

| Title | 特異な環系化合物の反応性を応用した有機分子ツールの開発 |
|------------------|----------------------------------|
| Author(s) | 榊原, 義道 |
| Citation | 北海道大学. 博士(農学) 甲第14381号 |
| Issue Date | 2021-03-25 |
| DOI | 10.14943/doctoral.k14381 |
| Doc URL | http://hdl.handle.net/2115/84480 |
| Туре | theses (doctoral) |
| File Information | Sakakibara_Yoshimichi.pdf |



特異な環系化合物の反応性を応用した 有機分子ツールの開発

北海道大学 大学院農学院

応用生物科学専攻 博士後期課程

榊原 義道

目次

| 緒言 | ſ | 4 |
|----|---|----|
| 1章 | . Hinokitiol の重水素標識化とその反応機構 | 6 |
| 1. | 背景 | 7 |
| | 1.1 Hinokitiol と tropolone 類 | 7 |
| | 1.2 重水素標識化反応 | 8 |
| 2. | 本研究の目的 | 10 |
| 3. | 結果と考察 | 11 |
| | 3.1 Hinokitol の重水素標識化反応の条件検討 | 11 |
| | 3.2 基質適用範囲の検証 | 14 |
| | 3.3 反応機構の考察 | 17 |
| 4. | 結論 | 23 |
| 5. | 実験部 | 25 |
| | 5.1 重水素標識化反応 | 25 |
| | 5.2 <i>O</i> -methylhinokitiol (4 , 5)の合成 | 28 |
| 2章 | . 新規光延反応アシロキシドナーの開発に向けた研究 | 30 |
| 1. | 背景 | 31 |
| | 1.1 光延反応と現状の課題 | 31 |
| | 1.2 Tuliposide B の側鎖構造とその特異な環化能力 | 37 |
| 2. | 本研究の目的 | 39 |
| 3. | 結果と考察 | 40 |
| | 3.1 エナンチオピュアなアシロキシドナーの合成 | 40 |
| | 3.1 脱アシル化条件の再検討 | 42 |
| | 3.2 第2級アルコールへのアシロキシドナーの導入 | 44 |
| | 3.3 脱アシル化適用範囲の検証 | 49 |
| 4. | 結論 | 53 |

| 5. 実験部 | |
|-------------------|----|
| 5.1 アシロキシドナーの合成 | |
| 5.2 光延反応 | 61 |
| 5.3 脱アシル化条件の検討 | |
| 5.4 脱アシル化の適用範囲の検証 | |
| 謝辞 | |
| Summary | |
| Reference | |
| 付録 スペクトルデータ集 | |

<u>緒言</u>

植物、動物、微生物などの生物は、生命を維持するなかで様々な有機化合物を生産し代謝 している。古来より生薬としてこれらの動植物は利用されてきたが、科学技術が発展してい く中で、morphineを始め、その活性成分は単離・抽出され、構造の解明が行われてきた¹⁾。 さらに、天然物に関する研究は構造解析にとどまらず、人工的な合成方法の開発や生合成経 路の探索が行われるようになり、天然物化学の研究領域は広く発展していった。これら研究 成果によって、天然物は医薬品や農薬の豊富な供給源として利用されるだけでなく、天然物 全合成の過程で開発された様々な合成方法は化学工業の発展にも寄与してきた。とりわけ、 抗生物質の penicillin²⁾や抗マラリア薬の artemisinin³、抗寄生虫薬の ivermectin⁴⁾がノーベル 生理学賞の対象となったように、多くの人類の生命を救ってきた点で、天然物の医療分野へ の貢献は非常に大きいとされる。

多くの生物がメバロン酸ー非メバロン酸経路⁵やシキミ経路⁶など共通した生合成経路を 持つため、天然物の多くは環構造を有する。環構造は物理化学的・生物学的安定性の向上に 寄与することに加えて、その特異な立体構造が標的との高い相互作用の獲得をもたらして いる。ゆえに、環構造を有する天然物の利用は医薬・農薬分野を中心にその利用が進められ ている。それだけでなく、他分野でもその利用が進められている。例えば、芳香環を有する シナピン酸やフェルラ酸は紫外レーザー光を照射するとイオン化されやすいことから、マ トリックス支援レーザー脱離イオン化法 (MALDI)のマトリックス⁷として利用されている。 また、ピラノース環構造のβ-グルコースがグリコシド結合により重合したセルロース鎖が 1軸配向で高度に結晶化して構成されるミクロフィブリルは、高アスペクト比、高弾性率を 獲得しているため、高分子材料の有望な補強材として注目されている⁹。

このように多くの環構造を有する化合物の利用は進められてきたものの、高い安定性を 有するため、それらに対して化学的な修飾を施すことは容易ではない。ただし、藤原-守谷 反応⁹⁹等の特殊な触媒を用いた反応によって、不活性な非修飾型ベンゼンに置換基を導入 した例も散見される。そこで筆者は、天然物によく見られる構造の一つである 2,4,6cycloheptatrien-1-one (トロポン)骨格を有し、様々な生物活性が報告されている hinokitiol¹⁰⁾ に対して化学的修飾の一つである重水素標識化を行い、分子プローブとしての利用可能な 重水素化 hinokitiol の合成を試みた。また、その研究過程で hinokitiol が持つ特異な反応機構 が明らかにされたので、その成果を本稿の第1章にまとめた。本研究で得た知見は、他のト ロポン骨格を有する天然物に対して、重水素標識化など様々な化学修飾に応用され得ると 考えられる。また、hinokitiol の生合成経路¹¹⁾は既に解明されているが、他のトロポノイド 類を重水素化分子プローブとして利用することで、その化合物の動態や代謝経路など明ら かになることも期待される。

また、環構造は化合物として高い安定性をもたらす一方で、特異的な反応性に関わる側面 も持つ。分子内求核反応の経験則であるボールドウィン則¹²⁾によれば、分子内環化反応に よって得られる生成物の構造は、形成される環の大きさや求核攻撃の角度によって強く影響されると言われている。チューリップの葯より抽出された tuliposide B¹³はその典型で、 その側鎖構造は中性条件下で容易にγ-ブチロラクトン化することが知られている。この側鎖 構造の特異的な反応性は、新たな合成ツールの開発に応用されることが期待された。そこで 筆者は、この側鎖構造を参考に、温和な条件下で自然に脱アシル化される新規光延反応アシ ロキシドナーの開発に向けた研究を行い、その適用範囲の検証を行った。その成果について は本稿第2章にまとめた。但し、研究の一連の流れを示すため、第2章の一部は既に筆者が 修士論文にて報告した内容を含んでいる。 1章. Hinokitiol の重水素標識化とその反応機構の解明

<u>1. 背景</u> 1.1 Hinokitiol と tropolone 類

Hinokitiol (1)はタイワンヒノキ (*Chamaecyparis obtusa*)やベイスギ (*Thuja plicata*)から抽出 された二次代謝産物である¹⁰。Hinokitiol (1)と同様に 3 つの共役アルケンとケト基で構成さ れた7員環を有する化合物はトロポン類として分類され、tropolone (2)やコルヒチン等の様々 な生物活性を示す化合物群として知られている¹⁴。しかし、その合成経路は画一的なもの でなく、例えば tropolone (2)は L-phenylalanine 由来の経路で生産される¹⁵⁾一方、テルペノイ ドである hinokitiol (1)は geranyl pyrophosphate 由来の経路で生産されることが報告されてい る¹¹⁾。このように、多様な経路から特異的な 7 員環構造を形成している点は非常に興味深 い(図 1-1)。

Hinokitiol



図 1-1. Hinokitiol と tropolone の生合成経路

Hinokitiol (1)の生物活性として、真菌や細菌に対する広い抗菌活性が古くから知られている^{10,14}。これは、hinokitiol の持つα-hydroxycarbonyl 構造が鉄などの金属イオンに対して高 いキレート能を有することによるものと理解されている。さらに、このキレート能により、 hinokitiol (1)がイオノフォアとして働くことで、ウイルスの持つ逆転写酵素に対して阻害活 性を有する Zn²⁺を細胞内へ輸送し、ウイルスの増殖を防ぐという報告もある¹⁴⁰。このよう に hinokitiol (1)は様々な活性を持つことから、食品・美容・医療など様々な分野への応用¹⁴⁾ が期待されている。また、日本国内では青森ヒバ (*Thujopsis dolabrata*)の廃材から生産され るヒバ精油に hinokitiol (1)が含まれることから、hinokitiol (1)の利用の拡大は森林資源の有効 利用につながるとして注目されている¹⁰⁾。工業的には、エチレン生産時に大量に共生産さ れるジシクロペンタジエンからの合成経路(図 1-2)¹⁶⁾が開発されているため、特異な構造で ありながら容易に入手可能である点も hinokitiol (1)の魅力の一つであるといえる。



図 1-2. Hinokitiol (1)の工業的な合成経路

先述したように、hinokitiol (1)をはじめとした tropolone 類の全合成経路については集中的 に研究されてきた ^{11,15,17)}一方で、その分子の自然界における動態については知見が少ない。 動態とは、例えば 1)植物病害の病微原因物質としての tropolone がどのように植物組織へ拡 散・局在するか、2)強力なキレーターである tropolone 類が、生産者の生体内でどのように (他の代謝に影響を与えないまま)保持されているか、3)環境中において tropolone 類がどのよ うに生分解されるか、等である。これらの動態を追跡するために、分子の同位体ラベル化は 極めて有効な戦略である。当研究室ではとりわけ hinokitiol (1)の生分解性について注目して 研究を進めている ¹⁸⁾。青森ヒバに食害を与えるヒメスギカミキリ(*Callidiellum rufipenne*)から 単離された Pseudomonas bohemica ins3 株は、高濃度(0.8 mM)の hinokitiol 存在下で生育し、 かつ培地中の hinokitiol 量を減少させる。即ち、ins3 株は hinokitiol (1)を修飾または分解する 代謝系を持つと考えられるが、その代謝機構については解明に至っていない。この代謝経路 解明に向けて注目したのが重水素標識化反応 ¹⁹によって得られる重水素化プローブの利用 である。重水素化プローブは同位体顕微鏡などを用いた MS イメージングによる分子の動 態追跡を可能にし ²⁰⁾、また不完全に重水素標識することで LC-MS 等による派生物の同定を 容易にする。即ち、図 1-3 に示すように重水素標識化 hinokitiol (hinokitiol-d_n; 1-d_n)を耐性菌 に投与した後、想定し得る分子量分布を示す代謝産物のフラグメント解析から、代謝経路の 解明が可能であると期待される。



図 1-3. Hinokitiol 代謝産物のフラグメント解析例

1.2 重水素標識化反応

重水素標識化反応は化合物上の水素をその安定同位体である重水素に置換する反応であ る。重水素と水素の化学的性質は同一であるものの、物理的性質は異なるため、速度論的同 位体効果が鋭敏に現れることで知られている²¹⁾。こうした特性から重水素化合物は反応機 構解析^{21a,b)}や同位体希釈分析法^{21c)}、生体構成成分の構造解析^{21d)}など様々な解析に用いられ るだけでなく、化合物の保護基^{21e,f)}、重水素化医薬^{21g)}、光ファイバーの開発^{21h,i)}など幅広 い分野で応用されている。

化合物の重水素標識化法としては、(I) 重水素化されたシントンからの合成^{19b,c)}、(II) D₂ガ スや LiAlD₄ などを用いた還元性官能基の還元反応^{19d)}、(III) H-D 交換反応による直接重水 素標識化^{19a,e-i})が挙げられる。(I)、(II)に関しては、多段階反応による合成コスト高さや入手 し難い試薬の使用などの問題があり、不活性なアルキル基に対する重水素の導入例も非常 に少ない。一方で(III)に関しては、目的物に対して直接的に重水素の導入を行うことが可能 で、かつ不活性なアルキル基への重水素導入例も報告されている。そこで本研究では佐治木 らによって開発された Pd 触媒を用いた直接重水素標識化反応(図 1-4)^{19a)}を参考に hinokitiol (1)の重水素標識化を試みた。芳香環だけでなく、不活性なアルキル基に対しても高い重水 素化率を実現している本反応(図 1-5)を用いることで、hinokitiol(1)の芳香性のトロポロン環 と不活性なイソプロピル基への重水素の導入が可能であると考えられた。





図 1-5. 佐治木らの条件によるアルキル基の重水素化反応機構^{19a)} H. Sajiki *et al.*, Org. Lett., 2004

2. 本研究の目的

Hinokitiol (1)の生分解研究において、フラグメント解析を容易に行うための高い重水素化 率かつ分子量に分布を持つ hinokitiol- d_n (1- d_n)の調製を目指した。また、佐治木らの方法に よって得られた hinokitiol- d_n (1- d_n)の重水素導入位置に特徴が見られたことから、特異的な 機構で反応が進行していると考え、hinokitiol (1)の重水素標識化反応の反応機構の解明も目 的とした。

3. 結果と考察

3.1 Hinokitiol の重水素標識化反応の条件検討

まず、佐治木らの手法 ^{19a})に従い、hionkitiol (1)を、Pd/C, D₂O, *i*-PrOH、H₂ ガス共存下で 180℃ の封管反応に供した。各処理条件で得られた生成物の収率は HPLC を用いて測定し、 重水素化率は GC-MS を用いて測定した(表 1-1)。また、表 1-1 において重水素化率は重水素 の導入数によって 3 つのクラスに分けて示している。

Hinokitiol を 6 時間重水素標識化反応に供したところ、67%の収率で hinokitiol-d_n (1-d_n) (d₁-3: 2%, d₄₋₇: 66%, d₈₋₁₁: 31%)が得られた(表 1-1; entry 1)。対照として、Pd/C または H₂ ガスの 非存在下での処理を試みたところ、H₂ ガス非存在下では若干の重水素の導入 (d₁: 13%, d₂: 7%)が見られたものの、Pd/C 非存在下では、重水素の導入は全く見られなかった(表 1-1; entry 2, 3)。このことから、Pd/C と H₂ ガスが協働することによって、重水素化反応が進行するこ とが示唆された。次に hinokitiol (1)により多くの重水素の導入を行うため、さらに長い反応 時間で反応を行った。その結果、24 時間反応させた時に収率 64%で、最も多く重水素の導 入が確認された(表 1-1; entry 5, d₁₋₃: 1%, d₄₋₇: 15%, d₈₋₁₁: 84%)。一方で 48 時間反応させた場 合は、GC で検出できる痕跡量の生成物が得られるのみで、重水素化率の低下と同時に多く の副生成物が確認された (図 1-5a)。また、この条件においても完全重水素化体[U-²H](1-d₁₁) はわずか 1%であった(図 1-5b)。

表 1-1. Hinokitiol-d_nの収率と重水素化率



| Entry | Time (h) | Yield (%) ^a - | Deuteration efficiency (%) | | |
|----------------|----------|--------------------------|----------------------------|-----------|--------------------------|
| | | | d_{1-3} | d_{4-7} | <i>d</i> ₈₋₁₁ |
| 1 | 6 | 67 | 2 | 66 | 31 |
| 2 ^b | 6 | n.r. ^c | - | - | - |
| 3 d | 6 | 94 | 21 | 0 | 0 |
| 4 | 12 | 64 | 0 | 28 | 72 |
| 5 | 24 | 64 | 1 | 15 | 84 |
| 6 | 48 | trace | 3 | 34 | 63 |

^a Yields were calculated by HPLC.; ^b Absence of Pd/C.; ^c No reaction.;

^d Reaction under Ar atmosphere instead of H₂.



図 1-5. 各処理時間における hinokitiol- $d_n \mathcal{O}$ GC-MS スペクトルと重水素導入率 a) GC-MS spectrum (Red dashed line indicate the molecular wight of untreated hinokitiol); b) Deuteration contents (%) at different conditions.

次いで、24 時間反応させて得られた hinokitiol-*d*_n(1-*d*_n)の重水素導入位置を ¹H ならびに ²H NMR を用いて同定した。図 1-6a は hinokitiol-*d*_n (1-*d*_n)の各位の重水素化率、図 1-6b は hinokitiol-*d*_n (1-*d*_n)の ²H NMR、図 1-6c は hinokitiol-*d*_n (1-*d*_n)の ¹H NMR、図 1-6d は hinokitiol (1)標品の ¹H NMR スペクトルを示している。測定した結果、トロポロン環上の 3,5,7 位に加 えて、イソプロピル基への重水素導入が認められた。6 位への重水素導入が痕跡量であった ため、H-6 のシグナルの積分比を 100%として各位置における相対重水素化率を算出した(図 1-6)。それぞれの重水素化率は D-3: 88%; D-5: 64%; D-7: 85%; D-1': 88% and D-2': 87% の導 入率だった(図 1-6a)。重水素化率が位置によって大きく異なったことから、位置特異的な反 応機構を経て、重水素の導入が進行していることが示唆された。条件検討の結果として、24 時間重水素標識化処理をしたことで *d*₆₋₁₁ が全体の 95%以上を占める hinokitiol-*d*_n (1-*d*_n)を得 ることができた。これは、高い重水素化率で分子量の分布を持つ分子プローブとして、生分 解過程の追跡に適う重水素化体であると考えられる。





3.2 基質適用範囲の検証

次に本条件の汎用性の検証と、反応機構の解明を目的として hinokitiol 誘導体である tropolone (2), tropone (3), *O*-methyl hinokitiol isomers (4, 5)に対しても hinokitiol (1)と同様の重 水素標識化処理を行い基質適用範囲の検証を行った(表 1-2)。Tropolone (2)を重水素標識化反 応に供したところ、hinokitiol (1)と同様に重水素の導入された tropolone- d_n (2- d_n)が得られた (表 1-2; entry 1: 61%, entry 2: 55%, entry 3: 52%, entry 4: 31%)。既に多段階反応による重水素 化 tropolone (2- d_n)の合成は報告²²⁾されていたが、1 段階での合成は本研究が初めてである。 この際、hinokitiol (1)と同様に反応時間の増加に従って重水素化率が向上した。24 時間重水 素標識化処理で得られた生成物 (2- d_n)について¹H と²H NMR より重水素導入位置の同定を 行ったところ、hinokitiol (1)と同様に 3,5,7 位に重水素の導入が確認された(図 1-7)。Hinokitiol (1)と異なり、48 時間反応によっても 31%収率で生成物が得られ、これは 9%の d_4 生成物を 含んでいた。第4 の導入位置は H-4 ならびに H-6 シグナルの重複により判別できなかった。 次いで化合物 3,4 の重水素標識化処理を行ったところ、所望の重水素化物は得られず、多量 の副生成物を与えるのみであった(図 1-8)。マススペクトルのシミラリティ検索の結果から、 *O*-methyl hinokitiol 副生成物の多くがシクロへキセン誘導体であることが示唆された。これ らは環内の転移反応によって生じたと考えられる。

表 1-2. Hinokitiol 誘導体の重水素標識化



| Entry | Compounds | Time (h) | Yield (%) ^a | Deuteration efficiency (%) | | | |
|----------------|-----------|----------|------------------------|----------------------------|-------|-------|-------|
| | | | | d_1 | d_2 | d_3 | d_4 |
| 1 | 2 | 6 | 61 | 45 | 19 | 3 | 0 |
| 2 | 2 | 12 | 55 | 31 | 42 | 17 | 1 |
| 3 | 2 | 24 | 52 | 12 | 41 | 37 | 3 |
| 4 | 2 | 48 | 31 | 0 | 21 | 29 | 9 |
| 5 | 3 | 6 | n.r. ^c | - | - | - | - |
| 6 ^b | 4 | 6 | - | - | - | - | - |

^a Yields were calculated by HPLC.; ^b The same results were obtained for a regioisomer **5**.; ^c No reaction.







a) Tropone (3) after 6-h treatment (entry 5); b) Tropone (3) after 12-h treatment;

c) O-Methylhinokitiol (4) (entry 6); d) O-Methylhinokitiol (5)

このようにα-ヒドロキシカルボニル構造を有しない tropone (**3**)や hinokitiol の *O*-methyl 誘 導体 (**4**,**5**)では本反応が直接適用できないということが明らかになったが、天然には tropone よりも tropolone の方が多く存在すること、tropone や *O*-アルキル tropolone は tropolone から 単段階で誘導できること(図 1-9)に鑑みれば、本条件の実際の汎用性は高いと期待できる²³)。



図 1-9. トロポロン類の変換反応例

3.3 反応機構の考察

H2-Pd/C-D2O 条件を用いた hinokitiol (1)の重水素標識化反応機構として、i) 系中で生成した HD あるいは D2 ガスの付加-脱離、ii) D⁺の付加-脱離、iii) Pd 種と基質の複合体形成を経由した反応機構、の3つ異なる反応機構が想定される。これらのいずれか、もしくはそれぞれの組み合わせによって hinokitiol (1)へ重水素の導入が行われていると考えられた。

最初に i)の機構に関して、その妥当性の検証を行った。H₂ガス雰囲気下で D₂O 中に Pd/C を加えてしばらく撹拌すると、H₂ガスが HD または D₂ガスに置換されることがと佐治木ら によって報告されている ²⁴)。本反応系においても HD/D₂ガスが生じているかを検証するこ とを目的に、反応後の気相のトラップ実験を行った。即ち、hinokitiol の重水素標識化反応後 の気相を cyclohexene と Pd/C を含む系へとパージし、その水素化生成物を分析した。図 1-10 に示す通り、本反応により cyclohexene に対して 21%の cyclohexane- d_1 ならびに 2%の cyclohexane- d_2 が得られた。これにより HD/D₂ガスの生成は立証されたものの、一方で、確認された cyclohexane- d_n の生成量が極めて少ないことから、本研究で得られた hinokitiol- d_n の重水素化率を満たすだけの HD/D₂ガスの発生はなかったと思われる。また、本反応では 互いに隣接しない 3,5,7 位に重水素が導入されていることも HD/D₂ガスの関与(隣接炭素への syn 付加)と矛盾する。以上より、hinokitiol (1)の重水素標識化反応機構として HD または D₂ガスを介した反応機構である可能性は低いと考えられた。



図 1-10. 重水素標識化後に採取した気体を用いた cyclohexene の還元反応の GC-MS 分析 a) Gas chromatogram.; b) MS spectra of cyclohexanes (R = H or D).

次に、計算化学で得られた hinokitiol (1)の化学特性から反応機構について考察を行った。 Density functional theory (DFT)により hinokitiol (1)の HOMO/LUMO ならびに local ionization map をシミュレーションした。その結果、hinokitiol (1)ならびにそのアニオンの HOMO と 電子密度の分布がトロポ ロン環上の重水素導入位 置と一致することが分か った(図 1-11)。環上炭素の HOMO は C-2, C-3, C-5 な らびに C-7 に大きく分布し (図 1-11a)、さらに hinokitiol のアニオンでは C-3, C-5, C-7 のみに分布が見られた (図 1-11b)。この傾向は local ionization map でも同様で あった(図 1-11c, d)。 この 結果から、hinokitiol (1)の トロポロン環上の重水素



図 1-11. Hinokitiol の HOMO と local ionization map. a) HOMO map of neutral hinokitiol; b) HOMO map of hinokitiol anion; c) Local ionization map of neutral hinokitiol; d) Local ionization map of hinokitiol anion.

標識化反応は C-3, C-5, C-7 に存在する HOMO からの D⁺への求核的な反応が関与すると考 えられた。Yang らは Pt 触媒を本反応と同様に D₂O と H₂ ガス共存下で処理することで、触 媒表面上でヒドロニウムイオンが生成することを報告している²⁵⁾。本研究で見られた Pd/C ならびに H₂の要求性とも考慮すれば、Pt と同族元素である Pd の機構で D⁺が生成した可能 性がある。

この機構の妥当性を検証するため、次いで Pd/C-H₂の代わりに酸性触媒存在下で重水素標 識化処理を行った。酸触媒として触媒量のトリフルオロ酢酸を用いて、hinokitiol (1)を Ar 雰 囲気下、180°C の封管反応に供したところ、88%の収率で hinokitiol- $d_n(1-d_n)$ を得ることがで きた(Scheme 1-1)。また、¹H と ²H NMR の測定を行ったところ、トロポロン環上の 3,5,7 位 のみに重水素の導入が確認された(D-3: 88%; D-5: 64%; D-7: 85%)。また、Pd による D⁺生成 を検証するため、0 価の Pd 触媒である tetrakis(triphenylphosphine)palladium (Pd(TPP)4)を Pd/C の代わりの触媒として用いて重水素標識化処理を行ったところ、収率 61%で 3, 5, 7 位のみ に重水素の導入された hinokitiol- d_n (1- d_n)が得られた(D-3: 42%; D-5: 16%; D-7: 55%)。この結 果から、H₂-Pd/C-D₂O 条件におけるトロポロン環上の重水素置換は、Pd(0)上で生じる D⁺へ の求核的な反応であることが示唆された。また、酸性条件で重水素の導入が可能であるのな らば、塩基性条件でも反応が進行すると考え、塩基触媒としてトリエチルアミンを用いて、 Ar ガス雰囲気下 D₂O 中で hinokitiol の重水素標識化を試みたところ、収率 77%で hinokitiol d_n (1- d_n)を得ることができた。興味深いことに、3, 5, 7 位において H₂-Pd/C-D₂O 条件や酸性 条件よりも優れた重水素導入率を示すのに加えて、1'位においても 40%の重水素を受けてい た。



Scheme 1-1. 各種条件における hinokitiol の重水素標識化反応 The HPLC yields are displayed beneath arrows. The values in the structures represent relative deuteration ratios at deuterated positions (marked with shadow).

