平成 25 年度　学位論文

Pd 触媒を用いた位置選択的分子内ビアリールカップリング反応に関する研究

生命融合科学教育部(博士課程)

先端ナノ・バイオ科学専攻

氏　　名　　松木平　琢也

略号一覧表

Ac: acetyl

Bn: benzyl

^{n}Bu: n-butyl

DMA: *N*,*N*-dimethylacetamide

DMAP: *N*,*N*-dimethylaminopyridine

DMF: dimethylformamide

EDC: 1-**e**thyl-3-(3-**d**imethyl**a**minopropyl) **c**arbodiimide

Me: methyl

MOM: methoxymethyl

NMP：*N*-methyl-2-pyrrolidone

Pd: palladium

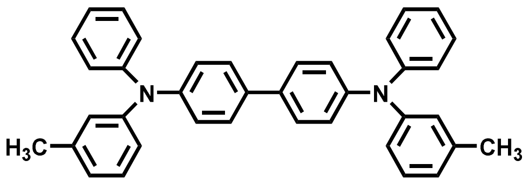
Tf: trifluoromethylsulfonyl

XPhos: 2-Dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl

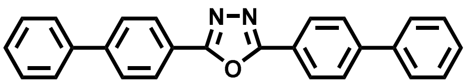
序論

現在、ビアリール骨格を有する化合物は自然界に数多く存在することが確認されている。

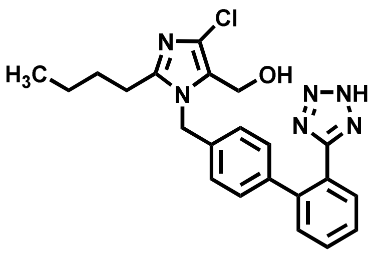
また、有機 EL などの機能性化合物としてビアリール骨格の拡張された共役構造が利用された化合物が研究され、医療分野では、特にビフェニル骨格を有する数多くの高血圧治療薬(アンジオテンシン II 受容体拮抗薬)が医薬品として使用されているなど、その有用性は多岐にわたっている。



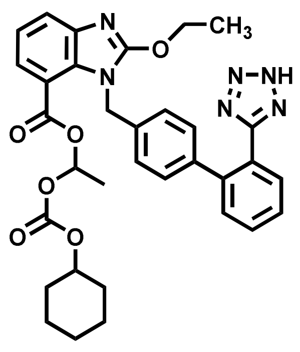
芳香族ジアミン誘導体 (TPD-1)



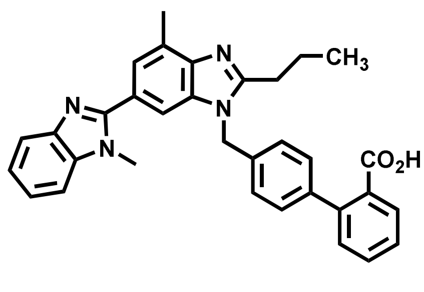
オキサジアゾール誘導体 (PBD)



ロサルタン



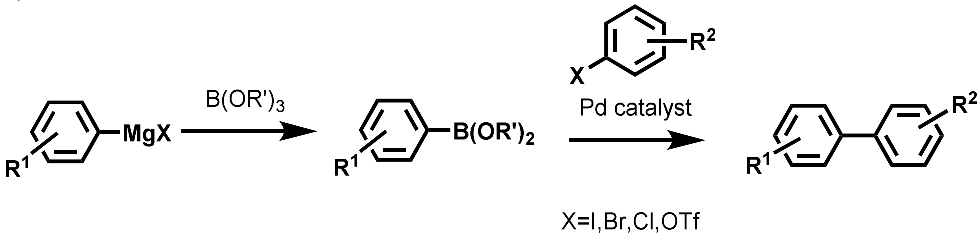
カンデサルタンシレキセチル



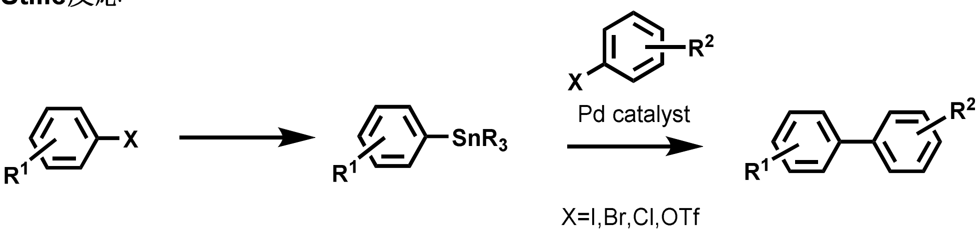
テルミサルタン

これらビアリール骨格構築に関して、従来のクロスカップリング反応では、あらかじめハロゲン等の脱離基と有機ホウ素や毒性のある有機スズなどの官能基を導入する必要があるため、工程数が多く必要であった。(**Scheme 1)**

