manumycin、aranorosin、scyphostatin、spiroxin など、生物活性研究および合成研究の盛んに行われている化合物群がその一例である (Fig. 11)。

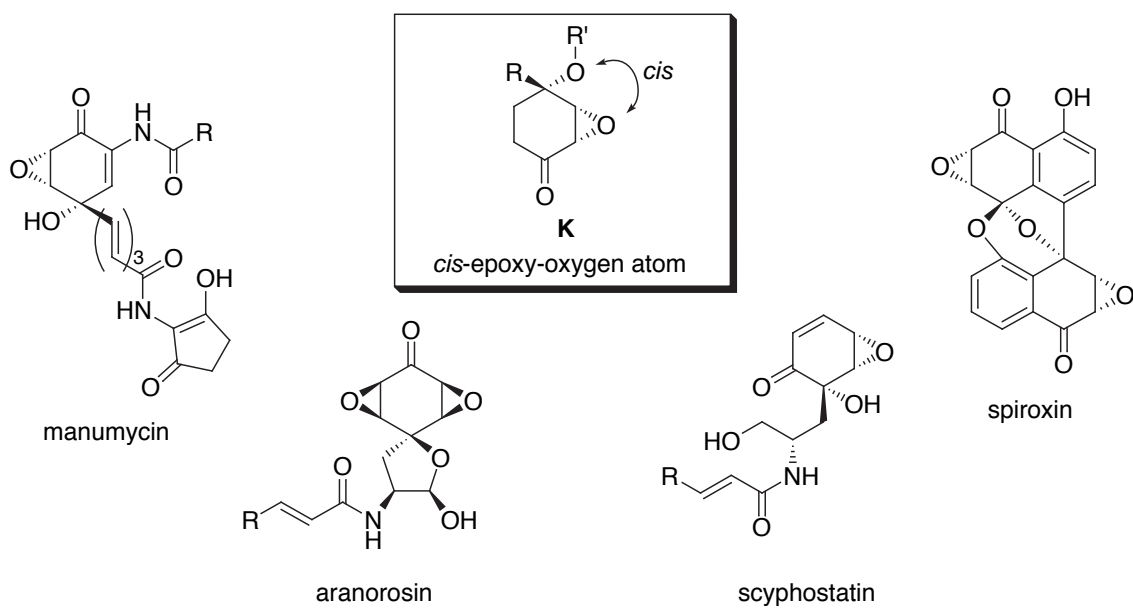
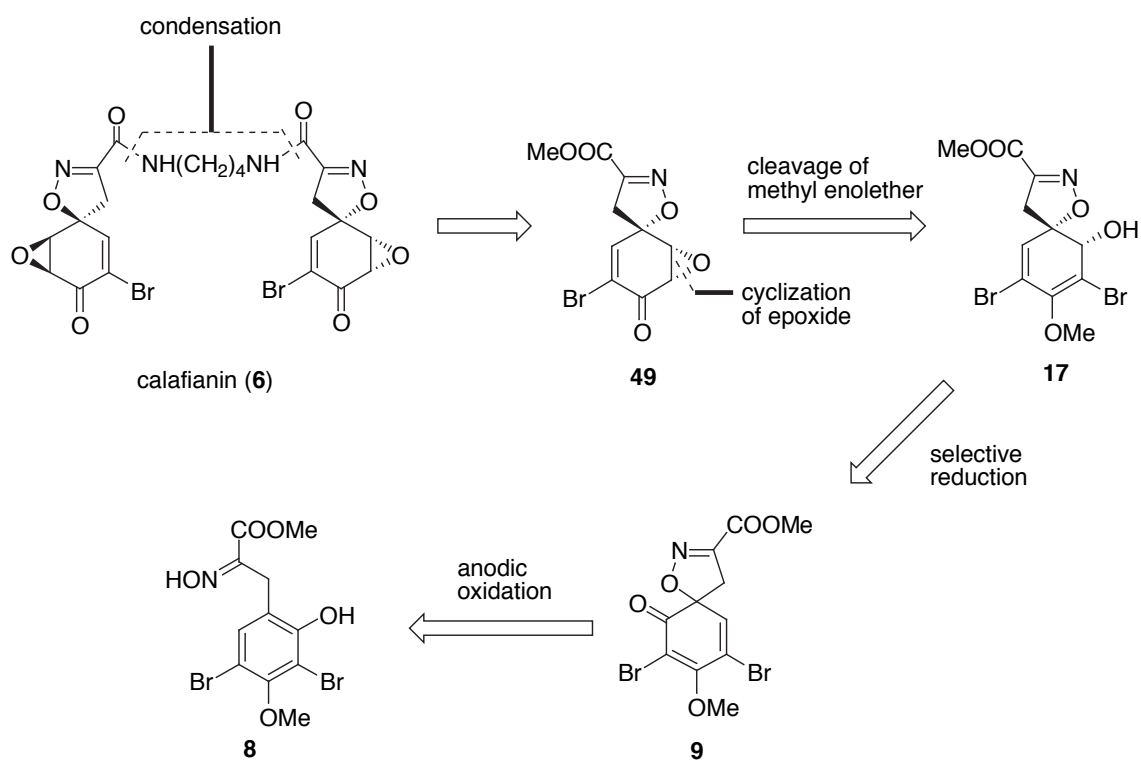


Fig. 11 Natural products including **K** framework.



Scheme 17 Retrosynthesis of calafianin (**6**).

Calafianin (6) の合成においてもこのシス骨格を精密に合成することが重要であると考えられる。そこで次のように逆合成を計画した (Scheme 17)。Calafianin (6) はエポキシを有する基本骨格がジアミンにより二量化した天然物だと考えられる。よってジアミンによる縮合は最後の段階で 2 ケ所同時に行うこととした。縮合に用いるエステル体 49 はシスのスピロイソキサゾリン体 17 より誘導することとした。17 はフェノール 8 の電極反応により得られるジエノン 9 の選択的還元により誘導することとした。

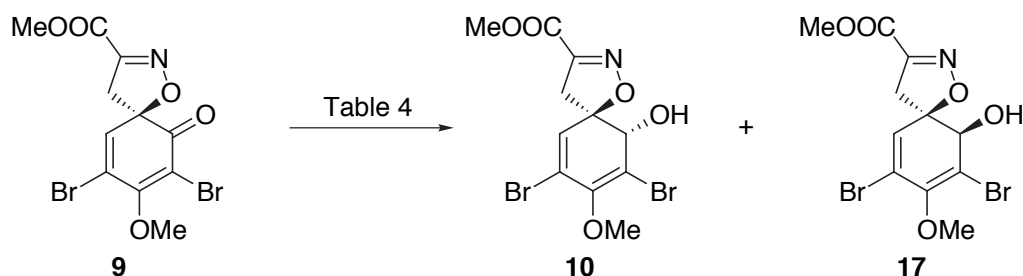


Table 4 Reduction of 9.

| Condition | 10 (yield %) | 17 (yield %) |
|---|--------------|--------------|
| NaBH ₄ , MeOH, CH ₂ Cl ₂ | 0 | 74 |
| Zn(BH ₄) ₂ , CH ₂ Cl ₂ | 41 | 43 |
| NaBH ₄ , CeCl ₃ , MeOH, CH ₂ Cl ₂ | 49 | 47 |

まず、ジエノン 9 の還元について還元剤を検討した。すでに報告にあるように (Scheme 6)²⁵⁾、Zn(BH₄)₂を用いると、ほぼ 1 対 1 の比でアルコール体 10 と 17 が得られる。これに対し、NaBH₄による還元では、トランス体 10 は全く得られず、シス体 17 のみが 74%の収率で得られた。また、NaBH₄に塩化セリウムを添加した Luche 還元条件に付すと、Zn(BH₄)₂と同様にほぼ一対一の比でアルコール体 10 と 17 が得られることを見出した。

還元により選択的に得ることのできたシスアルコール体 17 を活用し、エポキシ体 49 への変換について検討した (Table 5)。まず、シクロヘキサン環上のメチルエノールエーテル部の酸による開裂、続いて生じたプロモヒドロキシ体 50 の DBU による分子内エポキシ化を行うこととした。ここで中間体として生じる 50 は新たに臭素位に不斉が生じジアステレオマー混合物となるため、この 2 段階の反応は連続して行うこととした。また環化の際、49 が生成するため

には **50** での水酸基と臭素とが anti であるときに起こり、syn では反応が進行しないと考えられるが、臭素位は容易に異性化が起こるため、syn 体は anti 体へと収束し原料は消失した。検討の結果、TFA や MsOH では望みのエポキシ体 **49** は全く得られなかったのに対し、酢酸中で反応を行ったところ低収率ながらエポキシ体 **49** が得られた。いずれの条件においても副生成物としてフェノール誘導体 **8** とジエノン体 **51**⁴⁹⁾ が生成してきた。フェノール誘導体 **8** は **17** のイソキサゾリン環が開環して生成したものと考えられ、これはシスアルコールであるため 2 級水酸基上のプロトンがアンチ脱離しやすい状況で芳香環化したと考えられる (Scheme 18)。また、ジエノン体 **51** は中間体としてできる **50** が酸により脱水して生成するものと考えられ、これは酸性の強い試薬ほど生成しやすいと考えられる。

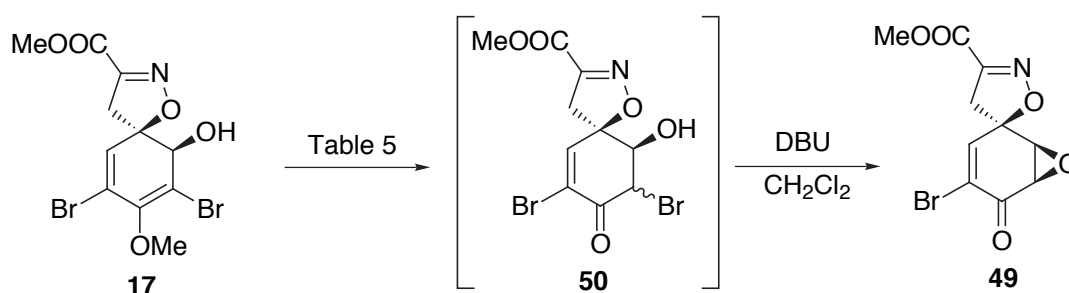
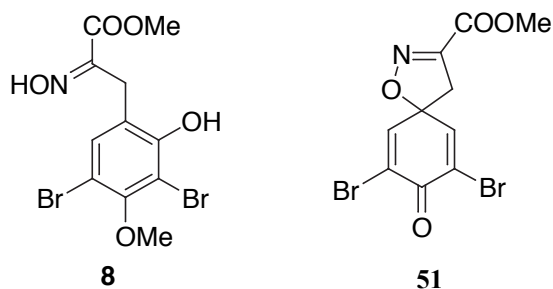
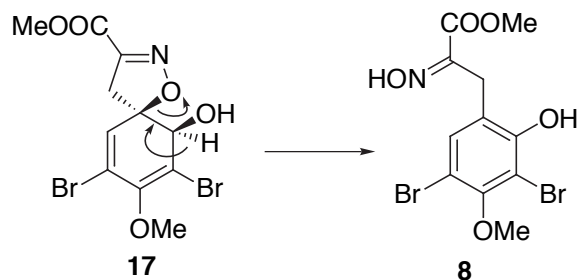


Table 5 Synthesis of epoxy derivative **49**.

| condition | Product yield (%) | | |
|---------------------------------|-------------------|----------|-----------|
| | 49 | 8 | 51 |
| TFA, 50 °C | 0 | 15 | 24 |
| 50% MsOH/CHCl ₃ , rt | 0 | 2 | 33 |
| AcOH, 80 °C | 32 | 32 | 8 |





Scheme 18 Aromatization of **17**.

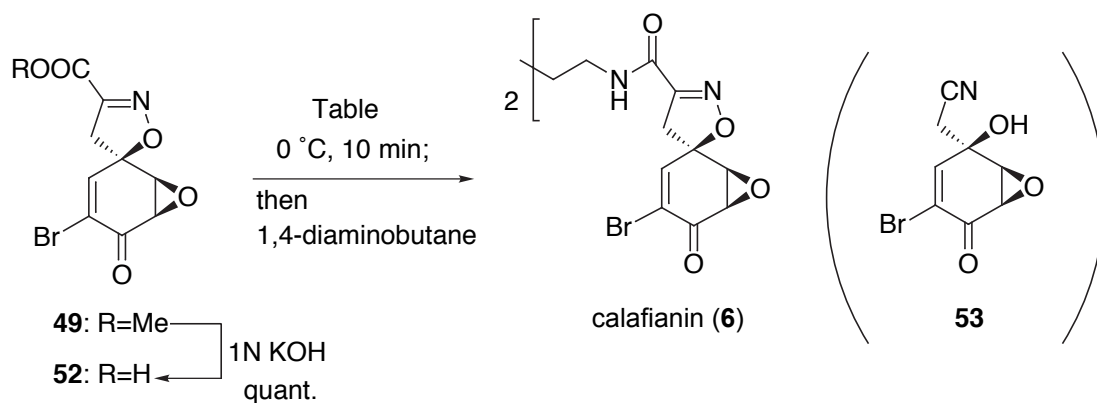


Table 6 Condensation of **52** with 1,4-diaminobutane.

| Reagent | Product yield (%) | |
|------------------------------|-------------------------|-----------|
| | Calafianin (6) | 53 |
| CDI, DMF | 0 | 40 |
| EDCI, HOBt, DMF | 3 | 33 |
| BOP reagent, DMF | 14 | 32 |
| PivCl, py, CHCl ₃ | 41 | 0 |

ジアミンとの縮合を行うに当たり、まずエステル **49** を加水分解しカルボン酸 **52** へと誘導した。このとき溶媒としてメタノールを用いると複雑な混合物を与えたが、ジオキサン/水の混合溶媒を用いたところ、定量的に **52** が得られた。得られたカルボン酸 **52** は溶媒に溶解させ室温に放置しておくで脱炭酸反応が進行し、 α -ヒドロキシシアノメチル体 **53** へと変換される。そこで次に行う縮合はカルボン酸 **52** を合成したあと直ちに行うこととした。

まず、CDI による縮合を試みたところ、**53** のみが生成した。また、EDCI および BOP を用いたところ、calafianin (**6**) が得られてきたが、いずれも低収率で再現性に乏しいものだった。これらの反応はいずれの場合でも主生成物として **53** が得られてきており、この **53** の生成を抑えることが重要であると考えた。そこで、カルボン酸 **52** を難溶の溶媒に懸濁させ、その後低温で一般的に速い反応であるとされる無水物へと変換させる手法を用いることとした。カルボン酸 **52** をクロロホルムに懸濁させ、つづいて PivCl を加えたところ徐々に系内が透明な溶液へと変化した。無水物が生成していることを確認した後、ジアミンを加えたところ、収率 41% と今までの縮合と比較して飛躍的に収率が向上し再現性良く calafianin (**6**) が生成した。これにより calafianin (**6**) の提唱構造体の合成に成功した。しかし、合成したサンプルと報告されている天然物のスペクトルデータ⁴⁷⁾を比較したところ、¹H および ¹³C-NMR において顕著な差異が確認された (Table 7)。このことから提唱構造 **6** が誤りであると示唆された。

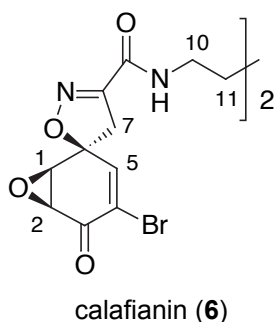
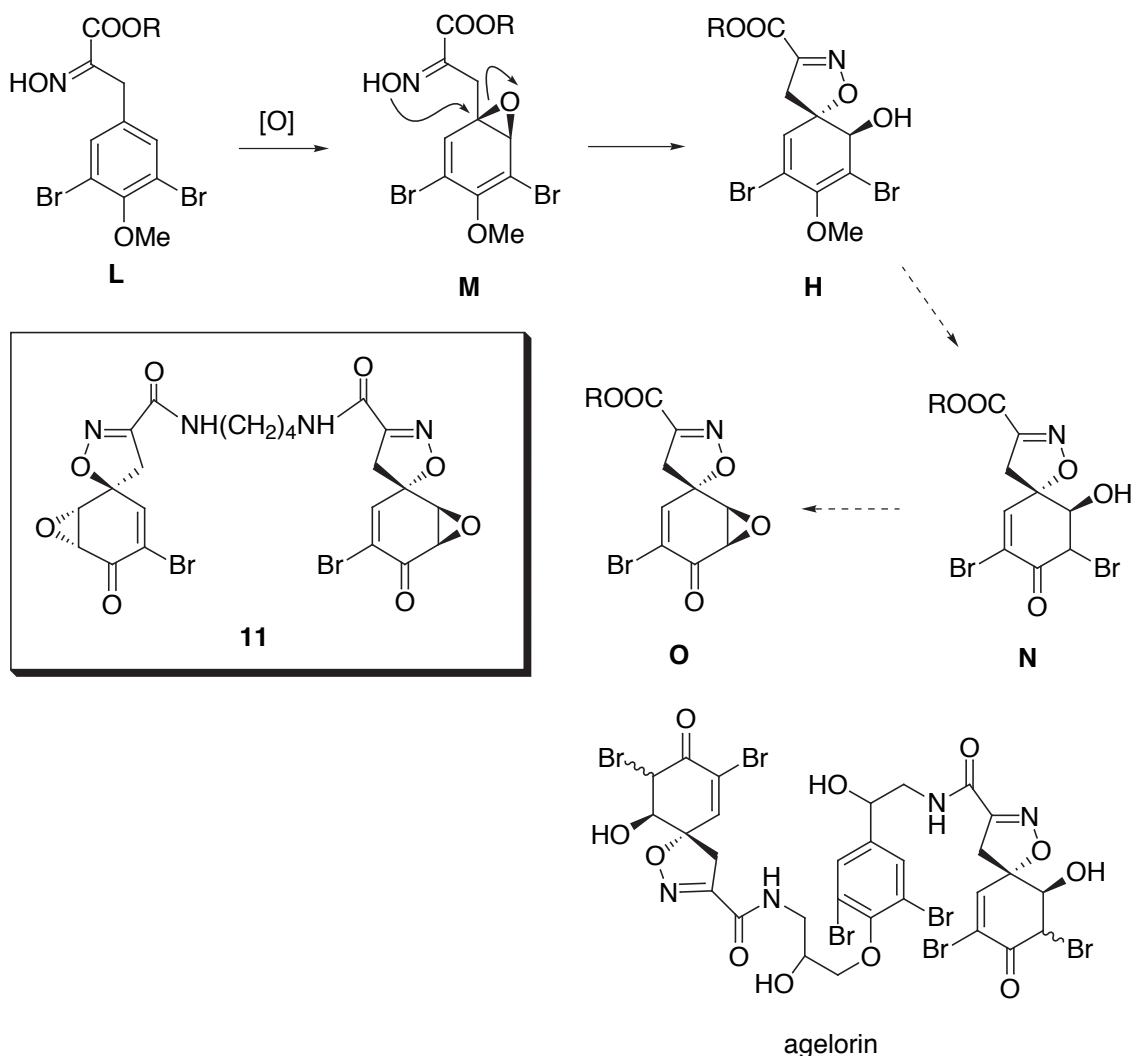


Table 7 Comparison of the ¹H NMR data (δ_{H} , DMSO-*d*₆) of the synthetic **6** and **11** with the reported data (ref. 47).

| H | Synthetic 6 | Synthetic 11 | Natural data (ref. 47) |
|----|-----------------------|-----------------------|------------------------|
| 1 | 4.12 2H, dd, 2.8, 4.0 | 4.12 2H, dd, 2.4, 4.0 | 4.12 2H, dd, 2.6, 3.7 |
| 2 | 3.81 2H, d, 4.0 | 3.92 2H, d, 3.6 | 3.94 2H, d, 3.5 |
| 5 | 7.29 2H, d, 2.8 | 7.48 2H, d, 2.4 | 7.49 2H, d, 2.6 |
| 7 | 3.56 2H, d, 18.4 | 3.67 2H, d, 18.0 | 3.68 2H, d, 17.8 |
| | 3.41 2H, d, 18.4 | 3.60 2H, d, 18.0 | 3.61 2H, d, 17.9 |
| 10 | 3.19 4H, br | 3.20 4H, br | 3.19 4H, br |
| 11 | 1.52 4H, br | 1.48 4H, br | 1.50 4H, br |
| NH | 8.61 2H, t, 6.0 | 8.64 2H, t, 6.0 | 8.63 2H, t, 5.7 |

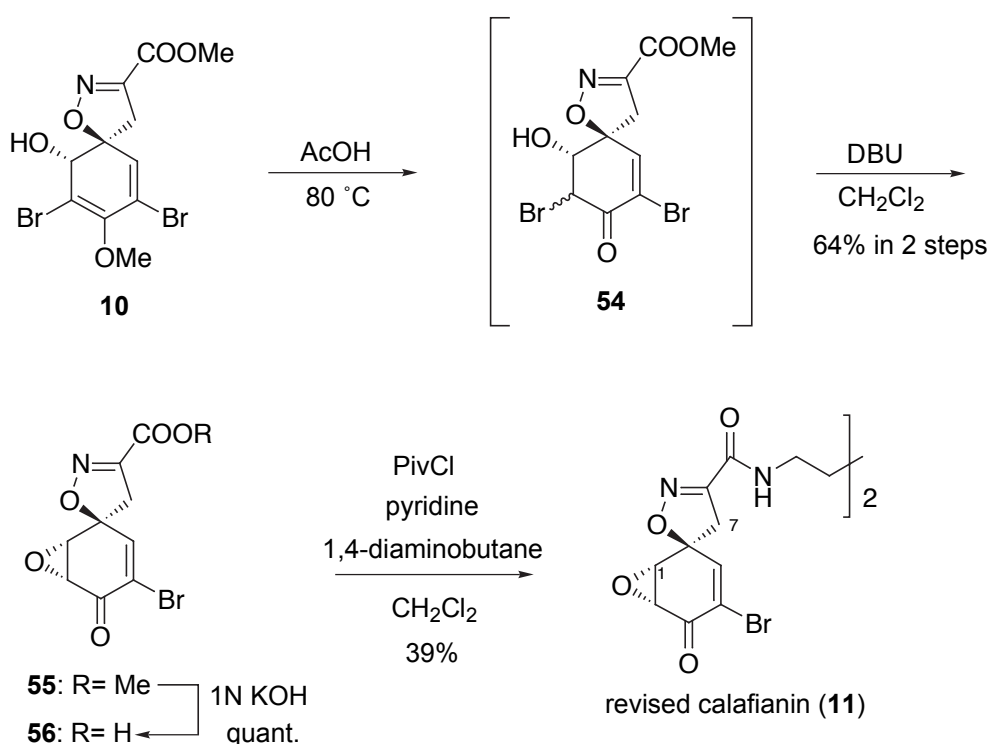


Scheme 19 Plausible biosynthesis of spiroisoxazoline natural products.

Calafianin の真の構造に関してひとつの仮説を立てた。Clardy らは aerothionin (1) や aerophobin-1 (3) などのスピロイソキサゾリン類は次のような生合成経路により生成されているものと推察している (Scheme 19)⁵⁰⁾。すなわち、パラメトキシフェニルピルビン酸オキシム **L** のベンゼン環上が酸化によりエポキシ化を受け、このエポキシ **M** へ分子内のオキシムが攻撃しイソキサゾリン環 **H** を形成すると考えられており、生成物はかならず **H** のようなトランス配置を取る。もし calafianin が同様の生合成経路を経て生成しているものと考え、提唱構造とは逆のトランス配置を有する立体異性体 **O** が生成し、これが真の構造であると推察される。また、このとき中間体として考えられるプロモヒドロ

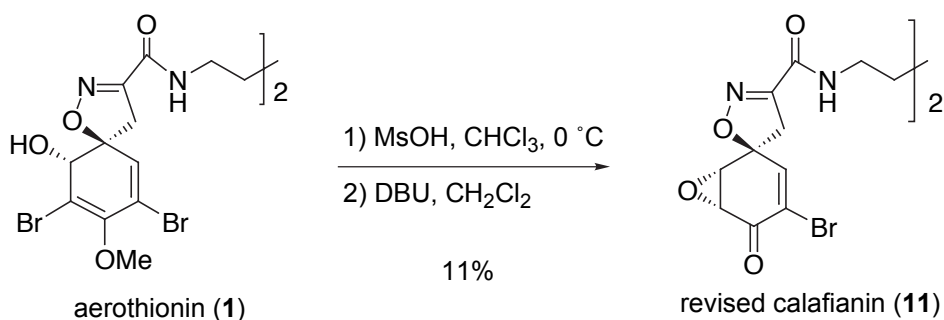
キシ体 **N** の骨格を有する天然物 agelorin⁵¹⁾も単離されている。これらの仮説を基盤として、新たな合成標的としてトランス配置を有する **11** を設定した。

トランスアルコール体 **10** を出発原料とし、先の **6** の合成と同様の条件により反応を順次進めた。酸条件下 **54** へと誘導後、直ちに DBU によりエポキシ体 **55**⁵²⁾へと変換、カルボン酸 **56** とジアミンとの縮合を行い **11** を合成した (Scheme 20)。合成した **11** のスペクトルデータを比較したところ天然品と良い一致を示した (Table 7)。特に H-1 と H-7 の間で NOE 相関が見られ (2%)、この **11** が天然物の真の相対立体配置であると決定した。



Scheme 20 Synthesis of revised calafianin (**11**).