これまでの結果より H₂-Pd/C-D₂O 条件におけるトロポロン環上の重水素導入メカニズム は以下のように想定された:(1) 溶液調製の際、hinokitiol(1)のヒドロキシ基(pK_a5)よりプロ トンが解離し、アニオンとなる。(2) H₂ガス雰囲気下の高温高圧条件で、Pd/C 上で H/D 交 換を可能とする D⁺が生成される。(3) 電子が局在化した hinokitiol (1)の 3, 5, 7 位による D⁺ への求核攻撃が起こる。(4) 元々結合していた H が脱離し、元のトロポロン環構造を再構築 する(図 1-12)。また、塩基性条件における hinokitiol (1)の重水素標識化反応機構としては、 3, 5, 7 位は酸性条件と同様に各位から D₂O へ求核攻撃と H の脱離によるものであり、1'位 に関しては塩基による H の引き抜きと D₂O へ求核攻撃によるものと考えられる(図 1-13)。



図 1-12. H₂-Pd/C-D₂O条件における環上の重水素置換の推定反応機構



図 1-13. 塩基性条件における重水素置換の推定反応機構

このように、H₂-Pd/C-D₂O 条件におけるトロポロン環上の重水素導入は D⁺の介在機構で 進行することが推定されたが、イソプロピル基上の重水素標識化機構は同じ機構で説明で きなかった。また、当初は Pd(0)の酸化的付加・脱離機構の関与(Mizorogi-Heck 様機構)を想 定していたが、Pd(TPP)₄ を用いた実験ではイソプロピル基に重水素化が起きないことによ り否定された。このため、次いで

Pd/C に含まれる酸化数の異なる Pd の影響について検討した。

一般に Pd/C 試薬には 0 価と 2
価のパラジウムが混在している ことが知られている²⁰。本研究 で用いた Pd/C についても XPS
解析を行ったところ、0 価と 2 価の Pd が混在していることが分 かった(図 1-14):ピークデコンボ リューションによる定量では
Pd(0): Pd(II)=88:12 が示された。
そこで、次いで 2 価の Pd 試薬で ある Pd(OAc)₂を触媒として用い て、hinokitiol (1)の重水素標識 化を試みた(Scheme 1-2)。その 結果、96%の収率で重水素化体





a) Raw spectrum ; b) Solid line: Fitted curve ; Dash lines: deconvoluted peaks.

が得られ、これまで通りトロポロン環上3,5,7位への重水素の導入が認められたが、同時に イソプロピル基の1',2'位への重水素導入が確認された (D-3:42%; D-5:22%; D-7:65%, D-1': 53%; D-2':86%)。加えて、Ar 雰囲気下で Pd(OAc)2を用いて同様の重水素標識化を試みたと ころ、イソプロピル基への重水素の導入は認められず、トロポロン環上でのみ重水素の導入 が確認された(D-3:56%; D-5:33%; D-7:63%)。これらの結果からイソプロピル基への重水素 導入においても H2ガスが重要な役割を果たしていることが分かった。



Scheme 1-2. 触媒として Pd(OAc)₂を用いた hinokitiol の重水素標識化反応 The HPLC yields are displayed beneath arrows. The values in the structures represent relative deuteration ratios at deuterated positions (marked with shadow).

以上の結果より、Baudoin らによって報告された cyclopalladation による C(sp³)-H 活性化²⁷⁾ が介在する以下の重水素化機構を予想した(図 1-15)。図 1-15の反応機構は2価の Pd として 便宜上 Pd(OAc)2を想定して示している。最初に Pd(II)の hinokitiol の 3 または 5 位への付加 および H⁺の脱離、もしくは藤原–森谷反応で見られるプロセス 🤊 を経由してアリール-Pd(II) 錯体が形成される(step 1)。次いで、Pd(II)が H2 ガスによって還元されると同時に H+が生成 ²⁸⁾され、このH⁺によって Pd(II)の配位子が脱離することで cyclopalladation が生じ、C(sp³)-H 活性化が起こると考えられる(step 2)。このひずみを持った環構造の形成はおそらく可逆的 であり、これによって 2'位における複数の重水素化が説明される (step 3, 4)。その後 step 1 の逆反応、つまりプロトンの移動⁹⁰と Pd(II)の脱離によって hinokitiol 骨格が再生される(step 5-7)。加えて、1'位への重水素導入も step 5-7 と同様の機構で行われていると考えられる(step 6)。この推定反応機構によると、H2非存在下でも3,5,7位における H/D 交換は可能である と考えられ、Pd(II)-Ar条件の結果を説明できる。また、Pd(II)がH2ガスによって還元されて 生じる Pd(0)は、C(sp²)-H への酸化的付加²⁹⁾によって Pd(II)を再生し、新たに H⁺の供給し得 るため重要である可能性も考えられたが、Pd(TPP)4条件の結果において 2'位への重水素導 入が見られなかったことに加えて、酸化的付加に必要な配向基が存在しないことから、それ らの影響は限定的だと考えられる。むしろ、先に述べたように H+/D+の生成に寄与している 可能性の方が高いだろう。本推定反応機構にはさらなる議論の余地があると思われるが、こ の 2'位へ可逆的な重水素導入メカニズムは、水素数の多いメチル基における高い重水素化

率の説明として妥当であると考えられる。



図 1-15. イソプロピル基上の重水素置換の推定反応機構

重水素標識化反応において、H₂ガス存在下における Pd(II)種は Pd(0)種とは異なる役割を 持つことが示された。また、酸性条件、塩基性条件等、様々な条件によって重水素の導入位 置が異なることから、軽水を用いて異なる触媒を組み合わせ、タンデムな処理を行うことで 位置選択的な重水素標識化が可能になると考えられる(図 1-16)。さらに、Pt/C あるいは Ru/C 触媒はより穏やかな重水素標識化反応を可能にすると報告されている³⁰ことから、今後の 展望として、それらを用いることでさらなる収率の改善が期待される。



図 1-16. 軽水を用いたタンデム処理による選択的重水素導入

<u>4. 結論</u>

H₂-Pd/C-D₂O条件で hinokitiol (1)の重水素標識化を試みたところ、処理時間 24 時間で高い 重水素導入率かつ分子量に分布のある hinokitiol-d_n(1-d_n)を収率 64%で得ることができた。次 いで、hinokitiol-d_n(1-d_n)の¹H または ²H NMR 測定をした結果、重水素導入位置に特徴が見 られた。また、適用範囲の検証と計算化学の結果から、H₂-Pd/C-D₂O条件における hinokitiol (1)のトロポロン環上の重水素導入メカニズムは Pd(0)由来の D⁺への求核的な反応であるこ とが示唆され、Pd/C の代わりの触媒として酸触媒あるいは塩基触媒を用いた場合でも、ト ロポロン環上の 3,5,7 位への重水素の導入が可能であることが分かった。一方で、イソプロ ピル基への重水素の導入は、Pd/C に含まれる Pd(II)の芳香環への付加、cyclopalladation によ る C(sp³)-H 活性化による可逆的な反応によるものと推定された。

トロポロン環は Kekulé 式上では Hückel 則は満たさないが、環に結合する酸素原子への電 子の偏りにより実際は Hückel 則を満たす芳香族様化合物だとされている(pseudoaromatic と いう表現がしばしば使われるが、Craig による原義から外れるため、その使用は控える)。本 研究における重水素標識化反応は、明確に位置選択性を持って進行しているが、これは準安 定でありながらも一定の反応性を示す。トロポロン環の特異な反応性に立脚したものであ る。Sajiki らによるアルキルベンゼン類の重水素化においては、フェニル基の重水素化が遅 く進行するが、hinokitiol(1)においては環の重水素化が先行した。(6h反応のNMR 解析の結果。データ未掲載)ことも tropolone 環の反応性を裏付けている。

本研究で用いた重水素標識化反応は、hinokitiol (1)や tropolone (2)等の tropolone 骨格を有 する化合物の重水素体を容易に合成できるだけでなく、合成した hinokitiol-d_n(1-d_n)あるいは tropolone-d_n(2-d_n)を各種変換反応に供することで、多様なトロポノイド類の重水素化体の取 得に繋がるものと考えられる。また、使用する触媒によって重水素導入位置が異なることか ら、異なる触媒を組み合わせ、軽水を用いたタンデムな反応に供することにより位置選択的 に重水素の導入を行うことが可能であると考えられる。これらの知見に基づくと、本研究で 得られた重水素標識化反応は、多様なトロポノイド類を対象とした分子の動態追跡やトロ ポノイド類の重水素化医薬としての利用、保護基としての重水素の選択的導入など様々な 領域に広く展開できると期待される。

本研究のさらなる展開として、より穏やかな重水素標識化反応を可能にすると報告され ている Pt/C あるいは Ru/C 触媒を用いることで、重水素化分子プローブの調製の収率の改善 等の実用性の向上も期待できる。

5. 実験部

¹H NMR の測定は JEOL EX-270、²H NMR の測定は BRUKER AMX-500 を用い、ケミカル シフトは溶媒由来の残存シグナルを基準とした。GC-MS は SHIMADZU GC-2010 を用いて 測定した。HPLC 収率は HITACHI D7000 を用いて算出した。HPLC による化合物の精製に 用いたカラムは Mightysil RP-18GP で、検出器は GL-Science SC762 を使用した。DFT は Wavefunction Inc.製の Spartan'18 を用いて計算した。重水素標識化反応には Tokyo Chemical Industry Co. Ltd.製(製品番号 165-07542、Lot 番号 LKP3970) の Pd/C と、Sigma Aldrich Co. LLC.製の重水(同位体純度 99.9%以上)ものを使用した。また、Pd/C の XPS 測定は JEOL JPS-9200 を用いて測定された。

5.1 重水素標識化反応

General procedure

化合物 1–5 (0.3 mmol)を D_2O/i -PrOH (5.0mL/4.5 mL)に溶解し、Pd/C (2.0 mg)を加えて耐 圧菅に封入した。耐圧間内の気体を超音波振盪しながら吸引し、 H_2 ガスに置換することを 3 回繰り返した。その後、耐圧管を 180°C に加熱しながら撹拌した。反応後、耐圧管を室温 まで冷却し、*i*-PrOH を用いて Celite 濾過に供した。得られた濾液は減圧留去し、GC-MS と HPLC 分析用サンプルを採取した。得られた生成物は HPLC (MeOH: 0.1% aq. H₃PO₄ = 40: 60)に供して不純物を取り除き、重水素化物を得た。収率はフォトダイオードアレイから得 られた吸光スペクトルのピーク面積から算出した。また、すべての重水素化物の重水素化率 は重水素導入が見られなかった 6 位の H を 100%として算出した。

GC-MS 測定条件

Column: BPX-5 30 m-0.25 mm, 1.0 µm (Trajan Scientific Australia Pty Ltd)

Carrier gas: He

Temperature: 80–230°C

Flow rate: 44.5 cm/s

<u>HPLC の測定条件</u>

Column: Mightysil RP-18GP 250-4.6, 5 μ m (KANTO CHEMICAL.CO.INC) Temperature: 30°C Flow rate: 0.5 mL/min Wavelength: 210 nm Solvent: MeOH : 0.1% aq. H₃PO₄ = 40 : 60 各条件の GC-MS スペクトル、HPLC スペクトルと収率、¹H NMR スペクトルを以下に示した。

Hinokitiol-d_n



| Condition | GC-MS | HPLC yield (%) |
|---------------------|------------|--------------------|
| 6 h | Chart 1-01 | 67 (Chart 1-07) |
| 6 h absence of Pd/C | Chart 1-02 | - |
| 6 h under Ar gas | Chart 1-03 | 94 (Chart 1-08) |
| 12 h | Chart 1-04 | 64 (Chart 1-09) |
| 24 h | Chart 1-05 | 64 (Chart 1-10) |
| 48 h | Chart 1-06 | Trace (Chart 1-11) |

Tropolone-d_n



| Condition | GC-MS | HPLC yield (%) |
|-----------|------------|-----------------|
| 6 h | Chart 1-12 | 61 (Chart 1-16) |
| 12 h | Chart 1-13 | 55 (Chart 1-17) |
| 24 h | Chart 1-14 | 52 (Chart 1-18) |
| 48 h | Chart 1-15 | 31 (Chart 1-19) |

Hinokitiol-dn (1-dn) 24 時間処理

¹H NMR (270 MHz, CD₃OD, Chart 1-20)

δ: 1.23 (1.5H, s, H-2'), 2.89 (0.2H, s, H-1'), 7.09 (0.4H, d, *J* = 7.1 Hz, H-5), 7.22 (0.1H, d, *J* = 7.2 Hz, H-7), 7.33 (0.2H, s, H-3), 7.43 (1H, s, H-6).

²H NMR (76.8 MHz, CH₃OH, Chart 1-21)

δ: 1.18 (8.8H, s, D-2'), 2.83 (1.3H, s, D-1'), 7.08 (0.8H, s, D-5), 7.22 (0.9H, s, D-7), 7.32 (1.0H, s, D-

3), 7.42 (trace, s, D-6).

Tropolone-*d*_n (2-*d*_n) 24 時間処理
¹H NMR (270 MHz, CD₃OD, Chart 1-22) *δ*: 7.13 (0.3H, t, *J* = 9.5 Hz, H-5), 7.34 (0.2H, d, *J* = 10.8 Hz, H-3, -7), 7.50 (1H, s, H-4, -6).
²H NMR (76.8 MHz, CH₃OH, Chart 1-23) *δ*: 7.15 (0.3H, s, D-5), 7.37 (1.0H, d, *J* = 10.8 Hz, D-3, -7)

TFA 処理

Pd/C の代わりに trifluoroacetic acid (10 μ L) を加え、H₂ ガスの代わりに Ar ガスを封入した ことを除いて General procedure に従って重水素標識化処理を行った。化合物の精製も同様に 行った。GC-MS スペクトル、HPLC スペクトルと収率、¹H NMR スペクトルを以下に示し た。

GC-MS: Chart 1-24, HPLC 収率: 88% (Chart 1-25), ¹H NMR: (270 MHz, CD₃OD, Chart 1-26)

Et₃N 処理

Pd/C を加えず、*i*-PrOH の代わりに Et₃N (4.5 mL) を溶媒とし、H₂ガスの代わりに Ar ガス を封入したことを除いて General procedure に従って重水素標識化処理を行った。化合物の精 製も同様に行った。GC-MS スペクトル、HPLC スペクトルと収率、¹H NMR スペクトルを以 下に示した。

<u>GC-MS: Chart 1-27, HPLC 収率: 77% (Chart 1-28), ¹H NMR: (270 MHz, CD₃OD, Chart 1-29)</u>

0価あるいは2価の Pd 触媒処理

Pd/C に代わって tetrakis (triphenylphosphine) palladium (2.0 mg)あるいは palladium acetate (2.0 mg)を触媒として加えたことを除いて General procedure に従って重水素標識化処理を行った。化合物の精製も同様に行った。各条件の GC-MS スペクトル、HPLC スペクトルと収率、¹H NMR スペクトルを以下に示した。

Pd(TPP)₄-H₂条件

<u>GC-MS: Chart 1-30, HPLC 収率: 61% (Chart 1-31), ¹H NMR (270 MHz, CD₃OD, Chart 1-32)</u> Pd(OAc)₂-H₂条件

<u>GC-MS: Chart 1-33, HPLC 収率: 96% (Chart 1-34), ¹H NMR (270 MHz, CD₃OD, Chart 1-35)</u> Pd(OAc)₂-Ar 条件

<u>GC-MS: Chart 1-36, HPLC 収率: 95% (Chart 1-37), ¹H NMR (270 MHz, CD₃OD, Chart 1-38)</u>

Cyclohexene の還元



Cyclohexene (184.6 mg, 2.25 mmol)と過剰量の Pd/C を丸底フラスコに加えた。続いて、上 記の general procedure に従って hinokitiol を重水素標識化反応に供した後、耐圧チューブを 用いて耐圧菅と丸底フラスコを接続した。ダイアフラムポンプを用いて cyclohexene が揮発 しない程度に丸底フラスコ内を脱気した後、耐圧菅のコックを開けて丸底フラスコ内の気 体を置換し、24 時間撹拌し続けた。その後、反応物は Et₂O を用いて Celite 濾過に供して、 得られた濾液の GC-MS 分析を行った。痕跡量の cyclohexane- d_n が検出され、各重水素化体 の割合は $d_0: d_1: d_2 = 77: 21: 2$ であった。

GC-MS 測定条件 (Chart 1-39)

Column: BPX-5 30 m-0.25 mm, 1.0 μm (Trajan Scientific Australia Pty Ltd) Carrier gas: He Temperature: 40–140°C Flow rate: 44.5 cm/s

<u>5.2 O-Methyl hinokitiol (4, 5)の合成</u>

Hinokitiol (1) (100 mg, 0.61 mmol)を Et₂O(10 mL)と MeOH (1 mL)に溶解し、0.60 M の trimethylsilyl diazomethane の hexane 溶液 (1.2 mL, 0.72 mmol)を 10 分かけて滴下した。反応 後、反応液を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (MeOH/CHCl₃ = 10/90)に供して化合物 4, 5 の混合物(112 mg, quant.)を得た。さらに HPLC に 供して化合物 4 (17.3 mg,) と 5 (36.4 mg)、混合物(58.0 mg)を得た。

<u>HPLC の分取条件</u>

Column: Mightysil RP-18GP II 250-20, 5 μ m (KANTO CHEMICAL.CO.INC) Temperature: 30°C Flow rate: 15.0 mL/min Wavelength: 210 nm Solvent: MeCN : H₂O = 20:80 Isomer 4



¹H NMR (270 MHz, CD₃OD, Chart 1-40)

δ: 1.24 (6H, d, *J* = 8.1 Hz, CH(C<u>H</u>₃)₂), 2.79 (1H, sep, *J* = 6.8 Hz, C<u>H</u>(CH₃)₂), 6.64 (1H, d, *J* = 6.6 Hz, CHC<u>H</u>C), 6.80 (1H, dd, *J* = 10.8, 2.7 Hz, CHC<u>H</u>CO), 7.01 (1H, t, *J* = 10.8 Hz, CC<u>H</u>COH), 7.20 (1H, s, CHC<u>H</u>CH).

¹³C NMR (67.5 MHz, CD₃OD, Chart 1-41)

δ: 23.0 (CH(<u>C</u>H₃)₂), 38.4 (<u>C</u>H(CH₃)₂), 56.1 (O<u>C</u>H₃), 111.5 (CHC<u>H</u>COCH₃), 129.4 (CH<u>C</u>HCCH(CH₃)₂), 131.6 (CH<u>C</u>HCH), 134.3 (<u>C</u>HC=O), 157.7 (<u>C</u>CH(CH₃)₂), 164.8 (<u>C</u>OCH₃), 180.3 (<u>C</u>=O).

Isomer 5

OMe

¹H NMR (270 MHz, CD₃OD, Chart 1-42)

δ: 1.29 (6H, d, *J* = 8.1 Hz, CH(C<u>H</u>₃)₂), 2.79 (1H, sep, *J* = 6.8 Hz, C<u>H</u>(CH₃)₂), 6.69 (1H, s, CHC<u>H</u>C), 6.79 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, CHC<u>H</u>CO), 7.09–7.24 (2H, m, CC<u>H</u>COH).

¹³C NMR (76.8 MHz, CD₃OD, Chart 1-43)

δ: 23.4 (CH(<u>C</u>H₃)₂), 38.9 (<u>C</u>H(CH₃)₂), 56.0 (O<u>C</u>H₃), 114.0 (C<u>C</u>HCOCH₃), 124.6 (CH<u>C</u>HCCH(CH₃)₂), 134.9 (CH<u>C</u>HCH), 137.0 (<u>C</u>OCH₃), 154.2 (<u>C</u>HC=O), 164.5 (<u>C</u>CH(CH₃)₂), 180.3 (<u>C</u>=O)

2章.新規光延反応アシロキシドナーの開発に向けた研究

1. 背景

1.1 光延反応と現状の課題

光延反応³¹⁾とは、1967年に光延旺洋によって報告されたアルコールを多様な置換基^{32)へ} と置換する反応である。本来、ヒドロキシ基は脱離能が小さいため、置換反応を行う際はス ルホニル基などの脱離能の高い官能基へ変換後、置換反応を行う必要があるが、光延反応は 一段階の反応でヒドロキシ基を他の置換基に変換することが可能であることから、合成ル ートの簡略化に貢献している³³⁾。また、第2級アルコールを基質として用いた場合、選択 的に S_N2反応を引き起こす^{31,34)}ため、立体特異的な生成物を得ることが可能である。さら に興味深いことに、第3級アルコールに対しても選択的に S_N2反応を介して求核剤を導入 したという報告もある³⁵⁾。この立体特異性を応用して、求核剤としてカルボキシラートを 用いることで、脱アシル化過程を経てヒドロキシ基の反転した化合物を得るプロセス(光延 反転)は有機合成上、多様なシーンで用いられている(図 2-1,2-2)^{31,36)}。



Y. Hattori et al., Chem. Asian J. (2006)

光延反応は、基質であるアルコールに対して試薬として求核剤(carboxylate 等)と triphenylphosphine (TPP)、diethyl azodicarboxylate (DEAD)が一般的に用いられ、以下のような 反応機構を介して進行する(図 2-3)³⁷⁾。まず、TPP が DEAD に求核攻撃し、双性イオンが生 成され(Step A-1)、求核剤のプロトンが双性イオンに引き抜かれて活性化する。その後、アル コールがホスホニウムに求核攻撃し、アルコキシトリフェニルホスホニウム塩とヒドラジ ンが生成される(Step A-2)。生成されたアルコキシトリフェニルホスホニウム塩は求核剤と 立体制御的に反応し所望の置換体とトリフェニルホスフィンオキシドが生成される(Step A-3)。



図 2-3. 光延反応の反応機構

このように、光延反応は TPP と DEAD の酸化還元を駆動力とした反応であるため、強力 な酸や塩基を必要としない穏やかな反応条件を実現している(図 2-4)³⁸。そのため、他の官 能基との副反応が起こりにくいことも利点として挙げられ、マクロライド系化合物のマク ロラクトン化(図 2-5)など様々な天然物の不斉全合成に用いられ³⁹。さらに、容易に cyclopentanol 骨格のヒドロキシ基にピリミジンやプリン塩基を導入することが可能である ため、近年注目の集まる核酸医薬の合成への適用⁴⁰⁾や(図 2-6)、後重合に用いることで、様々 な特性を持ったポリマーの合成への応用⁴¹⁾など(図 2-7)、当反応は様々な研究に用いられて いる。



Nannocystin A (+)-MPC1001B L. Liao et al., Angew. Chem. Int. Ed., (2016) T. Kurogi et al., Angew. Chem. Int. Ed. (2016)

図 2-5. マクロラクトン形成に光延反応を用いたマクロライド^{39a,b,e,f)}



図 2-6. 核酸医薬の合成例^{40a)} O. R. Ludek *et al., Eur. J. Org. Chem.* (2006)



図 2-7. 光延反応のポリマー合成への応用例⁴¹⁾ R. Kakuchi, P. Theato, *Macromol. Rapid Commun.* (2014)

一方で、光延反応にはいくつかの欠点が存在し、その利用が制限される側面も持つ。その 欠点の一つとして副生成物が多く⁴²⁾、目的の物質の精製が困難である点が挙げられる。ヒ ドラジンやトリフェニルホスフィンオキシドに加えて、図 2-3 に示すような副反応を経由し て様々な副生成物を与える。そのため、プロセス化学分野において光延反応を用いた実例は ほとんどなく、光延反応の工業的な利用はあまり進んでいない。また、用いる求核剤に対す る制限があることも光延反応の欠点として挙げられる 43)。一般に pKaが 13 以下の求核剤の み光延反応に適用可能とされている。pKaが13より高い求核剤を用いた場合、求核剤のプ ロトンが DEAD によって引き抜かれず、代わりに求核剤のカルボニル炭素やアルコキシホ スホニウムに求核攻撃を起こし(図 2-3; Step B-1)、副生成物が生成される(図 2-3; Route B)。 また、pKaが非常に低い求核剤を第2級アルコールに用いると立体を保持した化合物を与え たという報告もある(図 2-8) 44)。さらに、光延反転の適用範囲の狭さも欠点の一つとして挙 げられる。光延反応自体は非常に穏やかな反応である一方、その後の脱アシル化処理には一 般に強酸あるいは強塩基を用いる非常に厳しい条件が求められる。この厳しい条件下では 分子内の他のエステル構造の加水分解、カルボニルのα位のエピ化、特異的な薬理活性を持 つポリケチド⁴⁵が一般に有するβ-hydroxycarbonyl 構造のレトロアルドール反応等の副反応 が想定されるため、光延反転の適用が不可能であるとされる(図 2-9)。