鈴木・宮浦反応



Stille反応



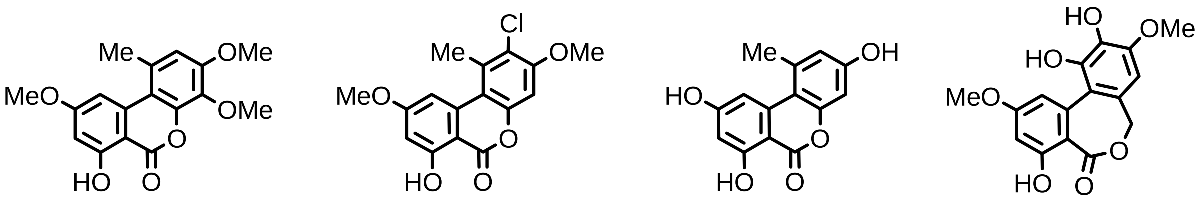
Scheme 1

また、副産物として使用済みの金属残渣の回収・廃棄が問題となっている。

近年、脱離基を必要とせず、有機化合物中に最も一般的に見られる C-H 結合の活性化を利用したクロスカップリング反応の研究が盛んに行われている。

C-H 活性化を利用した反応ではその副生成物が生じないことが最大の利点であるが、従来の官能基を有する酸化的付加反応とは異なり、芳香族環に複数存在する C-H 結合の中からどのように望みの結合を活性化するかという難題に直面することになる。

本研究では、当研究室がこれまでに行ってきた Pd 触媒を用いた分子内ビアリールカップリング反応により、様々な天然物[1][2]の閉環前駆体から 6*H*-dibenzo[*b*,*d*]pyran-6-one 骨格の構築[3][4][5]を行ってきた。



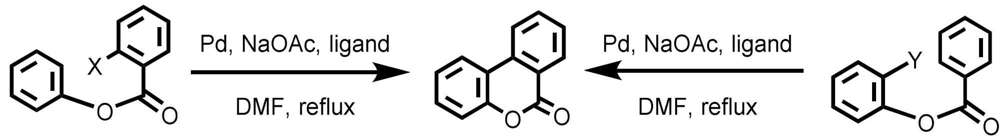
graphislactone H　**graphislactone G**　**alternariol**　**ulocladol**

また、C-H 活性点が複数存在する天然物閉環前駆体で生じる位置選択性を ligand や塩基等による影響から明らかにしてきたが、この現象をさらに検証することで、キレーション効果や立体反発を用いるアプローチから位置選択性を制御することを目的に本研究に着手した。

第一章 6*H*-dibenzo[*b*,*d*]pyran-6-one 骨格の構築

第一節 6*H*-dibenzo[*b*,*d*]pyran-6-one 骨格形成の脱離基効果

当研究室では、フェニルベンゾエート誘導体 (**1**, **3**, **4**, **6**) を基質とした分子内ビアリールカップリング反応について、脱離基の置換位置及び種類について検討を行ってきている。**(Table1, Scheme 2)**

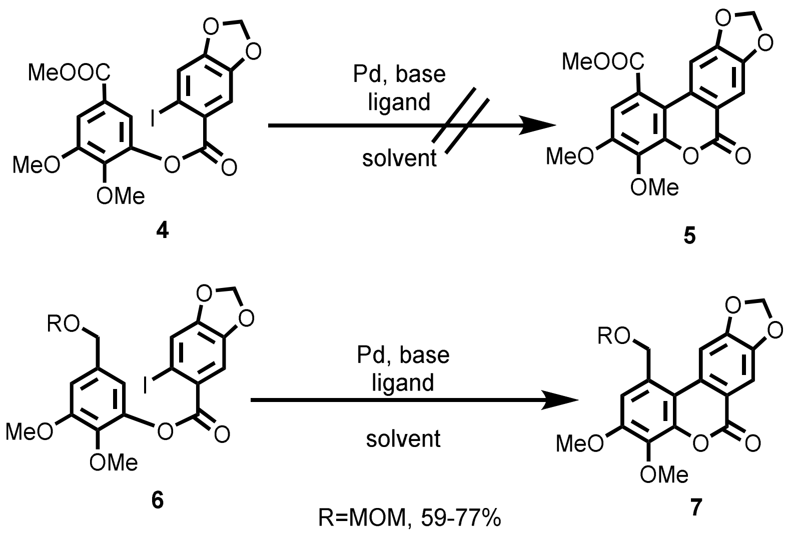


1　　　2　　　3

X	Pd [mol%]	NaOAc [mol%]	ligand [mol%]	yield (%)
Br	$Pd(OAc)_2$ [10]	240	PPh_3 [20]	61
Br	$Pd(OAc)_2$ [50]	240	PPh_3 [20]	15
I	$Pd(OAc)_2$ [10]	200	PPh_3 [20]	68
I	$Pd(OAc)_2$ [10]	200	―	84

Y	Pd [mol%]	NaOAc [mol%]	ligand [mol%]	yield (%)
Br	$Pd(OAc)_2$ [10]	240	PPh_3 [20]	―
I	$Pd(OAc)_2$ [10]	200	PPh_3 [20]	6