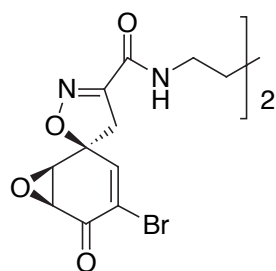
Calafianin の構造がトランス配置を有することが分かったため、revised-calafianin (**11**) を同様にトランス配置を有する aerotherionin (**1**) から誘導することを試みた。文献既知の方法²⁵⁾に従い aerotherionin (**1**) を合成し、その後、酸条件下でのメチルエノールエーテルの開裂、つづく DBU によるエポキシ化を行ったところ、第 1 段階において酢酸では全く反応せず、MsOH を用いることで **11** を低収率で得た (Scheme 21)。



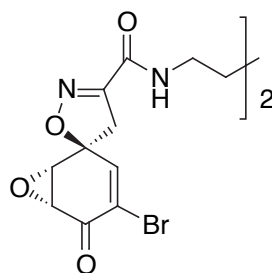
Scheme 21 Synthesis of **11** from aerotherionin (**1**).

合成した calafianin の 2 つの立体異性体 **6** と **11** について、抗菌活性試験を行った (Table 8)。興味深い知見として、**6** と **11** で抗菌活性に大きな違いが見られることである。天然型の **11** がグラム陽性菌に対し顕著な活性を示しているのに対し、非天然型の **6** はほとんど活性が見られない。

以上まとめると、シス型のスピロイソキサゾリン体 **17** より calafianin の提唱構造体 **6** の合成を行ったところ、合成品と天然品のスペクトルデータが一致しなかった。そこで生合成の作業仮説に基づきトランス型のスピロイソキサゾリン体 **10** より新たに立体異性体 **11** を合成したところ、天然品とスペクトルデータが良く一致した。これにより calafianin の構造が **6** ではなく **11** であることを明らかにした。また、合成した **6** と **11** について抗菌活性試験を行ったところ、両者の活性に顕著な差があることを見出した。



proposed calafianin (**6**)



revised calafianin (**11**)

Table 8 Antimicrobial activities of calafianin derivatives.

| microorganism | Diameter of inhibition zone (mm) | |
|---|----------------------------------|-----------|
| | 6 | 11 |
| <i>Bacillus subtilis</i> | - | 20.9 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | - | 11.8 |
| <i>Micrococcus luteus</i> | - | 8.1 |
| <i>Escherichia coli</i> | - | 7.9 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | - | - |
| <i>Xanthomonas Campestris</i> pv. <i>Oryzae</i> | 14.6 | 18.0 |
| <i>Bacteroides fragilis</i> | - | - |
| <i>Acholeplasma laidlawii</i> | - | 7.4 |
| <i>Pyricularia oryzae</i> | - | - |
| <i>Aspergillus niger</i> | - | - |
| <i>Mucor racemosus</i> | - | - |
| <i>Candida albicans</i> | - | - |
| <i>Saccharomyces cerevisiae</i> | - | - |
| <i>Mycobacterium smegmatis</i> | - | - |
| methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) | 7.9 | 17.5 |

-: no inhibition zone

第4章

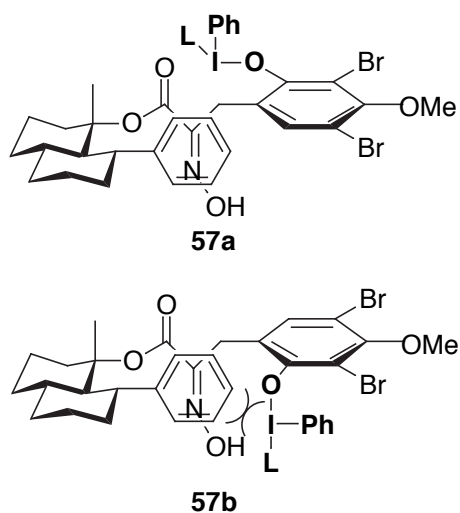
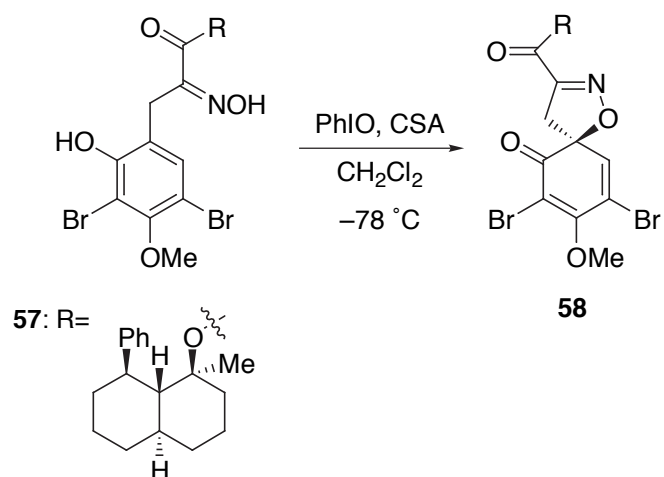
光学活性スピロイソキサゾリン体を活用した

(+)-aerothionin の合成

スピロイソキサゾリン天然物の中には、スピロイソキサゾリンユニットを分子内に 2 つ有する天然物群があり、代表的なものとして **aerothionin (1)**¹¹⁾、**homoaerothionin (2)**、**caissarin B**⁵³⁾、**fisturalin 3**⁵⁴⁾などが挙げられ、その他類縁体⁵⁵⁾も数多く単離されている (Fig. 12)。これらはいずれも顕著な生物活性を有することが報告されており、抗菌活性、抗腫瘍活性が主なものだが、近年 **archerine** の抗ヒスタミン活性¹⁷⁾や **ianthesin C** の K^+ , Na^+ -ATPase 阻害活性^{16a)}など興味深い生物活性の報告がなされている。これら 2 量体天然物の最初の合成は当研究室により報告されており²⁵⁾、前述したようにラセミ体のアルコール体 **10** とジアミンとの縮合により **1** が合成された。しかし、このような合成法であると、天然物 **1** とそのジアステレオマーの混合物が生成してしまうことが考えられ、HPLC によるこれらの分離が詳細に検討されたが、精製には成功していない。その後、1997 年に星野らは光学活性なスピロイソキサゾリン体の合成を目指し、フェノール誘導体のエステル部をキラル修飾することで、酸化反応による不斉反応を行い、その結果、ジアステレオマー過剰率 70-80%でスピロ体 **58** を得ることに成功している (Scheme 22)²⁶⁾。この反応の立体選択性は **57b** においてキラル補助基の Ph 基との立体反発を受けるため、**57a** のような形で反応が進むからであると説明されている。その後 **1** への誘導を試みているが、ここで得られた **1** もジアステレオマー混合物であり、精製は行われていない。

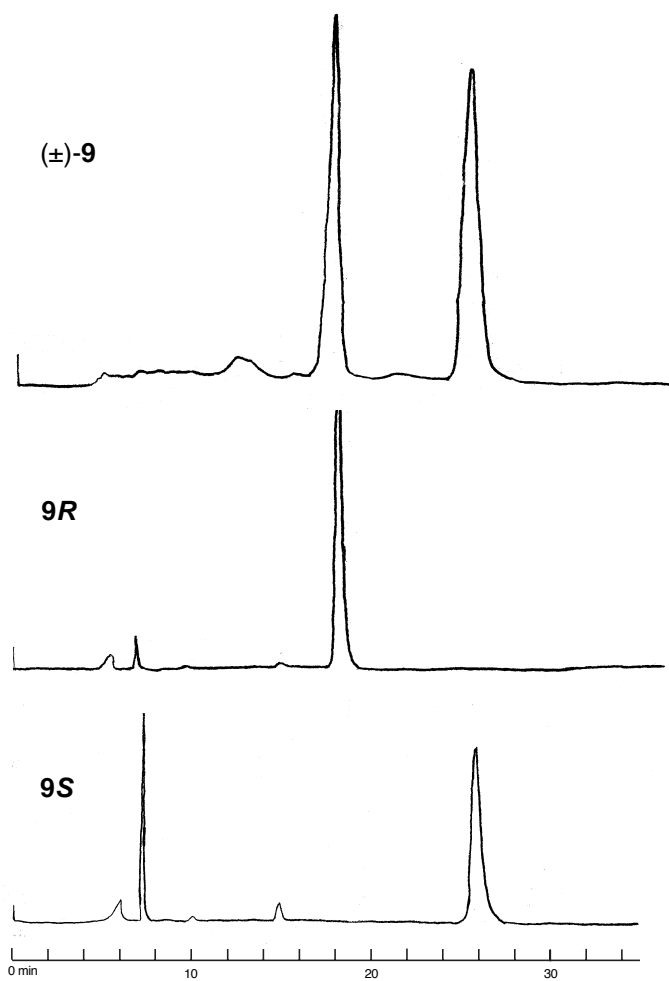
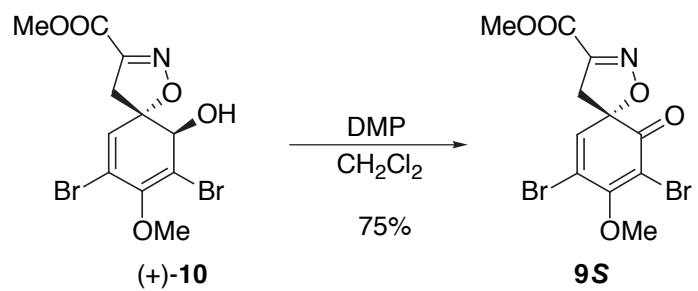
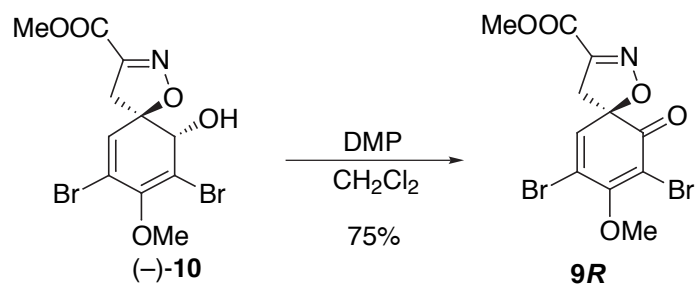
さらなる詳細な生物活性評価を行うためには、純粋な化合物の合成が必要と考えられるが、現在までに合成的にこれを達成した例は無い。

このような背景を踏まえ、著者は光学活性なスピロイソキサゾリン体の合成を目指し研究を行うこととした。またその後ジアステレオマーの混合していない最初の **aerothionin (1)** の合成ならびにその絶対立体配置に関して確認を行うこととした。



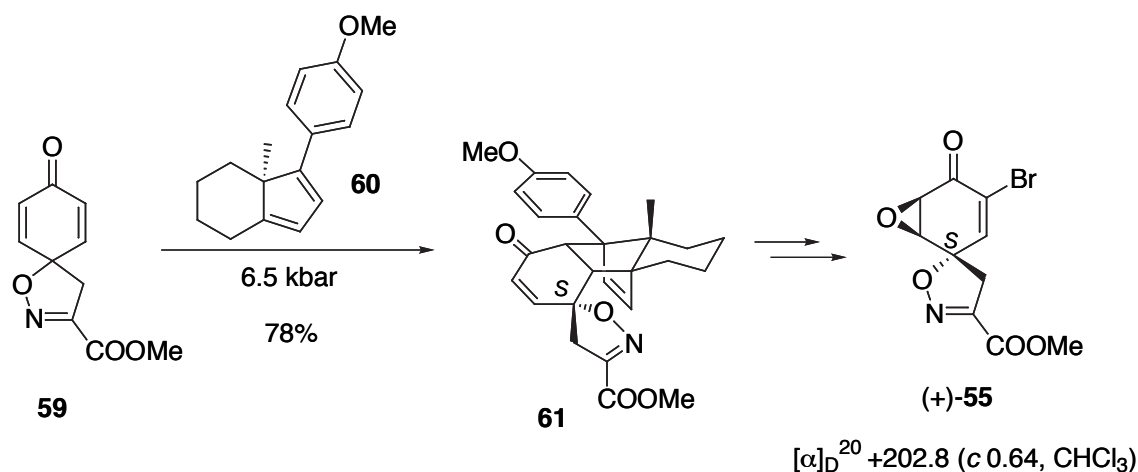
Scheme 22 Diastereoselective oxidation by Hoshino *et al.*

(±)-**10** を様々なキラル試薬と反応させ、ジアステレオマーへと変換すべく検討を行った結果、(-)-camphanic chloride によりエステルへと誘導したところ、シリカカラムクロマトグラフィーによりクロロホルムを移動相とした時にジアステレオマー **12** と **13** が分離することを見出した (Scheme 23)。その後、分離したエステル体 **12** と **13** をそれぞれアルコール体 **10** へと戻し、(+)および(-)-**10** の純品を得た (Scheme 24)。



Scheme 25 Chiral HPLC analysis of **9R** and **9S**.

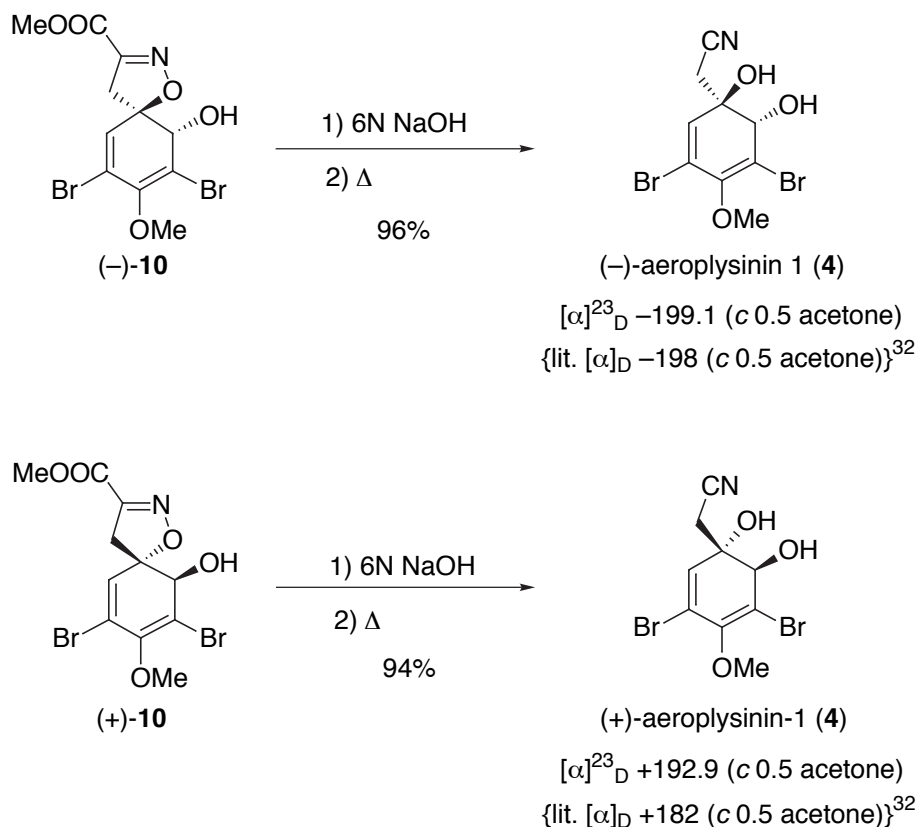
これらの光学活性体 **10** の光学純度はキラル HPLC により確認した (Scheme 25)。 **10** について様々な分離条件を検討したが、良い条件を見出すことができなかった。そこで **10** の水酸基を DMP により酸化し **9** へと誘導し、スピロ体 **9** について分離条件を検討した結果、Daicel CHIRALPAK® AD-H を固定相、100%EtOH を移動相とした時、**9S** 体が保持時間 18 分、**9R** 体が 26 分で分離できることが新たに見出された。そこで **10** のそれぞれのエナンチオマーを酸化してケトン体 **9** とし分析を行った結果、それぞれのチャートで逆のエナンチオマーのピークが観察されなかったことから、純粋な光学活性体であることが確認された。



Scheme 26 Asymmetric synthesis of (+)-**55** by Winterfeldt *et al.*

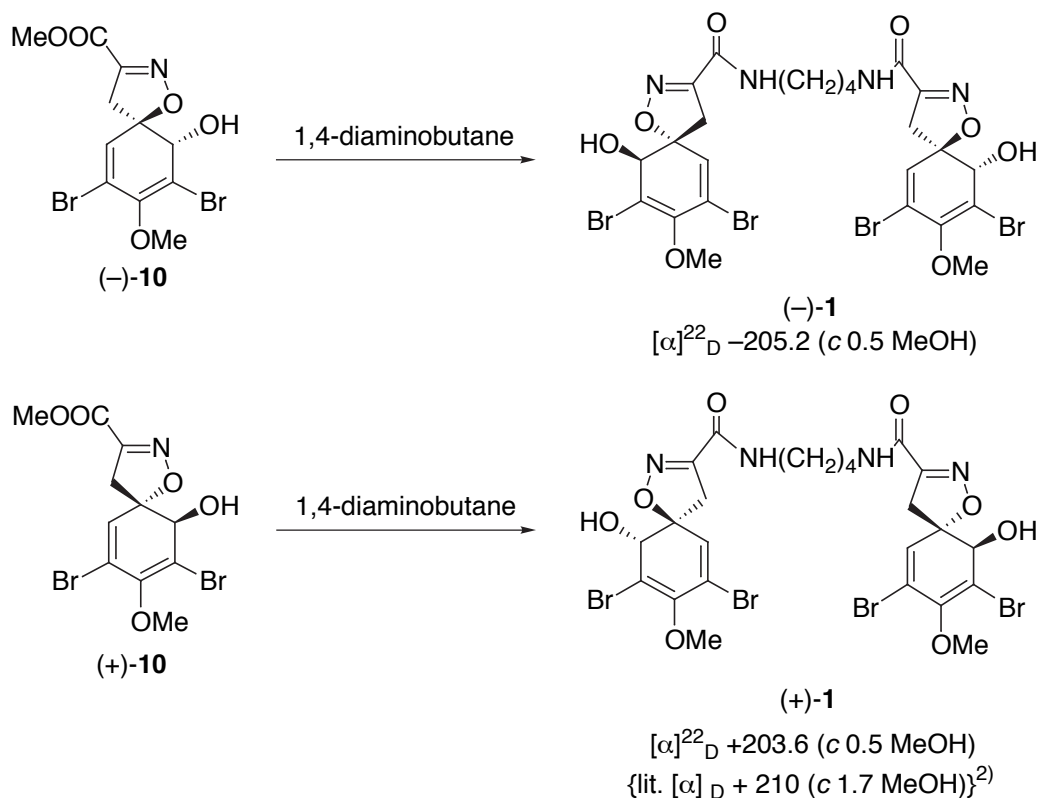
また、これらの絶対立体配置は Winterfeldt らにより合成された 既知化合物 **55**⁵²へと誘導し、その旋光度 {(-)-**55**: $[\alpha]_D^{23} -320.6$ (c 1.0, CHCl₃), (+)-**55**: $[\alpha]_D^{23} +322.8$ (c 1.0, CHCl₃)} を報告の値 $\{[\alpha]_D^{20} +202.8$ (c 0.64, CHCl₃)} と比較することにより決定した (Scheme 24)。合成法は第 3 章で行った方法を用いた。報告されている(+)-**55** はスピロ体 **59** と絶対立体既知のジエン体 **60** との Diels-Alder 反応により生成する **61** より誘導されたものである。**61** が X 線結晶構造解析により立体構造が確認され、そのスピロ炭素が *S* 配置をとっていることが示されていることから、同様に(+)-**55** も *S* 配置であることが証明されている (Scheme 26)。**55** の旋光度の絶対値が報告の値と異なっていたが、その符号の一致によりその絶対構造が Scheme 24 に示された構造であると決定した。さらに絶対構造に関する証拠を得るため、X 結晶構造解析により絶対構造がすでに決定されてい

る aeroplysinin-1 (**4**)の合成を第 2 章で前述した方法を用いて行った (Scheme 27)。これらの旋光度 {(-)-**4**: $[\alpha]_D^{23} -199.1$ (*c* 0.5 acetone)、(+)-**4**: $[\alpha]_D^{23} +192.9$ (*c* 0.5 acetone)}を報告の値 {(-)-**4**: $[\alpha]_D^{23} -198$ (*c* 0.5 acetone)、(+)-**4**: $[\alpha]_D^{23} +182$ (*c* 0.5 acetone)}³²⁾と比較することにより、先に示した絶対構造が支持された。



Scheme 27 Synthesis of (+) and (-)-aeroplysinin-1 (**4**).

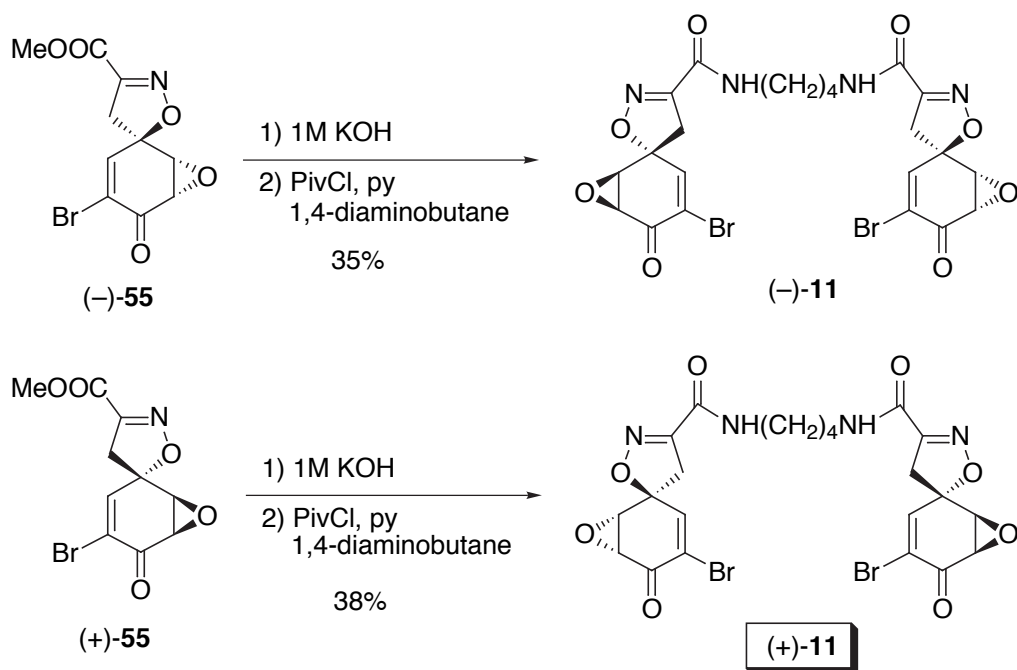
(-)-**10** および(+)-**10** を用いて光学活性な aerothionin (**1**)の合成を行った (Scheme 28)。当研究室による報告²⁵⁾に従い、それぞれを 1,4-diaminobutane と縮合させたところ、(-)-**10** からは (-)-aerothionin が、(+)-**10** からは (+)-aerothionin が生成した。これにより最初の光学活性な aerothionin の合成を達成した。



Scheme 28 Synthesis of (+) and (-)-aerothionin (**1**).

また、これまでに **1** の絶対立体配置に関しては 1981 年に Rinehart らにより X 線結晶構造解析と CD 法による決定が試みられており、(+)-**1** が Fig. 12 のような構造であると提唱している¹¹⁾。しかしデータが不十分であったことからこの絶対立体配置は確定されたものではなかった。今回、著者らは絶対立体配置の決定されたスピロイソキサゾリン体 **10** より光学活性な **1** の合成を行ったことで、**1** の絶対立体配置の完全な決定を行い、これまで提唱されていた絶対構造を確定することに成功した。

さらに (+)- および (-)-calafianin (**11**) {(-)-**11**: $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -253.2$ (c 0.2 acetone), (+)-**11**: $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +249.4$ (c 0.2 acetone)} を (+)- および (-)-**55** から第 3 章で前述した方法により合成した。確かな旋光度の値は報告されていなかったが、符号が正であることと、CD スペクトルが報告されており、これらの値を比較することで絶対構造が Scheme 29 に示された構造であると決定した⁴⁷⁾。



Scheme 29 Synthesis of (+) and (-)-calafianin (**11**).

今後は、さらなる詳細な生物活性評価に向けた他の 2 量体スピロイソキサゾリン体の合成、ならびに絶対立体構造が未知のスピロイソキサゾリン天然物の、合成による絶対立体構造決定などへと展開することが可能となった。

以上まとめると、光学活性なスピロイソキサゾリン体 **10** を(±)-**10** より誘導したカンファン酸エステルのジアステレオマーを分離することにより得た。その後、(+)-**10** から(+)-aerothionin を、(-)-**10** から(-)-aerothionin を合成し、aerothionin の絶対立体構造を確定することに成功した。

第 5 章

Zamamistatin の合成研究

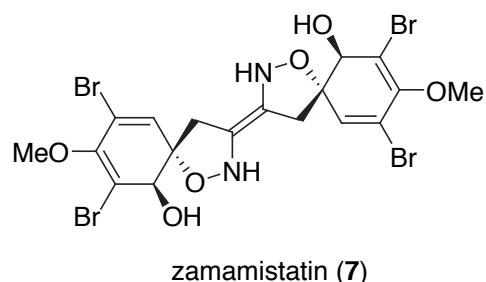
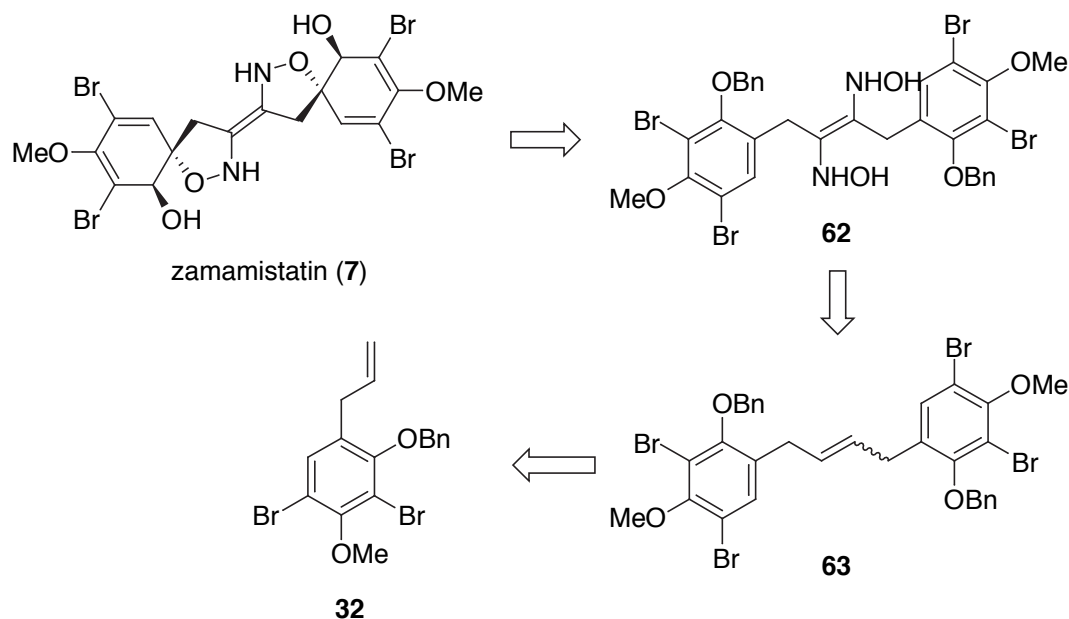


Fig. 13 Structure of zamamistatin (7).

