

博士論文

NGF増強活性およびBDNF活性を有する新規三環式
イソプレノイドStachybotrin類の合成研究

Regioselective Synthesis of Tricyclic Aroisoprenoid Stachybotrins
with NGF and BDNF activities

国立大学法人 横浜国立大学大学院
環境情報学院

笠 里 瑛

Riyoung Kim

横浜国立大学附属図書館



11737340

2008年3月

寄贈者：金里瑛

11737340
NGF増強活性及びBDNF活性を有する新
規三環式イソプレノイド

377.51
K1

NGF 増強活性および BDNF 活性を有する新規三環式
イソプレノイド Stachybotrin 類の合成研究

Regioselective Synthesis of Tricyclic Aroisoprenoid
Stachybotrins with NGF and BDNF activities

横浜国立大学附属図書館



11737340

学籍番号	03TA004
氏名	金 里瑛
Name	Riyoung, Kim
責任指導教員	井上 誠一
修了年月日	2006 年 3 月 25 日

目 次

第 1 章 序論	
第1節 緒言	1
第2節 炭素骨格形成反応	7
第3節 新規芳香族イソプレノイド stachybotrin 類について	14
第4節 本研究の目的	19
第 2 章 クロマン環の合成	
第1節 緒言	24
第2節 転位反応を用いたクロマン環の合成	25
第3節 まとめ	30
第 3 章 イソインドリノンの合成検討	
第1節 緒言	31
第2節 アミノメチル基の導入	34
第3節 イソインドリノンの合成	38
第4節 まとめ	39
第 4 章 三環式イソインドリノンの合成検討	
第1節 逆合成解析	40
第2節 三環式化合物の合成	41
第3節 まとめ	47

第 5 章 天然物 Stachybotrin 類の合成ルート的确立	
第1節 逆合成解析	48
第2節 クロマン誘導体の合成	50
第3節 まとめ	54
第 6 章 結論	55
第 7 章 実験項	59
参考文献	82
謝辞	87
公表論文および学会発表	88
化合物 ^1H NMR チャート	91

第1章 序論

第1節 緒言

19世紀はじめに、松の精油であるテレピン油（主成分はピネン $C_{10}H_{16}$ ）の炭素と水素の比が 5 : 8 であることから見出された。この後、多くの精油の成分がこの比率に従うことが発見され、ケクレによってこの比率に従う化合物がテルペンと名づけられた。そしてワーラッハによってこのテルペンはいずれもイソプレンを部分構造として含んでいることが提唱された。現在ではケクレの名づけたテルペンより広範囲な化合物をテルペノイド（テルペン類、もしくはイソプレノイド）と呼ばれている。下にいくつかのテルペノイド化合物を示す。これらは二つのイソプレン単位を持っていること、二つのイソプレンは head to tail で連結していること、炭素、水素以外に酸素をしばしば含んでいること、炭素は 10 個であるが、水素は 16 個とは（比が 5 : 8 とは）限らないことが明らかにされている。これらがほとんどのテルペノイドに共通する特徴である (Fig. 1)。

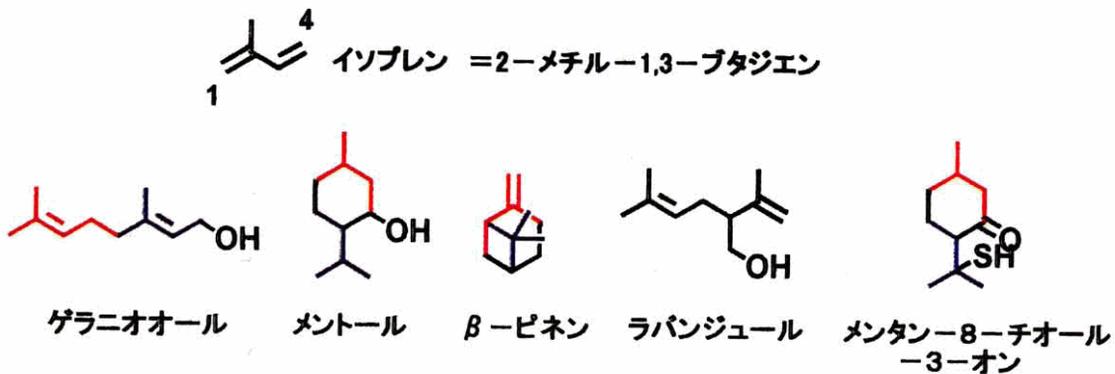


Fig. 1

しかし、例外が多くあり炭素数が足りないもの、一部のイソプレン単位が転位してくずれているもの、ラバンジュオールのようにイソプレンの単位の結合が 1-4 位間で

ないもの、硫黄や窒素原子を含んでいることなどが知られている。

また、テルペンの分類として、多くのテルペノイドはイソプレン単位を二つ持っている。このような化合物をモノテルペンと言い、また、イソプレン単位が4つのものをジテルペン、6つのものをトリテルペン、8つのものをテトラテルペン、それ以上のものをポリテルペンという (Fig. 2)。一方で、イソプレン単位を奇数個含むものがある。イソプレン単位が一つのをヘミテルペン、三つのをセスキテルペン、5つのをセスタテルペンと言われている。テルペン類の中でも、ベンゼン環やフェノールを骨格中に含むフェノール系芳香物質と呼ばれている。

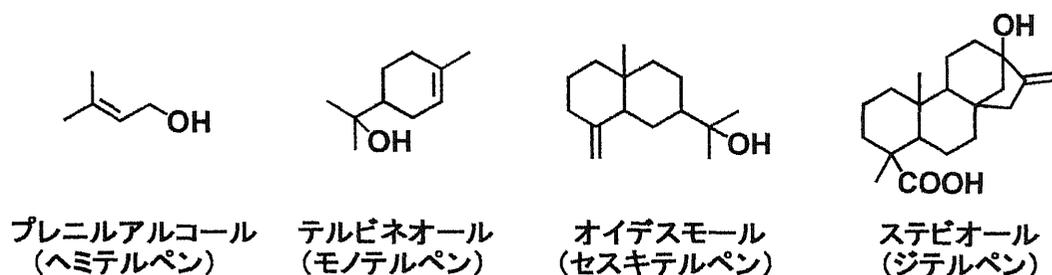
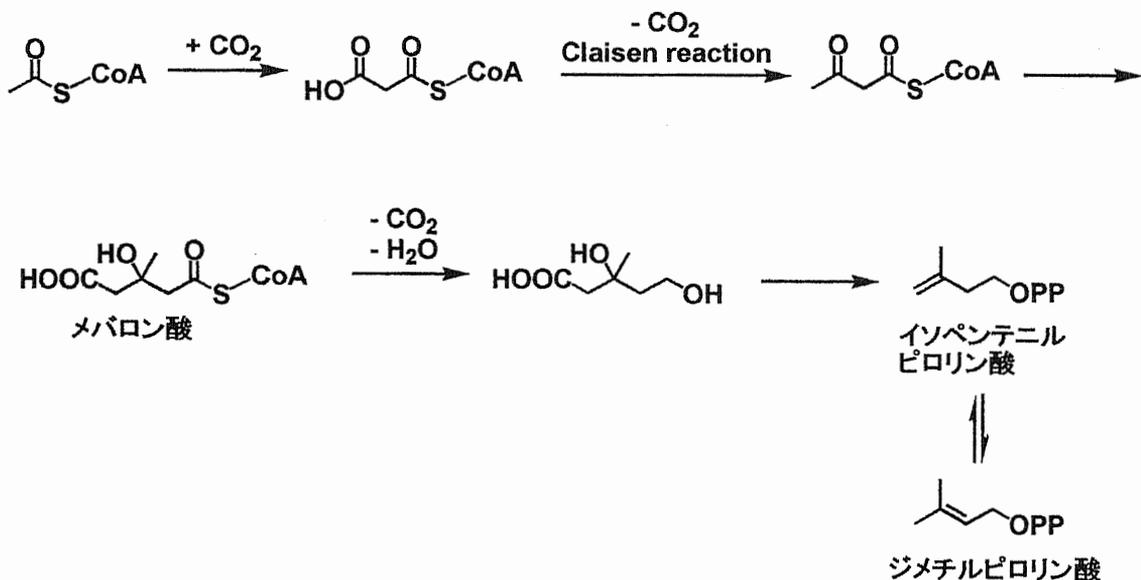


Fig. 2

テルペン化合物の生合成経路としては、メバロン酸経路やシキミ酸経路が広く知られており、前者の生合成経路ではイソプレン単位の起源が観察される (Scheme 1)。この経路はアセチル CoA が出発物質であり、マロニル CoA となって活性化され他の二分子のアセチル CoA と反応し、還元してメバロン酸が生成する。さらにこれが脱炭酸してイソペンテニルピロリン酸及びジメチルピロリン酸となり、これが次々に重合していく事により、テルペノイドの炭素骨格が形成されていく。このように生成されたテルペノイド化合物がカルボカチオン中間体を經由した酵素反応により種々のテルペン化合物が生成される。



シキミ酸経路は、フェニルプロパノイド生合成経路であり、その大部分はアミノ酸であるフェニルアラニン及びチロシンに由来している。構造を見ると、フェニルアラニンとチロシン自身も芳香環に三炭素の側鎖がついた構造でフェニルプロパノイドの一種であることが分かる。これら二つの合成経路はシキミ酸経路を経由することからシキミ酸経路と呼ばれている (Scheme 2)。

この時点で得られたフェニルアラニンは、脱アンモニア反応を起こして生成するケイヒ酸が得られ、次にそれが還元されると、シナムアルデヒドやシナミルアルコールが生成する。また、ケイヒ酸のオルト位が酸化されて生成する 2-クマル酸からはβ-酸化でサリチル酸が、シス-トランス異性化を経て環化してクマリンが生成する。チロシンがさらに酸化されて生成するとパーキンソン病の治療薬として有名なドーパが得られる。これが脱アンモニア化されると、コーヒー酸なる。これらの生合成経路ではギングロゲン (生姜の香気成分) があげられる。同じようにフェニルプロパノイドとポリケチドから生成する化合物にアントシアニンやフラボノイドといったポリフェノール類が挙げられる (Fig. 3)。

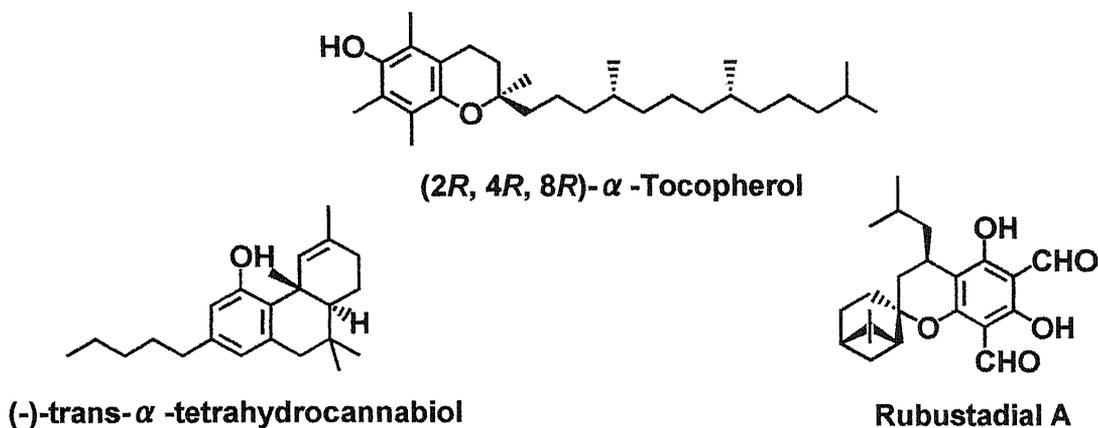


Fig. 4

次に「新薬の開発」の中で、全合成の位置づけについて述べたい。

「医薬」は我々の生活に古くから根付いており、病気や怪我の治療に役立ってきた。かつて我々は薬草と呼ばれる植物を生薬として利用してきたが、科学技術の発展に伴い、薬の薬効成分が明らかにされると同時に、天然からそれらを抽出するばかりでなく、人工的にそれらを合成し、現代医薬へと発展させた。さらに、このような医薬の発達には天然物化学を有機化学の一分野として成立させた。当初の天然物化学は有効成分の単離・精製や構造解析のみ焦点をあてていたが、今日、急速な科学技術の発展に基づき生体内における有効成分の作用など徐々に解明されるようになり、天然物化学は生体内機構の解明を手助けするための重要な分野となった。生体内機構を解明するために、様々な機器分析技術が駆使されているが、自然にはごく微量でしか存在しないものや、不安定なことがあるため完全な構造決定ができない場合もある。このような問題を解決するために有機合成によって可能性のある化合物を全合成し、構造を推定する。天然の材料に限られその生理活性の追求ができない時、全合成による供給が必要となる。微生物由来の抗生物質とは異なり、植物由来の抗生物質は植物の大量栽培が必ずしも可能でなく、材料の入手が困難であるためである。さらに全合成による有機合成的アプローチが構造活性相関の研究において大変効果的である。今までにない新しい構造の発見とその生理活性の解明は有機合成化学を創造性豊かなものにし、医療分野においては新しい医薬品開発をするためのデータベースとなる。そんな背景

から「薬」に直結する化合物を探すため最近では世界で多くの研究者らによって様々な新規生理活性物質の全合成が盛んに行われている。

最近では生理活性を有する化合物を合成した後、化学修飾することにより、さらに生理活性を向上する研究も多く報告されている。そのツールとしてフッ素化が近年非常に注目を浴びている¹⁾。松村らはプロスタグランジンのラクトン環にジフルオロ基を導入した7,7-ジフルオロPGI₂誘導体 (AFP-07) を合成した (Fig. 5)²⁾。

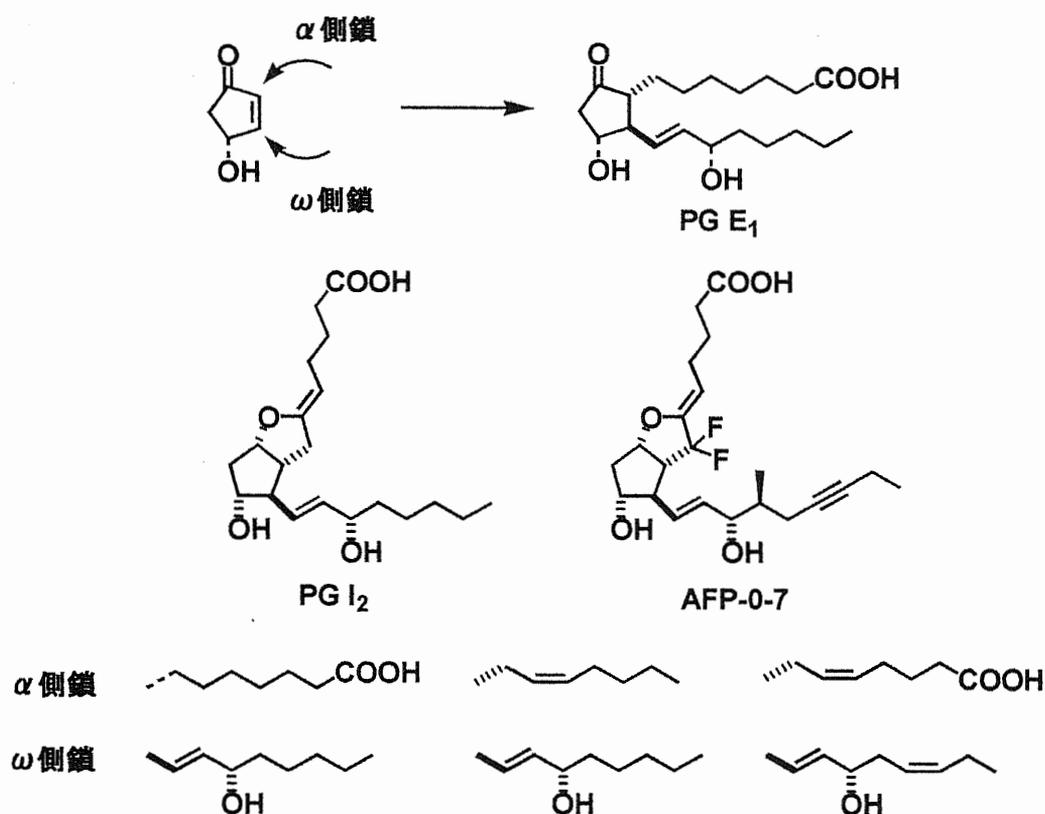


Fig. 5

プロスタグランジン (PG 類) は、いずれも C₂₀ の脂肪酸由来物質である。ほとんどの場合では炭素5員環の隣接位にトランス C₇および C₈の側鎖(α 鎖及び ω 鎖)を持つ。シクロペンタン環の酸化状況に基づき A, B, C……、側鎖の二重結合の数によって、1、2、3等と命名されている。これら PG 類は我々の体内に極微量、しかしあまねく存在して強力かつ多彩な生理活性を有すること、また、この天然物の合成研

究を通じて著名な Corey 法など様々なケミストリーが開拓され、現在なお多くの研究者の研究の対象となっている³⁾。PG 類は循環器、呼吸器、消化器、内分泌などの生体機能全般を司る局所ホルモンとして認識されるに至っており、中には PGE₁(バージャー氏病治療薬)、PGE₂(分娩促進剤、術後腸管麻痺治療薬)などが医薬品化されている。最近では、従来不活性 PG といわれた PGD₂の細胞増殖抑制効果や睡眠や発熱との関連も報告され、大きな関心が寄せられている。いずれにしても PG 類は新しい生理作用発現の鉱脈といえる化合物群であり、ここに貢献の大きかった Bergström、Samuelsson、Vane の 3 博士が 1982 年 Nobel 医学・生理学賞受賞に輝いた。

このフッ素化された化合物 AFP-07 は PGI₂誘導体の中でも最も強力で選択性の高い IP 受容体アゴニストである。また、この化合物の半減期は 90 日以上となり天然 PGI₂に比べて 1 万倍以上安定化させられた。また、*in vivo*, *in vitro* で強力な抗血小板作用を示した。AFP-07 は血流改善剤や肺高血圧治療剤としての応用が期待されている。

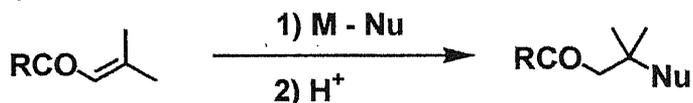
シーズとなる化合物の重要性が改めて注目されている今日、「合成」というツールは新薬の創製、広くは新規材料の開発になくてはならないものとして位置づけられている。

第2節 炭素骨格形成反応

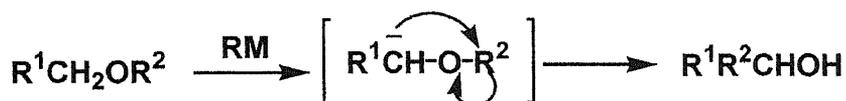
天然物に限らず、様々な新規化合物の合成を達成するためには、適切な炭素骨格形成手法を見出す事にある。先に述べたように、テルペン化合物は複雑な炭素骨格を有する化合物が多く存在することから、化合物の合成過程においてさまざまな炭素-炭素結合形成反応が開拓されてきた。現在用いられている一般的な炭素骨格形成反応においてマイケル型付加反応⁴⁾ Wittig⁵⁾ 転位反応に見られるような転位反応、Grignard 反応⁶⁾、芳香族系化合物においては、Friedel-Crafts 反応⁷⁾、Suzuki カッ

プリング反応⁸⁾などが挙げられる。キラルな化合物におけるエナンチオ選択的合成が必要であり、今までにたくさんの不斉発現触媒や配位子が開発された (Scheme 3)⁹⁾。前節で紹介したプロスタグランジンの合成では、その立体選択的合成にノーベル化学賞野依先生らの BINAL-H¹⁰⁾ など、不飽和ケトンの還元において極めて高い選択性が発揮され様々な天然物合成に応用されている。

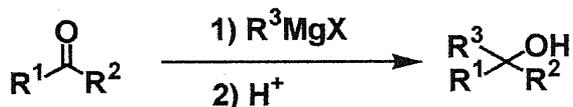
1) Michael reaction



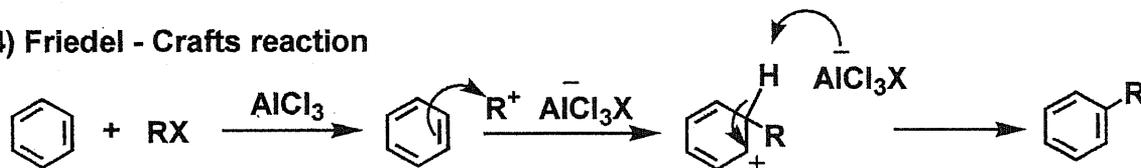
2) Wittig rearrangement



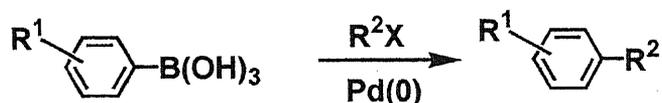
3) Grignard reaction



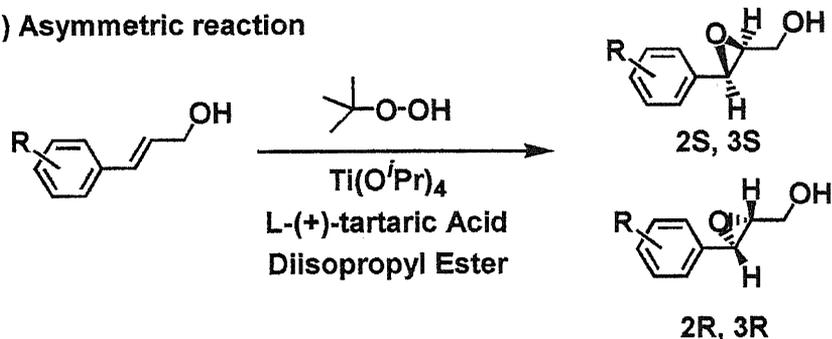
4) Friedel - Crafts reaction



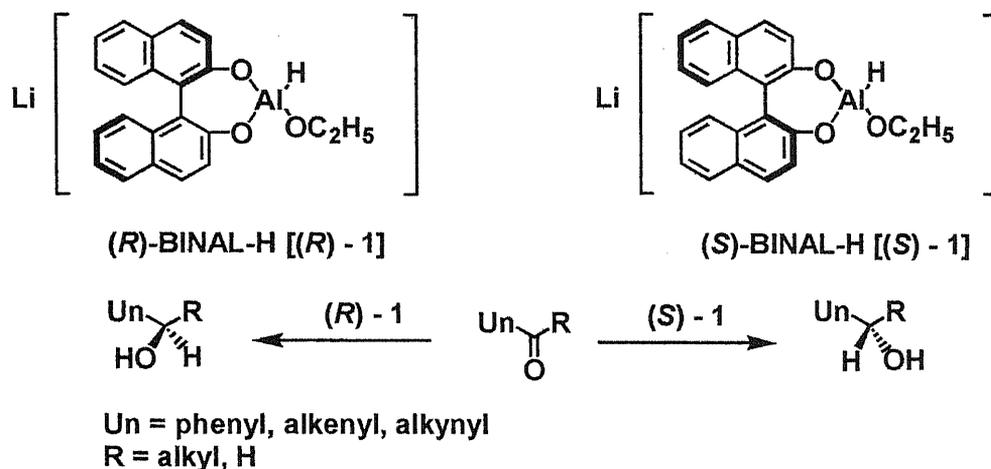
5) Suzuki Coupling Reaction



6) Asymmetric reaction

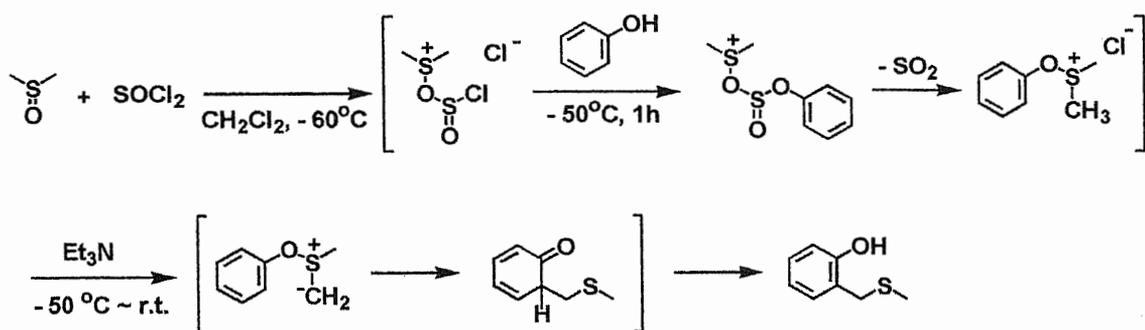


7) Enantioselective reaction



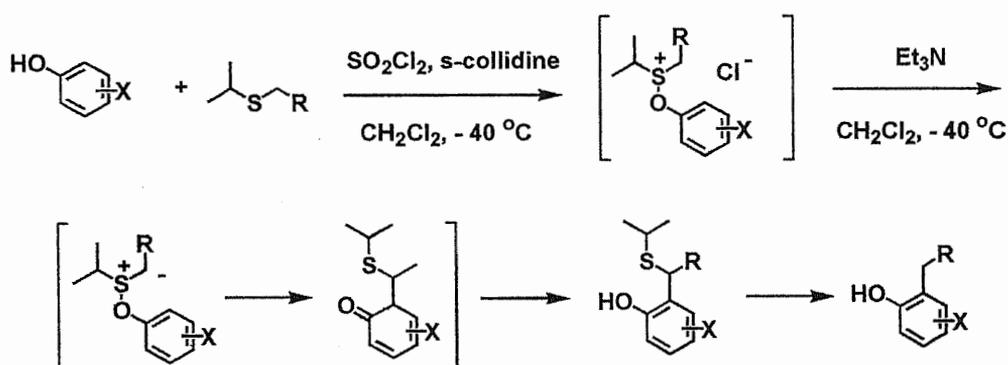
Scheme 3

当研究室では、炭素骨格形成反応として芳香族イソプレノイド化合物をターゲットに、硫黄イリドを用いた[2,3]シグマトロピー転位反応を用いて達成している¹¹⁾。芳香族系イソプレノイドはクロマン環など複素環が縮環した化合物、おもにビタミンEなどがその代表として知られている。またこの反応は、穏和な条件で多置換フェノールのオルト位に選択的にアルキル側鎖を立体保持で導入できる大変有用な方法である。1996年、Burdon、Moffattらはジメチルスルホキシド(DMSO)とフェノールの[2,3]シグマトロピー転位反応を行い、オルト選択的メチルチオメチル化反応を報告した¹²⁾。反応はN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドを活性化剤としてスルホキシドを活性化し、フェノキシスルホニウム塩を形成させる。次にこれに塩基を加えイリドとし、[2,3]シグマトロピー転位反応を起こさせオルトアルキルフェノールを得ている。これに対して当研究室では塩化チオニルをスルホキシドの活性化剤として用い、塩基としてトリエチルアミンを用いることで、オルトアルキルフェノールを得ている¹³⁾。様々なジアルキルスルホキシドを用いた場合でも反応は進行し、穏和かつ一般性のある反応であることが示された(Scheme 4)。



Scheme 4

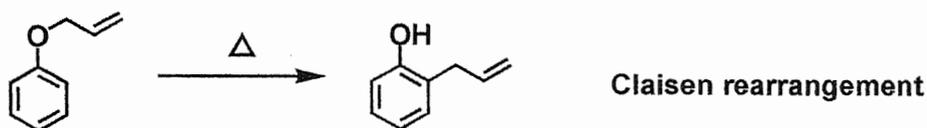
当研究室の太田らは原料としてスルフィドを用い、活性化剤として塩化スルフリルを組み合わせる系でも反応が進行することを明らかにし¹⁴⁾、非対称型スルフィドにすることでさらに効率を向上させた (Scheme 5)。



Scheme 5

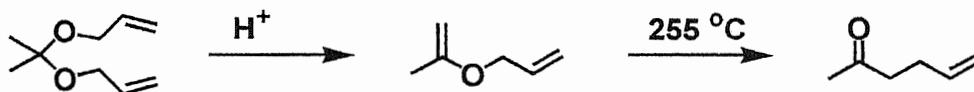
しかもこの系では、活性化剤である塩化スルフリルは原料であるフィトールとは反応しないので、はじめにスルフィドとフィトールを混合してから塩化スルフリルを滴下することにより反応を進行させることができるという利点がある。塩化メチレン中、フェノール、スルフィド、*s*-collidine を加え -50°C に冷却し、活性化剤である塩化スルフリルをゆっくり滴下させフェノキシスルホニウム塩を形成する。*s*-collidine はこの際に生じる塩化水素をトラップする役割がある。つづいて、この反応溶液をトリエチルアミンの塩化メチレン溶液に加えるとスルホニウムイリドが生成し、[2,3]シグマトロピー転位反応が起こり目的のオルトアルキルフェノールを得る。

他にも、オルトアルキルフェノールを得る合成法としては、アリロキシベンゼンの加熱による Claisen 転位反応¹⁵⁾ やアリロキシベンゼンに Lewis 酸を作用させる Fries 転位反応¹⁶⁾ が知られている (Scheme 6)。



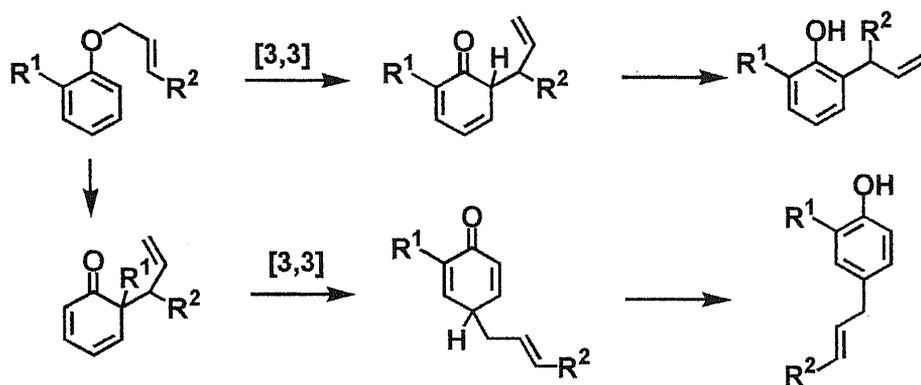
Scheme 6

Claisen 転位反応は、Ludwig Claisen によって 1912 年に、アリルビニルエーテル、または窒素や硫黄原子の導入されたアナログの熱的異性化として発表され¹⁷⁾、その後たくさんの研究者らによってアキラル、キラルな化合物について検討がされてきた¹⁸⁾。Claisen 転位反応の有用性は、官能基選択的、位置選択的、ジアステレオ選択的、エナンチオ選択的と非常に幅広いことから、合成的手法として多く用いられている¹⁹⁾。また、この転位反応の面白さは、転位反応にとどまることばかりでなく、その前駆体の合成にも注目を浴びてきた。Hurd と Pollack らは、アリルビニルエーテルの合成を以下に示すような合成法で達成し、 γ, σ -不飽和カルボニル化合物へと導いている (Scheme 7)²⁰⁾。

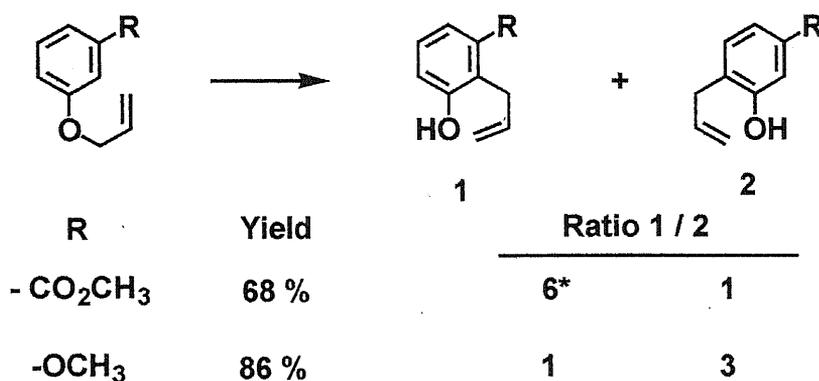


Scheme 7

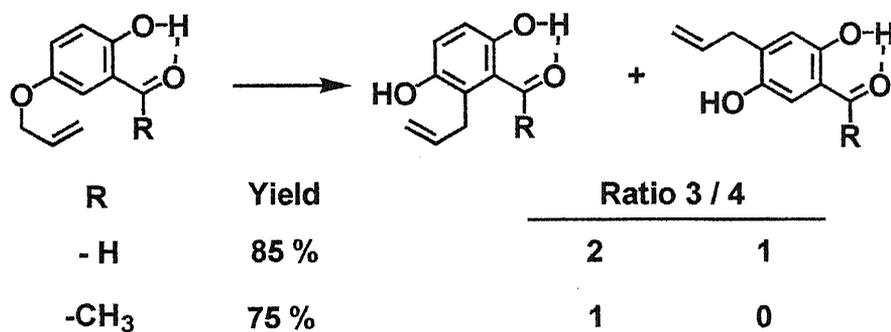
脂肪族 Claisen 転位反応は、芳香族 Claisen 転位反応へと応用され、*ortho*-Claisen 転位反応が確立された (Scheme 8)。



ortho-Claisen 転位反応は、その位置選択性と、我々が目標とするようなイソプレノイド側鎖を導入するにあたって、*E/Z*の選択性が問題となる。位置選択性については、Fischer らがフラボノイド類を合成する際、プレニル基を導入するための手段として、位置選択性の検討を報告している (Scheme 9) ²¹⁾。



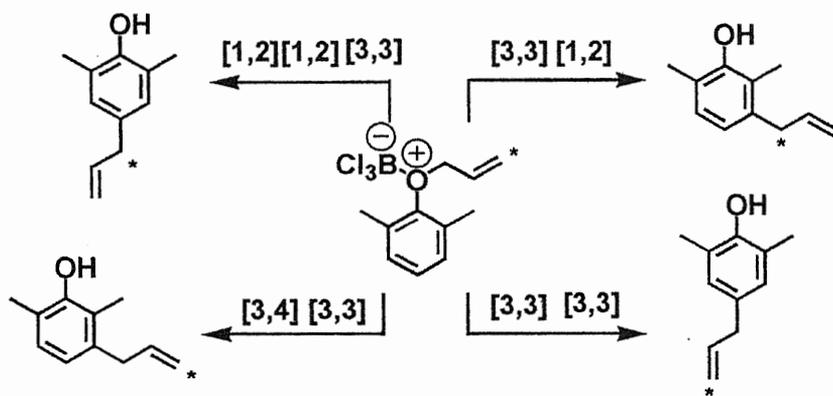
* A mixture of (2) and methyl 2,3-dihydrobenzofuran-4-carboxylate.



Scheme 9

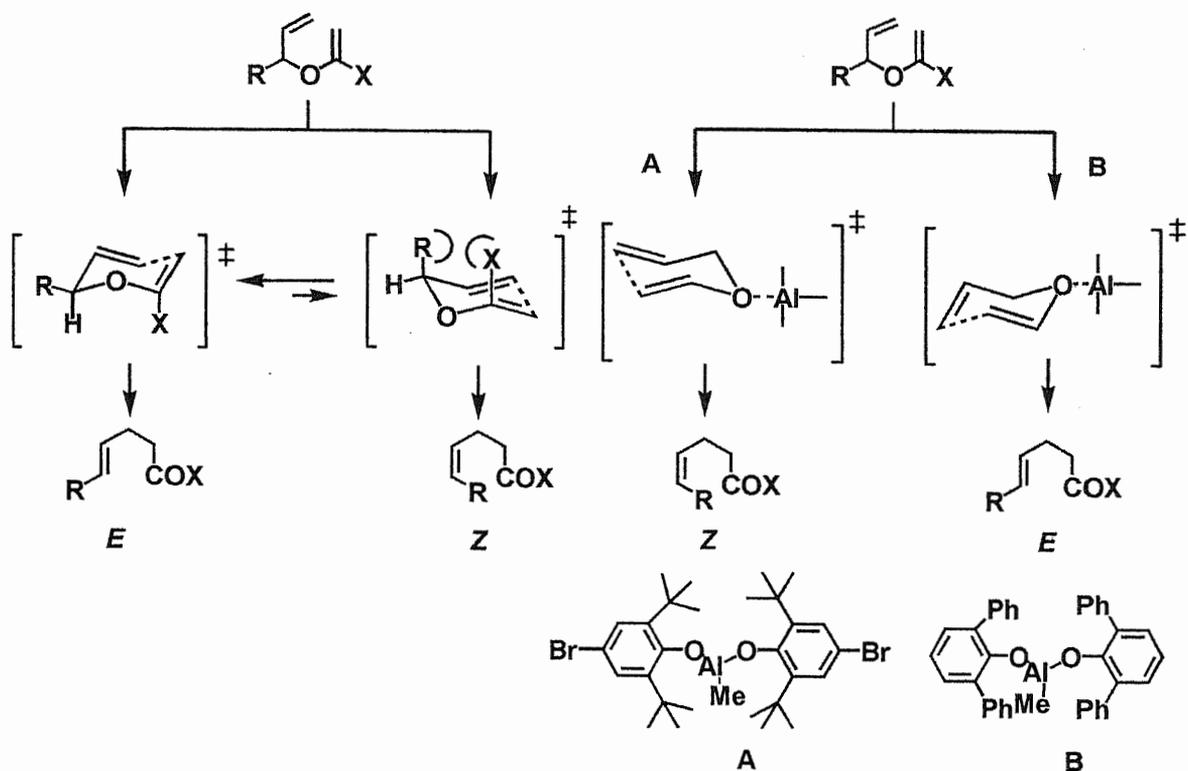
置換基の mesomeric 効果により、Claisen 転位反応の位置選択性が変化する。メタ位に電子供与基がベンゼン環にあるとき、置換基に対してパラ位に反応が進行しやすい。また、その反対に、電子吸引基がある場合置換基に対してオルト位に反応が優先的に進行する。また、アルデヒド基を有する場合は、分子内でカルボニル基が強く水素結合をなし、ナフタレン様遷移状態をとるために単一の生成物として得られていることが観察される。

また、近年ルイス酸、特にボランを用いた *ortho*-Claisen 転位反応の検討が報告されている (Scheme 10)。しかし、ルイス酸添加による異性化や、[3,3]シグマトロピー転位反応に続く [1,2], [3,4], [3,3]シグマトロピー転位反応が副反応として起こることが問題とされている²²⁾。



Scheme 10

熱的条件による Claisen 転位反応による *E/Z* 選択性は [3,3] シグマトロピー転位反応の六員環遷移状態より考察できる。下記に示す R 基がエカトリアルに配座している場合熱力学的エネルギーの低い状態を通るために *E* アルケンを与え、アキシヤルに位置するときに *Z* オレフィンが得られることが知られているが、熱的な Claisen 転位反応で *Z* 体を得ることは一般的に難しい。そのため、ジアステレオ選択的に二重結合を合成することを目的とし、嵩高いルイス酸特にアルミニウムイを用いた Claisen 転位反応が検討されてきた (Scheme 11)²³⁾。



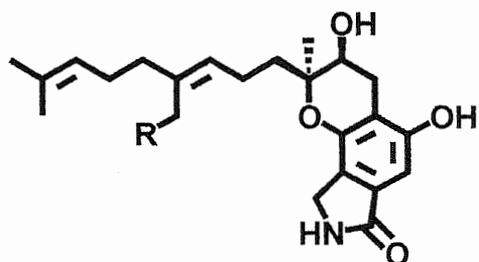
我々が目的とする芳香族イソプレノイド化合物 Stachybotrin 類や特にベンゼン環(フェノール) をコアとする多環式化合物を合成するにあたって、適切な炭素骨格系正反応の選択及びデザインは非常に重要な問題となる。

本研究の目的である Stachybotrin 類を合成するにあたり、硫黄イリドの [2,3] シグマトロピー転位反応や Claisen 転位反応は有用な炭素骨格形成法であることが示唆される。

第3節 新規芳香族イソプレノイド Stachybotrin 類について

Stachybotrin 類 (Fig. 6) は、近年単離構造決定された新規生理活性物質である。Stachybotrin A, B²⁴⁾ は1992年、X. Xu よりアメリカのフロリダ州の Brackish water から採取された *Stachybotrys* (CS-710-1) 属の二次代謝物から単離された。Stachybotrin Aは2400 Lの培養ろ液から400 mgの残渣を抽出し31.2 mgの天然物

が単離された。Stachybotrin Bはその残渣から 15.4 mg の天然物が単離された。その活性は枯草菌、糞生菌などに対して阻害活性を示し、わずかながら抗腫瘍活性を示すことが明らかとされている。Stachybotrin C²⁵⁾は、1993年に大正製薬の折居らによって、埼玉県大宮市吉野町の落ち葉から採取された菌株 *Stachybotrys parvispora* F-4708 から単離された。

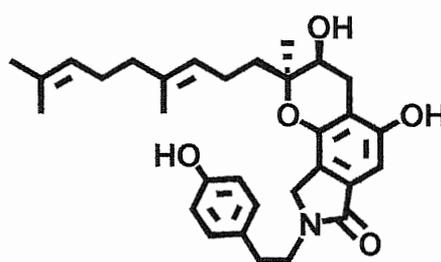


Stachybotrin A : R = OH

B : R = H

Stachybotris sp. (CS-710-1)

抗枯草菌 (ATCC6051) 活性
糞生菌 (*Sordaria fimicola*) 発育阻害活性



Stachybotrin C

Stachybotrys parvispora F4708

BDNF 因子様活性
NGF 因子様活性

Fig. 6

Stachybotrin C は 6 L の培養ろ液から 9.2 mg の天然物が単離されることが報告されている。この化合物は強い NGF 作用を示すほか、脳皮質の一次培養を用いたモデルでは、無酸素条件下 *in vitro* において保護活性を示す初めての例である。折居らは NGF 作用増強を、PC12 細胞を用いて評価している。PC12 細胞は NGF に反応して神経突起の伸長や神経伝達物質の生合成に関する酵素活性の上昇などを示し、神経様細胞へと分化する。この性質を利用し、Stachybotrin 培養細胞へ NGF 作用増強作用を調べた。10 % 牛胎児血清、5 % 馬血清、50 ユニット/ml ペニシリン 50 μ g/ml スプレプトマイシンを含有するダルベッコ改変イーグル培地 (Gibco 社製、高グルコース含有) に 2×10^4 細胞/ml をまき、48 時間培養した後、PC12 細胞の神経突起の伸長を観察した。形態変化のない細胞を 0 点、突起の伸長を伴わず形態変化を起こした細

胞を1点、細胞体の直径以内の突起を持つ細胞を2点、細胞体の直径以上の突起を持つ細胞を3点として、100細胞の合計点を突起伸長活性とした。その結果、3 $\mu\text{g/ml}$ では61点、10 $\mu\text{g/ml}$ では126点の活性を示し、対照としてNGFのみ添加した場合には37の活性が見られた。近年、脳内生理活性物質に関する研究が盛んに行われており、注目されている分野である。NGFは初めて単離された脳内生理活性物質で感覚神経及び交感神経ニューロンの標的細胞とその他のいくつかのニューロンによって分泌される。脳由来神経栄養因子活性は中枢ニューロンの生存を促進することが知られている。これらはニューロトロフィンと呼ばれておりアポトーシスを妨げニューロンの生存を保障する事により残ったシナプスが維持される。

アポトーシスとは、細胞のデフォルトモードであり、適切な栄養因子の存在がアポトーシスを防ぐ。アポトーシスは生物が生きてゆくための必然的なシステムである。神経芽細胞は分裂増殖しながら特定の位置に移動し、神経細胞に分化してゆく。そして神経突起を伸ばし、軸索となって標的となる細胞とシナプスを形成する。このようにして中枢神経系および末梢神経を構成する神経細胞間及び標的細胞との間に神経回路網が構築される。例えば、神経細胞が到達する前にその標的細胞群を取り除いておくと、そこに結合するはずの神経細胞は細胞死を起こしてしまう。逆に標的細胞群を他から移植する事によって増やしておくことと細胞死を起こす神経細胞の割合が減少することが知られている (Fig. 7)。すなわち、標的神経細胞は生存シグナルを放出しており、これが、NGF (神経成長因子) やBDNF (神経栄養因子活性) である。