図 2-8. 求核剤として強酸を用いた場合の副反応経路 44t



図 2-9. カルボニルのα位のエピ化とレトロアルドール反応
今日まで前述した光延反応の問題点の解決のために、光延反応の適用範囲拡大に向けた 様々な研究が行われてきている。その主な実例として、触媒量で利用可能な DEAD と TPP の類縁体と反応システムの開発⁴⁶、精製によって容易に除去可能な DEAD と TPP の類縁体 の開発⁴⁷、pK_aが 13 より高い求核剤を適用可能とする光延反応試薬の開発が挙げられる ⁴⁸。これらの研究によって副生成物と pK_aの問題は改善されてきたが、光延反転における脱 アシル化条件の改善に関する研究報告は見られない。穏やかな条件で脱アシル化が可能に なることで、全合成の過程で生じたジアステレオマーの再利用が見られなかった天然物の 収率の大幅な向上が期待される(図 2-10)⁴⁹。また、天然物から容易に立体異性体を合成する ことが可能になり、より広い範囲で構造活性相関の検証が可能になると考えられる。



S. Paladugu et al., Tetrahedron Lett. (2017)

1.2 6-Tuliposide B の側鎖構造とその特異な環化能力

チューリップの葯に存在する抗菌活性物質 6-tuliposide B は D-glucose の 6 位が 3,4dihydroxy-2-methylene<u>buta</u>noate (DHMB)¹¹⁾と結合したと結合した糖エステルである。本化合 物の全合成は当研究室の重富ら⁵⁰⁾により達成されたが、その全合成過程で 6-tuliposide B の 側鎖構造が弱酸性(>pH 5)から中性条件で 4 位の水酸基からの求核攻撃により、自然にラク トン化する現象が確認された(図 2-11)。



図 2-11. 中性条件下でラクトン化する tuliposide B の側鎖

この特殊な反応性(構造脆弱性)を逆手に取った、新たな光延反応アシロキシドナーの開発 が検討された、即ち、DHMB 環化の起点となる 4 位の水酸基を任意の官能基で保護し、そ れをアシロキシドナーとして用いることで、塩基性条件ではなく、導入した保護基を脱離さ せる条件で脱アシル化が達成できるというデザインである (図 2-12)⁵¹⁾。



新しい光延反応工程

図 2-12. 新規光延反応アシロキシドナーと期待される脱アシル化工程

このため、アシロキシドナーとして最適な構造の検討を行うため、DHMB とその類縁体 の pH 安定性を検証した(図 2-13)。その結果、3,4-dihydroxy-2-methylenepentanoate (DHMP) 鎖が最も優れた環化能力を持つことが分かったが、1) DHMP は環化能力が高すぎるため調 整が困難である点、2) ヒドロキシ基 2 級となるため不斉店の問題や脱保護の問題が生じる ことの理由から、適度な環化能力を有し、より容易にヒドロキシ基の脱保護が可能な DHMB の方が新規光延反応アシロキシドナーとして最適な構造であると結論付けられた。



図 2-13. DHMB とその誘導体の環化速度測定

2. 本研究の目的

本研究では、DHMB 鎖の持つ温和な条件における自己環化性という特異な反応性を利用 した新規光延反応アシロキシドナーの開発を目指した。それに向けて、DHMB 鎖を骨格と したエナンチオピュアなアシロキシドナーの合成を目的とした。アシロキシドナーをエナ ンチオピュアとすることで、ラセミ体のアシロキシドナーを用いることで懸念される、光延 生成物のスペクトルの煩雑化や結晶性の低下という問題の回避が期待される。また、合成し たアシロキシドナーの光延反応における基質適用範囲の検証と、続く脱アシル化条件の検 討も目的とした。



3.1 エナンチオピュアなアシロキシドナーの合成

Scheme 2-1. エナンチオピュアなアシロキシドナーの合成経路

まず、エナンチオピュアな DHMB 鎖の合成を行った(Scheme 2-1)。出発物質として cis-2buten-1,4-diol (1)のヒドロキシ基を PMB 基で保護し、63%の収率で化合物 2 を得た。次いで、 化合物 2 をオゾン分解によりアルデヒド 3 (48%)とし、森田-Baylis-Hillman 反応 ⁵²⁾にてアク リル酸メチルとカップリングして 83%の収率で化合物 4 を得た。その後、純粋なエナンチ オマー取得に向けて Sharpless kinetic resolution ⁵³⁾にて化合物 4 から鏡像体過剰率が>99%の *S* 体である化合物 5 と(+)-DIPT の混合物を得ることができた。混合物を ¹H NMR で計測し、 積分値の比から化合物 5 の収率(39%)を計算した。また、4 位のヒドロキシ基の保護基を TBS 基とした場合は反応の進行が見られなかった。この結果より、4 位のヒドロキシ基の保護基 の嵩高さが反応中間体である錯体形成に影響があると推測され、エナンチオピュアな DHMB の取得に向けて 4 位のヒドロキシ基の保護は立体障害の少ない PMB 基が最適であ ると判断された。

次いで、得られたエナンチオピュアなアシロキシドナーの調製に向けて、DHMBの3,4位のヒドロキシ基に導入する保護基の検討を行った。脱保護条件が比較的穏やかであること

が、光延反転の適用範囲拡大を考えた場合に好ましいされるため、その条件を満す acetonide と TBS 基を保護基として選択した⁵⁴。まず、化合物 5 の PMB 基を酸性条件下で脱保護し 97%の収率で化合物 6 を得た後、素早く 2,2-dimethoxypropane (DMP)を用いてジオールを保 護して化合物 7 を 92%の収率で得た。また、TBS 基による化合物 5 の 3,4 位のヒドロキシ基 の保護に強力なルイス酸である *tert*-butyldimethylsilyl triflate (TBSOTf)を用いた。TBSOTf の 使用により 2 級水酸基への TBS 基導入が迅速に進む上、PMB 基から直接 TBS 基への置換 が可能であることが知られている(図 2-14)⁵⁵。これに基づいて、 3,4 位のヒドロキシ基を同 時に保護することを最初に試みた。しかし、目的の化合物を得ることができなかった。その ため 3 位のヒドロキシ基を保護した後に段階的に TBS 基へ置換を行うこととした。その結 果、化合物 9 を 77%、化合物 10 を 42%の収率で得ることができた。最後に、化合物 7 と 10 を加水分解し、それぞれ 85、50%の収率で目的とするアシロキシドナーへと変換するこ とができた。



図 2-14. PMB 基から TBS 基への挿げ替え時に想定される反応機構

3.2 脱アシル化条件の検討

脱アシル化条件の再検討に用いる基質としては、一定の脂肪鎖長を持ち、フォトダイオー ドアレイによる定量が可能な第2級アルコールが適すると考え、容易に入手できるラセミ 体の1-(4-methylphenyl)but-3-en-1-ol (12)を基質として選択した。また、pH 7.0のリン酸ナト リウム緩衝液 (phosphate buffer)と tris(hydroxymethyl)aminomethane と HCl から調製した緩衝 液(Tris-HCl buffer)を用いて、脱アシル化条件の検討を試みた。まず、化合物1に acetonide 型 と bis-TBS 型のアシロキシドナーをそれぞれ導入したところ、化合物 A-13, B-13 を得ること ができた(Scheme 2-2; A-13: 77%, B-13: 82%)。



Scheme 2-2. 1-(4-Methylphenyl)but-3-en-1-ol (12)へのアシロキシドナーの導入

得られた化合物 A-13 に対しては PPTS を用いて脱保護を行ったところ、化合物 B-13 から 化合物 14 (57%)と化合物 12 (27%)がそれぞれ得られた(Scheme 2-3)。また、化合物 B-13 に対 して TBAF を用いて脱保護処理を行ったところ、化合物 14 (40%)と化合物 12 (40%)がそれ ぞれ得られた(Scheme 2-3)。Bis-TBS 型ではヒプロトン性条件下で脱保護反応を行っている ため、脱シリルに生じた 4-アルコキシドが直接ラクトンを形成し、buffer 処理前に 2 級アル コール生成物が一部形成されていると考えられる。



Scheme 2-3. 化合物 13 のヒドロキシ基の脱保護

次いで、生成物 14 のみを回収した後、MeOH, EtOH, *i*-PrOH, THF の 4 種類の有機溶媒と 1.0 M の phosphate buffer と Tris-HCl buffer を組み合わせた溶液に溶解し、脱アシル化条件の 検討を行った(表 2-1)。その結果、buffer ついては phosphate buffer を用いた方が、Tris-HCl buffer を用いた場合よりも総じて高い収率を示していることが分かった。また、有機溶媒と しては MeOH, EtOH, *i*-PrOH, THF の順に脱アシル化が進行していることが分かった。この 結果から、有機溶媒としては親水性の高い溶媒中の方が、DHMBのヒドロキシ基の求核性 を高めることが示唆された。また、緩衝液の組成も脱アシル化に影響することも示唆された。

| Ĺ | | Organic solvent / buffer (pH 7.0) = 1 / 1 (v/v) r.t., 1 day | он 12 |
|-----|--------------------|---|------------|
| Ent | ry Organic solvent | Buffer | Yields (%) |
| 1 | MeOH | Phosphate buffer | 42 |
| 2 | MeOH | Tris-HCl buffer | 32 |
| 3 | EtOH | Phosphate buffer | 30 |
| 4 | EtOH | Tris-HCl buffer | 15 |
| 5 | i-PrOH | Phosphate buffer | 27 |
| 6 | i-PrOH | Tris-HCl buffer | 20 |
| 7 | THF | Phosphate buffer | 11 |
| 8 | THF | Tris-HCl buffer | 11 |

表 2-1. 脱アシル化条件の検討

3.3 第2級アルコールへのアシロキシドナーの導入



図 2-15. 光延反応の基質として選択した第2級アルコール

上記のキラルな第2級アルコール(図 2-15)を用いて、acetonide 型と bis-TBS 型のアシロキ シドナーの導入を試みた(表 2-2, 2-3)。

表 2-2. Acetonide 型のアシロキシドナー (8)を用いた光延反応の適用範囲の検証

| I | $ \begin{array}{c} \mathbf{OH} & \text{TPP, I} \\ \mathbf{R}^1 & \mathbf{R}^2 & \\ 15 & \\ \end{array} $ | DEAD xy donor (8) | $\rightarrow R^1 R^2$ | Q-↓ A-16 |
|-------|--|-------------------------------|-----------------------|-------------|
| Entry | Secondary alcohol | Temp. | Yield (%) | ee (%) a |
| 1 | 15a | r.t. | 81 | 88 |
| 2 | 15b | r.t. | 88 | >99 |
| 3 | 15c | r.t. | 81 | >99 |
| 4 | 15d | r.t. | 76 | >99 |
| 5 | 15e | r.t. | 69 | >99 |
| 6 | 15f | r.t. | 39 | 94 |

(a) Measured by HPLC (ChiralPak IA).

Acetonide 型ドナーを用いた場合(表 2-2)、基質を 15a-e とした場合は既存のドナーと同等の収率でエステルを合成することができたが(表 2-2; entry 1-6, 69-94%)、基質を 15f とした場合の収率は低かった(表 2-2; entry 6, 39%)。次いでキラル HPLC により、得られた生成物の反転効率(enantiomer excessive)を評価した。その際、ジアステレオマーのピークの特定のために縮合反応によって立体を保持したエステルを合成しサンプルとした。計測した結果、基質を 15b-e とした場合は優れた反転効率を得ることができた(表 2-2; entry 1, 88%ee; entry 2-5, >99%ee; entry 6, 94%ee)。また、エナンチオピュアなアシロキシドナーを用いることで、非常に明瞭なスペクトルを得ることができた(図 2-16)。



図 2-16. エステル A-15e の ¹H NMR スペクトル

a) ¹H NMR spectra including diastereomer; b) ¹H NMR spectra of enantiopure

| | | P, DEAD loxy donor (1 | | |
|-------|-------------------|--------------------------|-------------------|----------|
| | 15 | | К' | B-16 |
| Entry | Secondary alcohol | Temp. | Yield (%) | ee (%) ª |
| 1 | 15a | r.t. | 52 | >99 |
| 2 | 15b | r.t. | 75 | >99 |
| 3 | 15c | r.t. | 53 | 88 |
| 4 | 15d | r.t. | n.r. ^b | - |
| 5 | 15d | 60°C | 93 | >99 |
| 6 | 15e | r.t. | n.r. ^b | - |
| 7 | 15e | 60°C | 39 | 14 |
| 8 | 15f | r.t. | n.r. ^b | - |
| 9 | 15f | 60°C | n.r. ^b | - |

表 2-3. Bis-TBS 型のアシロキシドナー (11)を用いた光延反応の適用範囲の検証

- --- -

(a) Measured by ¹H NMR; (b) No reaction.

Bis-TBS 型のドナーを用いた場合(表 2-3)、acetonide 型のドナーに比べて、収率の低下が 見られた(表 2-3; entry 1–3, 52–75%)。特に立体的に込み合ったアルコールを用いた場合に収 率の低下が見られ、基質を 15d–f とした場合は室温下で反応が進行しなかった(表 2-3; entry 4,6,8)。そこで、60°C に加熱して反応させたところ、目的の化合物 B-16d,e を得ることがで きたが(表 2-3; entry 5, 93%; entry 7, 14%)、アルコール 15f へのドナーの導入は確認されなか った(表 2-3; entry 9)。また、化合物 B-16a–f は疎水性が非常に高く、順相キラルカラム HPLC ではジアステレオマーのピーク分離が見られないため、HPLC による反転効率の測定は行っ ていないが、化合物 B-16a,b,d の NMR スペクトル上にジアステレオマーのピークが見られ なかったことから、十分な反転効率を得られたと推測できる(表 2-3; entry 1, 2, 5, >99%ee)。 なお、化合物 **B-16c**,e においては、NMR スペクトル上にジアステレオマーと思われるピー クがわずかに確認されたため(図 2-17)、立体的に有利な副反応(図 2-18)が促進され、立体が 保持¹⁴⁾されたエステルが生成したと考えられる(表 2-3; entry 3, 88%ee; entry 7, 14%ee)。



図 2-17. エステル **B-16c**, e の ¹H NMR スペクトル a) ¹H NMR of **B-16c**; b) ¹H NMR of **B-16e**; * Signal of diastereomer.



図 2-18. 想定される副反応

通常の光延反応においてもアルコール性水酸基に隣接する炭素の嵩高さは収率を低下させることが知られているが、本アシロキシドナーにおいても同様の制約が存在することが示唆された。一方、bis-TBS型の反応性の低さは立体的な位置関係から TBS 基の嵩高さというよりも、極性の高いホスホニウム中間体と疎水性の高いアシロキシドナーとの親和性の低さによるものと考えられる。このため、よりシンプルなシリル基(2-trimethyksilylethyl 基など)を用いることで反応性は改善できる可能性がある。

3.3 脱アシル化適用範囲の検証

続いてセクション 3.1 で最も高い収率を与えた MeOH/phosphate buffer (pH 7.0)条件による 環化を検討した(表 2-4)。Acetonide 型 A-16a-f については 4 当量の PPTS で処理した後、分 液操作による反応液の中和作業を行った後に MeOH : phosphate buffe =1:1 (v/v)を加えて環化 反応に供し、bis-TBS 型 B-16a-f については 3.9 当量の TBAF を用いて脱保護した後、溶媒 留去のみを行い、同様に環化に供した。それぞれの基質のエナンチオマー過剰率は表中に示 した。

最初に、acetonide型 A-16a を反応処理したが、所望のアルコール 17a の生成は認められ なかった(表 2-4; entry 1)。疎水性基質で予備検討した条件でさえも環化を与えなかったこと から、本反応においては対象とする基質の構造に応じて非常にセンシティブな条件調整が 必要であると考えられる。そこで 60°C に加熱して、脱アシル化処理を行ったが、所望のア ルコール 17a の生成は認められなかった。また、entry 1 とは異なる溶媒組成 (THF/MeOH/phosphate buffer = 2:3:4 (v/v/v); Phosphate buffer は KH₂PO₄ と NaOH を用いて調 製された)で、60°C に加熱して処理したところ、アルコール 17a の生成が確認された(表 2-4; entry 2: 83%, 82%ee)。さらに entry 1 の条件に添加剤として、相関移動触媒である tetrabutylammonium iodide (TBAI) ⁵⁶⁾を触媒量加えたところ、速やかな脱アシル化が起こり、 アルコール 17a が確認された(表 2-4; entry 3: 64%, 89%ee)。また、acetonide 型 A-5b を反応処 理したところ、アルコール 17b の生成が確認された(表 2-4; entry 3: 87%, 99%ee)。懸念され るカルボニルのα位のエピ化も生じなかったことから、温和な条件の脱アシル化が達成され たと言える。一方で、acetonide 型 A-16c-f を反応処理したところ、脱アシル化は確認されな かった(表 2-4; entry 5-8)。加えて、TBAI の添加や、60°C で加熱撹拌を行ったが、それでも 脱アシル化は確認されなかった。

表 2-4. 脱アシル化の適用範囲の検証



| Entry | Substrates ^a | Yield (%) ^b | ee (%) |
|-----------------|-------------------------|------------------------|--------|
| 1 ° | A-16a (88%ee) | 0 | - |
| 2 d | A-16a (88%ee) | 83 | 82 |
| 3 e | A-16a (88%ee) | 64 | 89 |
| 4 | A-16b (>99%ee) | 87 | 99 |
| 5 f | A-16c (>99%ee) | 0 | - |
| 6 ^f | A-16d (>99%ee) | 0 | - |
| 7 f | A-16e (>99%) | 0 | - |
| 8 f | A-16f(94%ee) | 0 | - |
| 9 g | B-16a (>99%ee) | 97 | 89 |
| 10 g | B-16b (>99%ee) | 78 | 99 |
| 11 ^g | B-16c (88%ee) | 70 | 72 |
| 12 g | B-16d (>99%ee) | 43 | 96 |
| 13 g | B-16e (14%ee) | 0 | - |

^a Enantiomer excessive of substrates was indicated; ^b HPLC yield; ^c Compound **17** was not observed in deacylation heated at 60°C; ^d Treated in THF/MeOH/phosphate buffer = 2/3/4 (v/v/v) at 60°C. Phosphate buffer component: KH₂PO₄, NaOH, H₂O; ^e TBAI was added; ^f Compound **17** was not observed in deacylation added TBAI, heated at 60°C, or combined conditions; ^g Results in deacylation condition was indicated because yield was not changed in deacylation treatment.

また、bis-TBS 型については、B-16e を除くすべての基質で中程度から良好な収率が得ら れた(表 2-4; entry 8–12, 43–97%)。但し、MeOH: phosphate buffer 処理開始時点から、既に相 当する量のアルコールが HPLC で確認できていたことから、これらは環化処理によるもの ではなく、TBAF 処理の段階で既に環化していたものと考えられる。一方で、化合物 B-16e の脱アシル化は認められなかった(表 2-4; entry 12)。脱シリルによるアルコキシドの生成は 局所的な塩基の生成を意味するが、環化という分子内反応は速やかに進行すること、反応系 が非プロトン性であることから脱アシル化に用いられる塩基性条件に比べ温和な条件であ り、充分に区別できる。実際に塩基性に a-hydroxycarbonyl 構造を持つ化合物やエステルに 対して、TBAF を用いたシリル系保護基の脱保護処理を行い、純粋な生成物を得たという報 告 ⁵⁷⁾が多数存在する(図 2-19)。このため、 bis-TBS 型アシロキシドナーの候補として有望 だと考えられる。



図 2-19. 塩基性に弱い基質の TBAF を用いたシリル系保護基の脱保護例

Acetonide 型の光延生成物のうち、A-16a ならびに A-16b は本研究(表 2-4; entry 2,3)によっ て効率の良い環化条件を決定することができた。一方で、光延生成物 A-16c-f の脱アシル化 は達成されなかった。また、bis-TBS 型の光延生成物のうち B-16e を除く B-16a-d は脱保護 処理により脱アシル化が達成された。B-16e は続く MeOH: phosphate buffer = 1/1(v/v)処理を 行っても、脱アシル化は確認されなかった。これらの結果より、1) 基質の疎水性の高さ、 2) 基質の立体的な嵩高さ、3) DHMB の 4 位のヒドロキシ基の求核性が脱アシル化に影響を 与えていると考えられた。1) に関しては、表 2-4 の entry 1-8 よりその傾向が見られた。し かし、比較的疎水性の高いアルコール 14 を基質とした場合に脱アシル化が確認された(表 2-2)から、疎水性の高さによる影響は低いと思われる。2) に関して、表 2-4 の entry 9-13 より、 アシロキシドナー導入位置がベンジル位またはカルボニルのα位である B-16a-c から高い収 率でアルコール 17a-c が得られた(70-97%)。一方で、アシロキシドナー導入位置の近傍に Ph 基を有する B-16d を基質とした脱アシル化収率は 43%、*i*-Pr 基を有する B-16e では 0%であ った。この結果から脱アシル化収率と基質の嵩高さに一定の相関関係が見られ、ベンジル位 にアシロキシドナーが導入された化合物 15 においても脱アシル化が確認されたことからも、 基質の立体的な影響は大きいと考えられる。また 3)に関して、表 2-4 の entry 1, 2 の結果よ り緩衝液の組成が脱アシル化に影響することが示唆された。表 2-4 の entry 2 で用いた緩衝 液には K⁺が含まれていたため、DHMB 鎖の 4 位がカリウムアルコキシドを形成していたと 考えられる。また、表 2-4 の entry 3, 9–13 ではアンモニウムアルコキシドが形成していたと 考えられる。このことからアルコキシドの求核性の強さが脱アシル化に大きく影響してい ると考えられる。以上より、2), 3)が DHMB 鎖の自己環化に強い影響を及ぼすと考えられた が、表 2-4 の entry 5–8 で TBAI を加えた条件でも、加えなかった条件と同じ結果が得られ たことから、2), 3)の複合的な影響で脱アシル化の可否が分かれると思われる。

アシロキシドナーの適用範囲の拡大に向けた今後の展開としては、DHMB 鎖の 4 位のヒ ドロキシ基の求核性を高める、つまりアンモニウムアルコキシドのような局所的な塩基を 形成する試薬の検討が必要であると思われる。

<u>4. 結論</u>

cis-2-Buten-1,4-diol (1)から 7 段階の反応を経て、エナンチオピュアな acetonide 型 (8)と bis-TBS 型 (11)の2 種類のアシロキシドナーの合成を達成した。

脱アシル化条件の検討を行った結果、有機溶媒としては親水性の高い MeOH、緩衝液としては phosphate buffer を用いることで、脱アシル化条件としてより優れているということが 分かった。

6種類の第2級アルコール15a-fに対して acetonide 型のアシロキシドナー8の導入を試み たところ、既存のドナーと同等の収率で目的の化合物を得ることができたが、bis-TBS 型を 用いると、立体的に込み合ったアルコールへの導入が難しくなった。この特性を応用するこ とで位置選択的な bis-TBS 型アシロキシドナーの導入も可能であると考えられる。また、 bis-TBS 型アシロキシドナーは 60°C に加熱することで立体的に込み合ったアルコールにも 導入することができたが、副反応によるジアステレオマーの生成が確認された。そして、 acetonide 型と bis-TBS 型に収率の差はあったものの、どちらの場合でも非常に明瞭なスペ クトルを得ることができた。その結果、NMR スペクトルから副反応によるジアステレオマ ーの生成を容易に観察ができることが分かり、エナンチオピュアなアシロキシドナーの有 用性が示された。

DHMB 鎖の脱アシル化の適用範囲の検証において、acetonide 型の化合物 A-16a-f は PPTS を用いて脱保護を行った後、MeOH/phosphate buffer = 1:1 (v/v)溶液中で脱アシル化処理に供 したが、脱アシル化の進行が確認されたのは A-16b のみであった。ただし、相関移動触媒で ある TBAI を加えたところ、化合物 A-16a で脱アシル化が観察された。その一方で、bis-TBS 型の化合物 B-16a-d の脱保護処理に、基質に対して 3.9 当量の TBAF を用いたところ、速や かに脱保護されると同時に脱アシル化も確認されたが、化合物 B-6e の脱アシル化は確認さ れなかった。本研究と先行研究の結果から、脱アシル化反応は、主に基質の立体的な嵩高さ と DHMB 鎖の 4 位のヒドロキシ基の求核性の変化の複合的な影響を受けることが示唆され た。