Zamamistatin (7) は沖縄県座間味島にて採集した海綿 *Pseudoceratina purpurea* より単離された新規ブロモチロシン類縁体である⁵⁶⁾ (Fig. 13)。その構造上の特徴は、二重結合で結ばれた 2 つのスピロイソオキサゾリジンを持つことと、 C_2 対称性を有することであり、合成化学的に非常に興味深い。また、グラム陰性の付着性細菌 *Rhodospirillum salexigens* SCRC 113 に対する抗菌活性を指標に単離されたものであることから、生物付着阻害剤として利用できると期待されている。生物付着は海洋中の付着性細菌が岩場などに膜を作り、その膜の上に貝類などが接着して起こる現象であり、近年この生物付着が海産物の養殖事業、発電所の冷却装置、船舶事業などにおいて深刻な問題を引き起こしている。現在、この生物付着に対抗する防汚物質として、酸化銅やビストリブチルチンオキシド (TBTO) などが用いられているが、これらは環境汚染、特に外因性内分泌かく乱物質“環境ホルモン”に関わるとして 1990 年に化審法の特定化学物質に指定され、使用が制限されている。このようなことから、環境と調和した天然物由来の着床阻害物質の開発は全世界的に急務であると考えられている⁵⁷⁾。これらの背景を踏まえ、筆者はさらなる生物活性試験を行うことを目的に、天然から極微量しか得ることのできない zamamistatin (7) の量的供給を目指し合成研究に着手した。

合成を行うにあたり、酸化段階を天然物と同じ状態で 2 つの環を同時に構築することを試みることとし、逆合成を計画した (Scheme 30)。7 はエンジアミンを有するフェノール体 62 より構築できるものとし、62 はアリル体 32 より導いたオレフィン体 63 より官能基変換により合成することとした。

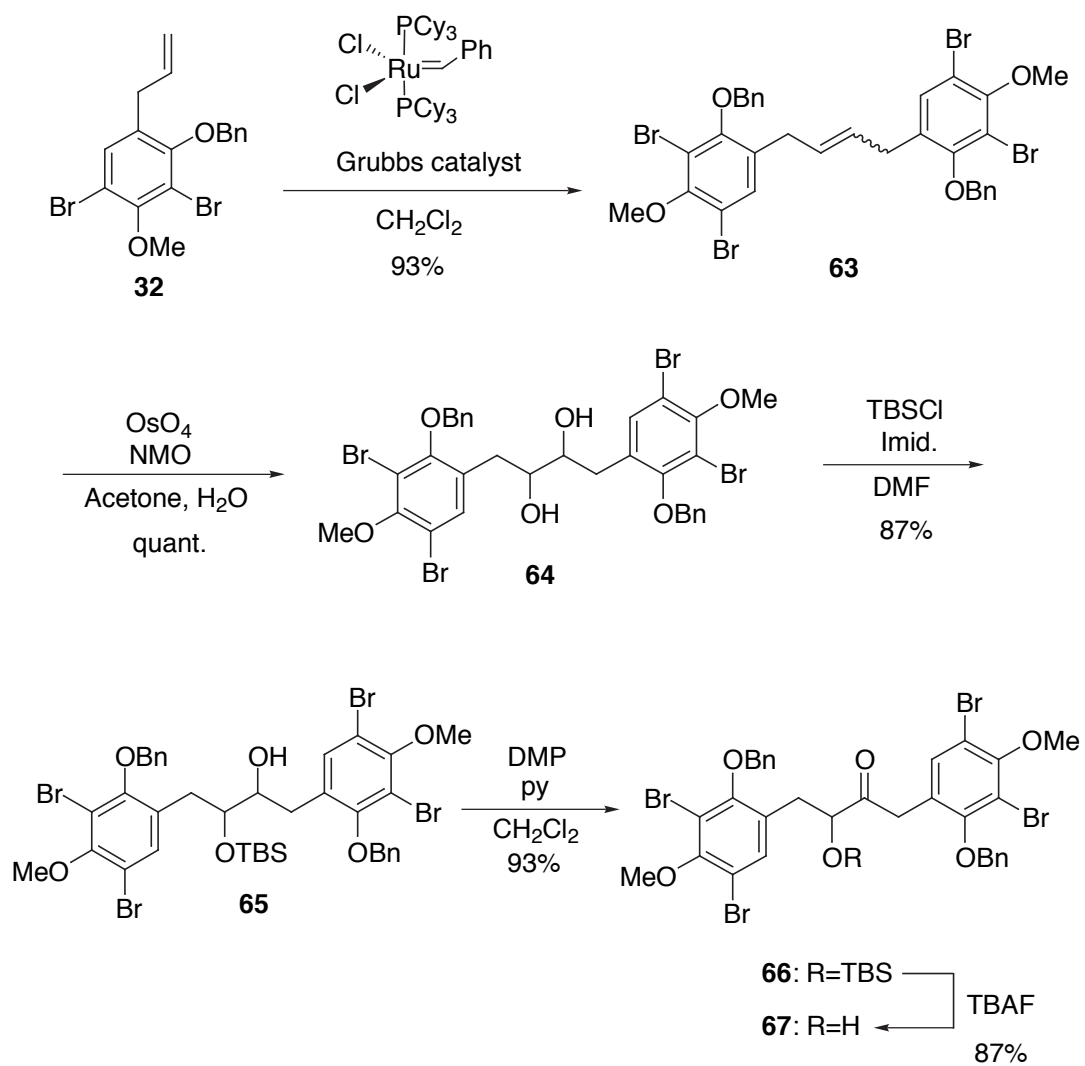


Scheme 30 Retrosynthesis of zamamistatin (7).

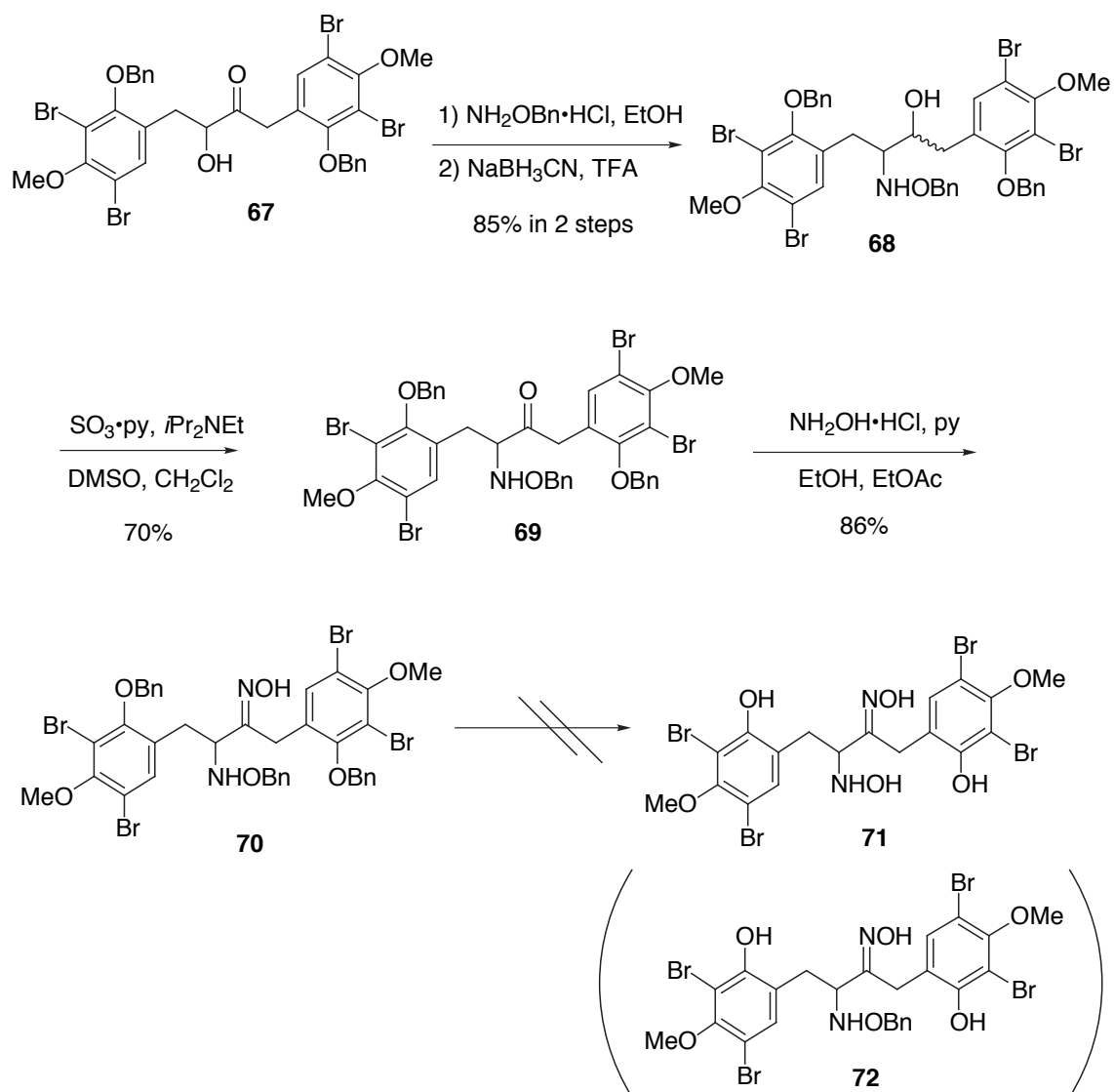
先に合成したアリル体 **32** を Grubbs 試薬を用いたメタセシス反応による二量化に付したところ、収率良く二量化体 **63** を得た。その後、**63** のオレフィン部を OsO_4 によるジオール化に付し、得られた **64** の一方の水酸基のみを選択的に TBS 保護し **65** へと導いた。もう一方の水酸基を酸化し **66** とした後、TBS 基の脱保護を行いケトアルコール体 **67** を合成した (Scheme 31)。

その後、**67** より $\text{NH}_2\text{OBn}\cdot\text{HCl}$ によるオキシム化と酸性条件下 NaBH_3CN を用いたイミン還元を行いヒドロキシルアミン体 **68** を合成した。**68** の水酸基を酸化しケトン体 **69** とした後、 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ によるオキシムの導入によりオキシム体 **70** へと変換した。**70** の3つのベンジル基の脱保護を様々試みたが、ヒドロキシルアミン水酸基のベンジル基の脱保護がいずれの条件においても全く進行せず、**71** は生成することなく **72** が得られるにとどまった (Scheme 32)。

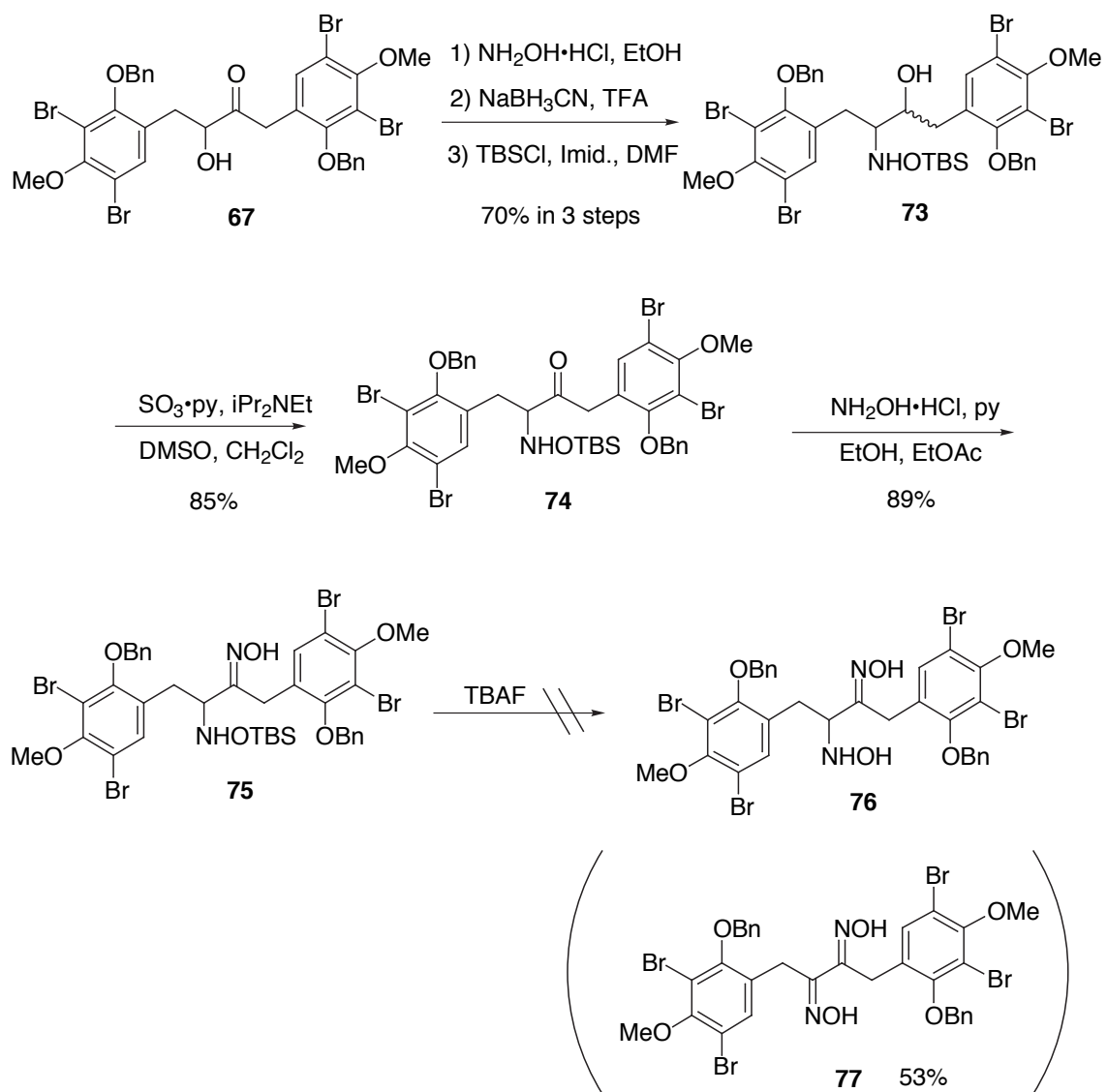
そのため保護基をベンジル基から TBS 基に変更して合成を進めることとした。



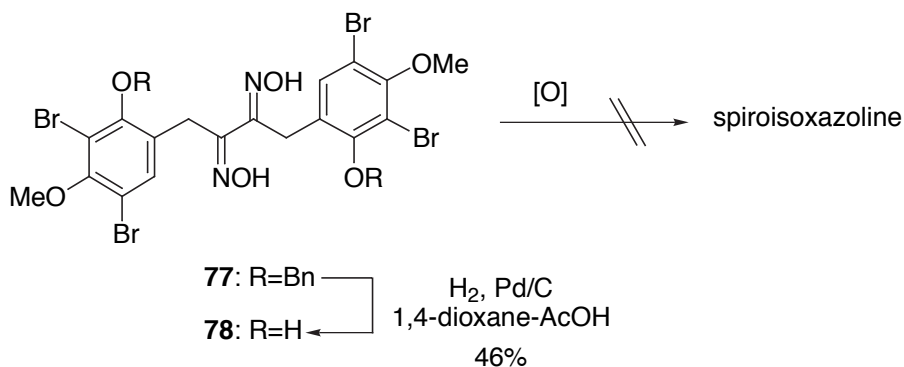
Scheme 31 Synthesis of **67**.



Scheme 32 Deprotection of tribenzyl **70**.



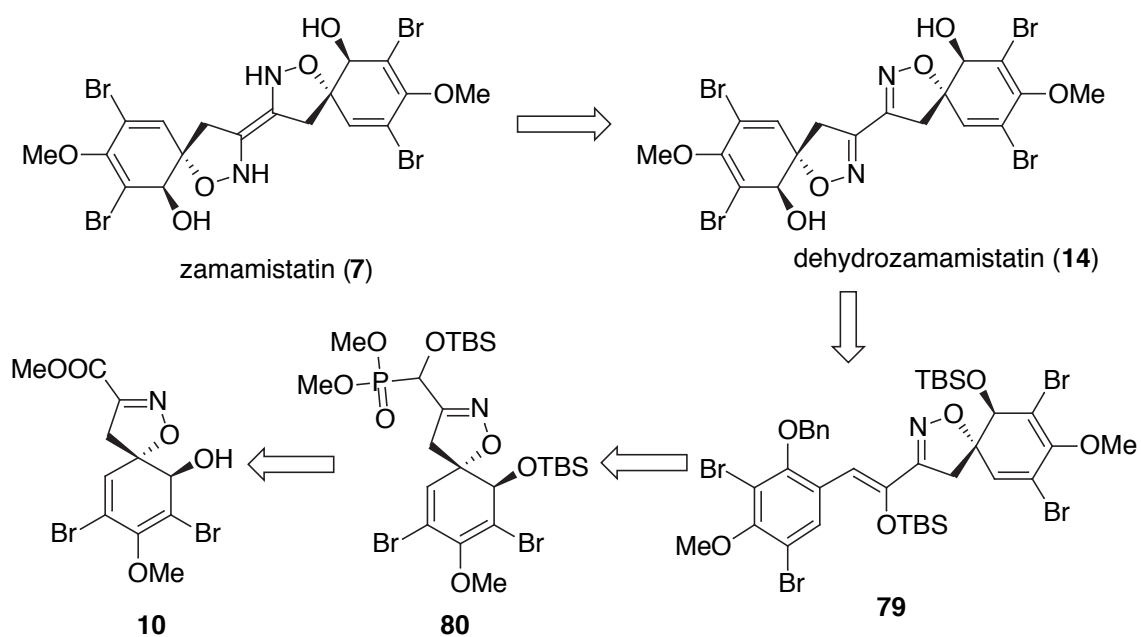
Scheme 33 Conversion of **75** into bisoxime **77**.



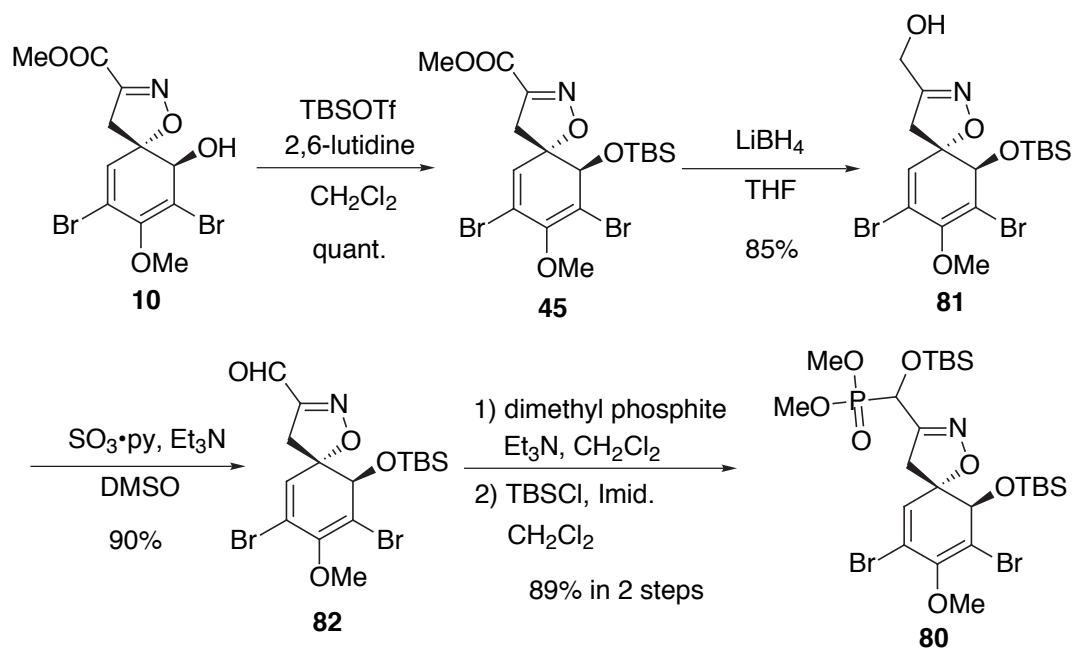
Scheme 34 Anodic oxidation of bisoxime **78**.

前述とほぼ同様の反応条件を経て **67** より **73**、**74** を経て TBS 基により保護された **75** を合成した。**75** の TBS 基の脱保護を試みたところ、予想に反しビスオキシム体 **77** が得られた (Scheme 33)。これは、一度 **76** が生成した後、空气中で酸化され **77** へと変換されたものと考えられる。また、**77** のベンジル基の脱保護を行い、**78** とした後、酸化反応を試みたがスピロ体は得られなかった (Scheme 34)。

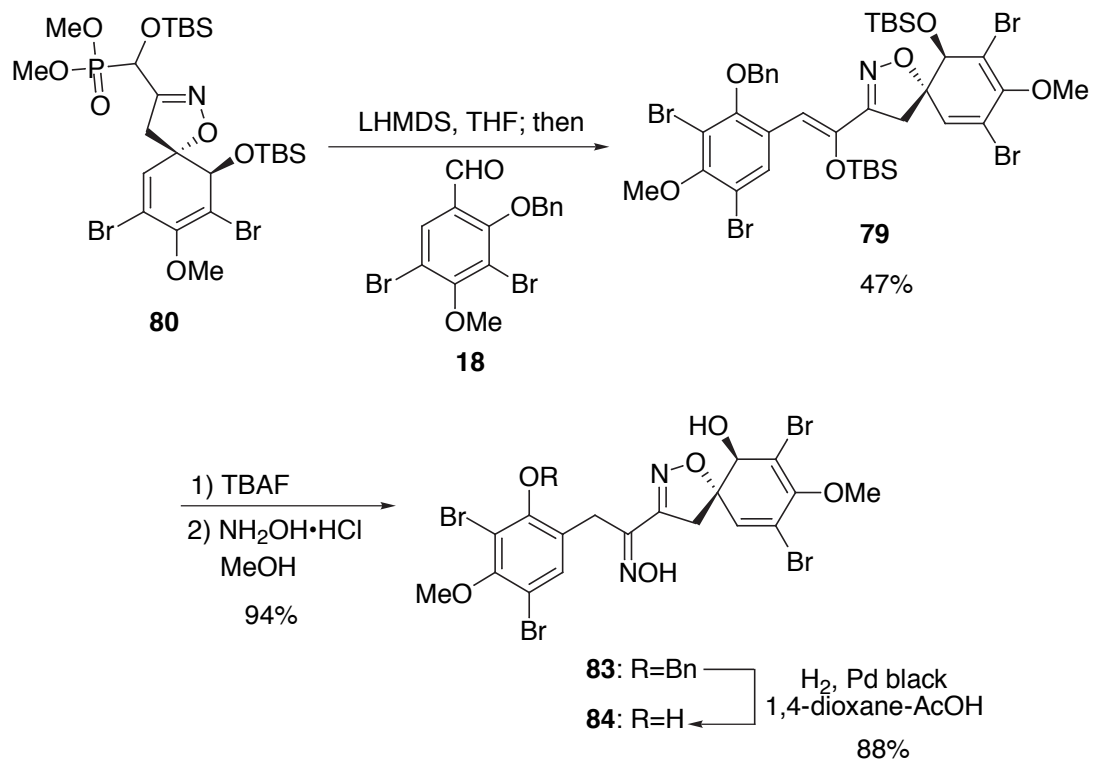
2つのスピロ環を同時に構築する方法とは別に、他の天然物同様に電極反応により合成法を確立したスピロイソキサゾリン体 **10** を活用することとし、以下のような逆合成を計画した (Scheme 35)。Zamamistatin (**7**) のエンジアミン部は dehydrozamamistatin (**14**) のジイミン部を還元することにより合成できるものと考えた。dehydrozamamistatin (**14**) はスピロイソキサゾリン体 **10** より Horner-Emmons 反応などを用いることにより合成できるものとした。



Scheme 35 Retrosynthesis of zamamistatin (**7**).



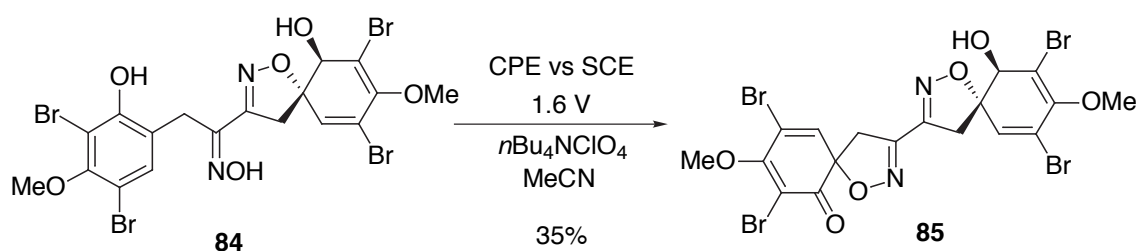
Scheme 36 Synthesis of Horner-Emmons reagent **80**.