Table 1



R=MOM, 59-77%
R=TBS, 53-63%

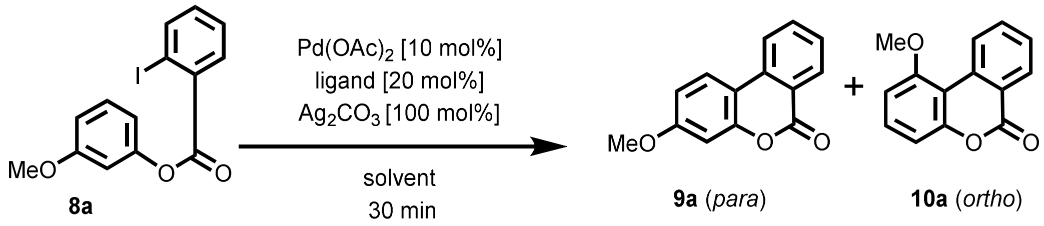
Scheme 2

これら脱離基の置換位置及び種類について行ってきた検討により、下記の知見を得ている。

1) フェニルベンゾエート誘導体の脱離基の置換位置は、フェノキシ部位よりもベンゾエート部位に導入した方が反応性は高い。
2) Pd 触媒の当量を増やしても収率が上がるとは限らない。
3) 脱離基としてヨード基が最も反応性が高く、添加剤の有無に関わらず、反応は進行する。
4) フェノキシ部位に電子求引性基を有する基質を用いると反応性が著しく低下する。

第二節　6*H*-dibenzo[*b*,*d*]pyran-6-one 骨格形成の溶媒及び反応温度効果

閉環前駆体 **8a** を基質として、様々な溶媒を用いて分子内ビアリールカップリング反応を行い、溶媒効果について検討を行ってきている。**(Table 2)**



entry	ligand	solvent	temp. (°C)	yield (%) **9a** + **10a**
1	-	$^nBu_3N$	165	57
2	$^nBu_3P$	$^nBu_3N$	165	64
3	-	DMA	reflux	92
4	$^nBu_3P$	DMA	reflux	81
5	-	NMP	165	76
6	$^nBu_3P$	NMP	165	94
7	-	$^nBu_2O$	reflux	-
8	$^nBu_3P$	$^nBu_2O$	reflux	85
9	-	*p*-xylene	reflux	-
10	$^nBu_3P$	*p*-xylene	reflux	90
11	DMA	*p*-xylene	reflux	-
12	NMP	*p*-xylene	reflux	-

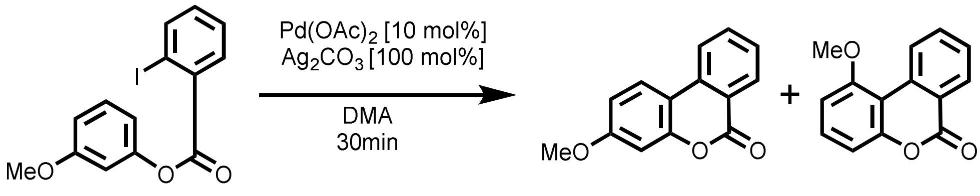
Table 2

溶媒効果の検討により、$^nBu_3N$、DMA あるいは NMP を溶媒として用いると、ligand の有無に関わらず、反応が進行しますが、$^nBu_2O$ あるいは *p*-xylene を溶媒として用いると、ligand を加える条件のみ反応が進行することがわかっている。

Pd 触媒を用いた分子内ビアリールカップリング反応を進行させるためには、Pd (II) を Pd (0) に還元する必要があるが、ホスフィンもしくはアミンが $Pd(OAc)_2$ を還元することは一般的に知られている。また、DMA を溶媒として用いた場合には、アミドの一部が加水分解し、アミンを生成することで $Pd(OAc)_2$ を還元しているものと推察している。

このことは、*p*-xylene 中に DMA や NMP を 20mol%添加しても、反応が進行しないことからも説明できる。

さらに、閉環前駆体 **8a** を基質とし、様々な反応温度で分子内ビアリールカップリング反応を行い、反応温度の効果について検討を行ってきている。**(Table 3)**



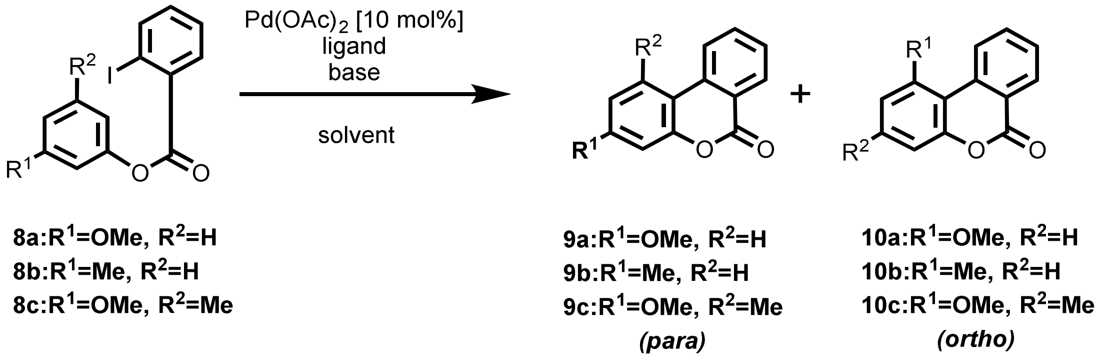
entry	temp. (°C)	yield (%)
1	reflux	92
2	140	95
3	120	75
4	100	27
5	80	-

Table 3

反応温度の検討により、反応温度と反応速度が関係していることがわかり、閉環前駆体 8**a** を基質とした分子内ビアリールカップリング反応を 30 分で完結させるためには、140℃以上の反応温度が必要であることを明らかにしている。