改めて、本研究で開発した2つのアシロキシドナーを比較すると、acetonide 型は導入率と 反転効率で優れているものの、脱アシル化条件に課題が残っている。一方で、bis-TBS 型は acetonide 型に比べて立体的に込み合った基質に対して低い収率と反転効率を示したことが 懸念されるが、脱保護と同時に脱アシル化が可能である点では acetonide 型よりも利便性は 高く、従来のドナーよりも広い適用範囲を持つことが示唆されている点では優れていると 思われる。

また、本研究を通して、DHMB 鎖の持つ特異的な反応性として I) 速やかな分子内環化、 II) 中性条件によるラクトン化、III) ボールドウィン則¹²⁾に従った環化反応が示された。そ の一例として光延生成物 16b を挙げる(図 2-20)。16b は 2 つカルボニル炭素とα,β-不飽和カ ルボニルのβ位、合わせて 3 つの求電子位置を有するが、中性条件で優先的に DHMB 鎖の カルボニル炭素へ求核攻撃し、速やかにラクトン化していることが確認されている。ゆえに、 光延生成物 16b のような複数の求電子位置を持つ化合物に対しても優先的に脱アシル化が 可能であることが示唆された。このように DHMB 鎖が、中性条件で5員環ラクトンを速や かに形成する特異的な反応性を有したことで、アシロキシドナーとしての応用が可能にな ったと考えられる。



図 2-20. ボールドウィン則に従った脱アシル化反応

一方で、嵩高いアルコールを基質とした場合は脱アシル化反応が進行しなかった。今後の 展望として、DHMB鎖の4位のヒドロキシ基の求核性を高めるカウンターイオンの検討等、 脱アシル化条件の最適化を行うことで、アシロキシドナーの基質適用範囲の拡大が期待さ れる。

5. 実験部

分析薄層クロマトグラフィー(TLC)には Silica Gel 70FM (和光)を使用した。シリカゲルカ ラムクロマトグラフィーには Silica Gel 60N(spherical, neutral)(関東化学)を使用した。NMR ス ペクトルは JEOL GX-270 を用いて測定し、¹H NMR には内部標準物質として tetramethylsilane を用いた。また、¹³C NMR は溶媒として CDCl₃ を用いた場合は溶媒の ¹³C シグナル (77.0 ppm)を標準とした。シグナル位置は ppm で、結合定数は Hz で表示した。MS スペクトルは、 北海道大学大学院農学院 GC-MS・NMR 測定室の、JEOL JMS-T100GCV を用いて測定され た。HPLC 測定は HITACHI L-7455 Diode Array システムを用いた。比旋光度測定は JASCO P-2200 を用いて測定した。

5.1 アシロキシドナーの合成

5.1.1 *cis*-1.4-Bis-[(*p*-methoxybenzyl)oxy]-2-butene (2)



cis-2-Butene-1,4-diol (1, 10.0 g, 113.6 mmol)を THF (150 mL)に溶解し、0°C まで冷却した。反応液に 60% NaH in paraffine liquid (10.9 g, 454.5 mmol)をゆっくり加えて1時間撹拌した。その後 *p*-methoxybenzyl chloride (0.5 g, 1.35 mmol)と tetrabutylammonium iodide (catalyst)を加え、室温で 40 時間撹拌した。H₂O (78 mL)を加え反応を停止させ、飽和 NH₄Cl 水溶液 (100 mL) と EtOAc (300 ml)を用いて分液操作を行った。集めた有機層は brine、Na₂SO₄を用いて乾燥してから減圧留去した。濃縮した粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/hexane, 1:7)で精製し 23.5 g の *cis*-1.4-bis-[(*p*-methoxybenzyl)oxy]-2-butene (2, 63%, 71.6 mmol)を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, Chart 2-01)

δ: 3.80 (6H, s, OC<u>H</u>₃), 4.01 (4H, d, *J*=5.4 Hz, CHC<u>H</u>₂), 4.42 (4H, s, PhC<u>H</u>₂), 5.77 (2H, t, *J*=4.1 Hz, CH₂C<u>H</u>), 6.87 (2H, aromatic), 7.25 (2H, aromatic)

5.1.2 2-[(*p*-Methoxybenzyl)oxy]-ethanal (3)



cis-1.4-Bis-[(p-methoxybenzyl)oxy]-2-butene (2, 23.5 g, 71.6 mmol)を CH₂Cl₂ (75 mL)に溶解し、

-78℃に冷却し、反応液に O₃を吹き込んだ。TLC(EtOAc/hexane, 1:4)で出発物質がすべて反応したことを確認した後 O₂を吹き込み、溶液中から O₃を完全に除去した。O₃の残存は KI 水溶液を用いて確認した。その後 triphenylphosphine (19.0g, 72.4 mmol)を加え、0℃までゆっくりと昇温し、一晩撹拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、粗生成物は減圧蒸留による精製を行った(160 ℃, 5 Torr)。12.5 g の 2-[(*p*-methoxybenzyl)oxy]ethanal (**3**, 2 steps, 49%, 69.38 mmol)を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, Chart 2-02)

δ: 3.81 (3H, s, OCH₃), 4.06 (2H, s, CH₂CHO), 4.56 (2H, s, PhCH₂), 6.90 (2H, aromatic), 7.29 (2H, aromatic), 9.70 (1H, s, CHO)

5.1.3 4-[(p-Methoxybenzyl)oxy]-3-hydroxy-2-methylenebutanoate (4)



2-[(*p*-Methoxybenzyl)oxy]ethanal (**3**, 5.00 g, 27.7mmol)を methyl acrylate (55 mL, 611 mmol)に溶 解し、3-HQD (2.74 g, 22.1 mmol)と DMSO (10.0 mL)を加えた。反応液を室温で一晩撹拌した。 反応終了後、飽和 NH₄Cl 水溶液と Et₂O で分液し、有機層は brine、Na₂SO₄ を用いて乾燥し、 溶媒を減圧留去した。粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/toluene, 1:3– 1:2)によって精製し、2.95 g の 4-[(*p*-methoxybenzyl)oxy]-3-hydroxy-2-methylenebutanoate (**4**, 49.8%, 11.1 mmol) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, Chart 2-03)

δ: 2.88 (1H, d, *J*=4.62 Hz, O<u>H</u>), 3.39 (1H, dd, *J*=7.6 Hz, 9.88 Hz, C<u>H</u>₂CHOH), 3.71 (1H, dd, *J*=3.6 Hz, 9.9 Hz, C<u>H</u>₂CHOH), 3.75 (3H, s, COOC<u>H</u>₃), 3.81 (3H, s, PhOC<u>H</u>₃), 4.50 (2H, s, PhC<u>H</u>₂), 4.73 (1H, C<u>H</u>OH), 6.01 (1H, s, C=C<u>H</u>₂), 6.35 (1H, s, C=C<u>H</u>₂), 6.88 (2H, *J*=8.5 Hz, aromatic), 7.26 (2H, *J*=8.5 Hz, aromatic)

5.1.4 Sharpless kinetic resolution (5)



粉末状 MS 4A (4.50 g, 200°C で 2 時間加熱して活性化)の CH₂Cl₂(25 mL)懸濁液に CH₂Cl₂(5 mL)に溶解した Ti(O[']Pr)₄(0.50 g, 1.76 mmol)を室温にて加えた。反応液を-25°C に冷却した後、 CH₂Cl₂(5 mL)に溶解した(+)-DIPT (0.70 g, 2.99mmol)をゆっくり滴下し、1 時間撹拌した。そ

の後、CH₂Cl₂ (20 mL)に溶解した 4-[(*p*-methoxybenzyl)oxy]-3-hydroxy-2-methylenebutanoate (4, 1.00 g, 3.50 mmol)をゆっくり滴下し、さらに 2 時間撹拌した。反応液に *tert*-butyl hydroperoxide (1.1 mL, 6.32 mmol)をゆっくり滴下し、温度を-20°C まで上げて 10 時間、さらに温度を-15°C まで上げて 24 時間撹拌した。H₂O/acetone=15:4 を加えて撹拌して反応を停止し、Et₂O を用 いてセライト濾過を行った。濾液を濁りがなくなるまで 1 M HCI 水溶液を加えて洗浄し、 次いで飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄した。有機層を brine、Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を減圧留去 した。粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/hexane, 3:7–1:1)により精製 し、801 mg の *S* 体と(+)-DIPT との混合物と 680 mg のエポキシドをそれぞれ得た。混合物の 組成比は ¹H NMR の ¹H の積分比から計算し、398 mg の(*S*)-4-[(*p*-methoxybenzyl)oxy]-3-hydroxy-2-methylenebutanoate (5, 39%, 1.39 mmol, >99%ee)を得た。光学純度はキラル HPLC に より定量した。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, Chart 2-04)

δ: 1.31 (6H, d, *J*=6.4 Hz, DIPT-CH(C<u>H</u>₃)₂), 1.32 (6H, d, *J*=6.4 Hz, DIPT-CH(C<u>H</u>₃)₂), 2.87 (1H, d, *J*=4.6 Hz, O<u>H</u>), 3.11,3.13 (1H, d, *J*=6.3 Hz, DIPT-O<u>H</u>), 3.39 (1H, dd, *J*=7.3 Hz, 9.6 Hz, C<u>H</u>₂CHOH), 3.71 (1H, dd, *J*=3.6 Hz, 9.9 Hz, C<u>H</u>₂CHOH), 3.76 (3H, s, COOC<u>H</u>₃), 3.81 (3H, s, PhOC<u>H</u>₃), 4.47, 4.49 (2H, d, *J*=6.4 Hz, DIPT-C<u>H</u>OH), 4.50 (2H, s, PhC<u>H</u>₂), 4.73 (1H, C<u>H</u>OH), 6.01 (1H, s, C=C<u>H</u>₂), 6.35 (1H, s, C=C<u>H</u>₂), 6.88 (2H, *J*=8.6 Hz, aromatic), 7.26 (2H, *J*=8.6 Hz, aromatic)

<u>HPLC の測定条件 (Chart 2-05)</u>

Column: ChiralPak IA 250-4.6, 5 μm (DAICEL CHEMICAL. INDUSTRIES, LTD.) Temperature: 30°C Flow rate: 1.0 mL/min Wavelength: 210 nm Solvent: EtOH:hexane =25:75

5.1.5 Methyl (S)-3,4-dihydroxy-2-methylenebutanoate (6)



(S)-4-[(*p*-Methoxybenzyl)oxy]-3-hydroxy-2-methylenebutanoate (5, 272 mg, 1.02 mmol)と(+)-DIPT (228 mg, 0.971 mmol)の混合物を CHCl₃ (5.00 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸 (500 μL, 6.53mmol)を室温にて加えた。反応液は室温で 30 分間撹拌した。反応終了後、溶媒を減圧留 去し、濃縮した粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(MeOH/CHCl₃, 5:95)で精製 し 145 mg の methyl (S)-3,4-dihydroxy-2-methylenebutanoate (6, 97%, 0.994 mmol)を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, Chart 2-06)

δ: 2.66 (2H, s, O<u>H</u>), 3.60 (1H, dd, *J*=6.9 Hz, 11.21 Hz, C<u>H</u>₂OH), 3.79 (3H, s, OC<u>H</u>₃), 3.83 (1H, dd, *J*=3.6 Hz, 11.3 Hz, C<u>H</u>₂OH), 4.61 (1H, C<u>H</u>OH), 5.97 (1H, s, C=C<u>H</u>₂), 6.37 (1H, s, C=C<u>H</u>₂)

5.1.6 Methyl 2-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)prop-2-enate (7)



Methyl (*S*)-3,4-dihydroxy-2-methylenebutanoate (**6**, 416 mg, 2.85 mmol)を 2,2-dimethoxypropane (20.0 mL, 163 mmol)に溶かし、camphorsulfonic acid を触媒量加え、室温で一晩撹拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、濃縮した粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/Hexane, 1:4)で精製し489 mgの methyl (*S*)-2-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)prop-2-enate (**7**, 92%, 2.63 mmol)を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, Chart 2-07)

δ: 1.40, 1.44 (6H, s, CC<u>H</u>₃), 3.62 (1H, dd, *J*=7.3 Hz, 8.6 Hz, OC<u>H</u>₂), 3.77 (3H, s, OC<u>H</u>₃), 4.38 (1H, dd, *J*=6.9 Hz, 8.2 Hz, OC<u>H</u>₂), 4.87 (1H, tt, *J*=1.7 Hz, 6.9 Hz, OC<u>H</u>), 6.06 (1H, s, C=C<u>H</u>₂), 6.31 (1H, s, C=C<u>H</u>₂)

5.1.7 (S)-2-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)prop-2-enoic acid (8)



Methyl 2-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)prop-2-enate (7, 87.3 mg, 0.469 mmol) を H₂O/CH₃CN=1:1(v/v)の溶液 (4.00 mL)に溶かし、LiOH・H₂O (44.4 mg, 1.05 mmol)を加えた。 反応溶液を55°C に昇温した後、一晩還流しながら撹拌した。反応終了後、Et₂O 及びクエン 酸水溶液によって分液操作を行った。Et₂O を集めて brine、Na₂SO₄ を用いて乾燥した後、溶 媒を減圧留去した。濃縮した粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (MeOH/CHCl₃, 1:9)で精製し 68.3 mg の(*S*)-2-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)prop-2-enoic acid (8, 85%, 0.397 mmol)を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, Chart 2-08)

δ: 1.44, 1.47 (6H, s, CC<u>H</u>₃), 3.65 (1H, dd, *J*=6.9 Hz, 8.2 Hz, OC<u>H</u>₂), 4.38 (1H, dd, *J*=6.9 Hz, 8.6 Hz, OC<u>H</u>₂), 4.87 (1H, t, *J*=6.9 Hz, OC<u>H</u>), 6.17 (1H, s, C=C<u>H</u>₂), 6.45 (1H, s, C=C<u>H</u>₂),

¹³C NMR (67.5 MHz, CDCl₃, Chart 2-09)

& 25.5, 26.3 (C<u>C</u>H₃), 70.1 (CH<u>C</u>H₂), 73.8 (<u>C</u>HCH₂), 109.6 (<u>C</u>CH₃), 127.1 (C=<u>C</u>H₂), 138.5 (<u>C</u>=CH₂), 169.7 (<u>C</u>=O) HR-FD-MS (Chart 2-10)

m/z [M+H]⁺ calcd for C₈H₁₃O₄,173.08138; found, 173.08218

5.1.8 Methyl (S)-3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-4-[(*p*-methoxybenzyl)oxy] -2-methylenebutanoate (9)



(S)-4-[(*p*-Methoxybenzyl)oxy]-3-hydroxy-2-methylenebutanoate (5, 344 mg, 1.39 mmol) と(+)-DIPT (456 mg, 2.09 mmol)の混合物を乾燥した CH₂Cl₂ (30.0 mL)に溶解し、乾燥した triethylamine (800 μ L, 6.02 mmol)と TBSOTf (1.60 g, 6.02 mmol)を 0°C にて順に加えた。反応 液は室温で一晩撹拌した。反応終了後、飽和 NaHCO₃ 水溶液と Et₂O を使用して分液操作を 行った。Et₂O を集めて brine、Na₂SO₄を用いて乾燥した後、溶媒を減圧留去した。濃縮した 粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/Hexane, 1:9)で精製し 376 mg の methyl (S)-3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-4-[(*p*-methoxybenzyl)oxy] -2-methylenebutanoate (9, 77%, 0.987 mmol)を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, Chart 2-11)

 δ 0.03, 0.08 (12H, s, Si(C<u>H</u>₃)₂), 0.09 (18H, s, SiMe₂C(C<u>H</u>₃)₃), 3.37 (1H, dd, *J*= 6.6 Hz, 10.2 Hz, OC<u>H</u>₂), 3.51 (1H, dd, *J*= 3.3 Hz, 10.2 Hz, OC<u>H</u>₂), 3.73 (3H, s, PhOC<u>H</u>₃), 3.80 (3H, s, OC<u>H</u>₃), 4.48 (2H, d, *J*= 2.7 Hz, PhC<u>H</u>₂), 4.81 (1H, OC<u>H</u>), 6.01 (1H, s, C=C<u>H</u>₂), 6.31 (1H, s, C=C<u>H</u>₂), 6.86 (2H, *J*=8.5 Hz, aromatic), 7.24 (2H, *J*=8.2 Hz, aromatic)

¹³C NMR (67.5 MHz, CDCl₃, Chart 2-12)

 δ -4.98, -4.81 (Si(<u>CH</u>₃)₂), 18.24 (SiMe₂<u>C</u>(CH₃)₃), 25.81 (SiMe₂C(<u>C</u>H₃)₃), 51.74 (O<u>C</u>H₃), 55.25 (PhO<u>C</u>H₃), 70.36 (O<u>C</u>H₂), 72.81 (O<u>C</u>H), 74.72 (Ph<u>C</u>H₂), 113.62 (unsubstituted aromatic <u>C</u>), 126.09 (C=<u>C</u>H₂), 129.08 (unsubstituted aromatic <u>C</u>), 130.61 (substituted aromatic <u>C</u>), 141.20 (<u>C</u>=CH₂), 159.02 (substituted aromatic <u>C</u>), 166.54 (<u>C</u>=O)

5.1.9 Methyl (S)-3,4-bis-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy] -2-methylenebutanoate (10)



Methyl (S)-3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-4-[(*p*-methoxybenzyl)oxy]-2-methylenebutanoate (9, 376 mg, 0.987 mmol)を乾燥した CH₂Cl₂ (30.0 mL)に溶解し、TBSOTf (264 mg, 1.00 mmol)を 0°C に て加え、撹拌すると即座に無色から桃色へ変化する。反応終了後、triethylamine (140 μL, 1.00 mmol)を加えて撹拌し、飽和 NaHCO₃ 水溶液と Et₂O を使用して分液操作を行った。Et₂O を 集めて brine、Na₂SO₄を用いて乾燥した後、溶媒を減圧留去した。濃縮した粗生成物をシリ カゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/Hexane, 1:19)で精製し 156 mg の methyl (S)-3,4-bis-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy] -2-methylenebutanoate (10, 42%, 0.416 mmol)を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, Chart 2-13)

& 0.03, 0.04, 0.09 (12H, s, Si(C<u>H</u>₃)₂), 0.88, 0.89 (18H, s, SiMe₂C(C<u>H</u>₃)₃), 3.44 (1H, dd, *J*=6.9 Hz, 10.2 Hz, OC<u>H</u>₂), 3.62 (1H, dd, *J*=3.6 Hz, 9.9 Hz, OC<u>H</u>₂), 3.76 (3H, s, OC<u>H</u>₃), 4.66 (1H, t, *J*=5,11 Hz, OC<u>H</u>), 5.97 (1H, s, C=C<u>H</u>₂), 6.29 (1H, s, C=C<u>H</u>₂)

¹³C NMR (67.5 MHz, CDCl₃, Chart 2-14)

δ: -5.41, -5.36, -4.95, -4.73 (Si(<u>C</u>H₃)₂), 18.24, 18.42 (SiMe₂<u>C</u>(CH₃)₃), 25.84, 25.96 (SiMe₂C(<u>C</u>H₃)₃), 51.7 (O<u>C</u>H₃), 68.39 (O<u>C</u>H₂), 72.98 (O<u>C</u>H), 126.08 (C=<u>C</u>H₂), 141.55 (<u>C</u>=CH₂), 166.64 (<u>C</u>=O)

5.1.10 (S)-3,4-bis-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy] -2-methylenebutanoic acid (11)



Methyl (S)-3,4-bis-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy] -2-methylenebutanoate (10, 1.27 g, 3.38 mmol)を H₂O/THF=1:1(v/v)の溶液 (50.0 mL)に溶解し、LiOH・H₂O (567 mg, 13.5 mmol)を加えた。反 応溶液を 55℃ に昇温した後、一晩還流しながら撹拌した。反応終了後、Et₂O 及びクエン酸 水溶液によって分液操作を行った。Et₂O を集めて brine、Na₂SO₄を用いて乾燥した後、溶媒 を減圧留去した。濃縮した粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(MeOH/CHCl₃, 5:95)で精製し 610 mg の(S)-3,4-bis-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy] -2-methylenebutanoic acid (11, 50%, 1.69 mmol)を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, Chart 2-15)

& 0.05, 0.06, 0.11 (12H, s, Si(C<u>H</u>₃)₂), 0.88, 0.91 (18H, s, SiMe₂C(C<u>H</u>₃)₃), 3.55 (1H, dd, *J*=5.9 Hz, 10.2 Hz, OC<u>H</u>₂), 3.64 (1H, dd, *J*=4.3 Hz, 10.2 Hz, OC<u>H</u>₂), 4.62 (1H, t, *J*=4.9 Hz, OC<u>H</u>), 5.97 (1H, s,

C=C<u>H</u>₂), 6.42 (1H, s, C=C<u>H</u>₂) ¹³C NMR (67.5 MHz, CDCl₃, Chart 2-16) δ -5.49, -5.45, -5.02, -4.81 (Si(<u>C</u>H₃)₂), 18.18, 18.36 (SiMe₂C(CH₃)₃), 25.77, 25.90 (SiMe₂C(<u>C</u>H₃)₃), 68.25 (O<u>C</u>H₂), 72.46 (O<u>C</u>H), 128.13 (C=<u>C</u>H₂), 140.87 (<u>C</u>=CH₂), 170.09 (<u>C</u>=O) <u>HR-FD-MS (Chart 2-17)</u> *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₇H₃₇O₄Si₂,361.22304; found, 361.22139

<u>5.2 光延反応</u>

General procedure I

市販のキラル2級アルコール、合成したアシロキシドナー、triphenylphosphine を乾燥した THF に溶解し0°C に冷却した後に、diethyl azodicarboxylate をゆっくりと滴下した。滴下完 了後、反応溶液を室温へ戻し撹拌した。反応終了後、有機層に Et₂O を使用し、飽和 NaHCO₃ 溶液で二度洗浄した。分液操作後、Et₂O を集め、brine、Na₂SO₄ で乾燥した後、溶媒を減圧 留去した。得られた粗生成物を、それぞれ分離度の良い展開溶媒によってシリカゲルカラム クロマトグラフィーにより精製し、光延反応生成物を得た。

General procedure II

市販のキラル 2 級アルコール、合成したアシロキシドナー、triphenylphosphine を乾燥した THF に溶解し 0°C に冷却した後に、diethyl azodicarboxylate をゆっくりと滴下した。滴下完 了後、反応溶液を 60°C に加熱して撹拌した。以降の精製作業は General procedure I と同じ である。

化合物 A-13



上記の General procedure I に従い、1-(4-methylphenyl)but-3-en-1-ol (12, 64.8 mg, 0.400 mmol) から化合物 A-13 97.5 mg (77%, 0.31 mmol)を得た。使用した試薬と量を以下に示した。また、シリカゲルカラムクロマトグラフィーの展開溶媒として EtOAc/hexane = 1:9 (v/v)を用いた。

| Reagents | Amount |
|--------------------------|------------------------|
| Acetonide 型アシロキシドナー | 275.4 mg (1.6 mmol) |
| Triphenylphosphine | 411.6 mg (1.6 mmol) |
| THF | 1.0 mL |
| Diethyl azodicarboxylate | 800 μL (c.a. 1.6 mmol) |

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, Chart 2-18)

δ: 1.42, 1.44 (6H, s, acetonide-C<u>H</u>₃), 2.33 (3H, s, PhC<u>H</u>₃), 2.61 (2H, PhCHC<u>H</u>₂, diastereomer), 3.58 (1H, C<u>H</u>₂O, diastereomer), 4.36 (1H, C<u>H</u>₂O, diastereomer), 4.86 (1H, PhC<u>H</u>, diastereomer), 5.0 (1H, CH₂C<u>H</u>O), 5.12, 5.65–5.88 (3H, alkene), 6.04 (1H, s, C=C<u>H</u>₂), 6.34 (1H, s, C=C<u>H</u>₂), 7.13–7.23 (4H, aromatic).