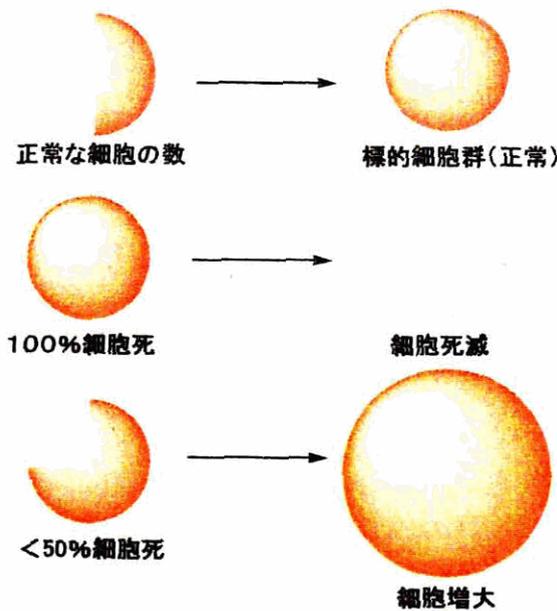


Fig. 7

ヒトの脳皮質では1日に10万個の神経細胞が死んでいる。神経細胞は再生できないので、何らかの障害で過度に死ぬと機能障害が出てくる。特に問題とされるのが、虚血、薬物、ストレス、ウイルスによって引き起こされる細胞死である。脳は全身の組織の中で、最も酸素消費量が高く、しかも多量のエネルギーを消費する場でもある。この特徴ゆえに虚血に対して弱く、神経細胞死による脳機能障害が起きやすい。虚血による神経細胞が変性して大量に死滅するため、アルツハイマー病とのアポトーシスとの関連は非常に大きい。

つまり、脳疾患は脳内の細胞情報伝達に起因している事が伺えられ、NGFは細胞間の細胞生存のシグナルとして働く、脳内生理活性物質である（その他、先述したようにニューロン分化と生存を促進する役割を持つものとして、ニューロトロフィンとして名づけられている）。ニューロトロフィン必要量は発生の変化する間に、その後の生存のためにBDNF等の栄養因子が必要とするようになる。よって、ニューロトロフィンの作用が弱まったり、作用しなくなればシナプス接合が排除され、脳内神経回路が崩壊される。アルツハイマー病といった脳疾患は、脳内神経回路（アセチルコリン作動型神経回路）の崩壊が原因とされている。

アセチルコリン性作動型神経回路 (Fig. 8) は末梢神経系において、中枢神経から抹消へ命令を送る遠心性神経である運動神経および自律神経の神経伝達物質として働いている。中枢からでた自律神経線維は途中で接合部 (シナプス) を形成し、ニューロンを替える。中枢神経においてもコリン作動性神経は広く分布している。前脳内側基底部 (マイネルト基底核及び、その近縁の細胞群) から大脳皮質、海馬などへ投射する系等があり、記憶・学習といった高度な脳機能に関与しているのでアルツハイマー病との関わりが示唆される。このような脳内疾患もまたニューロンの死によってもたらされる事が知られており、標的細胞または他の源から放出される神経栄養因子によってアポトーシスを妨げニューロンの生存を保障する事により残ったシナプスが維持される。

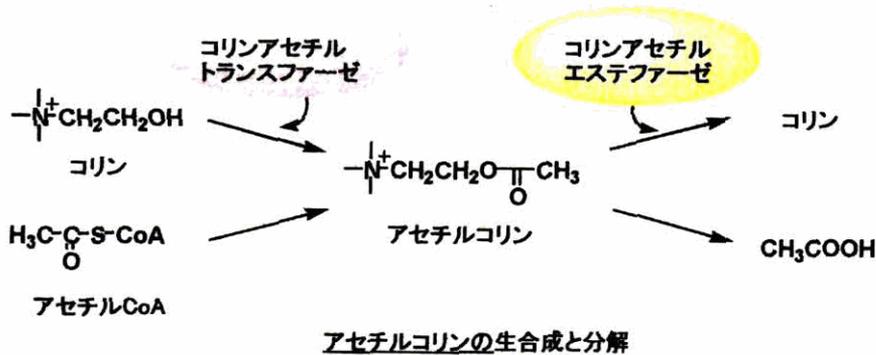


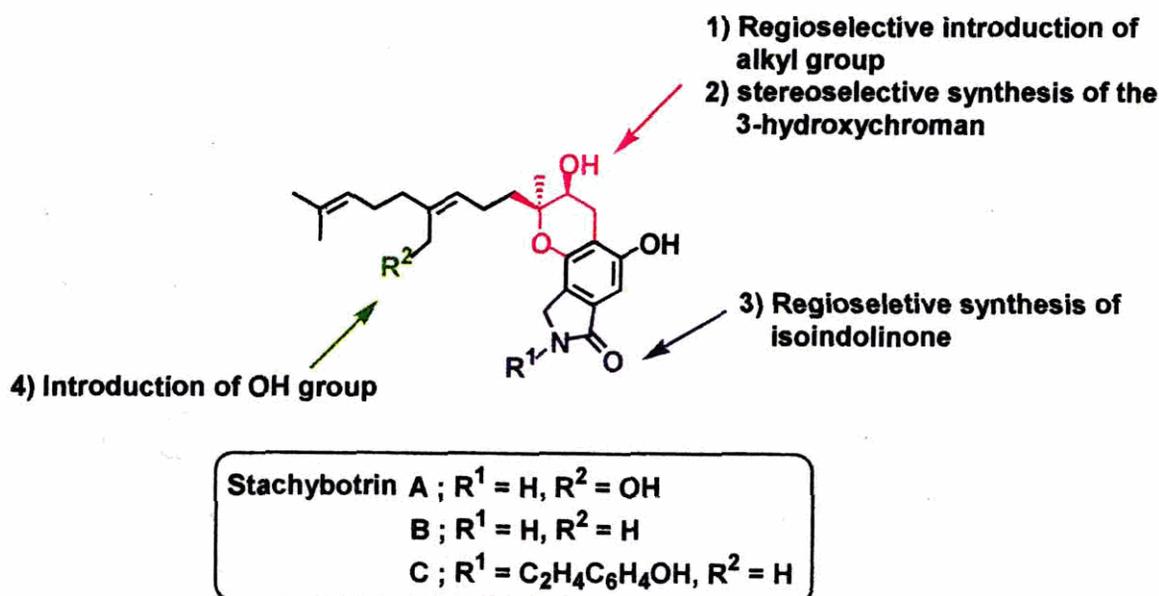
Fig. 8

このような背景から NGF 因子様活性や BDNF 因子様活性を有する化合物は脳疾患や脳情報伝達機構の解明において興味を持たれ、Stachybotrin C は将来、アルツハイマー病や虚血による低酸素性神経損傷の治療薬として期待されることが期待される。

第4節 本研究の目的

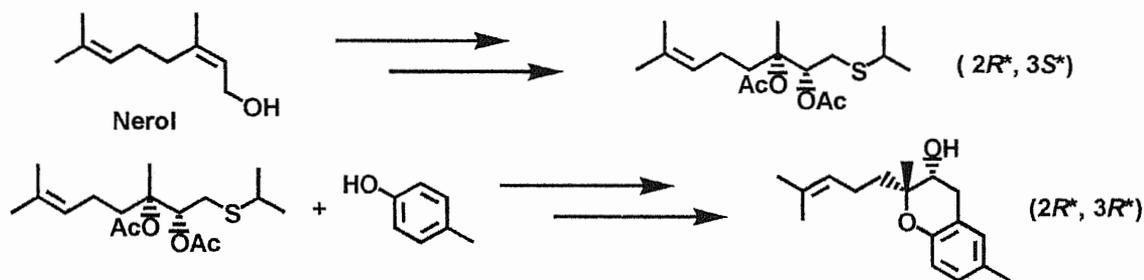
Starinchybotrin 類は構造的にも大変興味深い。Stachybotrin A, B, C の構造的特徴は、ベンゼン環にキラルなピラン環とラクタム環が縮合された三環式基本骨格を有しており、ピラン環の 2 位、3 位不斉点を有している。3 位にはヒドロキシル基が有しており、2 位には 10 炭素からなるイソプレノイド側鎖を有している。また、その立体化学は相対配置が(2*S**, 3*S**)であることが報告されている。

これらを構築する上で最大の問題となるのが、ピラン環の立体選択的合成である。当研究室ではすでに天然物 NG-121 由来の(2*S**, 3*R**)の立体と Stachybotrin 由来の(2*S**, 3*S**)の立体の 3-ヒドロキシクロマンを[2,3]シグマトロピー転位反応を用いて立体選択的に合成している²⁶⁾。[2,3]シグマトロピー転位反応は立体保持でアルキル側鎖が導入できるため、つづく環化反応によって得られたクロマンの立体は転位反応によって導入されるアルキル側鎖の立体化学に反映される。

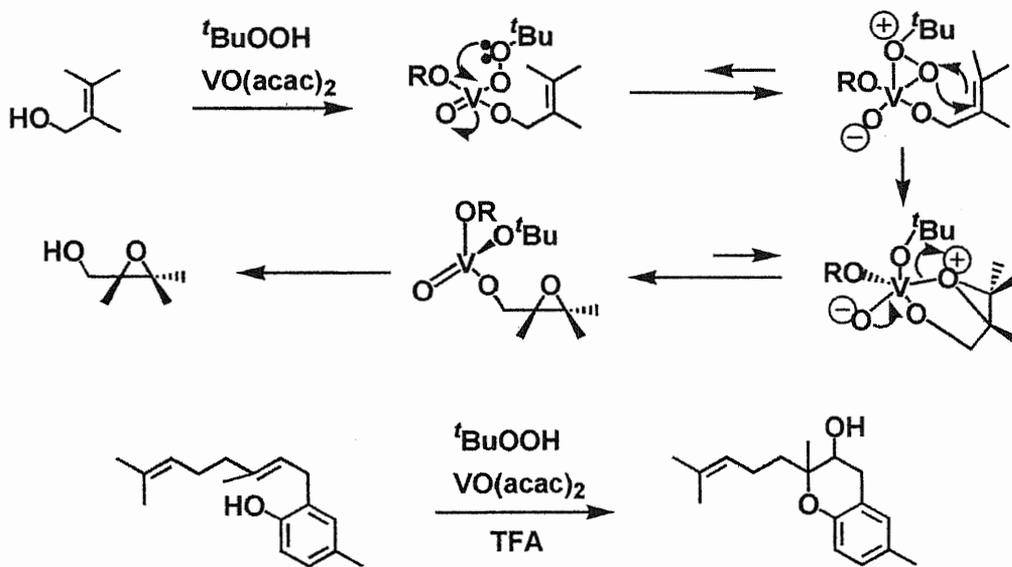


Stachybotrin 型のクロマンのモデルとして二環式の化合物をシスの立体を有するネロールを出発原料として用いる事で達成している。Sharpless 酸化により立体選択的

にエポキシドを構築し、Payne 転位を用いる事で、(2*S**, 3*R**)のスルフィドを合成し、そのスルフィドを[2,3]シグマトロピー転位反応によってフェノールのオルト位に選択的に導入した。導入されたジオールスルフィドをエポキシドへの変換、続く酸触媒による求核的環化反応によって Stachybotrin 由来の(2*S**, 3*S**)のクロマンを合成している (Scheme 12)。この合成法は Stachybotrin を合成する上で非常に有用である。



また、別法として Sharpless らによって見出されたアリルアルコールのバナジウム触媒を用いた、エポキシ化²⁷⁾が報告されており、本反応は、フェノールのアシストによるエポキシ化、続く環化反応によるジアステレオ選択的クロマン環の合成も報告されていることからクロマンを合成する手法として非常に有用であると思われる (Scheme 13)²⁸⁾。



Scheme 13

しかし、本天然物を合成する上で最も重要な課題は基本骨格である tricyclic[2,3-elisoindolin-3-one の立体選択的合成である。複素環が縮合された多環式化合物は有機合成のターゲットとして取り上げられるが、Stachybotrin 類に見られるような含酸素、含窒素複素環が縮合された化合物は非常に特異である。Stachybotrin 類が非常にチャレンジングな化合物であることが伺える。

また、Stachybotrin 類はクロマンばかりでなく、イソインドリノン骨格を有していることも注目すべき点である。ベンゼン環に縮環されたラクタムを有する天然物は種々な生理活性を有することから合成のターゲットとして挙げられている(Fig. 9)。Stausporine²⁹ はプロテインキナーゼ C の阻害作用など、強い生理活性を持つことから、医薬品のリード化合物として期待されている。

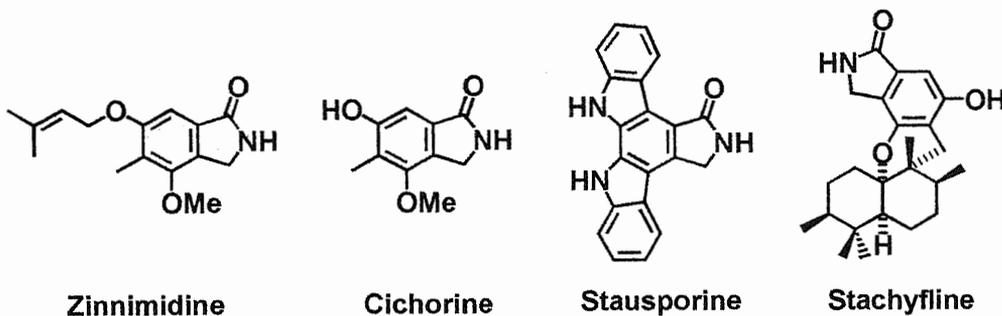
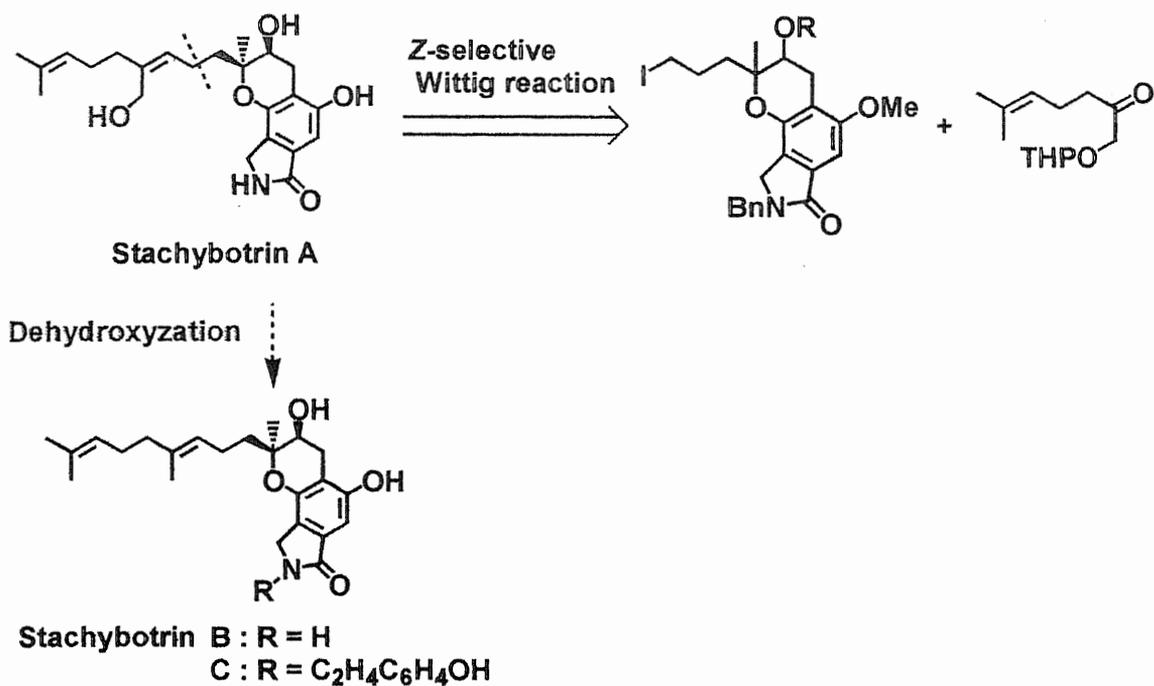


Fig. 9



Scheme 15

以上の本研究の目的をまとめると、Stachybotrin 類の合成ルートを確立する事を目標として、初めにクロマン環の位置選択的合成 (第2章)、次いでイソインドリノン骨格の位置選択的合成 (第3章)、これらの結果に基づいて Stachybotrin 類の基本骨格である tricyclic[2,3-*e*]isoindolin-3-one の合成 (第4章)、以上を総合して天然物の合成ルートの確立 (第5章) を目的とした。

第2章 クロマン環の合成

第1節 緒言

クロマンとはベンゼン環とピラン環が縮合した化合物のことであり、自然界に多く存在し様々な生理活性を有している。有機合成上、多くの研究者らがクロマン化合物の合成に取り組み、特にクロマン類に多く見られる四級不斉中心の構築や長鎖炭素鎖の導入が問題となっている (Fig. 10)。

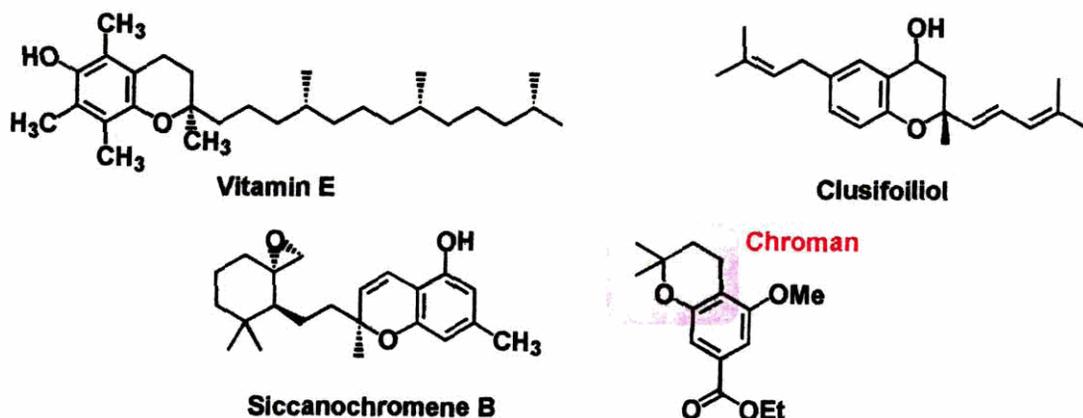


Fig. 10

過去の報告例では、3級アルコールとフェノールの環化反応やアリルエーテルの酸による環化反応、アルキルフェノールの環化反応等が合成法として知られている (Fig. 11) 31)。

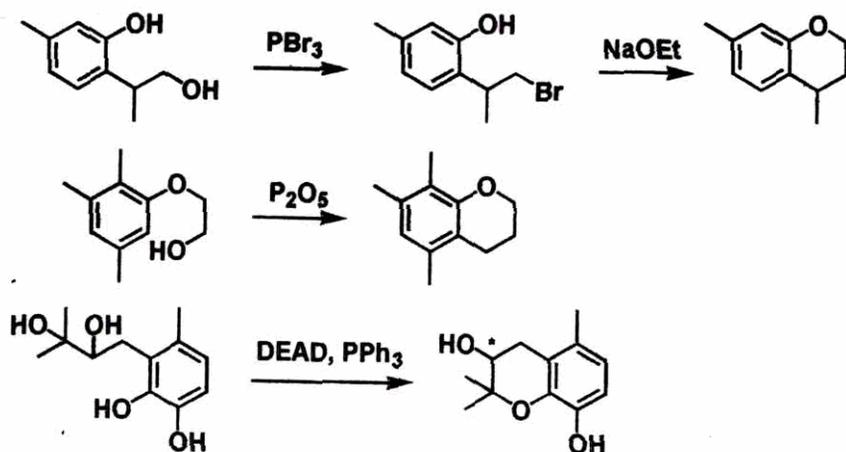


Fig. 11

近年、トロストらはクロマン類の共通中間体としてビニル基を有するコア構造を合成

している。その手法は、不斉触媒を用いた分子内不斉環化反応によって達成しており、非常に有用である³²⁾。

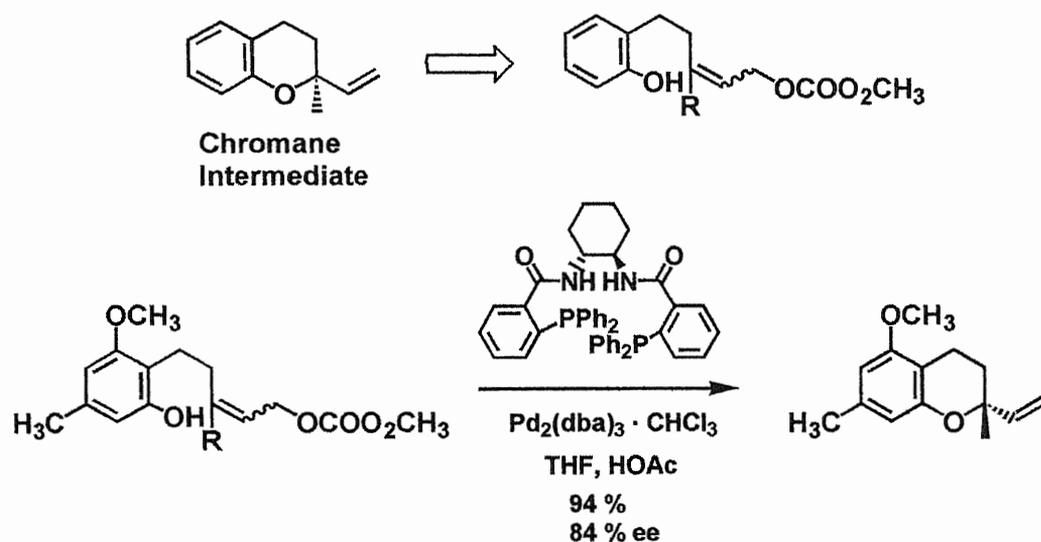


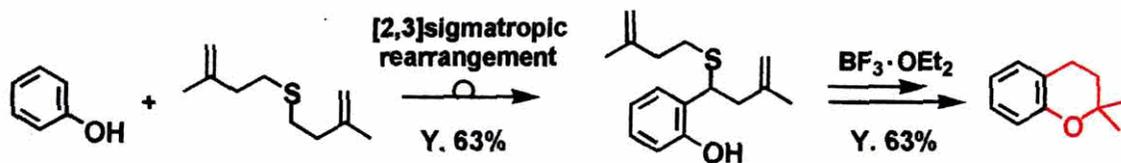
Fig. 11

我々が目的とするクロマンはトロストラの合成した比較的シンプルなクロマンに比べ、3位にヒドロキシル基、2位にイソプレノイド側鎖を有しているためさらにチャレンジングである。このクロマンを合成するには、多置換ベンゼンに対する位置選択的導入と立体選択的環化反応を克服する必要がある。まず、位置選択的にクロマンを合成する事を目的として検討を行った。

第2節 転位反応を用いたクロマン環の合成

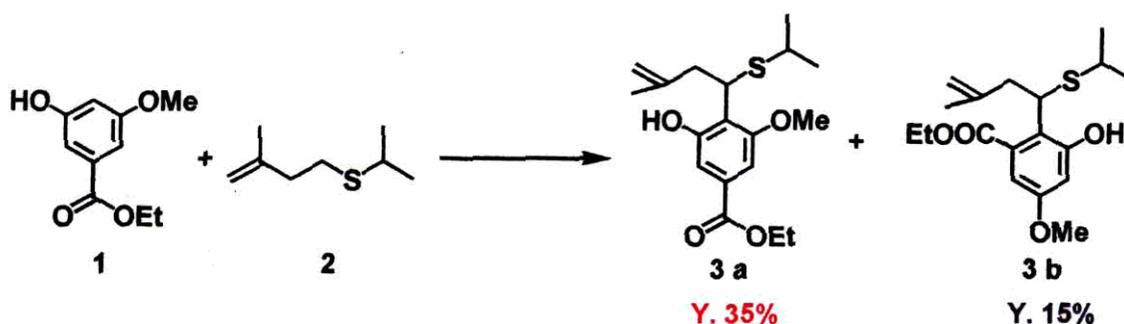
[2,3]シグマトロピー転位反応は、フェノールのオルト位にアルキル側鎖が導入できることから、確実に望む位置でクロマン環を構築することができる。下図に示したように、不飽和アルキル側鎖をフェノールのオルト位に選択的に導入後、Raney Ni に

よるスルフィドの脱硫、ルイス酸 ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) を用いた分子内環化反応を経てクロマン環が構築される (Scheme 16)³³。そこで[2,3]シグマトロピー転位反応を用いてフェノールのオルト位に導入する事について検討を行った。



Scheme 16

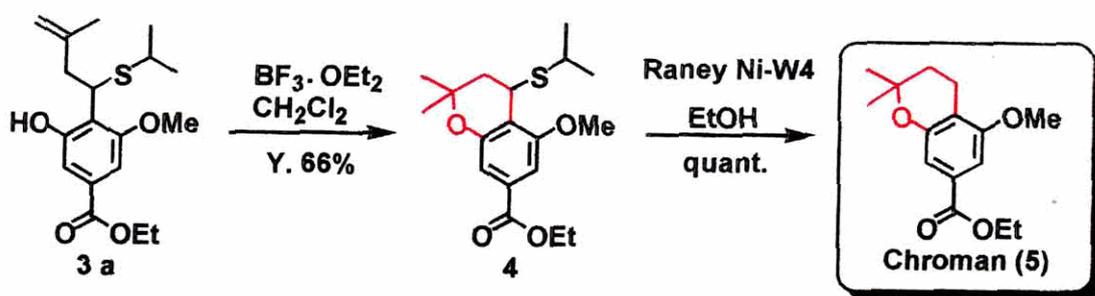
3,5-ジヒドロキシ安息香酸エチルエステル体を基質として用い、イソペンテニルスルフィドを用いて[2,3]シグマトロピー転位反応の位置選択性について検討した (Scheme 17)。



1) SO_2Cl_2 , *s*-collidine, CH_2Cl_2 , -50°C , 2) Et_3N , *c*-Hexane, 0°C

Scheme 17

その結果、望む位置にイソペンテニルスルフィドが導入された化合物が 35% で得られ、位置異性体を収率 15% で得られた。目的の位置でアルキル化が進行したものの、十分な収量は得られなかった。得られたアルキルフェノールについて環化反応を行った。塩化メチレン中 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を加えたところ、環化反応が進行しクロマン環が形成された。つづいて、スルフィドを Raney Ni W4 によって除去し、目的物を合成した (Scheme 18)。



Scheme 18

[2,3]シグマトロピー転位反応の位置選択性と反応性を当研究室の早川、岩崎らは、多置換フェノールを用いて種々検討を行っている³⁴⁾。それらの結果は電子論では考察できていない(Table 1)。

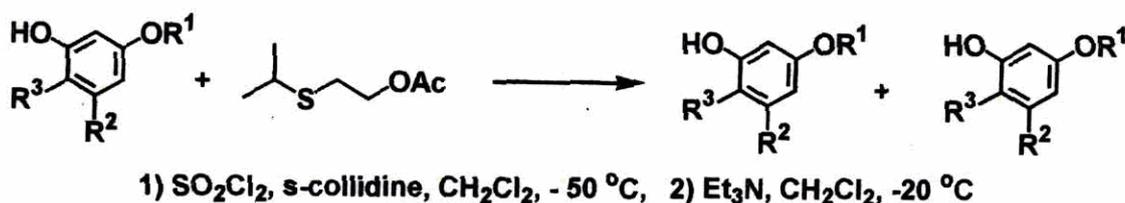
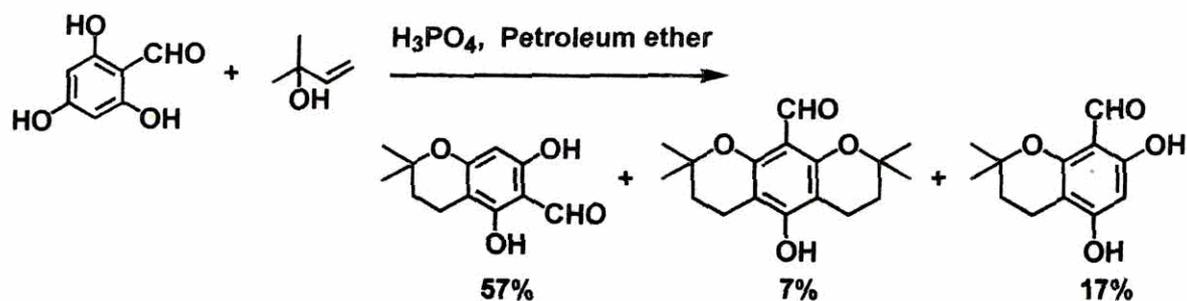


Table 1

entry	R1	R2	R3	Yield (%)	
1	Ac	H	H	45	24
2	Me	H	H	0	0
3	Ac	H	CHO	20	—
4	Me	H	CHO	0	0
5	Ac	H	CH_2OTBS	29	—
6	Ac	H	CH_2OMe	32	—
7	Ac	COOEt	H	17	5
8	Me	COOEt	H	30	14

そこで転位反応の反応性はスルフォニウム塩の生成によるものではなく、転位反応によるものとして新たに考察を行うことにした。[2,3]シグマトロピー転位反応の前駆体であるスルホキシニウム塩の安定構造について、計算化学を用いて構造の最適化を行うと、スルフィドのイソプロピルチオ基とメタ位にあるメトキシ基立体的な影響が観察できる。それにより、1,3,5-置換形式における[2,3]シグマトロピー転位反応は収率が低いと考えられる。



Scheme 19

次に、別のクロマン環合成法を用いてアルキル基の導入のもしくは環形成反応の位置選択性を確認するため、酸触媒を用いたクロマン合成法を検討した。V. K. Ahluwalia らの合成法を参考にクロマン環の合成について検討した (Scheme 19)³⁵⁾。

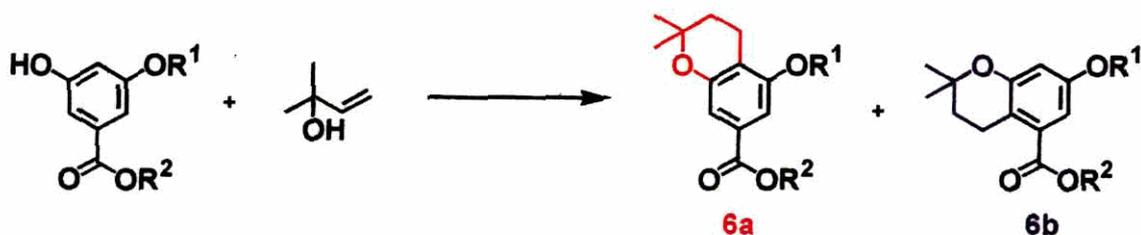
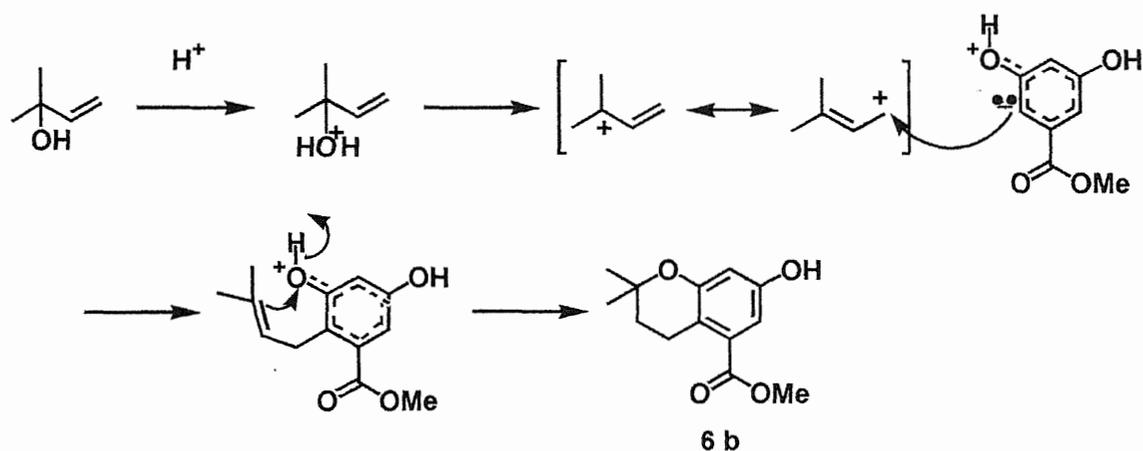


Table 2

Entry	R ¹	R ²	Reagent	Solvent	Temp. (°C)	Yield (%)	
						6a	6b
1	Bn	Et	HCOOH	EtOH	reflux	0	30
2	H	Me	HCOOH	EtOH	reflux	0	0
3	H	Me	H ₃ PO ₄	<i>n</i> -Hexane	40	0	30
4	Bn	Br	H ₃ PO ₄	<i>n</i> -Hexane	40	0	0

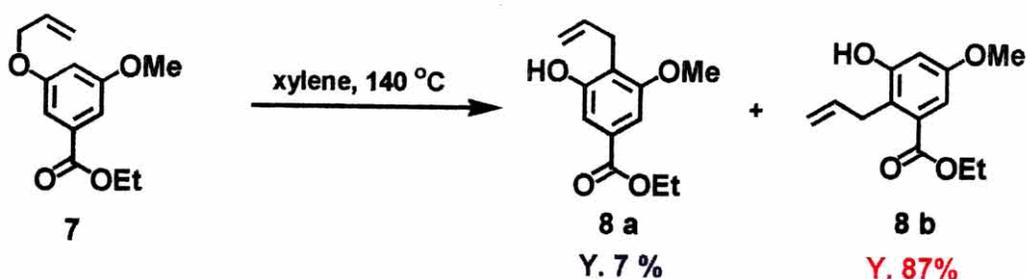
3,5-ジヒドロキシ安息香酸エチルエステルとイソプレノールを Table 2 に示した反応条件を用いて検討した。Entry 1 に示したように、片方のヒドロキシル基を保護した基質を用いて Hexane 中、ギ酸を作用させたところ、目的の反応は進行せずクロマン化合物は得られなかった。ヒドロキシル基の保護基であるメチル基の立体障害によって反応が阻害されクロマン環が形成されなかったと考え、次に Entry 2 に示したようにヒドロキシル基を保護しないもので検討を行った。反応は進行し、クロマン化合

物は得られたが NOE 測定の結果、ベンゼン環の 2 位にクロマンが形成されていることがわかった。よって、反応条件を変えて再度検討を行った。エタノール中、リン酸を加え還流させたが、結果は先と同様に **6a** 得られた。ベンゼン環の 4 位にクロマン環を構築するために、ハロゲンを置換させた Entry 4 のような基質を用いて検討を行ったが、反応系は複雑になり目的物は確認されなかった。一連の検討より目的の位置でクロマン環が得られなかった理由として考えられる事は、3,5-ジヒドロキシ安息香酸エチルエステル誘導体のベンゼン環上の電子密度が影響していることが考えられる。電子密度が目的の位置よりエステル基のオルト位の方が高いために、酸触媒によってカチオン化されたイソプレノールがエステル基のオルト位の方に選択的に付加され、位置異性体のみが生成されたと考察した (Scheme 20)。



Scheme 20

酸触媒を用いた方法では目的の位置にクロマンは得られず、次に Claisen 転位反応を用いてアルキル化の位置選択性を検討した。3,5-ジヒドロキシ安息香酸誘導体に、アリルブロミド、炭酸カリウムを用いてアリルエーテルを合成した。このエーテル体を Xylene 中 $140^{\circ}C$ で反応させ、Claisen 転位反応の位置選択性を検討した。反応は進行し、良好な収率で転位生成物を与えた。しかし、その位置選択性については望む位置にアルキル基が導入されたものは 7% と非常に収率が低く、その位置異性体を 87% で得た (Scheme 21)。



Scheme 21

このため、転位反応によるアルキル側鎖の導入つづく環化反応では、目的のクロマンを位置選択的に得ることは出来ないことが判明した。

第3節 まとめ

3,5-ジヒドロキシ安息香酸誘導体に対して、ベンゼン環の4位の位置にアルキル側鎖を導入し、つづく環化反応によってクロマン環を構築することを目的に検討した。[2,3]シグマトロピー転位反応によって望む4位の位置にアルキル側鎖を導入し環化を試みた。目的の化合物が得られたが位置異性体も同時に単離された。次に酸触媒によるクロマン環の合成を試みたが、位置異性体が選択的に得られた。アルキル化の手法として Claisen 転位反応を用いたところ、反応性は向上したが位置異性体が多く得られた。次章では、イソインドリノン骨格の位置選択的合成について述べる。

第3章 イソインドリノンの合成検討

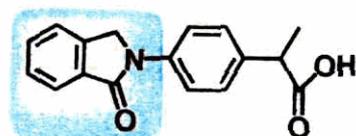
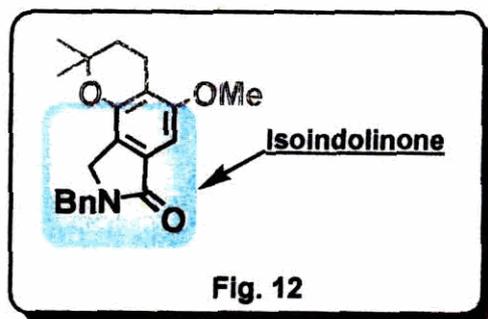
第1節 緒言

イソインドリノン骨格を有する天然物

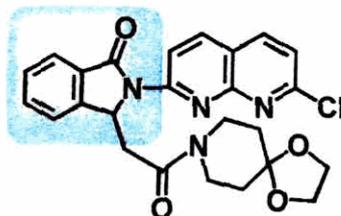
は種々の生理活性を有することから、近年、大変注目されている化合物である。

抗炎症作用を有する Indoprofen³⁶⁾ や protein kinase C 阻害活性因子を有する Staurosporine³⁰⁾、そして抗不安作用を有する DN-2327³⁷⁾等はインドリノン骨格を有す

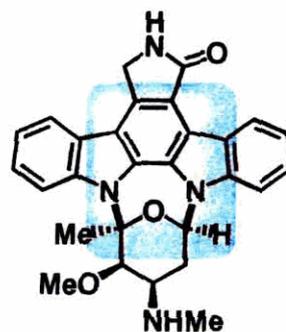
る代表的な天然物である。また、インドリノン骨格を持つ化合物は生理活性を有するばかりでなく、生化学分野で使われる蛍光発色剤や、伝導性ポリマーの前駆体としても有用な化合物であることが報告されている (Fig. 13)³⁸⁾。



Indoprofen



DN-2327



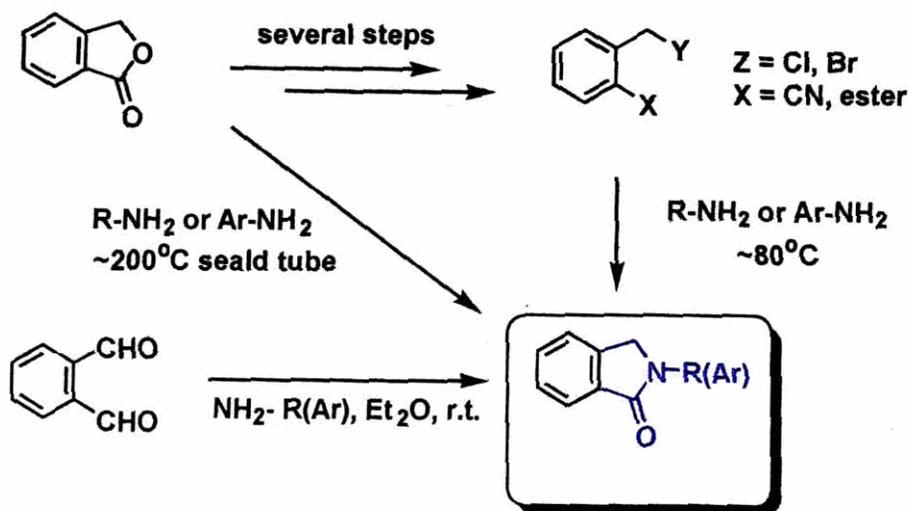
Staurosporine

Fig. 13

イソインドリノン骨格を有する化合物は興味深い性質を有しているが、官能基を有する多置換ベンゼンにおける官能基選択性、位置選択性などすべての問題をクリアし

た合成法は未だに確立されていない。イソインドリノンの合成のはじめての報告は1877年、Hessertらによるフタリドとアニリンの縮合反応である³⁹⁾。この反応はシールドチューブを用いて200°Cという大変厳しい条件下で目的のイソインドリノンを合成している。そして同様の縮合反応として、SugasawaらがZnCl₂存在下収率90%で目的物を合成している⁴⁰⁾。しかしこの反応条件も先と同様にシールドチューブで200°Cという厳しい反応条件である。これら縮合反応によるイソインドリノンの合成は、単純なイソインドリノンの合成には適応しているが、その他に官能基を有している場合は反応条件が厳しいために適していないと考えられる。

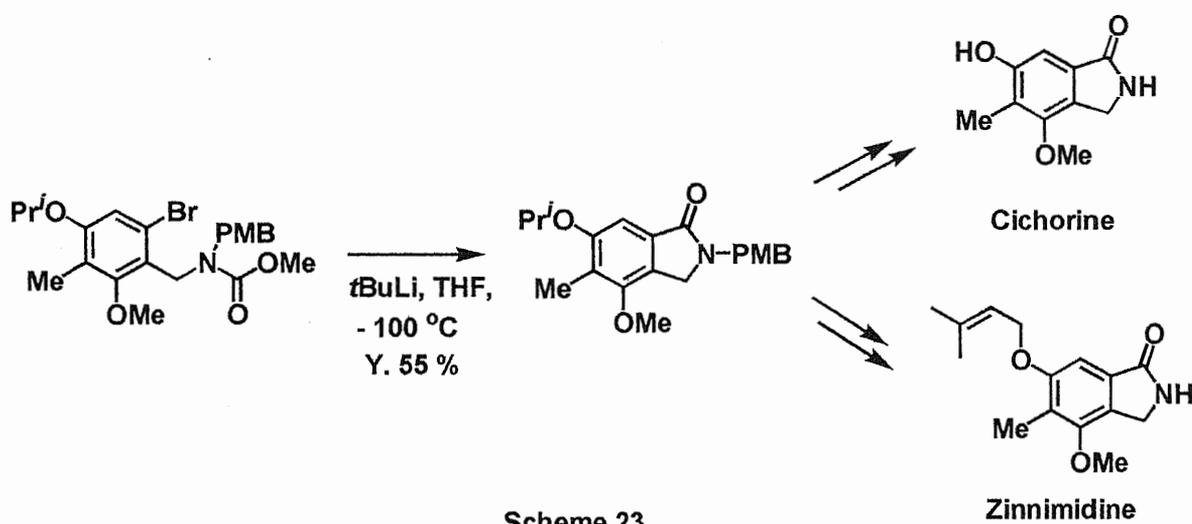
つづいてFischerらは初めて穏和な条件を用いたイソインドリノンの合成法について報告した⁴¹⁾。2-Chloromethylbenzonitrileとアニリンを塩基性条件下、約80°Cに加熱することで目的物を得ている。その後、ハロゲンとしてBrやCl、カルボン酸誘導体としてエステルやシアノ体が用いられた。この反応条件を用いる事で、イソインドリノンが収率60~80%で得られるようになったが、フタリドから2-Chloromethylbenzonitrileへ変換する際、多工程を要するのがこの反応の問題点である。また、Thieleらはとアニリン(1:1)をエーテル中、室温で反応させると目的物を得ている⁴²⁾が、置換アニリン(*o*-置換:5-20%, *m*-置換:3-58%, *p*-置換:5-57%)を用いた場合、反応性が低下してしまう。



Scheme 22

単純な骨格のイソインドリノンに対してはこれらの方法は適応できるが、いずれの反応も、ベンゼン環上の置換基に影響、また位置選択性が制御されない場合が多い。

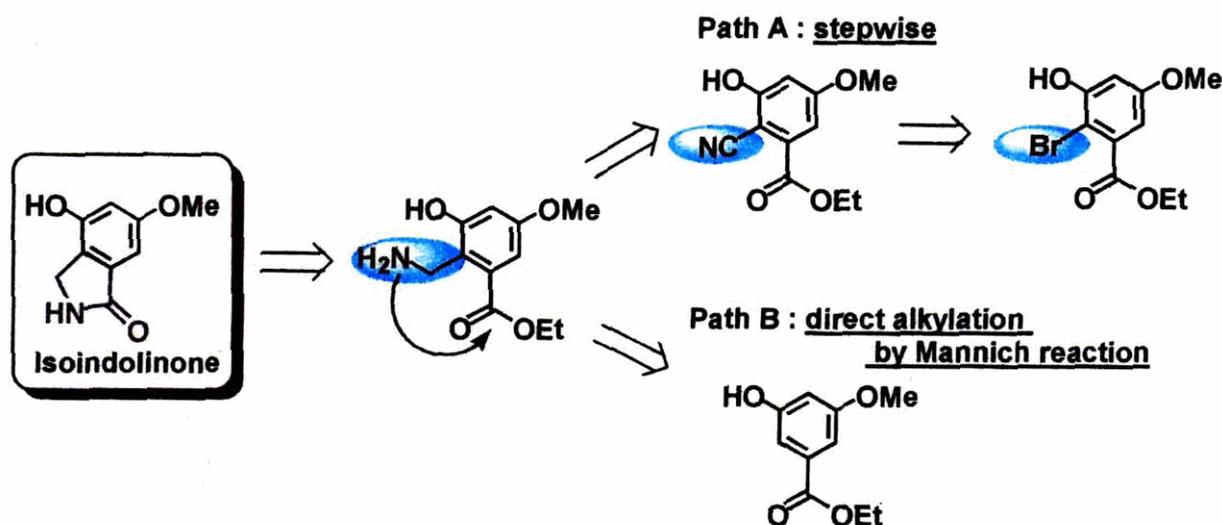
近年 A. Couture らはイソインドリノン骨格を有する2つの天然物を合成した (Scheme 23)。しかし、出発物質からイソインドリノン骨格を合成するために8段階要している⁴³⁾。鍵反応はホルミル基の導入につづく、カルバメイトの構築であり、そのカルバメイトのオルト位にブロム基を導入する事により分子内環化を経て、イソインドリノン骨格を合成している。



イソインドリノン骨格の合成に関する過去の知見によると、ベンゼン環の置換基に影響されたり、位置選択性が制御されないという問題点や合成に多段階有することが挙げられる。しかし、どの合成法にも共通して見られることは、位置選択的アミノメチルの導入である。本節では、アミノメチル基の位置選択的導入と分子内環化反応によるイソインドリノン骨格の合成を検討した。

第2節 アミノメチル基の位置選択的導入

三環式イソインドリノン合成するためにはフェノールのオルト位にイソインドリノンへ誘導可能な官能基を導入しなくてはならない。そこで以下に示したような二つの合成法について検討することにした。



Scheme 24

Path A は、フェノールのオルト位にプロモを導入し、つづいてアミノメチル基へと変換可能なシアノ基を導入し、還元することでアミノメチル基へと変換し、環化を行うことでイソインドリノン骨格を合成するルートである。ルート B はアミノメチル基を一段階で望む位置に導入し隣接するエステル基と環化反応を行うルートである。まずルート A について検討した (Table 3)。3,5-ジヒドロキシ安息香酸誘導体に対して Br_2 とジオキササンにより調製したジオキササンジブロミド⁴⁰をエーテル中 1 当量作用させ、フェノールのオルト位に位置選択的に臭素を導入した。その位置確認を NOE によって行った。また、ジオキササンジブロミドを 2 当量、3 当量作用させるとそれぞれジブロモ体、トリブロモ体を合成することができた。つづいて、得られたプロモ体に

対して CuCN(I) を無水 DMF 中に加え、還流させると前駆体であるシアノ体を収率 40% で得ることができた。

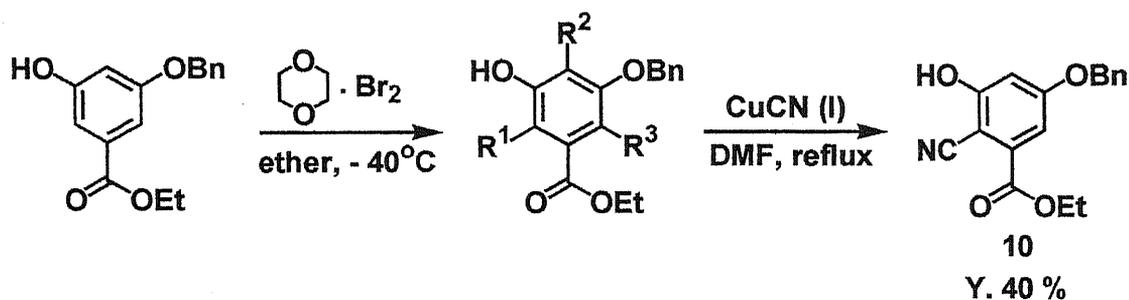


Table 3

Entry	reagent (e.q.)	product			Compd. No.	Yield (%)
		R ¹	R ²	R ³		
1	1.0	Br	H	H	9 a	58
2	2.0	Br	Br	H	9 b	78
3	3.0	Br	Br	Br	9 c	85

イソインドリノンへ導くためにはシアノ基からアミノ基へ還元する必要があるが、やはり、ジブロム体が生成してくるという問題点と収率の面で効率が低下してしまうため、つづいて Path B について検討した。アミノメチル基が位置選択的に一段階で導入できれば、イソインドリノン骨格を効率よく合成することができる事は容易に予測が可能である。芳香族 Mannich 反応はフェノールのオルト位とパラ位に優先的に反応が起こることが報告されている^{4,5)}。しかし、その位置選択性について検討した報告；特にメタ位に置換基を有した場合のフェノールに対する Mannich 反応の位置選択性についての系統的な検討に関する知見はほとんどない。そこで、3位に種々置換基を有するフェノールをモデルとして Mannich 反応の選択性を検討した (Table 4)。

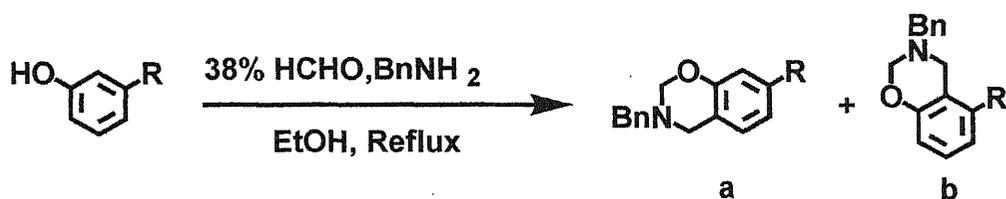


Table 4

Entry	R	Product	Yield (%)	Ratio a / b
1	t Bu	11	95	100 : 0
2	Me	12	89	100 : 0
3	OMe	13	70	4.4 : 1
4	COOEt	14	45 ^{a)}	100 : 0
5	Br	15	74	1.6 : 1

a) HCl 2mol% was added as an acid catalyst.