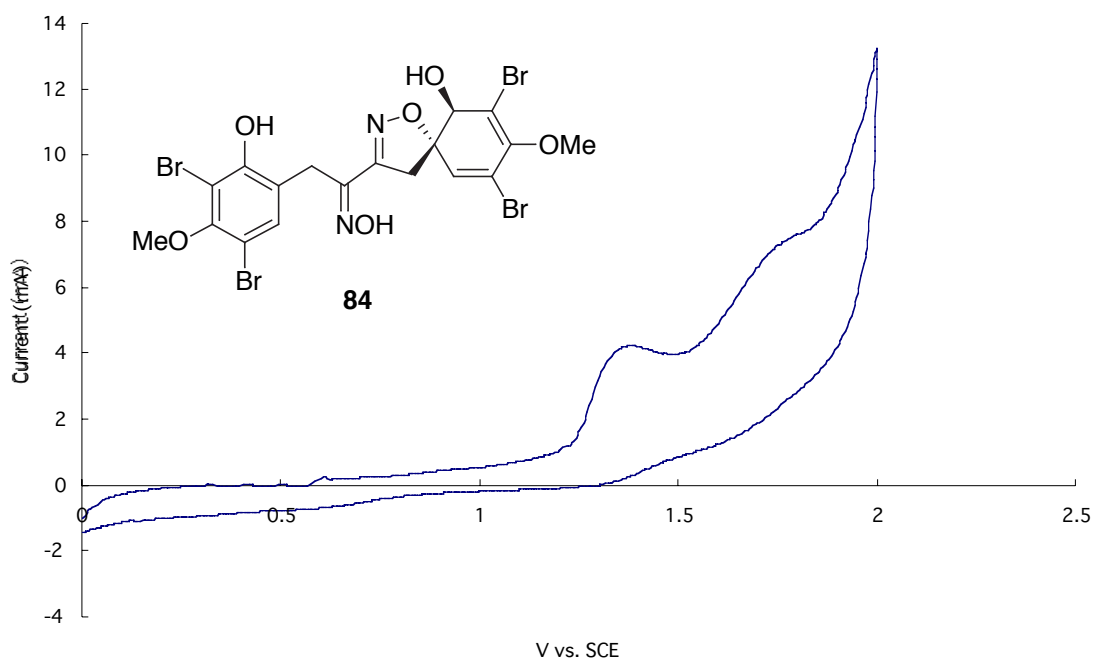
Scheme 37 Synthesis of phenol **84**.

アルコール体 **10** より調製した TBS 体 **45** より **81** を経て 2 段階でアルデヒド体 **82** へと変換し、dimethyl phosphite との反応により、Horner-Emmons 試薬である **80** を合成した (Scheme 36)。

80 と先に合成したアルデヒド体 **18** に対し LHMDS を用いた Horner-Emmons 反応を行ったところ、中程度の収率でカップリング体 **79** が得られた。続いて TBS 基の脱保護、オキシム化を行いオキシム体 **83** を合成し、さらにベンジル保護基の除去を行いフェノール体 **84** を得た (Scheme 37)。



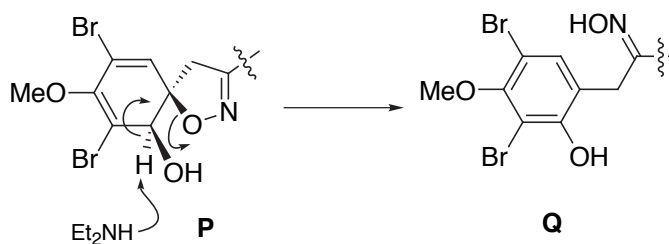
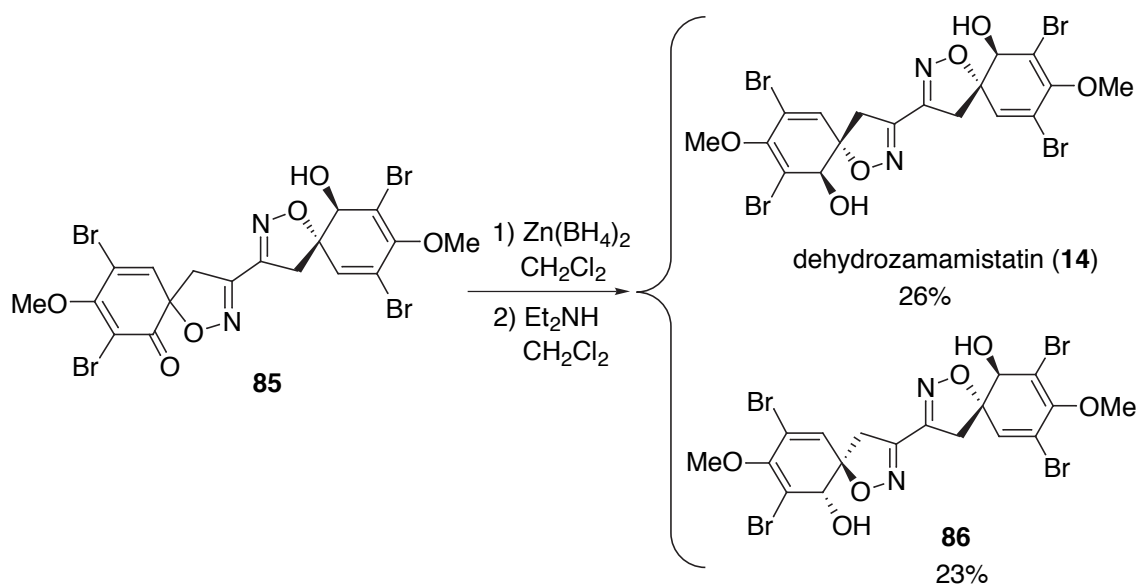
Scheme 38 Anodic oxidation of **84** to afford bispiroisoxazoline derivative **85**.



solvent: MeCN (**84**: 5 mmol/L), supporting salt: $n\text{Bu}_4\text{NClO}_4$ (0.2 mol/L), sweep rate: 50 mV/s

Fig. 14 Cyclic voltammogram of **84**.

つづいて電極反応による環化を行ったところ、収率よくビススピロイソキサゾリン体 **85** が得られた (Scheme 38)。条件は先に検討を行った時、最も収率の良かったアセトニトリル溶媒条件で行った。CV を測定したところ、若干変化が見られたが、中程度の収率であった (Fig. 14)。またこの時得られた **85** は分離不可能な 2 つのジアステレオマー混合物であった。

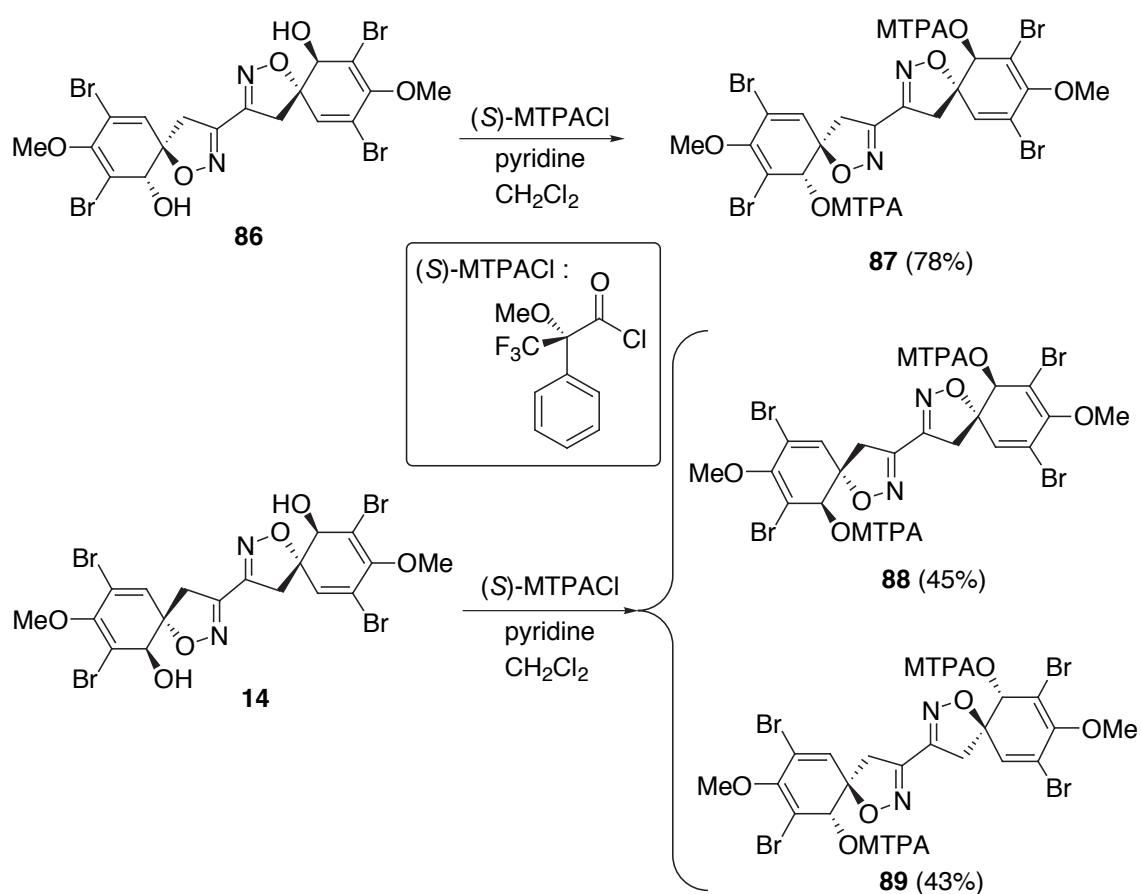


Scheme 39 Synthesis of dehydrozamamistatin (**14**).

ケトン体 **85** に対し $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ による還元を行い、混合物をジエチルアミンにより処理したところ、dehydrozamamistatin (**14**) とそのジアステレオマー体 **86** が得られた (Scheme 39)。これらはシリカゲルクロマトグラフィーにより分離可能であった。ジエチルアミンによる処理は、シスアルコール体 **P** を選択的に β 脱離によりフェノール **Q** へと変換させるためである。

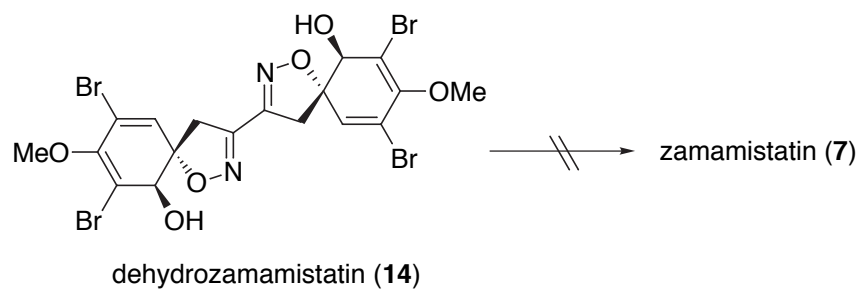
14 と **86** の立体化学に関しては次のように決定した。これら 2 種のジアステ

レオマーを(S)-MTPAClにより MTPA エステル化を行ったところ、**86**からは単一の生成物**87**が、**14**からは2つの生成物**88**と**89**が得られた (Scheme 40)。このことから、**86**が *meso* 体で **14**が C_2 対称であることがわかり、天然物 zamamistatin (**7**) と同一の相対立体配置を有する dehydrozamamistatin は **14** であると決定した。

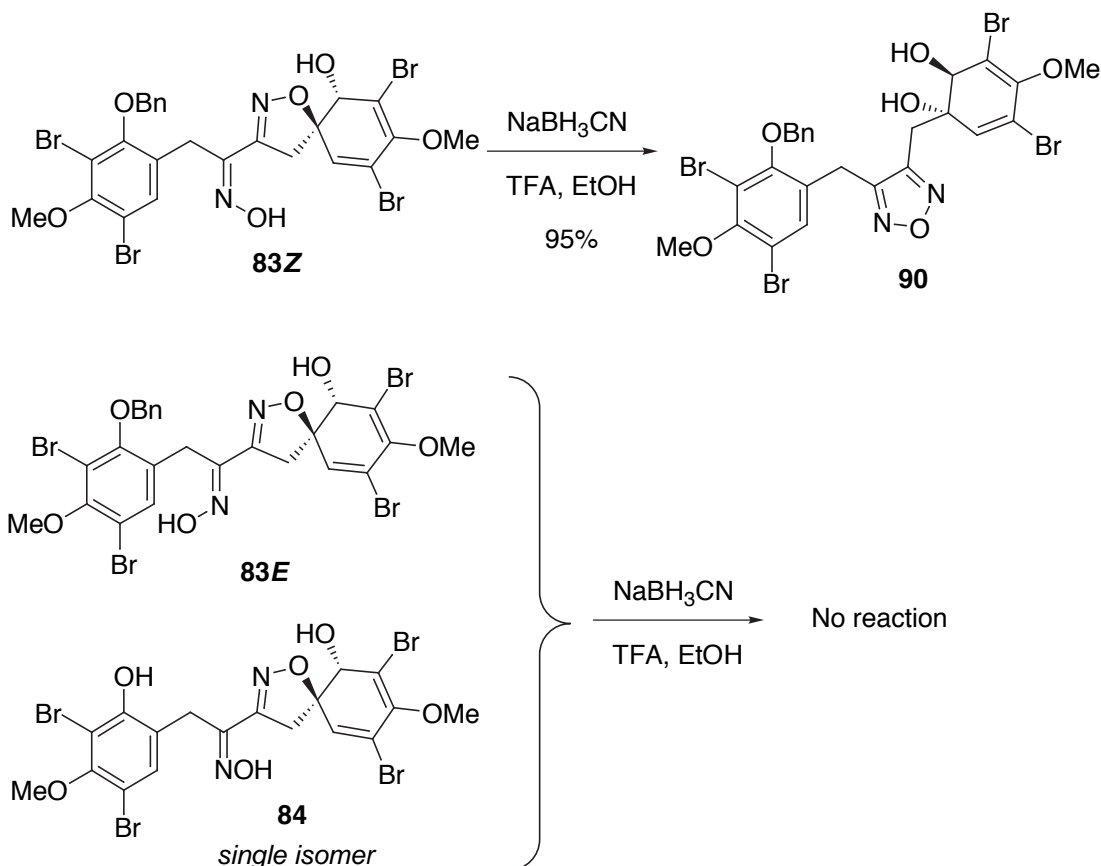


Scheme 40 MTPA esterification of **14** and **86**.

その後、dehydrozamamistatin (**14**) に様々な還元条件を試みたが、天然物への変換反応は見出せなかった (Scheme 41)。



Scheme 41 Reduction of **14**.



Scheme 42 Production of oxadiazole **90**.

2つのイソキサゾリン環を有する化合物 dehydrozamamistatin (**14**) からでは還元による天然物への変換ができなかったため、合成中間体であるスピロイソキサゾリンを一つ有するオキシム体 **83** および **84** を還元してみることにした。オキシム体 **83** は分離可能な *EZ* 混合物であったため、分離を行い、それぞれを TFA 酸性中 NaBH_3CN による還元条件に付した (Scheme 42)。その結果、*Z* 体のみがほぼ定量的に oxadiazole 体 **90** へと変換し、*E* 体は全く反応を示さなかった。また **83E** と **83Z** の両方から導かれる立体化学が単一であるフェノール体 **84** に対しても同様の反応を行ったが、これも全く反応しなかった。この oxadiazole 体 **90** は二つの水酸基を Boc 基で修飾することにより得られる結晶性のよい化合物 **91** を X 線結晶構造解析を行うことにより構造を決定した (Fig. 15)。

83Z から **90** への変換反応は酸化還元が起こっていないため、条件として NaBH_3CN のない、TFA のみで反応を行って見たところ、**90** への変換は起こら

ず、原料を回収するのみであった。NaBH₃CN が反応にどのように関与しているのか、また Z 体のみ反応することなど、反応機構に関して現在詳細に検討している。

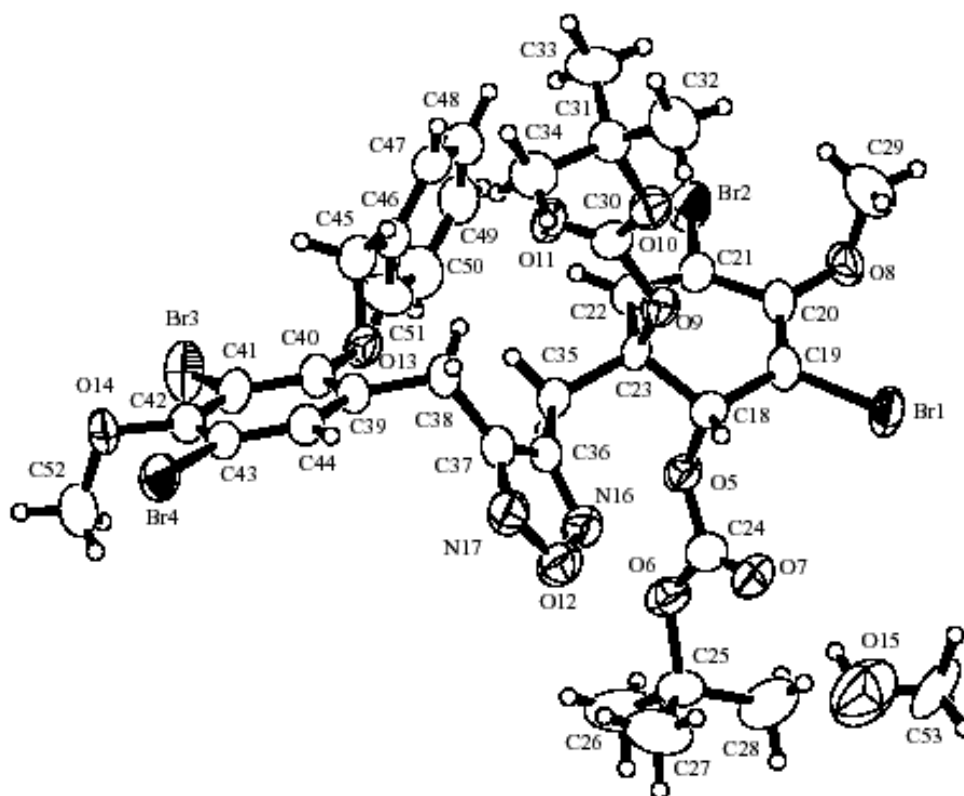
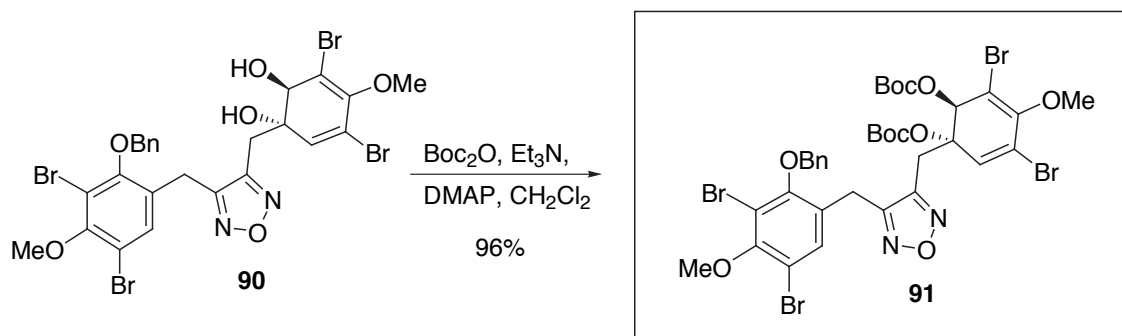


Fig. 15 Structure of oxadiazole **91**.

結語

本研究ではスピロイソキサゾリン天然物の合成研究を行い、以下のような知見を得た。

- 1) 側鎖にオキシム基を有するフェノール誘導体 **8** および **28** に対し電極反応を種々検討した結果、アセトニトリル溶媒を用いることによりスピロイソキサゾリン体 **9** および **36** が選択的に生成することを見出した。また、新たな反応デバイスとしてフローセルを導入することで、天然物合成へ向けたスピロ体 **9** のグラムスケールでの量的供給を可能とした。
- 2) スピロイソキサゾリン **41** および **46** より塩基によるプロトン引き抜き、または脱炭酸反応を行うことで N-O 結合の開裂に伴うイソキサゾリン環の開環反応が起こり、ほぼ定量的に α -ヒドロキシシアノメチル骨格へと変換することを新たに見出した。この反応を活用して aeroplysinin-1 (**4**) と aeroplysinin-2 (**5**) の効率的合成を達成した。また、**4**、**5**、**47** に関して抗菌活性試験を行ったところ、**4** と **5** が顕著な活性を示した。特に MRSA への imipenem 活性増強作用が観察された。
- 3) シス型のスピロイソキサゾリン体 **17** より calafianin の提唱構造体 **6** の合成を行ったところ、合成品と天然品のスペクトルデータが一致しなかった。そこでトランス型のスピロイソキサゾリン体 **10** より新たに立体異性体 **11** を合成したところ、天然品とスペクトルデータが良く一致した。これにより calafianin の構造が **6** ではなく **11** であることを明らかにした。また、合成した **6** と **11** について抗菌活性試験を行ったところ、両者の活性に顕著な差があることを見出した。
- 4) 光学活性なスピロイソキサゾリン体 **10** を(\pm)-**10** より誘導したカンファン酸エステルジアステレオマーを分離することにより得ることに成功した。その後、(+)-**10** から(+)-aerothionin (**1**) を、(-)-**10** から(-)-aerothionin (**1**) を合成し、aerothionin (**1**) の絶対立体構造を確定することに成功した。
- 5) zamamistatin (**7**) の合成研究を行ったところ、dehydrozamamistatin (**14**) の合成に成功した。

Experimental section

General

All reactions were carried out under an argon atmosphere unless otherwise noted. Melting points were measured on a Yanaco MP-53 and were uncorrected. Optical rotations were measured on a Jasco DIR-360 digital polarimeter with a sodium (D line) lamp. IR spectra were recorded on a JASCO Model A-202 spectrophotometer. ¹H-NMR and ¹³C-NMR spectra were obtained on JEOL JNM EX-270 and JEOL JNM GX-400 spectrometers in CDCl₃ using tetramethylsilane as an internal standard, as otherwise stated. High-resolution mass spectra were obtained on JEOL JMS-700 (FAB) spectrometers and Hitachi M-80 B GC-MS spectrometer. Preparative and analytical TLC were carried out on silica gel plates (Kieselgel 60 F254, E. Merck AG., Germany) using UV light and/or 5% molybdophosphoric acid in ethanol for detection. Kanto Chemical silica 60N (spherical, neutral, 63-210 μm) was used for column chromatography.

1. Construction of spiroisoxazoline by electrochemical methodology

2-Hydroxy-4-methoxybenzaldehyde (21):

A mixture of 2,4-dihydroxybenzaldehyde (50 g, 0.36 mol), K_2CO_3 (145 g, 1.08 mol) and MeI (35 mL, 0.54 mol) in acetone (1 L) was stirred at refluxing temperature for 5 h. After being cooled down to room temperature and filtered, the filtrate was evaporated, diluted with Et_2O and separated with 10% aq. NaOH. The organic layer was washed with brine, dried (Na_2SO_4) and evaporated to afford **22**⁵⁸⁾ (32 g, 53%). The aqueous layer was acidified with 10% aq. HCl and extracted with Et_2O . The organic layer was washed with brine, dried (Na_2SO_4) and evaporated. The residue was chromatographed on a silica gel column (hexane-EtOAc 6/1) to afford **21**⁵⁸⁾ (23 g, 41%).

Synthesis of 21 from 2,4-dimethoxybenzaldehyde (22):

A solution of **22** (32 g, 0.068 mol) and LiCl (8.7 g, 0.2 mol) in DMF (300 mL) was stirred at 150 °C overnight. The reaction mixture was cooled to room temperature, evaporated and directly chromatographed on a silica gel column (hexane-EtOAc 6/1) to afford **21** (20 g, 51%).

3,5-Dibromo-4-methoxy-2-hydroxybenzaldehyde (23):

To a solution of **21** (45 g, 0.3 mol) in CH_2Cl_2 (900 mL) was added dropwise a solution of $py \cdot HBr_3$ (190 g, 0.6 mol) in pyridine (500 mL) at 0 °C; the mixture was stirred overnight. After the filtration, the filtrate was diluted with H_2O and extracted with $CHCl_3$. The organic layer was washed with sat. aq. $Na_2S_2O_3$, 2M HCl and brine, dried (Na_2SO_4) and evaporated. The crude solid was recrystallized from $CHCl_3$ -MeOH to afford **23**^{26c)} (90 g, 99%).

2-Benzyloxy-3,5-dibromo-4-methoxybenzaldehyde (18):

A mixture of **23** (90 g, 0.3 mol), K_2CO_3 (92 g, 0.66 mol) and BnBr (40 mL, 0.33 mol) in DMF (1 L) was stirred for overnight. The reaction mixture was diluted with H_2O and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried (Na_2SO_4) and evaporated. The crude solid was washed with hexane to afford **18**²⁵⁾ (118 g, 99%).