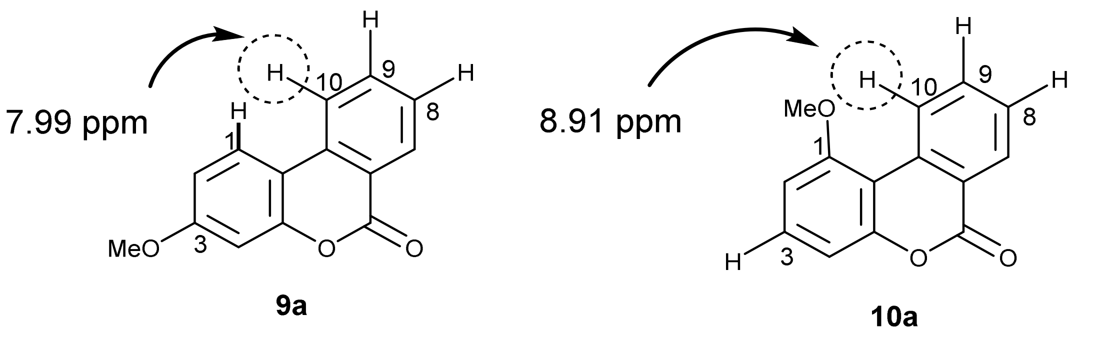
第三節　6*H*-dibenzo[*b,d*]pyran-6-one 骨格の同定

フェニルベンゾエート閉環前駆体 **8a—8c** を基質とした分子内ビアリールカップリング反応を行うことで、閉環体 **9a—9c** および **10a—10c** が得られることがわかっている。**(Scheme 3)**



Scheme 3

閉環前駆体 **8a** を基質とした分子内ビアリールカップリング反応を行って得られる 2 種の位置異性体 (**9a** および **10a**) について、 ^{1}H-NMR スペクトルデータに基づき、以下のように構造決定を行っている。



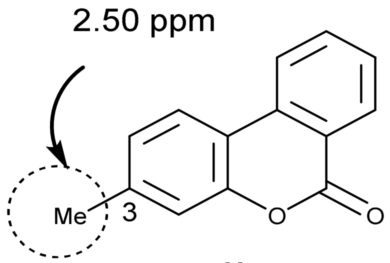
9a　　**10a**

^{1}H-NMR スペクトルデータにより、閉環体 **9a** の 8 位および 9 位プロトンは、オルト位プロトンとのカップリングがみられるのに対し、閉環体 **10a** はこれらのカップリングに加え、 3 位プロトンでもオルト位プロトンとのカップリングを確認している。

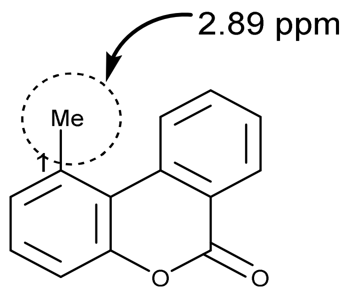
また、閉環体 **10a** の 10 位プロトンは、閉環体 **9a** の 10 位プロトンがみられる 7.99 ppm よりも、 1 位酸素原子による非遮蔽効果に起因する大きな低磁場シフトにより、8.91 ppm に確認している。

この ^{1}H-NMR スペクトルデータの結果より、パラ異性体とオルト異性体との生成比は芳香族プロトンの積分比を比較することで算出できることを明らかにしている。

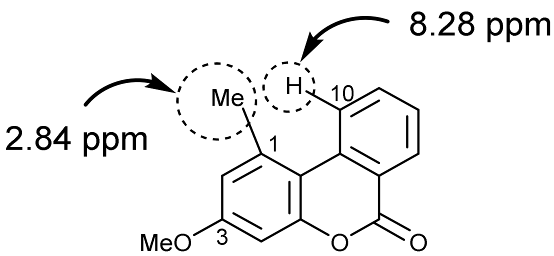
閉環前駆体 **8b** 及び **8c** を用いた分子内ビアリールカップリング反応で得られる閉環体に関しても、オルト異性体の 1 位及び 10 位プロトンが、酸素原子もしくは芳香環による非遮蔽効果を受けることで低磁場シフトすることを明らかにしている。



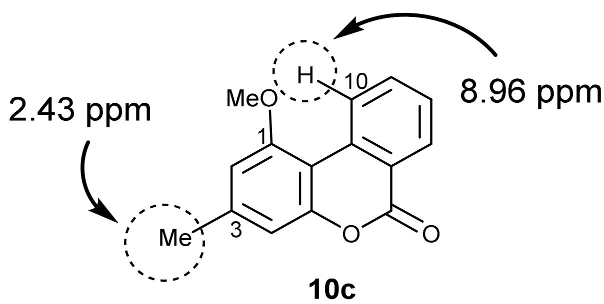
9b



10b



9c

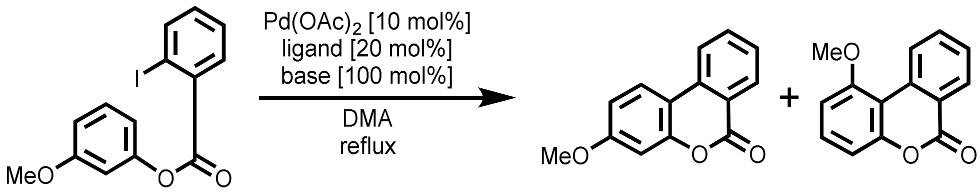


10c

第二章　6*H*-dibenzo[*b*,*d*]pyran-6-one 骨格を有する分子内ビアリールカップリング反応の位置選択性

第一節　メトキシ基及びメチル基の置換基効果

当研究室では、フェノキシ部位の 3 位にメトキシ基を有する閉環前駆体 **8a** を DMA 加熱還流下、触媒量の $Pd(OAc)_2$ を用いる分子内ビアリールカップリング反応において、塩基として K_2CO_3 を用いた場合に比べ、Ag_2CO_3 を用いた反応では ligand の有無によって、位置選択性が大きく異なることをこれまでに明らかにしている。**(Table 4)**