一級アミンであるベンジルアミンを用いると、オキサジン環が構築される⁴⁶⁾。その結果を Table 4 に示した。3 位に *t*Bu 基、Me 基を有した場合、望む位置に高収率で Mannich 反応が進行した。メトキシ基、Br といった電子供与性の官能基を有する場合、位置選択性は低下してメタ Mannich 生成物が得られた。エチルエステル基を有する場合、反応は進行せず塩酸を酸触媒として加えた場合、反応は進行しパラ Mannich 生成物を単一の生成物として得た。Mannich 反応の位置選択性を向上させるために 2 級アミンを用いて検討した。Table 4 で位置異性体を得られた基質についてジメチルアミン、ジベンジルアミンを用いて検討を行った (Table 5)。

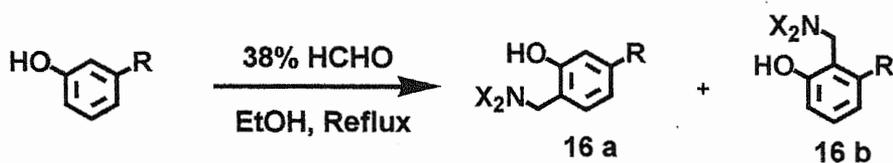


Table 5

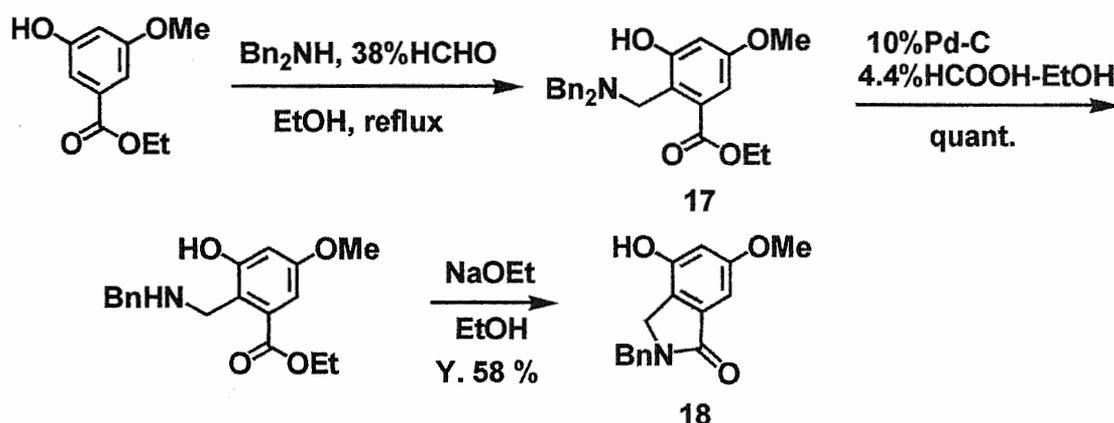
Entry	R	Amine	Temp. (°C)	Yield (%)	Ratio / a : b
1	Br	Me ₂ NH	Reflux	67	1.2 : 1
2	Br	Me ₂ NH	0	42	4 : 1
3	Br	Bn ₂ NH	0	NR	
4 ^{b)}	Br	Bn ₂ NH	Reflux	26	100 : 0
5	OMe	Bn ₂ NH	Reflux	72	100 : 0

a) HCl 2mol% was added as an acid catalyst.

ジメチルアミンを Table 4 の反応条件を用いた場合では位置選択性は変わらず、1.2 : 1 で Mannich 生成物を与えた。次に温度を下げ、選択性を向上させようと試みたところ、選択性は向上し 4.4 : 1 となった (Entry 1,2)。ジベンジルアミンを用いて還流条件下反応を行った結果、反応は進行し望む Mannich 反応生成物を位置選択的に与えた。メトキシ基を有するフェノールを用いてジベンジルアミンを用いた場合、Mannich 反応生成物を収率 72% で単一の生成物で与えた。Table 4, 5 をまとめると、位置選択性とアミンのかさ高さやベンゼン環の置換基の影響の間には顕著な相関は見られなかったものの、1,3-置換形式のフェノールではメタ置換に対してパラ位に優先的に Mannich 反応が起こる事が明らかになった。

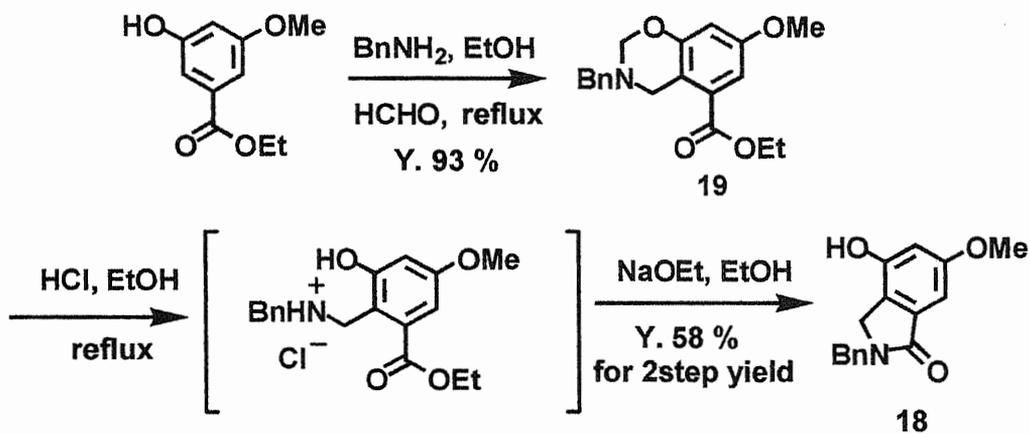
第3節 イソインドリノンの合成

Mannich 反応の位置選択性の知見をもとに 3,5-ジヒドロキシ安息香酸誘導体を用いて検討を行った。反応は基礎検討を反映するものとなり、ジベンジルアミンを作用させると、アミノメチル基が高収率で望む位置に導入された (Scheme 25)。



Scheme 25

位置選択性をメトキシ基に NOE 照射を行うことで確認した。得られたアミノメチル基は一つのベンジル基の脱保護、続く塩基の作用によってイソインドリノンへと誘導した。次にさらに収率の向上を目指してイソインドリノン骨格の合成を検討した。オキサジン環が位置選択的に収率よく構築されればより効率が向上されると考えた。二級アミンを用いた場合と同様にベンジルアミンを用いて Mannich 反応を行ったところ、望む Mannich 反応物を高収率で与えた。得られたオキサジン化合物に塩酸を作用させ開環したのち、単離することなく NaOEt を作用させることで望むイソインドリノン合成した (Scheme 26)。



Scheme 26

第4節 まとめ

イソインドリノンの合成を目的に、位置選択的アミノメチル基導入反応を鍵反応とした環化反応について検討を行った。アミノメチル化として一般的に知られている Mannich 反応を、メタ置換フェノールを用いて位置選択性を検討した。置換基に対してパラ位に優先的に反応が起こることが明らかとなった。3,5-ジヒドロキシ安息香酸誘導体を用いたところ Mannich 反応は選択的に進行しジベンジルアミノ基、オキサジン環が収率よく得られた。二つの Mannich 生成物からそれぞれイソインドリノンへと誘導することができた。

第4章 三環式イソインドリノンの合成検討

第1節 逆合成解析

三環式イソインドリノン骨格の構成要素であるクロマン環、イソインドリノンをそれぞれ位置選択的に構築することができたので、次に Stachybotrin 類のコアである三環式イソインドリノン骨格の合成を検討した。逆合成解析 (Fig. 14) として、[2,3]シグマトロピー転位反応または Claisen 転位反応、Mannich 反応によってクロマン環へと誘導



Fig. 13

可能なアルキル側鎖とアミノメチル基を導入した後に、クロマン環、イソインドリノン骨格を合成するというルート (Route A) と、イソインドリノン骨格が位置選択的に合成できたので、この知見をふまえイソインドリノンを基質としてアルキル化を行い、クロマン環を合成するルート (Route B) の二つを考案した。

二つの二環式化合物を合成する際にはもう一方のアルキル基の影響を考えなくてもよいが、三環式化合物を合成する場合両者のアルキル基の立体障害、電子的影響を考えなくてはならない。それらを背景に再度 3,5-ジヒドロキシ安息香酸誘導体に対するアルキル側鎖導入の検討、及び環化反応の検討を行い三環式化合物の合成を行った。

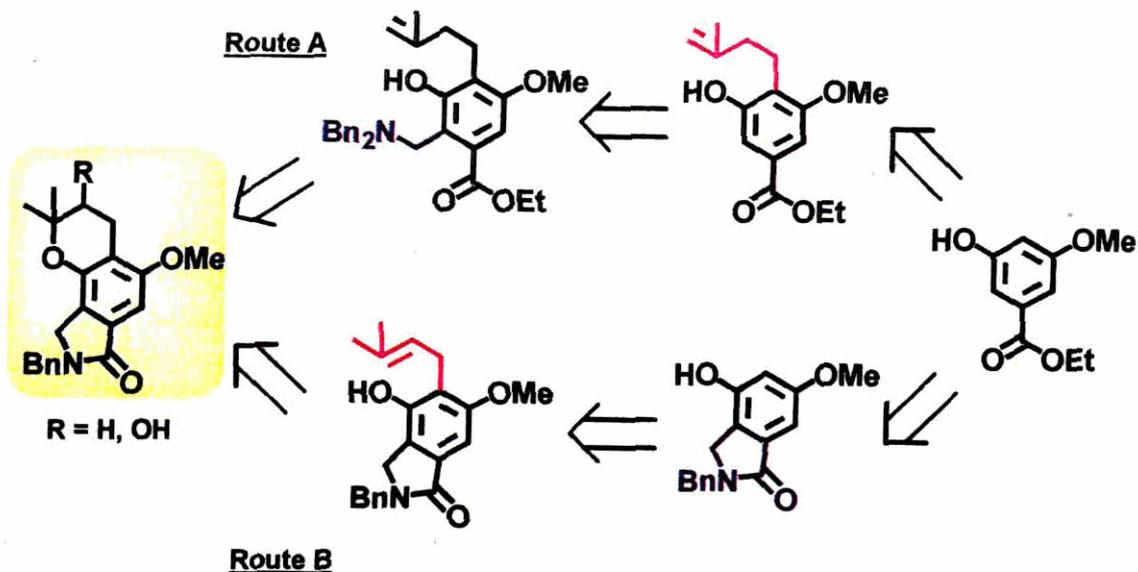
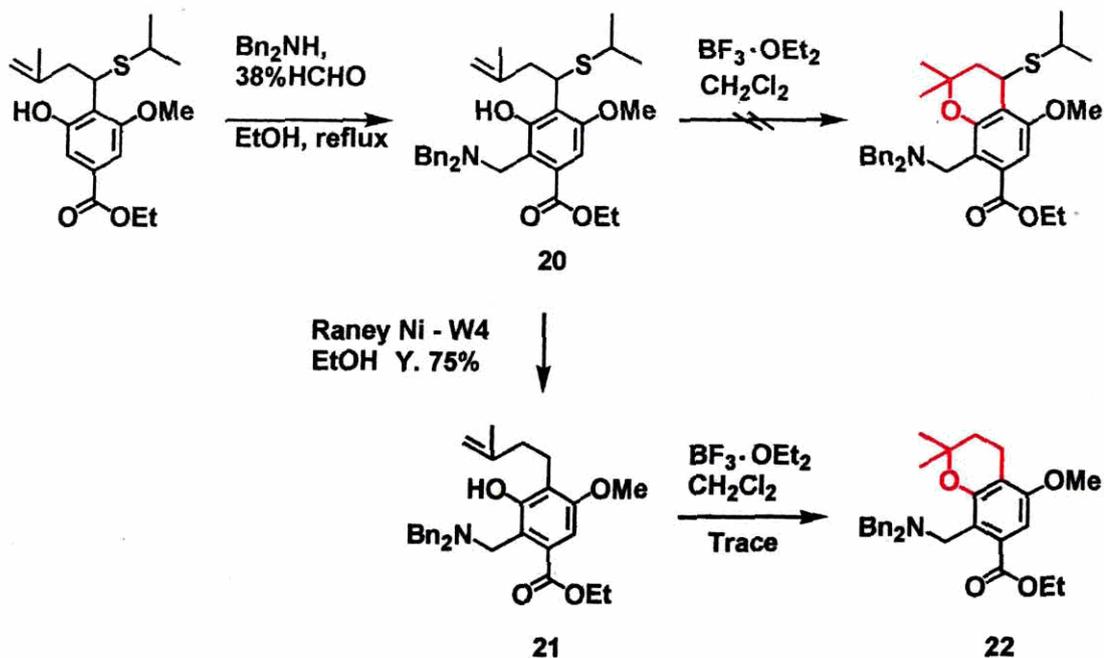


Fig. 14

第2節 三環式化合物の合成

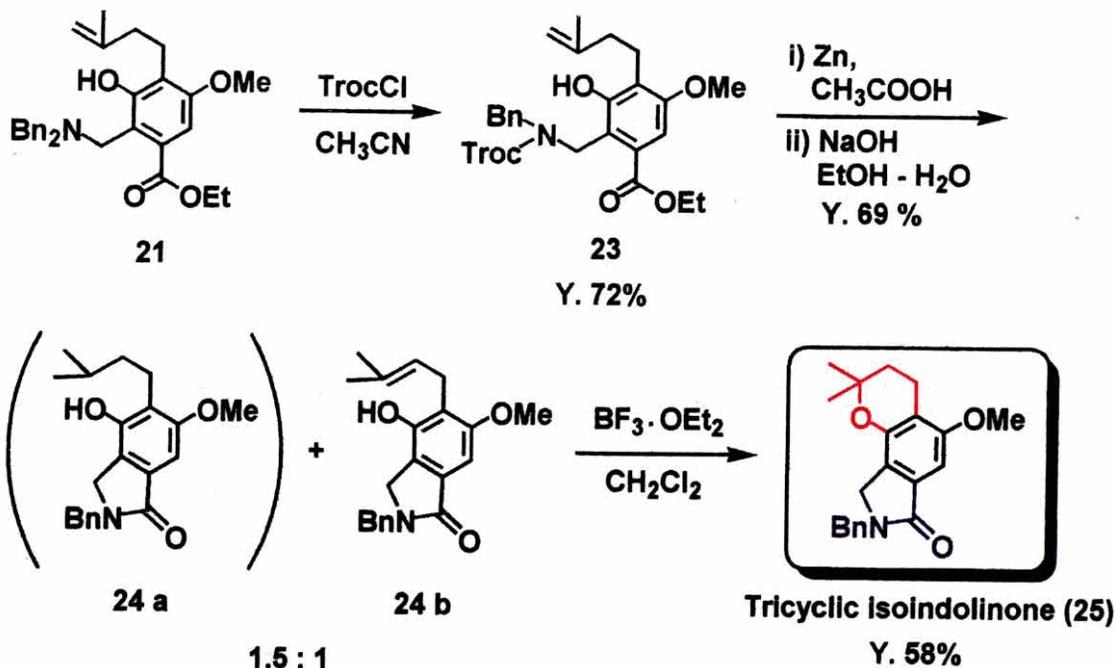
まず、Route A から検討した。[2,3]シグマトロピー転位反応を用いてイソペンテニルスルフィドを導入した4置換フェノールに対して、Mannich 反応によって望む位置にアミノメチル基を導入し、三環式化合物の環化体前駆体を構築した。環化する手順としてクロマン環を先に構築する場合と、イソインドリノン骨格を先に構築する手法が考えられる。

まずクロマン環を先に構築する事にした。アルキルフェノールに対して塩化メチレン中、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を作用させたが、望む反応は進行しなかった。その理由としてアミノメチル基を導入した事による立体障害によってフェノールのヒドロキシル基が遠ざかったためと考えられる。この事は ^1H NMR のピークがブロードに検出されていることから考察できる。立体障害を緩和させることを目的としてスルフィドを脱硫させたものに対して環化反応を行ったが、望む反応は収率よく進行しなかった。



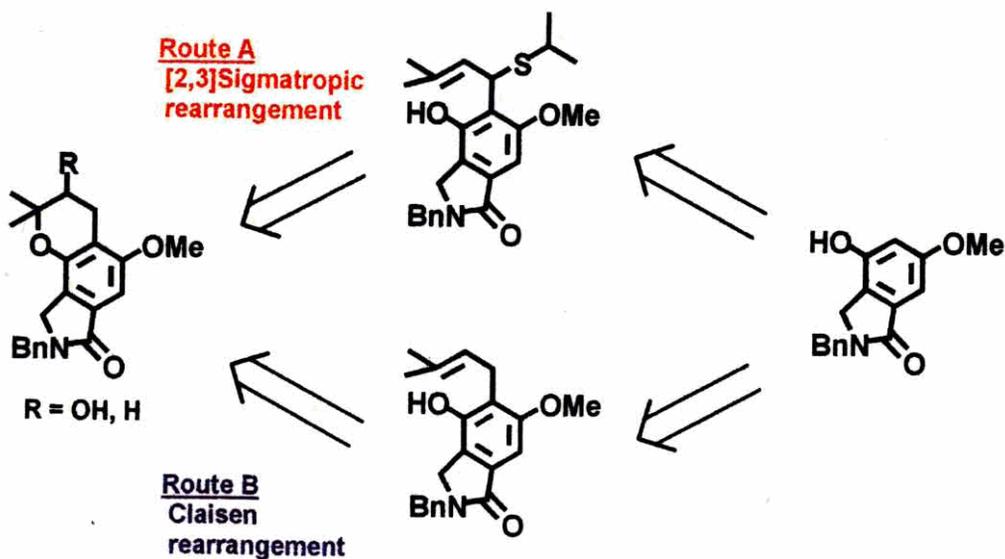
Scheme 27

この結果から、クロマン環を先に合成することを断念し、先にイソインドリノン骨格を合成しクロマン骨格を合成するルートについて検討した。イソペンテニル基とアミノメチル基が導入された化合物に対して、保護基であるジベンジル基のうち一つのベンジル基を Troc 基に変え、それを亜鉛酢酸によって脱保護した後、塩基を作用させイソインドリノン構築した。しかし、得られた化合物の構造を¹H NMRで確認すると、Pd 触媒によって二重結合が水素添加されたものと水素添加によって異性化したものが 2:1 で得られた。この二つの化合物は単離できず、混合物のまま次の環化反応を行った。塩化メチレン中 BF₃·OEt₂ を作用させたところ、目的とするジメチルピラノイソインドリノンが得られた。



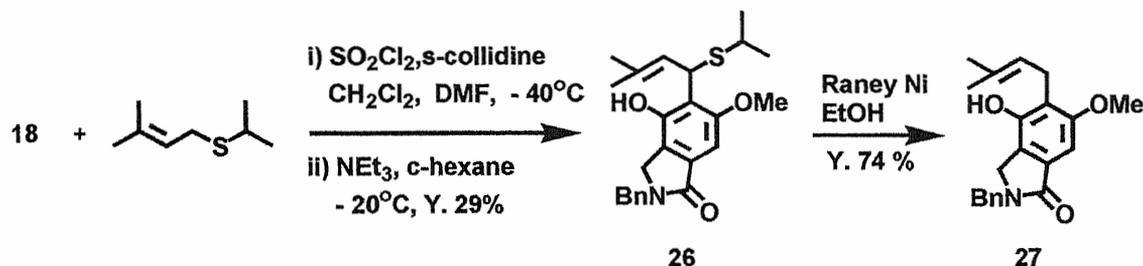
Scheme 28

三環式基本骨格でジメチルイソインドリノン骨格を合成したが、この合成経路はまだ改善する余地があるので、さらに効率を向上させるため Route B について検討することにした。すなわち、イソインドリノン骨格に対して、[2,3]シグマトロピー転位反応もしくは Claisen 転位反応によってアルキル側鎖を導入し環化反応を行うルートである (Scheme 29)。



Scheme 29

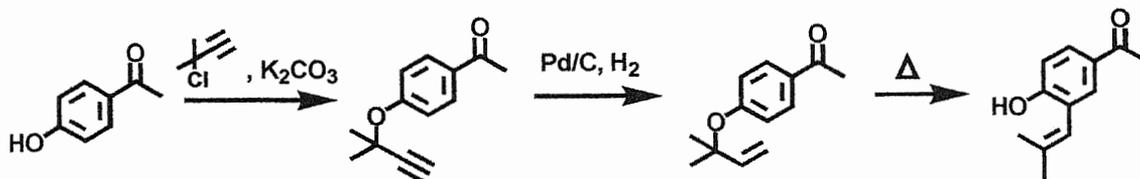
まず Route A の合成法に沿い、[2,3] シグマトロピー転位反応を用いてプレニルスルフィドを導入した。しかし、収率は 29% と低いものであった (Scheme 30)。



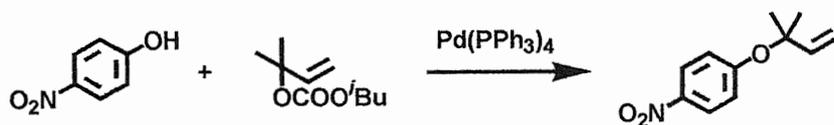
Scheme 30

収率が低い理由についてイソインドリノン骨格が溶媒に対して難溶であることと、予想していた通りに用いる基質が縮合化合物であるために電子環上の電子寄与構造がとれないのと、発生した硫黄イリドのアニオンが隣接する二重結合と共役してしまうために、アニオン性が低下してしまうためと考えられる。

この結果から、Route B に沿い Claisen 転位反応によってアルキル化について検討を行った。転位反応の前駆体である三級のアリルテール体の合成についても興味深く、従来ではこの前駆体を合成するためには、3-chloro-3-methyl-1-butyne と炭酸カリウムを作用させ Pd/C によって水素添加する事によってエーテル体を合成している⁴⁷⁾。近年海宝らは Pd(0) によるイソブチルカーボネートとフェノールの 3 級のアリルアリエールエーテル体を一段階で合成する方法を報告している⁴⁸⁾。



F. Bohlman, U. Buhman, Chem. Ber., 105, 863(2003)

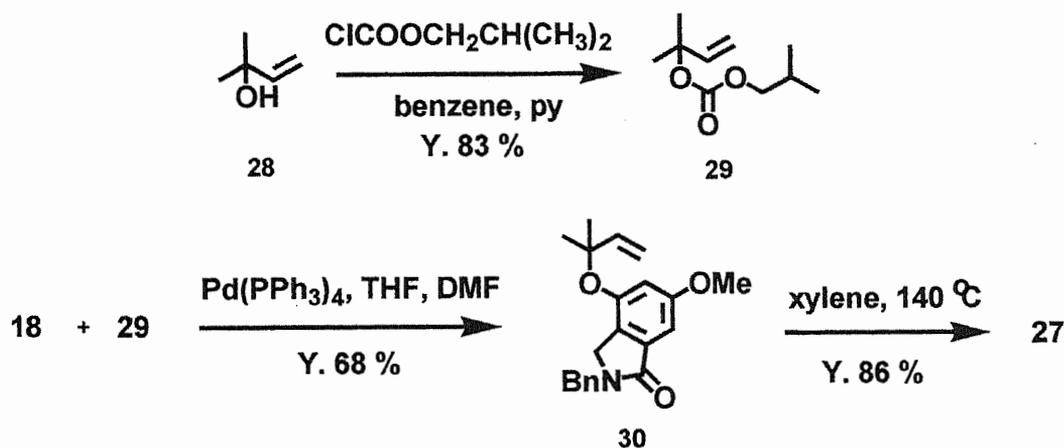


T. Kaiho, et al., JP 06128238(1994)

Scheme 31

この合成法を用いて、3級のアリルアリアルエーテル体を合成する事にした。

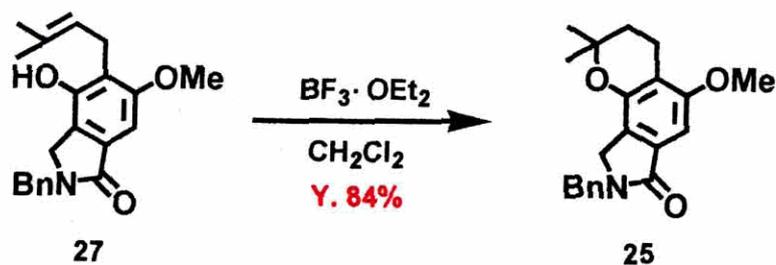
3-methyl-3-butene-1-ol とピリジンをベンゼン中作用させ、イソブチルカーボネート体を合成した。このカーボネートとイソインドリノンを用いて、Pd(PPh₃)₄触媒存在下反応させたところ、3級のアリルアリアルエーテル体を収率68%で合成した。得られた3級のアリルアリアルエーテル体をキシレン中140℃で加熱することでプレニル基を効率よく導入した (Scheme 32)。



Scheme 32

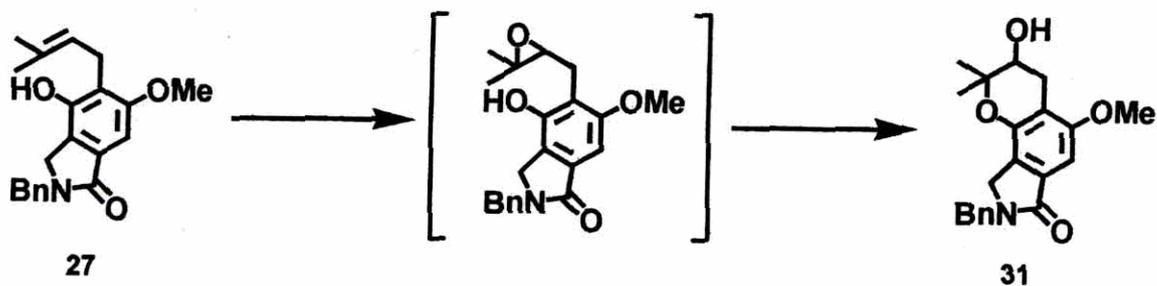
得られたプレニルイソインドリノンに対して、環化反応を行った。ルイス酸である

BF₃ · OEt₂ をさせ、ジメチルイソインドリノン骨格を収率 84% で得た。



Scheme 33

次に 3 位にヒドロキシル基を有するクロマン環を合成するために、エポキシ化を経由した環化反応を行う事にした。エポキシ化剤として、VO(acac)₂ と TBHP を用いる事にした。m-CPBA はエポキシ化剤として一般に用いられるが、フェノールのヒドロキシル基を保護する必要があることなどが報告されている。そのため、バナジウム触媒を用いる反応を用いる事にした。さらにヒドロキシル基のアシストによるエポキシ化として Ti 触媒を用いることが知られているために、Ti(OⁱPr)₄ を用いて反応を行った。



Entry	Reagent	Yield (%)
1	Ti(O ⁱ Pr) ₄ , TBHP	57
2	VO(acac) ₂ , TBHP	65

Scheme 34

Ti 触媒を用いた場合は 3-ヒドロキシクロマンが 57%で得られ、次にバナジウム触媒を用いた結果、収率 65%で単離された。

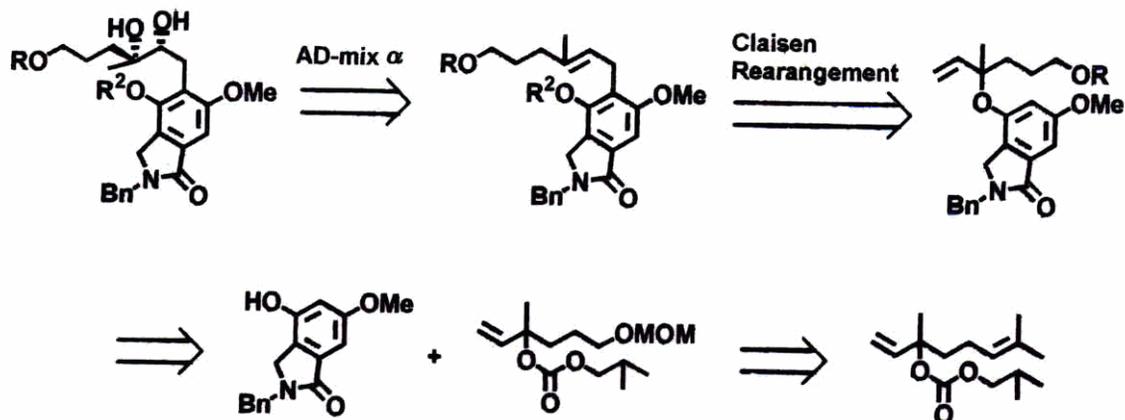
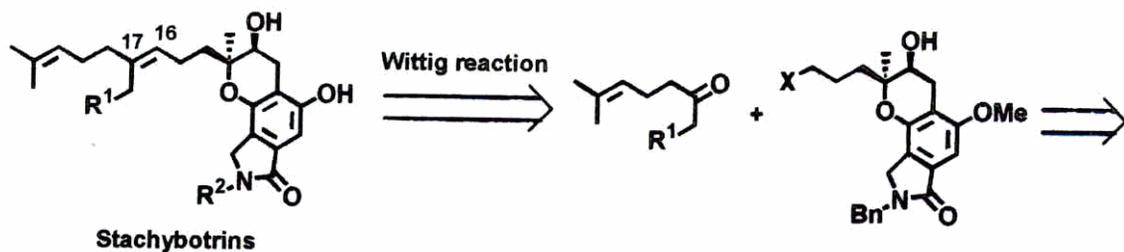
第3節 まとめ

Stachybotrin 類の基本骨格である tricyclic pyrano[2,3-*e*]isoindol-3-ones (ジメチルピラノイソインドリノン **24**、3-ヒドロキシピラノイソインドリノン **31**) を合成する目的で、2章、3章で検討した[2,3]シグマトロピー転位反応、Claisen 転位反応、Mannich 反応のアルキル基の位置選択性を利用し検討を行った。種々検討の結果、イソインドリノンを基質として Claisen 転位反応を用いる事で、プレニル基を効率よく導入し、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を作用させるとジメチルクロマンが得られ、バナジウム触媒を用いたエポキシドを経由した環化反応では 3-ヒドロキシクロマンが得られた。次の章では、本合成手法を用いた天然物合成法の確立を目的として種々検討を行った。

第5章 天然物 Stachybotrin 類の合成ルート の確立

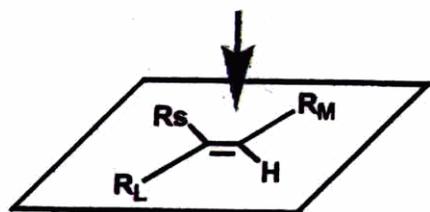
第1節 逆合成解析

第4章でイソインドリノンを経験として用いて、プレニル基を Claisen 転位反応によって導入し、つづく環化反応によって位置選択的に三環式基本骨格の合成達成したので、この合成ルートを天然物 Stachybotrin の合成法に適用することにした。天然物を合成する上で次に問題となるのは、クロマン環の2位にあるイソプレノイド側鎖の構築と、2,3位の不斉点の導入である。そこで、これらの問題点を克服するため、以下に示すような逆合成解析を示した。まず15炭素のイソプレノイド側鎖からなるクロマン部位はC₁₆-C₁₇間でZ選択的 Wittig 反応によって増炭できると考えた。すると、Scheme 35 に示したように、8炭素からなるケトン体と7炭素からなるクロマン誘導体の二つのフラグメントが考えられる。7炭素からなるクロマン誘導体はジオールから、エポキシド、つづく求核的環化反応によって合成出来ると考えた。ジオール化については、近年 Sharpless らによって開発された触媒的オスミウム酸化である不斉ジヒドロキシル化によって様々な置換形式の二重結合の不斉ジオール化が報告されている (Fig. 15)。



Scheme 35

Dihydroquinidine derivatives
(AD - mix - β)



Dihydroquinine derivatives
(AD - mix - α)

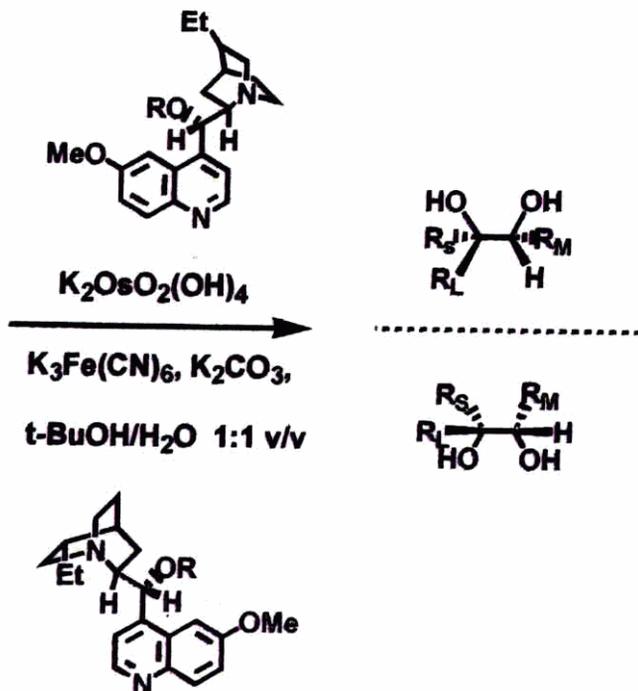


Fig. 15

7炭素鎖は Claisen 転位反応によって合成されるものとし出発原料として7炭素鎖のイソブチルカーボネートとイソインドリノン骨格を用いる事にした。この7炭素のイソブチルカーボネートはリナロールから誘導できると考えた。この逆合成解析に従い、検討を行う事にした。

第2節 クロマン誘導体の合成

Scheme 35 で述べた逆合成解析に沿い、合成を行うことにした。まず、まず7炭素から構成されるクロマンを合成することを目的として、*p*-Cresol を基質としたモデル化合物を設定し、合成検討した。

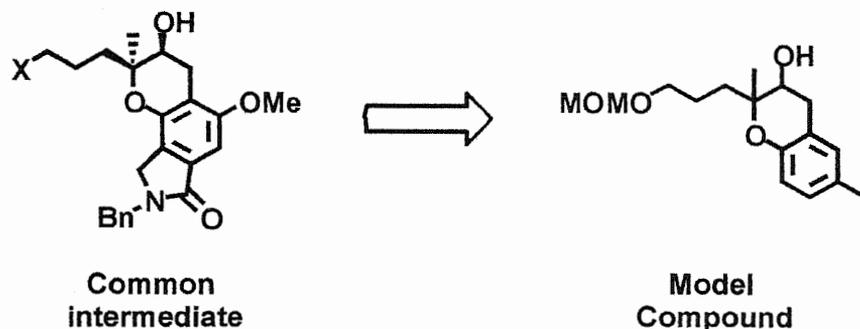
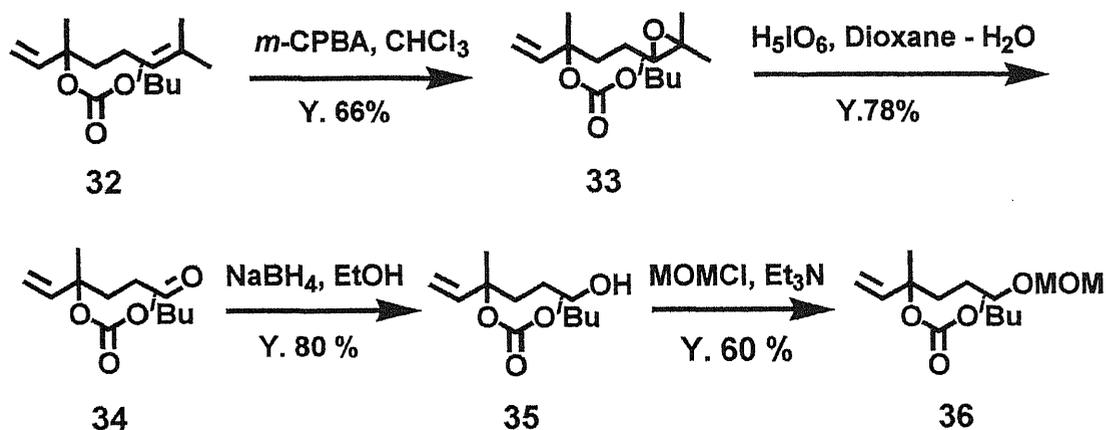


Fig. 16

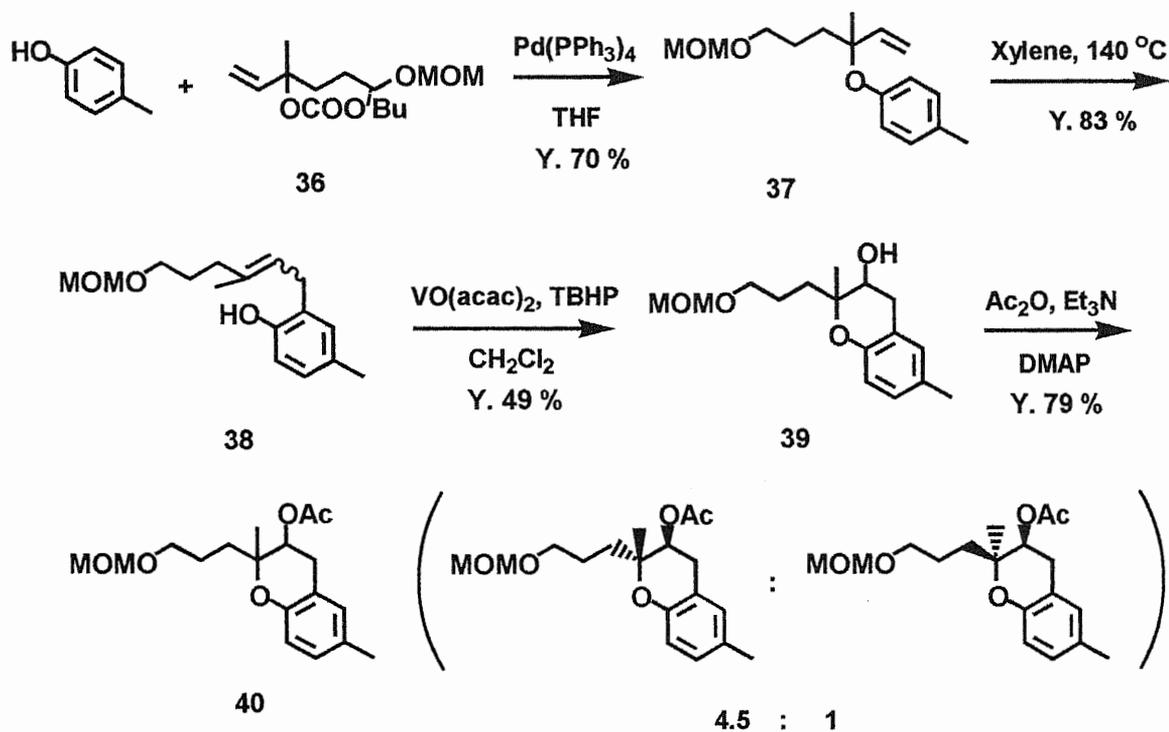
7炭素のアルコールは、リナロールから合成した。リナロールを THF 中 *n*-BuLi を作用させアニオンを発生させた後、クロロ蟻酸イソブチルを作用させ、リナリルイソブチルカーボネートを合成した。末端の3置換オレフィン部位を *m*-CPBA を作用させ選択的にエポキシ化し、過ヨウ素酸ナトリウムのエポキシド開裂反応によってアルデヒドとした。得られたアルデヒド体に NaBH₄ を作用させ還元する事によって、目的とするアルコールを得た。末端のアルコールを MOM 基で保護し目的の7炭素を合