化合物 B-13



上記の General procedure I に従い、1-(4-methylphenyl)but-3-en-1-ol (**12**, 88.9 mg, 0.548 mmol) から化合物 **B-13** 11.5 mg (82%, 0.449 mmol)を得た。使用した試薬と量を以下に示した。また、シリカゲルカラムクロマトグラフィーの展開溶媒として EtOAc/hexane = 1:19 (v/v)を用いた。

| Reagents | Amount |
|--------------------------|----------------------------------|
| Acetonide 型アシロキシドナー | 790.5 mg (2.192 mmol) |
| Triphenylphosphine | 563.9 mg (2.192 mmol) |
| THF | 0.5 mL |
| Diethyl azodicarboxylate | 1.1 mL (<i>c.a.</i> 2.192 mmol) |
| | |

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, Chart 2-19)

δ: 0.06, 0.07 (6H, s, SiC<u>H</u>₃), 0.88, 0.85 (18H, s, C(C<u>H</u>₃)₄), 2.61 (2H, PhCHC<u>H</u>₂, diastereomer), 3.39 (1H, C<u>H</u>₂O, diastereomer), 3.62 (1H, C<u>H</u>₂O, diastereomer), 4.66 (1H, PhC<u>H</u>, diastereomer), 5.10 (1H, CH₂C<u>H</u>O), 5.10, 5.81–5.88 (3H, alkene), 5.97 (1H, s, C=C<u>H</u>₂), 6.34 (1H, s, C=C<u>H</u>₂), 7.12–7.24 (4H, aromatic).

化合物 A-16a



上記の General procedure I に従い、(R)-1-phenylethanol (15a, 18.7 mg, 0.153 mmol)から化合物 A-16a 36.6 mg (87%, 88%ee, 0.132 mmol)を得た。使用した試薬と量を以下に示した。シリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc/toluene, 0:1–1:8)により精製した。

| 試薬 | 量 |
|--------------------------|----------------------------------|
| Acetonide 型アシロキシドナー | 64.0 mg (0.381mmol) |
| Triphenylphosphine | 104 mg (0.400 mmol) |
| THF | 0.3 mL |
| Diethyl azodicarboxylate | 200 μL (<i>c.a.</i> 0.400 mmol) |
| | |

 $[\alpha]_D^{25} = +7.11 (c \ 1.19, \text{CHCl}_3)$

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, Chart 2-20)

δ 1.44, 1.45 (6H, s, acetonide-CH₃), 1.58 (3H, d, J= 6.8 Hz, CH₃), 3.62 (1H, dd, J= 7.3 Hz, 7.8 Hz, CH₂O), 4.37 (1H, dd, J= 6.5 Hz, 8.1 Hz, CH₂O), 4.88 (1H, t, J= 6.8 Hz, OCH), 5.97 (1H, q, J= 6.8 Hz, COOCH), 6.06 (1H, C=CH₂), 6.36 (1H, C=CH₂), 7.35 (Ph)

¹³C NMR (67.5 MHz, CDCl₃, Chart 2-21)

 δ 22.15 (<u>CH</u>₃), 25.54 (acetonide-<u>C</u>H₃), 26.24 (acetonide-<u>C</u>H₃), 70.21 (<u>C</u>H₂O), 72.86 (COO<u>C</u>H), 74.09 (O<u>C</u>H), 109.43 (acetonide-<u>C</u>), 124.54 (C=<u>C</u>H₂), 125.87, 125.96, 127.95, 128.00, 128.55 (unsubstituted aromatic <u>C</u>), 139.63 (<u>C</u>=CH₂), 141.34 (substituted aromatic <u>C</u>), 164.76 (<u>C</u>=O)

HR-FI-MS (Chart 2-22)

m/*z* [M]⁺ calcd for C₁₈H₂₀O₄, 276.13616; found, 276.13618

<u>HPLC の測定条件 (Chart 2-23)</u>

Column: ChiralPak IA 250-4.6, 5 µm (DAICEL CHEMICAL. INDUSTRIES, LTD.)

Temperature: 30°C

Flow rate: 1.0 mL/min

Wavelength: 210 nm

Solvent: EtOAc:hexane = 5:95

化合物 A-16b



上記の General procedure I に従い、 (*R*)-ethyl 4-phenyl-2-hydroxybutanoate (**15b**, 7.5 mg, 0.036 mmol)から化合物 **A-16b** 11.5 mg (86%, 0.031 mmol)を得た。使用した試薬と量を以下に示した。また、シリカゲルカラムクロマトグラフィーの展開溶媒として EtOAc/hexane = 1:9 (v/v) を用いた。

| Reagents | Amount |
|--------------------------|---------------------------------|
| Acetonide 型アシロキシドナー | 24.8 mg (0.144 mmol) |
| Triphenylphosphine | 37.8 mg (0.144 mmol) |
| THF | 0.1 mL |
| Diethyl azodicarboxylate | 72 μL (<i>c.a.</i> 0.144 mmol) |

 $[\alpha]_D^{25} = +19.1$ (*c* 0.11, CHCl₃)

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, Chart 2-24)

δ: 1.26 (3H, t, *J*=7.2 Hz, CH₂C<u>H</u>₃), 1.45, 1.47 (6H, s, acetonide-C<u>H</u>₃), 2.22 (2H, q, *J*=7.9 Hz, PhCHCH₂), 2.76 (2H, t, *J*=7.9 Hz, C<u>H</u>₂O), 3.66 (1H, dd, *J*=8.3 Hz, 7.0 Hz, C<u>H</u>₂O), 4.37 (1H, dd, *J*=8.4 Hz, 7.0 Hz, C<u>H</u>₂O), 4.38 (1H, dd, *J*=8.2 Hz, 6.9 Hz, C<u>H</u>₂O), 4.91 (1H, t, *J*=6.9 Hz, CC<u>H</u>CH₂), 5.06 (1H, t, *J*=6.4 Hz, PhC<u>H</u>), 6.14 (1H, C=C<u>H</u>₂), 6.38 (1H, C=C<u>H</u>₂), 7.16–7.33 (5H, m, aromatic). ¹³C NMR (67.5 MHz, CDCl₃, Chart 2-25)

δ: 14.12 (CH₂CH₃), 25.55, 26.28 (acetonide-CH₃), 31.43, (COCH₂), 32.67 (COCH₂CH₂), 61.50 (CH₂CH₃), 70.20 (CH₂O), 72.06 (OCHCH₂), 73.93 (OCHPh), 109.59 (acetonide-C), 125.53 (C=CH₂), 126.33, 128.38, 128.59 (aromatic-CH), 138.71 (C=CH₂), 140.22 (aromatic-C), 165.03 (CC=O), 169.71 (CHC=O).

HR-FD-MS (Chart 2-26)

m/z [M]⁺ calcd for C₂₀H₂₆O₆, 362.17163; found, 362.17294

<u>HPLC の測定条件 (Chart 2-27)</u>

Column: ChiralPak IA 250-4.6, 5 µm (DAICEL CHEMICAL.INDUSTRIES,LTD.)

Temperature: 30°C

Flow rate: 1.0 mL/min

Wavelength: 210 nm

Solvent: *i*-PrOH : hexane = 5 : 95

化合物 A-16c



上記の General procedure I に従い、(S)-(+)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthol (15c, 17.7 mg, 0.12 mmol)から化合物 A-16c 29.0 mg (81%, >99%ee, 0.0960 mmol)を得た。使用した試薬と量を以下に示した。シリカゲルクロマトグラフィーは(EtOAc/toluene, 1:4) により精製した。

| 試薬 | 量 |
|--------------------------|--------------------------|
| Acetonide 型アシロキシドナー | 60.5 mg (0.360 mmol) |
| Triphenylphosphine | 105 mg (0.400 mmol) |
| THF | 0.300 mL |
| Diethyl azodicarboxylate | 200 µL (c.a. 0.400 mmol) |

 $[\alpha]_D^{25} = +49.7 (c \ 1.10, \text{CHCl}_3)$

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, Chart 2-28)

δ: 1.41, 1.43 (6H, acetonide-CH₃), 1.87–2.04, 2.76–2.88 (6H, m, CH₂), 3.59 (1H, dd, J=8.4 Hz, 7.0 Hz, CH₂O), 4.26 (1H, J=8.4 Hz, 6.8 Hz, CH₂O), 4.87 (1H, t, J=7.0 Hz, OCH), 6.03 (1H, C=CH₂), 6.08 (1H, COOCH), 6.31 (1H, C=CH₂), 7.19 (Ph)

¹³C NMR (67.5 MHz, CDCl₃, Chart 2-29)

 δ 18.91 (<u>CH</u>₂), 25.58, 26.25 (<u>CH</u>₃), 28.92, 29.07 (<u>CH</u>₂), 70.24 (<u>CH</u>₂O), 70.62 (COO<u>C</u>H), 74.15 (O<u>C</u>H), 109.41 (acetonide-<u>C</u>), 124.67 (C=<u>C</u>H₂), 126.09 (unsubstituted aromatic <u>C</u>), 128.17 (unsubstituted aromatic <u>C</u>), 129.09 (unsubstituted aromatic <u>C</u>), 129.37 (unsubstituted aromatic <u>C</u>), 134.14 (substituted aromatic <u>C</u>), 137.92 (substituted aromatic <u>C</u>), 139.74 (<u>C</u>=CH₂), 165.14 (<u>C</u>=O)

HR-FD-MS (Chart 2-30)

m/z [M]⁺ calcd for C₁₈H₂₂O₄, 302.15181; found, 302.15297

<u>HPLC の測定条件 (Chart 2-31)</u>

Column: ChiralPak IA 250-4.6, 5 μm (DAICEL CHEMICAL. INDUSTRIES, LTD.) Temperature: 30°C

```
Flow rate: 1.0 mL/min
```

Wavelength: 210 nm

Solvent: EtOAc:hexane = 5:95

化合物 A-16d



上記の General procedure I に従い、(1*R*,2*S*)-*trans*-2-phenyl-1-cyclohexanol (**15d**, 20.0 mg, 0.113 mmol)から化合物 **A-16d** 28.3 mg (76%, >99%ee, 0.856 mmol)を得た。使用した試薬と量を以下に示した。シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc/toluene, 0:1–1:8)により精製した。

| 試薬 | 量 |
|--------------------------|----------------------------------|
| Acetonide 型アシロキシドナー | 70.9 mg (0.422 mmol) |
| Triphenylphosphine | 105 mg (0.400 mmol) |
| THF | 0.300 mL |
| Diethyl azodicarboxylate | 200 µL (<i>c.a.</i> 0.400 mmol) |

 $[\alpha]_D^{25} = +145 (c \ 1.02, \text{CHCl}_3)$

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, Chart 2-32)

δ 1.41, 1.44 (6H, s, acetonide-C<u>H</u>₃), 1.49–2.13 (8H, m, C<u>H</u>₂), 2.84 (1H, PhC<u>H</u>), 3.38 (1H, dd, *J*= 8.1 Hz, 7.3 Hz, C<u>H</u>₂O), 4.24 (1H, dd, *J*= 8.1 Hz, 7.0 Hz, C<u>H</u>₂O), 4.74 (1H, t, *J*= 7.0 Hz, OC<u>H</u>), 5.30 (1H, COOC<u>H</u>), 5.96 (1H, C=C<u>H</u>₂), 6.24 (1H, C=C<u>H</u>₂), 7.24 (Ph)

¹³C NMR (67.5 MHz, CDCl₃, Chart 2-33)

δ 20.42 (<u>CH</u>₂), 25.49 (acetonide-<u>C</u>H₃), 25.86 (<u>C</u>H₂), 25.99 (<u>C</u>H₂), 26.25 (acetonide-<u>C</u>H₃), 30.74 (<u>C</u>H₂), 46.51 (Ph<u>C</u>H, , 70.21 (<u>C</u>H₂O), 73.88 (O<u>C</u>H), 73.96 (COO<u>C</u>H), 109.34 (acetonide-<u>C</u>), 123.70 (C=<u>C</u>H₂), 126.51, 127.60, 128.21 (unsubstituted aromatic <u>C</u>), 139.82 (<u>C</u>=CH₂), 142.84 (substituted aromatic <u>C</u>), 164.56 (<u>C</u>=O)

HR-FD-MS (Chart 2-34)

m/z [M]⁺ calcd for C₂₀H₂₆O₄, 330.18311; found, 330.18357

<u>HPLC の測定条件 (Chart 2-35)</u>

Column: ChiralPak IA 250-4.6, 5 μm (DAICEL CHEMICAL. INDUSTRIES, LTD.) Temperature: 30°C

Solvent: EtOAc:hexane = 3:97

Flow rate: 1.0 mL/min

Wavelength: 210 nm

化合物 A-16e



上記の General procedure I に従い、(-)-menthol (15e, 17.2 mg, 0.110 mmol)から化合物 A-16e 23.3 mg (69%, >99%ee, 0.0750 mmol)を得た。使用した試薬と量を以下に示した。シリカゲル クロマトグラフィーは(EtOAc/hexane, 1:9)により精製した。

| 試薬 | 量 |
|--------------------------|----------------------------------|
| Acetonide 型アシロキシドナー | 67.2 mg (0.400 mmol) |
| Triphenylphosphine | 105 mg (0.400 mmol) |
| THF | 0.500 mL |
| Diethyl azodicarboxylate | 200 µL (<i>c.a.</i> 0.400 mmol) |

 $[\alpha]_D^{25} = +30.3 (c \ 1.17, CHCl_3)$

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, Chart 2-36)

S 0.85, 0.86, 0.90 (9H, d, J= 6.5 Hz, CH₃, d, J= 6.8 Hz, CH₃, d, J= 6.5 Hz, CH₃), 1.03−1.41 (6H, menthol), 1.44, 1.46 (6H, s, acetonide-CH₃), 1.55−2.01 (3H, menthol), 3.63 (1H, dd, J=8.4 Hz, 7.0 Hz, CH₂O), 4.39 (1H, dd, J=8.1 Hz, 7.0 Hz, CH₂O), 4.87 (1H, t, J= 7.0 Hz, OCH), 5.28 (1H, COOCH), 6.02 (1H, C=CH₂), 6.30 (1H, C=CH₂)

¹³C NMR (67.5 MHz, CDCl₃, Chart 2-37)

& 20.67, 20.94, 22.15 (<u>C</u>H₃), 25.40, 25.54 (acetonide-<u>C</u>H₃), 26.29 (<u>C</u>H₂), 26.81 (<u>C</u>H), 29.38 (<u>C</u>H), 34.71 (<u>C</u>H₂), 39.05 (<u>C</u>H₂), 46.83 (<u>C</u>H), 70.41 (<u>C</u>H₂O), 71.94 (O<u>C</u>H), 74.11 (COO<u>C</u>H), 109.48 (acetonide-<u>C</u>), 124.09 (C=<u>C</u>H₂), 140.01 (<u>C</u>=CH₂), 165.00 (<u>C</u>=O)

HR-FD-MS (Chart 2-38)

m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₈H₃₁O₄, 311.22223; found, 311.22259

<u>HPLC の測定条件 (Chart 2-39)</u>

Column: ChiralPak IA 250-4.6, 5 µm (DAICEL CHEMICAL. INDUSTRIES, LTD.)

Temperature: 30°C

Flow rate: 1.0 mL/min

Wavelength: 210 nm

Solvent: EtOAc:hexane = 1:99

化合物 A-16f



上記の General procedure に従い、(1*R*, 2*R*)-2-methylcyclohexan-1-ol (**4f**, 16.1 mg, 0.020 mmol) から化合物 **A-5f** 2.1 mg (39%, 0.007 mmol)を得た。使用した試薬と量を以下に示した。また、 シリカゲルカラムクロマトグラフィーの展開溶媒として EtOAc/hexane = 1:9 (v/v)を用いた。

| Reagents | Amount |
|--------------------------|-----------------------------------|
| Acetonide 型アシロキシドナー | 13.8 mg (0.040 mmol) |
| Triphenylphosphine | 21.0 mg (0.040 mmol) |
| THF | 0.10 mL |
| Diethyl azodicarboxylate | 50.5 µL (<i>c.a.</i> 0.040 mmol) |

 $[\alpha]_D^{25} = +36.5 (c \ 0.02, \text{CHCl}_3)$

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, Chart 2-40)

δ: 0.88 (3H, d, *J*=7.0 Hz, octanol-C<u>H</u>₃), 1.28 (6H, s, acetonide-C<u>H</u>₃), 1.44–1.64 (10H, m, octanol-C<u>H</u>₂), 3.62 (1H, dd, *J*=8.4 Hz, 7.0 Hz, C<u>H</u>₂O), 4.37 (1H, dd, *J*=8.4 Hz, 7.0 Hz, C<u>H</u>₂O), 4.89 (1H, quin, *J*=6.2 Hz, COOC<u>H</u>, 1H, OC<u>H</u>), 6.02 (1H, C=C<u>H</u>₂), 6.30 (1H, C=C<u>H</u>₂)

¹³C NMR (67.5 MHz, CDCl₃, Chart 2-41)

δ: 9.53, 13.93 (octanol-<u>C</u>H₃), 25.57, 26.28 (acetonide-<u>C</u>H₃), 22.49, 24.96, 26.90, 31.66, 33.46 (octanol-<u>C</u>H₂), 70.35 (<u>C</u>H₂O), 74.18, 76.23 (O<u>C</u>H), 109.42 (acetonide-<u>C</u>), 123.98 (C=<u>C</u>H₂), 139.81 (<u>C</u>=CH₂), 165.41 (<u>C</u>=O)

HR-GCFI-MS (Chart 2-42)

m/*z* [M+H]⁺ calcd for C₁₅H₂₅O₄, 269.17528; found, 269.17452

<u>HPLC の測定条件 (Chart 2-43)</u>

Column: ChiralPak IA 250-4.6, 5 μm (DAICEL CHEMICAL.INDUSTRIES,LTD.) Temperature: 30°C Flow rate: 1.0 mL/min Wavelength: 210 nm Solvent: EtOAc : hexane = 5 : 95 化合物 B-16a



上記の General procedure I に従い、 (*R*)-1-phenylethanol (**15a**, 7.8 mg, 0.052 mmol)から化合 物 **B-16a** 13.3 mg (52%, 0.027 mmol)を得た。使用した試薬と量を以下に示した。反応の進行 が遅かったため、途中 TPP と DEAD を約 2.0 当量ずつ加えている。シリカゲルクロマトグ ラフィー(EtOAc/hexane, 1:19)により精製した。

| 試薬 | 量 |
|--------------------------|---------------------------------|
| bis-TBS 型アシロキシドナー | 72.1 mg (0.20 mmol) |
| Triphenylphosphine | 104.8 mg (0.40 mmol) |
| THF | 2.5 mL |
| Diethyl azodicarboxylate | 200 μL (<i>c.a.</i> 0.40 mmol) |
| | |

 $[\alpha]_{D}^{25} = +6.40 (c \ 1.10, CHCl_3)$

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, Chart 2-44)

δ: -0.01, 0.02, 0.07, 0.08 (12H, s, Si(C<u>H</u>₃)₂), 0.85, 0.89 (18H, s, SiMe₂(C<u>H</u>₃)₃), 1.58 (3H, d, *J*=6.5 Hz, C<u>H</u>₃), 3.42 (1H, dd, *J*=10.3 Hz, 7.0, C<u>H</u>₂O), 3.63 (1H, dd, *J*=10.3 Hz, 3.2, C<u>H</u>₂O), 4.67 (1H, OC<u>H</u>), 5.96 (1H, q, *J*=4.6 Hz, COOC<u>H</u>), 5.97 (1H, s, C=C<u>H</u>₂), 6.34 (1H, s, C=C<u>H</u>₂), 7.36 (Ph)

¹³C NMR (67.5 MHz, CDCl₃, Chart 2-45)

 δ : -5.41, -5.37, -4.94, -4.71 (Si(<u>CH</u>₃)₂), 18.25, 18.39 (SiMe₂<u>C</u>(CH₃)₃), 22.41 (<u>C</u>H₃), 25.84, 25.96 (SiMe₂C(<u>C</u>H₃)₃), 68.27 (<u>C</u>H₂O), 72.28, 72.35 (O<u>C</u>H) 75.54 (COO<u>C</u>H), 126.33 (C=<u>C</u>H₂), 165.34 (<u>C</u>=O), 125.91, 127.78, 128.481 (unsubstituted aromatic <u>C</u>), 139.63 (<u>C</u>=CH₂), 141.34 (substituted aromatic <u>C</u>), 141.72 (<u>C</u>=CH₂), 165.34 (<u>C</u>=O)

HR-FD-MS (Chart 2-46)

m/z [M+H]⁺ calcd for C₂₅H₄₅O₄Si₂, 465.28564; found, 465.28743

化合物 B-16b



上記の General procedure に従い、 (R)-ethyl 4-phenyl-2-hydroxybutanoate (15b, 5.0 mg, 0.024

mmol)から化合物 **B-16b** 9.9 mg (75%, 0.018 mmol)を得た。使用した試薬と量を以下に示した。また、シリカゲルカラムクロマトグラフィーの展開溶媒として EtOAc/hexane = 1:19 (v/v) を用いた。

| Reagents | Amount |
|--------------------------|-------------------------|
| Acetonide 型アシロキシドナー | 34.6 mg (0.096 mmol) |
| Triphenylphosphine | 25.2 mg (0.096 mmol) |
| THF | 0.5 mL |
| Diethyl azodicarboxylate | 48 µL (c.a. 0.096 mmol) |

 $[\alpha]_D^{25} = +10.7 (c \ 0.99, \text{CHCl}_3)$

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, Chart 2-47)

δ: 0.89 (6H, t, *J*=7.02 Hz, octanol-C<u>H</u>₃), 1.28 (6H, s, acetonide-C<u>H</u>₃), 1.44–1.64 (10H, m, octanol-C<u>H</u>₂), 3.62 (1H, dd, *J*=8.4 Hz, 7.0 Hz, C<u>H</u>₂O), 4.37 (1H, dd, *J*=8.4 Hz, 7.0 Hz, C<u>H</u>₂O), 4.89 (1H, quin, *J*=6.2 Hz, COOC<u>H</u>, 1H, OC<u>H</u>), 6.02 (1H, C=C<u>H</u>₂), 6.30 (1H, C=C<u>H</u>₂)

¹³C NMR (67.5 MHz, CDCl₃, Chart 2-48)

δ: 9.53, 13.93 (octanol-<u>C</u>H₃), 25.57, 26.28 (acetonide-<u>C</u>H₃), 22.49, 24.96, 26.90, 31.66, 33.46 (octanol-<u>C</u>H₂), 70.35 (<u>C</u>H₂O), 74.18, 76.23 (O<u>C</u>H), 109.42 (acetonide-<u>C</u>), 123.98 (C=<u>C</u>H₂), 139.81 (<u>C</u>=CH₂), 165.41 (<u>C</u>=O)

HR-FD-MS (Chart 2-49)

m/z [M]⁺ calcd for C₂₉H₅₀O₆Si₂, 550.31453; found, 550.31459





上記の General procedure II に従い、(S)-(+)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthol (15c, 7.8 mg, 0.052 mmol)から化合物 B-16c 13.3 mg (53%, 0.027 mmol)を得た。使用した試薬と量を以下に示した。反応の進行が遅かったため、途中 TPP と DEAD を約 2.0 当量ずつ加えている。シリカ ゲルクロマトグラフィー(EtOAc/hexane, 1:19)により精製した。

| 試薬 | 量 |
|--------------------------|-------------------------|
| bis-TBS 型アシロキシドナー | 72.1 mg (0.20 mmol) |
| Triphenylphosphine | 104.8 mg (0.40 mmol) |
| THF | 2.5 mL |
| Diethyl azodicarboxylate | 200 µL (c.a. 0.40 mmol) |

 $[\alpha]_D^{25} = +25.3 (c \ 1.20, \text{CHCl}_3)$

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, Chart 2-50)

 δ : -0.02, 0.01, 0.02, 0.08 (12H, s, Si(C<u>H</u>₃)₂), 0.85, 0.88 (18H, s, SiMe₂(C<u>H</u>₃)₃), 1.78–2.07 (4H, m, CH₂), 2.70–2.93 (2H, m, C<u>H</u>₂Ph), 3.43 (1H, dd, *J*=9.9 Hz, 6.50 Hz, C<u>H</u>₂O), 3.62 (1H, dd, *J*=9.9 Hz, 3.1 Hz, C<u>H</u>₂O), 4.65 (1H, OC<u>H</u>), 5.96 (1H, s, C=C<u>H</u>₂), 6.09 (1H, t, *J*=4.7 Hz, COOC<u>H</u>), 6.29 (1H, s, C=C<u>H</u>₂), 7.11–7.26 (Ph)

¹³C NMR (67.5 MHz, CDCl₃, Chart 2-51)