8a　**9a** (*para*)　**10a** (*ortho*)

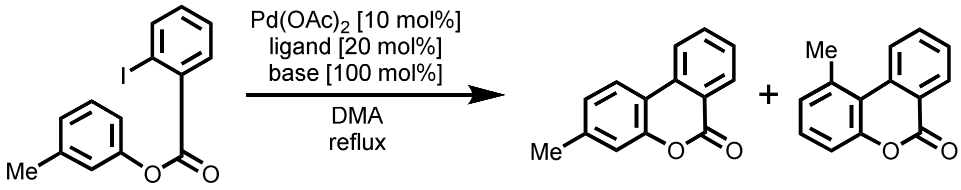
entry	ligand	base	yield (%) **9a + 10a**	ratio[a)] **9a : 10a**
1	P^nBu_3	K_2CO_3	73	1.4 : 1
2	P^nBu_3	Ag_2CO_3	81	0.5 : 1
3	none	K_2CO_3	93	2.0 : 1
4	none	Ag_2CO_3	92	4.5 : 1

a) Determined by ^{1}H-NMR analysis.

Table 4

この位置選択性の差異について、メトキシ基の代わりにメチル基を有する閉環前駆体 **8b** を用いた反応では、ligand 及び塩基に大きく依存する現象は認められていない。

このことから、閉環前駆体 **8a** を用いた分子内ビアリールカップリング反応の位置選択性は、メトキシ基に依存する現象であることを確認している。**(Table 5)**



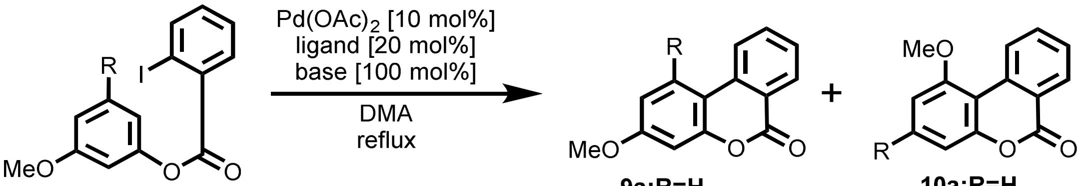
8b **9b** (*para*) **10b** (*ortho*)

entry	ligand	base	yield (%)	ratio[a)]
			9b + 10b	**9b : 10b**
1	P^nBu_3	K_2CO_3	66	0.9 : 1
2	P^nBu_3	Ag_2CO_3	94	1.0 : 1
3	none	K_2CO_3	93	1.0 : 1
4	none	Ag_2CO_3	86	1.4 : 1

a) Determined by ^{1}H-NMR analysis.

Table 5

また、フェノキシ部位の 3 位にメトキシ基、5 位にメチル基を有する多置換閉環前駆体 8c を 8a 同様に反応させ、位置選択性の結果を 8a の位置選択性と比較したところ、entry4 のみ選択性が低下することを確認している。**(Table 6)**



8a:R=H
8c:R=Me

9a:R=H
9c:R=Me (*para*)

10a:R=H
10c:R=Me (*ortho*)

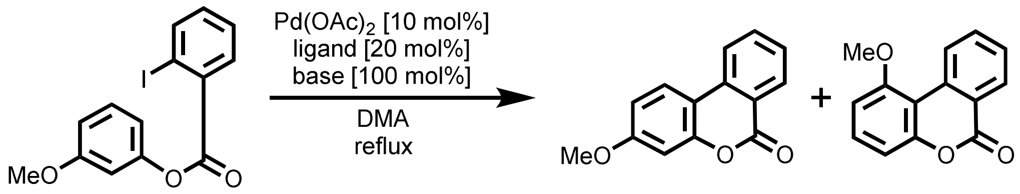
entry	ligand	base	yield (%)	ratio[a)]	
			9c + 10c	**9c : 10c**	**9a : 10a**
1	P^nBu_3	K_2CO_3	83	1.5 : 1	1.4 : 1
2	P^nBu_3	Ag_2CO_3	92	0.6 : 1	0.5 : 1
3	none	K_2CO_3	86	1.9 : 1	2.0 : 1
4	none	Ag_2CO_3	94	2.8 : 1	4.5 : 1

a) Determined by ^{1}H-NMR analysis.