成した。



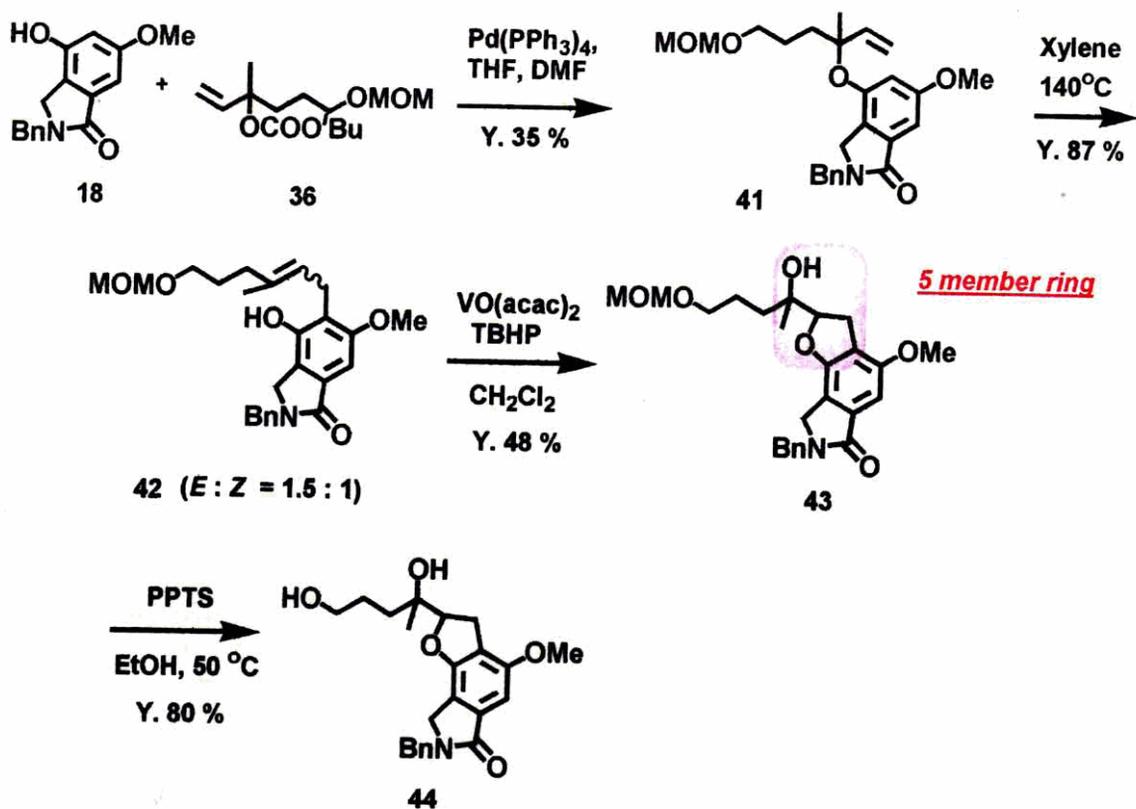
Scheme 36

7炭素のカーボネートと *p*-Cresol を用いて3級のアリルエーテルを合成し、つづいてキシレン中 140°Cで加熱する事により Claisen 転位反応を行った。転位生成物は、単離困難な幾何異性体混合物であった。立体異性体混合物のままつづいて環化反応を行った。VO(acac)₂、TBHP を用いてエポキシ化を経由した環化反応が進行し、¹H NMR によって 3.1、3.2 ppm にクロマン環のピークを示すシグナルとしてメチレンのリングプロトンが dd として表れたこと、および COSY によりクロマン 3-オールが得られたと判断した (Scheme 37)。さらに得られた化合物の構造解析をより正確にするために、3級のアルコールをアセチル基で保護した。立体異性体比を¹H NMR のケミカルシフト、COSY、NOESY によってトランス : シス = 4.5 : 1 であると決定した。



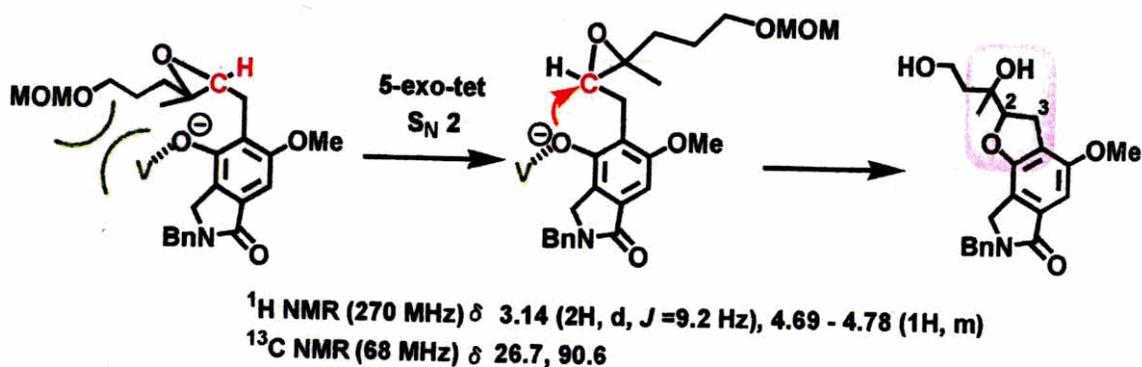
Scheme 37

二環式化合物が合成できたため、つづいてイソインドリノン骨格を用いて検討した (Scheme 38)。7 炭素のアリルエーテル化、続く Claisen 転位反応によって 7 炭素が導入された。転位生成物の比を確認したところ、 $E:Z=1.5:1$ であった。この化合物に対して、 $\text{VO}(\text{acac})_2$ 、TBHP を作用させ、エポキシドを経由した環化反応が進行した。 $^1\text{H NMR}$ によって化合物を確認したところ、目的の六員環のシグナルが表れなかったことから、六員環は生成されていなかった事より副反応が進行したと考えた。3.15 ppm、4.78ppm、付近にシグナルが表れ、一般的にこの位置のシグナルは 5 員環を示すものであること、そして、COSY でこの二つのシグナルは相関関係があること、さらに HMQC、DEPT によって 3.15 ppm ($^{13}\text{C NMR}$ 26.7 ppm)、4.78 ppm ($^{13}\text{C NMR}$ 90.7 ppm)の二つのシグナルはそれぞれ二級、三級炭素であることが分かった。このことより得られた化合物は 5 員環であると判断した。



Scheme 38

5員環形成反応は、Baldwin 則では5員環形成の考察はすることは難しく、エポキシドの置換形式から考察した (Fig. 17)。



Baldwin

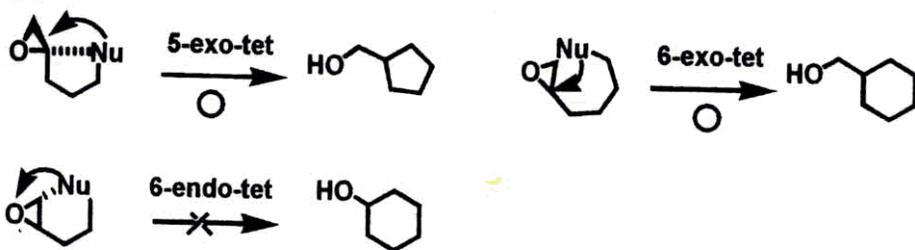
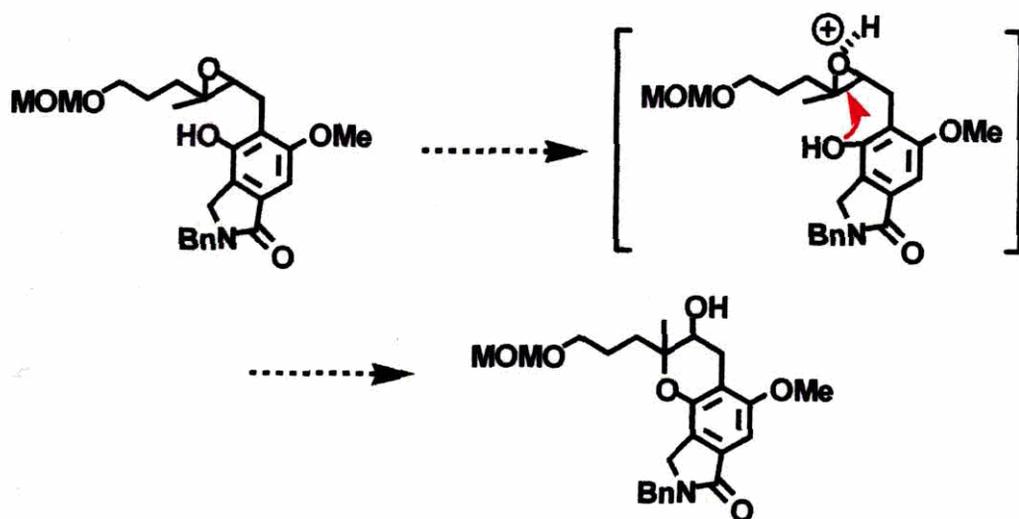


Fig. 17

エポキシドの開環反応による環形成反応では、エポキシドを脱離基としてみなすと、 S_N2 反応で進行すると予想される。フェノールにバナジウム触媒が配位する事で、立体障害により、アルキル側鎖中の4級炭素の反応点が遠ざかり、3級炭素へ S_N2 反応をおこし、5員環が形成されたと考えられる。酸性条件下ならば、エポキシドの酸素原子に酸が集る事により安定な3級カチオンを形成するように開環するためのぞむ6員環が形成されると予想できる。そのため、今後の検討として、ジオール後エポキシドを形成し、酸性条件下による6員環形成反応を行うことが考えられる。



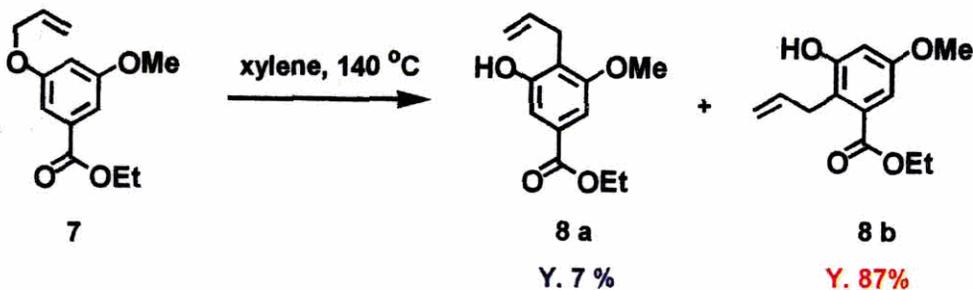
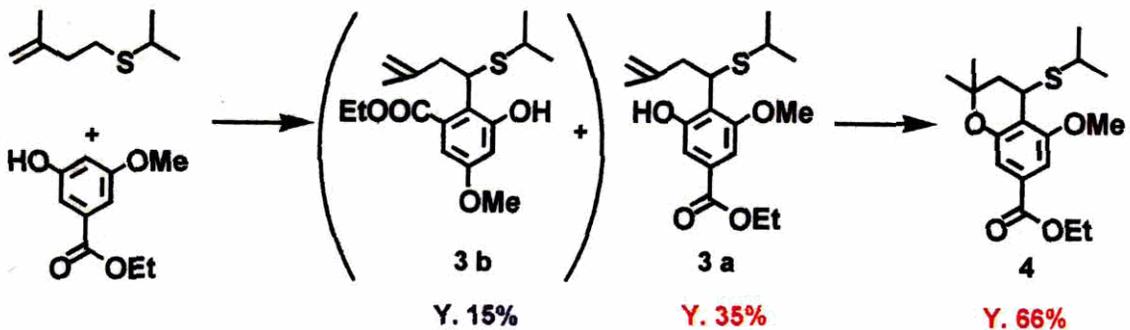
第3節 まとめ

天然物の合成ルートを確認するために、導入する7炭素側鎖を構築した。次に、モデル実験としてパラクレゾールを用いた化合物を合成した。この結果を踏まえ、イソインドリノン骨格を用いて検討したところ目的の6員環は得られず、5員環が形成された。これは環化反応が S_N2 反応によって進行しエポキシドの3級炭素に求核攻撃され、5員環が形成されたと考察された。今後、ジオールからエポキシド形成後酸触媒による S_N1 反応による環化反応が課題として挙げられる。

第6章 結論

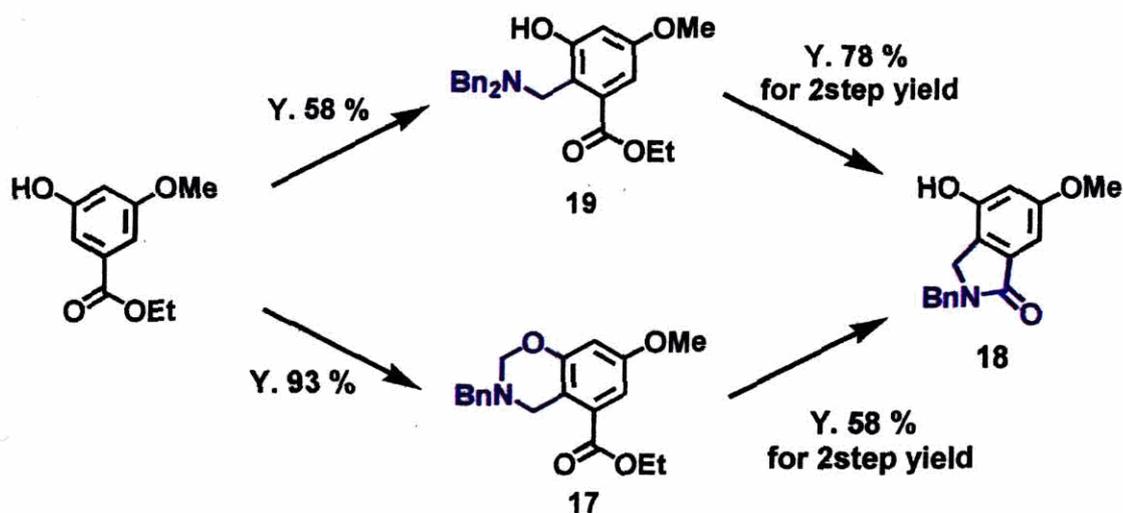
以上本論分では、新規イソプレノイドクロマン Stachybotrin 類の合成のため、合成ルートを確立する目的で三環式イソインドリノン骨格（化合物 **24**, **31**）の合成、つづいて天然物の合成中間体であるクロマン誘導体の合成を検討した。

第2章では、Stachybotrin 類の骨格である三環式イソインドリノン合成する目的でその構成成分であるクロマンを位置選択的に合成することを目的に検討する事にした。クロマンを合成するためには3,5-ジヒドロキシ安息香酸誘導体の4位にアルキル基を導入し酸触媒を添加することで達成することを試みた。アルキル側鎖を導入するために硫黄イリドを用いた [2,3] シグマトロピー転位反応、Claisen 転位反応を用いて検討を行ったが、いずれも位置異性体が生成され、位置選択にクロマンは合成されなかった。

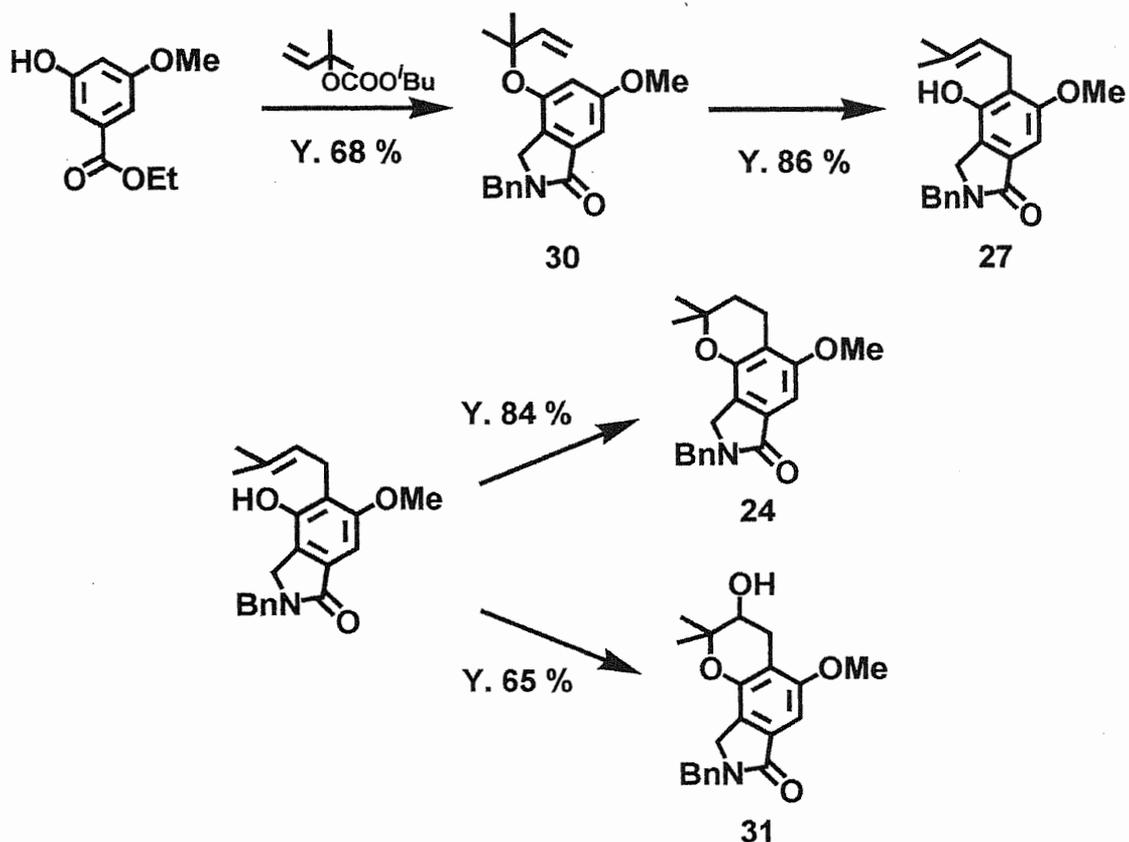


第3章では、第2章でクロマンが位置選択的に得られなかったので、つづいてイソインドリノン構築する事にした。イソインドリノンは、アミノメチル基とカルボニル

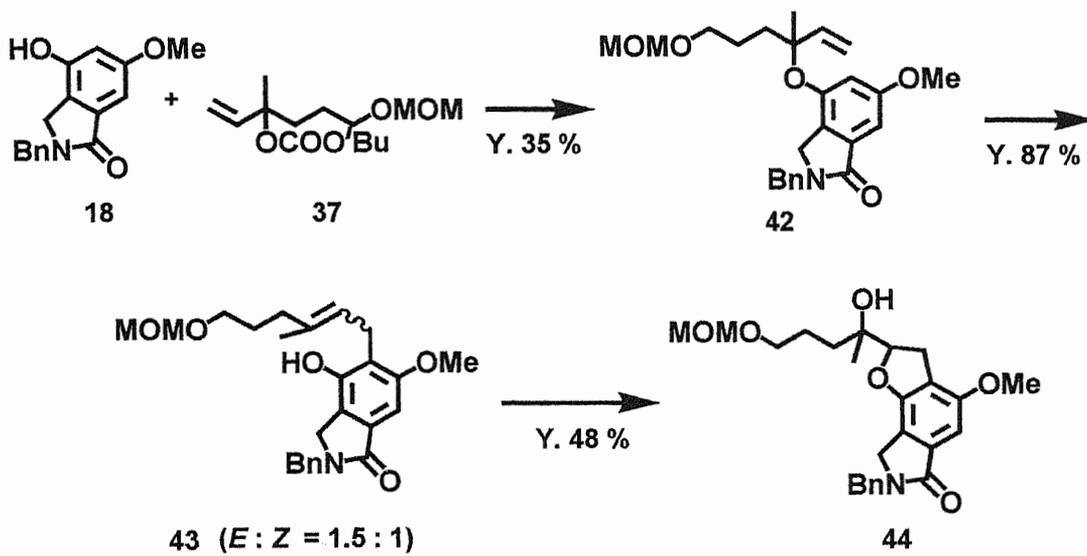
基との間で環化反応を行うことで達せできると考えた。そこで、Mannich 反応を利用する事とし、まずその位置選択性について検討することにした。Mannich 反応ではパラ位に優先的に起こることから、3,5-ジヒドロキシ安息香酸誘導体に対して検討した結果、位置選択的に Mannich 反応が進行し、続く環化反応によってイソインドリノン合成した。



第4章では、第2章、第3章で検討したアルキル化及び、環化反応の検討を踏まえて、三環式基本骨格の合成を検討した。クロマン環へと誘導可能なアルキル基とイソインドリノンへと誘導可能なアミノメチル基をそれぞれ導入し、環化検討を行ったが、いずれも満足な結果は得られなかった。そこでイソインドリノンを基質としたアルキル化の検討を行った。[2,3]シグマトロピー転位反応では、基質の難溶解性と、縮合骨格なため電子寄与構造がとりにくい理由から満足な結果は得られなかった。つづいて Claisen 転位反応を用いたところ、効率よくプレニル基が導入された。これを環化前駆体として環化反応を行うことでジメチルクロマン、ヒドロキシクロマンへとそれぞれ誘導した。



第5章では、第4章で三環式基本骨格の合成ルートを築きあげたので、この合成ルートに沿って天然物の合成ルートを検討する事にした。天然物を合成する当たり、クロマンから伸長されている側鎖部位は、C16-C17位間で Wittig 反応によって構築することが可能であると考えた。このことから、7炭素から構築されるクロマン体を合成するために、リナロールから誘導された7炭素のカーボネートを合成し、パラジウム触媒存在下、3級のアリルアールエーテル体を合成し、Claisen 転位反応によってアルキル基を導入した。パラジウム触媒を用いて環化反応を行った結果、望む6員環は得られず5員環が構築された。



今後の展望としては考案した天然物ルートに沿い先にジオール形成した後、エポキシドを構築後、酸による開環続く求核的環化反応を行うことで目的のクロマン誘導体が合成できると考えられる。

第7章 実験項

General

All melting points are uncorrected, and were measured on a Büchi 535 micromelting point apparatus. IR spectra were recorded on a Perkin-Elmer Paragon 1000 Fourier transform IR spectrometer. ^1H NMR spectra was measured on a JEOL JNM-EX 270 (270 MHz) and a JEOL JNM-ALS 400 (400 MHz) spectrometer with tetramethylsilane as an internal standard.

3-Hydroxy-4-(1-isopropylthio-3-methyl-3-butenyl)-5-methoxybenzoic acid ethyl ester (**3a**)

3-Hydroxy-2-(1-isopropylthio-3-methyl-3-butenyl)-5-methoxybenzoic acid ethyl ester (**3b**)

Sulfuryl chloride (0.05 g, 0.6 mmol) was added dropwise to a solution of isopentenyl isopropyl sulfide (0.073 g, 0.5 mmol), *s*-collidine (0.08 ml, 0.6 mmol), and 3-hydroxy-5-methoxybenzoic acid ethyl ester (**1**) (0.2 g, 0.74 mmol) in dry CH₂Cl₂ (30 ml) under dry Ar atmosphere at -50°C. The reaction mixture was stirred for 20 min at -50°C. The reaction mixture was added dropwise to a solution of NEt₃ (0.4 ml, 3 mmol) in dry cyclohexane (35 ml), precooled to 0°C, by cannula under dry Ar atmosphere. After being stirred for 1 h at 0°C, the reaction mixture was poured into ice-water (100 ml), and extracted with Et₂O (80 ml × 2). The organic layer was washed with saturated NaCl (50 ml × 2), dried (MgSO₄), and concentrated. The crude product was purified by silica gel column using a mixture of AcOEt and hexane (1:7) as an eluent to provide compound **3a** (0.059 g, 35 %) as colorless oil along with regioisomer **3b** (0.025 g, 15 %) as a colorless oil.

Compound **3a**

IR (neat) cm⁻¹: 3219, 2967, 1719, 1582, 1452, 1423, 1370, 1236, 1094, 771

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ: 1.15 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 1.23 (3H, d, *J* = 6.5 Hz), 1.38 (3H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.75 (3H, s), 2.43–2.46 (2H, m), 2.52–2.62 (1H, m), 3.85 (3H, s), 4.35 (2H, q, *J* = 7.3 Hz), 4.56 (1H, s), 4.63 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.22 (1H, s)

Compound **3b**

IR (neat) cm⁻¹: 3177, 2973, 1765, 1718, 1610, 1463, 1367, 1330, 1233, 1158, 1036,

891, 850, 793. $^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ : 1.08 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 1.21 (3H, d, $J=6.5$ Hz), 1.30 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.64 (3H, s), 2.48 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 2.6–2.7 (1H, m), 3.71 (3H, s), 4.25 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 4.6 (1H, s), 4.69 (1H, s), 5.17 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 6.52 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 6.76 (1H, d, $J=2.43$ Hz)

4-Isopropylthio-5-methoxy-2,2-dimethylchroman-7-carboxylic acid ethyl ester (4)

$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.4 ml, 11 mmol) was added to a solution of **3 a** (1.8 g, 5.3 mmol) in dry CH_2Cl_2 (20 ml) at 0 °C and the mixture was stirred for 3 h at room temperature. The reaction was quenched by adding water (15 ml), and the aqueous suspension was extracted with Et_2O (50 ml \times 2). The organic layer was washed with saturated aqueous NaCl (40 ml \times 2), dried (MgSO_4), and concentrated. The crude product was purified by silica gel column using a mixture of EtOAc and hexane (1:8, v/v) as an eluent to give chroman, (1.2g, 66 %) as a colorless oil.

IR (neat) cm^{-1} : 2928, 1719, 1581, 1458, 1419, 1308, 1235, 1160, 1030, 877, 770.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (15H, m), 2.27 (2H, m), 3.87 (3H, s), 4.01 (1H, m), 4.34 (2H, q, $J=7.26$ Hz), 7.10 (1H, s), 7.15 (1H, s).

5-Methoxy-2,2-dimethylchroman-7-carboxylic acid ethyl ester (5)

Raney-Ni W4 in ethanol (20 ml) was kept adding to a solution of **4** (0.2 g, 0.59 mmol) in ethanol (10 ml) until reaction was achieved at room temperature. After being stirred for 3 h, the reaction mixture was filtered and concentrated. The crude product was purified by silica gel column using a mixture of AcOEt and hexane (1:10, v/v) as an eluent to provide (0.16 g) in almost quantitative yield as a colorless oil.

IR (neat) cm^{-1} : 2957, 1718, 1588, 1454, 1418, 1367, 1307, 1218, 1159, 1030, 877.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (6H, s), 1.33 (3H, t, $J=7.26$ Hz), 1.78 (2H, t, $J=6.93$ Hz),

2.66 (2H, t, $J=6.93$ Hz), 7.06 (1H, s), 7.17 (1H, s).

**7-Benzyloxy-2,2-dimethylchroman-5-carboxylic acid ethyl ester ($R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = \text{Et}$
6b)**

Isoprenole (0.37 ml, 5.6 mmol) in hexane (2 ml) was added dropwise to a mixture of phenol derivative (1.0 g, 3.7 mmol), and 85 % orthophosphoric acid (0.97 ml, 8.4 mmol) in hexane (10 ml) at 40 °C. After being stirred for 12 h, the reaction mixture was concentrated. Ether (30 ml) was added to the residue. The organic phase was washed with saturated aqueous sodium carbonate solution (30 ml \times 2) and then with saturated aqueous NaCl (30 ml \times 2). The organic phase was dried (MgSO_4) and evaporated. The crude product was purified by silica gel column using a mixture of AcOEt and hexane (1:10, v/v) as an eluent to give **6b**, (0.38 g, 30 %).

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, s), 1.30 (3H, t, $J=7.26$ Hz), 1.73 (2H, t, $J=6.93$ Hz), 2.98 (2H, t, $J = 6.93$ Hz), 4.28 (2H, q, $J = 7.26$ Hz), 5.0 (2H, s), 6.55 (1H, s), 7.13 (1H, s), 7.30 (5H, m).

**7-Hydroxy-2,2-dimethylchroman-5-carboxylic acid methyl ester ($R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{Me}$,
6b)**

Isoprenole (0.71 ml, 8.2 mmol) in n-hexane (2 ml) was added dropwise to a mixture of phenol derivative (1.0 g, 5.5 mmol), and formic acid (0.38 ml, 8.2 mmol) in hexane (20 ml) over 30 min, and the reaction mixture was refluxed for 12 h. The reaction mixture was concentrated in vacuo and ether (20 ml) was added. The mixture was washed with saturated aqueous sodium carbonate (15 ml \times 2) and then with saturated aqueous NaCl (15 ml \times 2). The organic phase was dried (MgSO_4) and concentrated. The crude product was purified by silica gel column

using a mixture of EtOAc and hexane (1:10, v/v) as an eluent to give desired compound, (0.58 g, 30 %).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, s), 1.73 (2H, t, $J=6.93$ Hz), 2.98 (2H, t, $J=6.93$ Hz), 3.85 (3H, s), 6.55 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.07 (1H, s).

4-Allyl-3-hydroxy-5-methoxybenzoic acid ethyl ester (8a)

2-Allyl-3-hydroxy-5-methoxybenzoic acid ethyl ester (8b)

Compound 7 (1.0 g, 4.2 mmol) was refluxed in xylene (10 ml) for 1 d. The cooled reaction mixture was concentrated in vacuo and dissolved in AcOEt (30 ml). The organic layer was washed with saturated aqueous NaCl solution (100 ml). The organic phase was dried (MgSO_4) and concentrated. The crude product was purified by silica gel column using a mixture of AcOEt and hexane (1:3) as an eluent to give compound 8a as colorless oil in 87 % yield (0.87 g) along with compound 8b as a colorless oil in 7 % yield (0.07 g).

Compound 8a

IR (neat) cm^{-1} : 2980, 2939, 1716, 1693, 1640, 1593, 1508, 1465, 1422, 1371, 1325, 1249, 1213, 1127, 1097, 1027, 991, 913, 866, 771. $^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ : 1.37 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 3.48 (2H, d, $J=6.8$ Hz), 3.76 (3H, s), 4.34 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 5.02–5.09 (2H, m), 5.9–6.05 (2H, m), 7.16 (1H, s), 7.28 (1H, s)

Compound 8b

IR (neat) cm^{-1} : 2980, 1716, 1693, 1610, 1593, 1465, 1422, 1371, 1325, 1249, 1213, 1127, 1097, 1027, 913, 866, 771.
 $^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ : 1.37 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 3.66 (2H, d, $J=5.9$

Hz), 3.76 (3H, s), 4.34 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 5.02–5.09 (2H, m), 5.95–6.05 (2H, m), 6.57 (1H, s), 6.59 (1H, s).

5-Benzyloxy-2-bromo-3-hydroxybenzoic acid ethyl ester (9a)

Bromine (0.18 ml, 3.7 mmol) was added dropwise to dioxane (0.63 ml, 7.3 mmol) at 0 °C to give yellow crystalline complex. This was dissolved in with ether (20 ml), and added dropwise to the solution of **1** (1.0 g, 3.7 mmol) in ether (20 ml) at 0 °C. After being stirred for 3 h at room temperature, the pale yellow solution was poured into ice-water (100 ml). The ethereal layer was washed with water (40 ml \times 2) followed by saturated aqueous NaCl solution (40 ml \times 2), dried over MgSO_4 , and concentrated. The resulting oil was purified by silica gel column using the mixture of EtOAc and hexane (1:4, v/v) as an eluent to give **9a** (0.753g, 58 %, m.p. 88.5–90.6 °C).

IR (KBr) cm^{-1} : 3400, 1686, 1596, 1580, 1446, 1347, 1262, 1161, 1027, 842

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 1.35 (3H, t, $J=7.26$ Hz), 4.34 (2H, q, $J=7.26$ Hz), 5.02 (2H, s), 6.56 (1H, s), 6.69 (1H, s), 7.23 (1H, s), 7.37 (5H, m)

5-Benzyloxy-2,4-dibromo-3-hydroxybenzoic acid ethyl ester (9b)

Bromine (0.36 ml, 7.4 mmol) was added dropwise to dioxane (1.3 ml, 14.6 mmol) at 0 °C to give yellow crystalline complex. This was dissolved with ether (20 ml), and added dropwise to the solution of 3-benzyloxy-5-hydroxybenzoic acid ethyl ester (1.0 g, 3.7 mmol) in ether (20 ml) at 0 °C over 30 min. After being stirred for 3h at room temperature, the pale yellow solution was poured into ice-water (100 ml). The ethereal layer was washed with water (40 ml \times 2) followed by concentrated. The resulting oil was purified by silica gel column using the mixture of EtOAc and hexane (1:5, v/v) as the eluent to give **9b** (1.24g, 78%, m.p. 99.3–100.5°C).

IR (KBr) cm^{-1} : 3328, 3034, 1713, 1575, 1440, 1395, 1239, 1075, 827.

^1H NMR (CDCl_3) : 1.35 (3H, t, $J=7.26$ Hz), 4.34 (2H, q, $J=7.26$ Hz), 5.02 (2H, s), 6.69 (1H, s), 7.37(5H, m)

3-Benzoyloxy-2,4,6-tribromo-5-hydroxybenzoic acid ethyl ester (9c)

Bromine (0.54 ml, 11.1 mmol) was stirred into dioxane (1.89 ml, 21.9 mmol) at 0 °C to give the yellow crystalline complex. This was dissolved with ether (20 ml), and added dropwise to the solution of 3-benzoyloxy-5-hydroxybenzoic acid ethyl ester (1.0 g, 3.7 mmol) in ether (20 ml) at 0 °C. After being stirred for 3 h at room temperature, the pale yellow solution was poured into ice-water (100 ml). The ethereal layer was washed with water (40 ml \times 2) and saturated aqueous NaCl solution (40 ml \times 2), dried over MgSO_4 , and concentrated. The resulting oil was purified by silica gel column using the mixture of AcOEt and hexane (1:5, v/v) as an eluent to give **9c**, (1.60 g, 85 %, m.p. 102.3–103.5 °C).

IR (KBr) cm^{-1} : 3284, 1712, 1550, 1454, 1368, 1300, 1242, 1078, 1020, 940, 905, 848.

^1H NMR (CDCl_3) : 1.43 (3H, t, $J=7.26$ Hz), 4.47 (2H, q, $J=7.26$ Hz), 5.01 (2H, s), 7.4 (3H, m), 7.57 (2H, d, $J=7.75$ Hz)

5-Benzoyloxy-2-cyano-3-hydroxy-benzoic acid ethyl ester (10)

Copper (I) cyanide (1.1 g, 12.5 mmol) was added to a stirred suspension of **9a** (2.0 g, 5.7 mmol) in anhydrous DMF (20 ml) at room temperature under a dry Ar atmosphere. The reaction mixture was heated at reflux for 12 h. The cooled reaction mixture was diluted with water (100 ml), and the solids were filtrated off by suction filtration. The aqueous phase was then extracted with AcOEt (80 ml \times 2). The organic layers were washed with saturated aqueous NaCl (50 ml \times 2),

dried (MgSO₄), and concentrated. The crude product was purified by silica gel column using a mixture of AcOEt and hexane (1:5, v/v) as an eluent to give **10**, (0.73g, 43 %, m.p. 179.5~181 °C).

IR (KBr) cm⁻¹: 3211, 2930, 2236, 1724, 1604, 1467, 1370, 1241, 1150, 1051, 910, 846.

¹H NMR (CDCl₃): 1.29 (3H, t, *J* = 7.26 Hz), 4.28 (2H, q, *J* = 7.26 Hz), 5.10 (2H, s), 6.98 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.45 (5H, m).

Mannich reaction (General procedure), Table 5

A variety of phenols were dissolved in ethanol, and amine (1.5 eq) and 38% aqueous formaldehyde (1.5 eq) were added. The mixture were refluxed and monitored by TLC. After completion reaction (~8 h), the reaction mixture was concentrated in vacuo and dissolved in AcOEt. The organic layer was washed with saturated NaCl solution (100 ml). The organic phase was dried (MgSO₄) and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel to yield the desired Mannich products from **11** to **15**.

3-Benzyl-7-*tert*-butyl-3,4-dihydro-2*H*benzo[*e*][1,3]oxazine (**11**)

Yield 95 %

M.P. 72.3~75.6 °C (White crystal)

IR (neat) cm⁻¹: 2961, 1621, 1572, 1500, 1454, 1419, 1363, 1330, 1260, 1202, 1123, 1086, 1025, 993, 961, 874, 809, 742, 699. ¹H NMR (270MHz, CDCl₃) δ: 1.27 (9H, s), 3.84 (4H, s), 4.76 (2H, s), 6.76 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.85–6.86 (2H, m), 7.2–7.27 (5H, m).

3-Benzyl-7-methyl-3,4-dihydro-2Hbenzo[e][1,3]oxazine (12)

Yield 89 %

M. P. 69.7–70.1 °C (White crystal)

IR (neat) cm^{-1} : 2961, 1617, 1502, 1469, 1328, 1240, 1167, 1112, 1013, 959, 875, 808, 741.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ : 2.29 (3H, s), 3.91(4H, s), 4.82 (2H, s), 6.65–6.8 (3H, m), 7.29–7.35 (5H, m).

3-Benzyl-7-methoxy-3,4-dihydro-2Hbenzo[e][1,3]oxazine (13a)

Yield 57%

M.P. 55.8–56.7°C (White crystal)

IR (neat) cm^{-1} : 2943, 2901, 2842, 1736, 1619, 1586, 1502, 1451, 1369, 1336, 1246, 1196, 1163, 1119, 1035, 966, 911, 838, 738.

^1H NMR (270M Hz, CDCl_3) δ : 3.77 (2H, s), 3.89 (3H, s), 4.86 (2H, s), 6.39 (1H, s), 6.5 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.8 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.27–7.34 (5H, m)

3-Benzyl-5-methoxy-3,4-dihydro-2Hbenzo[e][1,3]oxazine (13b)

Yield 13 %

M.P. 54.7–57.7 °C (White crystal)

IR (neat) cm^{-1} : 2933, 2898, 2838, 1591, 1740, 1345, 1263, 1237, 1125, 1091, 1025, 948, 895, 773, 698.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ : 3.7 (2H, s), 3.9 (2H, s), 4.78 (2H, s), 6.4 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 6.48 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.1 (1H, dd, $J=7.8, 8.6$ Hz), 7.28–7.34 (5H, m).

3-Benzyl-3,4-dihydro-2*H*benzo[*e*][1,3]oxazine-7-carboxylic acid ethyl ester (14)

Yield 45 % (Colorless oil)

IR (neat) cm^{-1} : 2980, 1717, 1577, 1452, 1428, 1368, 1288, 1252, 1211, 1089, 1022, 946, 759.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ : 1.37 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 3.88 (2H, s), 3.97 (2H, s), 4.34 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 4.87 (2H, s), 6.96 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.29–7.33 (5H, m), 7.51 (1H, s), 7.54 (1H, d, $J=7.8$ Hz).

3-Benzyl-5-bromo-3,4-dihydro-2*H*benzo[*e*][1,3]oxazine (15a)

Yield 46 %

M.P. 71.2–75.1°C (White crystal)

IR cm^{-1} : 2987, 1598, 1564, 1460, 1366, 1326, 1238, 1132, 1025, 988, 933, 877, 851, 775, 699. ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ : 3.86 (4H, s), 4.84 (2H, s), 6.74 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 6.97 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 6.98 (1H, s), 7.24–7.33 (5H, m).

3-Benzyl-7-bromo-3,4-dihydro-2*H*benzo[*e*][1,3]oxazine (15b)

Yield 28% (Colorless oil)

IR (neat) cm^{-1} : 2898, 1737, 1598, 1438, 1414, 1366, 1325, 1214, 1130, 989, 929, 870, 796, 714, 699.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ : 3.88 (2H, s), 3.95 (2H, s), 4.82 (2H, s), 6.78 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.02 (1H, dd, $J=8.6$ Hz, 7.8 Hz), 7.11 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.31–7.4 (5H, m).

5-Bromo-2-(dimethylaminomethyl)phenol (16a, R = Br, R¹ = Me)

Yield 37 % (Colorless oil)

IR (neat) cm^{-1} : 2952, 2789, 1602, 1582, 1486, 1468, 1377, 1351, 1236, 19, 1179,

1069, 1017, 891, 849, 799.

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ : 2.4 (6H, s), 3.59 (3H, s), 6.8 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.88 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.98 (1H, s).

3-Bromo-2-(dimethylaminomethyl)phenol (16b, R = Br, R¹ = Me)

Yield 30 % (Colorless oil)

IR(neat) cm^{-1} : 2954, 1600, 1574, 1453, 1389, 1355, 1274, 1181, 1018, 879, 774.

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ : 2.36 (6H, s), 3.87 (2H, s), 6.75 (1H, dd, $J = 5.9, 3.3$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 7.0 (1H, d, $J = 3.3$ Hz)

5-Bromo-2-(dibenzylaminomethyl)phenol (16a, R = Br, R¹ = Bn)

Yield 26 % (Colorless oil)

IR(neat) cm^{-1} : 3026, 2912, 2820, 1737, 1604, 1582, 1484, 1453, 1376, 1236, 1101, 1073, 961, 894, 750, 699.

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ : 3.59 (4H, s), 3.67 (2H, s), 6.82–6.92 (2H, m), 6.99 (1H, s), 7.25–7.35 (10H, m).

2-Dibenzylaminomethyl-5-methoxyphenol (16a, R = OMe, R¹ = Bn)

Yield 72 % (Colorless oil)

IR (neat) cm^{-1} : 3026, 2930, 2833, 1790, 1509, 1496, 1436, 1626, 1509, 1496, 1453, 1374, 1312, 1287, 1242, 1199, 1159, 1122, 1103, 1011, 1030, 964, 834, 749, 699.

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ : 3.57 (4H, s), 3.65 (2H, s), 3.73 (3H, s), 6.35 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.43 (1H, s), 6.87 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.28–7.33 (10H, m).

2-Dibenzylaminomethyl-3-hydroxy-5-methoxybenzoic acid ethyl ester (17)

A mixture of 3-hydroxy-5-methoxybenzoic acid ethyl ester **1** (3.5 g, 18 mmol), Bn_2NH (4.2 ml, 22 mmol), 38 % formaldehyde (1.4 ml, 22 mmol) was refluxed in ethanol (100 ml) for 1 d. The cooled reaction mixture was concentrated in vacuo and dissolved in AcOEt (50 ml). The organic layer was washed with saturated NaCl solution (50 ml \times 2). The organic phase was dried (MgSO_4) and concentrated. The crude product was purified by silica gel column using a mixture of AcOEt and hexane (1:7) as an eluent to give **17** as a colorless oil (0.42 g, 58 %).

IR (neat) cm^{-1} : 2936, 1716, 1613, 1586, 1496, 1451, 1330, 1205, 1098, 848.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ : 1.38 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 3.62 (4H, s), 3.78 (3H, s), 4.06 (2H, s), 4.37 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 6.58 (1H, s), 6.82 (1H, s), 7.22–7.36 (10H, m).

3-Benzyl-7-methoxy-3,4-dihydro-2Hbenzo[e][1,3]oxazine-5-carboxylic acid ethyl ester (19)

A mixture of **1** (3.0 g, 15.4 mmol), Bn_2NH (1.89 ml, 18.5 mmol), 38 % aqueous formaldehyde (1.46 ml, 18.5 mmol) was refluxed in ethanol (80 ml) for 1 d. Cooled reaction mixture was concentrated in vacuo and dissolved in AcOEt (50 ml). The organic layer was washed with saturated NaCl solution (50 ml \times 2). The organic phase was dried (MgSO_4) and concentrated. The crude product was purified by silica gel column using a mixture of AcOEt and hexane (1:6) as an eluent to give **19** (4.68 g, 93 %).

M.P. 89.5–96.4 °C (White crystal)

IR (KBr) cm^{-1} : 2962, 1713, 1587, 1452, 1355, 1299, 1214, 1159, 1129, 1105, 1033, 1000, 979, 897, 872, 759, 728.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.38 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 3.82 (3H, s), 3.94 (2H, s), 4.37 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 4.82 (2H, s), 6.58 (1H, s), 7.17 (1H, s), 7.29–7.35 (5H, m).

2-Benzyl-4-hydroxy-6-methoxy-2,3-dihydroisoindol-1-one (18)

(from compound 14)

To a solution of **16** (9.0 g, 23 mmol) in 4.4 % formic acid—ethanol (150 ml) was added 10 %Pd/C (0.45 g) and the mixture was stirred for 6 h. The reaction mixture was filtered and concentrated. The organic residue was dissolved in dry THF (30 ml) was added to a suspension of NaH (1.1 g, 28 mmol) in dry THF (100 ml) at 0°C and the mixture was stirred for 4 h at room temperature. Saturated NH₄Cl (50 ml) was added to the reaction mixture at 0°C. Water (50 ml) was added to the reaction mixture at 0°C. The mixture was extracted with CHCl₃ (100 ml × 2) and organic layer was washed with saturated NaCl (80 ml × 2), dried (MgSO₄), and concentrated. The crude product was recrystallized in H₂O—ethanol (1:1, 100 ml) to provide **18** (4.7 g, 75 %) as white solid.