3-(2-Benzyloxy-3,5-dibromo-4-methoxy-phenyl)-2-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-acrylic acid methyl ester (25):

Preparation of Horner-Emmons reagent (24): A suspension of (+)-dimethyl L-tartrate (60 g, 0.32 mol) and H₅IO₆ (74 g, 0.32 mol) in THF-Et₂O (2:1 500 mL) was stirred at 0 °C for 3 h. The reaction mixture was diluted with Et₂O (500 mL), filtered and dried (MgSO₄ and K₂CO₃). After concentration, the residue was distilled (70-80 °C, 80 mmHg) to afford a clear, colorless oil (44g). A solution of the methyl glyoxalate, dimethyl phosphite (50 g, 0.44 mol) and TsOH•H₂O (0.3 g) in benzene (400 mL) was stirred at refluxing temperature overnight. After evaporation, the residue was chromatographed on a silica-gel column (EtOAc) to afford a crude oil. A solution of the crude oil, imidazole (16.3 g, 0.24 mol) and TBSCl (36 g, 0.24 mol) was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was diluted with H₂O and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated. The residue was chromatographed on a silica-gel column (hexane-EtOAc 4/1 to EtOAc) to afford the Horner-Emmons reagent (**24**) {methyl α -(dimethoxyphosphinyl) glycolate tbutyl dimethylsilylether} (60 g, 32% in 3 steps).

To a solution of **24** (0.61 g, 1.95 mmol) in THF was added LHMDS (1.0 M THF solution, 1.8 mL) at -78 °C; the mixture was stirred for 20 min. A solution of **18** (0.65 g, 1.63 mmol) in THF (30 mL) solution was added dropwise over 20 min at -78 °C; the mixture was stirred for 2 h. The mixture was diluted with Et₂O and washed with H₂O and brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated. The residue was chromatographed on a silica-gel column (hexane-EtOAc 7/1) to afford **25** (0.90 g, 95%) as a colorless oil; IR(film) 2952, 1734, 1631 cm⁻¹; ¹H NMR δ 0.18 (6H, s), 0.96 (9H, s), 3.67 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.91 (2H, s), 6.31 (1H, s), 7.36 (6H, complex); ¹³C NMR δ -4.7, 18.3, 25.5, 51.9, 60.7, 75.3, 77.2, 112.2, 113.7, 114.2, 127.7, 128.2, 128.3, 132.7, 136.2, 143.5, 153.7, 154.1, 164.7. HRMS found *m/z* 526.9557, calcd for C₂₀H₂₁⁷⁹Br₂O₅Si: M-*t*Bu, 526.9535.

3-(2-Benzyloxy-3,5-dibromo-4-methoxy-phenyl)-2-hydroxyimino-propionic acid methyl ester (26):

A mixture of **25** (293 mg, 0.50 mmol) and NH₂OH•HCl (600 mg, 10.0 mmol) in MeOH (2.5 mL) was stirred at refluxing temperature for 10 h. The reaction mixture was

diluted with H₂O and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated to afford **26** (222 mg, 91%) as a colorless solid; IR (KBr) 3300, 1732, 1464 cm⁻¹; ¹H NMR δ 3.73 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.96 (2H, s), 5.06 (2H, s), 7.26 (1H, s), 7.40 (5H, complex), 8.80 (1H, br); ¹³C NMR δ 25.4, 52.9, 60.7, 74.7, 112.9, 114.6, 128.0, 128.1, 128.2, 128.4, 131.9, 136.5, 150.6, 153.9, 154.2, 163.4.

3-(3,5-Dibromo-2-hydroxy-4-methoxy-phenyl)-2-hydroxyimino-propionic acid methyl ester (8):

A mixture of **26** (50 mg, 0.102 mmol) in 1,4-dioxane-AcOH (5:1 3 mL) in the presence of a catalytic amount of 10% Pd/C under H₂ atmosphere was stirred for 7 h. After filtration, the filtrate was evaporated, and the residue was chromatographed on a silica-gel (hexane-EtOAc 3/1) to afford **8** (35 mg, 87%) as a colorless solid: IR (KBr) 3508, 3292, 1732, 1221, 1132 cm⁻¹; ¹H NMR δ 3.85(3H,s), 3.90 (3H, s), 3.93 (2H, s), 7.41 (1H, s); ¹³C NMR δ 25.6, 53.5, 60.6, 107.5, 119.3, 133.3, 149.6, 151.4, 153.6, 164.3. HRMS found *m/z* 394.8974, calcd for C₁₁H₁₁⁷⁹Br₂NO₃: M, 394.9003.

General procedure of anodic oxidation of phenol derivatives

All anodic oxidation was conducted using HSV-100 (Hokuto Denko) or HA-301 (Hokuto Denko) as porentiostat/galvanostat, a glassy carbon beaker as an anode, a platinum wire as a cathode, and a standard calomel electrode as a reference electrode.

A solution of a phenol derivative in a solvent containing an electrolyte was electrolyzed. Work up procedure: a mixture was partitioned between EtOAc or CHCl₃ and H₂O. The organic layer was washed with brine, dried (Na₂SO₄), and then evaporated to give a crude product, which was purified by preparative TLC.

Anodic oxidation of 8:

a) *Neutral condition (MeOH)*: Electrolysis of **8** (32.7 mg, 0.082 mmol) in MeOH (25 ml) containing an electrolyte (0.5 g, LiClO₄) [C.C.E.: +1010 → +1290 mV vs SCE] provided **9**²⁵ (3.6 mg, 11%), **27** (2.6 mg, 8.3%), **16**²⁵ (12.1 mg, 41%).

b) *Diluted condition (MeOH)*: Electrolysis of **8** (6.9 mg, 0.017 mmol) in MeOH (25 ml) containing an electrolyte (0.5 g, LiClO₄) [C.C.E.: +1100 → +1290 mV vs SCE] provided **9** (1.2 mg, 18%), **27** (0.8 mg, 12%), **16** (0.8 mg, 14%).

c) *C.P.E. condition (MeOH)*: Electrolysis of **8** (27.4 mg, 0.069 mmol) in MeOH (25 ml) containing an electrolyte (0.5 g, LiClO₄) [C.P.E.: +1300 mV vs SCE] provided **9** (5.3 mg, 19%), **27** (4.4 mg, 17%), **16** (3.5 mg, 14%) and recovered **8** (5.6 mg, 20%).

d) *Neutral condition (CH₃CN)*: Electrolysis of **8** (24.2 mg, 0.061 mmol) in CH₃CN (25 ml) containing an electrolyte (1.5 g, *n*Bu₄NClO₄) [C.P.E.: +1600 mV vs SCE] provided **9** (10.7 mg, 49%), and recovered **8** (1.6 mg, 7%).

e) *Diluted condition (CH₃CN)*: Electrolysis of **8** (10 mg, 0.025 mmol) in CH₃CN (25 ml) containing an electrolyte (1.5 g, *n*Bu₄NClO₄) [C.P.E.: +1600 mV vs SCE] provided **9** (6.7 mg, 68%).

3-(5-Bromo-3,3,4-trimethoxy-6-oxo-cyclohexa-1,4-dienyl)-2-hydroxyimino-propionic acid methyl ester (27): IR (film) 3417, 1651 cm⁻¹; ¹H NMR δ 3.30 (6H, s), 3.73 (2H, s), 3.87 (3H, s), 4.30 (3H, s), 6.13 (1H, s). HRMS found *m/z* 377.0113, calcd for C₁₃H₁₆⁷⁹BrNO₇: M, 377.0109.

1-Allyloxy-3-methoxybenzene (29):

A mixture of *m*-methoxyphenol (28.5 g, 0.23 mol), K₂CO₃ (60 g, 0.46 mol) and allylbromide (24.8 mL, 0.29 mol) in DMF (200 mL) was stirred at room temperature overnight. The mixture was diluted with H₂O and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried (Na₂SO₄), then evaporated. The crude oil was chromatographed on a silica-gel column (hexane-EtOAc 10/1) to afford **29** (37.1 g, 98%) as a colorless oil: IR (film) 2939, 1595, 1493, 1265 cm⁻¹; ¹H NMR δ 3.79 (3H, s), 4.52 (2H, d, *J* = 4.9 Hz), 5.28 (1H, dd, *J* = 1.5, 10.7 Hz), 5.41 (1H, dd, *J* = 1.5, 16.6 Hz), 6.05 (1H, m), 6.50 (3H, complex), 7.17 (1H, t, *J* = 7.8 Hz); ¹³C NMR δ 55.1, 68.7, 101.1, 106.3, 106.7, 117.4, 129.7, 133.1, 159.6, 160.6. HRMS found *m/z* 164.0842, calcd for C₁₇H₁₆⁷⁹Br₂O₂: M, 164.0837.

2-Allyl-5-methoxyphenol (30):

29 (10.0 g, 60.9 mmol) was stirred at 225 °C without solvent for 1.5 h. The reaction mixture was chromatographed on a silica-gel column (hexane-EtOAc 10/1) to afford **30**

(6.6 g, 66%) as a colorless oil: IR (film) 3419, 1284 cm^{-1} ; ^1H NMR δ 3.35 (2H, d, $J= 6.6$ Hz), 3.77 (3H, s), 5.12 (1H, s), 5.17 (1H, d, $J= 6.6$ Hz), 6.00 (1H, m), 6.41- 6.47 (2H, complex), 6.99 (1H, d, $J= 7.8$ Hz); ^{13}C NMR δ 34.4, 55.3, 102.0, 106.2, 116.0, 117.5, 130.7, 136.7, 154.8, 159.3. HRMS found m/z 164.0836, calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}^{79}\text{Br}_2\text{O}_2$: M, 164.0836.

6-Allyl-2,4-dibromo-3-methoxyphenol (31):

To a solution of **30** (2.17g, 13.2 mmol) in CH_2Cl_2 (70 mL) was added a solution of $\text{Py}\cdot\text{HBr}_3$ (8.45 g, 26.4 mmol) in pyridine (30 mL) at 0 $^\circ\text{C}$; the mixture was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was diluted with CHCl_3 , and washed with H_2O , sat. aq. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, and brine. The organic layer was dried (Na_2SO_4), and evaporated. The crude oil was chromatographed on a silica-gel column (hexane-EtOAc 8/1) to afford **31** (4.13 g, 97%) as a colorless solid: IR (KBr) 3500, 1473 cm^{-1} ; ^1H NMR δ 3.38 (2H, d, $J= 6.8$ Hz), 3.86 (3H, s), 5.09 (1H, m), 5.13 (1H, m), 5.68 (1H, s), 5.94 (1H, m), 7.26 (1H, s); ^{13}C NMR δ 34.3, 60.6, 106.7, 107.2, 116.6, 124.5, 132.2, 135.1, 150.3, 152.1. HRMS found m/z 319.9092, calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}^{79}\text{Br}_2\text{O}_2$: M, 319.9058.

1-Allyl-2-benzyloxy-3,5-dibromo-4-methoxybenzene (32):

A mixture of **31** (4.13 g, 12.8 mmol), K_2CO_3 (3.54 g, 25.6 mmol) and benzyl bromide (1.53 mL, 12.8 mmol) in DMF (60 mL) was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was diluted with H_2O and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried (Na_2SO_4), then evaporated. The crude oil was chromatographed on a silica-gel column (hexane-EtOAc 10/1) to afford **32** (4.48 g, 85%): mp 74-75 $^\circ\text{C}$ (needles, EtOAc-hexane); IR (KBr) 2941, 1464 cm^{-1} ; ^1H NMR δ 3.36 (2H, d, $J= 6.4$ Hz), 3.89 (3H, s), 4.94 (3H, s), 5.10 (2H, complex), 5.85 (1H, m), 7.33- 7.53 (6H, complex); ^{13}C NMR δ 34.0, 60.6, 75.1, 112.8, 114.5, 117.0, 128.0, 128.3, 128.4, 132.3, 132.7, 135.7, 136.4, 153.4, 154.0. HRMS found m/z 409.1517, calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}^{79}\text{Br}_2\text{O}_2$: M, 409.1517.

3-(2-Benzyloxy-3,5-dibromo-4-methoxy-phenyl)-propane-1,2-diol (33):

A mixture of **32** (1.13 g, 2.7 mmol), NMO (0.4 g, 3.4 mmol) and OsO_4 (0.04 M, *t*BuOH solution, 0.7 mL) in acetone- H_2O (1:1 40 mL) was stirred at room temperature overnight. After treatment with sat. aq. Na_2SO_3 for 30 minutes, the mixture was

diluted with H₂O and extracted with Et₂O. The organic layer was washed with 1M HCl, H₂O, sat. aq. NaHCO₃, and brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated. The crude oil was chromatographed on a silica-gel column (hexane-EtOAc 1/3) to afford **33** (1.27 g, quant.) as a colorless solid: IR (KBr) 3294, 3163, 2935, 1059, 978 cm⁻¹; ¹H NMR δ 2.15 (1H, br), 2.49 (1H, d, *J*= 4.6 Hz), 2.71 (2H, d, *J*= 6.6 Hz), 3.38 (1H, m), 3.52 (1H, m), 3.82 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.95 (2H, d, *J*= 10.2 Hz), 5.00 (2H, d, *J*= 10.2 Hz), 7.40 (6H, complex); ¹³C NMR δ 34.2, 60.7, 65.7, 72.2, 75.4, 113.1, 114.5, 128.2, 128.5, 128.6, 130.3, 133.6, 136.0, 153.8, 154.5. HRMS found *m/z* 443.9580, calcd for C₁₇H₁₈⁷⁹Br₂O₄: M, 443.9572.

(2-Benzyloxy-3,5-dibromo-4-methoxy-phenyl)-acetaldehyde (34):

A solution of **33** (1.19 g, 2.7 mmol) and NaIO₄ (0.75 g, 3.5 mmol) in MeOH-H₂O (5:1 30 mL) was stirred at room temperature for 3 h. The reaction mixture was diluted with H₂O and extracted with Et₂O. The organic layer was washed with brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated. The crude oil was chromatographed on a silica-gel column (hexana-EtOAc 3/1) to afford **34** (0.97 g, 88%) as a colorless solid: IR (film) 2940, 1724, 1467 cm⁻¹; ¹H NMR δ 3.57 (2H, d, *J*= 1.8 Hz), 3.92 (3H, s), 4.96 (2H, s), 7.26-7.44 (6H, m), 9.58 (1H, d, *J*= 1.8 Hz); ¹³C NMR δ 44.6, 60.6, 75.1, 112.9, 114.6, 125.0, 128.1, 128.4, 128.4, 133.5, 135.7, 154.5, 154.6, 197.8. HRMS found *m/z* 411.9338, calcd for C₁₆H₁₄⁷⁹Br₂O₃: M, 411.9310.

(2-Benzyloxy-3,5-dibromo-4-methoxy-phenyl)-acetaldehyde oxime (35):

A mixture of **34** (493 mg, 1.2 mmol) and NH₂OH•HCl (165 mg, 2.4 mmol) in EtOH (12 mL) was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was diluted with H₂O and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated. The crude oil was chromatographed on a silica-gel column (hexana-EtOAc 3/1) to afford **35** (340 mg, 67%) as a colorless solid: IR (KBr) 3403, 3192, 1468 cm⁻¹; ¹H NMR δ 3.44 (1H, d, *J*= 6.1 Hz), 3.65 (1H, d, *J*= 5.4 Hz), 3.90 (3H, s), 4.96 (1H, s), 4.98 (1H, s), 6.74 (0.5H, t, *J*= 5.4 Hz), 7.35-7.58 (6H, m), 8.10 (0.5H, s); ¹³C NMR δ 26.2, 30.2, 60.7, 75.2, 75.3, 111.3, 113.0, 114.7, 128.3, 128.4, 128.5, 128.5, 128.7, 129.0, 132.8, 132.8, 136.0, 136.0, 149.1, 149.3, 154.0, 154.2, 154.3. HRMS found *m/z* 409.9435, calcd for C₁₆H₁₄⁷⁹Br₂NO₂: M-OH, 409.9392.

(3,5-Dibromo-2-hydroxy-4-methoxy-phenyl)-acetaldehyde oxime (28):

A mixture of **35** (94 mg, 0.22 mmol) in 1,4-dioxane-AcOH (5:1 2.4 mL) in the presence of a catalytic amount of 10% Pd/C under H₂ atmosphere was stirred for 30 min. After filtration, the filtrate was evaporated, and the residue was chromatographed on a silica-gel (hexane-EtOAc 3/1) to afford **28** (69 mg, 93%) as an oil: IR (film) 3427, 2852, 1475 cm⁻¹; ¹H NMR (CD₃OD) δ 3.41 (1H, d, *J*= 6.3 Hz), 3.60 (1H, d, *J*= 5.4 Hz), 3.76 (3H, s), 6.71 (0.5H, t, *J*= 5.4 Hz), 7.22 (0.5H, s), 7.27 (0.5H, s), 7.41 (0.5H, t, *J*= 6.3 Hz); ¹³C NMR (CD₃OD) δ 27.6, 31.5, 60.8, 107.6, 107.7, 108.3, 108.4, 124.3, 124.4, 133.3, 133.6, 149.5, 149.6, 153.8, 153.9, 154.4, 154.5. HRMS found *m/z* 319.8923, calcd for C₉H₈⁷⁹Br₂NO₂: M-OH, 319.8922.

Anodic oxidation of 28:

Electrolysis of **28** (10 mg, 0.022 mmol) in MeCN (25 mL) containing *n*Bu₄NClO₄ (1.5 g) [CPE: +1600 mV vs. SCE] provided **36** (2.7 mg, 28%) as a colorless oil: IR (film) 1645 cm⁻¹; ¹H NMR δ 3.10 (1H, dd, *J*= 1.8, 17.6 Hz), 3.43 (1H, dd, *J*= 1.8, 17.6 Hz), 4.16 (3H, s), 6.75 (1H, s), 7.18 (1H, t, *J*= 1.8 Hz); ¹³C NMR δ 46.8, 62.0, 82.8, 107.1, 119.6, 137.4, 144.4, 163.2, 190.0. HRMS found *m/z* 334.8827, calcd for C₉H₇⁷⁹Br₂NO₃: M, 334.8797.

Anodic oxidation of 8 by flow-cell system:

Electrolysis of **8** (1 g, 2.5 mmol) using flow-cell (HX-201 Hokuto Denko, flow rate 2.4 mL/min) in MeCN (500 mL) containing *n*Bu₄NClO₄ (10 g) [CPE: +5000 mV vs. SCE] provided **9** (503 mg, 50%).

2. Synthesis of aeroplysinins by new ring-opening access and their biological evaluation

Reduction of **36**:

To a solution of **36** (320 mg, 0.96 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) was added Zn(BH₄)₂ (etheral solution, 2 mL) at room temperature; the reaction mixture was stirred for 10 min. After the addition of H₂O (0.4 mL) and stirring for 20 min, MgSO₄ was added. The resulting mixture was filtered, and the filtrate was evaporated. The residue was chromatographed on a silica-gel column (hexane-EtOAc 5/1 to 3/1) to afford **39** (89 mg, 28%) and **40** (10 mg, 4%).

(±)-(5*S, 6*S**)-7,9-Dibromo-8-methoxy-1-oxa-2-aza-spiro[4.5]deca-2,7,9-trien-6-ol (39)**: IR (film) 3357, 1581 cm⁻¹; ¹H NMR δ 2.78 (1H, dd, *J*= 1.6, 18.1 Hz), 3.73 (1H, dd, *J*= 1.6, 18.1 Hz), 3.76 (3H, s), 4.39 (1H, s), 6.31 (1H, s), 7.17 (1H, t, *J*= 1.6 Hz); ¹³C NMR δ 40.7, 60.1, 74.1, 88.5, 112.1, 120.5, 132.0, 146.4, 146.5. HRMS found *m/z* 336.8934, calcd for C₉H₉⁷⁹Br₂NO₃: M, 336.8949.

(±)-(5*S, 6*R**)-7,9-Dibromo-8-methoxy-1-oxa-2-aza-spiro[4.5]deca-2,7,9-trien-6-ol (40)**: IR (film) 3398, 1577 cm⁻¹; ¹H NMR δ 3.07 (1H, dd, *J*= 1.8, 18.3 Hz), 3.28 (1H, dd, *J*= 1.8, 18.3 Hz), 3.76 (3H, s), 4.33 (1H, s), 6.34 (1H, s), 7.21 (1H, t, *J*= 1.8 Hz); ¹³C NMR δ 44.9, 60.1, 74.9, 85.2, 112.4, 121.1, 131.2, 146.6, 148.2. HRMS found *m/z* 338.8967, calcd for C₉H₉⁷⁹Br⁸¹BrNO₃: M, 338.8930.

(±)-(5*S, 6*S**)-7,9-Dibromo-10-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxy)-8-methoxy-1-oxa-2-aza-spiro[4.5]deca-2,6,8-triene (41)**:

A solution of **39** (89 mg, 0.26 mmol), 2,6-lutidine (0.24 mL, 2.0 mmol) and TBSOTf (0.24 mL, 1.0 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) was stirred at 0 °C. The reaction mixture was diluted with H₂O, and extracted with CHCl₃. The organic layer was washed with brine, dried (Na₂SO₄), and evaporated. The residue was chromatographed on a silica-gel column (hexane-EtOAc 10/1) to afford **41** (84 mg, 90%) as a colorless oil: IR (film) 1577 cm⁻¹; ¹H NMR δ 0.13 (3H, s), 0.18 (3H, s), 0.90 (9H, s), 2.68 (1H, dd, *J*= 1.5, 17.8 Hz), 3.68 (1H, dd, *J*= 1.8, 17.8 Hz), 3.71 (3H, s), 4.72 (1H, s), 6.38 (1H, s), 7.09 (1H, dd, *J*= 1.5, 1.8 Hz); ¹³C NMR δ -4.3, -3.9, 18.3, 26.0, 40.0, 59.7, 73.6, 88.7, 115.1, 118.0, 134.4, 146.0, 147.5. HRMS found *m/z* 372.0625, calcd for C₁₅H₂₃⁷⁹BrNO₃Si: M-Br, 372.0629.

(±)-2-[(6*S,1*R**)-3,5-Dibromo-1-hydroxy-4-methoxy-6-(1,1,2,2-tetramethyl-1-silapropoxy)cyclohexa-2,4-dienyl]ethanenitrile (43):**

Method A: A solution of **41** (16.6 mg, 0.037 mmol) and EtMgBr (0.1 mL, 1.0 M THF solution) in THF (1 mL) was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 4 h. The reaction mixture was diluted with sat. aq. NH_4Cl , and extracted with Et_2O . The organic layer was washed with brine, dried (Na_2SO_4), and evaporated. The residue was chromatographed on a preparative TLC (hexane-EtOAc 2/1) to afford **43** (8.4 mg, 55%) as a colorless oil.

Method B: A solution of **41** (7.7 mg, 0.017 mmol) in $\text{Et}_3\text{N-MeOH}$ (1:1 0.6 mL) was stirred at refluxing temperature for 1 h. The reaction mixture was diluted with H_2O and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried (Na_2SO_4) and evaporated. The residue was chromatographed on a preparative TLC (hexane-EtOAc 2/1) to afford **43** (7.4 mg, 97%) as a colorless oil.

43: IR (film) 3433, 2260 cm^{-1} ; ^1H NMR δ 0.21 (3H, s), 0.23 (3H, s), 0.92 (9H, s), 2.75 (2H, s), 3.75 (3H, s), 4.45 (1H, s), 6.36 (1H, s); ^{13}C NMR δ -4.3 , -3.7 , 18.4, 25.2, 26.0, 59.8, 75.2, 78.0, 113.5, 116.6, 120.6, 132.3, 148.1. HRMS found m/z 372.0648. calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}^{79}\text{BrNO}_3\text{Si}$: M-Br, 372.0629.

(±)-Aerplysinin-1 (4):

A solution of **43** (5.0 mg, 0.011 mmol) and TBAF (0.1 mL, 1.0 M THF solution) in THF (0.3 mL) was stirred at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1 h. The mixture was diluted with H_2O , and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried (Na_2SO_4) and evaporated. The residue was chromatographed on a preparative TLC (hexane-EtOAc 1/1) to afford aerplysinin-1 (**4**) (4.2 mg, 84%) as a colorless oil: IR (film) 3390, 2260 cm^{-1} ; ^1H NMR (CD_3CN) δ 2.71 (2H, s), 3.65 (3H, s), 4.03 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 4.22 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 4.29 (1H, s), 6.29 (1H, s); ^{13}C NMR (CD_3CN) δ 26.6, 60.4, 74.4, 78.3, 113.5, 118.2, 120.9, 133.3, 148.4. HRMS found m/z 336.8938, calcd for $\text{C}_9\text{H}_9^{79}\text{Br}_2\text{NO}_3$: M, 336.8949.

(±)-Methyl (10*S,5*R**)-7,9-dibromo-8-methoxy-10-(1,1,2,2-tetramethyl-1-silapropoxy)-4-oxa-3-azaspiro[4.5]deca-2,6,8-triene-2-carboxylate (45):**

A solution of **10** (350 mg, 0.88 mmol), 2,6-lutidine (1.0 mL, 8.8 mmol) and TBSOTf (1.0 mL, 4.4 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) was stirred at 0 °C overnight. The reaction mixture was diluted with H₂O, and extracted with CHCl₃. The organic layer was washed with brine, dried (Na₂SO₄), and evaporated. The residue was chromatographed on a silica-gel column (hexane-EtOAc 10/1) to afford **45** (585 mg, quant.) as a colorless oil: IR (film) 2954, 1728, 1597, 1255 cm⁻¹; ¹H NMR δ 0.09 (3H, s), 0.16 (3H, s), 0.86 (9H, s), 2.85 (1H, d, *J*= 18.1 Hz), 3.69 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.87 (1H, d, *J*= 18.1 Hz), 4.77 (1H, s), 6.41 (1H, s); ¹³C NMR δ -4.3, -3.9, 18.3, 25.9, 37.7, 52.9, 59.8, 73.4, 94.1, 115.3, 118.6, 133.1, 147.5, 151.3, 160.3. HRMS found *m/z* 430.0626, calcd for C₁₇H₂₅⁷⁹BrNO₅Si: M-Br, 430.0684.