Table 6

第二節　塩基による効果

これまでに、メトキシ基を有するフェニルベンゾエート閉環前駆体 **8a** を用い、種々の塩基が分子内ビアリールカップリング反応の位置選択性に与える影響を確認してきている。（**Table 7**）



8a　**9a** (*para*)　**10a** (*ortho*)

ligand : P^nBu_3 entry	base	yield (%) 9a + 10a	ratio[a)] 9a : 10a	ligand : none entry	base	yield (%) 9a + 10a	ratio[a)] 9a : 10a
1	K_2CO_3	73	1.4 : 1	7	K_2CO_3	93	2.0 : 1
2	Na_2CO_3	76	1.5 : 1	8	Na_2CO_3	92	1.8 : 1
3	NaOAc	87	1.6 : 1	9	NaOAc	92	1.8 : 1
4	Ag_2CO_3	81	0.5 : 1	10	Ag_2CO_3	92	4.5 : 1
5	AgOAc	63	0.6 : 1	11	AgOAc	61	4.3 : 1
6	CuOAc	60	0.6 : 1	12	CuOAc	53	4.5 : 1

a) Determined by ^{1}H-NMR analysis.

Table 7

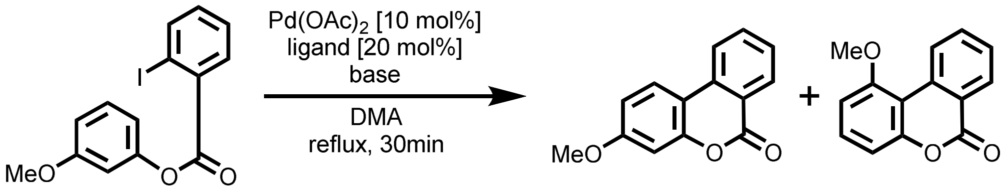
Entry 1 ~ 6 は、触媒量の $Pd(OAc)_2$、ligand として P^nBu_3、溶媒として DMA を用い、加熱還流下で反応を行った結果である。

Entry 1 ~ 3 では K^+ 及び Na^+ のようなハードなカチオン種である塩基を用いた反応では、ハードな塩基の同士の違いによる位置選択性への大きな影響はみられていない。同様に Entry 4 ~ 6 のソフトなカチオン種である塩基を用いた場合でも、ソフト塩基の同士の違いによる大きな影響はみられていない。

しかし、Entry 1 ~ 3 のハードな塩基と Entry 4 ~ 6 のソフトな塩基との比較では、位置選択性に大きな影響を及びしていることが明らかになっている。

また、ligand を用いない Entry 7 ~ 12 では ligand を用いた条件と同様に塩基のハード性もしくはソフト性の性質による影響が確認され、驚くべきことにソフトな塩基の場合は ligand の有無により、まったく逆の選択性を生じさせることが明らかになっている。

さらに、塩基の当量が位置選択性に与える影響も確認しており、塩基の当量では反応速度に影響を及ぼすが、位置選択性に大きな影響を与える要因ではないことを確認しており、その反応率は位置選択性には影響を及ぼさないことも明らかにしている。(**Table 8**)



8a **9a** (*para*) **10a** (*ortho*)

ligand : P^nBu_3

entry	base	mol%	yield (%) **9a + 10a**	ratio[a)] **9a : 10a**
1	K_2CO_3	25	43	1.0 : 1
2	K_2CO_3	50	76	1.5 : 1
3	K_2CO_3	100	73	1.4 : 1
4	K_2CO_3	200	74	1.1 : 1
5	Ag_2CO_3	25	45	0.6 : 1
6	Ag_2CO_3	50	93	0.5 : 1
7	Ag_2CO_3	100	81	0.5 : 1
8	Ag_2CO_3	200	92	0.6 : 1

ligand : none

entry	base	mol%	yield (%) **9a + 10a**	ratio[a)] **9a : 10a**
1	K_2CO_3	25	44	1.8 : 1
2	K_2CO_3	50	89	1.8 : 1
3	K_2CO_3	100	93	2.0 : 1
4	K_2CO_3	200	92	1.9 : 1
5	Ag_2CO_3	25	44	4.2 : 1
6	Ag_2CO_3	50	87	4.1 : 1
7	Ag_2CO_3	100	92	4.5 : 1
8	Ag_2CO_3	200	94	4.2 : 1