(from compound 19)

Oxazine **19** (20 g, 0.066 mol) was treated with conc. HCl (16.4 ml, 0.197 mol) in ethanol (200 ml) under reflux. After completion of reaction (ca. 8 h), NaOEt (4.6 g, 0.197 mol) was added. After being stirred for 10 h, the mixture was filtered and the solution was concentrated in vacuo. The residue was dissolved in AcOEt (200 ml). The organic layer was washed with saturated NaCl solution (300 ml). The organic phase was dried (MgSO₄) and concentrated. The residue was purified by recrystallization from ethanol (200 ml) to yield **18** as a white solid in 58 % yield for two steps (10.3 g).

M.P. 180.8—181.7 °C (White crystal).

IR (KBr) cm⁻¹: 3061, 2928, 1650, 1613, 1453, 1357, 1156, 1082, 854, 700

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 3.8 (3H, s), 4.18 (2H, s), 4.78 (2H, s), 6.86 (1H, s), 6.97 (1H, s), 7.24—7.34 (5H, m).

2-(Dibenzylamino-methyl-3-hydroxy-4-(1-isopropylthio-3-methyl-but-3-enyl)-5-methoxybenzoic acid ethyl ester (20)

A mixture of **3a** (0.6 g, 1.8 mmol), dibenzylamine (0.42 ml, 2.2 mmol), 38 % formaldehyde (0.17 ml, 2.2 mmol) in ethanol (30 ml) were refluxed for 1 d. A cooled reaction mixture was concentrated in vacuo and diluted with AcOEt (50 ml). The solution was washed with saturated aqueous NaCl (40 ml × 2), dried (MgSO₄), and concentrated in vacuo. The crude compound was purified by silica gel column using a mixture of AcOEt and hexane (1/7, v/v) as an eluent to give **20**, (0.54g, 58 %) as a yellow oil.

IR (neat) cm⁻¹ : 3028, 2962, 2838, 1716, 1604, 1573, 1493, 1413, 1367, 1233, 1117, 1032, 744, 700.

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.28 (9H, m), 1.71 (3H, s), 2.63 (1H, m), 2.90 (1H, m), 3.60 (4H, s), 3.84 (3H, s), 4.07 (2H, s), 4.35 (2H, q, *J* = 7.26 Hz), 4.65 (2H, s), 4.78 (1H, m), 7.15 (1H, s), 7.27 (10H, m).

2-(Dibenzylaminomethyl)-3-hydroxy-5-methoxy-4-(3-methyl-but-3-enyl)benzoic acid ethyl ester (21)

Raney-Ni W4 in ethanol (15ml) was kept to add to a solution of **20** (0.3 g, 0.56 mmol) in ethanol (10 ml) until reaction was achieved at room temperature. After being stirred for 3 h, reaction mixture was filtered and concentrated. The crude product was purified by silica gel column using a mixture of AcOEt and hexane (1:10, v/v) as an eluent to provide **21**, (0.20 g, 75 %) as a colorless oil.

IR (neat) cm⁻¹ : 3028, 2936, 2838, 1714, 1604, 1495, 1367, 1328, 1115, 1032, 747.

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.35 (3H, t, *J* = 7.26 Hz), 1.82 (3H, s), 2.21 (2H, m), 2.83 (2H, m), 3.6 (2H, s), 3.81 (3H, s), 4.21 (2H, s), 4.35 (2H, q, *J* = 7.26 Hz), 4.69 (2H, s), 6.8 (1H, s), 7.27 (10H, m).

2-[N-benzyl-(2,2,2-trichloroethoxycarbonyl-amino)-methyl]-3-hydroxy-5-methoxy-4-(3-methylbut-3-enyl)benzoic acid ethyl ester (23)

TrocCl (0.18 ml, 1.3 mmol) was added to a solution of **22** (0.5 g, 1 mmol) in dry CH₃CN (20 ml) at 0 °C under Ar atmosphere and the reaction mixture was stirred for 12 h at room temperature. The reaction mixture was concentrated in vacuo and diluted with AcOEt (30ml). The organic layer was washed with water (30 ml × 2) and saturated aqueous NaCl solution (30 ml × 2), dried (MgSO₄), and concentrated. The residue was purified by silica gel column using a mixture of AcOEt and hexane (1:12, v/v) as an eluent to give **23**, (0.41g, 72 %) as pale yellow oil.

IR (neat) cm⁻¹ : 2961, 1776, 1715, 1606, 1451, 1233, 1114, 1033, 751

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.40 (3H, t, *J* = 7.26 Hz), 1.64 (3H, s), 1.83 (2H, m), 2.82 (2H, m), 3.86 (3H, s), 4.16 (2H, s), 4.39 (2H, q, *J* = 7.26 Hz), 4.80 (2H, brs), 5.11 (2H, brs), 5.41 (2H, brs), 7.10 (1H, s), 7.31 (5H, m).

2-Benzyl-4-hydroxy-6-methoxy-5-(3-methoxybutyl)-2,3-dihydroisopropyl-1-one
(24a)

2-Benzyl-4-hydroxy-6-methoxy-5-(3-methoxybut-2-enyl)-2,3-dihydroisopropyl-1-one
(24b)

Zn (0.15 g, 2.3 mmol) was added to a solution of **23** (0.6 g, 1 mmol) in acetic acid (10 ml) at room temperature. After being stirred for 5 h, the reaction mixture was filtered and concentrated in vacuo. The organic residue in dry THF (10 ml) was added to a solution of NaH (28 mg, 1.2 mmol) in dry THF (10 ml) at 0 °C under dry Ar atmosphere and the reaction mixture was warmed to room temperature. Saturated aqueous NH₄Cl (10 ml) was added to the reaction mixture and the mixture was extracted with AcOEt (30 ml × 2). The organic

layer was washed with water (20 ml) and saturated aqueous NaCl (20 ml×2), and then dried (MgSO₄). The solvent was evaporated and the crude compound was purified by silica gel column using a mixture of AcOEt and hexane (1:4, v/v) as an eluent to provided, (0.22 g, 69 %). A ratio of **24a** and **24b** was determined as 1:1.5 by ¹H NMR.

Compound **24 a**

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.96 (6H, d, *J*= 6.6 Hz), 1.27 (2H, m), 1.56 (1H, m), 3.29 (2H, t, *J*= 8.3 Hz), 3.81 (3H, s), 4.19 (2H, s), 4.69 (2H, s), 6.80 (1H, s), 7.30 (5H, m)

Compound **24 b**

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.69 (6H, d, *J*= 16 Hz), 2.60 (2H, t, *J*= 8.3 Hz), 3.80 (3H, s), 4.19 (2H, s), 4.69 (2H, s), 5.11 (2H, m), 6.8 (1H, s), 7.30 (5H, m).

2-Benzyl-5-methoxy-8,8-dimethyl-1,2,7,8-tetrahydro-3H,6H-2-aza-9-oxa-cyclopent a[a]naphthalene-3-one (25)

BF₃ · OEt₂ (1.4 ml, 1.1 mmol) was added to a solution of **24** (0.18 g, 0.53 mmol) in dry CH₂Cl₂ (10 ml) at 0 °C and the mixture was stirred for 3 h at room temperature. Water (15 ml) was added to the reaction mixture, and the aqueous suspension was extracted with Et₂O (40 ml×2). The organic layer was washed with saturated aqueous NaCl (40 ml×2), dried (MgSO₄), and then concentrated. The crude product was purified by silica gel column using a mixture of EtOAc and hexane (1:3, v/v) as an eluent to give tricyclic compound **25**, (0.10 g, 58 %) as a colorless oil.

IR (neat) cm⁻¹ : 2930, 1689, 1610, 1472, 1366, 1320, 1158, 1110, 887.

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.23 (6H, s), 1.78 (2H, t, *J*= 6.6 Hz), 2.68 (2H, t, *J*= 6.6 Hz), 3.88 (3H, s), 4.12 (2H, s), 4.78 (2H, s), 6.92 (1H, s), 7.31 (5H, m).

2-Benzyl-4-(1,1-dimethyl-2-propenyloxy)-6-methoxy-2,3-dihydroisoindol-1-one (30)

Compound **18** (2.0 g, 7.4 mmol) and 1,1-dimethyl-2-propenyl isobutyl carbonate (2.07 g, 0.011 mol) were dissolved in DMF and THF (1:1) (30 ml). Tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.19 g, 0.16 mmol) was added to the solution and the mixture was stirred for 10 h. Reaction mixture was poured into an ice water (30 ml). The organic phase was washed with saturated NaCl solution (50 ml), dried (MgSO_4) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography using a mixture of AcOEt and hexane (1:3) as an eluent to give **30** as colorless oil in 68 % yield (1.7 g).

IR (neat) cm^{-1} : 2984, 1689, 1605, 1499, 1412, 1358, 1317, 1203, 1137, 1080, 993, 917, 883, 854, 699.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ : 1.47 (6H, s), 3.85 (3H, s), 4.13 (2H, s), 4.77 (2H, s), 5.16–5.25 (2H, m), 6.03–6.13 (2H, m), 6.77 (1H, s), 6.99 (1H, s), 7.3–7.4 (5H, m).

2-Benzyl-4-hydroxy-6-methoxy-5-(3-methylbut-2-enyl)-2,3-dihydroisoindol-1-one (27)

Compound **30** (1.7 g, 2 mmol) was refluxed in dry xylene (5 ml) for 10 h. The mixture was dissolved in AcOEt (50 ml) and washed with NaCl solution (50 ml). The organic phase was dried (MgSO_4) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography using a mixture of AcOEt and hexane (1:2) as an eluent to give compound **27** in 86 % yield (1.46 g).

M.P. 178.2–187.2 °C (White crystal)

(KBr) cm^{-1} : 3365.8, 2912, 1674, 1650, 1595, 1473, 1933.2, 1198, 1172, 1137, 1084, 833, 766.2, 699.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ : 1.61 (3H, s), 1.71 (3H, s), 3.39 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.73 (3H, s), 4.12 (2H, s), 4.61 (2H, s), 5.14 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.09–7.18 (5H, m).

**2-Benzyl-7-hydroxy-5-methoxy-8,8-dimethyl-1,2,7,8-tetrahydro-6H-2-aza-9-oxa
cyclopenta[*a*]naphthalen-3-one (31)**

Under an argon atmosphere, VO(acac)₂ (3 mg, 0.011 mmol) and **27** (0.19 g, 0.7 mmol) were added to anhydrous CH₂Cl₂ (5 ml); then after 5 min 5N TBHP in dry CH₂Cl₂ (0.2 ml) was added. Upon completion of reaction, the solvent was removed in vacuo and the crude product was purified by flash chromatography using a mixture of AcOEt and hexane (1:1) as an eluent to give **31** in 65 % yield (0.13 g).

M.P. 78.3–79.2 °C (White crystal)

IR (neat) cm⁻¹: 3399, 2977, 2936, 2245, 1671, 1609, 1473, 1437, 1418, 1367, 1324, 1191, 1141, 1113, 1091, 1058, 910, 733.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.26 (3H, s), 1.32 (3H, s), 2.72 (1H, dd, *J* = 5.4, 18 Hz), 2.92 (1H, dd, *J* = 5, 18 Hz), 3.81–3.85 (4H, m), 4.1 (2H, s), 4.75 (2H, s), 6.9 (1H, s), 7.25–7.33 (5H, m).

Carbonic acid 1,5-dimethyl-1-vinyl-hex-4-enyl ester isobutyl ester (32)

Linalool (20g, 0.13 mol) was solved in THF (80 ml) and cooled at -40°C, and *n*-BuLi (125 ml, 0.195 mol) was added dropwise and stirred for 4 hours. Chloro formic acid isobutyl carbonate (15 ml, 0.156 mol) was added to solution. After 5 hours, reaction mixture was warmed to RT. After completion reaction, water added to reaction mixture and extracted with ethyl acetate (200 ml). Organic layer was washed with saturated NaCl aqueous solution (100 ml) and dried with NaSO₄. The residue was condensed with vacuo and the crude product was purified by silica gel column using a mixture of AcOEt and hexane (1:20) as an eluent to provide compound **32** (0.059 g, 35 %) as colorless oil.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ: 0.94 (6H, d, *J* = 6.5 Hz), 1.57 (3H, s), 1.58 (3H, s), 1.67 (3H, s), 1.80–1.87 (2H, m), 1.87–1.99 (3H, m), 3.86 (2H, d, *J* = 6.5 Hz), 5.05–

5.1 (1H, m), 5.17 (1H, d, $J=11$ Hz), 5.2 (1H, d, $J=17$ Hz), 6.01 (1H, dd, $J=11, 17$ Hz).

IR (neat) cm^{-1} : 2966, 1745, 1645, 1470, 1397, 1378, 1262, 1173, 1080, 972, 925, 880, 792.

Carbonic acid isobutyl ester 1-methyl-1-(3-oxo-propyl)-allyl ester (34)

Compound **32** (2g, 7.86 mmol) was dissolved in CHCl_3 (50 ml) and *m*-CPBA (1.6 g, 9.3 mmol) was added to solution under 0 °C. After stirring 5h, white solid was removed by aspirating filtrate and the residue was extract with ethyl acetate (150 ml). Organic phase was washed with saturated NaCl solution and dried with NaSO_4 . The residue was condensed with vacuo and the crude product was purified by silica gel column using a mixture of AcOEt and hexane (1:10) as an eluent to provide compound **33** (1.4 g, 66 %) as colorless oil. Compound **33** (1.4 g, 5.18 mmol) was dissolved in H_2O and dioxane (1:1, 60 ml) and H_5IO_6 (1.4 g, 6.2 mmol) was added into solution under 0 °C. After stirring for 3h, white solid was removed by aspirating filtrate and the residue was removed with vacuo. The crude was purified by silica gel column using a mixture of AcOEt and hexane (1:7) as an eluent to provide compound **34** (0.92 g, 78 %) as colorless oil.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ : 0.94 (6H, d, $J=6.4$ Hz), 1.59 (3H, s), 1.9–1.99 (1H, m), 2.13–2.21 (2H, m), 2.52–2.55 (2H, m), 3.86 (2H, d, $J=6.4$ Hz), 5.2 (1H, d, $J=11$ Hz), 5.22 (1H, d, $J=18$ Hz), 5.96 (1H, dd, $J=11, 18$ Hz), 9.77 (1H, s)

IR (neat) cm^{-1} : 2965, 1744, 1471, 1415, 1398, 1379, 1262, 1178, 1088, 973, 928, 879, 792.

Carbonic acid isobutyl ester 1-(3-methoxy-propyl)-1-methyl-allyl ester (36)

Compound **35** was dissolved in CH_2Cl_2 (30 ml) and MOMCl (0.6 ml, 8.34 mmol) and Pr_2NEt (1.4 ml, 8.23 mmol) was added under 0 °C. After stirring for 10 h, the reaction mixture was extracted with ethyl acetate (100 ml) and the organic phase was washed with saturated NaCl solution (100 ml). After dried NaSO_4 , the residue was condensed with vacuo, and the crude product was purified by silica gel column using a mixture of AcOEt and hexane (1:5) as an eluent to provide compound **36** (1.06 g, 56 %) as colorless oil.

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ : 0.94 (6H, d, $J=6.6$ Hz), 1.58 (3H, s), 1.58–1.69 (2H, m), 1.87–1.98 (3H, m), 3.35 (3H, s), 3.52 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.85 (2H, d, $J=6.6$ Hz), 4.61 (2H, s), 5.16–5.24 (2H, m), 6.00 (1H, dd, $J=11.2$ Hz).

IR (neat) cm^{-1} : 2964, 1744, 1646, 1470, 1414, 1378, 1246, 1179, 1131, 1096, 1041, 1008, 973, 927, 897, 793, 607.

2-(6-Methoxymethoxy-3-methyl-hex-2-enyl)-4-methyl-phenol (38)

p-Cresol (1.5 g, 13.8 mmol) and compound **36** (2.53 g, 9.22 mol) were dissolved in dried THF (10 ml). Tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.23 g, 1.99 mmol) was added to the solution and the mixture was stirred for 10 h. Reaction mixture was poured into an ice water (30 ml). The organic phase was washed with saturated NaCl solution (50 ml), dried (MgSO_4) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography using a mixture of AcOEt and hexane (1:16) as an eluent to give compound **37** as colorless oil in 70 % yield (0.25 g). Compound **37** (0.25 g, 0.95 mmol) was refluxed in dry xylene (5 ml) for 10 h. The mixture was dissolved in AcOEt (50 ml) and washed with NaCl solution (50 ml). The organic phase was dried (MgSO_4) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography using a mixture of AcOEt and

hexane (1:10) as an eluent to give compound **38** in 83 % yield (0.21 g).

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ : 1.75 (5H, brs), 2.08–2.16 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.32 (2H, d, $J=7.83$ Hz), 3.49–3.58 (2H, m), 6.67 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 6.88 (2H, d, $J=7.3$ Hz).

IR (neat) cm^{-1} : 3380, 2931, 2358, 1799, 1612, 1509, 1458, 1382, 1346, 1263, 1209, 1149, 1110, 1038, 921, 811, 623.

Acetic acid 2-(3-methoxypropyl)-2,6-dimethyl-chroman-3-yl ester (**40**)

Under an argon atmosphere, $\text{VO}(\text{acac})_2$ (1 mg, 3.78 mmol) and **38** (0.1 g, 0.378 mmol) were added to anhydrous CH_2Cl_2 (5 ml); then after 5 min 10N TBHP in dry CH_2Cl_2 (0.378 ml) was added. Upon completion of reaction, the solvent was removed in vacuo and the crude product was purified by flash chromatography using a mixture of AcOEt and hexane (1:5) as an eluent to give **39** in 49 % yield (0.052 g).

Obtained compound **39** (0.1 g, 0.356 mmol) was dissolved in dry CH_2Cl_2 (20 ml). To a solution, Ac_2O (0.04 ml, 0.43 mmol), DMAP (0.02 g, 0.174 mmol) and Et_3N (0.06 ml, 0.43 mmol) was added and stirred for 3 h. The reaction mixture was extracted with diethyl ether (50 ml) and washed with saturated NaCl aqueous solution (100 ml). After dried with NaSO_4 and organic residue was condensed with vacuo. The crude compound was purified by flash chromatography using a mixture of AcOEt and hexane (1:5) as an eluent to give **40** in 79 % yield (0.09 g).

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ : 1.26 (3H, s), 1.68–1.72 (4H, m), 2.05 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.73 (1H, dd, $J=5.9, 17$ Hz), 3.11 (1H, dd, $J=5.4, 17$ Hz), 3.3 (3H, d, $J=5.14$ Hz), 3.46–3.54 (2H, m), 4.58 (2H, d, $J=5.4$ Hz), 5.06 (1H, dd, $J=5.9, 5.4$ Hz), 6.71 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 6.82 (1H, s), 6.91 (1H, d, $J=7.3$ Hz).

IR (neat) cm^{-1} : 2937, 1741, 1499, 1376, 1239, 1151, 1118, 1040, 917, 818, 734.

2-Benzyl-6-methoxy-4-[1-(3-methoxymethoxy-propyl)-1-methyl-allyloxy]-2,3-dihydro-isoindol-1-one (41)

Isoindolinone (0.45 g, 1.67 mmol) and compound **36** (0.68 g, 2.5 mol) were dissolved in DMF and THF (1:1) (20 ml). Tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.043 g, 0.0375 mmol) was added to the solution and the mixture was stirred for 10 h. Reaction mixture was poured into an ice water (30 ml). The organic phase was washed with saturated NaCl solution (50 ml), dried (MgSO₄) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography using a mixture of AcOEt and hexane (1:3) as an eluent to give **41** as colorless oil in 35 % yield (0.24 g).

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ : 1.59 (3H, s), 1.64-1.83 (4H, m), 3.33 (3H, s), 3.51 (2H, t, *J* = 5.4 Hz), 3.81 (3H, s), 4.14 (2H, s), 4.62 (2H, s), 4.78 (2H, s), 5.18-5.27 (2H, m), 6.04 (1H, dd, *J* = 10.8 Hz), 6.78 (1H, s), 6.98 (1H, s), 7.28-7.36 (5H, m)

2-Benzyl-4-hydroxy-6-methoxy-5-(6-methoxymethoxy-3-methyl-hex-2-enyl)-2,3-dihydro-isoindol-1-one (42)

Compound **41** (0.24 g, 0.583 mmol) was refluxed in dry xylene (5 ml) for 10 h. The mixture was dissolved in AcOEt (50 ml) and washed with NaCl solution (50 ml). The organic phase was dried (MgSO₄) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography using a mixture of AcOEt and hexane (1:2) as an eluent to give compound **42** in 87 % yield (0.21 g).

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ : 1.67 (3H, s), 1.8 (3H, s), 2.04-2.10 (2H, m), 2.29-2.35 (2H, m), 3.31 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.47 (2H, t, *J* = 6 Hz), 3.58 (2H, t, *J* = 6 Hz), 3.59 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.16-4.19 (2H, m), 4.57 (2H, s), 4.64 (2H, s), 4.74 (2H, s), 5.23-5.24 (1H, m), 6.99 (1H, s), 7.23-7.3 (5H, m)

7-Benzyl-2-(1-hydroxy-3-methoxymethoxy-1-methyl-propyl)-4-methoxy-2,3,7,8-tetrahydro-1-oxa-7-aza-indacen-6-one (43)

Under an argon atmosphere, VO(acac)₂ (0.64 mg, 0.00243 mmol) and compound **42** (0.1 g, 0.24 mmol) were added to anhydrous CH₂Cl₂ (5 ml); then after 5 min 10N TBHP in dry CH₂Cl₂ (0.024 ml) was added. Upon completion of reaction, the solvent was removed in vacuo and the crude product was purified by flash chromatography using a mixture of AcOEt and hexane (1:1) as an eluent to give **43** in 48 % yield (49 mg).

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ: 1.16 (3H, s), 1.23 (3H, s), 1.6–1.76 (4H, m), 3.15 (2H, dd, *J* = 9.2 Hz), 3.34 (3H, d, *J* = 5.4 Hz), 3.52–3.57 (2H, m), 3.88 (3H, s), 4.12 (2H, s), 4.61 (2H, d, *J* = 3.24 Hz), 4.74–4.78 (3H, m), 6.95 (1H, s), 7.28–7.36 (5H, m)

7-Benzyl-2-(1,3-dihydroxy-1-methyl-propyl)-4-methoxy-2,3,7,8-tetrahydro-1-oxa-7-aza-indacen-6-one (44)

Compound **43** (49 mg, 0.115 mmol) was solved in EtOH (5 ml) and PPTS (0.32 mg, 0.075 mmol) was added to solution. Reaction mixture was stirred under 50 °C for 3h. After completion the reaction, solvent was removed in vacuo and the crude product was purified by flash chromatography using AcOEt as an eluent to give **44** in 80 % yield (35 mg).

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ: 1.16 (3H, s), 1.59–2.03 (4H, m), 3.1–3.17 (2H, m), 3.65–3.7 (2H, m), 3.88 (3H, s), 4.13 (2H, s), 4.58–4.79 (3H, m), 6.96 (1H, s), 7.27–7.35 (5H, m).

IR (neat) cm⁻¹: 3397, 2927, 2370, 1670, 1472, 1346, 1304, 1244, 1190, 1119, 1063, 1021, 964, 840, 766, 701.

参考文献

- 1) 田口武夫、松村靖、森澤義富「フッ素化学入門」日本学術振興会 フッ素化学第 155 委員会編、三共出版、2004、p. 395
- 2) 松村靖、有合化、**63**、42 (2005)
- 3) E. J. Corey, N. M. Weinshenker, T. K. Schaaf, W. Hunber, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 5675 (1969).
- 4) B. H. Lipshutz and S. Sengupta, *OR*, **46**, 105(1991).
- 5) T. Nakai and K. Mikami, *OR*, **46**, 105(1994).
- 6) V. Grignard, *CRV*, **130**, 1322(1990).
- 7) R. M. Roberts and A. A. Khalaf, "Friedel-Crafts Alkylation Chemistry: A Century of Discovery", Marcel Dekker (1984).
- 8) N. Miyaura *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 972(1985).
- 9) R. A. Johnson and K. B. Sharpless, *COS*, **7**, 389(1991).
- 10) a) R. Noyori, I. Tomino, Y. Tanimoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 3129(1979) ; b) M. Nishizawa and M. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 247(1981).

- 1 1) S. Inoue, H. Ikeda, S. Sato, K. Horie, T. Ota, O. Miyamoto, and K. Sato, *J. Org. Chem.*, **52**, 5495(1987).
- 1 2) M. G. Burdon and J. G. Moffatt, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 5585 (1966).
- 1 3) K. Sato, S. Inoue, K. Ozawa, T. Kobayashi, and T. Ota, *J. Chem., Parkin Trans. I*, 1753(1987).
- 1 4) 太田知己、横浜国立大学博士論文 (1987).
- 1 5) A. M. M. Castro, *Chem. Rev.*, **104**, 2939(2004).
- 1 6) D. Bellus, *Advan. Photochem*, **8**, 109(1971).
- 1 7) L. Claisen, *Chem. Ber.* **45**, 3157(1912).
- 1 8) K. Maruoka, H. Banno, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 1165(1990).
- 1 9) B. M. Trost, *Science*, **219**, 245(1983).
- 2 0) C. D. Hurd and M. A. Pollack, *J. Am. Chem. Soc.*, **60**, 1905(1938).
- 2 1) Atta-ur-Rahman/Editor, "Studies in Natural Products Chemistry, vol. 4 ; Stereoselective synthesis (Part C), Elsevier
- 2 2) J. Bourguelya, R. Madeja, P. Fahrni, H. J. Hansen, H. Schmid, R. Barner, *Helv.*

Chim. Acta., **56**, 14(1973).

2 3) K. Maruoka, H. Banno, K. Konoshita, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 1265(1989).

2 4) Y. Nozawa *et al.*, *J. Antibiot.*, 635 (1997).

2 5) X. Xu *et al.*, *J. Org. Chem.*, **57**, 6700 (1992).

2 6) S. Inoue, M. Asami, K. Honda, K. S. Shrestha, M Takahashi, and T. Yoshino, *Synlett*, 1998, 679.

2 7) K. B. Sharpless, J. M. Townsend, D. R. Williams, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 6136(1973).

2 8) A. Lattanzi and A. Scettri, *Synlett*, 2002, 942.

2 9) N. Funato, H. Takayanagi, Y. Konda, Y. Toda, Y. Hargaya, Y. Iwai, and S. Omura, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 1251 (1994).

3 0) S. Inoue, K. Honda, N. Iwase, and K. Sato, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **63**, 1629(1990).

3 1) Heterocyclic Compounds ; Chromans and Tocopherols, vol. 36, Ellis Lockhart.

- 3 2) B. M. Trost, *J. Org. Chem.*, **69** (18), 5813 (2004).
- 3 3) K. Sato, S. Inoue, O. Miyamoto, H. Ikeda, and T. Ota, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **60**, 4184(1987).
- 3 4) 早川英貴、横浜国立大学修士論文 (1999)
- 3 5) 岩崎史良、横浜国立大学修士論文 (2001)
- 3 6) S. Li, X. Wang, H. Guo, and L. Chen, *Chem. Abstr.*, **105**, 6378n (1986).
- 3 7) H. Matoba, H. Koyama, and J. Kikuta, *Chem. Abstr.*, **121**, 72988w (1994).
- 3 8) I. Azuyama, H. Kagechika, Y. Fujiwara, M. Itoh, K. Yamaguchi, and K. Shudo, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 2833 (1991).
- 3 9) S. Sugawara and K. Kodama, *Yakugaku Zasshi*, **63**, 96 (1943).
- 4 0) O. Fisser and H. Wolter, *J. Prakt. Chem.*, [2] **80**, 102 (1909).
- 4 1) J. Thiel and J. Schneider, *Ann. Chem.*, **369**, 287 (1909).
- 4 3) J. Reisch and A. W. Voerste, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 3251 (1994).
- 4 4) K. Sato, S. Inoue, and S. S. Kuranami, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1666(1977).

- 4 5) a) M. Tramontini *Synthesis*, 1973, 703; b) M. Tramontini and L. Angiolini, *Tetrahedron*, 1990, **46**, 1791.
- 4 6) Y. Omura, Y. Taruno, Y. Iriya, M. Morimoto, H. Saimoto and Y. Shigemasa, *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42**, 7273.
- 4 7) T. R. R. Pettus, M. Inoue, X. T. Chen, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 6160(2000).
- 4 8) T. Kaiho, T. Yokoyama, H. Mori, J. Fujiwara, T. Nobori, H. Odaka, J. Kamiya, M. Maruyama and T. Sugawara, JP 06128238, 1994 ; [Chem. Abs., 1995, **123**, 55900].
- 4 9) Iwao Ojima, "Catalytic Asymmetric Synthesis", VCH.
- 5 0) W. P. Deng, M. Zhong, X. C. Guo, and A. S. Kende, *J. Org. Chem.*, **68**, 7422(2003).

謝辞

非常に興味深くチャレンジングな課題と研究の面白さを教え、熱心なディスカッションを通し研究の糸口をお与えてくださった井上誠一教授に感謝いたします。

実験に対してフレキシブルなアドバイスを下さった本田清助教授に感謝いたします。

研究に対して論理的な解釈の手ほどきを下さった星野雄二郎助手に感謝いたします。

お忙しい時間を割き、研究にご協力くださった機器分析センターの緒先生方に感謝いたします。

共通の研究テーマで共に研究に励んだ市田遼太氏、二宮玲子女氏、恒見卓志氏に感謝いたします。

共に励み切磋琢磨し合った井上・本田研究室諸氏に感謝いたします。

公表論文 及び 学会発表

【1】本論文を構成する論文

S. Inoue, R. Kim, K. Honda, Y. Hoshino, "Synthesis of tricyclic pyrano[2,3-*e*]isoindolin-3-ones as the core structure of stachybotrin A, B, and C
(*Chem. Comm.*, in press)

【2】国際学会発表

1) Seiichi Inoue, Riyong Kim, Chihiro Nakagawa, Kenji Morimoto, and Kiyoshi Honda,

"Regioselective synthesis of tricyclic pyrano-isoindolinone as a core structure of aromatic isoprenoids."

International Symposium on the Chemistry of Essential Oils, Terpenes and Aromatics, Tokushima, Japan, October 18-21, 2002, Abstract, p. 218.

2) Riyong Kim, Yujiro Hoshino, Kiyoshi Honda, and Seiichi Inoue, "Regioselective Synthesis of Novel Tricyclic Aroisoprenoid Stachybotrins."

19th International Congress of Heterocyclic Chemistry, Fort Collins, Colorado, USA, August 10-15, 2003, Abstract, p. 207

【3】国内学会発表

1) 井上誠一、金里瑛、中川千洋、本田清「三環式イソインドリノンの位置選択的合成研究」

第42回有機合成化学協会関東支部新潟(長岡)シンポジウム(長岡, 新潟県, 2001年11月) A31講演要旨集 p. 119

- 2) 井上誠一、金里瑛、中川千洋、恒見卓志、本田清「三環式ピラノイソインドリノンの位置選択的合成研究」
第 43 回有機合成化学協会関東支部山梨シンポジウム(甲府, 山梨県, 2002 年 5 月) A18 講演要旨集 p. 47
- 3) 井上誠一、金里瑛、森本兼司、中川千洋、星野雄二郎、本田清「芳香族イソプレノイド Stachybotrin 類の合成研究」
第 45 回有機合成化学協会関東支部群馬シンポジウム、(桐生, 群馬県, 2002 年 5 月) B-28 講演要旨集 p. 129
- 4) 井上誠一・金 里瑛・恒見卓志・市田遼太・星野雄二郎・本田 清「新規生理活性三環式テルペノイドクロマン Stachybotrin 類の合成研究」
第 47 回香料・テルペンおよび精油に関する討論会、(川崎, 神奈川県, 2003 年 11 月) 2IV-19 講演要旨集 p. 473
- 5) 井上誠一、金里瑛、市田遼太、星野雄二郎、本田清「三環式イソプレノイドクロマンの立体選択的合成」
第 34 回複素環化学討論会 (金沢, 石川県, 2004 年 11 月) 2O-17 講演要旨集 p. 207
- 6) 井上誠一、金里瑛、市田遼太、星野雄二郎、本田清「ピラノイソインドリノン骨格を有する生理活性物質の位置選択的合成研究」
日本化学会第 85 春季年会 (横浜, 神奈川県, 2005 年 3 月) 3-B2-32 講演要旨集 p. 948、**学生講演賞受賞**

7) 井上誠一・市田遼太・金里瑛・星野雄二郎・本田 清「2位にヒドロキシルメチル基を有する新規 chroman-3-ol の立体選択的合成」

第 49 回 有機合成化学協会関東支部シンポジウム(横浜シンポジウム) (横浜, 神奈川県, 2005 年 5 月) 1A24 講演要旨集 p.62

8) 井上誠一・市田遼太・金里瑛・二宮玲子・星野雄二郎・本田清「新規三環式テルペノイドクロマン Stachybotrin 類の合成研究」

第 50 回 有機合成化学協会関東支部シンポジウム新潟(長岡)シンポジウム (長岡, 新潟県, 2005 年 11 月) 2B04 講演要旨集 p. 178

【4】学位論文

修士論文

「新規生理活性三環式芳香族イソプレノイド Stachybotrin 類の合成」

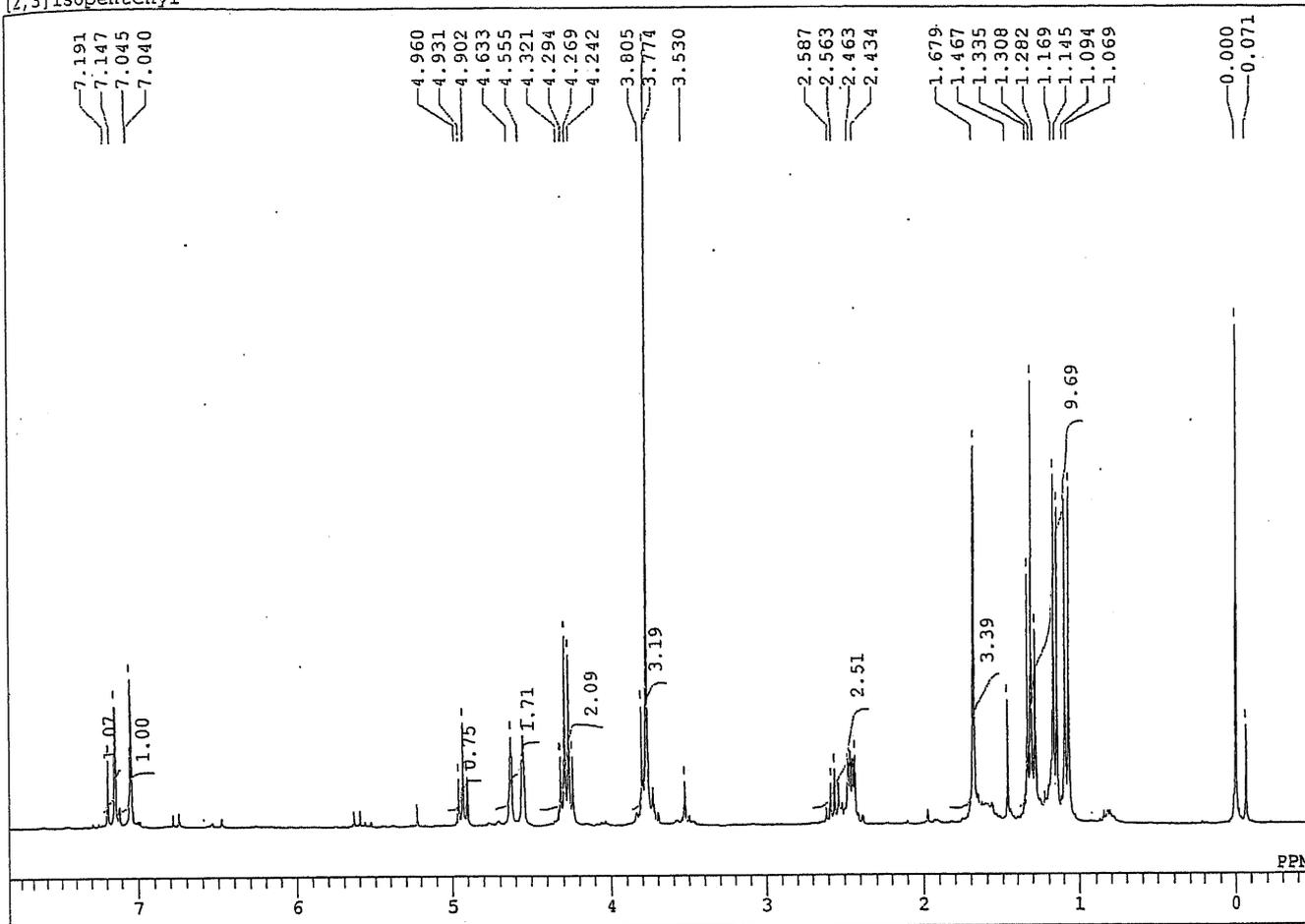
横浜国立大学大学院 環境情報学府環境生命学専攻 (2003 年 3 月) (指導教員 井上誠一教授)

Spectra Data (^1H NMR)

Compound Number : 3a, 3b, 4, 5, 8a, 8b, 11, 12, 13a, 13b, 14, 15a, 15b,
16a, 16b, 18, 19, 25, 27, 30, 31, 32, 34, 36, 38, 40, 41, 42, 43, 44

3-Hydroxy-4-(1-isopropylthio-3-methyl-3-butenyl)-5-methoxybenzoic acid ethyl ester (3a)

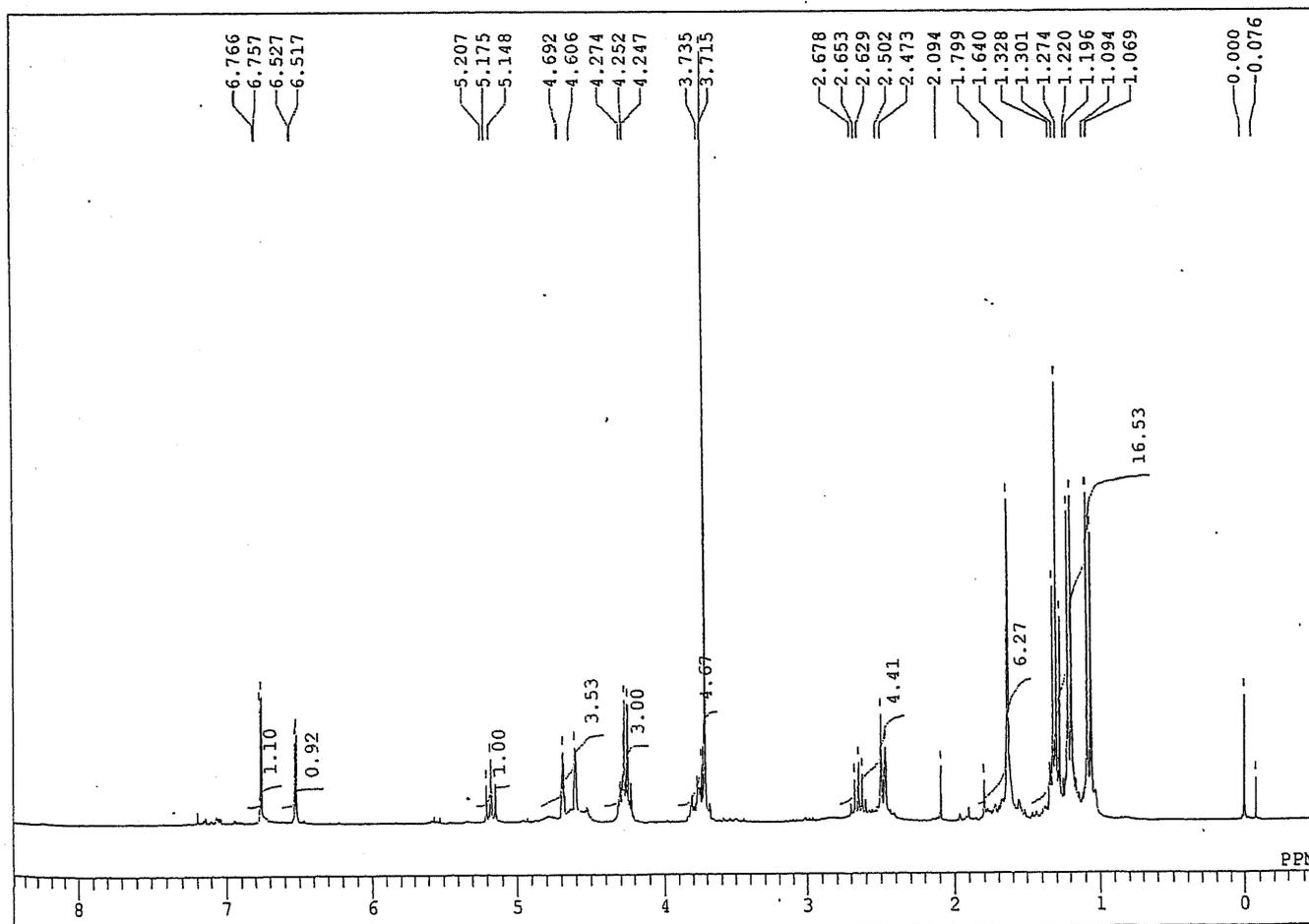
F:\ChemComm\[2,3]isopentenyl\[2,3]isopentenyl-anal.als
[2,3]isopentenyl



DFILE F:\
COMNT [2,
DATIM Sat
OBNUC 1H
EXMOD NO
OBFRO
OBSET
OBFIN
POINT
FREQU
SCANS
ACQTM
PD
PW1
IRNUC 1H
CTEMP
SLVNT CDC
EXREF
BF
RGAIN

3-Hydroxy-2-(1-isopropylthio-3-methyl-3-butenyl)-5-methoxybenzoic acid ethyl ester (3b)

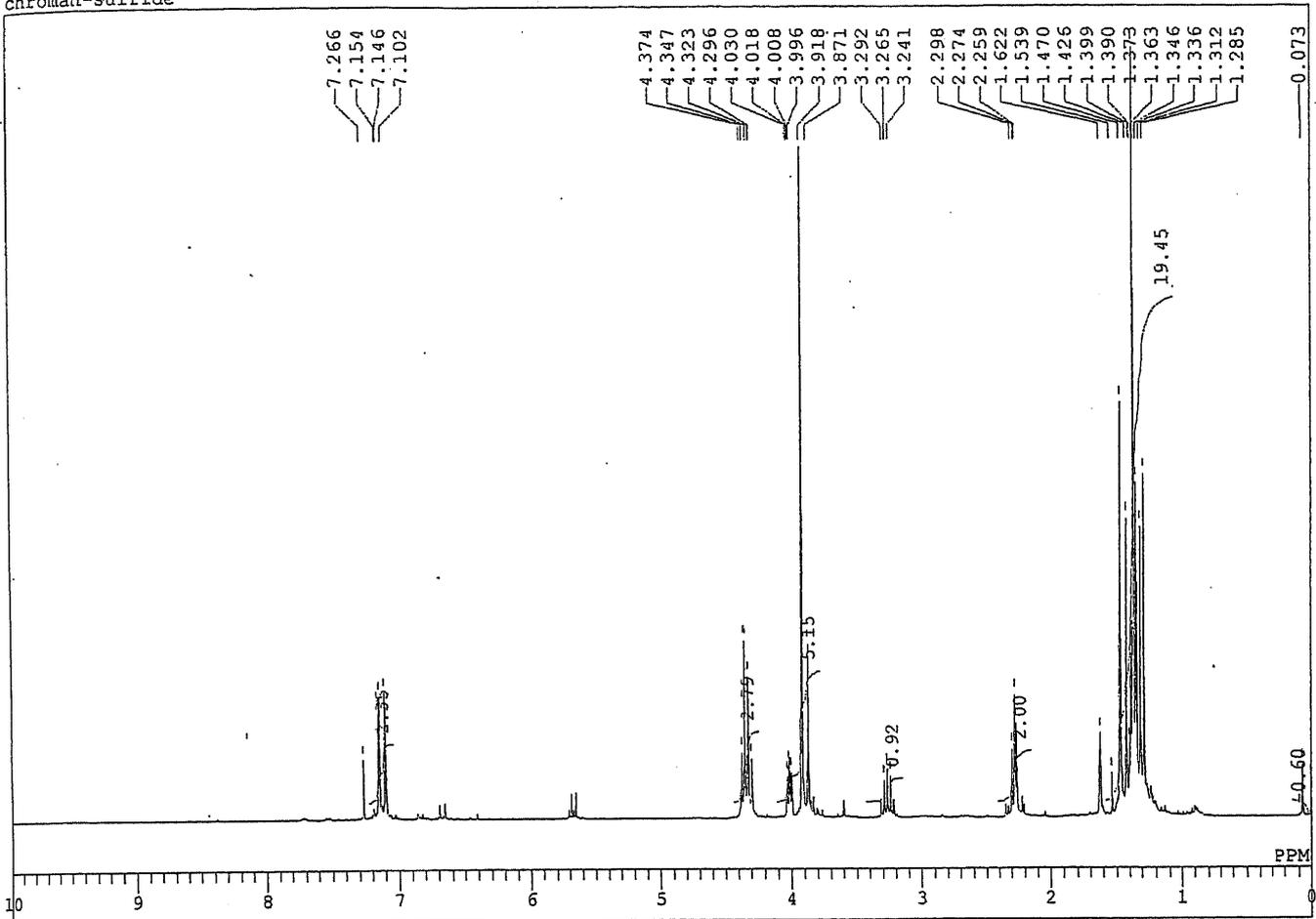
F:\ChemComm\[2,3]isopentenyl-regioisomer\H[2,3]isopentenyl-regio-anal.als