 δ : -5.44, -5.41, -4.93, -4.71 (Si(<u>CH</u>₃)₂), 18.25, 18.38 (SiMe₂<u>C</u>(CH₃)₃), 19.03 (PhCH₂<u>CH</u>₂), 25.83, 25.96 (SiMe₂C(<u>CH</u>₃)₃), 29.01 (<u>C</u>H₂CHO), 29.18 (Ph<u>C</u>H₂), 68.22 (<u>C</u>H₂O), 70.24 (<u>C</u>HO) 72.27 (COO<u>C</u>H), 126.08 (C=<u>C</u>H₂), 126.52, 127.99, 129.04, 129.34 (unsubstituted aromatic <u>C</u>), 134.06, 137.91 (substituted aromatic <u>C</u>), 141.73 (<u>C</u>=CH₂), 165.79 (<u>C</u>=O)

HR-FD-MS (Chart 2-52)

m/*z* [M+H]⁺ calcd for C₂₇H₄₇O₄Si₂, 491.30129; found, 491.29992

化合物 B-16d



上記の General procedure II に従い、(1*R*,2*S*)-*trans*-2-phenyl-1-cyclohexanol (**15d**, 5.2 mg, 0.029 mmol)から化合物 **B-16f** 13.8 mg (93.1%, 0.027 mmol)を得た。使用した試薬と量を以下に示した。シリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc/hexane, 1:19)により精製した。

| 試薬 | 量 |
|--------------------------|--------------------------------|
| bis-TBS 型アシロキシドナー | 38.1 mg (0.12 mmol) |
| Triphenylphosphine | 27.3 mg (0.12 mmol) |
| THF | 1.0 mL |
| Diethyl azodicarboxylate | 50 μL (<i>c.a.</i> 0.12 mmol) |

 $[\alpha]_D^{25} = +84.0 (c \ 1.63, CHCl_3)$

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, Chart 2-53)

 δ : -0.04, 0.01, 0.07 (12H, s, Si(C<u>H</u>₃)₂), 0.88 (18H, s, SiMe₂(C<u>H</u>₃)₃), 1.53–2.13 (6H, m, C<u>H</u>₂), 2.83 (1H, dt, *J*= 11.7 Hz, PhC<u>H</u>), 3.25 (1H, dd, *J*=9.6 Hz, 6.8 Hz, C<u>H</u>₂O), 3.54 (1H, dd, *J*=9.9 Hz, 2.34 Hz, C<u>H</u>₂O), 4.56 (1H, OC<u>H</u>), 5.27 (1H, COOC<u>H</u>), 5.91 (1H, s, C=C<u>H</u>₂), 6.25 (1H, s, C=C<u>H</u>₂), 7.16–7.25 (Ph)
¹³C NMR (67.5 MHz, CDCl₃, Chart 2-54)

δ: -5.48, -5.35, -4.98, -4.70 (Si(<u>C</u>H₃)₂), 18.21, 18.34 (SiMe₂<u>C</u>(CH₃)₃), 20.43 (<u>C</u>H₂), 25.82, 25.96 (SiMe₂C(<u>C</u>H₃)₃), 30.64 (CHO<u>C</u>H₂), 46.57 (Ph<u>C</u>H), 68.45 (<u>C</u>H₂O), 72.49 (O<u>C</u>H) 73.69 (COO<u>C</u>H), 126.02 (C=<u>C</u>H₂), 126.38, 127.66, 128.16 (unsubstituted aromatic <u>C</u>), 141.52 (substituted aromatic <u>C</u>), 143.01 (<u>C</u>=CH₂), 165.00 (<u>C</u>=O)

HR-FD-MS (Chart 2-55)

m/*z* [M+H]⁺ calcd for C₂₉H₅₁O₄Si₂, 519.33259; found, 519.33272

化合物 B-16e



上記の General procedure II に従い、(-)-menthol (15e, 8.7 mg, 0.056 mmol)から化合物 B-16e18.3 mg (65.5%, 0.037 mmol)を得た。使用した試薬と量を以下に示した。反応の進行が遅 かったため、途中 TPP と DEAD を約 2.0 当量ずつ加えている。シリカゲルクロマトグラフ ィー(EtOAc/hexane, 1:19)により精製した。

| 試薬 | 量 |
|--------------------------|---------------------------------|
| bis-TBS 型アシロキシドナー | 72.1 mg (0.20 mmol) |
| Triphenylphosphine | 104.8 mg (0.40 mmol) |
| THF | 2.5 mL |
| Diethyl azodicarboxylate | 200 µL (<i>c.a.</i> 0.40 mmol) |

 $[\alpha]_D^{25} = +13.1 (c \ 1.83, CHCl_3)$

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, Chart 2-56)

δ: 0.01, 0.03, 0.07, 0.08 (12H, s, Si(C<u>H</u>₃)₂, diastereomer), 0.84, 0.88, 0.89 (18H, s, SiMe₂(C<u>H</u>₃)₃, 9H, menthol-C<u>H</u>₃), 1.02–2.01 (9H, menthol-C<u>H</u>₂, menthol-C<u>H</u>), 3.42 (1H, dd, *J*=10.2 Hz, 6.6 Hz, CH₂O), 3.67 (1H, dd, *J*=10.2 Hz, 2.7 Hz, C<u>H</u>₂O), 4.67 (1H, OC<u>H</u>), 5.27 (1H, COOC<u>H</u>), 5.94 (1H, s, C=C<u>H</u>₂), 6.29 (1H, s, C=C<u>H</u>₂)

¹³C NMR (67.5 MHz, CDCl₃, Chart 2-57)

 δ : -5.50, -5.36, -5.09, -4.97, -4.74, -4.64 (Si(<u>C</u>H₃)₂, diastereomer), 18.21, 18.25 18.29, 18.37 (SiMe₂<u>C</u>(CH₃)₃, diastereomer), 20.69, 20.91, 21.83, 22.18 (<u>C</u>H₃, diastereomer), 25.30, 25.66, 25.83, 25.92 (Si(<u>C</u>H₃)₃, diastereomer), 25.97 (<u>C</u>H₂), 26.81, 29.46 (<u>C</u>H), 34.82, 39.08 (<u>C</u>H₂), 49.91 (<u>C</u>H) 68.32, 68.92 (<u>C</u>H₂O, diastereomer), 71.55, 72.59 (<u>C</u>HO, diastereomer) 74.93, 75.08 (COO<u>C</u>H, diastereomer), 126.09 (C=<u>C</u>H₂), 141.91 (<u>C</u>=CH₂), 165.54 (<u>C</u>=O)

HR-FD-MS (Chart 2-58)

m/z [M+H]⁺ calcd for C₂₇H₅₅O₄Si₂, 499.36389; found, 499.36554

5.3 縮合反応

市販のキラル 2 級アルコール (**15a**–f, 7.25x10⁻² mmol)、acetonide 型アシロキシドナー (2.90x10⁻² mmol)と DMAP (5.73x10⁻³ mmol)を乾燥した CH₂Cl₂(100 μL)に溶解し、0°C に冷却 して diisopropylcarbodiimide (2.58x10⁻³ mmol)をゆっくり滴下した。反応液は 0°C で一晩撹拌 した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに 供して目的の化合物を得て、サンプルとした。

5.4 脱アシル化条件の検討

緩衝液の調製

脱アシル化処理に用いた pH7.0 の 1.0M 緩衝液の組成は以下の通りである。

| Buffer | Components |
|------------------|--|
| Phosphate buffer | NaH ₂ PO ₄ (19 mg, 0.15 mmol), Na ₂ HPO ₄ (14 mg, 0.10 mmol), H ₂ O (250mL) |
| Tris HCl buffer | 12M HCl (19 µL), Tris(hyroxymethyl)aminomethane (31 mg, 0,25 mmol), |
| | H ₂ O (250 mL) |

化合物 A-13 の脱保護



化合物 A-13 (43.1 mg, 0.135 mmol)を MeOH (3.0 mL)に溶解し、pyridinium *p*-toluensulfonate (68.3 mg, 0.270 mmol)を加えて 60°C に加熱して一晩撹拌した。反応終了後、飽和 NaHCO₃ 水 溶液と EtOAc を用いて分液操作にて反応液を中和した。集めた有機層を brine、 Na₂SO₄ を 用いて乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ フィー(EtOAc: hexane = 1:4)に供したところ、化合物 12 (6.0 mg, 0.037 mmol, 27%)と化合物 14 (21.5 mg, 0.078 mmol, 57%)が得られた。



化合物 **B-13** (25.2 mg, 0.05 mmol)を THF に溶解し、tetrabutylammonium fluoride (28.8 mg, 0.11 mmol)を加えて一晩撹拌した。反応終了後、THF を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(MeOH: CH₃Cl = 1:9)に供したところ。化合物 **12** (3.3 mg, 0.02 mmol, 40%)と化合物 **14** (5.5 mg, 0.02 mmol, 40%)が得られた。



化合物 14 (2.7 mg, 0.01 mmol)を各種混合溶媒(2.0 mL, organic solvent : buffer = 1:1)に溶解 して撹拌し、HPLC を用いて収率を計測した。

<u>HPLC</u>の測定条件

Column: Mightysil RP-18GP 250-4.6, 5 μ m (KANTO CHEMICAL.CO.INC) Temperature: 30°C Flow rate: 0.5 mL/min Wavelength: 210 nm Solvent: MeOH : H₂O = 70 : 30

| Organic solvent | Buffer | Yield (%) | Chart |
|-----------------|------------------|-----------|-------|
| МеОН | Phosphate buffer | 42 | 2-59 |
| MeOH | Tris-HCl buffer | 32 | 2-60 |
| EtOH | Phosphate buffer | 30 | 2-61 |
| EtOH | Tris-HCl buffer | 15 | 2-62 |
| <i>i</i> -PrOH | Phosphate buffer | 27 | 2-63 |
| <i>i</i> -PrOH | Tris-HCl buffer | 20 | 2-64 |
| THF | Phosphate buffer | 11 | 2-65 |
| THF | Tris-HCl buffer | 11 | 2-66 |

各溶媒条件における収率は以下のようであった。

5.5 脱アシル化の適用範囲の検証

General procedure A

化合物 A-16 を MeOH に溶解し、pyridinium *p*-toluensulfonate (4.0 equiv.)を加えて 60°C に 加熱して一晩撹拌した。反応終了後、飽和 NaHCO₃ 水溶液と EtOAc を用いて分液操作にて 反応液を中和した。集めた有機層を brine、 Na₂SO₄ を用いて乾燥した後、溶媒を減圧留去 した。溶媒留去後、MeOH: phosphate buffer = 1:1 (v/v)に溶解して撹拌し、反応時間ごとに溶 液を採取して、HPLC を用いて化合物 17 の収率を計測した。また、エナンチオマー過剰率 は各サンプルの溶媒を EtOH に置換した後、HPLC を用いて測定した。

General procedure B

化合物 **B-16** を THF に溶解し、tetrabutylammonium fluoride (3.9 equiv.)を加えて一晩撹拌した。反応終了後、THF を減圧留去した。溶媒留去後、MeOH:phosphate buffer=1:1 (v/v)に溶解し、HPLC を用いて化合物 **17** の収率を測定した。また、エナンチオマー過剰率は各サンプルの溶媒を EtOH に置換した後、HPLC を用いて測定した。

各基質における HPLC の測定条件は以下のようである。

HPLC の収率測定条件

Column: Mightysil RP-18GP 250-4.6, 5 µm (KANTO CHEMICAL.CO.INC) Temperature: 30°C Flow rate: 0.5 mL/min Wavelength: 210 nm

| Compounds | Solvents |
|-----------|----------------------------------|
| 17a,b | MeOH : H ₂ O =60 : 40 |
| 17c | MeOH : H ₂ O =65 : 35 |
| 17d | MeOH : H ₂ O =70 : 30 |
| | |

HPLC のエナンチオマー過剰率測定条件

Column: ChiralPak IA 250-4.6, 5 µm (DAICEL CHEMICAL. INDUSTRIES, LTD.)

Temperature: 30°C

Flow rate: 0.5 mL/min

Wavelength: 210 nm

| Compounds | Solvents |
|-----------|-------------------------|
| 17a,c,d | EtOH : hexane = 10 : 90 |
| 17b | EtOH : hexane = 15 : 85 |

<u>化合物 A-16a-f</u>

上記の General procedure A に従い、脱保護、脱アシル化処理を行った。化合物 A-16b からは、化合物 17b の生成(87%; Chart 2-67, 99%ee; Chart 2-68)が確認された。化合物 A-16a に関しては、General procedure A に従って、脱保護と中和処理を行った後、THF: MeOH: phosphate buffer = 1:1:1 (v/v/v)に溶解し、60°C に加熱して脱アシル化処理を行ったところ、化合物 17a の生成(83%; Chart 2-69, 82%ee; Chart 2-70)が確認された。また、MeOH: phosphate buffer = 1:1 に TBAI を加えた条件で処理を行った場合も、化合物 17a の生成(64%; Chart 2-71, 89%ee; Chart 2-72)が確認された。

<u>化合物 B-16a-d</u>

上記の General procedure B に従い、脱保護、脱アシル化処理を行った。各基質の収率と エナンチオマー過剰率は以下の通りである。

| Compounds | Yield (%) | ee (%) |
|-----------|-----------------|-----------------|
| 17a | 89 (Chart 2-73) | 89 (Chart 2-74) |
| 17b | 78 (Chart 2-75) | 99 (Chart 2-76) |
| 17c | 70 (Chart 2-77) | 72 (Chart 2-78) |
| 17d | 43 (Chart 2-79) | 96 (Chart 2-80) |

<u>謝辞</u>

本研究を行うにあたり、テーマをはじめ多くのご指導を頂いた重冨顕吾講師に深く感謝 いたします。また、研究に関して多くのご助言を頂いた旧木質生命化学研究室の生方 信 教授、木材化学研究室の浦木康光教授に深く感謝致します。

研究を進めるにあたり、様々な化合物のマススペクトルならびに NMR 測定をして頂いた北海道大学農学部 GC-MS & NMR 室の福士博士、高田技官、Pd/C の XPS 解析をして頂いた北海道大学電子科学研究所ナノテク連携推進室の山崎氏に深く感謝致します。

また、日々の研究を支えてくださった木材化学研究室の卒業生並びに在学生の方々にも 感謝いたします。

<u>Summary</u>

1. Direct deuteration of hinokitiol and its mechanistic study.

Hinokitiol has a broad antibacterial activity against bacteria and fungi. To date, focusing on their unique structure and bioactivity, the biosynthetic pathway has been intensively researched. On the other hand, very little is known regarding the biodegradation process. In the author's laboratory, bacteria that can grow in the presence of high concentrations of hinokitiol had been isolated from soil samples near *T. dolaburata* and its sawmill, and extract samples of *Callidiellum rufipenne* feeding *T. dolaburata*. For the purpose to clarify the biodegradation mechanisms of hinokitiol in nature, deuterium labeled hinokitiol as a molecular probe has a great strategic importance. In this study, the author report a direct deuterium labeling of hinokitiol as a molecular probe to elucidate the biodegradation process of hinokitiol, and elucidation of reaction mechanism.

According to Sajiki's condition ^{19a}), hinokitiol was subjected to a sealed tube reaction at 180°C for 24 h in the presence of Pd/C, D₂O, *i*-PrOH, and H₂ gas and the product with the increased molar mass by 6–10 Da from the starting material was obtained (77%). The 1 H and 2 H NMR analyses showed that all positions except C-6 were deuterated. The subsequent substrate scope was investigated and only tropolone was deuterated, which suggests the importance of α -hydroxycarbonyl structure for the present deuteration. In the computational chemistry, the HOMO density and the local ionization potential map overlapped well with the deuterated position in the aromatic ring. These observations suggested that the present reaction proceeded in the similar manner as acidic conditions. To confirm the reaction mechanism, hinokitiol was treated with CF₃COOH as an acid catalyst in D₂O/*i*-PrOH and H-D exchange was observed only on the aromatic ring. These results supported our hypothesis. On the other hand, the results suggested that H-D exchange on the aliphatic group proceeded in a specific reaction mechanism by Pd/C. The subsequent trial using tetrakis(triphenylphosphine)palladium as Pd(0) catalyst gave hinokitiol deuterated at the same position as acidic conditions. This result suggests that Pd(0) does not work for deuteration at *i*-Pr group while it generated cationic deuterium. Therefore, the author next tested the deuteration with Pd(II) species, which can be contained in most of Pd/C reagents, including the one used in this study (approximately Pd(0): Pd(II) = 88 : 12). The treatment with Pd(OAc)₂ as Pd(II) catalyst gave hinokitiol remarkable deuteration at *i*-Pr group. These results suggested the deuteration on aliphatic substituent would be catalyzed by Pd(II) species, probably through C(sp³)-H activation mechanism. In addition, when deuterium labeling of hinokitiol was attempted using Et₃N as a basic catalyst, H-D exchange was confirmed on the aromatic ring and on the methine of the *i*-Pr group.

The present study successfully provides not only an efficient method for deuteration of tropolones or their related compounds, but also the options to achieve site-selective deuteration of these compounds by using different conditions or by combining these conditions.

2. Study for development of new Mitsunobu reaction acyloxy donor.

Mitsunobu reaction is one of the stereoinverting reactions that are frequently used in organic synthesis. The advantage of this reaction is that a secondary hydroxy group can be efficiently inverted through the $S_N 2$ processes under mild conditions, which is so called Mitsunobu inversion. However, Mitsunobu inversion have the disadvantage that sensitive substrates to basic conditions cannot be applied because deacylation is mostly performed at basic conditions. To overcome this problem, our laboratory have focused on 3,4-dihydroxy-2-methylenebutanoate (DHMB) chain which autocyclizes at neutral conditions, and made an attempt for development of new acyloxy donor of Mitsunobu reaction based on DHMB chain. The objectives of this research were syntheses of enantiopure acyloxy donors, examination of versatile deacylation conditions, and verification of substrate scope of new acyloxy donor.

Two types of enantiopure acyloxy donors based on DHMB were first synthesized from *cis*-2-buten-1,4-diol through 7 steps. In the 4th step, Sharpless kinetic resolution was carried out and enantiopure DHMB was obtained. Hydroxyl groups at position 3 and 4 were protected with acetonide or TBS group which can be deprotected in mild conditions.

Two types of enantiopure donors were introduced to 6 types of chiral secondary alcohols under Mitsunobu conditions. As the results, acetonide type donor was successfully introduced to secondary alcohols in good yields as well as the conventional donor, while introduction efficiency of bis-TBStype donor was less than the conventional donor, which will stem from the discrepancy of polarity in two intermediate. Although there were gaps in introduction efficiency of acetonide- and bis-TBStype, all NMR spectra were very clear due to the use of enantiopure donors.

1-(4-methylphenyl)but-3-en-1-ol acylated with acetonide-type donor and bis-TBS-type donor weresynthesized and subjected to deacylation under several conditions after corresponding deprotection. As the results, the use of MeOH and 1.0 M phosphate buffer as co-solvents provided moderate deacylation, to afford 1-(4-methylphenyl)but-4-en-1-ol in better yields (42%).

The obtained 11 esters were deprotected and treated in cosolvent (MeOH : phosphate buffer = 1:1 (v/v)). As the results, an acetonide-type ester synthesized from ethyl 2-hydroxy-4-phenylbutyrate was successfully deacylated, whereas other acetonide-type esters was not deacylated. To improve deacylation condition, the other conditions (including K⁺ ion or addition of tetrabutylammonium iodide) provided deacylation for acetonide-type ester synthesized from 1-phenylethanol. On the other hand, bis-TBS-type esters except menthol ester was easily deacylated in deprotection steps using 3.9 equiv. tetrabutylammonium fluoride. These results suggested that steric bulkiness and nucleophilicity of hydroxy group in DHMB chain can affect the efficiency deacylation. To expand substrate scope, further optimization is needed.

References

[1]

(a) Akihisa T., Ichinose K., Ukiya M., Kimura K., Koike K., Sato T., Li W., 資源天然物化学 改訂版 (2017)

(b) Kitagawa I., Isobe M, 天然物化学・生物有機化学 I - 天然物化学- (2008)

[2]

Fleming A., "On the antibacterial action of cultures of a Penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzæ*", *Br. J. Exp. Pathol.*, **10**, 226–236 (1929)

[3]

Tu Y.-Y., Ni M.-Y., Zhong Y.-R., Li L.-N., Cui S.-L., Zhang M.-Q., Wnag X.-Z., Liang X.-T., "Studies on the constitutions of Artemisia annua part II", *Planta Med.*, **44**, 143–145 (1982)

[4]

(a) S. Omura, A. Crump, "The life and times of ivermectin — a success story", *Nat. Rev. Microbiology*, 2, 984–989 (2004)

(b) J. C. Chabala, H. Mrozik, R. L. Tolman, P. Eskola, A. Lusi, L. H. Peterson, M. F. Woods, M. H. Fisher, "Ivermectin, a new broad-spectrum antiparasitic agent", *J. Med. Chem.*, 23, 1134–1136 (1980)
[5]

Kuzuyama T., "Mevalonate and nonmevalonate pathways for the biosynthesis of isoprene units", *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **66**, 1619–1627 (2002)

[6]

Herrmann K., Weaver L. M., "The shikimate pathway", *Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol.*, **50**, 473–503 (1999)

[7]

(a) Beavis R. C., Chait B. T., Fales H. M., "Cinnamic acid derivatives as matrices for ultraviolet laser desorption mass spectrometry of proteins", *Rapid Commun. Mass Spectrom*, **3**, 432–435 (1989)

(b) Beavis R. C., Chait B.T., Standing K. G., "Matrix-assisted laser-desorption mass spectrometry using 355 nm radiation", *Rapid Commun. Mass Spectrom*, **3**, 436–439 (1989)

[8]

(a) Siro I., Plackett D., "Microfibrillated cellulose and new nanocomposite materials: a review", *Cellulose*, **17**, 459–494 (2010)

(b) Horikawa Y., Sugiyama J., "セルロースの基本構造と天然分布", *日本ゴム協会誌*, **85**, 382–387 (2012)

[9]

(a) Moritani I., Fujiwara Y., "Aromatic substitution of styrene-palladium chloride complex", *Tetrahedron Lett.*, **8**, 1119–1122 (1967)

(b) Fujiwara Y., Moritani I., Matsuda M., Teranishi S., "Aromatic substitution of styrene-palladium chloride complex. II effect of metal acetate", *Tetrahedron Lett.*, **9**, 633–636 (1986)

(c) Fujiwara Y., Moritani I., Danno S., Asano R., Teranishi S., "Aromatic substitution of olefins. VI. Arylation of olefins with palladium(II) acetate", *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 7166–7169 (1969)

(d) Fujiwara Y., Asano R., Moritani I., Teranishi S., "Aromatic substitution of olefins. XXV. Reactivity of benzene, naphthalene, ferrocene, and furan toward styrene, and the substituent effect on the reaction of monosubstituted benzenes with styrene", *J. Org. Chem.*, **41**, 1681–1683 (1976)

(e) Davis D. L., Donald S. M. A., Macgregor S. A., "Computational study of the mechanism of cyclometalation by palladium acetate", *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 13754–13755 (2005)

(f) Nishikata T., Lipshutz B. H., "Cationic Pd(II)-catalyzed Fujiwara–Moritani reactions at room temperature in water", *Org. Lett.*, **12**, 1972–1975 (2010)

[10]

(a) Takashima S., ヒノキチオール物語 (1996)

(b) Holger E., Gripenberg J., "Antibiotic substances from the heart wood of *Thuja pliata* don", *Nature*, **161**, 719 (1948)

[11]

Fujita K., Bunyu Y., Kuroda K., Ashitani T., Shigeto J., Tsutsumi Y., "A novel synthetic pathway for tropolone ring formation via the olefin monoterpene intermediate terpinolene in cultured *Cupressus lusitanica* cells", *J. Plant Physiol.*, **171**, 610–614 (2014)

[12]

(a) Baldwin J. E., "Rules for ring closure", J. Chem. Soc. Chem. Commun., 18, 734-736 (1976)

(b) Baldwin J. E., Thomas R. C., Kruse L. I., Silberman L., "Rules for ring closure: ring formation by conjugate addition of oxygen nucleophiles", *J. Org. Chem.*, **42**, 3846–3852 (1977)

(c) Baldwin J. E., Lusch M. J., "Rules for ring closure: application to intramolecular aldol condensations in polyketonic substrates", *Tetrahedron*, **38**, 2939–2947 (1982)

(d) Chatgilialoglu C., Ferreri C., Guerra M., Timokhin V., Froudakis G., Gimisis T., "5-Endo-trig radical cyclizations: disfavored or favored processes?", *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 10765–10772 (2002) [13]

(a) Slob A., "Tulip allergens in *Alstroemeria* and some other liliflorae", *Phytochemistry*, **12**, 811–815 (1973)

(b) Solb A., Jekel B., Jong B. D., "On the occurrence of tuliposides in the liliifrorae", *Phytochemistry*, 14, 1997–2005 (1975)

(c) Shoji K., Ubukata M., Momonoi K., Tsuji T., Morimatsu T., "Anther-specific production of antimicrobial tuliposide B in tulips", *J. Jpn. Soc. Hort. Sci.*, 74, 469–475 (2005)
[14]

(a) Donlin M. J., Zunica A., Lipnicky A., Garimallaprabhakaran A. K., Berkowitz A., Grigoryan A.,

Meyers M. J., Tavis J. E., Murelli R. P., "Troponoids can inhibit growth of the human fungal pathogen *Cryptococcus neoformans*", *Antimicrob. Agents Chemother*, **61**, 1–12 (2017)

(b) Saniewski M., Horbowicz M., Kanlayanarat S., "The biological activities of troponoids and their use in agriculture a review", *J. Hortic. Res.*, **22**, 5–19 (2014)

(c) Diouf P. N., Delbarre N., Perrin D., Gerardin P., Rapin C., Jacquot J. P., Gelhaye E., "Influence of tropolone on *Poria placenta* wood degradation", *Appl. Environ. Microbiol.*, **68**, 4377–4382 (2002).