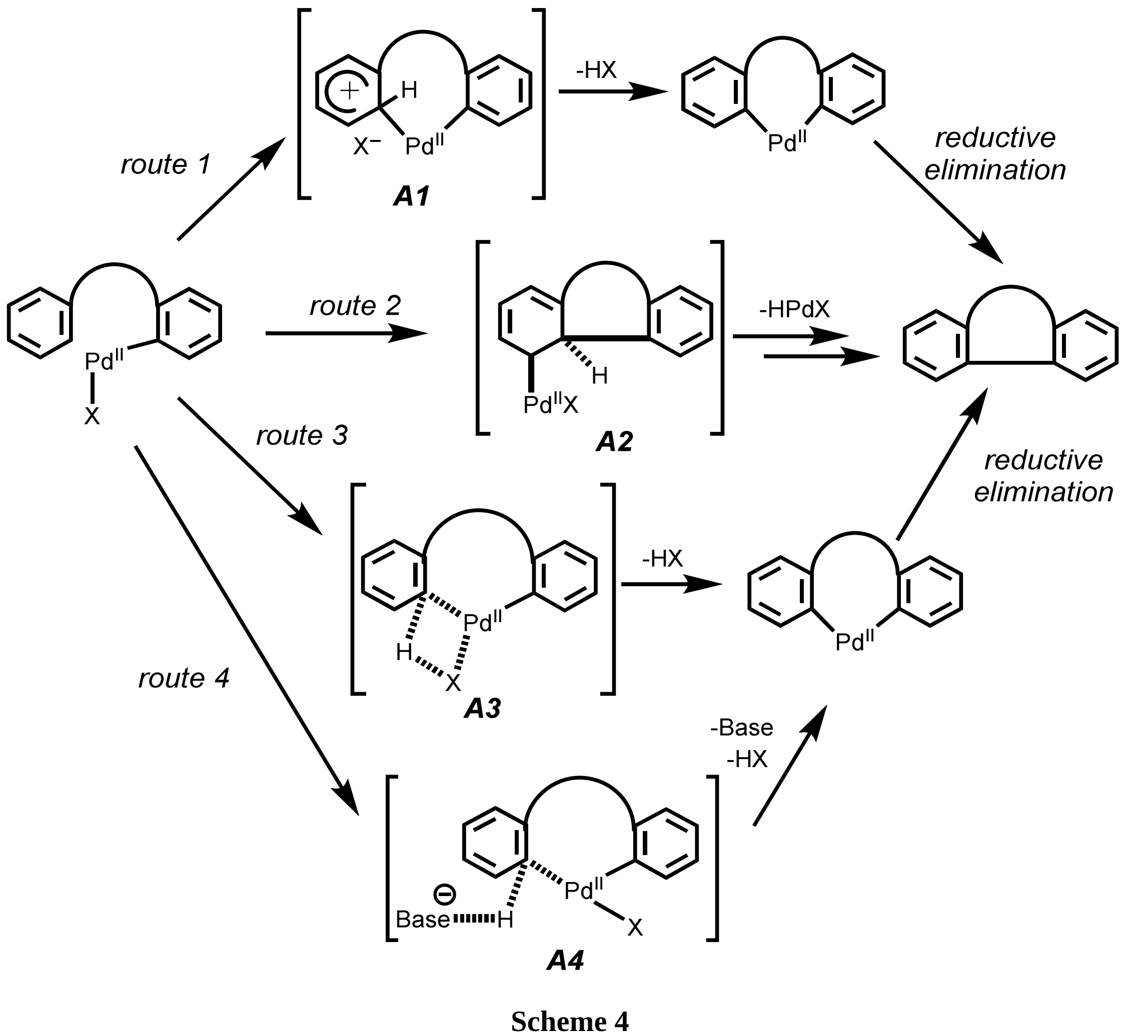
a) Determined by ^{1}H-NMR analysis.

Table 8

第三節　分子内ビアリールカップリング反応機構に関する考察

これまで検証結果をもとに分子内ビアリールカップリング反応は、C-H 活性による分子間アシスト機構 により進行するものと考えている。

Buchwald や Echavarren らの説を参考にすると、Pd 触媒を用いた分子内ビアリールカップリング反応の機構として、4 つのルートが考えられる。**(Scheme 4)**



Scheme 4

・route 1 では、芳香族求電子置換反応の機構(S_EAr)を経る遷移状態 A1 を経由した後、還元的脱離が起こり、閉環体が生成する。

・route 2 では、 Heck 反応の機構を経る遷移状態 A2 を経由した後、 β-ヒドリド脱離を経て閉環体が生成する。

・route 3 では、Pd (II) がベンゼン環上の C-H 結合を分子内で活性化し、遷移状態 A3 を経由した後、Pd (II) の還元的脱離を伴い閉環体が生成する。

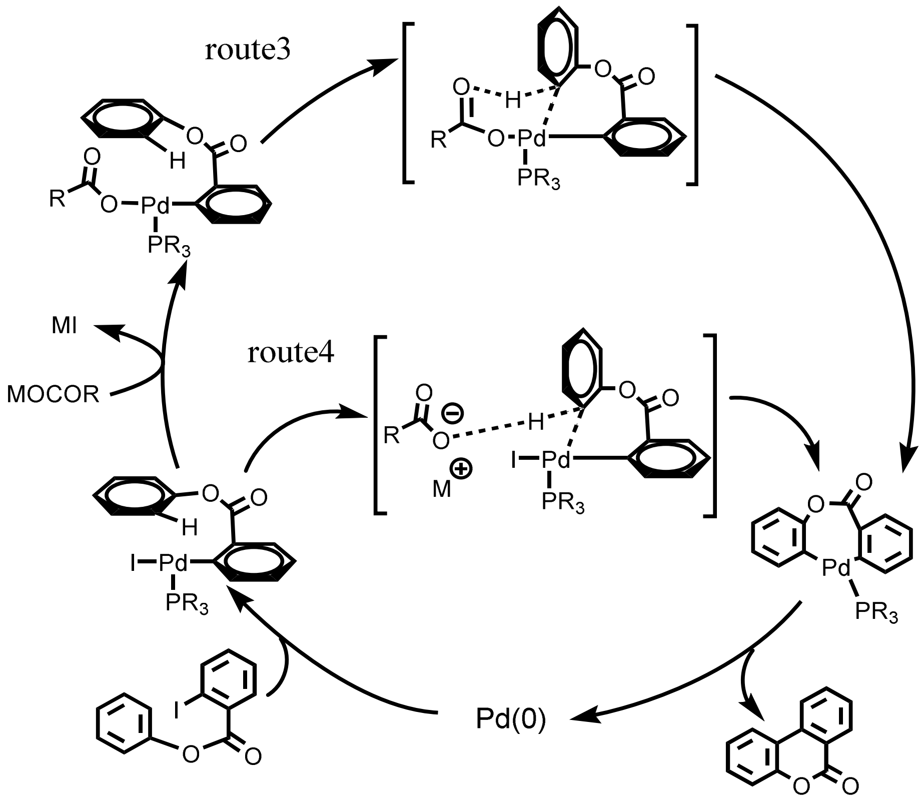
・route 4 では、Pd (II) がベンゼン環上の C-H 結合が系中に存在する塩基により活性化し、遷移状態 A4 を経由した後、Pd (II) の還元的脱離を伴い閉環体が生成する。