DFILE F:\
COMNT Thu
DATIM
OBNUC 1H
EXMOD NO
OBFRO
OBSET
OBFIN
POINT
FREQU
SCANS
ACQTM
PD
PW1
IRNUC 1H
CTEMP
SLVNT CDC
EXREF
BF
RGAIN

4-Isopropylthio-5-methoxy-2,2-dimethylchroman-7-carboxylic acid ethyl ester (4)

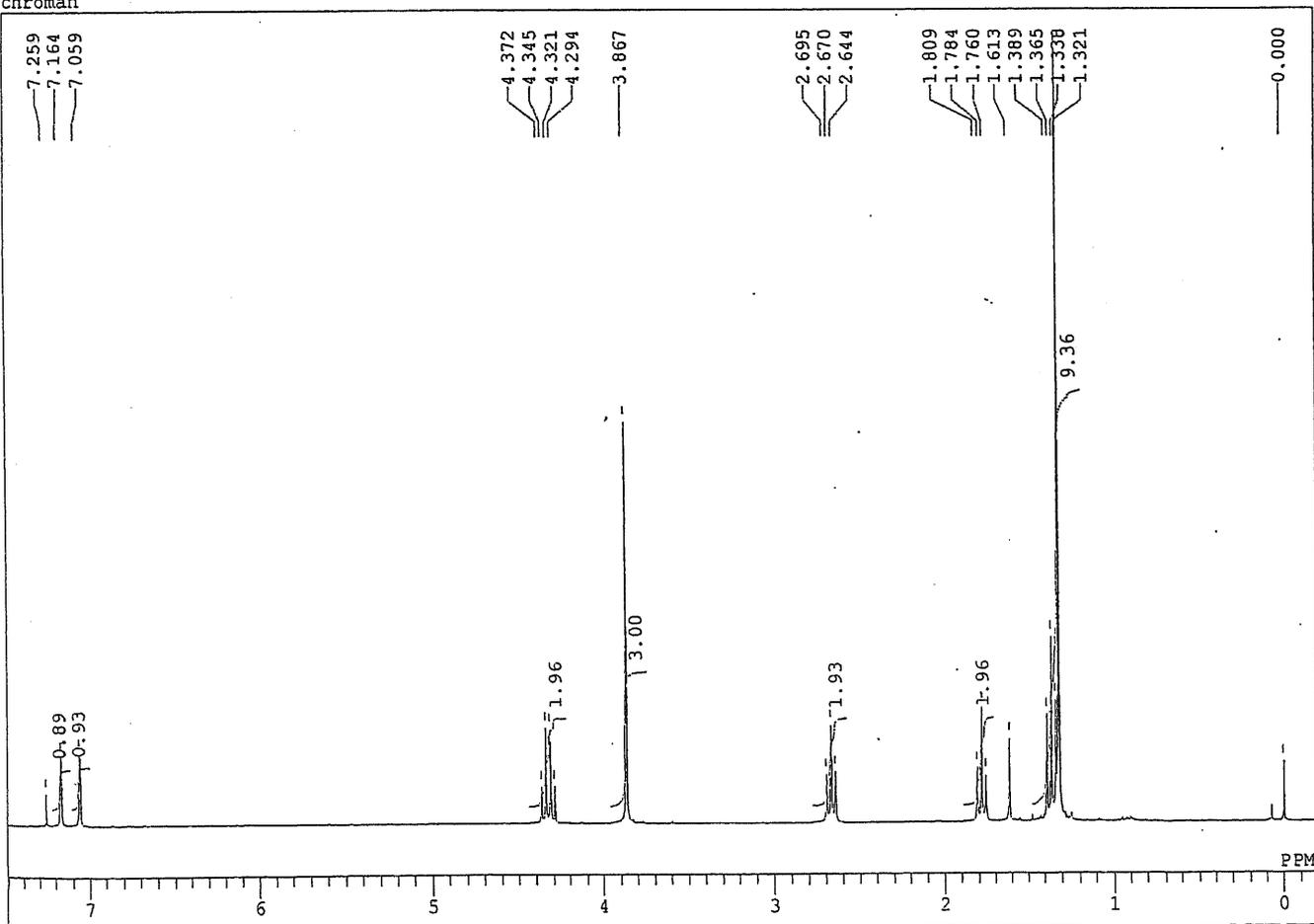
F:\chemComm\chroman=sulfide\Hchroman-sulfide.als
chroman-sulfide



DFILE F
COMNT Cl
DATIM Tl
OBNUC li
EXMOD NC
OBFRO
OBSET
OBFIN
POINT
FREQU
SCANS
ACQTM
PD
PWL
IRNUC lf
CTEMP
SLVNT CI
EXREF
BF
RGAIN

5-Mthoxy-2,2-dimethylchroman-7-carboxylic acid ethyl ester (5)

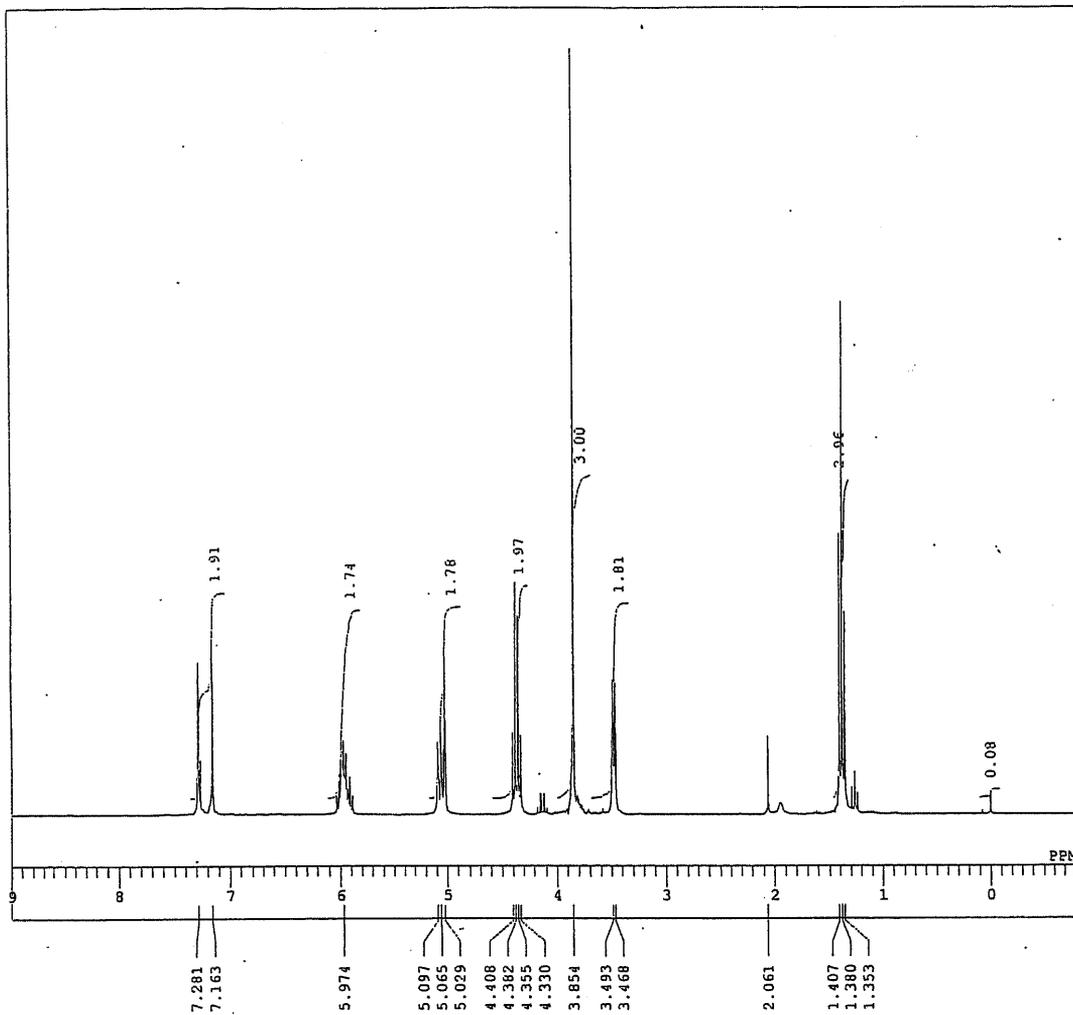
F:\ChemComm\chroman\H-chroman-anal.als
chroman



DFILE F:
COMNT Cl
DATIM Ex
OBNUC lf
EXMOD NC
OBFRO
OBSET
OBFIN
POINT
FREQU
SCANS
ACQTM
PD
PWL
IRNUC lf
CTEMP
SLVNT CI
EXREF
BF
RGAIN

4-Allyl-3-hydroxy-5-methoxybenzoic acid ethyl ester (8a)

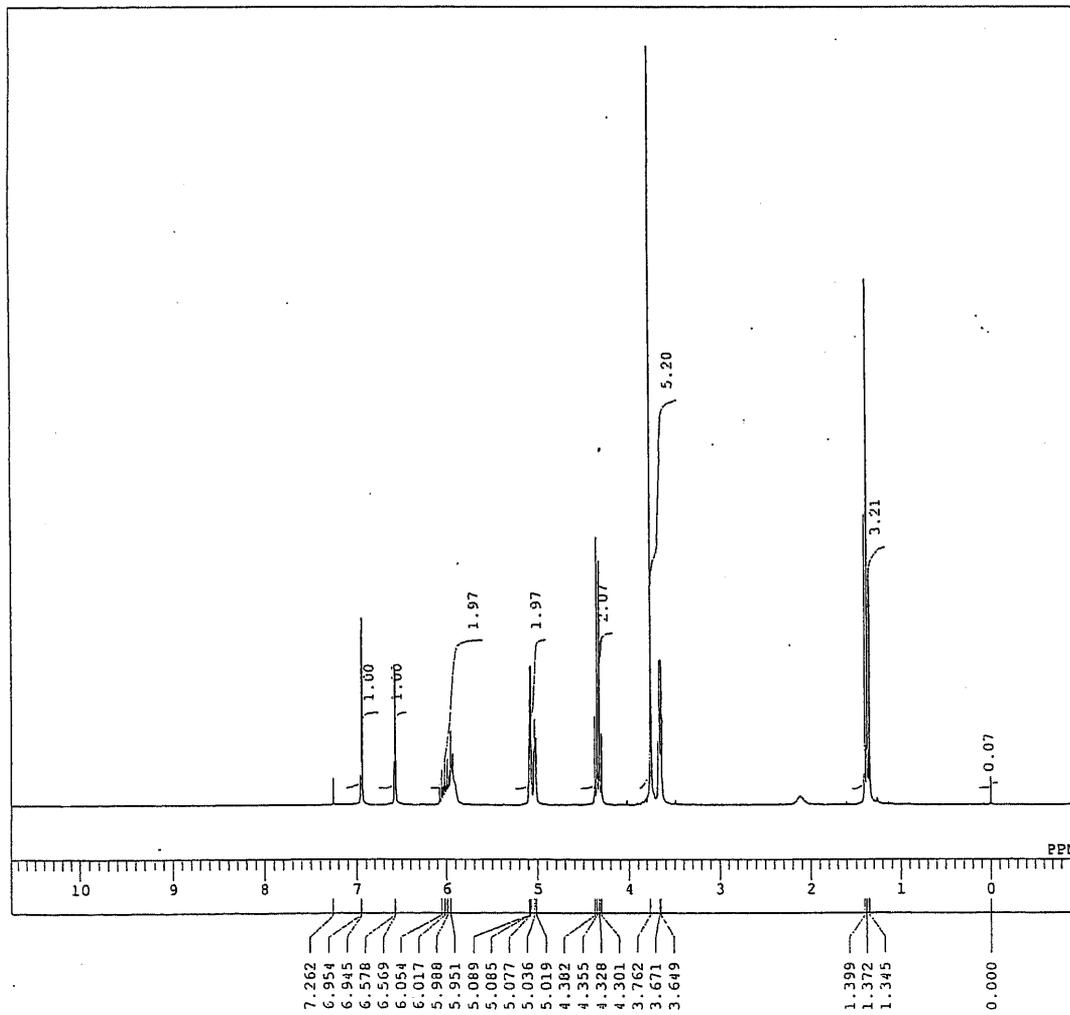
E:\ChemComm\Chem.Comm\vynylether and claisen\allyl-eteher-basic-claisen-anal.als



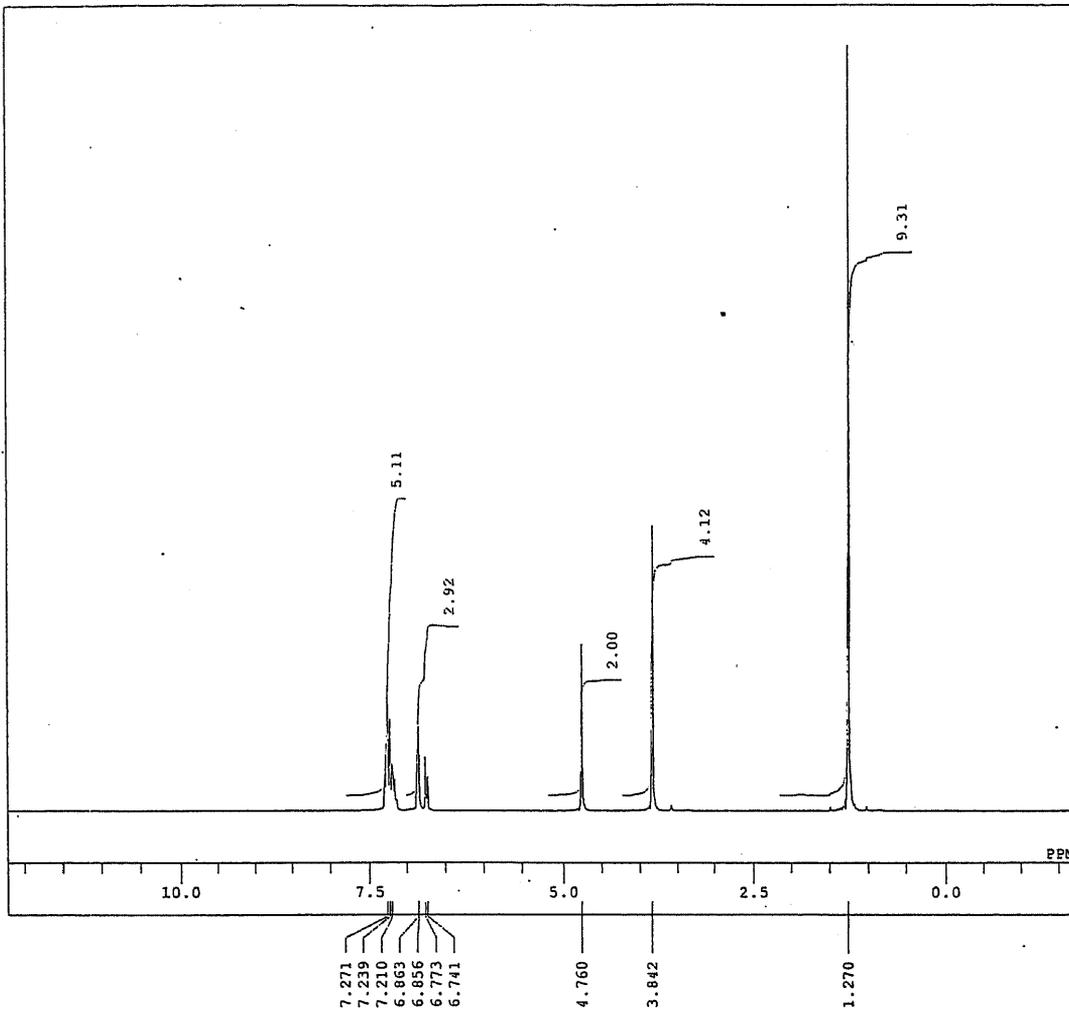
DFILE E:\ChemComm\Chem.Comm\vyn
 COMMT
 DATIM Sat Oct 16 14:15:36 2004
 OBNUC 1H
 EXMOD NON
 OBFRQ 270.05 MHz
 OBSST 112.00 KHz
 OBFIN 5800.0 Hz
 POINT 8192
 FREQU 5405.4 Hz
 SCANS 8
 ACQTM 1.516 sec
 PD 5.484 sec
 PWL 4.9 us
 IRNUC 1H
 CTEMP 23.0 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 0.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 15

2-Allyl-3-hydroxy-5-methoxybenzoic acid ethyl ester (8b)

E:\ChemComm\Chem.Comm\vynylether and claisen\allyl-eteher-basic2.als

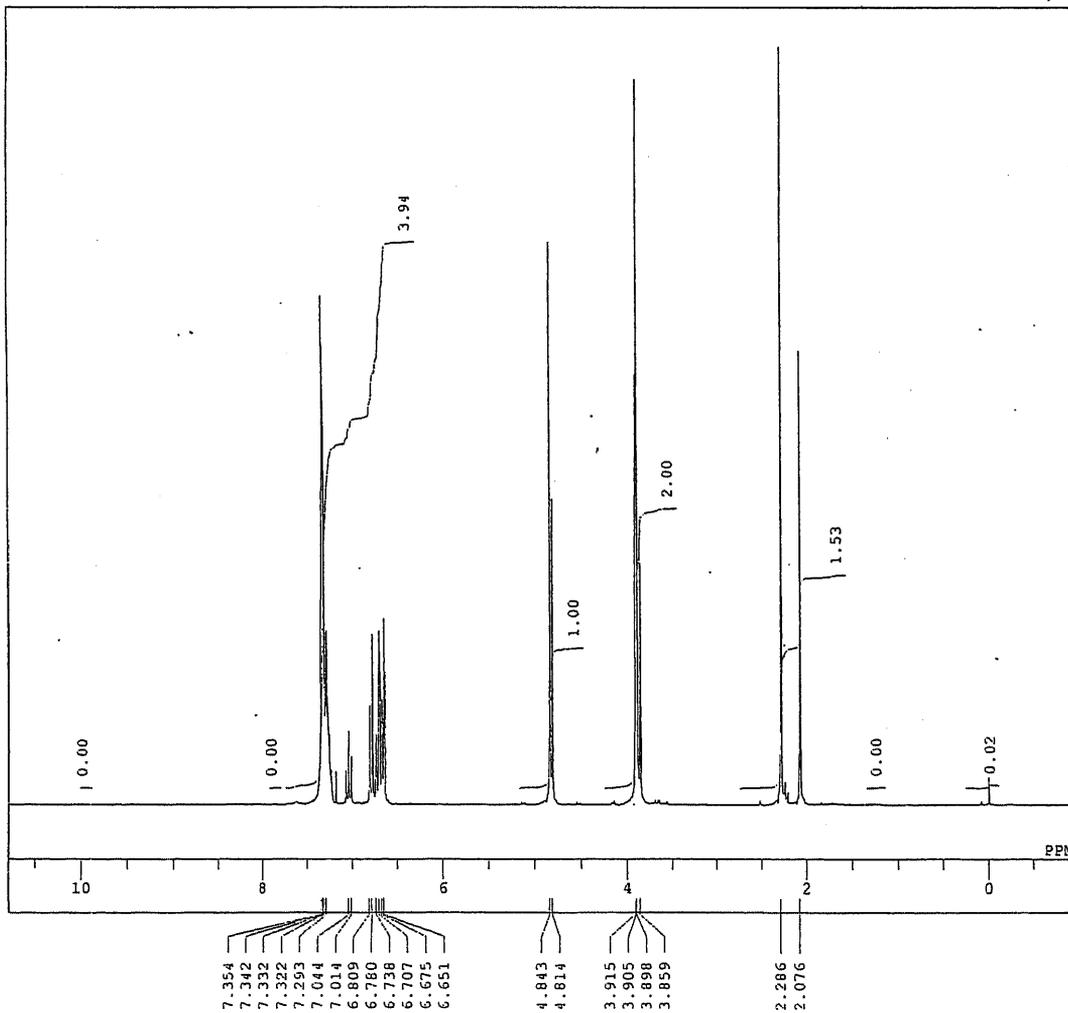


DFILE E:\ChemComm\Chem.Comm\vyn
 COMMT
 DATIM Sat Oct 16 14:57:55 2004
 OBNUC 1H
 EXMOD NON
 OBFRQ 270.05 MHz
 OBSST 112.00 KHz
 OBFIN 5800.0 Hz
 POINT 8192
 FREQU 5402.4 Hz
 SCANS 8
 ACQTM 1.516 sec
 PD 5.484 sec
 PWL 4.9 us
 IRNUC 1H
 CTEMP 23.3 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 0.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 11



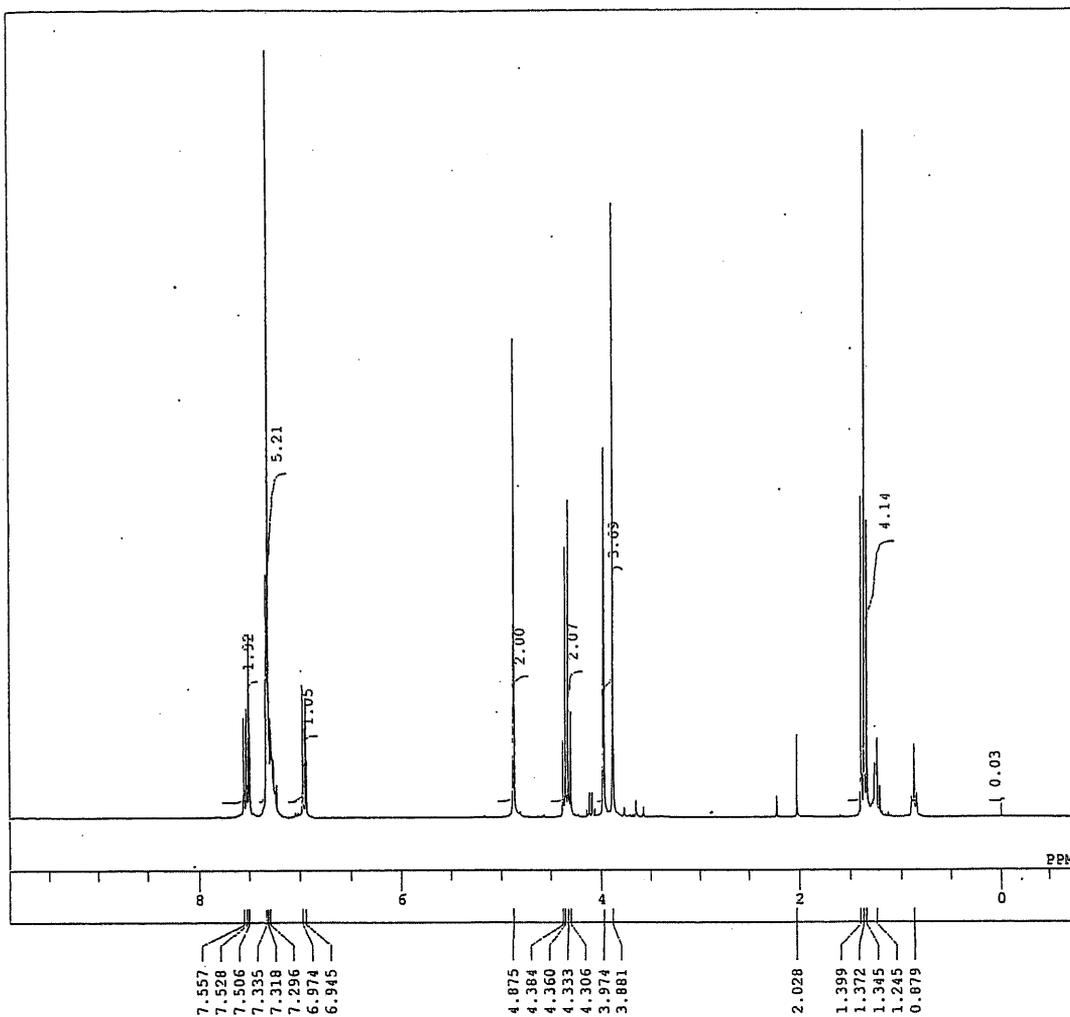
DFILE E:\ChemComm\Chem.Comm\Maa
 COMNT
 DATIM Wed Jan 05 17:10:12 2005
 OBNUC 1H
 EXMOD NON
 OBFRQ 270.05 MHz
 OBSET 112.00 KHz
 OBFIN 5800.0 Hz
 POINT 8192
 FREQU 5405.4 Hz
 SCANS 8
 ACQTM 1.516 sec
 PD 5.484 sec
 PW1 4.9 us
 IRNUC 1H
 CTEMP 15.4 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 0.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 5

3-Benzyl-7-methyl-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,3]oxazine (12)



DFILE E:\ChemComm\Chem.Comm\Maa
 COMNT
 DATIM Tue Jan 11 08:53:46 2005
 OBNUC 1H
 EXMOD NON
 OBFRQ 270.05 MHz
 OBSET 112.00 KHz
 OBFIN 5800.0 Hz
 POINT 8192
 FREQU 5405.4 Hz
 SCANS 8
 ACQTM 1.516 sec
 PD 5.484 sec
 PW1 4.9 us
 IRNUC 1H
 CTEMP 15.9 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 0.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 11

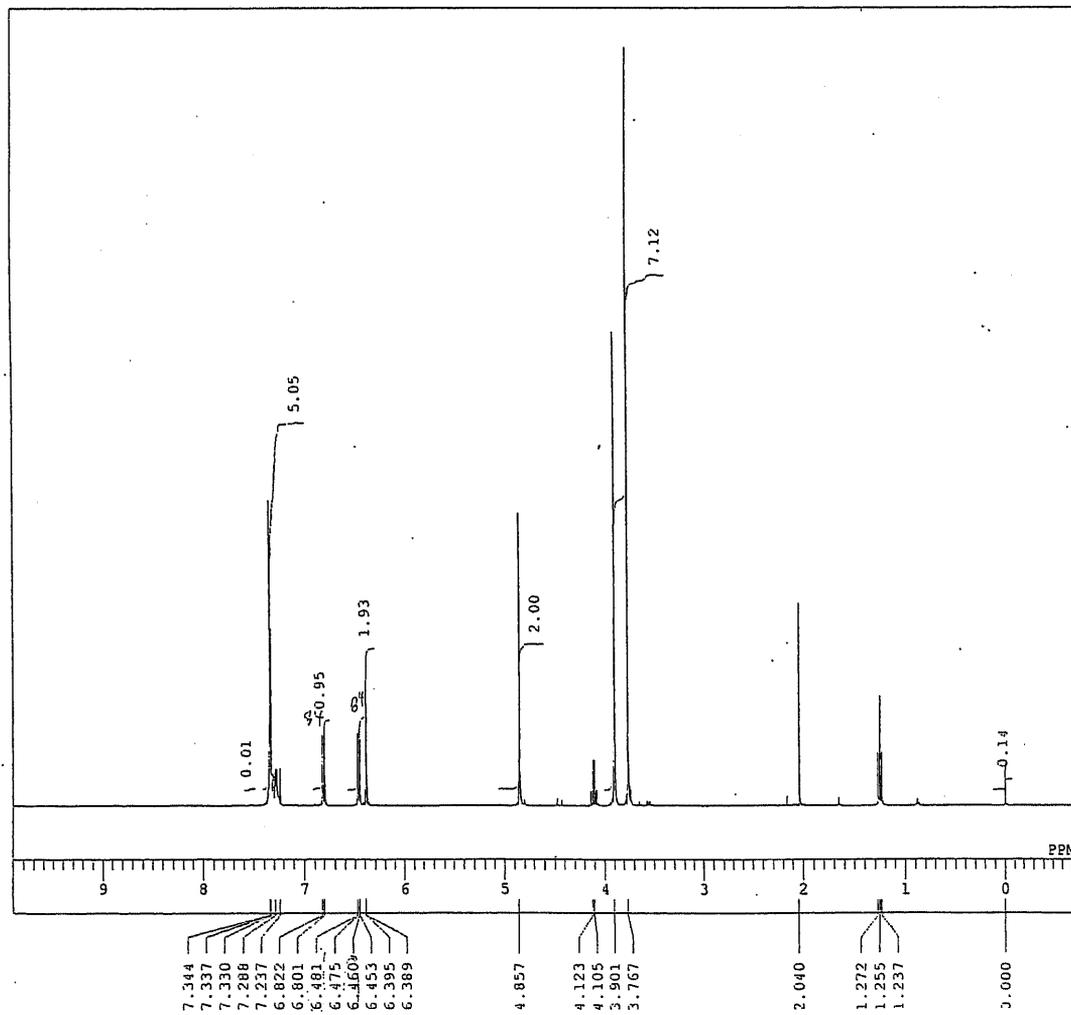
E:\ChemComm\Chem.Comm\Maanich reaction\ethyl ester\ethyl esterZanal.als



DFILE E:\ChemComm\Chem.Comm\Maa
 COMNT
 DATIM Thu Feb 03 17:58:08 2005
 OBNUC 1H
 EXMOD NON
 OBFRQ 270.05 MHz
 OBSET 112.00 KHz
 OBFIN 5800.0 Hz
 POINT 8192
 FREQU 5402.4 Hz
 SCANS 8
 ACQTM 1.516 sec
 PD 5.484 sec
 PW1 4.9 us
 IRNUC 1H
 CTEMP 18.0 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 0.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 10

3-Benzyl-7-methoxy-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,3]oxazine (13a)

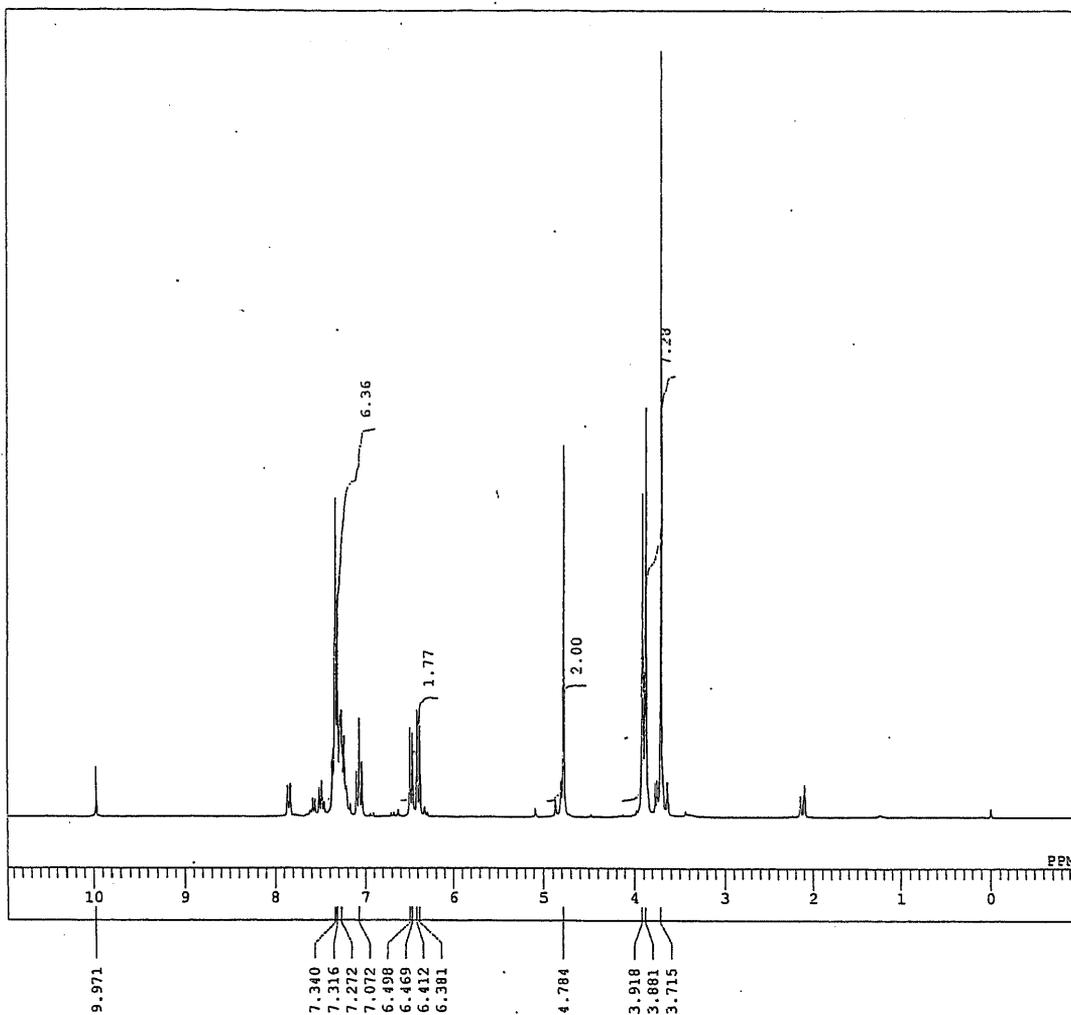
E:\ChemComm\Chem.Comm\Maanich reaction\m-ome\M-ome-2005-2-1.als



DFILE E:\ChemComm\Chem.Comm\Maa
 COMNT
 DATIM Tue Feb 01 18:28:54 2005
 OBNUC 1H
 EXMOD NON
 OBFRQ 399.65 MHz
 OBSET 124.00 KHz
 OBFIN 10500.0 Hz
 POINT 32768
 FREQU 7993.6 Hz
 SCANS 8
 ACQTM 4.099 sec
 PD 2.901 sec
 PW1 5.8 us
 IRNUC 1H
 CTEMP 18.0 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 0.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 17

3-Benzyl-5-methoxy-3,4-dihydro-2Hbenzo[e][1,3]oxazine (13b)

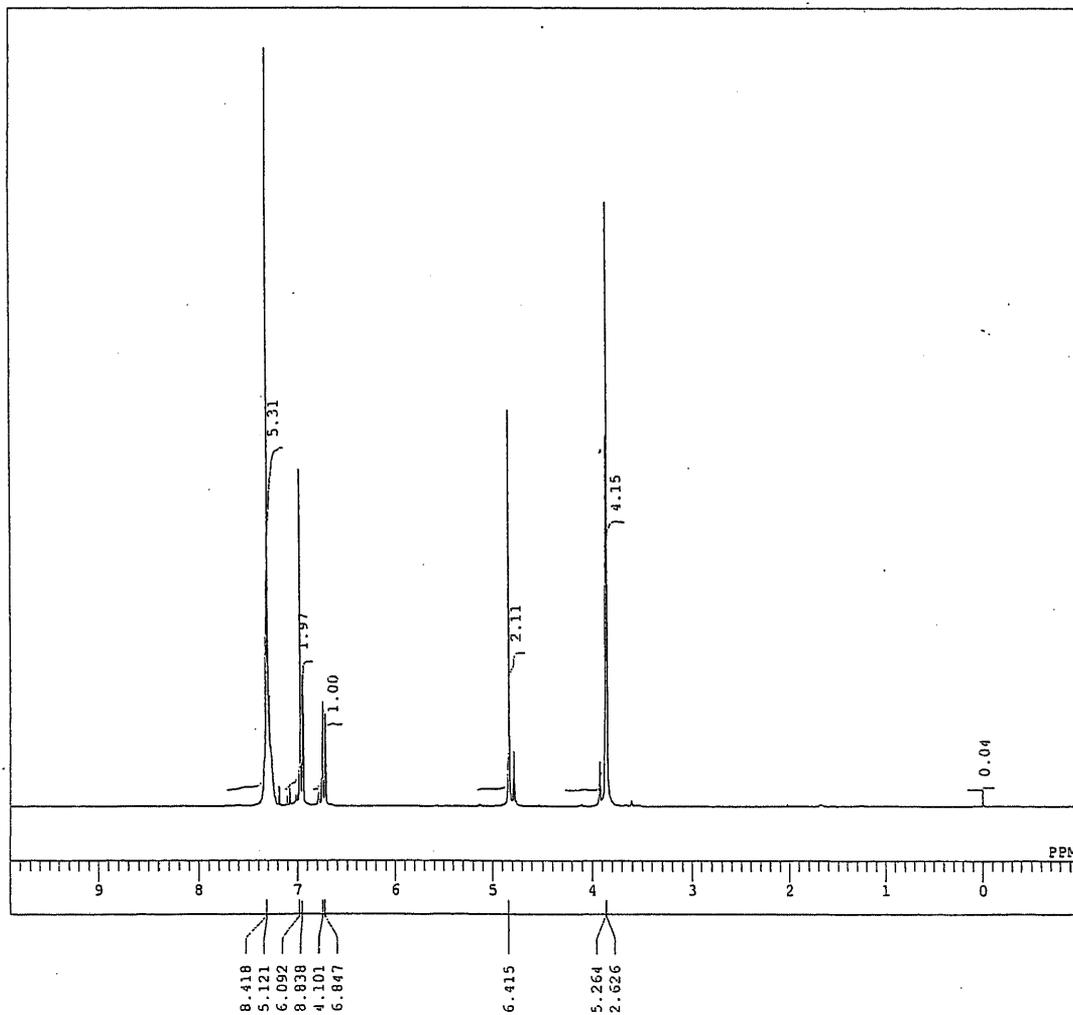
E:\ChemComm\Chem.Comm\Maanich reaction\m-ome\m-omal.NOEals.als



DFILE E:\ChemComm\Chem.Comm\Ma
 COMNT
 DATIM Wed Jan 12 18:44:14 2005
 OBNUC 1H
 EXMOD NON
 OBFRO 270.05 MHz
 OBSET 112.00 KHz
 OBFIN 5800.0 Hz
 POINT 8192
 FREQU 5402.4 Hz
 SCANS 8
 ACQTM 1.516 sec
 PD 5.484 sec
 PW1 4.9 us
 IRNUC 1H
 CTEMP 15.9 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 0.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 10

3-Benzyl-5-bromo-3,4-dihydro-2Hbenzo[e][1,3]oxazine (15a)

E:\ChemComm\Chem.Comm\Maanich reaction\Br\2005-3-7-br-Mannich\Mannich lanal.als

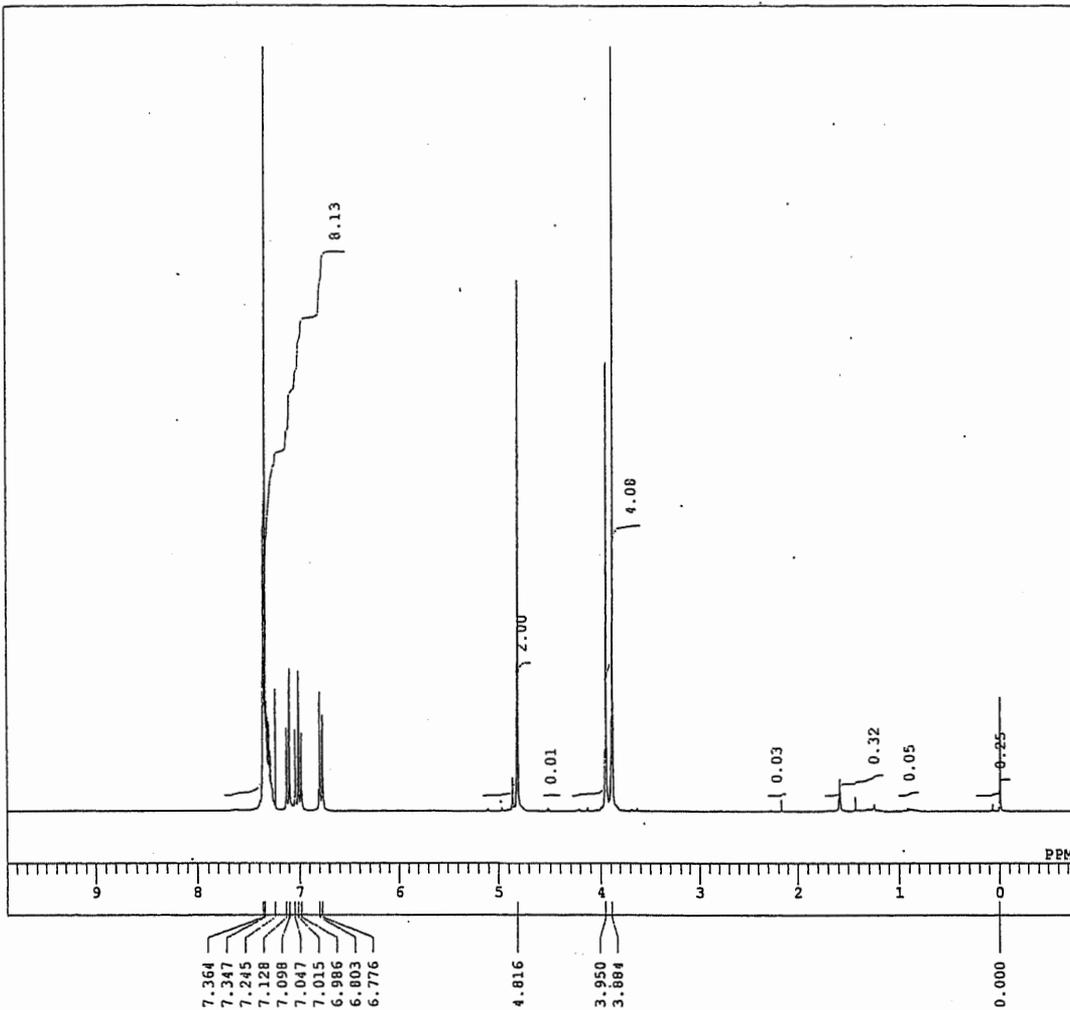


DFILE E:\ChemComm\Chem.Comm\Maar
 COMNT
 DATIM Mon Mar 07 19:43:18 2005
 OBNUC 1H
 EXMOD NON
 OBFRO 270.05 MHz
 OBSET 112.00 KHz
 OBFIN 5800.0 Hz
 POINT 8192
 FREQU 5402.4 Hz
 SCANS 8
 ACQTM 1.516 sec
 PD 5.484 sec
 PW1 4.9 us
 IRNUC 1H
 CTEMP 15.2 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 0.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 10

3-Benzyl-7-bromo-3,4-dihydro-2Hbenzo[e][1,3]oxazine (15b)

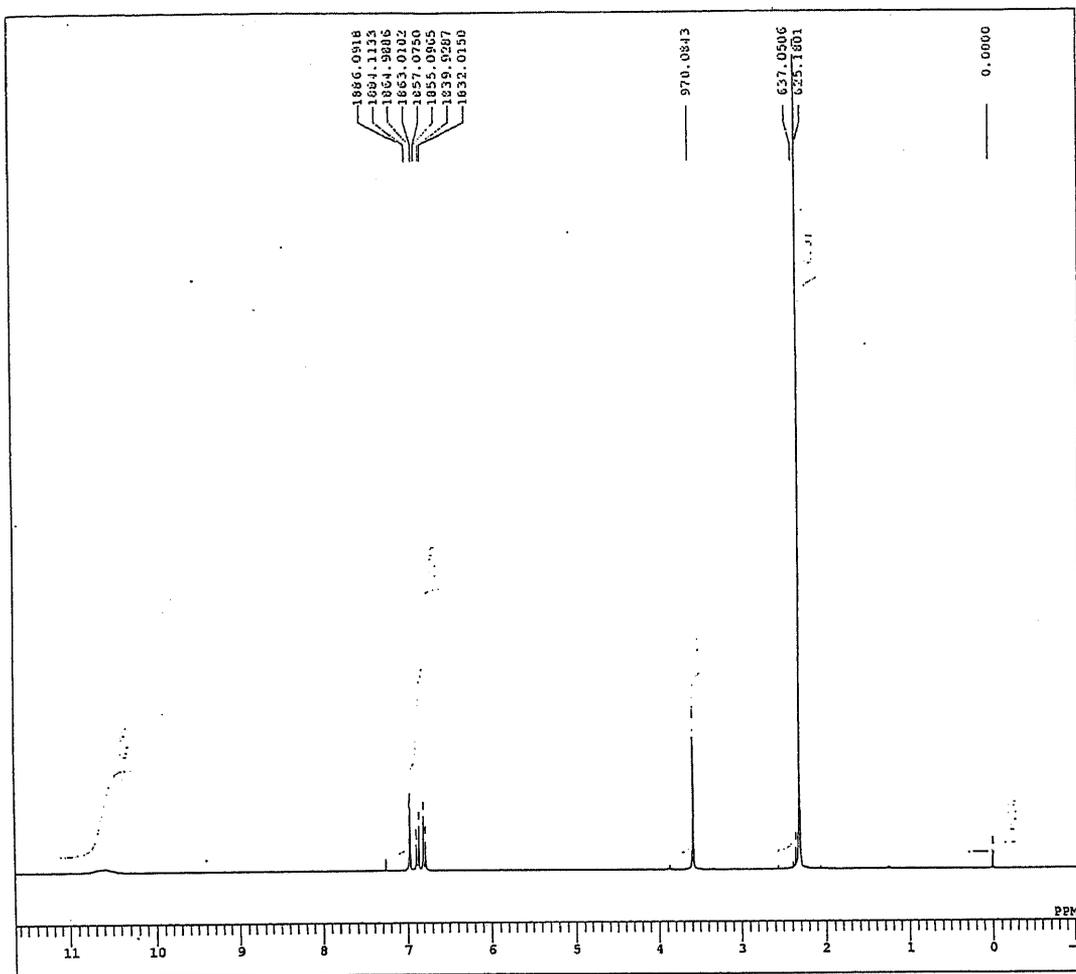
E:\ChemComm\Chem.Comm\Maanich reaction\Br\2005-3-7-br-Mannich\Mannich21.als