(±)-(10*S,5*R**)-7,9-Dibromo-8-methoxy-10-(1,1,2,2-tetramethyl-1-silapropoxy)-4-oxa-3-azaspiro[4.5]deca-2,6,8-triene-2-carboxylic acid (46):**

To a solution of **10** (20 mg, 0.038 mmol) in MeOH (0.5 mL) was added 6M NaOH (3 drops) at room temperature; the reaction mixture was stirred for 30 min. The mixture was neutralized with 1M HCl and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried (Na₂SO₄), and evaporated to afford **46** (20 mg, quant.) as a colorless oil: IR (film) 3440, 1724 cm⁻¹; ¹H NMR δ 0.12 (3H, s), 0.19 (3H, s), 0.90 (9H, s), 2.89 (1H, d, *J*= 18.5 Hz), 3.71 (3H, s), 3.90 (1H, d, *J*= 18.5 Hz), 4.81 (1H, s), 6.44 (1H, s); ¹³C NMR δ -4.3, -3.9, 18.3, 25.9, 37.1, 59.8, 73.4, 95.1, 115.2, 118.9, 132.7, 147.6, 151.2, 162.4. HRMS found *m/z* 496.9689, calcd for C₁₆H₂₃⁷⁹Br⁸¹BrNO₅Si: M, 496.9691.

Synthesis of (±)-aerophysinin-1 (4) by decarboxylation:

A solution of **46** (2.7 mg, 5.4 μmol) in DMF (0.5 mL) was stirred at 60 °C for 2 h. The reaction mixture was evaporated to afford **4** (2.3 mg, 93%) as a colorless oil

(±)-2-((1*S,2*S**)-3,5-dibromo-1,2-dihydroxy-4-methoxycyclohexa-3,5-dienyl)acetamide (47):**

A solution of **4** (175 mg, 0.55 mmol), K₂CO₃ (200 mg, 1.5 mmol) and 35% H₂O₂ (1.5 mL) in DMSO (5 mL) was stirred at room temperature for 3 h, the reaction mixture was diluted with H₂O and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine,

dried (Na₂SO₄) and evaporated. The residue was chromatographed on a silica-gel column (hexane-EtOAc 1/1 to EtOAc) to afford **47** (154 mg, 83%): mp 143-145 °C (needles, EtOAc-hexane); IR (film) 3435, 1641 cm⁻¹; ¹H NMR (CD₃OD) δ 2.46 (1H, d, *J*= 14.6 Hz), 2.54 (1H, d, *J*= 14.6 Hz), 3.61 (3H, s), 4.05 (1H, d, *J*= 1.0 Hz), 6.31 (1H, d, *J*= 1.0 Hz); ¹³C NMR (CD₃OD) δ 41.9, 60.1, 75.7, 79.2, 114.0, 120.0, 135.0, 148.8, 175.9. HRMS found *m/z* 354.9050, calcd for C₉H₁₁⁷⁹Br₂NO₄: M, 354.9055. Analysis calcd. for C₉H₁₁Br₂NO₄: C: 30.28, H: 3.11, N: 3.92; found: C: 30.06, H: 3.28, N: 3.57.

(±)-aerophysinin **2** (**5**):

A mixture of **47** (70 mg, 0.2 mmol) and CuCl₂•2H₂O (38 mg, 0.2 mmol) in THF (2 mL) was stirred at 40 °C for 6 h. The reaction mixture was diluted with H₂O and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated. The residue was chromatographed on a silica-gel column (hexane-EtOAc 3/1 to 1/1) to afford **5** (54 mg, 80%): mp 105-106 °C (needles, hexane-EtOAc); IR (film) 3408, 1774 cm⁻¹; ¹H NMR δ 2.50 (1H, br), 2.87 (1H, d, *J*= 17.6 Hz), 2.98 (1H, d, *J*= 17.6 Hz), 3.81 (3H, s), 5.18 (1H, s), 6.37 (1H, s); ¹³C NMR δ 42.1, 60.5, 75.6, 88.1, 105.8, 119.8, 132.1, 149.5, 172.1. HRMS found *m/z* 337.8793, calcd for C₉H₈⁷⁹Br₂O₄: M, 337.8790. Analysis calcd. for C₉H₈Br₂O₄: calcd: C: 31.80, H: 2.37; found: C: 32.02, H: 2.42.

Bioassay⁵⁹):

Antimicrobial activity against 15 species of microorganisms was measured by the agar diffusion method using paper disks (i.d. 6 mm, ADVANTEC). The microorganisms were as follows; *Bacillus subtilis* PCI 219, *Staphylococcus aureus* FDA 209P, methicillin-resistant *S. aureus* K-24 (a clinical isolate, MRSA), *Micrococcus luteus* PCI 1001, *Mycobacterium smegmatis* ATCC 607, *Escherichia coli* NIHJ, *Pseudomonas aeruginosa* P-3, *Xanthomonas campestris* pv. *oryzae* KB 88, *Bacteroides fragilis* ATCC 23745, *Acholeplasma laidlawii* PG 8, *Pyricularia oryzae* KF 180, *Aspergillus niger* ATCC 6275, *Mucor racemosus* IFO 4581, *Candida albicans* ATCC 64548 and *Saccharomyces cerevisiae*. Media for microorganisms were as follows: GAM agar (Nissui Seiyaku Co.) for *B. fragilis*; Bacto PPLO agar (Difco) supplemented with 15% horse serum, 0.1% glucose, 0.25% phenol red (5 mg/mL) and 1.5% agar for *A. laidlawii*; Mueller- Hinton broth (Difco) and 1.5% agar (Shimizu Shokuhin Co.) for

MRSA; Taiyo agar (Shimizu Syokuhin Kaisya Ltd.) for the other bacteria; a medium composed of 1.0% yeast extract, and 0.8% agar for fungi and yeasts. A paper disk containing 10 µg of a sample was placed on an agar plate. Bacteria except *X. oryzae* were incubated at 37 °C for 24 hours. Yeasts and *X. oryzae* were incubated at 27 °C for 24 hours. Fungi were incubated at 27 °C for 48 hours. Antimicrobial activity was expressed as diameter (mm) of the inhibitory zone. MRSA (2.0×10^7 CFU) was spread on the HMA medium in a plastic plate (10 x 14 cm, Eikiken Kizai Co) containing Mueller-Hinton broth and 1.5% agar plate with or without imipenem at 10 µg/mL (HMA+IMP plate or HMA plate, respectively), which concentration has no effect on MRSA growth. Paper disks (Advantec) containing a sample (10 µg) were placed on the HMA+IMP and HMA plate, and incubated at 37 °C for 20 hours. Anti-MRSA activity was expressed as diameter (mm) of the inhibitory zone on the plates. If the sample potentiates the imipenem activity, larger inhibitory zone is observed on the HMA+IMP plate than on the HMA plate.

3. Synthesis, revised structure and biological evaluation of calafianin

Reduction of 9:

Method A: To a solution of **9** (900 mg, 2.3 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) was added Zn(BH₄)₂ (etheral solution, 4 mL) at room temperature; the mixture was stirred for 10 min. After the addition of H₂O (0.4 mL) and stirring for 20 min, MgSO₄ was added. The resulting mixture was filtered, and the filtrate was evaporated. The residue was chromatographed on a silica-gel column (hexane-EtOAc 5/1 to 3/1) to afford **10** (367 mg, 41%) and **17** (354 mg, 39%).

Method B: A solution of **9** (1.3 g, 3.2 mmol) and NaBH₄ (60 mg, 1.6 mmol) in CH₂Cl₂-MeOH (3:1 40 mL) was stirred at room temperature for 10 min. After the addition of H₂O (0.6 mL) and stirring for 30 min, MgSO₄ was added. The resulting mixture was filtered, and the filtrate was evaporated. The residue was chromatographed on a silica-gel column (hexane-EtOAc 5/1 to 2/1) to afford **17** (950 mg, 74%).

Method C: A solution of **9** (2.2 g, 5.5 mmol), CeCl₃•7H₂O (3 g, 8.3 mmol) and NaBH₄ (100 mg, 2.8 mmol) in CH₂Cl₂-MeOH (1:1 50 mL) was stirred at room temperature for 10 min. After the addition of H₂O (0.5 mL) and stirring for 30 min, MgSO₄ was added. The resulting mixture was filtered, and the filtrate was evaporated. The residue was chromatographed on a silica-gel column (hexane-EtOAc 5/1 to 2/1) to afford **10** (1.07 g, 49%) and **17** (1.03 g, 47%).

(±)-Methyl (6S*,10S*,11R*)-8-bromo-7-oxo-12-oxaspiro[4,5-dihydroisoxazole-5,5'-bicyclo[4.1.0]heptane]-8-ene-3-carboxylate (49):

A solution of **17** (680 mg, 1.7 mmol) in AcOH (20 mL) was stirred at refluxing temperature for 6 h. After evaporation, the mixture was submitted to the next step without further purification.

A mixture of the crude and DBU (0.4 mL) in CH₂Cl₂ (20 mL) was stirred for 1 h; the mixture was diluted with H₂O, and extracted with CHCl₃. The organic layer was washed with brine, dried (Na₂SO₄), and evaporated. The crude oil was

chromatographed on a silica-gel column (hexane-Et₂O 1/1) to give **49** (166 mg, 32%), **8** (224 mg, 32%) and **51** (52 mg, 8%).

49: mp 159-160 °C (needles, EtOAc-hexane); IR (KBr) 1705, 1603 cm⁻¹; ¹H NMR δ 3.41 (1H, d, *J*= 17.5 Hz), 3.45 (1H, d, *J*= 17.5 Hz), 3.74 (1H, d, *J*= 3.6 Hz), 3.83 (1H, dd, *J*= 2.6, 3.6 Hz), 3.93 (3H, s), 6.99 (1H, d, *J*= 2.6 Hz); ¹³C NMR δ 43.0, 51.5, 53.2, 54.9, 86.6, 121.0, 141.9, 150.5, 159.5, 185.2. HRMS found *m/z* 300.9580, calcd for C₁₀H₈⁷⁹BrNO₅: M, 300.9585. Analysis calcd. for C₁₀H₈BrNO₅: calcd: C: 39.76, H: 2.67, N: 4.64; found: C: 39.47, H: 2.71, N: 4.50.

Synthesis of Calafianin (proposed structure) (**6**):

A solution of **49** (78 mg, 0.26 mmol) and 1M KOH (0.5 mL) in 1,4-dioxane-H₂O (5:2 5.6 mL) was stirred at 0 °C for 1 h. After treated with Amberlite IR-120B (H⁺), the mixture was filtered and evaporated to afford **52** (77 mg, quant.) as a colorless solid: ¹H NMR (CD₃OD) δ 3.38 (1H, d, *J*= 18.0 Hz), 3.49 (1H, d, *J*= 18.0 Hz), 3.68 (1H, d, *J*= 4.0 Hz), 3.93 (1H, dd, *J*= 2.4, 4.0 Hz), 7.16 (1H, d, *J*= 2.4 Hz); ¹³C NMR (CD₃OD) δ 45.3, 53.1, 56.6, 86.9, 121.1, 145.4, 157.3, 164.8, 187.2.

A mixture of **52** (77 mg, 0.26 mmol) and pivaloyl chloride (32 μL, 0.26 mmol) in CH₂Cl₂ (4 mL) and pyridine (1.6 mL) was stirred at -10 °C for 10 min, and then 1,4-diaminobutane (13 μL, 0.13 mmol) was added. After being stirred further 1 h, the mixture was diluted with H₂O, and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried (Na₂SO₄), and evaporated. The residue was purified by preparative TLC (hexane-acetone 1/ 1) to give **6** (33 mg, 41%) as a colorless solid: IR (KBr) 3375, 1703, 1666 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.52 (4H, br), 3.19 (4H, br), 3.41 (2H, d, *J*= 18.4 Hz), 3.56 (2H, d, *J*= 18.4 Hz), 3.81 (2H, d, *J*= 4.0 Hz), 4.12 (2H, d, *J*= 2.8, 4.0 Hz), 7.29 (2H, d, *J*= 2.8 Hz), 8.61 (2H, t, *J*= 6.0 Hz); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 26.3, 38.5, 43.3, 51.8, 55.0, 85.4, 119.7, 144.2, 154.6, 159.7, 185.8. HRMS *m/z* 629.9620, calcd for C₂₂H₂₀⁸¹Br₂N₄O₈: M, 629.9614.

(±)-Methyl (6*R**,10*S**,11*S**)-8-bromo-7-oxo-12-oxaspiro[4,5-dihydroisoxazole-5,5'-bicyclo[4.1.0]heptane]-8-ene-3-carboxylate (**55**):

A solution of **10** (331 mg, 0.83 mmol) in AcOH (10 mL) was stirred at refluxing temperature for 4 h. After concentration of the mixture, the residue was diluted with CH₂Cl₂ (10 mL), and then DBU (0.4 mL) was added at room temperature. After being

stirred for 1 h, the mixture was diluted with H₂O, and extracted with CHCl₃. The organic layer was washed with brine, dried (Na₂SO₄), and evaporated. The residue was purified by silica-gel column chromatography (hexane-EtOAc 4/1) to afford **55** (165 mg, 66%): mp 156-158 °C (needles, EtOAc-hexane); IR (KBr) 1708, 1608 cm⁻¹; ¹H NMR δ 3.43 (1H, d, *J*= 17.6 Hz), 3.74 (1H, d, *J*= 17.6 Hz), 3.78 (1H, d, *J*= 3.4 Hz), 3.80 (1H, dd, *J*= 2.4, 3.4 Hz), 3.95 (3H, s), 6.93 (1H, d, *J*= 2.4 Hz); ¹³C NMR δ 43.7, 53.28, 53.29, 57.0, 85.2, 125.1, 140.8, 151.2, 159.6, 184.3. HRMS: *m/z* 300.9575, calcd for C₁₀H₈⁷⁹BrNO₅: M, 300.9585. Analysis calcd. for C₁₀H₈BrNO₅: calcd: C: 39.76, H: 2.67, N: 4.64; found: C: 39.57, H: 2.90, N: 4.42.

Synthesis of Calafianin (revised structure) (**11**):

Method A: Hydrolysis of **55** (98 mg, 0.33 mmol) in 1,4-dioxane (5 mL), H₂O (2 mL) and 1M KOH (0.6 mL) was undertaken by essentially the same procedure as in the case of **52** gave **56** (97 mg, quant.) as a colorless solid: ¹H NMR (CD₃OD) δ 3.48 (1H, d, *J*= 18.0 Hz), 3.66 (1H, d, *J*= 18.0 Hz), 3.74 (1H, d, *J*= 3.6 Hz), 3.93 (1H, dd, *J*= 2.4, 3.6 Hz), 7.22 (1H, d, *J*= 2.4 Hz); ¹³C NMR (CD₃OD) δ 46.0, 54.5, 57.4, 85.3, 124.4, 144.6, 157.1, 165.0, 187.1.

Condensation of **56** (97 mg, 0.33 mmol) with 1,4-diaminobutane (16 μL, 0.17 mmol) as in the case of **6** afforded **11** (40 mg, 39%) as a colorless solid: IR (KBr) 3410, 1701, 1670 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.48 (4H, br), 3.20 (4H, br), 3.60 (2H, d, *J*= 18.0 Hz), 3.67 (2H, d, *J*= 18.0 Hz), 3.92 (2H, d, *J*= 3.6 Hz), 4.12 (2H, dd, *J*= 2.4, 4.0 Hz), 7.48 (2H, d, *J*= 2.4 Hz), 8.64 (2H, t, *J*= 6.0 Hz); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 26.3, 38.5, 43.3, 52.9, 56.8, 83.9, 122.7, 143.7, 154.8, 158.2, 185.9. HRMS *m/z* 650.9520, calcd for C₂₂H₂₀⁷⁹Br⁸¹BrN₄O₈Na: M+Na, 650.9527.

Method B: A solution of aerothionin (**1**) (55 mg, 0.068 mmol) and MsOH (0.5 mL) in CH₂Cl₂ (1 mL) was stirred at 0 °C for 1 h. The reaction mixture was diluted with H₂O, and extracted with CHCl₃. The organic layer was washed with brine, dried (Na₂SO₄), and evaporated. The residue was diluted with CH₂Cl₂ (1 mL), and then DBU (0.1 mL) was added at room temperature. After being stirred for 1 h, the mixture was diluted with H₂O, and extracted with CHCl₃. The organic layer was washed with brine, dried (Na₂SO₄), and evaporated. The residue was chromatographed on a silica-gel column

(toluene-acetone 2/1) to afford **11** (4 mg, 11%).

4. Asymmetric synthesis of aerothionin employing optically active spiroisoxazoline derivative

Esterification of **10**:

A solution of **10** (126 mg, 0.32 mmol) and (-)-camphanic chloride (100 mg, 0.48 mmol) in pyridine-CH₂Cl₂ (1:9 3 mL) was stirred at 0 °C for 10 min. The reaction mixture was diluted with H₂O and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated. The residue was chromatographed on a silica-gel column (hexane-EtOAc 2/1) to afford **12** (85 mg, 47%) and **13** (83 mg, 46%).

12: IR (film) 1795, 1749 cm⁻¹; ¹H NMR δ 0.97 (3H, s), 1.09 (3H, s), 1.11 (3H, s), 1.71 (1H, m), 1.93 (1H, m), 2.11 (1H, m), 2.38 (1H, m), 3.03 (1H, d, *J*= 18.0 Hz), 3.67 (1H, d, *J*= 18.0 Hz), 3.78 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.12 (1H, s), 6.42 (1H, s); ¹³C NMR δ 9.7, 16.6, 16.8, 29.0, 31.3, 39.2, 53.2, 54.5, 54.8, 60.2, 60.3, 74.3, 90.9, 107.2, 120.7, 130.8, 149.8, 151.5, 159.8, 166.3, 177.5. HRMS found *m/z* 574.9778, calcd for C₂₁H₂₃⁷⁹Br₂NO₈: M, 574.9790.

13: IR (film) 1792, 1747 cm⁻¹; ¹H NMR δ 1.02 (3H, s), 1.05 (3H, s), 1.12 (3H, s), 1.68 (1H, m), 1.93 (1H, m), 2.06 (1H, m), 2.45 (1H, m), 3.06 (1H, d, *J*= 18.5 Hz), 3.60 (1H, d, *J*= 18.5 Hz), 3.78 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.07 (1H, s), 6.40 (1H, s); ¹³C NMR (100 MHz) δ 9.7, 16.6, 16.9, 29.0, 31.0, 39.5, 53.1, 54.6, 55.0, 60.2, 60.3, 74.7, 90.8, 106.8, 121.2, 130.6, 150.1, 151.6, 160.0, 166.5, 177.8. HRMS found *m/z* 574.9780, calcd for C₂₁H₂₃⁷⁹Br₂NO₈: M, 574.9790.

Synthesis of (-)-**10**:

A solution of **12** (40 mg, 0.07 mmol) and K₂CO₃ (19 mg, 0.14 mmol) in MeOH (2 mL) was stirred at 0 °C for 10 min. The reaction mixture was diluted with sat. aq. NH₄Cl and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated. The residue was chromatographed on a silica-gel column (hexane-EtOAc 2/1) to afford (-)-**10** (25 mg, 90%) as a colorless oil: [α]_D²⁶ -210° (*c* 0.1, benzene).

Synthesis of (+)-**10**:

A solution of **13** (31 mg, 0.05 mmol) and K₂CO₃ (14 mg, 0.1 mmol) in MeOH (2 mL) was stirred for 10 min at 0 °C in the same way as the case of (-)-**10** to afford (+)-**10** (18

mg, 91%) as a colorless oil: $[\alpha]_D^{26} +217^\circ$ (c 0.1, benzene).

Synthesis of **9R**:

A solution of (–)-**10** (4 mg, 0.01 mmol) and DMP (10 mg, 0.02 mmol) in CH₂Cl₂ (0.5 mL) was stirred at 0 °C for 10 min. The reaction mixture was diluted with H₂O and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated. The residue was chromatographed on preparative TLC (hexane-EtOAc 2/1) to afford **9R** (3 mg, 75%) as a colorless oil.

Synthesis of **9S**:

A solution of (+)-**10** (4 mg, 0.01 mmol) and DMP (10 mg, 0.02 mmol) in CH₂Cl₂ (0.5 mL) was stirred at 0 °C for 10 min in the same way as the case of **9R** to afford **9S** (3 mg, 75%) as a colorless oil.

Optical analysis of 9 by HPLC:

Column: CHIRALPAK AD-H (DAICEL, 4.6×250 mm)

HPLC pump: TRI ROTAR-V (JASCO)

Eluent: 100% EtOH

Flow rate: 5 mL/min

HPLC UV spectrophotometer: UVIDEC-100-V (JASCO)

Detection: UV 280 nm

Chart recorder: RC-228 (JASCO)

5. Synthetic studies on zamamistatin

5-{4-[3,5-Dibromo-4-methoxy-2-(phenylmethoxy)phenyl]but-2-enyl}-1,3-dibromo-2-methoxy-4-(phenylmethoxy)benzene (63):

A mixture of **32** (20.1 g, 0.049 mol) and Grubbs cat. (400 mg, 1 mol%) in CH₂Cl₂ (70 mL) was stirred at refluxing temperature for 20 h. The reaction mixture was exposed air for 2 h and evaporated. The residue was chromatographed on a silica-gel column (hexane-EtOAc 15/1) to afford **63** (18.0 g, 93%) as a colorless oil: IR (film) 2937, 1464 cm⁻¹; ¹H NMR δ 3.29 (2H, d, *J* = 5.1 Hz), 3.88 (3H, s), 4.91 (2H, s), 5.49 (0.6H, m), 5.59 (0.4H, m), 7.33- 7.46 (12H, m); ¹³C NMR δ 27.5, 32.8, 60.6, 60.6, 75.0, 112.8, 112.8, 114.4, 114.5, 127.9, 128.0, 128.2, 128.3, 128.4, 128.5, 128.6, 129.8, 132.1, 132.5, 132.5, 132.5, 136.2, 136.3, 153.3, 153.3, 153.9, 153.9. HRMS found *m/z* 712.9506, calcd for C₃₂H₂₈⁷⁹Br₃O₄: M-Br, 712.9537.

1,4-bis[3,5-Dibromo-4-methoxy-2-(phenylmethoxy)phenyl]butane-2,3-diol (64):

A mixture of **63** (18.0 g, 22.6 mmol), NMO (3.9 g, 33.9 mmol) and OsO₄ (0.04 M *t*BuOH solution, 5 mL) in acetone-H₂O (10:1 330 mL) was stirred at room temperature overnight. After treatment with sat. aq. Na₂SO₃ for 1 h, the mixture was diluted with H₂O and extracted with Et₂O. The organic layer was washed with 1M HCl, H₂O, sat. aq. NaHCO₃, and brine, dried (Na₂SO₄), and evaporated. The residue was chromatographed on a silica-gel column (hexane-EtOAc 2/1) to afford **64** (19.0 g, 99%) as a colorless oil: IR (film) 3504, 2938, 1467 cm⁻¹; ¹H NMR δ 2.39- 2.70 (4H, m), 3.51 (2H, m), 3.89 (3.75H, s), 3.90 (2.25H, s), 4.94 (2.5H, s), 4.96 (1.5H, s), 7.34- 7.44 (12H, m); ¹³C NMR δ 32.9, 34.6, 60.6, 73.4, 74.4, 75.3, 75.4, 113.0, 114.3, 114.3, 128.1, 128.3, 128.5, 128.5, 128.5, 130.6, 130.8, 133.5, 133.7, 135.8, 135.9, 153.6, 153.6, 154.3, 154.3. HRMS found *m/z* 808.8752, calcd for C₃₂H₂₉⁷⁹Br₄NO₅: M-OH, 808.8749.

1,4-bis[3,5-Dibromo-4-methoxy-2-(phenylmethoxy)phenyl]-3-(1,1,2,2-tetramethyl-1-silapropoxy)butan-2-ol (65):

A solution of **64** (35 mg, 0.021 mmol), imidazole (29 mg, 0.43 mmol) and TBSCl (32 mg, 0.21 mmol) in DMF (1 mL) was stirred at 0 °C for 7 h. The reaction mixture was diluted with H₂O and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated. The residue was chromatographed on a silica-gel

chromatography (hexane-EtOAc 4/1) to afford **65** (35 mg, 87%) as a colorless oil: IR (film) 3533, 2935, 1466 cm^{-1} ; ^1H NMR δ -0.35 (3H, s), -0.11 (3H, s), 0.82 (9H, s), 2.30- 2.86 (4H, m), 3.54 (1H, m), 3.77 (1H, m), 3.87 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.84- 4.99 (4H, m), 7.30- 7.48 (12H, m); ^{13}C NMR δ -5.5, -4.9, -4.8, -4.5, 17.9, 18.1, 25.8, 25.9, 32.0, 33.1, 34.1, 34.2, 60.6, 60.7, 73.4, 74.7, 74.8, 74.9, 75.2, 75.2, 75.6, 112.5, 112.7, 112.8, 114.3, 114.4, 127.9, 128.0, 128.2, 128.3, 128.3, 128.4, 128.5, 128.5, 130.8, 131.2, 131.6, 133.2, 133.3, 134.3, 134.7, 136.1, 136.2, 136.3, 153.4, 153.7, 154.4, 154.5, 154.6, 154.7. HRMS found m/z 848.9094, calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{37}^{79}\text{Br}_4\text{O}_6\text{Si}$: M-Bn, 848.9095.