(d) Yen T.-B., Chang H.-T., Hsieh C.-C., Chang S.-T., "Antifungal properties of ethanolic extract and its active compounds from *Calocedrus macrolepis* var. *formosana* (Florin) heartwood", *Bioresour*. *Technol.*, **99**, 4871–4877 (2007)

(e) Ishiyama A., Iwatsuki M., Yamamoto T., Miura H., Ōmura S., Otoguro K., "Antimalarial tropones and their *Plasmodium falciparum* glyoxalase I (*pf*GLOI) inhibitory activity", *J. Antibiot.*, **67**, 545–547 (2014)

(f) Morita Y., Matsumura E., Okabe T., Shibata M., Sugiura M., Ohe T., Tsujibo H., Ishida N., Inamori Y., "Biological activity of tropolone", *Biol. Pharm. Bull.*, **26**, 1487–1490 (2003)

(g) Zhu Y.-J., Qiu L., Zhou J.-J., Guo H.-Y., Hu Y.-H., Li Z.-C., Wang Q., Chen Q.-X., Liu B., "Inhibitory effects of hinokitiol on tyrosinase activity and melanin biosynthesis and its antimicrobial activities", *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, **25**, 798–803 (2010)

(h) Dewar M. J. S., "Structure of Stipitatic Acid", Nature, 155, 50-51 (1945)

(i) Shih Y.-H., Chang K.-W., Hsia S.-M., Yu C.-C., Fuh L.-J., Chi T.-Y., Shieh T.-M., "In vitro antimicrobial and anticancer potential of hinokitiol against oral pathogens and oral cancer cell lines", *Microbiol. Res.*, **168**, 254–262 (2013)

(j) Wang T.-H., Hsia S.-M., Wu C.-H., Ko S.-Y., Chen M.-Y., Shih Y.-H., Shieh T.-M., Chuang L.-C., Wu C.-Y., "Evaluation of the antibacterial potential of liquid and vapor phase phenolic essential oil compounds against oral microorganisms", *PLOS ONE*, **11**, (2016)

(k) Yamano H., Yamazaki T., Sato K., Shiga S., Hagiwara T., Ouchi K., Kishimoto T, "In vitro inhibitory effects of hinokitiol on proliferation of *Chlamydia trachomatis*", *Antimicrob. Agents Chemother.*, **49**, 2519–2521 (2005)

(l) Jayakumar T., Liu C.-H., Wu G.-Y., Lee T.-Y., Manubolu M., Hsieh C.-Y., Yang C.-H., Sheu J.-R., "Hinokitiol inhibits migration of A549 lung cancer cells via suppression of MMPs and induction of antioxidant enzymes and apoptosis", *Int. J. Mol. Sci.*, **19**, (2018)

(m) Baba T., Nakano H., Tamai K., Sawamura D., Hanada K., Hashimoto I., Arima Y., "Inhibitory effect of β-thujaplicin on ultraviolet B-induced apoptosis in mouse keratinocytes", *J. Investig. Dermatol.*, **110**, 24–28 (1998)

(n) Li L.-H., Wu P., Lee J.-Y., Li P.-R., Hsieh W.-Y., Ho C.-C., Ho C.-L., Chen W.-J., Wang C.-C., Yen M.-Y., Yang S.-M., Chen H.-W., "Hinokitiol Induces DNA damage and autophagy followed by cell cycle arrest and senescence in gefitinib-resistant lung adenocarcinoma cells", *PLOS ONE*, **9**, (2014)

(o) Krenn B. M., Gaudernak E., Holzer B., Lanke K., Kuppeveld F. J. M. V., Seipelt J., "Antiviral activity of zinc ionophores pyritione and hinokitiol against picornavirus infections", *J. virol.*, **83**, 58–64 (2009)

[15]

Wang M., Tachibana S., Murai Y., Li L., Lau S. Y. L., Cao M., Zhu G., Hashimoto M., Hashidoko Y., "Indole-3-acetic acid produced by *Burkholderia heleia* acts as a phenylacetic acid antagonist to disrupt tropolone biosynthesis in *Burkholderia plantarii*", *Sci. Rep.*, **6**, 22596 (2016)

[16]

Kubota M., Morita Y., Ninoi T., Kubota M., Ninoi T., Morita Y., "ヒノキチオール及びその中間生成物の製造方法", JPH0840971A (1991)

[17]

(a) Li B., Walsh C. T., "*Streptomyces clavuligerus* HlmI is an intramolecular disulfide-forming dithiol oxidase in holomycin biosynthesis", *Biochemistry*, **50**, 4615–4622 (2011).

(b) Bentley R., "Biosynthesis of tropolones in *Penicillium stipitatum*. III. Tracer studies on the formation of stipitatonic and stipitatic acids", *J. Bio. Chem.*, **238**, 1895–1902 (1963).

(c) Battersby A. R., Dobson T. A., Foulkes D. M., Herbert R. B., "Alkaloid biosynthesis. Part XVI. Colchicine: origin of the tropolone ring and studies with the $C_6-C_3-C_6-C_1$ system", *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **0**, 1730–1736 (1972).

(d) Battersby A. R., Herbert R. B., McDonald E., Ramage R., Clements J. H., "Alkaloid biosynthesis. Part XVIII. Biosynthesis of colchicine from the 1-phenethylisoquinoline system", *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **0**, 1741–1746 (1972).

[18]

Osada K., Shigetomi K., Ubukata M., "ヒノキチオール耐性菌における生分解性の検証", 第 69 回日本木材学会大会 (2019)

[19]

(a) Sajiki H., Aoki F., Esaki H., Maegawa T., Hirota K., "Efficient C-H/C-D exchange reaction on the alkyl side chain of aromatic compounds using heterogeneous Pd/C in D₂O", *Org. Lett.*, **6**, 1485–1487 (2004)

(b) Liu F., Zhu L., Choi S. R., Plössl K., Zha Z., Kung H. F., "Deuterium-substituted 2-(2'- ((dimethylamino)methyl)-4'-[¹⁸F](fluoropropoxy)phenylthio)benzenamine as a serotonin transporter imaging agent", *J. Label. Compd. Radiopharm.*, **61**, 576–585 (2018)

(c) Midtgaard S. R., Darwish T. A., Pedersen M. C., Huda P., Larsen A. H., Jensen G. V., Kynde S. A. R., Skar-Gislinge N., Nielsen A. J. Z., Olesen C., Blaise M., Dorosz J. J., Thorsen T. S., Venskutonytė R., Krintel C., Møller J. V., Frielinghaus H., Gilbert E. P., Martel A., Kastrup J. S., Jensen P. E., Nissen P., Arleth L., "Invisible detergents for structure determination of membrane proteins by small-angle neutron scattering", *FEBS J.*, **286**, 357–371 (2018)

(d) Eliel E. L., "The reduction of optically Active phenylmethylcarbinyl chloride with lithium aluminum deuteride", *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 3970–3972 (1949)

(e) Esaki H., Aoki F., Umemura M., Kato M., Maegawa T., Monguchi Y., Sajiki H., "Efficient H/D exchange reactions of alkyl-substituted benzene derivatives by means of the Pd/C-H₂-D₂O system", *Chem. Eur. J.*, **13**, 4052–4063 (2007)

(f) Azran J., Shimoni M., Buchman O., "Heterogeneous catalytic isotopic exchange of benzylic compounds in solution", *J. Catal.*, **148**, 648–653 (1994)

(g) Murai Y., Wang L., Masuda K., Sakihama Y., Hashidoko Y., Hatanaka Y., Hashimoto M., "Rapid and controllable hydrogen/deuterium exchange on aromatic rings of α -amino acids and peptides", *Eur. J. Org. Chem.*, **23**, 5111–5116 (2013)

(h) Wang L., Murai Y., Yoshida T., Okamoto M., Masuda K., Sakihama Y., Hashidoko Y., Hatanaka Y., Hashimoto M., "Hydrogen/deuterium exchange of cross-linkable α-amino acid derivatives in deuterated triflic acid", *Biosci. Biotech. Biochem.*, **78**, 1129–1134 (2014)

(i) Hashimoto M., Murai Y., "Synthesis of photoreactive aromatic α-amino acids and effective hydrogen-deuterium exchange for aromatic α-amino acids", J. Synth. Org. Chem. Jpn., 72, 360–369 (2014)

[20]

(a) Ito T., Aoki D., Fukushima K., Yoshida K., "Direct mapping of hydrangea blue-complex in sepal tissues of *Hydrangea macrophylla*", *Sci. Rep.*, **9**, 5450 (2019)

(b) Geenen F. A. M. G. van, Claassen F. w., Franssen M. C. R., Zuilhof H., Nielen M. W. F., "Laser ablation electrospray ionization hydrogen/deuterium exchange ambient mass spectrometry imaging", *J. Mass Spectrom.*, **31**, 249–256 (2020)

(c) Schulz S., Becker M., Groseclose M. R., Schadt S., Hopf C., "Advanced MALDI mass spectrometry imaging in pharmaceutical research and drug development", *Curr. Opin. Biotech.*, **55**, 51–59 (2019)

[21]

(a) Junk T., Catallo W., "Hydrogen isotope exchange reactions involving C–H (D, T) bonds", *Chem. Soc. Rev.*, **26**, 401–406 (1997)

(b) Simmons E. M., Hartwig J. F., "On the interpretation of deuterium kinetic isotope effects in C-H bond functionalizations by transition-metal complexes", *Angew. Chem. Int. Ed.*, **51**, 3066–3072 (2012)
(c) Kao C.-Y., Giese R.-W., "Measurement of N7-(2'-hydroxyethyl)guanine in human DNA by gas chromatography electron capture mass spectrometry", *Chem. Res. Toxicol.*, **18**, 70–75 (2005)

(d) Takeda M., Jee J., Ono A. M., Terauchi T., Kainosho M., "Hydrogen exchange rate of tyrosine hydroxyl groups in proteins as studied by the deuterium isotope effect on C_{ζ} chemical shifts", *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 18556–18562 (2009)

(e) Yoshimura F., Tanino K., Miyashita M., "Total synthesis of zoanthamine alkaloids", Acc. Chem.

Res., 45, 746–755 (2012)

(f) Quasdorf K. W., Huters A. D., Lodewyk M. W., Tantillo D. J., Garg N. K., "Total synthesis of oxidized welwitindolinones and (–)-*N*-methylwelwitindolinone C isonitrile", *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 1396–1399 (2012)

(g) Gant T. G., "Using deuterium in drug discovery: leaving the label in the drug", *J. Med. Chem.*, **57**, 3595–3611 (2014)

(h) Russell T. P., Karim A., Mansour A., Felcher G. P., "Specular reflectivity of neutrons by thin polymer films", *Macromolecules*, **21**, 1890–1893 (1988)

(i) Nancy C. S., Sweta C., Edward J. K., Willi V., Thomas P. R., "Forward recoil spectrometry study of the diffusion of PMDA/ODA-based poly(amic ethyl esters)", *Polymer*, **38**, 5073–5078 (1997)
[22]

(a) Ito S., Tsunetsugu J., Kanno T., Sugiyama H., Takashita H., "Syntheses and reactions of deuterated troponoids", *Tetrahedron Lett.*, **6**, 3659–3663 (1965)

(b) Toda T., Mori E., Murayama K., "Studies on stable free radicals. XII. ESR spectra of 2-*t*-butylaminotropone *N*-oxyl radicals", *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **45**, 1852–1854 (1972)

(c) Forbs E. J., Gregory M. J., Warrell D. C., "Tropones. Part III. The mechanism of the production of *m*-hydroxybenzaldehydes from 2-chlorotropones", *J. Chem. Soc. C*, 1969–1973 (1968)

[23]

(a) Takase K., "3-Phenoxytropolone and 2-phenoxytropone", *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **37**, 1288–1292 (1964)

(b) Imafuku K., Kobayashi T., Matsumura H., "Synthesis of 5-(substituted styryl)-2-aminotropones", *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **58**, 181–184 (1985)

(c) Ikeda Y., Mori A., Takeshita H., "An improved synthesis of 4-hydroxy-2,4,6-cycloheptatrien-1-one (4-hydroxytropone)", *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **66**, 2779–2780 (1993)

[24]

Sajiki H., Kurita T., Esaki H., Aoki F., Maegawa T., Hirota K., "Complete replacement of H₂ by D₂ via Pd/C-Catalyzed H/D exchange reaction", *Org. Lett.*, **6**, 3521–3523 (2004) [25]

Yang G., Akhade S. A., Chen X., Liu Y., Lee M.-S., Glezakou V.-A., Rousseau R., Lercher J. A., "The nature of hydrogen adsorption on platinum in the aqueous phase", *Angew. Chem. Int. Ed.*, **58**, 3527–3532 (2019)

[26]

(a) Deffernez A., Hermans S., Devillers M., "Pd/C catalysts prepared by controlled adsorption of Pd(II) species on SX PLUS carbon in the aqueous phase", *J. Phys. Chem. C*, **111**, 9448–9459 (2007)
(b) Wang X., Qi G.-W., Tan C.-H., Li Y.-P., Guo J., Pang X.-J., Zhang S.-Y., "Pd/C nanocatalyst with high turnover frequency for hydrogen generation from the formic acid-formate mixtures", *Int. J.*

Hydrog. Energy, 39, 837-843 (2014)

[27]

(a) Baudoin O., Herrbach A., Gueritte F., "The palladium-catalyzed C-H activation of benzylic *gem*dialkyl groups", *Angew. Chem. Int. Ed.*, **42**, 5736–5740 (2003)

(b) Hitce J., Retailleau P., Baudoin O., "Palladium-catalyzed intramolecular C(sp³)-H functionalization: catalyst development and synthetic applications", *Chem. Eur. J.*, **13**, 792–799 (2007)

(c) Chaumontet M., Piccard R., Audic N., Hitce J., Peglion J.-L., Clot E., Baudoin O., "Synthesis of benzocyclobutenes by palladium-catalyzed C-H activation of methyl groups: method and mechanistic study", *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 15157–15166 (2008)

[28]

(a) Berenblyum A. S., Al-Wadhaf H. A., Katsuman E. A., Flid V. R., "Kinetics and mechanism of palladium(II) acetate reduction by hydrogen on the surface of a carbon support", *Kinet. Catal.*, **52**, 296–304 (2011)

(b) Vargaftik M. N., Zagorodnikov V. P., Stolyarov I. P., Kochubei D. I., Nekipelov V. M., Mastikhin V. M., Chinakov V. D., Zamaraev K. T., Moiseev I. I., "Formation of palladium hydride complexes upon the reduction of Pd (II) by hydrogen", *PCC*, 2206–2209 (1986)

[29]

Santiago C., Satomayor N., Lete E., "Pd(II)-Catalyzed C-H acylation of (hetero)arenes-recent advances", *Molecules*, **25**, 3247 (2020)

[30]

(a) Park K., Matsuda T., Yamada T., Monguchi Y., Sawama Y., Doi N., Sasai Y., Kondo S., Sawama Y., Sajiki H., "Direct deuteration of acrylic and methacrylic acid derivatives catalyzed by platinum on carbon in deuterium oxide", *Adv. Synth. Catal.*, **360**, 2303–2307 (2018)

(b) Sawama Y., Park K., Yamada T., Sajiki H., "New gateways to the platinum group metal-catalyzed direct deuterium-labeling method utilizing hydrogen as a catalyst activator", *Chem. Pharm. Bull.*, **66**, 21–28 (2018)

[31]

(a) Mitsunobu O., Yamada M., Mukaiyama T., "Preparation of esters of phosphoric acid by the reaction of trivalent phosphorus compounds with diethyl azodicarboxylate in the presence of alcohols", *Bull. Chem. Soc. Jap.*, **40**, 935–939 (1967)

(b) Kumara K. C., Swamy N., Bhuvan N., Kumar E., Balaraman K. V., Kumar P. P., "Mitsunobu and related reactions: advances and applications", *Chem. Rev.*, **109**, 2551–2651 (2009)

(c) Dandapani S., Curran D. P., "Separation-friendly Mitsunobu reactions: a microcosm of recent developments in separation strategies", *Chem. Eur. J.*, **10**, 3130–3138 (2004)

(d) Fletcher S., "The Mitsunobu reaction in the 21st century", Org. Chem. Front., 2, 739–752 (2015)

[32]

(a) Cravotto G., Giovenzana G. B., Sisti M., Palmisano G., "Dehydrative alkylation of alcohols with triethyl methanetricarboxylate under Mitsunobu conditions", *Tetrahedron*, **52**, 13007–13016 (1996)

(b) Oikawa Y., Hirasawa H., Yonemitsu O., "Meldrum's acid in organic synthesis. 1. a convenient onepot synthesis of ethyl indolepropionates", *Tetrahedron Lett.*, **19**, 1759–1762 (1978)

(c) Shing T. K. M., Li L.-H., Narkunan K., "Mitsunobu C-alkylation of meldrum's Acids", J. Org. Chem., 62, 1617–1622 (1997)

(d) Takacs J. M., Xu Z., Jiang X.-T., Leonov A. P., Theriot G. C., "Carbon nucleophiles in the Mitsunobu reaction. Mono- and dialkylation of bis(2,2,2-trifluoroethyl) malonates", *Org. Lett.*, **4**, 3843–3845 (2002)

(e) Dinsmore C. J., Mercer S. P., "Carboxylation and Mitsunobu reaction of amines to give carbamates: retention vs inversion of configuration is substituent-dependent", *Org. Lett.*, **6**, 2885–2888 (2004)

(f) Kodaka M., Tomohiro T., Okuno H., "The mechanism of the Mitsunobu reaction and its application to CO₂ fixation", *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 81–82 (1993)

(g) de la Fuente M. C., Pullan S. E., Biesmans I., DomTnguez D., "Synthesis and receptor binding evaluation of clavizepine analogues with no ring D substituents", *J. Org. Chem.*, **71**, 3963–3966 (2006)

(h) Green J. E., Bender D. M., Jackson S., O'Donnell M. J., McCarthy J. R., "Mitsunobu approach to the synthesis of optically active α,α -disubstituted amino acids", *Org. Lett.*, **11**, 807–810 (2009)

(i) Kim H.-O., Kahn M., "The synthesis of aminoazole analogs of lysine and arginine: the Mitsunobu reaction with lysinol and argininol", *Synlett*, **8**, 1239–1240 (1999)

(j) Myers A. G., Zheng B., "New and stereospecific synthesis of allenes in a single step from propargylic alcohols", *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 4492–4493 (1996)

(k) Dodd D. S., Kozikowski A. P., "Conversion of alcohols to protected guanidines using the Mitsunobu protocol", *Tetrahedron Lett.*, **35**, 977–980 (1994)

(l) Jung K.-Y., Fletcher S., "Fine-tuning the chemo- and regioselective alkylation of 1,4benzodiazepines: further applications of the Mitsunobu reaction", *Med. Chem. Commun.*, **3**, 1160– 1163 (2012)

(m) Chen L., Fletcher S., "O-Alkylation of 3-hydroxyisoxazoles predominates under Mitsunobu conditions", *Tetrahedron Lett.*, **55**, 1693–1696 (2014)

[33]

Anderson N. G., Lust D. A., Colapret K. A., Simpson J. H., Malley M. F., Gougoutas J. Z., "Sulfonation with inversion by Mitsunobu reaction: an improvement on the original conditions" *J. Org. Chem.*, **60**, 7955–7958 (1996)

[34]

Mitsunobu O., Kimura J., Fujisawa Y., "Studies on nucleosides and nucleotides. II. selective acylation

of 5'-hydroxyl group of thymidine", Bull. Chem. Soc. Jpn., 45, 245-247 (1972)

[35]

Shi Y.-J., Hughes D. L., McNamara J. M., "Stereospecific synthesis of chiral tertiary alkyl-aryl ethers *via* Mitsunobu reaction with complete inversion of configuration", *Tetrahedron Lett.*, **44**, 3609–3611 (2003)

[36]

(a) Kagawa N., Ihara M., Toyota M., "Convergent total synthesis of (+)-mycalamide A", *J. Org. Chem.*, **71**, 6796–6805 (2006)

(b) Hattori Y., Kimura Y., Moroda A., Konno H., Abe M., Miyoshi H., Goto T., Makabe H., "Synthesis of murisolin, (15*R*, 16*R*, 19*R*, 20*S*)-murisolin A, and (15*R*, 16*R*, 19*S*, 20*S*)-16,19-*cis*-murisolin and their inhibitory action with bovine heart mitochondrial complex I", *Chem. Asian J.*, **1**, 894–904 (2006) (c) Makabe H., Miyawaki A., Takahashi R., Hattori Y., Konno H., Abe M., Miyoshi H., "Synthesis of two possible diastereomers of reticulatain-1", *Tetrahedron Lett.*, **45**, 973–977 (2004)

(d) Albert B. J., Sivaramakrishnan A., Naka T., Czaicki N. L., Koide K., "Total syntheses, fragmentation studies, and antitumor/antiproliferative activities of FR901464 and its low picomolar analogue", *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 2468–2659 (2007)

[37]

(a) Mitsunobu O., Yamada M., "Preparation of esters of carboxylic and phosphoric acid *via* quaternary phosphonium salts", *Bull. Chem. Soc. Jap.* **40**, 2380–2382 (1967)

(b) Grochowski E., Hilton B. D., Kupper R. J., Michejda C. J., "Mechanism of the triphenylphosphine and diethyl azodicarboxylate induced dehydration reactions (Mitsunobu reaction). The central role of pentavalent phosphorus intermediates", *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 6876 (1982)

(c) Schenk S., Weston J., Anders E., "Density functional investigation of the Mitsunobu reaction", *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 12566–12576 (2005)

Cheng J. M. H., Liu L., Pellicci D. G., Reddiex S. J. J., Cotton R. N., Cheng T.-Y., Young D. C., Rhijn I. V., Moody D. B., Rossjohn J., Fairlie D. P., Godfrey D. I., Williams S. J., "Total synthesis of mycobacterium tuberculosis dideoxymycobactin-838 and stereoisomers: diverse CD1a-restricted T cells display a common hierarchy of lipopeptide recognition", *Chem. Eur. J.*, **23**, 1694–1701 (2017) [39]

(a) Louis I., Hungerford N. L., Humphries E. J., McLeod M. D., "Enantioselective total synthesis of (-)-dactylolide", *Org. Lett.*, **8**, 1117–1120 (2006)

(b) Ferrie L., Reymond S., Capdevielle P., Cossy J., "Total synthesis of (-)-spongidepsin", *Org. Lett.*, **8**, 3441–3443 (2006)

(c) Li M., O'Doherty G. A., "De novo asymmetric synthesis of milbemycin B3 *via* an iterative asymmetric hydration approach", *Org. Lett.*, **8**, 3987–3990 (2006)

^[38]

(d) Ehrlich G., Hassfeld J., Eggert U., Kalesse M., "The total synthesis of (+)-tedanolide", J. Am. Chem. Soc., **128**, 14038–14039 (2006)

(e) Kurogi T., Okaya S., Fujiwara H., Okano K., Tokuyama H., "Total synthesis of (+)-MPC1001B", *Angew. Chem. Int. Ed.*, **55**, 283–287 (2016)

(f) Liao L., Zhou J., Xu Z., Ye T., "Concise total synthesis of nannocystin A", *Angew. Chem. Int. Ed.*, **55**, 13263–13266 (2016)

(g) Kurihara T., Nakajima Y., Mitsunobu O., "Synthesis of lactones and cycloalkanes. Cyclization of ω-hydroxy acids and ethyl α-cyano-ω-hydroxycarboxylate", *Tetrahedron Lett.*, 28, 2455–2458 (1976)
(h) Williams J. R., Gong H., Hoff N., Olubodun O. I., "Synthesis of the shark repellent pavoninin-4", *J. Org. Chem.*, 70, 10732–10736 (2005)