DFILE E:\ChemComm\Chem.Comm\Ma
COMNT
DATIM Mon Mar 07 20:26:09 2005
OBNUC 1H
EXMOD NOM
OBFRQ 270.05 MHz
OBSET 112.00 KHz
OBFIN 5800.0 Hz
POINT 8192
FREQU 5402.4 Hz
SCANS 8
ACQTM 1.516 sec
PD 5.484 sec
EWL 4.9 us
IRNUC 1H
CTEMP 15.0 c
SIVNT CDCL3
EXREF 0.00 ppm
BF 0.12 Hz
RGAIN 16



5-Bromo-2-(dimethylaminomethyl)phenol (16a, R = Br, R¹ = Me)

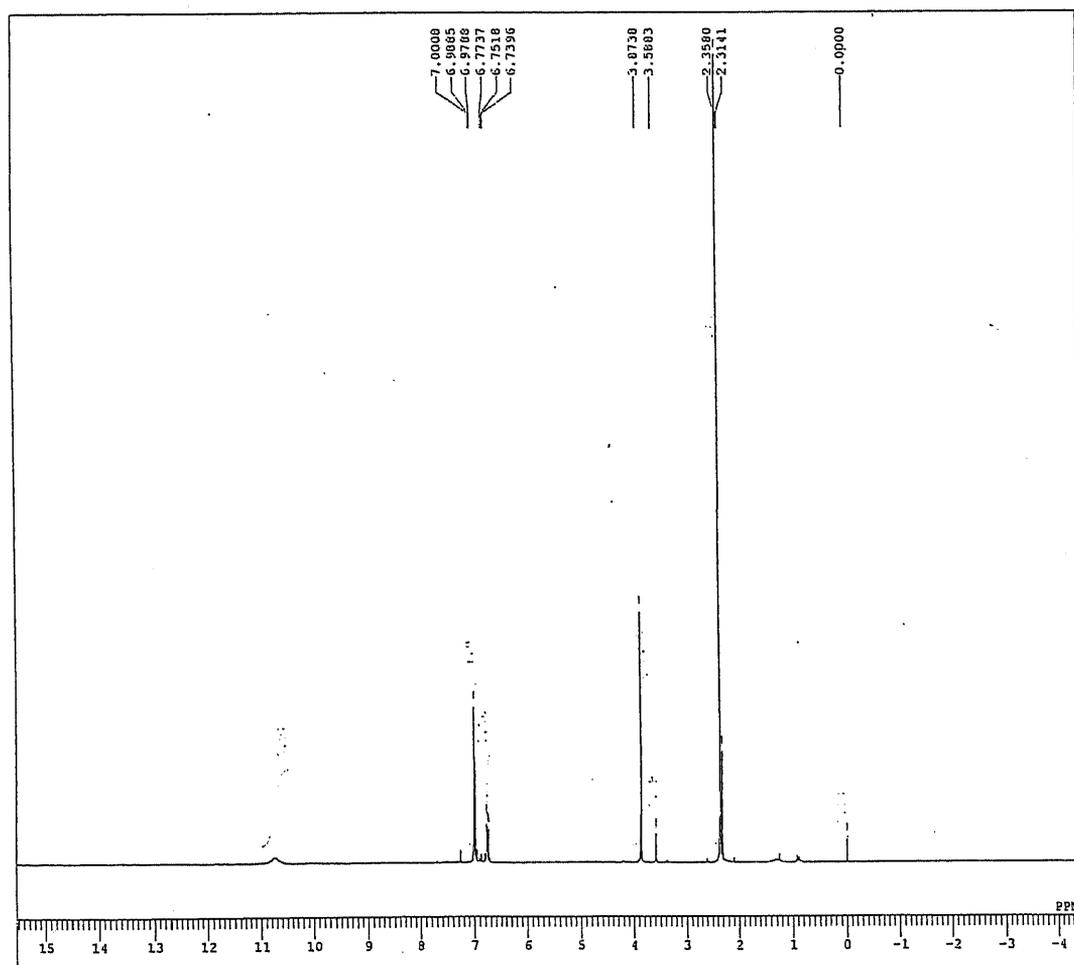
D:\ChemComm\Chem.Comm\Maanich reaction\mono-methyl-amine\Br\NOE\Br2\Br-2_FT.als



D:\ChemComm\Chem.Comm\Maanich react
 DFILE
 COMNT
 DATIM Sat Jun 25 17:28:54 2005
 OBNUC 1H
 EXMOD NOM
 OBFREQ 270.05 MHz
 OBSET 112.00 KHz
 OBFIN 5800.0 Hz
 POINT 8192
 FREQU 5402.4 Hz
 SCANS 8
 ACQTM 1.516 sec
 PD 5.484 sec
 PWL 4.9 us
 IRNUC 1H
 CTEMP 23.0 c
 SOLVT CDCL3
 EXREF 0.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 13

3-Bromo-2-(dimethylaminomethyl)phenol (16b, R = Br, R¹ = Me)

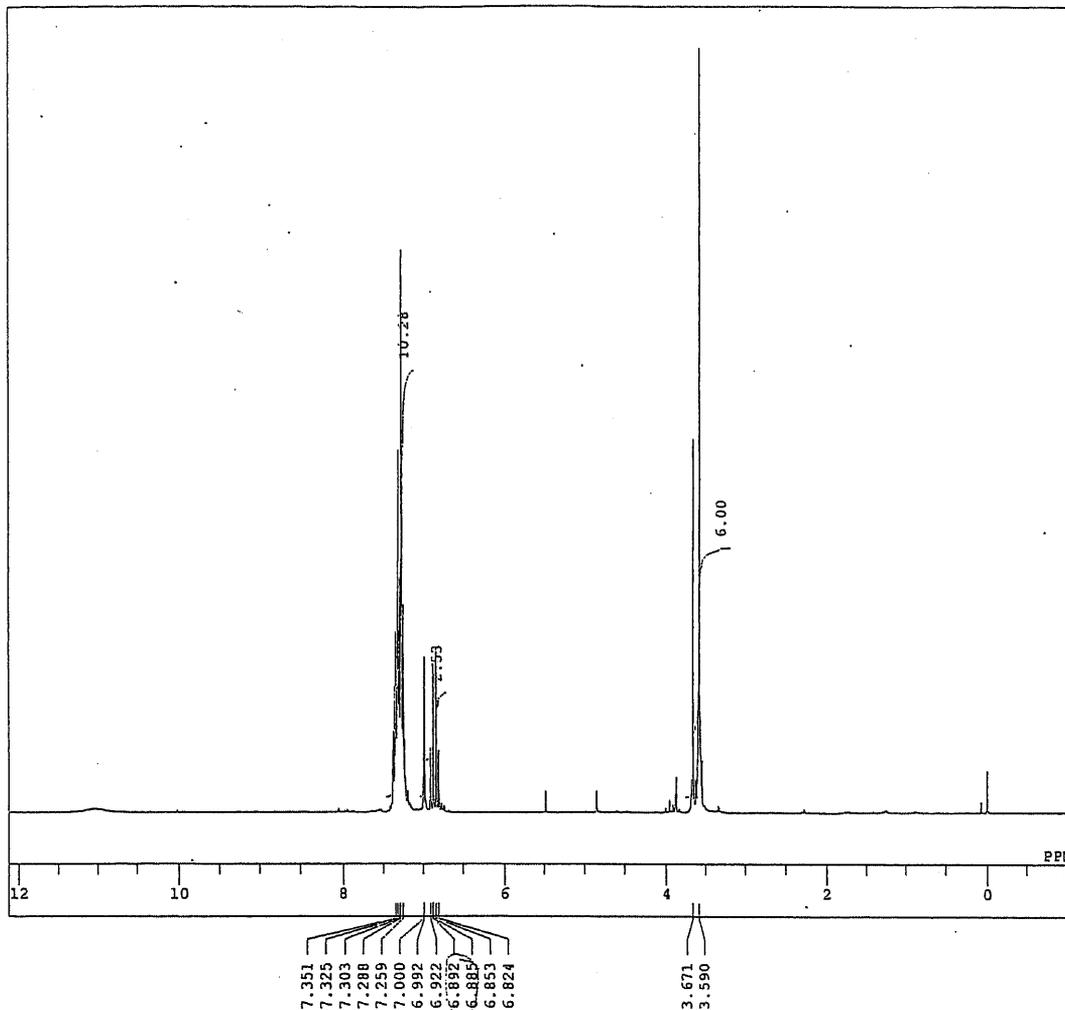
D:\ChemComm\Chem.Comm\Maanich reaction\mono-methyl-amine\Br\NOE\Br1\Br-1_FT.als



D:\ChemComm\Chem.Comm\Maanich react
 DFILE
 COMNT
 DATIM Sat Jul 02 11:39:26 2005
 OBNUC 1H
 EXMOD NOM
 OBFREQ 270.05 MHz
 OBSET 112.00 KHz
 OBFIN 5800.0 Hz
 POINT 8192
 FREQU 5402.4 Hz
 SCANS 4
 ACQTM 1.516 sec
 PD 5.484 sec
 PWL 4.9 us
 IRNUC 1H
 CTEMP 23.9 c
 SOLVT CDCL3
 EXREF 0.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 15

2-Dibenzylaminomethyl-5-methoxyphenol (16a, R = Me, R¹ = Bn)

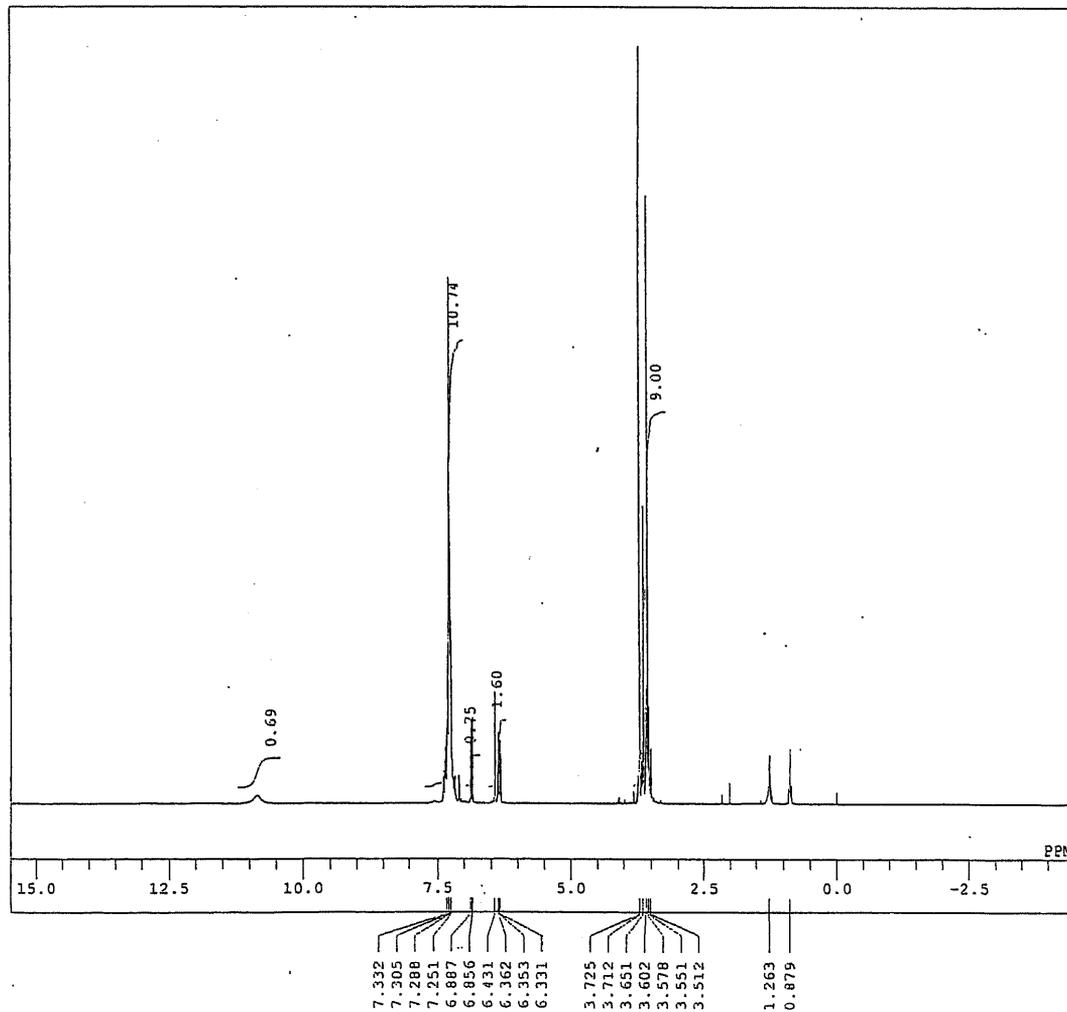
E:\ChemComm\Chem.Comm\Maanich reaction\Br\Dibenzyl amine\new!\Br-dibenzylamine-1_FT.als



DFILE E:\ChemComm\Chem.Comm\Maa
 COMNT
 DATIM Thu Jul 14 19:11:34 2005
 OBNUC 1H
 EXMOD NON
 OBFREQ 270.05 MHz
 OBSET 112.00 KHz
 OBFIN 5800.0 Hz
 POINT 8192
 FREQU 5405.4 Hz
 SCANS 4
 ACQTM 1.516 sec
 PD 5.484 sec
 PW1 4.9 us
 IRNUC 1H
 CTEMP 24.6 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 0.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 15

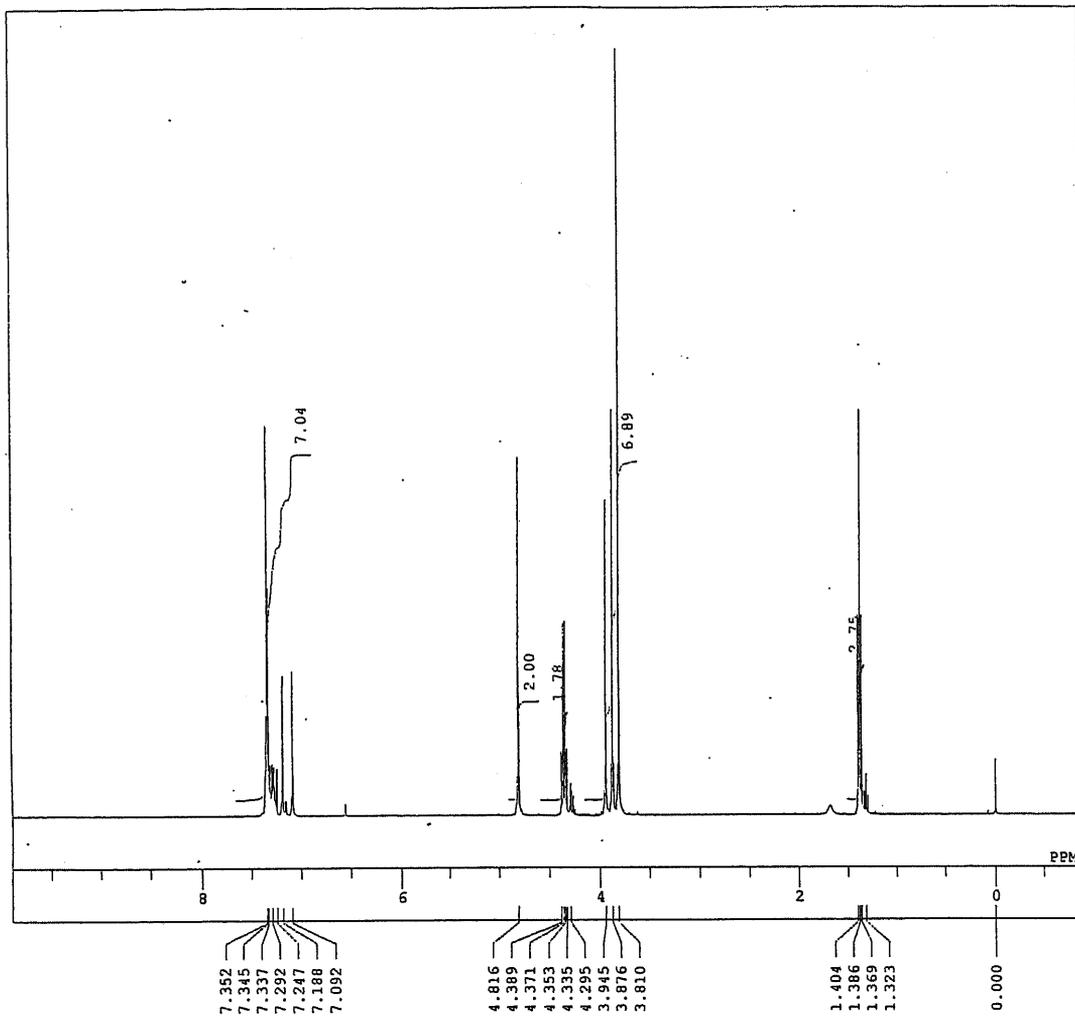
2-Dibenzylaminomethyl-5-methoxyphenol (16a, R = OMe, R¹ = Bn)

E:\ChemComm\Chem.Comm\Maanich reaction\m-ome\dibenzyl\new!\OMe-dibenzyl-1_FT.als



DFILE E:\ChemComm\Chem.Comm\Maa
 COMNT
 DATIM Thu Jul 14 18:02:40 2005
 OBNUC 1H
 EXMOD NON
 OBFREQ 270.05 MHz
 OBSET 112.00 KHz
 OBFIN 5800.0 Hz
 POINT 8192
 FREQU 5405.4 Hz
 SCANS 8
 ACQTM 1.516 sec
 PD 5.484 sec
 PW1 4.9 us
 IRNUC 1H
 CTEMP 24.3 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 0.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 11

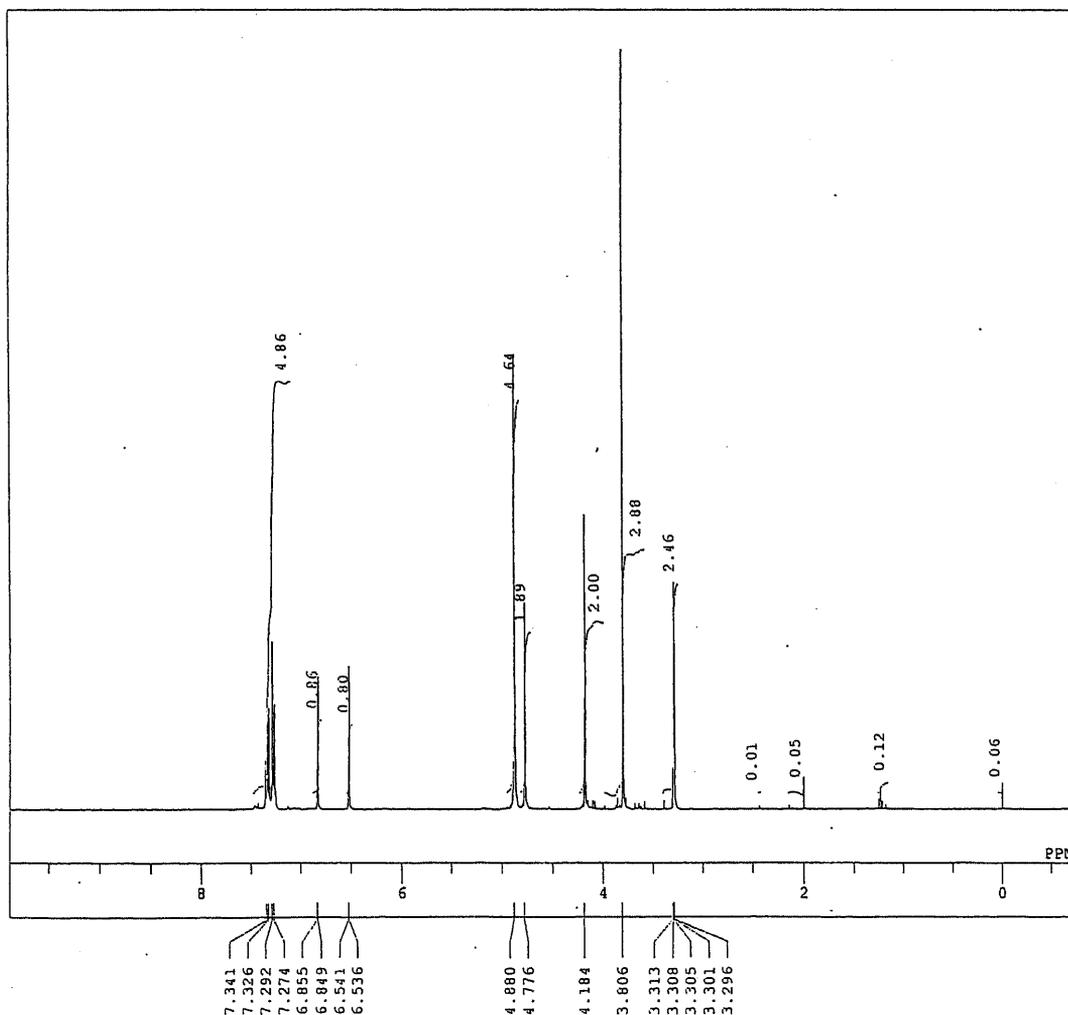
E:\ChemComm\Chem.Comm\oxazine\Oxazine#-anal.als



DFILE E:\ChemComm\Chem.Comm\oxazi
 COMNT
 DATIM Tue Jul 06 21:06:15 2004
 OBNUC 1H
 EXMOD NON
 OBFRQ 399.65 MHz
 OBSET 124.00 KHz
 OBFIN 10500.0 Hz
 POINT 32768
 FREQU 7993.6 Hz
 SCANS 8
 ACQTM 4.099 sec
 PD 2.901 sec
 PWL 5.8 us
 IRNUC 1H
 CTEMP 24.1 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 0.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 16

2-Benzyl-4-hydroxy-6-methoxy-2,3-dihydroisoindol-1-one (18)

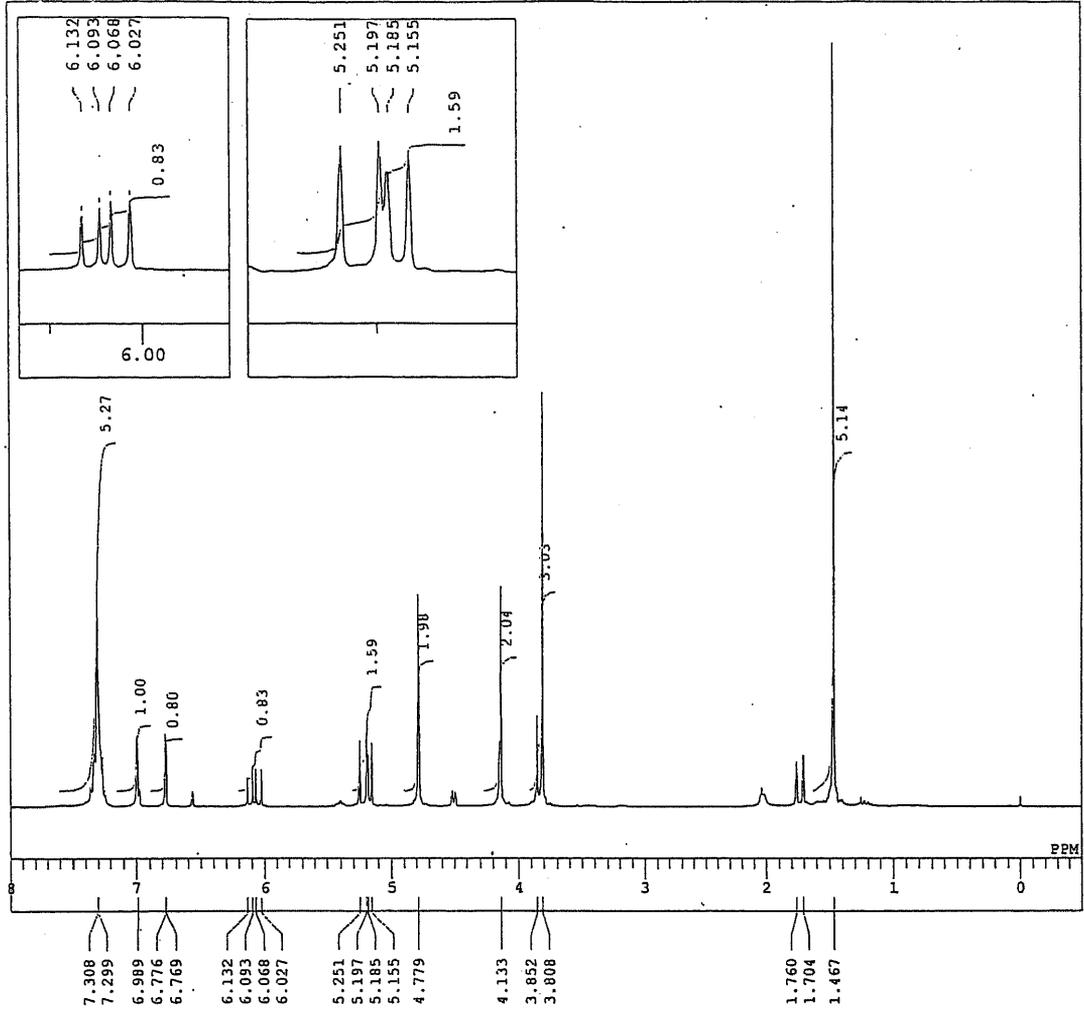
E:\ChemComm\Chem.Comm\isoindolinone\isoindolinone-NON1.als



DFILE E:\ChemComm\Chem.Comm\isoind
 COMNT
 DATIM Mon Jan 23 13:28:32 2006
 OBNUC 1H
 EXMOD NON
 OBFRQ 399.65 MHz
 OBSET 124.00 KHz
 OBFIN 10500.0 Hz
 POINT 32768
 FREQU 7993.6 Hz
 SCANS 8
 ACQTM 4.099 sec
 PD 2.901 sec
 PWL 5.8 us
 IRNUC 1H
 CTEMP 20.9 c
 SLVNT CD3OD
 EXREF 0.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 21

2-Benzyl-4-(1,1-dimethyl-2-propenyloxy)-6-methoxy-2,3-dihydroisindol-1-one (50)

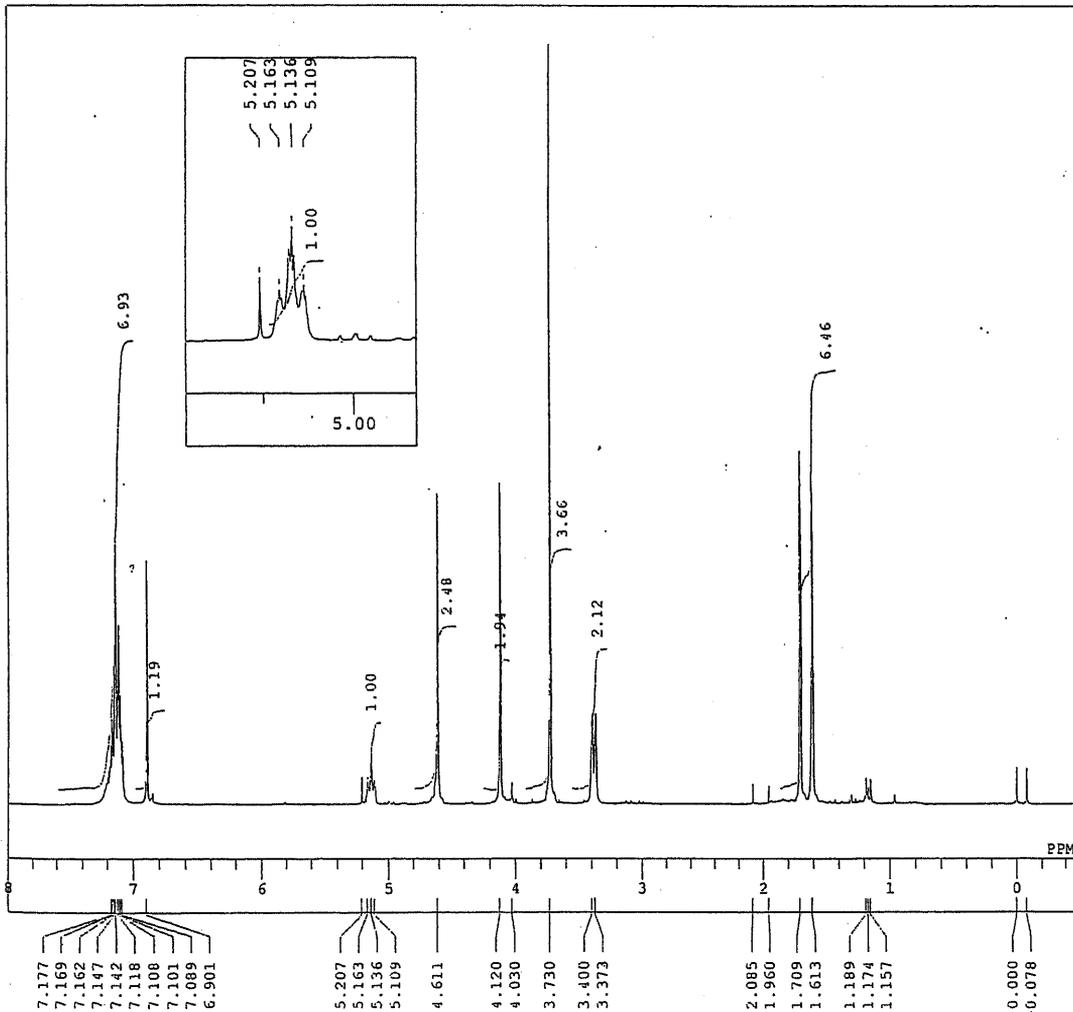
E:\ChemComm\Chem.Comm\allyl aryl ether\allyl aryl ether H3anal.als
allyl aryl eter



DFILE E:\ChemComm\Chem.Comm\all
COMNT allyl aryl eter
DATIM Tue Sep 07 20:59:34 2004
OBNUC 1H
EXMOD NON
OBFRQ 270.05 MHz
OBSET 112.00 KHz
OBFIN 5800.0 Hz
POINT 8192
FREQU 5402.4 Hz
SCANS 8
ACQTM 1.516 sec
PD 5.484 sec
PWL 4.9 us
IRNUC 1H
CTEMP 22.7 c
SLVNT CDCL3
EXREF 0.00 ppm
BF 0.12 Hz
RGAIN 12

2-Benzyl-4-hydroxy-6-methoxy-5-(3-methylbut-2-enyl)-2,3-dihydroisindol-1-one (27)

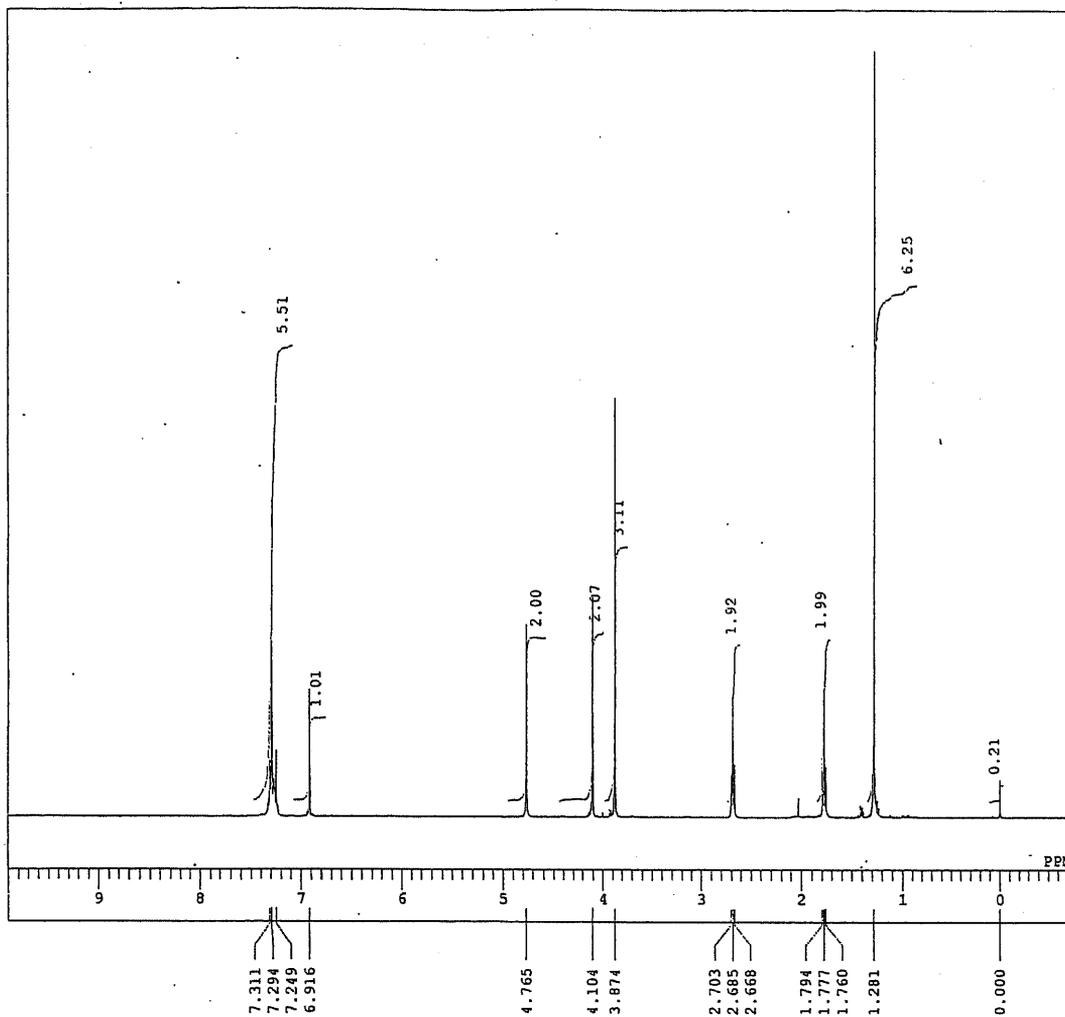
E:\ChemComm\Chem.Comm\Claissen\claisen#3anal.als



DFILE E:\ChemComm\Chem.Comm\Cla
COMNT
DATIM Fri Sep 03 11:44:39 2004
OBNUC 1H
EXMOD NON
OBFRQ 270.05 MHz
OBSET 112.00 KHz
OBFIN 5800.0 Hz
POINT 8192
FREQU 5402.4 Hz
SCANS 8
ACQTM 1.516 sec
PD 5.484 sec
PWL 4.9 us
IRNUC 1H
CTEMP 22.8 c
SLVNT CDCL3
EXREF 0.00 ppm
BF 0.12 Hz
RGAIN 15

2-Benzyl-7-methoxy-5-methyl-1,2,7,8-tetrahydro-6H-2-aza-9-oxa-cyclopenta[1]naphthalene-3-one (25)

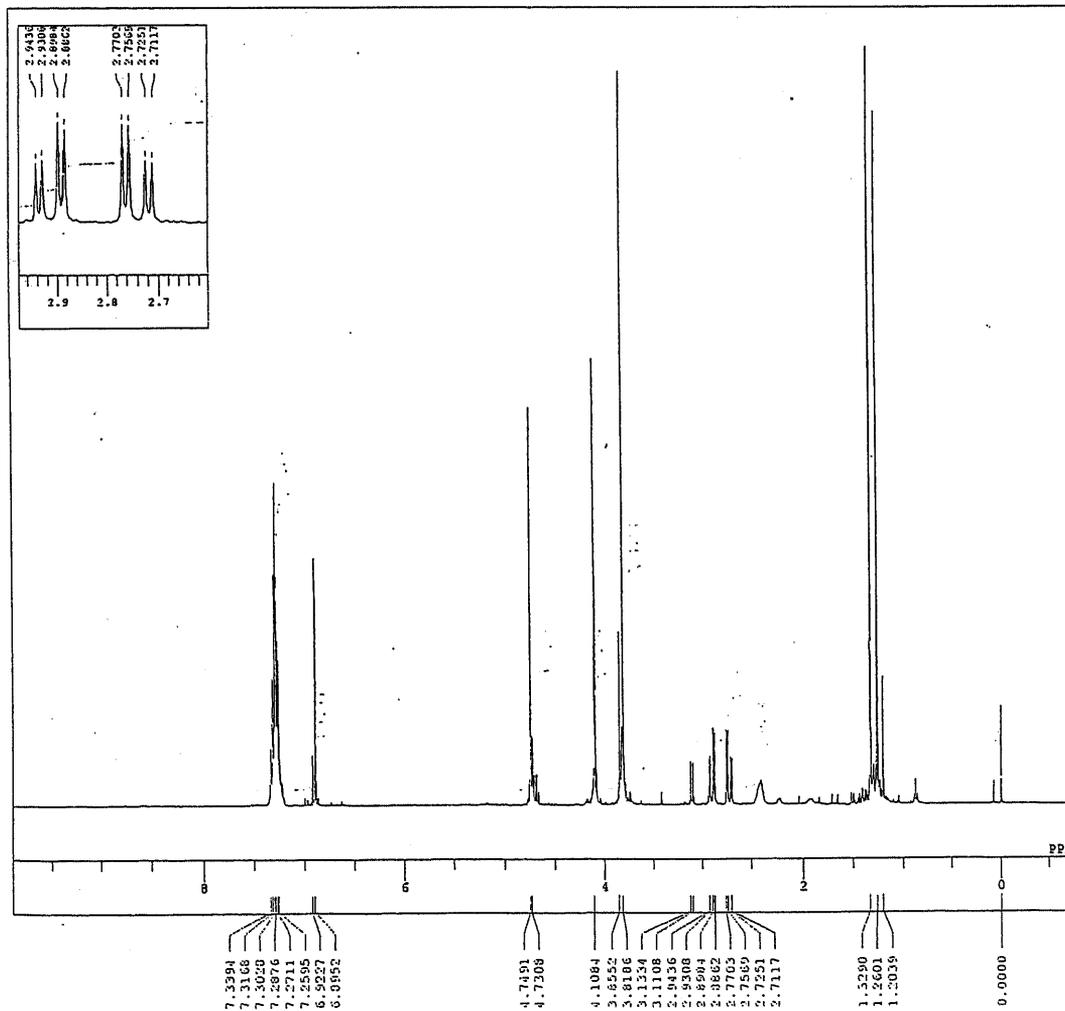
E:\ChemComm\Chem.Comm\dimethylisindolinone\dimethylNON_FT.als



DFILE E:\ChemComm\Chem.Comm\dimett
 COMNT
 DATIM Sat Dec 10 13:04:37 2005
 OBNUC 1H
 EXMOD NON
 OBFRQ 399.65 MHz
 OBSET 124.00 KHz
 OBFIN 10500.0 Hz
 POINT 32768
 FREQU 7993.6 Hz
 SCANS 8
 ACQTM 4.099 sec
 PD 2.901 sec
 PWL 5.8 us
 IRNUC 1H
 CTEMP 40.3 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 0.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 15

2-Benzyl-7-hydroxy-5-methoxy-8,8-dimethyl-1,2,7,8-tetrahydro-6H-2-aza-9-oxa cyclopenta[1]naphthalen-3-one (31)

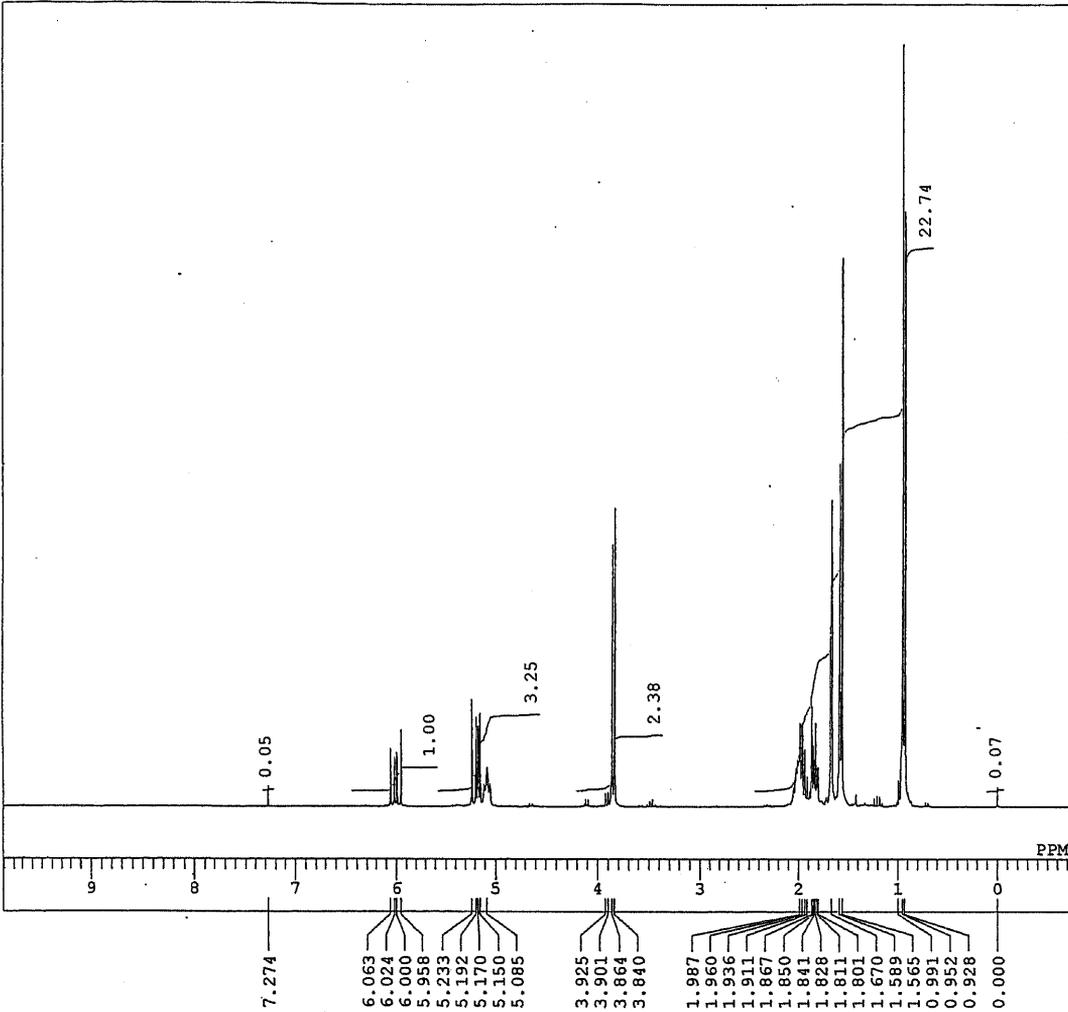
D:\ChemComm\Chem.Comm\chroman-3-O1\new\chroman-3-ol-NON_FT.als



DFILE D:\ChemComm\Chem.Comm\chroman-3-O1\
 COMNT
 DATIM Mon Dec 12 20:54:59 2005
 OBNUC 1H
 EXMOD NON
 OBFRQ 399.65 MHz
 OBSET 124.00 KHz
 OBFIN 10500.0 Hz
 POINT 32768
 FREQU 7993.6 Hz
 SCANS 8
 ACQTM 4.099 sec
 PD 2.901 sec
 PWL 5.8 us
 IRNUC 1H
 CTEMP 18.7 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 0.00 ppm
 BF 0.10 Hz
 RGAIN 15