1,4-bis[3,5-dibromo-4-methoxy-2-(phenylmethoxy)phenyl]-3-(1,1,2,2-tetramethyl-1-silapropoxy)butan-2-one (66):

A solution of **65** (3.5 g, 3.6 mmol) and DMP (3.0 g, 7.2 mmol) in CH_2Cl_2 -pyridine (6:1 35 mL) was stirred at 0 °C for 15 min. The reaction mixture was diluted with H_2O and extracted with CHCl_3 . The organic layer was washed with brine, dried (Na_2SO_4) and evaporated. The residue was recrystallized from EtOAc-MeOH to afford **66** (3.5 g, quant.): IR (KBr) 2937, 1734, 1466 cm^{-1} ; ^1H NMR δ -0.56 (3H, s), -0.27 (3H, s), 0.71 (9H, s), 2.37 (1H, dd, J = 9.7, 13.8 Hz), 2.82 (1H, dd, J = 3.5, 13.8 Hz), 3.50 (1H, d, J = 18.0 Hz), 3.77 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.84 (1H, d, J = 18.0 Hz), 4.17 (1H, dd, J = 3.5, 9.7 Hz), 4.74 (2H, t, J = 11.2 Hz), 4.95 (2H, d, J = 10.7 Hz), 7.14-7.44 (12H, complex); ^{13}C NMR δ -5.8, -5.1, 18.0, 25.7, 35.8, 39.2, 60.7, 75.1, 75.4, 76.5, 77.0, 77.5, 78.1, 112.4, 112.8, 114.2, 114.4, 126.8, 127.8, 128.3, 128.5, 129.6, 133.9, 134.6, 136.0, 136.3, 154.1, 154.6, 154.7, 208.6.

1,4-bis[3,5-dibromo-4-methoxy-2-(phenylmethoxy)phenyl]-3-hydroxybutan-2-one (67):

A solution of **66** (2.00 g, 2.10 mmol) and TBAF (1.0 M THF solution, 4.0 mL) in THF (20 mL) was stirred at 0 °C for 40 min. The reaction mixture was diluted with H_2O and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried (Na_2SO_4) and evaporated. The residue was chromatographed on a silica-gel column (hexane-EtOAc 3/1) to afford **67** (1.86 g, quant.) as a colorless solid: IR (KBr) 3481, 2941, 1720, 1466 cm^{-1} ; ^1H NMR δ 2.59 (1H, dd, J = 7.9, 14.5 Hz), 2.90 (1H, dd, J = 3.8, 14.5 Hz), 3.48 (1H, d, J = 17.5 Hz), 3.58 (1H, d, J = 17.5 Hz), 3.91 (3H, s), 4.20 (1H, m), 4.85 (1H, d, J = 10.5 Hz), 4.92 (1H, d, J = 10.5 Hz), 4.98 (2H, s), 7.15 (1H, s), 7.35- 7.47 (11H, m);

^{13}C NMR δ 25.6, 34.1, 39.4, 60.6, 60.6, 75.2, 75.5, 112.7, 112.9, 114.1, 114.2, 126.0, 127.8, 127.9, 128.3, 128.5, 128.5, 128.6, 128.6, 128.8, 131.7, 133.2, 133.6, 133.8, 136.0, 136.1, 141.6, 154.1, 154.3, 154.3, 154.6, 207.7. HRMS found m/z 822.8536, calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{27}^{79}\text{Br}_4\text{O}_6$: M-H, 822.8541.

1,4-bis[3,5-dibromo-4-methoxy-2-(phenylmethoxy)phenyl]-3-[(phenylmethoxy)amino]butan-2-ol (68):

A solution of **67** (497 mg, 0.60 mmol) and $\text{NH}_2\text{OBn}\cdot\text{HCl}$ (600 mg, 3.60 mmol) in EtOH (10 mL) was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was diluted with H_2O and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried (Na_2SO_4) and evaporated. The mixture was submitted to the next step without further purification.

A mixture of the crude and NaBH_3CN (520 mg, 7.20 mmol) in EtOH-TFA (1:1 24 mL) was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was neutralized with 6M NaOH, diluted with H_2O and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried (Na_2SO_4) and evaporated. The residue was chromatographed on a silica-gel column (hexane-EtOAc 4/1) to afford **68** (475 mg, 85%) as a colorless oil: IR (film) 3511, 2938 cm^{-1} ; ^1H NMR δ 2.50-3.00 (5H, m), 3.85-3.95 (7H, m), 4.50-5.00 (6H, m), 7.20-7.45 (17H, m). HRMS found m/z 853.8925, calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{32}^{79}\text{Br}_4\text{NO}_6$: M-Ph, 853.8952.

1,4-bis[3,5-dibromo-4-methoxy-2-(phenylmethoxy)phenyl]-3-[(phenylmethoxy)amino]butan-2-one (69):

A solution of **68** (414 mg, 0.44 mmol), $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (1 mL, 5.7 mmol) and $\text{SO}_3\cdot\text{py}$ (560 mg, 3.52 mmol) in CH_2Cl_2 -DMSO (1:1 40 mL) was stirred at room temperature for 30 min. The reaction mixture was diluted with H_2O and extracted with CHCl_3 . The organic layer was washed with brine, dried (Na_2SO_4) and evaporated. The residue was chromatographed on a silica-gel column (hexane-EtOAc 9/1) to afford **69** (289 mg, 70 %) as a colorless oil: IR (film) 2926, 1727, 1466 cm^{-1} ; ^1H NMR δ 2.55 (1H, dd, $J=$ 8.9, 14.5 Hz), 2.75 (1H, dd, $J=$ 5.3, 14.5 Hz), 3.53 (1H, d, $J=$ 17.6 Hz), 3.66 (1H, d, $J=$ 17.6 Hz), 3.90 (3H, s), 3.91 (1H, m), 4.45 (1H, d, $J=$ 12.2 Hz), 4.52 (1H, d, $J=$ 12.2 Hz), 4.83 (2H, s), 4.85 (1H, d, $J=$ 10.5 Hz), 4.93 (1H, d, $J=$ 10.5 Hz), 7.10- 7.42 (17H, m); ^{13}C NMR δ 29.3, 42.0, 60.6, 60.7, 68.2, 75.2, 75.3, 76.0, 112.9, 114.4, 114.5, 126.6,

128.0, 128.1, 128.2, 128.3, 128.4, 128.5, 128.6, 128.7, 129.9, 133.7, 133.9, 136.1, 136.4, 137.2, 1154.2, 154.3, 154.6, 154.7, 207.7.

(3-[3,5-Dibromo-4-methoxy-2-(phenylmethoxy)phenyl]-1-[3,5-dibromo-4-methoxy-2-(phenylmethoxy)phenyl]methyl)-2-(hydroxyimino)propyl(phenylmethoxy)amine (70):

A solution of **69** (345 mg, 0.37 mmol) and $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (257 mg, 3.7 mmol) in pyridine-EtOH (1:1 10 mL) at room temperature overnight. The reaction mixture was diluted with H_2O and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried (Na_2SO_4) and evaporated. The residue was chromatographed on a silica-gel column (hexane-EtOAc 6/1) to afford **70** (300 mg, 86%) as a colorless oil: IR (film) 3263, 2939, 1466 cm^{-1} ; ^1H NMR δ 2.73 (2H, m), 3.30- 3.87 (9H, m), 4.40 (2H, m), 4.90- 4.98 (4H, m), 7.06- 7.40 (17H, m).

Debenzylation of 70:

A solution of **70** (14 mg, 0.014 mmol) in $\text{MsOH}\cdot\text{CHCl}_3$ (1:5 0.4 mL) was stirred at 0 °C for 1 h. The reaction mixture was diluted with H_2O and extracted with CHCl_3 . The organic layer was washed with brine, dried (Na_2SO_4) and evaporated. The residue was chromatographed on a preparative TLC (CHCl_3 -MeOH 20/1) to afford **72** (9 mg, 79%) as a colorless oil: IR (film) 3497, 3231, 1466 cm^{-1} ; ^1H NMR δ 2.60- 2.95 (2H, m), 3.67- 3.86 (9H, m), 4.73 (2H, m), 7.00- 7.39 (7H, m).

1,4-bis[3,5-dibromo-4-methoxy-2-(phenylmethoxy)phenyl]-3-[(1,1,2,2-tetramethyl-1-silapropoxy)amino]butan-2-ol (73):

A solution of **67** (183 mg, 0.67 mmol) and $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (466 mg, 6.7 mmol) in pyridine-EtOH (1:1 2 mL) was stirred at room temperature under for 9 h. The reaction mixture was diluted with H_2O and extracted with CHCl_3 . The organic layer was washed with brine, dried (Na_2SO_4) and evaporated. The mixture was submitted to the next step without further purification.

A mixture of the crude and NaBH_3CN (208 mg, 3.3 mmol) in EtOH-TFA (1:1 4 mL) was stirred at room temperature for 20 min. The reaction mixture was neutralized with 6M NaOH, diluted with H_2O and extracted with Et_2O . The organic layer was washed with brine, dried (Na_2SO_4), and evaporated. The mixture was submitted to the next

step without further purification.

A solution of the crude, imidazole (126 mg, 1.92 mmol) and TBSCl (65 mg, 0.43 mmol) in DMF (1 mL) was stirred at 0 °C for 1 h. The reaction mixture was diluted with H₂O and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried (Na₂SO₄), and evaporated. The residue was chromatographed on a silica-gel column (hexane-EtOAc 8/1) to afford **73** (150 mg, 70%) as a colorless oil:

73a: IR (film) 3496, 1468 cm⁻¹; ¹H NMR δ -0.08 (3H, s), -0.06 (3H, s), 0.78 (9H, s), 2.58-2.72 (5H, m), 3.08 (1H, m), 3.61 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.77 (1H, d, *J*= 10.7 Hz), 4.84 (2H, s), 4.92 (1H, d, *J*= 10.7 Hz), 5.25 (1H, br), 7.20-7.35 (12H, m); ¹³C NMR δ -5.5, -3.3, 17.9, 25.7, 26.2, 29.7, 35.1, 60.6, 65.6, 72.4, 75.1, 75.3, 112.7, 112.8, 114.2, 114.3, 128.0, 128.1, 128.2, 128.4, 128.4, 128.5, 131.2, 131.4, 133.5, 133.8, 136.1, 136.3, 153.4, 153.6, 154.4, 154.6.

73b: IR (film) 3497, 1467 cm⁻¹; ¹H NMR δ -0.16 (3H, s), -0.12 (3H, s), 0.73 (9H, s), 2.45-2.65 (5H, m), 2.81 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.89 (1H, m), 4.78 (1H, d, *J*= 10.8 Hz), 4.79 (1H, d, *J*= 10.8 Hz), 4.87 (1H, d, *J*= 10.8 Hz), 4.89 (1H, d, *J*= 10.8 Hz), 5.12 (1H, br), 7.21-7.30 (7H, m), 7.34-7.38 (5H, m); ¹³C NMR δ -5.6, -3.5, 17.9, 25.7, 26.2, 26.7, 33.9, 60.6, 66.4, 71.5, 75.2, 75.5, 112.7, 112.8, 114.3, 114.4, 128.1, 128.3, 128.3, 128.5, 128.5, 128.5, 131.4, 131.5, 133.4, 133.8, 136.0, 136.3, 153.5, 153.6, 154.5, 154.5.

1,4-bis[3,5-dibromo-4-methoxy-2-(phenylmethoxy)phenyl]-3-[(1,1,2,2-tetramethyl-1-silapropoxy)amino]butan-2-one (74):

A solution of **73** (17 mg, 0.018 mmol), *i*Pr₂NEt (0.05 mL, 0.29 mmol) and SO₃•py (23 mg, 0.14 mmol) in CH₂Cl₂-DMSO (1:1 1 mL) was stirred at room temperature for 30 min. The reaction mixture was diluted with H₂O and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried (Na₂SO₄), and evaporated. The residue was chromatographed on a silica-gel column (hexane-EtOAc 5/1) to afford **74** (15 mg, 85%) as a colorless oil: IR (film) 2937, 1724, 1466 cm⁻¹; ¹H NMR δ -0.14 (3H, s), -0.11 (3H, s), 0.73 (9H, s), 2.48 (1H, dd, *J*= 8.8, 14.2 Hz), 2.66 (1H, dd, *J*= 5.4, 14.2 Hz), 3.52 (1H, d, *J*= 17.1 Hz), 3.58 (1H, d, *J*= 17.1 Hz), 3.75 (1H, dd, *J*= 5.4, 8.8 Hz), 3.89 (6H, s), 4.82- 4.99 (4H, m), 7.17 (1H, s), 7.31- 7.46 (11H, m).

(3-[3,5-Dibromo-4-methoxy-2-(phenylmethoxy)phenyl]-1-[3,5-dibromo-4-

methoxy-2-(phenylmethoxy)phenyl]methyl}-2-(hydroxyimino)propyl)(1,1,2,2-tetramethyl-1-silapropoxy)amine (75):

A solution of **74** (22 mg, 0.023 mmol) and $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (37 mg, 0.53 mmol) in pyridine-EtOH (1:1 4 mL) was stirred at refluxing temperature for 2 h. The reaction mixture was diluted with H_2O and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried (Na_2SO_4), and evaporated. The residue was chromatographed on a silica-gel column (hexane-EtOAc 5/1) to afford **75** (20 mg, 89%) as a colorless oil: IR (film) 3272, 2929, 1466 cm^{-1} ; ^1H NMR δ -0.06 (1.2H, s), -0.04 (1.2H, s), 0.00 (3.6H, s), 0.85 (3.6H, s), 0.87 (5.4H, s), 2.80-2.86 (2H, m), 3.40-3.80 (3H, m), 3.98 (3.6H, s), 4.01 (2.4H, s), 5.00 (4H, m), 7.27-7.58 (12H, m); ^{13}C NMR δ -5.7, -5.6, -5.6, -5.6, 18.0, 26.2, 26.2, 26.6, 29.3, 30.6, 60.6, 64.8, 75.0, 75.0, 75.1, 75.4, 76.7, 77.0, 77.2, 77.3, 112.4, 112.6, 112.9, 113.0, 114.1, 114.2, 114.2, 114.4, 127.9, 128.0, 128.1, 128.2, 128.2, 128.2, 128.3, 128.4, 128.5, 128.7, 130.6, 130.8, 132.9, 133.5, 133.5, 136.1, 136.1, 136.2, 136.3, 153.6, 153.6, 153.6, 153.9, 154.0, 154.1, 154.4, 154.4, 157.3, 159.6.

Deprotection of 75:

A solution of **75** (18 mg, 0.018 mmol) and TBAF (1.0 M THF solution, 0.05 mL) in THF (0.5 mL) was stirred at room temperature for 10 min. The reaction mixture was diluted with H_2O and extracted with Et_2O . The organic layer was washed with brine, dried (Na_2SO_4) and evaporated. The residue was chromatographed on a preparative TLC (hexane-EtOAc 2/1) to afford **77** (8.2 mg, 53%) as a colorless solid: IR (film) 3384, 1425 cm^{-1} ; ^1H NMR δ 3.88 (6H, s), 4.01 (4H, s), 5.00 (4H, s), 7.09 (1H, s), 7.34 (3H, m), 7.53 (2H, m); ^{13}C NMR δ 23.9, 60.6, 74.7, 113.0, 114.5, 128.1, 128.3, 128.5, 129.0, 131.3, 136.5, 153.4, 154.0, 154.8.

1,4-bis[3,5-dibromo-4-methoxy-2-(phenylmethoxy)phenyl]-2,3-di(hydroxyimino)butane (78):

A mixture of **77** (10.8 mg, 0.013 mmol) and a catalytic amount 10% Pd/C in 1,4-dioxane-AcOH (1:1 2 mL) was stirred at room temperature under H_2 atmosphere for 2 h. After filtration, the filtrate was evaporated and the residue was chromatographed on a preparative TLC (hexane-EtOAc 2/1) to afford **78** (3.9 mg, 46%) as a colorless solid: IR (KBr) 3660 cm^{-1} ; ^1H NMR (acetone- d_6) δ 3.66 (6H, s), 3.87 (4H, s), 7.29 (2H, s); ^{13}C NMR (acetone- d_6) δ 25.0, 60.6, 107.2, 122.2, 133.6, 153.4, 154.2, 155.2.

(±)-(5*S,10*S**)-[7,9-Dibromo-10-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxy)-8-methoxy-1-oxa-2-aza-spiro[4.5]deca-2,6,8-trien-3-yl]-methanol (**81**):**

A mixture of **45** (585 mg, 1.14 mmol) and LiBH₄ (154 mg, 7.1 mmol) in THF (5 mL) was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was diluted with H₂O and extracted with Et₂O. The organic layer was washed with brine, dried (Na₂SO₄), and evaporated. The residue was chromatographed on a silica-gel column (hexane-EtOAc 4/1 to 2/1) to afford **81** (363 mg, 85% in 2 steps) as a colorless oil: IR (film) 3398, 2931, 1577, 1471 cm⁻¹; ¹H NMR δ 0.13 (3H, s), 0.19 (3H, s), 0.88 (9H, s), 2.74 (1H, d, *J*= 17.8 Hz), 3.69 (3H, s), 3.71 (1H, d, *J*= 17.8 Hz), 4.38 (2H, s), 4.73 (1H, s), 6.43 (1H, s); ¹³C NMR δ -4.3, -4.0, 18.3, 25.9, 39.3, 58.0, 59.7, 73.6, 90.8, 115.1, 117.9, 134.3, 147.4, 158.6. HRMS found *m/z* 481.9976, calcd for C₁₆H₂₆⁷⁹Br₂NO₄Si: M+H, 481.9997.

(±)-(5*S,10*S**)-7,9-Dibromo-10-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxy)-8-methoxy-1-oxa-2-aza-spiro[4.5]deca-2,6,8-triene-3-carbaldehyde (**82**):**

A solution of **81** (503 mg, 1.04 mmol), Et₃N (2.3 mL, 16.0 mmol), and SO₃•py (1.3 g, 8.0 mmol) in DMSO-CH₂Cl₂ (1:1 12 mL) was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was diluted with H₂O and extracted with Et₂O. The organic layer was washed with brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated. The residue was chromatographed on a silica-gel column (hexane-EtOAc 5/1) to afford **82** (452 mg, 90%) as a colorless oil: IR (film) 2931, 1697, 1579 cm⁻¹; ¹H NMR δ 0.10 (3H, s), 0.17 (3H, s), 0.86 (9H, s), 2.76 (1H, d, *J*= 11.5 Hz), 3.70 (3H, s), 3.79 (1H, d, *J*= 11.5 Hz), 4.80 (1H, s), 6.41 (1H, s), 9.84 (1H, s); ¹³C NMR δ -4.3, -3.9, 18.2, 25.8, 34.6, 59.8, 73.4, 95.1, 115.2, 118.9, 132.6, 147.5, 159.2, 184.8. HRMS found *m/z* 447.9600, calcd for C₁₅H₂₀⁷⁹Br₂NO₃Si: M-OMe, 447.9579.

(±)-{(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-[(5*S,10*S**)7,9-dibromo-10-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxy)-8-methoxy-1-oxa-2-aza-spiro[4.5]deca-2,6,8-trien-3-yl]-methyl}-phosphonic acid dimethyl ester (**80**):**

A solution of **82** (452 mg, 0.94 mmol), Et₃N (0.39 mL, 2.8 mmol), and dimethyl phosphite (0.13 mL, 1.4 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was diluted with H₂O and extracted with CHCl₃. The

organic layer was washed with brine, dried (Na_2SO_4) and evaporated. A solution of the residue, TBSCl (1.42 g, 9.4 mmol) and imidazol (1.28 g, 18.8 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was diluted with H_2O and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried (Na_2SO_4) and evaporated. The residue was chromatographed on a silica-gel column (hexane-EtOAc 10/1 to 3/1) to afford **80** (587 mg, 89% in 2 steps) as a colorless oil: IR (film) 2954, 1579, 1471 cm^{-1} ; ^1H NMR δ 0.03-0.09 (12H, m), 0.80-0.83 (18H, m), 2.80 (0.5H, dd, $J= 2.4, 18.1$ Hz), 2.97 (0.5H, dd, $J= 3.3, 17.8$ Hz), 3.57 (0.5H, dd, $J= 3.3, 17.8$ Hz), 3.62-3.75 (10H, m), 4.41 (0.5H, s), 4.53 (0.5H, s), 4.90 (0.5H, d, $J= 13.6$ Hz), 4.93 (0.5H, d, $J= 13.8$ Hz), 6.22 (0.5H, s), 6.24 (0.5H, s); ^{13}C NMR δ -5.2, -5.1, -4.4, -4.1, -3.8, 18.2, 18.4, 18.5, 25.5, 25.6, 25.9, 38.9, 39.5, 53.6, 53.9, 54.1, 54.2, 59.6, 65.3, 67.1, 73.2, 74.6, 90.1, 91.0, 113.3, 114.7, 118.6, 119.4, 128.2, 133.5, 133.9, 147.5, 148.0, 156.9, 157.1. HRMS found m/z 704.0913, calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{45}^{79}\text{Br}_2\text{NO}_7\text{PSi}_2$: M+H, 704.0837.

(±)-3-[2-(2-Benzyloxy-3,5-dibromo-4-methoxy-phenyl)-1-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-vinyl]-(5*S,10*S**)-7,9-dibromo-10-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-8-methoxy-1-oxa-2-aza-spiro[4.5]deca-2,6,8-triene (**79**):**

To a solution of **80** (300 mg, 0.42 mmol) in THF (2 mL) was added dropwise LHMDS (1.0M THF solution, 0.46 mL) at -78 °C; the reaction mixture was stirred for 30 min. A solution of **18** (201 mg, 0.50 mmol) in THF (0.6 mL) was added; the reaction mixture was stirred for 1 h. The reaction mixture was diluted with sat. aq. NH_4Cl and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried (Na_2SO_4), and evaporated. The residue was chromatographed on a silica-gel column (hexane-EtOAc 15/1) to afford **79** (193 mg, 47%) as a colorless oil: IR (film) 3035, 1461 cm^{-1} ; ^1H NMR δ 0.02-0.20 (12H, m), 0.74-0.96 (18H, m), 2.35 (0.3H, d, $J= 16.5$ Hz), 2.42 (0.7H, d, $J= 17.1$ Hz), 3.46 (0.7H, d, $J= 17.1$ Hz), 3.55 (0.3H, d, $J= 16.5$ Hz), 3.66 (2.1H, s), 3.74 (0.9H, s), 3.90 (2.1H, s), 3.92 (0.9H, s), 4.63-5.04 (3H, m), 5.83 (0.3H, s), 6.03 (0.7H, s), 6.34 (0.3H, s), 6.37 (0.7H, s), 7.31-7.51 (6.7H, m), 8.23 (0.3H, s); ^{13}C NMR δ -4.4, -4.3, -4.2, -4.1, -3.9, -3.3, -3.2, 18.3, 18.4, 18.6, 25.6, 25.9, 26.0, 38.6, 40.0, 59.7, 59.8, 60.7, 60.8, 73.5, 75.2, 90.9, 92.0, 108.5, 109.6, 112.6, 114.4, 114.6, 118.0, 128.0, 128.2, 128.4, 128.5, 128.6, 132.8, 134.0, 132.3, 136.1, 136.4, 143.4, 144.1, 147.5, 153.4, 153.8, 153.9, 154.8, 155.9.

(±)-3-[2-(2-Benzyloxy-3,5-dibromo-4-methoxy-phenyl)-1-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-vinyl]-(5*S,10*S**)-7,9-dibromo-10-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-8-methoxy-1-oxa-2-aza-spiro[4.5]deca-2,6,8-triene (83):**

A solution of **79** (275 mg, 0.31 mmol) and TBAF (1.0 M THF solution, 0.5 mL) in THF (4 mL) was stirred at 0 °C for 30 min. The reaction mixture was diluted with H₂O, extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried (Na₂SO₄), and evaporation. The residue was submitted to the next step without further purification.

A mixture of the crude and NH₂OH•HCl (215 mg, 3.1 mmol) in MeOH (4 mL) was stirred overnight. The mixture was diluted with H₂O, and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried (Na₂SO₄), and evaporated. The residue was chromatographed on a silica-gel column (hexane-EtOAc 3/1 to 1/1) to afford **83E** (160 mg, 67%) and **83Z** (65 mg, 27%).

83E: IR (film) 3387 cm⁻¹; ¹H NMR δ 2.38 (1H, d, *J*= 5.8 Hz), 2.90 (1H, d, *J*= 18.1 Hz), 3.74 (3H, s), 3.84 (1H, d, *J*= 18.1 Hz), 3.89 (3H, s), 4.01 (1H, d, *J*= 15.1 Hz), 4.05 (1H, d, *J*= 15.1 Hz), 4.34 (1H, d, *J*= 5.8 Hz), 6.21 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.35-7.43 (3H, m), 7.55 (2H, d, *J*= 6.8 Hz), 8.08 (1H, s); ¹³C NMR δ 25.7, 38.6, 60.1, 60.7, 74.1, 74.6, 90.5, 112.2, 112.9, 114.6, 120.6, 128.0, 128.3, 128.5, 128.6, 131.5, 131.6, 136.4, 148.0, 151.3, 153.6, 154.1, 156.0. HRMS found *m/z* 761.8222, calcd for C₂₅H₂₂⁷⁹Br₄N₂O₆: M, 761.8211.

83Z: IR (film) 3421 cm⁻¹; ¹H NMR δ 2.35 (1H, d, *J*= 4.9 Hz), 3.13 (1H, d, *J*= 18.6 Hz), 3.76 (3H, s), 3.84 (2H, s), 3.90 (3H, s), 3.99 (1H, d, *J*= 18.6 Hz), 4.29 (1H, d, *J*= 4.9 Hz), 4.98 (2H, s), 6.24 (1H, s), 7.34-7.51 (6H, m), 8.23 (1H, s); ¹³C NMR δ 32.7, 42.1, 60.2, 60.8, 74.1, 75.0, 90.3, 112.2, 112.9, 114.7, 120.8, 128.1, 128.3, 128.5, 129.2, 131.3, 132.9, 136.3, 147.0, 148.0, 151.9, 153.9, 154.3. HRMS found *m/z* 761.8232, calcd for C₂₅H₂₂⁷⁹Br₄N₂O₆: M, 761.8211.