(i) de la Fuente M. C., Pullan S. E., Biesmans I., DomTnguez D., "Synthesis and receptor binding evaluation of clavizepine analogues with no ring D substituents", *J. Org. Chem.*, **71**, 3963–3966 (2006)
(j) Wang Y. G., Takeyama R., Kobayashi Y., "Total synthesis of phoslactomycin B and its biosyntetic deamino precursor", *Angew. Chem.*, **118**, 3398–3401 (2006)

(k) Allais C., Roush W. R., "Enantio- and diastereoselective synthesis of 1,5-*syn*-(*Z*)-amino alcohols *via* imine double allylboration: synthesis of *trans*-1,2,3,6-tetrahydropyridines and total synthesis of andrachcine", *Org. Lett.*, **19**, 2646–2649 (2017)

(1) Feng L.W., Ren H., Xiong H., Wang P., Wang L., Tang Y., "Reaction of donor-acceptor cyclobutanes with indoles: a general protocol for the formal total synthesis of (\pm)-Strychnine and the total synthesis of (\pm)-akuammicine", *Angew. Chem. Int. Ed.*, **129**, 3101–3104 (2017)

(m) Uchida K., Yokoshima S., Kan T., Fukuyama T., "Total synthesis of (±)-morphine", *Org. Lett.*, **8**, 5311–5313 (2006)

(n) Smith III A. B., Brandt B. M., "Total synthesis of (-)-callystatin A", Org. Lett., 3, 1685 (2002)

(o) Cramer N., Buchweitz M., Laschat S., Frey W., Baro A., Mathieu D., Richter C., Schwalbe H., "Total synthesis and NMR investigations of cylindramide", *Chem. Eur. J.*, **12**, 2488–2503 (2006)

(p) Smith III A. B., Safov I. G., Corbett R. M., "Total syntheses of (+)-zampanolide and (+)-dactylolide exploiting a unified strategy", *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 11102–11113 (2002)
[40]

(a) Ludek O. R., Meier C., "Influence of the N^3 -protection group on N^1 - vs. O^2 -alkylation in the Mitsunobu reaction", *Eur. J. Org. Chem.*, **4**, 941–946 (2006)

(b) Hayakawa Y., Hirabayashi Y., Hyodo M., Yamashita S., Matsunami T., Cui D.-M., Kawai R., Kodama H., "A strategy for the stereoselective preparation of thymidine phosphorothioates with the (*R*) or the (*S*) configuration at the stereogenic phosphorus atom and their application to the synthesis of oligodeoxyribonucleotides with stereochemically pure phosphate/phosphorothioate chimeric backbones", *Eur. J. Org. Chem.*, 3834–3844 (2006)

[41]

(a) Kakuchi R., Theato P., "Preparation of functional polyamine scaffolds *via* Mitsunobu post-polymerization modification reactions", *Macromol. Rapid Commun.*, **35**, 661–665 (2014)

(b) Lan L., Deng X., Zhang J., Luo J., Jen A. K.-Y., "Synthesis of a side-chain hole transporting polymer through Mitsunobu postfunctionalization for efficient inverted perovskite solar cells", *Polym. Chem.*, **11**, 2883–2888 (2020)

(c) Chen C., Geng X.-W., Pan Y.-H., Ma Y.-N., Ma Y.-X., Gaoa S.-Z., Huange X.-J., "Synthesis and characterization of tannic acid–PEG hydrogel via Mitsunobu polymerization", *RSC Adv.*, **10**, 1724–1732 (2020)

[42]

(a) Adam W., Narita N., Nishizawa Y., "On the mechanism of the triphenylphosphine-azodicarboxylate (Mitsunobu reaction) esterification", *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 1843–1845 (1984)

(b) Camp D., Jenkins I. D., "The mechanism of the Mitsunobu esterification reaction. Part I. The involvement of phosphoranes and oxyphosphonium salts", *J. Org. Chem.*, **54**, 3045 (1989)

(c) Camp D., Jenkins I. D., "The mechanism of the Mitsunobu esterification reaction. Part II. The involvement of (acyloxy)alkoxyphosphoranes", *J. Org. Chem.*, **54**, 3049 (1989)

[43]

(a) Mitsunobu O., Wada M., Sano T., "Stereospecific and stereoselective reactions. I. Preparation of amines from alcohols", *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 679–680 (1972)

(b) Hughes D. L., Reamer R. A., "The effect of acid strength on the Mitsunobu esterification reaction: carboxyl vs hydroxyl reactivity", *J. Org. Chem.*, **61**, 2967–3971 (1996)

(c) Harvey P. J., von Itzstein M., Jenkins I. D., "The formation of anhydrides in the Mitsunobu reaction", *Tetrahedron*, **53**, 3933–3942 (1997)

(d) Wada M., Mitsunobu O., "Intermolecular dehydration between alcohols and active hydrogen compounds by means of diethyl azodicarboxylate and triphenylphosphine", *Tetrahedron Lett.*, **13**, 1279–1282 (1972)

(e) Ahn C., Correia R., DeShong P.," Mechanistic study of the Mitsunobu reaction", *J. Org. Chem.*, **67**, 1751–1753 (2002)

(f) McNulty J., Capretta A., Laritchev V., Dyck J., Robertson A. J., "Dimethylmalonyltrialkylphosphoranes: new general reagents for esterification reactions allowing controlled inversion or retention of configuration on chiral alcohols", *J. Org. Chem.*, **68**, 1597–1600 (2003)

(g) McNulty J., Capretta A., Laritchev V., Dyck J., Robertson A. J., "The role of acyloxyphosphonium ions and the stereochemical influence of base in the phosphorane-mediated esterification of alcohols", *Angew. Chem. Int. Ed.*, **115**, 4185–4188 (2003)

[44]

(a) Dodge J. A., Trujillo J. I., Presnell M., "Effect of the acidic component on the Mitsunobu inversion of a sterically hindered alcohol", *J. Org. Chem.*, **59**, 234–236 (1994)

(b) Saïah M., Bessodes M., Antonakis K., "The use of chloroacetic acid in the Mitsunobu reaction", *Tetrahedron Lett.*, **33**, 4317–4320 (1992)

(c) Ahn C., DeShong P., "An approach to the stereoselective synthesis of *syn-* and *anti-*1,3-diol derivatives. retention of configuration in the Mitsunobu reaction", *J. Org. Chem.*, **67**, 1754–1759 (2002)

(d) Liao X., Wu Y., De Brabander J. K., "Total synthesis and absolute configuration of the novel microtubule-stabilizing agent peloruside A", *Angew. Chem. Int. Ed.*, **115**, 1686–1690 (2003)

(e) Martin S. F., Dodge J. A., "Efficacious modification of the Mitsunobu reaction for inversion of sterically hindered secondary alcohol", *Tetrahedron Lett.*, **32**, 3017–3020 (1991)

[45]

(a) Schetter B. Mahrwald R., "Modern aldol methods for the total synthesis of polyketides", *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**, 7506–7525 (2006)

(b) Miyazawa T., Takahashi S., Kawata A., Panthee S., Hayashi T., Shimizu T., Nogawa T., Osada H., "Identification of middle chain fatty acyl-CoA ligase responsible for the biosynthesis of 2-alkylmalonyl-CoAs for polyketide extender unit", *J. Biol. Chem.*, **290**, 26994–27011 (2015)

[46]

(a) But T. Y. S., Toy P. H., "Organocatalytic Mitsunobu reactions", *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 9636–9637 (2006)

(b) Hirose D., Taniguchi T., Ishibashi H., "Recyclable Mitsunobu reagents: catalytic Mitsunobu reactions with an iron catalyst and atmospheric oxygen", *Angew. Chem. Int. Ed.*, **52**, 4613–4617 (2013)
(c) Buonomo J. A., Aldrich C. C., "Mitsunobu reactions catalytic in phosphine and a fully catalytic system", *Angew. Chem., Int. Ed.*, **54**, 13041–13044 (2015)

(d) Pokluda A., Kohout M., Chudoba J., Krupička M., Cibulka R., "Nitrosobenzene: reagent for the Mitsunobu esterification reaction", *ACS Omega*, **4**, 5012–5018 (2019)

[47]

(a) Fleckenstein C. A., Plenio H., "Redox-switchable phase tags – facile Mitsunobu reactions using ferrocenyl-tagged triphenylphosphine" *Adv. Synth. Catal.*, **348**, 1058–1062 (2006)

(b) Wiles A. A., Zhang X., Fitzpatrick B., Long D-L., Macgregorb S. A., Cooke G., "Redox-mediated reactions of vinylferrocene: toward redox auxiliaries", *Dalton Trans.*, **45**, 7220 (2016)

(c) Poupon J.-C., Boezio A. A., Charette A. B., "Tetraarylphosphonium salts as solubility-control groups: phosphonium-supported triphenylphosphine and azodicarboxylate reagents", *Angew. Chem. Int. Ed.*, **118**, 1443–1448 (2006)

(d) Harned A. M., He H. S., Toy P. H., Flynn D. L., Hanson P. R., "Multipolymer solution-phase reactions: application to the Mitsunobu reaction", *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 52–53 (2005)

(e) Roller S., Zhou H., Haag R., "High-loading polyglycerol supported reagents for Mitsunobu- and acylation-reactions and other useful polyglycerol derivatives", *Mol. Diversity*, **9**, 305–316 (2005)

(f) Lan P., Porco J. A., South M. S., Parlow J. J., "The development of a chromatography-free Mitsunobu reaction: synthesis and applications of an anthracene-tagged phosphine reagent", *J. Comb. Chem.*, **5**, 660–669 (2003)

(g) Jackson T., Routledge A., "Synthesis and application of crown ether tagged triarylphosphines", *Tetrahedron Lett.*, **44**, 1305–1307 (2003)

(h) Dandapani S., Curran D. P., "Fluorous Mitsunobu reagents and reactions", *Tetrahedron*, **58**, 3855–3864 (2002)

(i) Dandapani S., Curran D. P., "Second generation fluorous DEAD reagents have expanded scope in the Mitsunobu reaction and retain convenient separation features", *J. Org. Chem.*, **69**, 8751–8757 (2004)

(j) Camp D., Jenkins I. D., "The Use of a phosphine containing a basic group in the Mitsunobu esterification reaction", *Aust. J. Chem.*, **41**, 1835–1839 (1988)

(k) Kiankarimi M., Lowe R., McCarthy J. R., Whitten J. P., "Diphenyl 2-pyridylphosphine and di-*tert*butyl azodicarboxylate: convenient reagents for the Mitsunobu reaction", *Tetrahedron Lett.*, **40**, 4497– 4500 (1999)

(l) Iranpoor N., Firouzabadi H., Khalili D., Motevalli S., "Easily prepared azopyridines as potent and recyclable reagents for facile esterification reactions. An efficient modified Mitsunobu reaction", *J. Org. Chem.*, **73**, 4882–4887 (2008)

(m) Lipshutz B. H., Chung D. W., Rich B., Corral R., "Simplification of the Mitsunobu reaction. Di*p*-chlorobenzyl azodicarboxylate: a new azodicarboxylate", *Org. Lett.*, **8**, 5069–5072 (2006)

(n) Yang J., Dai L., Wang X., Chen Y., "Di-*p*-nitrobenzyl azodicarboxylate (DNAD): an alternative azo-reagent for the Mitsunobu reaction", *Tetrahedron*, **67**, 1456–1462 (2011)

(o) Yang J., Dai L., Wang X. Z., Chen Y., "Dicyclopentyl azodicarboxylate (DCpAD): a new alternative azo-reagent for the Mitsunobu reaction", *Chin. Chem. Lett.*, **22**, 1047–1050 (2011)

(p) Hagiya K., Muramoto N., Misaki T., Sugimura T., "DMEAD: a new dialkyl azodicarboxylate for the Mitsunobu reaction", *Tetrahedron*, **65**, 6109–6114 (2009)

(q) Kiankarimi M., Lowe R., McCarthy J. R., Whitten J. P., "Diphenyl 2-pyridylphosphine and di-*tert*butylazodicarboxylate: convenient reagents for the Mitsunobu reaction", *Tetrahedron Lett.*, **40**, 4497– 4500 (1999)

(r) Dandapani S., Newsome J. J., Curran D. P., "Separation tagging with cyclodextrin-binding groups: Mitsunobu reactions with bis-(2-(1-adamantyl)ethyl)azodicarboxylate (BadEAD) and bis-(1-adamantylmethyl) azodicarboxylate (BadMAD)", *Tetrahedron Lett.*, **45**, 6653–6656 (2004)

(s) Lanning M. E., Fletcher S., "Azodicarbonyl dimorpholide (ADDM): an effective, versatile, and water-soluble Mitsunobu reagent", *Tetrahedron Lett.*, **54**, 4624–4628 (2013)

(t) O'Neil I. A., Thompson S., Murray C. L., Kalindjian S. B., "DPPE: a convenient replacement for triphynylphosphine in the staudinger and Mitsunobu reactions", *Tetrahedron Lett.*, **39**, 7787–7790

(1998)

(u) Grynkiewicz G., Jurcazk J., Zamojski A., "The synthesis of mixed carbonates from alcohols, dialkyl azodicarboxylate and tris(dimethylamino)-phosphine", *Tetrahedron*, **31**, 1411–1414 (1975)

(v) Muramoto N., Yoshino K., Misaki T., Sugimura T., "Mitsunobu reaction with 4-(diphenylphosphino)benzoic acid: a separation-friendly bifunctional reagent that serves as both a reductant and a pronucleophile", *Synthesis*, **45**, 931–935 (2013)

[48]

(a) Sakamoto I., Kaku H., Tsunoda T., "Preparation of (cyanomethylene)trimethyl-phosphorane as a new Mitsunobu-type reagent", *Chem. Pharm. Bull.*, **51**, 474–476 (2003)

(b) Sakamoto I., Nishii T., Ozaki F., Kaku H., Tanaka M., Tsunoda T., "Preparation of (cyanomethylene)tributylphosphorane: a new Mitsunobu-type reagent", *Chem. Pharm. Bull.*, **53**, 1508–1509 (2005)

(c) Tsunoda T., Yamamlya Y., Kawamura Y., Ito S., "Mitsunobu acylation of sterically congested secondary alcohols by N,N,N',N'-tetramethylazodicarboxamide-tributyiphosphine reagents", *Tetrahedron Lett.*, **36**, 2529–2530 (1995)

(d) Tsunoda T., Yamamiya Y., Ito S., "1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine-tributylphosphine, a new reagent system for mitsunobu reaction", *Tetrahedron Lett.*, **34**, 1639–1642 (1993)

(e) Tsunoda T., Nagaku M., Nagino C., Kawamura C., Ozaki F., Hioki H., Itô S., "Carbon-carbon bond formation with new Mitsunobu reagents", *Tetrahedron Lett.*, **36**, 2531–2534 (1995)

(f) Tsunoda T., Ozaki F., Itô S., "Novel reactivity of stabilized methylenetributylphosphorane: A new mitsunobu reagent", *Tetrahedron Lett.*, **35**, 5081–5082 (1994)

(g) Tsunoda T., Nagino C., Oguri M., Itô S., "Mitsunobu-type alkylation with active methine compounds", *Tetrahedron Lett.*, **37**, 2459–2462 (1996)

(h) Huang H., Kang J. Y., "Mitsunobu reaction using basic amines as pronucleophiles", *J. Org. Chem.* **82**, 6604–6614 (2017)

(i) Itô S., "Development of new synthetic reagents in Mitsunobu-type reaction", *Yakugaku Zasshi*, **121**, 567–583 (2001)

[49]

(a) Paladugu S., Mainkar P. S., Chandrasekhar S., "Synthesis of complete carbon framework of baulamycin A", *Tetrahedron Lett.*, **58**, 2784–2787 (2017)

(b) Kumar R. N., Meshram H. M., "An efficient and stereoselective synthesis of obolactone via modified Evans' Aldol protocol", *Tetrahedron*, **73**, 5547–5551 (2017)

[50]

Shigetomi K., Shoji K., Mitsuhashi S., Ubukata M., "The antibacterial properties of 6-tuliposide B. synthesis of 6-tuliposide B analogues and structure-activity relationship", *Phytochemistry*, **71**, 312–324 (2010)

[51]

Sai Y., Shigetomi K., Ubukata M., "Development of new acyloxy donor for Mitsunobu reaction", 日本農芸化学会大会 (2013)"

[52]

(a) Morita K., Suzuki Z., Hirose H., "A tertiary phosphine-catalyzed reaction of acrylic compounds with aldehydes", *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **41**, 2815 (1968)

(b) Bode M. L., Kaye P. T., "A kinetic and mechanistic study of the Baylis–Hillman reaction", *Tetrahedron Lett.*, **32**, 5611–5614 (1991)

(c) Ameer F., Drewes S. E., Freese S., Kaye P. T., "Rate enhancement effects in the DABCO catalysed synthesis of hydroxyalkenoate esters", *Synth. Commun.*, **18**, 495–500 (1988)

[53]

(a) Katsuki T., Sharpless K. B., "The first practical method for asymmetric epoxidation", *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 5974–5976 (1980)

(b) Hanson R. M., Sharpless K. B., "Procedure for the catalytic asymmetric epoxidation of allylic alcohols in the presence of molecular sieves", *J. Org. Chem.*, **51**, 1922–1925 (1986)

(c) Gao Y., Klunder J. M., Hanson R. M., Masamune H., Ko S. Y., Sharpless K. B., "Catalytic asymmetric epoxidation and kinetic resolution: modified procedures including *in situ* derivatization", *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 5765–5780 (1987)

[54]

Green T. W., Wuts P. G. M., Protecting groups in organic synthesis 3rd edition (1999)

[55]

Oriyama T., "精密合成における高効率ワンステップ保護基変換反応", *有機合成化学協会誌*, 54, 490–502 (1996)

[56]

Starks C. M., "Phase-transfer catalysis. I. Heterogeneous reactions involving anion transfer by quaternary ammonium and phosphonium salts", *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 195–199 (1971) [57]

(a) Bierstedt A., Roles J., Zhang J., Wang Y., Fröhlichb R., Metz P., "A symmetry-based approach to the heterobicyclic core of the zaragozic acids—model studies in the *C*₂-symmetric series", *Tetrahedron Lett.*, **44**, 7867–7870 (2003)

(b) Salimbeni A., Palearil F., Pornal D., Criscuoli M., Scolastico C., "Synthesis and renin inhibitory activity of novel angiotensinogen transition state analogues modified at the P₂-histidine position", *Eur. J. Med. Chem.*, **31**, 827–832 (1996)

(c) Reddy A. R., Wadavrao S. B., Yadav J. S., Narsaiah A. V., "An efficient enantioselective synthesis of natural gingerols, the active principles of ginger", *Helv. Chem. Acta.*, **98**, 1009–1017 (2015)

(d) Sabitha G., Sudhakar K., Srinivas C., Yadav J. S., "Stereoselective synthesis of a mevinic acid

analogue", Synthessis, 5, 705–708 (2007)

(e) Metaferia B. B., Chen L., Baker H. L., Huang X.-Y., Bewley C. A., "Synthetic macrolides that inhibit breast cancer cell migration in vitro", *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 2434–2435 (2007)

付録 スペクトルデータ集











吸光度 (AU)



吸光度 (AU)



吸光度 (AU)

ሳባマトタイプ : 固定波長クロマト, 210 nm Treatment for 6 h









Chart 1-19



吸光度 (AU)

吸光度 (AU)

Chart 1-20: 1H NMR (270 MHz, CD3OD)



Chart 1-21: ²H NMR (76.8 MHz, CH₃OH)



Chart 1-22: ¹H NMR (270 MHz, CD₃OD)



Chart 1-23: ²H NMR (76.8 MHz, CH₃OH)







<u>Chart 1-25</u>



<u>Chart 1-26: ¹H NMR (270 MHz, CD₃OD)</u>






Chart 1-28



<u>Chart 1-29: ¹H NMR (270 MHz, CD₃OD)</u>

Treatment with Et₃N







Chart 1-31



<u>Chart 1-32: ¹H NMR (270 MHz, CD₃OD)</u>

Treatment with $Pd(TPP)_4$







<u>Chart 1-34</u>



<u>Chart 1-35: ¹H NMR (270 MHz, CD₃OD)</u>



Treatment with $Pd(OAc)_2$

—1. 26

2.7669





Chart 1-37





<u>Chart 1-38 : ¹H NMR (270 MHz, CD₃OD)</u>





Chart 1-40: 1H NMR (270 MHz, CDCl3)



Chart 1-41: ¹³C NMR (67.5 MHz, CDCl₃)



Chart 1-42: ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)



Chart 2-01: 1H NMR (270 MHz, CDCl₃)



Chart 2-02 : ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)



Chart 2-03: ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)



Chart 2-04 : 1H NMR (270 MHz, CDCl₃)





Chart 2-06 : 1H NMR (270 MHz, CDCl₃)



Chart 2-07: 1H NMR (270 MHz, CDCl₃)



Chart 2-08 : 1H NMR (270 MHz, CDCl₃)



Chart 2-09: ¹³C NMR (67.5 MHz, CDCl₃)



Chart 2-10 : HR-FD-MS



Chart 2-11: ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)



Chart 2-12 : ¹³C NMR (67.5 MHz, CDCl₃)



Chart 2-13: ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)



Chart 2-14 : ¹³C NMR (67.5 MHz, CDCl₃)



Chart 2-15: ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)



Chart 2-16 : ¹³C NMR (67.5 MHz, CDCl₃)



Chart 2-17: HR-FD-MS





Chart 2-19 : 1H NMR (270 MHz, CDCl₃)



Chart 2-20: 1H NMR (270 MHz, CDCl₃)



Chart 2-21 : ¹³C NMR (67.5 MHz, CDCl₃)



Chart 2-22 : HR-FD-MS



Chart 2-23 : HPLC





Chart 2-25 : ¹³C NMR (67.5 MHz, CDCl₃)







Chart 2-27: HPLC

吸光度 (AU)





保持時間(min)

Chart 2-28: ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)



Chart 2-29 : ¹³C NMR (67.5 MHz, CDCl₃)



Chart 2-30 : HR-FD-MS



Chart 2-31 : HPLC



Chart 2-32: ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)



Chart 2-33 : ¹³C NMR (67.5 MHz, CDCl₃)



Chart 2-34 : HR-FD-MS







Chart 2-36: 1H NMR (270 MHz, CDCl3)



Chart 2-37 : ¹³C NMR (67.5 MHz, CDCl₃)



Chart 2-38 : HR-FD-MS



Chart 2-39 : HPLC



Chart 2-40: 1H NMR (270 MHz, CDCl₃)



Chart 2-41: ¹³C NMR (67.5 MHz, CDCl₃)







Chart 2-43: HPLC

吸光度 (NU)





Chart 2-44: ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)



Chart 2-45 : ¹³C NMR (67.5 MHz, CDCl₃)



Chart 2-46 : HR-FD-MS



Chart 2-47: ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)



Chart 2-48: ¹³C NMR (67.5 MHz, CDCl₃)


Chart 2-49: HR-FD-MS







Chart 2-51 : ¹³C NMR (67.5 MHz, CDCl₃)



Chart 2-52 : HR-FD-MS



Chart 2-53: ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)



Ó _10 _20

Chart 2-55 : HR-FD-MS



Chart 2-56: ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)



Chart 2-57 : ¹³C NMR (67.5 MHz, CDCl₃)



Chart 2-58 : HR-FD-MS





Chart 2-60: HPLC

クロマトタイプ: 固定波長クロマト, 210 nm





クロマトタイプ: 固定波長クロマト, 210 nm

Chart 2-62: HPLC

クロマトタイプ: 固定波長クロマト, 210 nm



吸光度 (AU)

吸光度 (AU)

吸光度 (AU)



クロマトタイプ: 固定波長クロマト, 210 nm

Chart 2-64: HPLC



吸光度 (AU)

吸光度 (AU)



Chart 2-66: HPLC



クロマトタイプ: 固定波長クロマト, 210 nm



Chart 2-68: HPLC



23305

19.39,

20

クロマトタイプ: 固定波長クロマト, 210 nm

吸光度 (AU)



Chart 2-70: HPLC



吸光度 (AU)



クロマトタイプ: 固定波長クロマト, 210 nm

Chart 2-72: HPLC

クロマトタイプ: 固定波長クロマト, 210 nm



吸光度 (AU)



クロマトタイプ: 固定波長クロマト, 210 nm

Chart 2-74: HPLC

クロマトタイプ: 固定波長クロマト, 210 nm



吸光度 (AU)



Chart 2-76: HPLC

吸光度 (AU)







クロマトタイプ: 固定波長クロマト, 210 nm

Chart 2-78: HPLC





吸光度 (AU)



Chart 2-80: HPLC