Carbonic acid 1,5-dimethyl-1-vinyl-hex-4-enyl ester isobutyl ester 32

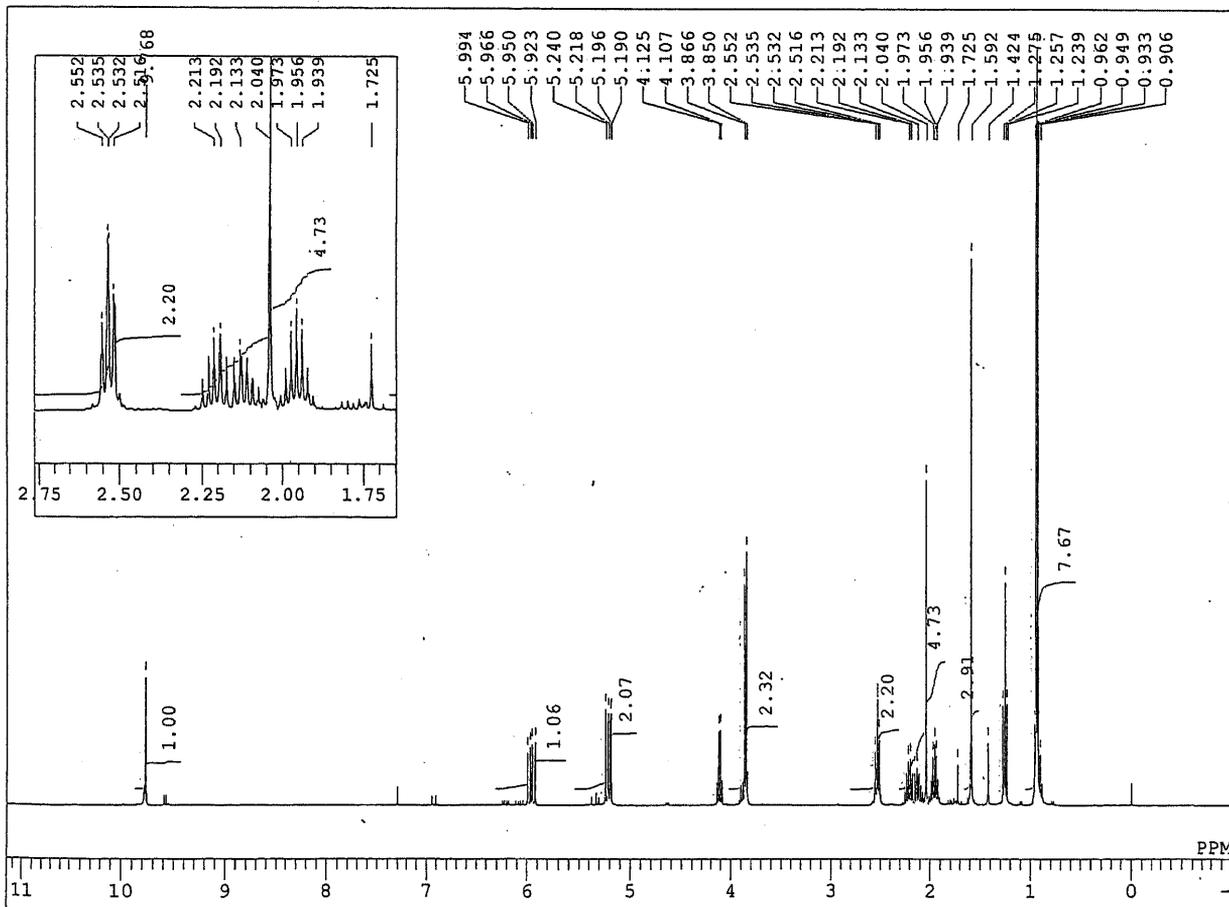
\\ftnmr2\MOFhf%fcfulli%011-pj\ca-bone-to\1nar\1isobut1\2005-2-15-FT.als



DFILE \\ftnmr2\MOFhf%fcfulli%011-pj
 COMNT
 DATIM Tue Feb 15 20:02:25 2005
 OBNUC 1H
 EXMOD NON
 OBFRQ 270.05 MHz
 OBSET 112.00 KHz
 OBFIN 5800.0 Hz
 POINT 8192
 FREQU 5402.4 Hz
 SCANS 8
 ACQTM 1.516 sec
 PD 5.484 sec
 PW1 4.9 us
 IRNUC 1H
 CTEMP 15.6 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 0.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 9

Carbonic acid isobutyl ester 1-methyl-1-(3-oxo-propyl)-allyl ester (34)

E:\ca-bone-to\arudehidol\als

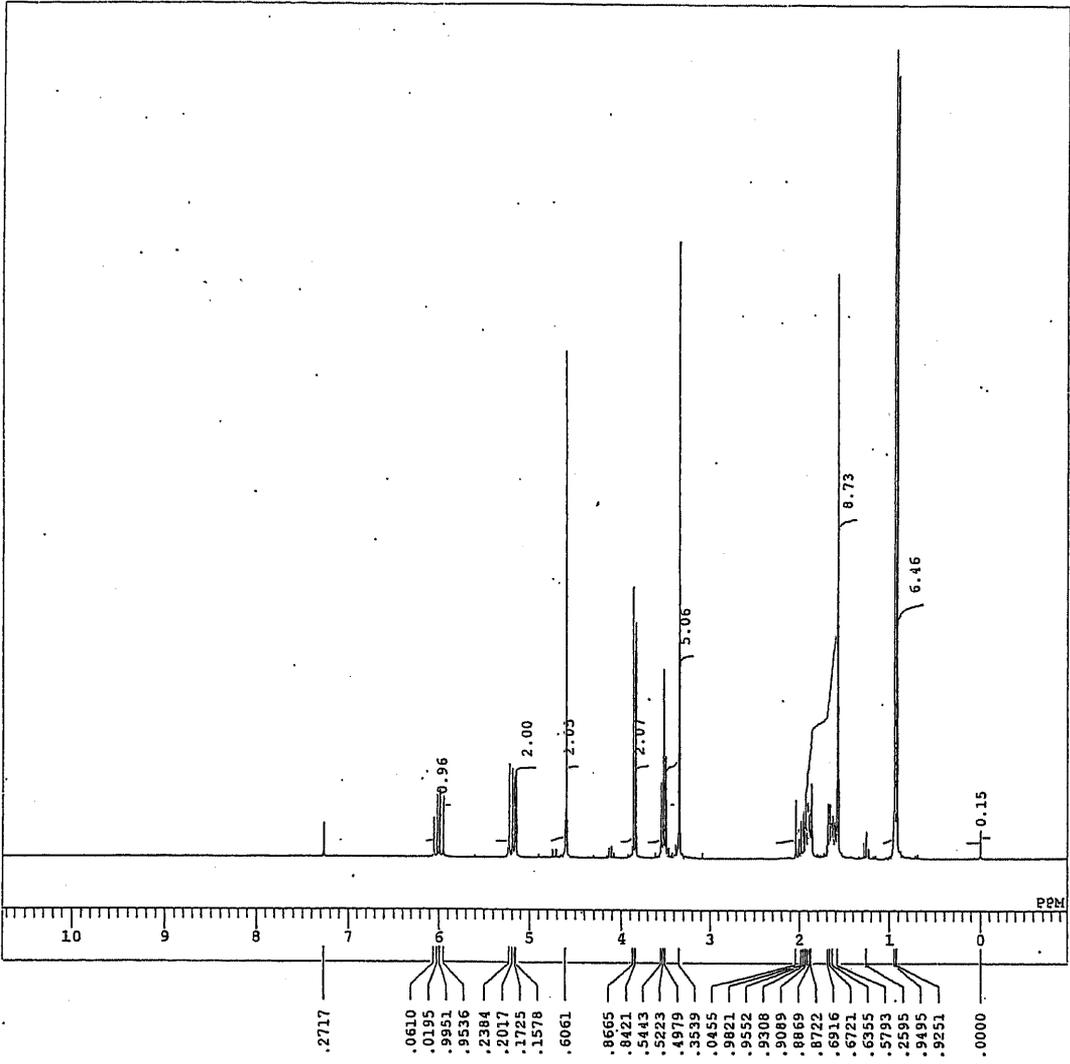


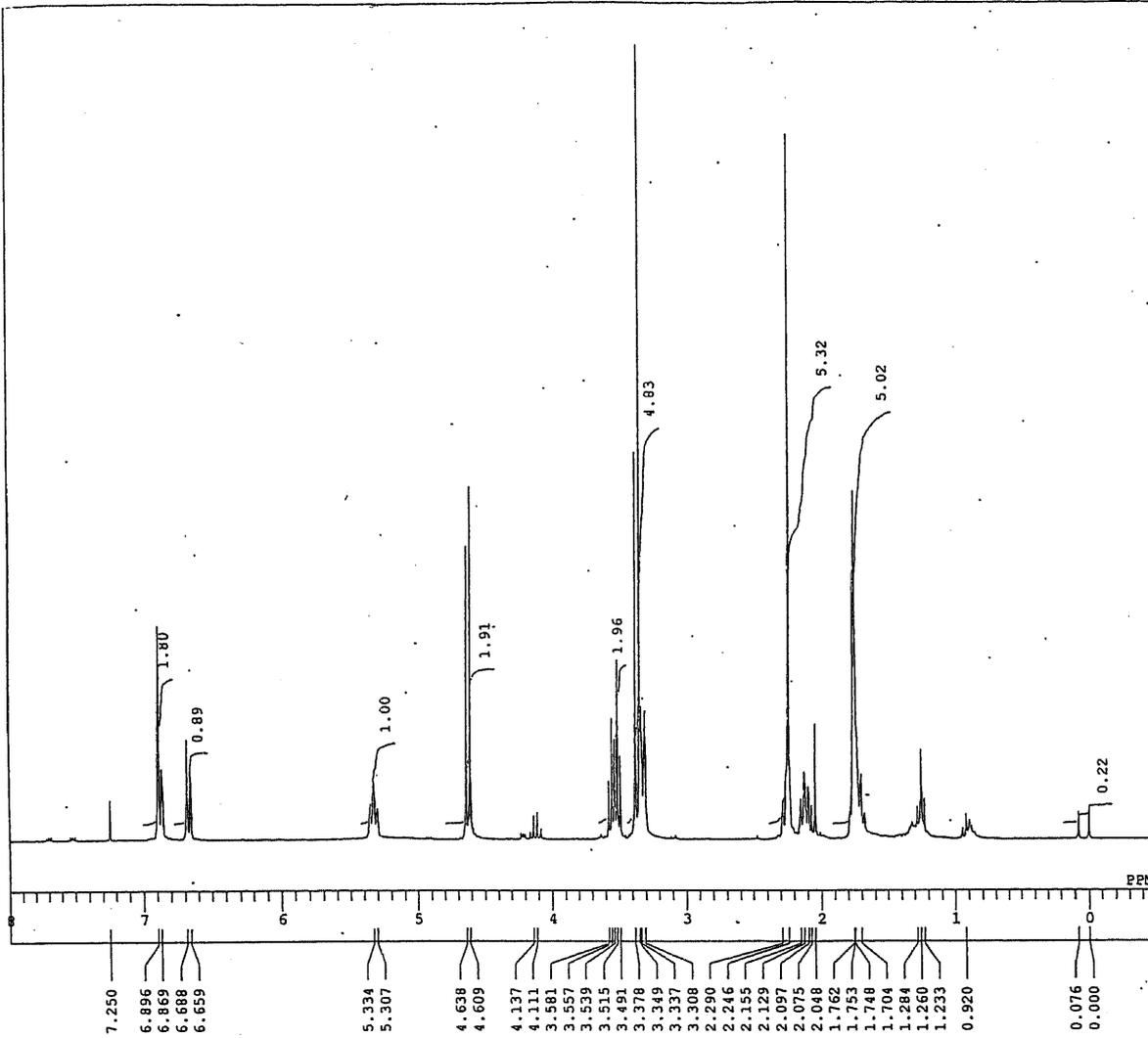
DFILE E:\ca-bone
 COMNT
 DATIM Wed May 11
 OBNUC 1H
 EXMOD NON
 OBFRQ 399.6
 OBSET 124.0
 OBFIN 10500.
 POINT 3276
 FREQU 7993.
 SCANS
 ACQTM 4.09
 PD 2.90
 PW1 5.1
 IRNUC 1H
 CTEMP 24.
 SLVNT CDCL3
 EXREF 0.00
 BF 0.12
 RGAIN 1.

Carbonic acid isobutyl ester 1-(3-methoxy propyl)-1-methyl-allyl ester 36

\\Acid\E\ca-bone-to\alcohol-MOM\2005-6-25.a1s

DFILE \\Acid\E\ca-bone-to\alco
 COMNT
 DATIM Sat Jun 25 17:09:20 200
 OBNUC 1H
 EXMOD NON
 OBFRQ 270.05 MHz
 OBSET 112.00 KHz
 OBFIN 5800.0 Hz
 POINT 8192
 FREQU 5402.4 Hz
 SCANS 8
 ACQTM 1.516 sec
 PD 5.484 sec
 PWL 4.9 us
 IRNUC 1H
 CTEMP 23.0 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 0.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 13

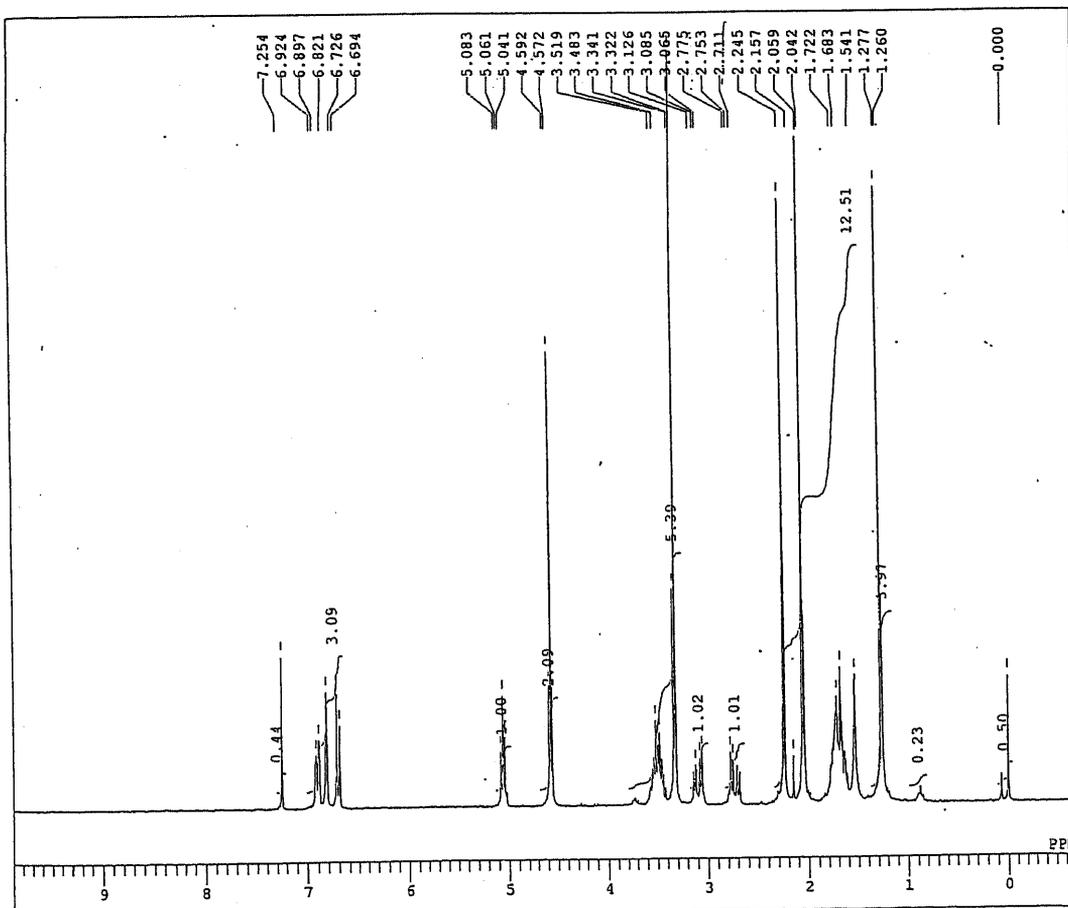




DFILE E:\ca-bone-to\7-MOM-
 COMNT
 DATIM Thu Jun 30 18:11:33
 OBNUC 1H
 EXMOD NON
 OBFRQ 270.05 MHz
 OBSET 112.00 KHz
 OBFIN 5800.0 Hz
 POINT 8192
 FREQU 5402.4 Hz
 SCANS 2
 ACQTM 1.516 sec
 PD 5.484 sec
 EWL 4.9 us
 IRNUC 1H
 CTEMP 23.4 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 0.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 13

Acetic acid 2-(3-methoxypropyl)-2,6-dimethyl-chroman-3-yl ester 40

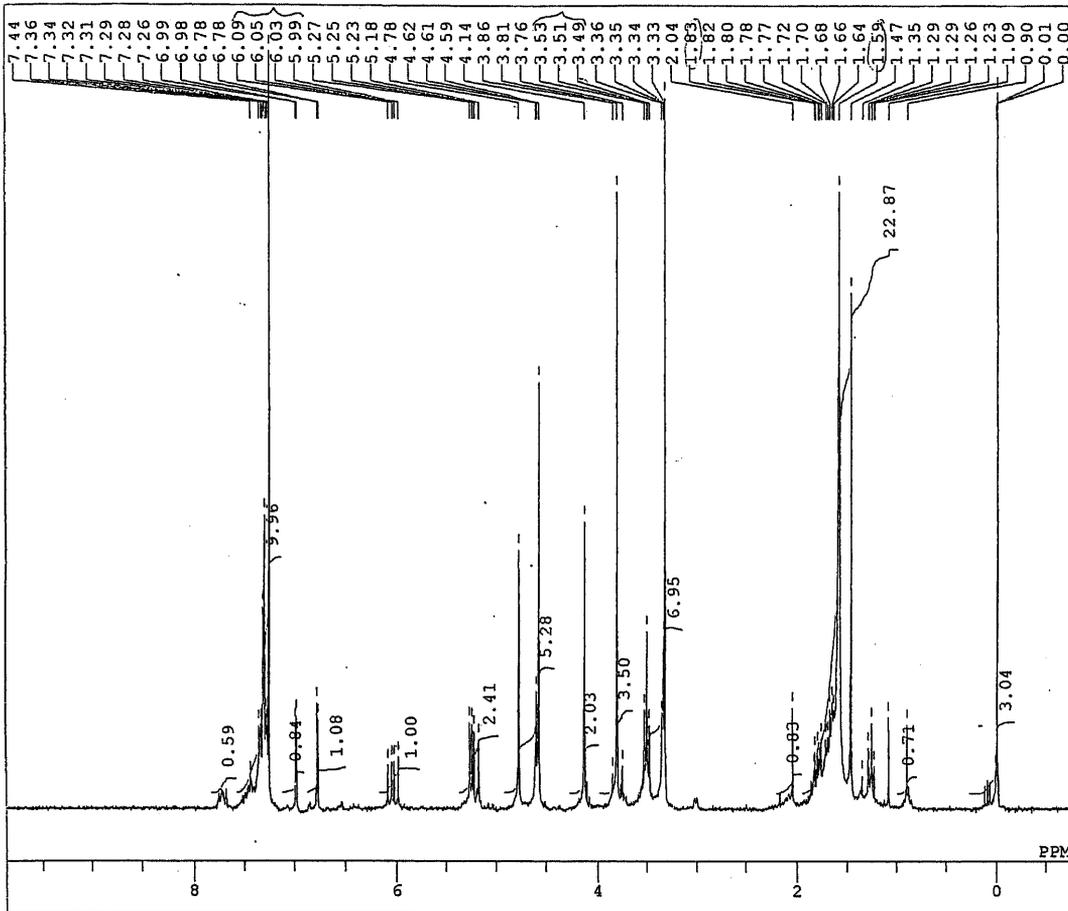
E:\ca-bone-to\Chroman\Chroman-OAc-39_FT.als



DFILE E:\ca-bone-to\Chroman\Chroman-
 COMNT
 DATIM Fri Jul 15 17:20:00 2005
 OBNUC 1H
 EXMOD NON
 OBFRQ 270.05 MHz
 OBSET 112.00 KHz
 OBFIN 5800.0 Hz
 POINT 8192
 FREQU 5405.4 Hz
 SCANS 2
 ACQTM 1.516 sec
 PD 5.484 sec
 EWL 4.9 us
 IRNUC 1H
 CTEMP 39.9 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 0.00 ppm
 BF 0.22 Hz
 RGAIN 19

2-Benzyl-6-methoxy-4-[1-(3-methoxymethoxy-propyl)-1-methyl-allyloxy]-2,3-dihydro-isoindol-1-one 41

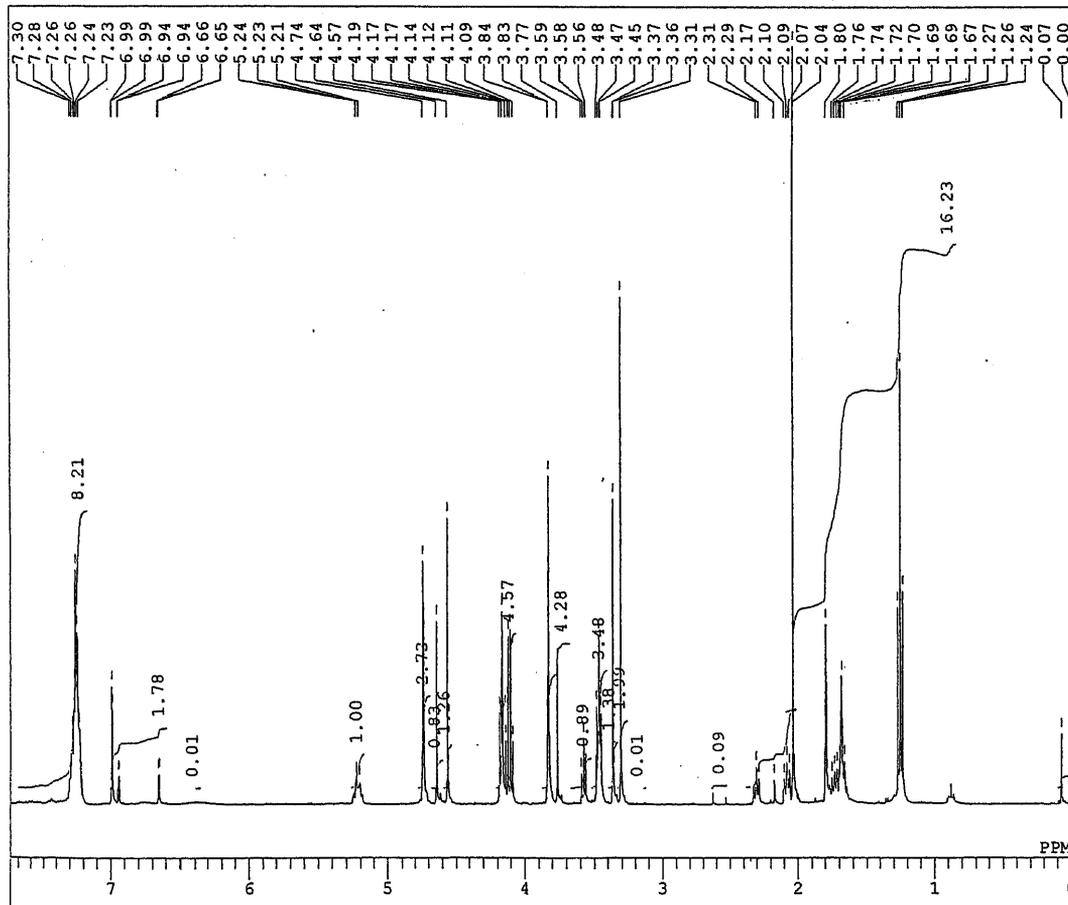
\\Ftnmr2\Mofhf\fcfulli\01i-plj



DFILE \\Ftnmr2\Mofhf\fcfulli\01i-plj
 COMNT Wed Sep 14 13:17:41 2005
 DATIM 1H
 OBNUC EXMOD NON
 OBFRQ 270.05 MHz
 OBSET 112.00 KHz
 OBFIN 5800.0 Hz
 POINT 8192
 FREQU 5405.4 Hz
 SCANS 8
 ACQTM 1.516 sec
 PD 5.484 sec
 PWL 4.9 us
 IRNUC 1H
 CTEMP 24.6 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 0.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 22

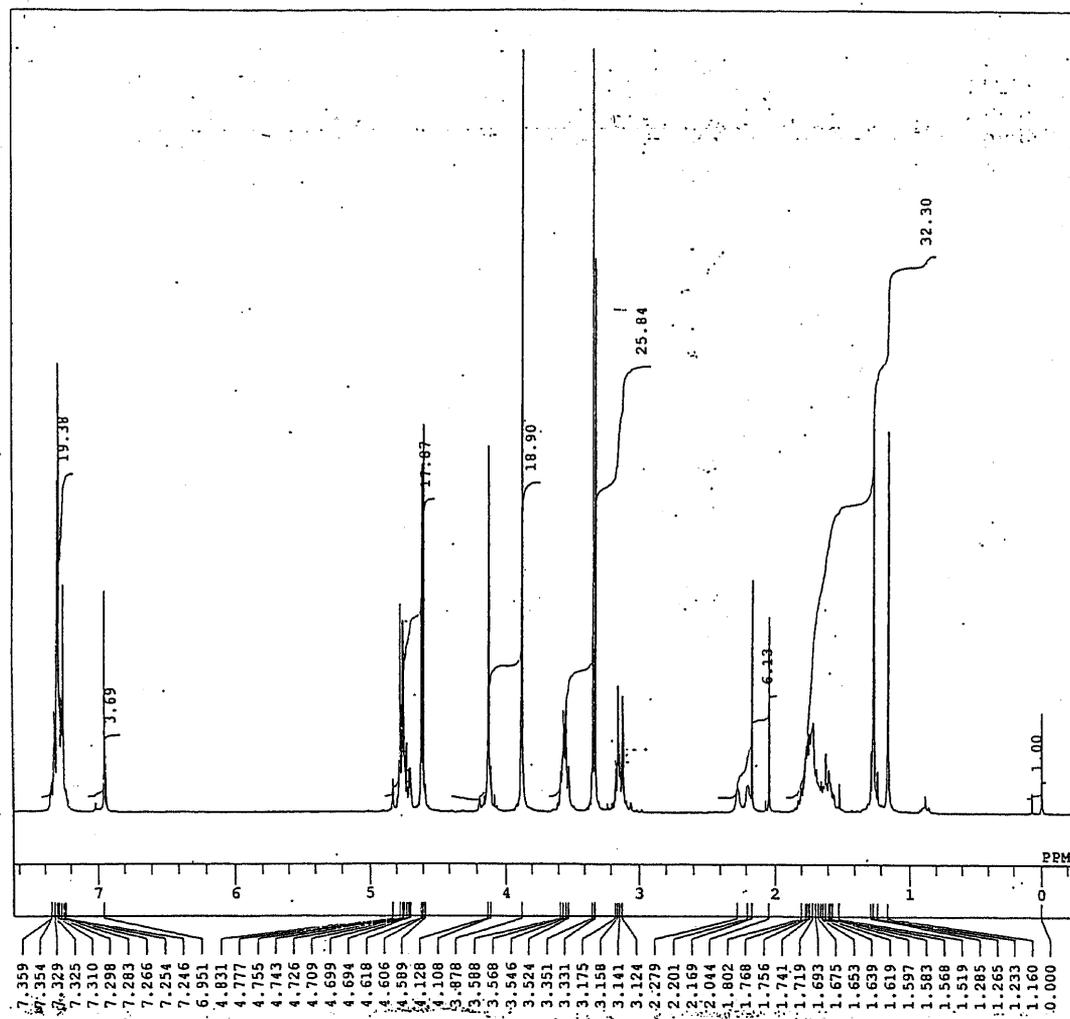
2-Benzyl-4-hydroxy-6-methoxy-5-(6-methoxymethoxy-3-methyl-hex-2-enyl)-2,3-dihydro-isoindol-1-one 42

\\Ftnmr2\Mofhf\fcfulli\01i-plj\ca-bone-to\7-MOM-Claisen\Isoindolinone\claisen\2005-11-2-claisen-7OMOM_FT-KORE!!_Multiview.als



DFILE \\Ftnmr2\Mofhf\fcfulli\01i-plj
 COMNT Wed Nov 02 17:32:50 2005
 DATIM 1H
 OBNUC EXMOD NON
 OBFRQ 399.65 MHz
 OBSET 124.00 KHz
 OBFIN 10500.0 Hz
 POINT 32768
 FREQU 7993.6 Hz
 SCANS 8
 ACQTM 4.099 sec
 PD 2.901 sec
 PWL 5.8 us
 IRNUC 1H
 CTEMP 24.7 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 0.00 ppm
 BF 0.10 Hz
 RGAIN 16

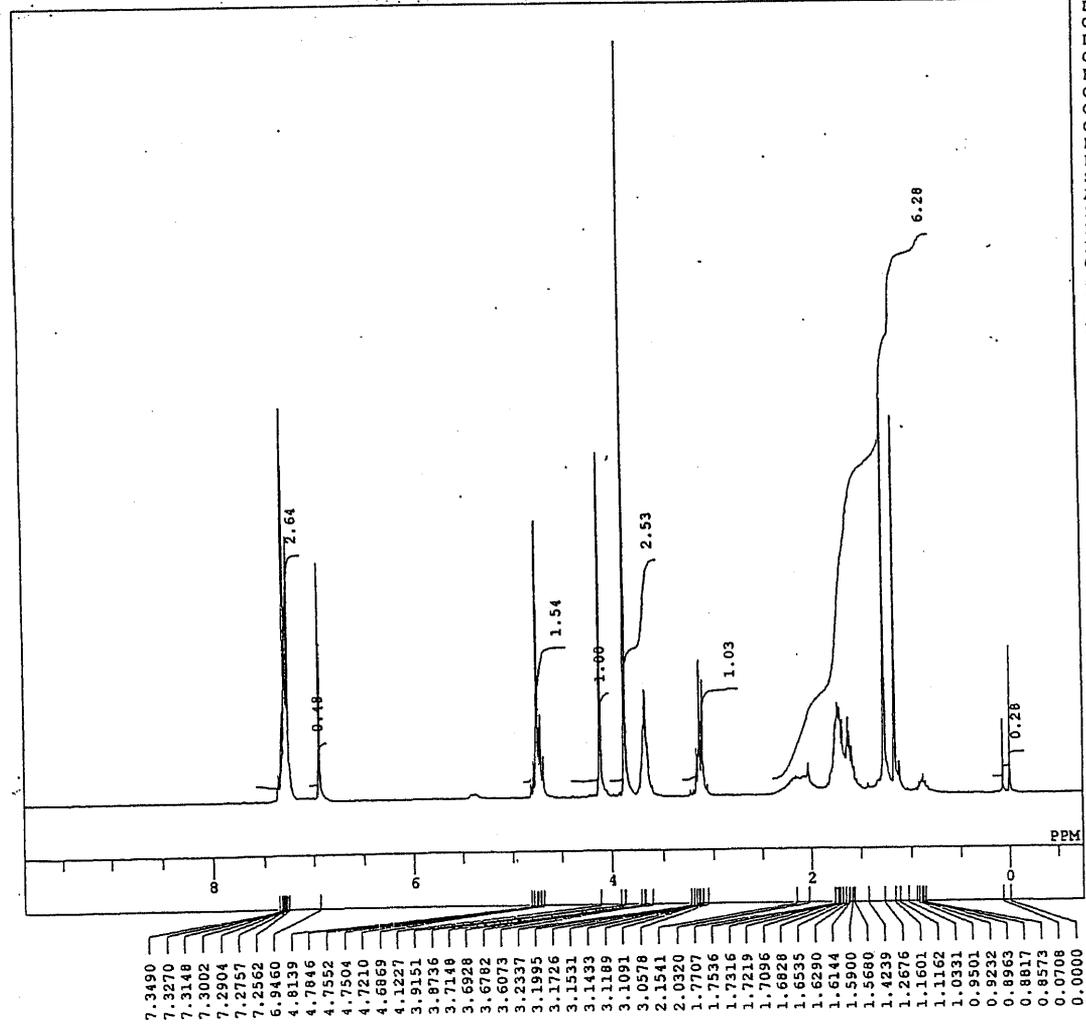
E:\ca-bone-to\7-MOM-Claisen\Isoindolona\claisen\2005-11-1-claisen-7OMOM_FT.als



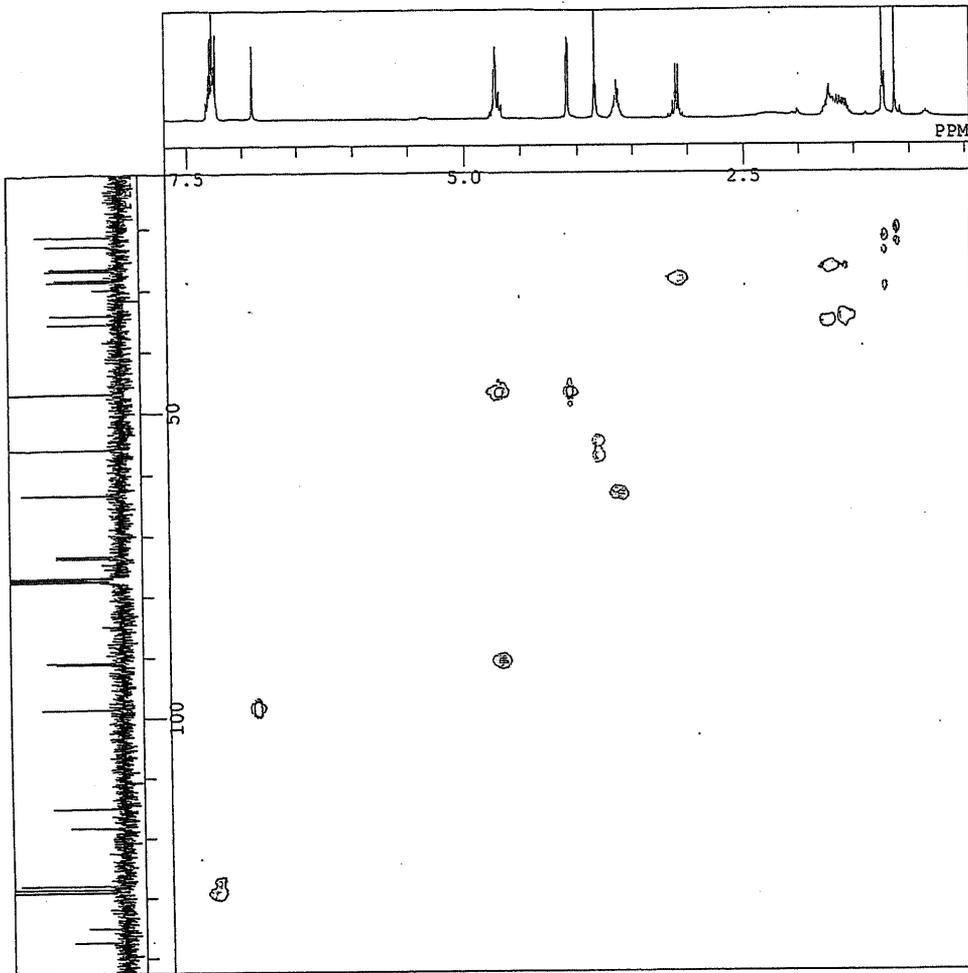
DFILE E:\ca-bone-to\7-MOM-Clais
 COMMT
 DATIM Tue Nov 01 13:07:51 2005
 OBNUC 1H
 EXMOD NON
 OBFREQ 270.05 MHz
 OBSET 112.00 KHz
 OBFIN 5800.0 Hz
 POINT 8192
 FREQU 5405.4 Hz
 SCANS 8
 ACQTM 1.516 sec
 PD 5.484 sec
 PWL 4.9 us
 IRNUC 1H
 CTEMP 23.1 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 0.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 17

7-Benzyl-2-(1,3-dihydroxy-1-methyl-prpyl)-4-methoxy-2,3,7,8-tetrahydro-1-oxa-7-aza-as-indacen-6-one 44

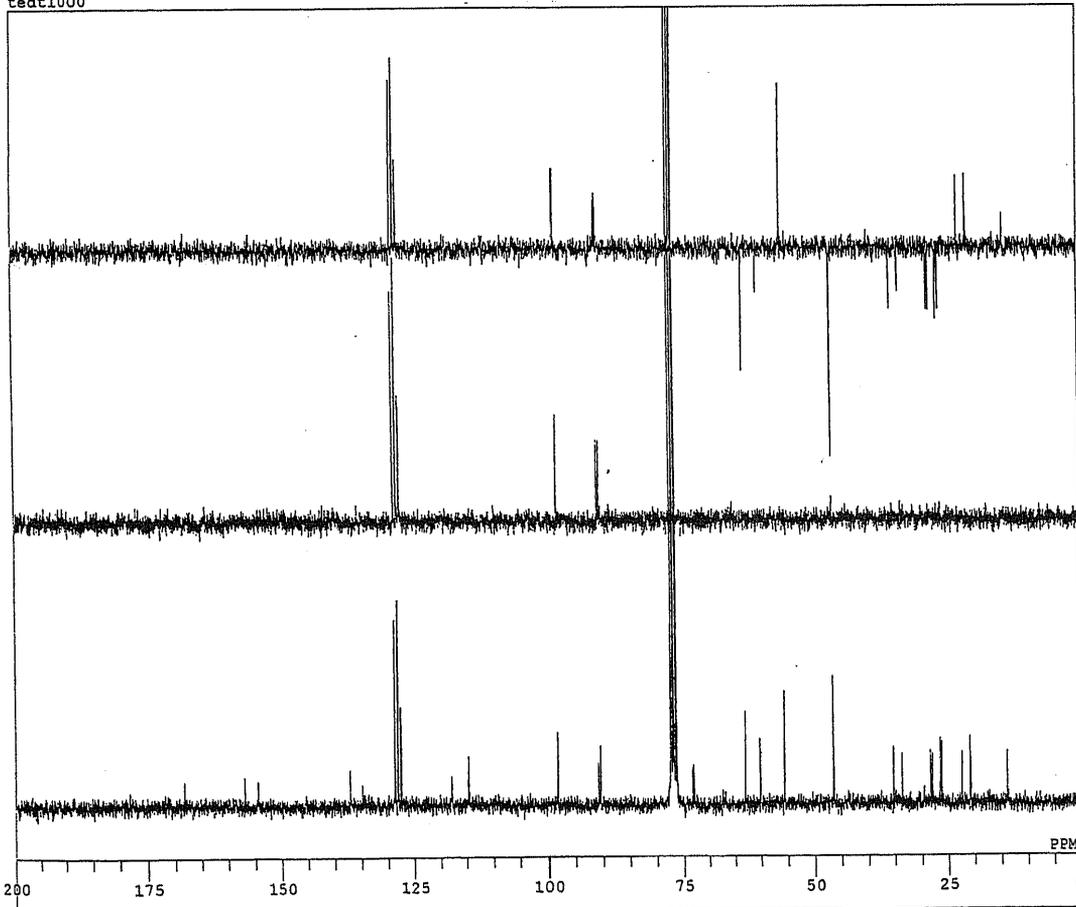
C:\WINNMR98\TEMPDATA\AutoINON_E1_FT.als



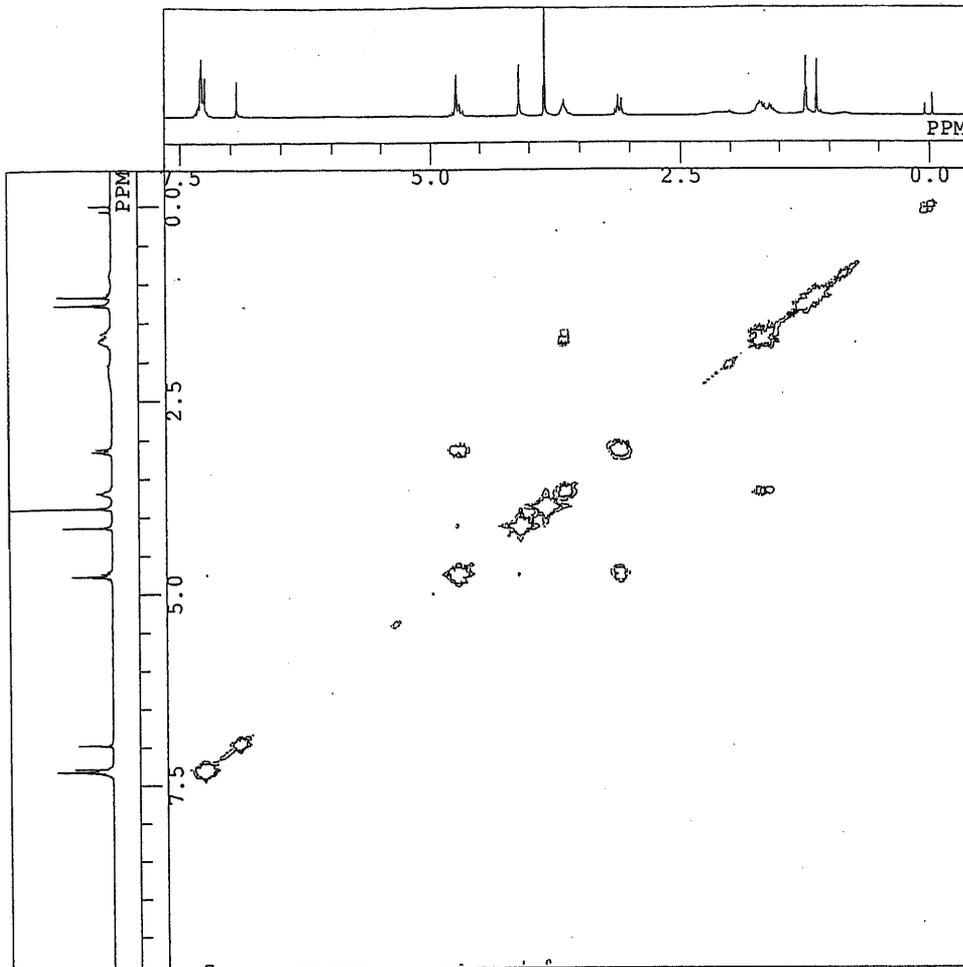
DFILE C:\WINNMR98\TEMPDATA\Auto1NOK
 COMMT
 DATIM Tue Nov 22 22:30:31 2005
 OBNUC 1H
 EXMOD NON
 OBFREQ 270.05 MHz
 OBSET 112.00 KHz
 OBFIN 5800.0 Hz
 POINT 8192
 FREQU 5405.4 Hz
 SCANS 8
 ACQTM 1.516 sec
 PD 5.484 sec
 PWL 4.9 us
 IRNUC 1H
 CTEMP 39.7 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 0.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 19



DFILE C:\WINNMR98\COMMON_DEFAULT.ALS
 COMNT
 DATIM Tue Nov 22 07:29:40 2005
 EXMOD VFGHMQC
 OBNUC 1H
 OBFREQ 399.65 MHz
 OBSSET 124.00 KHz
 OBFIN 10500.0 Hz
 POINT 512
 FREQU 7993.6 Hz
 CLPNT 256
 TODAT 128
 CLFRQ 16129.0 Hz
 SCANS 32
 ACQTM 0.064 sec
 PD 1.200 sec
 PW1 11.5 us
 PW2 23.0 us
 PW3 12.1 us
 PI1 50.000 ms
 PI2 0.031 ms
 PI3 3.45 ms
 IRNUC 13C
 CTEMP 30.2 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 0.00 ppm
 CLEXR 77.00 ppm
 RGAIN 35



DFILE C:\WINNMR98\TEMPDATA\Auto2DEPT
 COMNT tedt1000
 DATIM Mon Nov 14 04:49:19 2005
 OBNUC 13C
 EXMOD DEPT
 OBFREQ 67.80 MHz
 OBSSET 135.00 KHz
 OBFIN 5200.0 Hz
 POINT 16384
 FREQU 18348.6 Hz
 SCANS 4000
 ACQTM 0.893 sec
 PD 1.211 sec
 PW1 9.3 us
 IRNUC 1H
 CTEMP 39.8 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 77.00 ppm
 BF 1.20 Hz
 RGAIN 28



DFILE C:\WINNMR98\TEMPDATA\Auto2
 COMNT
 DATIM Tue Nov 22 23:00:23 2005
 EXMOD VCOSYNH
 OBNUC 1H
 OBFRQ 270.05 MHz
 OBSET 117.50 KHz
 OBFIN 40.7 Hz
 POINT 512
 FREQU 2876.8 Hz
 CLPNT 256
 TODAT 256
 CLFRQ 2881.8 Hz
 SCANS 4
 ACQTM 0.178 sec
 PD 1.500 sec
 PW1 9.8 us
 PW2 9.8 us
 PW3 10.0 us
 PI1 0.185 ms
 PI2 0.347 ms
 PI3 1.00 ms
 IRNUC 1H
 CTEMP 39.7 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 0.00 ppm
 CLEXR 0.00 ppm
 RGAIN 19
 OBATN 511
 LOOP1 1000