(±)-2-(2-Benzyloxy-3,5-dibromo-4-methoxy-phenyl)-1-((5*S,10*S**)-7,9-dibromo-10-hydroxy-8-methoxy-1-oxa-2-aza-spiro[4.5]deca-2,6,8-trien-3-yl)-ethanone oxime (84):**

A mixture of **83** (245 mg, 0.32 mmol) and a catalytic amount of Pd-black in 1,4-dioxane-AcOH (1:4 15 mL) was stirred at room temperature under H₂ atmosphere for 30 min. After filtration, the filtrate was evaporated, and the residue was

chromatographed on a silica-gel column (hexane-EtOAc 2/1) to afford **84** (190 mg, 88%) as a colorless oil: IR (film) 3368 cm^{-1} ; ^1H NMR δ 2.24 (1H, d, $J= 5.4$ Hz), 2.94 (1H, d, $J= 18.1$ Hz), 3.76 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.89 (1H, d, $J= 18.1$ Hz), 3.93 (1H, d, $J= 14.2$ Hz), 4.00 (1H, d, $J= 14.2$ Hz), 4.43 (1H, d, $J= 5.4$ Hz), 6.33 (1H, s), 7.48 (1H, s); ^{13}C NMR δ 25.3, 38.3, 60.2, 60.5, 74.0, 90.8, 107.7, 112.2, 120.1, 121.1, 131.1, 133.3, 135.5, 148.1, 150.9, 151.7, 153.7, 156.6. HRMS found m/z 670.7666, calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}^{79}\text{Br}_4\text{N}_2\text{O}_6$: M, 670.7664.

Anodic oxidation of **84:**

Electrolysis of **84** (15 mg, 0.022 mmol) in MeCN (22 mL) containing $n\text{Bu}_4\text{NClO}_4$ (1.5 g) [CPE: +1600 mV vs. SCE] provided **85** (5.2 mg, 35%) as a colorless oil: IR (film) 3458, 1680 cm^{-1} ; ^1H NMR δ 3.06 (0.5H, d, $J= 14.0$ Hz), 3.11 (0.5H, d, $J= 14.0$ Hz), 3.37 (0.5H, d, $J= 17.6$ Hz), 3.38 (0.5H, d, $J= 17.6$ Hz), 3.63 (0.5H, d, $J= 17.6$ Hz), 3.64 (0.5H, d, $J= 17.6$ Hz), 3.74 (3H, s), 3.97 (0.5H, d, $J= 14.0$ Hz), 4.02 (0.5H, d, $J= 14.0$ Hz), 4.20 (3H, s), 4.39 (0.5H, s), 4.41 (0.5H, s), 6.31 (0.5H, s), 6.38 (0.5H, s), 6.80 (0.5H, s), 6.82 (0.5H, s); ^{13}C NMR δ 38.7, 39.0, 44.4, 60.2, 62.2, 73.8, 86.1, 86.2, 91.2, 91.3, 106.4, 106.5, 112.4, 112.5, 120.3, 121.0, 121.6, 130.5, 131.0, 136.4, 136.5, 147.8, 147.9, 149.4, 150.3, 163.2, 189.3. HRMS found m/z 652.7577, calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{13}^{79}\text{Br}_4\text{N}_2\text{O}_5$ M-OH, 652.7559.

Zn reduction of **85:**

To a solution of **85** (74 mg, 0.11 mmol) in CH_2Cl_2 (1.1 mL) was added $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ (ethereal solution, 0.3 mL) at room temperature under an argon atmosphere: the mixture was stirred for 10 min. After the addition of water (0.3 mL), the mixture was stirred for another 20 min, then MgSO_4 was added. The resulting mixture was filtered, and the filtrate was evaporated.

A solution of the crude and Et_2NH (0.1 mL, excess) in CH_2Cl_2 (1 mL) was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was diluted with H_2O and extracted with CHCl_3 . The organic layer was washed with brine, dried (Na_2SO_4), and evaporated. The residue was purified by silica-gel column chromatography (hexane-EtOAc 2/1) to give **14** (20 mg, 26%) and **86** (17 mg, 23%).

14: IR (film) 3434 cm^{-1} ; ^1H NMR δ 2.29 (2H, d, $J= 8.3$ Hz), 3.03 (2H, d, $J= 17.6$ Hz), 3.76 (6H, s), 4.00 (2H, d, $J= 17.6$ Hz), 4.44 (2H, d, $J= 8.3$ Hz), 6.33 (2H, s); ^{13}C NMR δ

38.6, 60.2, 73.9, 91.0, 112.3, 121.1, 131.0, 148.0, 150.9. HRMS found m/z 654.7735, calcd for $C_{18}H_{15}^{79}Br_4N_2O_5$: M-OH, 654.7715.

86: IR (film) 3436 cm^{-1} ; ^1H NMR (acetone- d_6) δ 3.23 (2H, d, $J=17.6$ Hz), 3.72 (6H, s), 3.87 (2H, d, $J=17.6$ Hz), 4.15 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 5.44 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 6.51 (2H, s); ^{13}C NMR (acetone- d_6) δ 39.7, 60.2, 75.1, 91.3, 113.7, 122.1, 132.0, 148.6, 151.9. HRMS found m/z 671.7712, calcd for $C_{18}H_{16}^{79}Br_4N_2O_6$: M, 671.7682.

MTPA esterification of 86:

A solution of **86** (2.5 mg, 3.7 μmol), pyridine (50 μL , excess), DMAP (cat.), and (*S*)-MTPACl (25 μL , excess) in CH_2Cl_2 (0.5 mL) was stirred at 0 °C for 3 h. The reaction mixture was diluted with H_2O and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried (Na_2SO_4), and evaporated. The residue was chromatographed on a preparative TLC (hexane-EtOAc 3/1) to afford **87** (3.2 mg, 78%) as a colorless oil: ^1H NMR δ 2.69 (1H, d, $J=18.0$ Hz), 2.95 (1H, $J=18.0$ Hz), 3.23 (1H, d, $J=18.0$ Hz), 3.49 (3H, s), 3.55 (1H, d, $J=18.0$ Hz), 3.59 (3H, s), 3.78 (6H, s), 6.01 (1H, s), 6.17 (1H, s), 6.18 (1H, s), 6.43 (1H, s), 7.40-7.52 (10H, m).

MTPA esterification of 14:

A solution of **14** (2.1 mg, 3.1 μmol), pyridine (50 μL , excess), DMAP (cat.), and (*S*)-MTPACl (25 μL , excess) in CH_2Cl_2 (0.5 mL) was stirred at 0 °C for 3 h. The reaction mixture was treated with essentially the same procedure as in the case of **87** to afford **88** (1.5 mg, 45%) and **89** (1.5 mg, 43%).

88: ^1H NMR δ 2.86 (2H, d, $J=18.0$ Hz), 3.24 (2H, d, $J=18.0$ Hz), 3.59 (6H, s), 3.76 (6H, s), 6.03 (2H, s), 6.23 (2H, s), 7.42-7.55 (10H, m).

89: ^1H NMR δ 3.06 (2H, d, $J=18.0$ Hz), 3.44 (6H, s), 3.58 (2H, d, $J=18.0$ Hz), 3.76 (6H, s), 6.12 (2H, s), 6.36 (2H, s), 7.41-7.64 (10H, m).

(±)-1-[4-(2-Benzyloxy-3,5-dibromo-4-methoxy-benzyl)-furazan-3-ylmethyl]-3,5-dibromo-4-methoxy-cyclohexa-3,5-diene-1,2-diol (90):

A mixture of **83Z** (185 mg, 0.24 mmol) and NaBH_3CN (75 mg, 1.2 mmol) in EtOH-TFA (1:1 10 mL) was stirred at 0 °C for 10 min. The reaction mixture was neutralized with 6M NaOH, and extracted with Et_2O . The organic layer was washed with brine, dried (Na_2SO_4), and evaporated. The residue was chromatographed on a silica-gel

column column (hexane-EtOAc 2/1) to afford **90** (175 mg, 95%) as a colorless oil: IR (film) 3380, 1660 cm^{-1} ; ^1H NMR δ 2.30 (1H, s), 2.49 (1H, d, $J= 14.6$ Hz), 2.83 (1H, d, $J= 14.6$ Hz), 3.02 (1H, d, $J= 14.6$ Hz), 3.72 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.98 (1H, d, $J= 6.8$ Hz), 4.01 (1H, d, $J= 15.6$ Hz), 4.06 (1H, d, $J= 15.6$ Hz), 5.01 (1H, d, $J= 10.7$ Hz), 5.03 (1H, d, $J= 10.7$ Hz), 6.07 (1H, s), 7.38-7.48 (6H, m); ^{13}C NMR δ 23.5, 29.0, 60.1, 60.7, 75.5, 75.7, 77.2, 111.89, 113.5, 114.6, 120.2, 127.8, 128.3, 128.7, 128.8, 132.7, 133.1, 135.9, 147.9, 150.6, 154.0, 154.1, 154.6. HRMS found m/z 761.8224, calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{22}^{79}\text{Br}_4\text{N}_2\text{O}_6$: M, 761.8211

(±)-Carbonic acid 6-[4-(2-benzyloxy-3,5-dibromo-4-methoxy-benzyl)-furazan-3-ylmethyl]-2,4-dibromo-6-*tert*-butoxycarbonyloxy-3-methoxy-cyclohexa-2,4-dienyl ester *tert*-butyl ester (91**):**

A solution of **90** (32 mg, 0.04 mmol), Et_3N (47 μL , 0.32 mmol), and Boc_2O (39 μL , 0.16 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) was stirred at 0 $^\circ\text{C}$ overnight. The mixture was diluted with H_2O and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried (Na_2SO_4), and evaporated. The residue was chromatographed on a silica-gel column column (hexane-EtOAc 2/1) to afford **91** (39 mg, 96%): mp 97-98 $^\circ\text{C}$ (needles, EtOAc-MeOH), IR (film) 1757 cm^{-1} ; ^1H NMR δ 1.44 (9H, s), 1.48 (9H, s), 3.09 (1H, d, $J= 15.1$ Hz), 3.27 (1H, d, $J= 15.1$ Hz), 3.67 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.95 (2H, s), 3.98 (1H, d, $J= 6.8$ Hz), 4.01 (1H, d, $J= 15.6$ Hz), 4.98 (1H, d, $J= 11.2$ Hz), 5.01 (1H, d, $J= 11.2$ Hz), 6.25 (1H, s), 6.34 (1H, s) 7.34-7.41 (6H, m); ^{13}C NMR δ 24.0, 26.1, 27.6, 27.7, 60.0, 60.7, 74.9, 75.4, 83.4, 83.9, 109.0, 113.1, 114.7, 117.6, 128.1, 128.5, 128.6, 131.3, 132.9, 136.0, 148.7, 150.8, 151.8, 153.8, 154.4, 154.6. HRMS found m/z 961.9250, calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{38}^{79}\text{Br}_4\text{N}_2\text{O}_{10}$: M, 961.9260.

参考文献

- 1) Electroorganic chemistry : (a) 長哲郎, 庄野達哉, 本田健一, *Electroorganic Chemistry*, 化学増刊 86, 化学同人, **1980**; (b) 鳥居滋, 有機電解合成, 講談社, **1981**; (c) *Organic Electrochemistry*; Baizer, M. M.; Lund, H., Eds.; Marcel Dekker Inc.: New York, **1983**; (d) Shono, T. In *Electroorganic Chemistry as a New Tool in Organic Synthesis*; Springer Verlag Publishers: New York, **1984**; (e) Torii, S. In *Electroorganic Synthesis: Methods and Applications, Part 1: Oxidation*; Kodansha Ltd.: Tokyo, **1985**; (f) D. K. キリアコウ, 基礎有機電解合成, 培風館, **1985**; (g) *Electroorganic Synthesis: Festschrift for Manual M. Baezer*; Little, R. D.; Weinberg, N. L., Eds.; Marcel Dekker Inc.: New York, **1991**; (h) Shono, T. In *Electroorganic Synthesis*; Academic Press: London/New York, **1991**; (i) *Novel Trends in Electrochemistry*; Osa, T., Ed.; Springer-Verlag: Tokyo, **1998**; (j) *New Challenges in Organic Electrochemistry*; Osa, T., Ed.; Gordon and Breach Science Publishers: Amsterdam, **1998**; (k) *New Directions in Organic Electrochemistry*; Fry, A. J.; Matsumura, Y., Eds.; The Electrochemical Society, Inc.: Pennington, **2000**; (l) 瀧上寿雄, 有機電解合成の新展開, CMC 出版社, **2004**.
- 2) Green chemistry : (a) M. Lancaster, '*Green Chemistry: An Introductory Text*', Royal society of Chemistry, Cambridge, **2002**; (b) K. Scott, '*Electrochemical Process For Clean Technology*', Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1995**; (c) グリーンケミストリー, 日本化学会, 丸善, **1999**.
- 3) (a) Yamamura, S. Oxidation of Phenols. In *The Chemistry of Phenols*; Rappoport, Z., Ed.; John Wiley & Sons, Ltd.: New York, **2003**; (b) Yamamura, S.; Nishiyama, S. In *Studies in Natural Products Chemistry*; Atta-ur-Rahman, Ed.; Elsevier.: Amsterdam, **1992**; (c) Yamamura, S.; Nishiyama, S. *Synlett*, **2002**, 533-543; (d) 山村庄亮, 電気化学, **52**, 2-7 (1984); (e) 西山繁, 山村庄亮, 有機合成化学協会誌, **46**, 192-204 (1988); (f) 山村庄亮, 有機合成化学協会誌, **43**, 583-593 (1985); (g) 瀧上寿雄, 西山繁, 電気化学, **65**, 626-630 (1997); (h) Yamamura, S.; Nishiyama, S. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1997**, **55**, 107-117; (i) 山村庄亮, 化学と工業, **43**, 51-56 (1990).
- 4) (a) Mori, K.; Yamamura, S.; Nishiyama, S. *Tetrahedron* **2001**, **57**, 5527-5532; (b) Mori, K.; Yamamura, S.; Nishiyama, S. *Tetrahedron* **2001**, **57**, 5533-5541.
- 5) Heliannuol: (a) Doi, F.; Ogamino, T.; Sugai, T.; Nishiyama, S. *Synlett* **2003**, **3**, 411-413; (b) Doi, F.; Ogamino, T.; Sugai, T.; Nishiyama, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, **44**, 4877-4880; (c) Doi, F.; Ogamino, T.; Sugai, T.; Nishiyama, S. *Proceedings* -

- Electrochemical Society* **2003**, *12*, 117-120; (d) Doi, F.; Ohara, T.; Ogamino, T.; Sugai, T.; Higashinakasu, K.; Yamada, K.; Shigemori, H.; Hasegawa, K.; Nishiyama, S. *Phytochemistry* **2004**, *65*, 1405-1411; (e) Doi, F.; Ohara, T.; Ogamino, T.; Sugai, T.; Higashinakasu, K.; Hasegawa, K.; Nishiyama, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, *77*, 2257-2263.
- 6) Ogamino, T.; Ohnishi, S.; Obata, R.; Nishiyama, S. *Science and Technology on Advances Materials*, in press.
- 7) (a) 北川勲, 伏谷伸宏, 海洋生物のケミカルシグナル, 講談社, **1989**; (b) Faulkner, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 1-48. Many references are cited therein.
- 8) Gribble, G. W. *Natural Production of Organohalogen Compounds*, Springer-Verlag, **2003**.
- 9) Yamamura, S.; Hirata, Y. *Tetrahedron* **1963**, *19*, 1485-1496.
- 10) 小神野孝尚, 西山繁, 有機合成化学協会誌, **63**, 583-593 (2005) .
- 11)(a) Fattorusso, E.; Minale, L.; Sodano, G.; Moody, K.; Thomson, R. H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1970**, 752-753; (b) Moody, K.; Thomson, R. H.; Fattorusso, E.; Minale, L.; Sodano, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1972**, 18-24; (c) McMillan, J. A.; Paul, I. C.; Goo, Y. M.; Rinehart Jr., K. L.; Krueger, W. C.; Pschigoda, L. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 39-42.
- 12) Cimino, G.; De Rosa, S.; De Stefano, S.; Self, R.; Sodano, G. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3029-3032
- 13) Gao, H.; Kelly, M.; Hamann, M. T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9717-9726.
- 14) Mancini, I.; Guella, G.; Laboute, P.; Debitus, C.; Pietra, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1993**, 3121-3125.
- 15) Tsukamoto, S.; Kato, H.; Hirota, H.; Fusetani, N. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8181-8186.
- 16)(a) Okamoto, Y.; Ojika, M.; Kato, S.; Sakagami, Y. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5813-5818; (b) Longeon, A., Guyot, M.; Vacelet, J. *Experientia* **1990**, *46*, 548-550.
- 17) Ciminiello, P.; De Aversano, C.; Fattorusso, E.; Magno, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 55-60.
- 18) El Sayed, K. A.; Bartyzel, P.; Shen, X.; Perry, T. L.; Zjawiony, J. K.; Hamann, M. T. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 949-953.
- 19) Ichiba, T.; Scheuer, P. J.; Borges, M. K. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4149-4150.
- 20) Ogamino, T.; Ishikawa, Y.; Nishiyama, S. *Heterocycles* **2003**, *61*, 73-79.
- 21) Ogamino, T.; Nishiyama, S. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9419-9423.

- 22) Ogamino, T.; Nishiyama, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1083-1086.
- 23) Ogamino, T.; Obata, R.; Tomoda, H.; Nishiyama, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* in press.
- 24) Ogamino, T.; Obata, R. Nishiyama, S. *Tetrahedron Lett.* in press.
- 25)(a) Nishiyama, S.; Yamamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3351-3352; (b) Nishiyama, S.; Yamamura, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 3453-3456.
- 26)(a) Murakata, M.; Yamada, K.; Hoshino, O. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 443-444; (b) Murakata, M.; Yamada, K.; Hoshino, O. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14713-14722; (c) Murakata, M.; Tamura, M.; Hoshino, O. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4428-4433; (d) Murakata, M.; Yamada, K.; Hoshino, O. *Heterocycles* **1998**, *47*, 921-931.
- 27)(a) Wasserman, H. H.; Wang, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5581-5586; (b) Goldenstein, K.; Fendert, T.; Proksch, P.; Winterfeldt, E. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4173-4185; (c) Boehlow, T. R.; Jonathan Harburn, J.; Spilling, C. D. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3111-3118.
- 28)(a) Horne, D.; Gaudino, J.; Thompson, W. J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3529-3532; (b) Itoh, H.; Kaneko, T.; Tanami, K.; Toda, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 3356-3358.
- 29) 合成用カラム型フローセル (HX-201、北斗電工) : 隔膜として孔径が約 50 オングストロームのピンホールを有する多孔質パイコールガラス管 (内容量 2 mL) で、密に充填したカーボン繊維を作用電極、白金線を対極、Ag/AgCl 参照電極を用いている。使用例) (a) 楠文代, 玉之内啓満, 佐藤尚之, 荒井健介, 高村喜代子, 末岡徹郎, 電気化学, **65**, 51-56 (1997) ; (b) Tanabe, T.; Doi, F.; Ogamino, T.; Nishiyama, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3477-3480.
- 30)(a) Fattorusso, E.; Minale, L.; Sodano, G. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1970**, 751-752; (b) Fattorusso, E.; Minale, L.; Sodano, G. *J. Chem. Soc. Perkin I* **1972**, 16-18.
- 31) Fulmor, W.; Van Lear, G. E.; Morten, G. O.; Mills, R. D. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 4551-4552.
- 32) Cosulich, D. B.; Lovell, F. M. *Chem. Commun.* **1971**, 397-398.
- 33)(a) Norte, M.; Rodríguez, M. L.; Fernandez, J. J.; Eguren, L.; Estrada, D. M. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4973-4980; (b) Ciminiello, P.; Fattorusso, E.; Forino, M.; Magno, S.; Pansini, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6565-6572; (c) D'Ambrosio, M.; Guerrier, A.; Traldi, P.; Pietra, F. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4403-4406.
- 34) Minale, L.; Sodano, G.; Chan, W. R.; Chen, A. M. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1972**, 674-675.

- 35) Gorshkov, B. A.; Gorshkova, I. A.; Makarieva, I. A. *Toxicon* **1984**, *22*, 441-449.
- 36) Koulman, A.; Proksch, P.; Ebel, R. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 591-594.
- 37)(a) Waldmann, H.; Hinterding, K.; Herrlich, P.; Rahmsdorf, H. J.; Knebel, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1541-1542; (b) Hinterding, K.; Knebel, A.; Herrlich, P.; Waldmann, H. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 1153-1162.
- 38) Yamada, A.; Kitamura, H.; Yamaguchi, K.; Fukuzawa, S.; Kamijima, C.; Yazawa, K.; Kuramata, M.; Wang, G.; Fujitani, Y.; Uemura, D. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 3061-3069.
- 39) Rodriguez-Nietro, S.; Gonzalez-Iriarte, M.; Carmona, R.; Munoz-Chapuli, R.; Medina, M. A.; Quesada, A. R. *FASEB Journal* **2001**, 15-37.
- 40) Andersen, R. J.; Faulkner, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 936-937.
- 41) Huisgem, R.; Christl, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1967**, *6*, 456-457.
- 42) Borders, D. B.; Morton, G. O.; Wetzel, E. R. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *31*, 2709-2712.
- 43) Ebel, R.; Brenzenger, M.; Kunze, A.; Gross, H. J.; Proksch, P. *J. Chem. Ecol.* **1997**, *23*, 1451-1462.
- 44) Fisher, J. F.; Meroueh, S. O.; Mobashery, S. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 395-424.
- 45) Nicolaou, K. C.; Boddy, C. N. C.; Bräse, S.; Wüssingor, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2096-2152.
- 46) 小嶋りか, 中村和彦, 西山繁, 第 47 回天然有機化合物討論会講演要旨集, 419-424, **2005**.
- 47) Encarnacion, R. D.; Sandoval, E.; Malmstrøm, J.; Christophersen, C. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 874-875.
- 48) Encarnación, R. D.; Ramirez, M. R.; Luna-Herrera, J. H. *Pharmaceutical Biology* **2003**, *41*, 384-387.
- 49)(a) Forrester, A. R.; Thomson, R. H.; Woo, S.-O. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1973**, 604-605; (b) Forrester, A. R.; Thomson, R. H.; Woo, S.-O. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1975**, 2340-2348.
- 50) Okamoto, K. T.; Clardy, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4969-4972.
- 51) König, G. M.; Wright, A. D. *Heterocycles* **1993**, *36*, 1351-1358.
- 52) Goldenstein, K.; Fendert, T.; Proksch, P.; Winterfeldt, E. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4173-4185.
- 53) Saeki, B. M.; Granato, A.C.; Berlinck, R. G. S.; Magalhães, A.; Schfer, A. B.; Ferreira, A. G.; Pinheiro, U. S.; Hajdu, J. *Nat. Prod.* **2002**, *65*, 796-799.

- 54) Gopichand, Y.; Schmits, F. J. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *41*, 3921-3924.
- 55)(a) Kernan, M. R.; Canbie, R. C.; Bergquist, P. R. *J. Nat. Prod.* **1990**, *53*, 615-622; (b) Acosta, A. L.; Rodríguez, A. D. *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 1007-1012; (c) Grunasekera, S. P.; Cross, S. S. *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 509-512; (d) Mancini, I.; Guella, G.; Laboute, P.; Debitus, C.; Pietra, F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1993**, 3121-3125; (e) Compagnone, R. S.; Avila, R.; Suárez, A. I.; Abrams, O. V.; Rangel, H. R.; Arvelo, F.; Piña, I. C.; Merentes, E. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1443-1444.
- 56) Takada, N.; Watanabe, R.; Suenaga, K.; Yamada, K.; Ueda, K.; Kita, M.; Uemura, D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5265-5270.
- 57) Fusetani, N. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 94-104.
- 58) Bernard, A. M.; Ghiani, M. R.; Piras, P. P.; Rivoldini, A. *Synthesis* **1989**, 287-289.
- 59) Kim, Y.-P.; Tomoda, H.; Iizima, K.; Fukuda, T.; Matsumoto, A.; Takahashi, Y.; Omura, S.; *J. Antibiot.* **2003**, *56*, 448-453.

謝辞

本研究を行うにあたり、直接の御指導を賜りました慶應義塾大学理工学部 西山繁 教授に深く感謝いたします。

本研究を行うにあたり、有益な御助言を頂きました慶應義塾大学理工学部 只野金一 教授、慶應義塾大学理工学部 中田雅也 教授、慶應義塾大学理工学部 戸嶋一敦 教授に深く感謝いたします。

研究全般にわたり、適切な御助言を頂きました慶應義塾大学理工学部 須貝威 助教授、慶應義塾大学理工学部 小島りか 助手に深く感謝いたします。

生物活性試験を行って頂きました北里大学薬学部 供田洋 教授に深く感謝いたします。

X 線結晶構造解析を行って頂きました慶應義塾大学文学部 大場茂 教授に深く感謝いたします。

マスペクトルを測定して頂きました杉本貴謙氏に深く感謝いたします。

様々な局面におきまして叱咤激励して頂き、研究生活を実り多いものとして頂きました石川裕一 博士に深く感謝いたします。

数多くの御助言、御指導、御鞭撻を頂きました慶應義塾大学理工学部 山村庄亮 名誉教授、東北大学理学部 上田実 教授、佐田紀子 博士に深く感謝いたします。

卒業研究において御指導頂いた森一樹 博士に深く感謝いたします。

公私に渡り御世話になりました徳永隆司 博士に深く感謝いたします。

数多くの御助言を頂きました扇谷忠明 博士に深く感謝いたします。

最後に数多くの研究を共に励んでまいりました天野良治氏、土居史尚氏、小原大雅氏、飯嶋大輔氏、小鷲聡美氏、田邊貴将氏、西濱悠子氏、宇野加奈子氏、大西沙代氏、その他環境資源有機化学研究室の方々に深く感謝いたします。

2005 年 11 月