これら機構に対し、反応機構を以下のように推論している。

route 1 で反応が進行するならば、置換基により反応速度に違いが生じ、塩基による影響が生じないと推測されますが、塩基による有意な差が見られていることから、route 1 の可能性は低いと考えられる。また、route 2 で反応が進行するならば、Pd の脱離は *trans* 脱離する機構を考えなければならず、この反応機構が進むにはやや困難があると考えている。

route 3 及び route 4 は、遷移状態において C-H 結合が切断されながら C-Pd 結合が形成される反応機構です。route 3 と route 4 の違いは、Pd に配位しているハロゲン (X) もしくはハロゲンと交換された塩基が芳香環上のプロトンに作用するか、それとも反応系中に存在する塩基が芳香環上のプロトンに分子間で作用するかとの違いがある。

(Scheme 5)



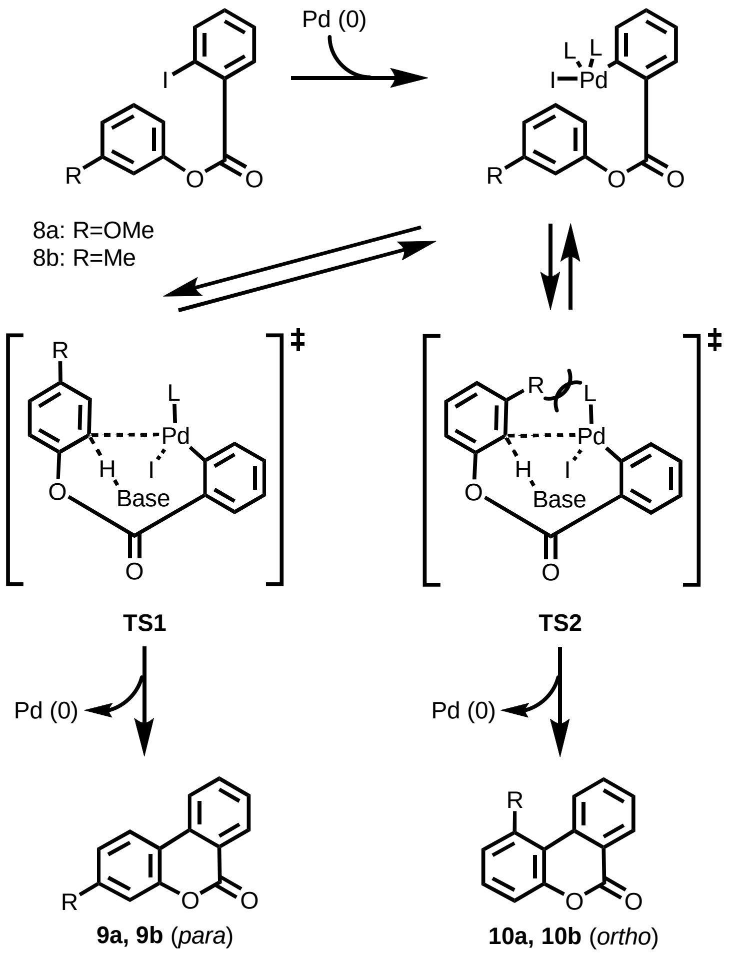
Scheme 5

分子内アシスト機構 (route 3) [6]では、中間体が生成する際、塩基由来の金属イオン M^+ は MI となり、反応は金属イオンが関与しない遷移状態を通って進行する。しかし、これまで金属イオンが反応の位置選択性に影響を及ぼすことが明らかになっていることからも金属イオンが関与しない遷移状態を通って反応が進行するという分子内アシスト機構には、矛盾が生じる。

従って、反応は金属イオンが関与する遷移状態を通って進行する分子間アシスト機構 (route 4)により進行するものと考えている。

第四節　位置選択性に関する考察

前節の結果及び考察より、閉環前駆体 8a 及び 8b を用いた分子内ビアリールカップリング反応の位置選択性に関して考察している。**(Scheme 6)**



Scheme 6

閉環前駆体 **8a** の Pd(0) の酸化的付加体は、遷移状態 **TS1** もしくは **TS2** を経由して反応が進行すると考えている。この 2 通りの反応を経るには、メトキシ基と Pd に配位した ligand との立体反発を避ける遷移状態 TS1 を経由する反応と、Pd にメトキシ基酸素の lone pair が配位する遷移状態 TS2 を経由する反応とに分かれますが、この 2 つのキレーション効果と立体反発が位置選択性に影響を及ぼしていると考えている。

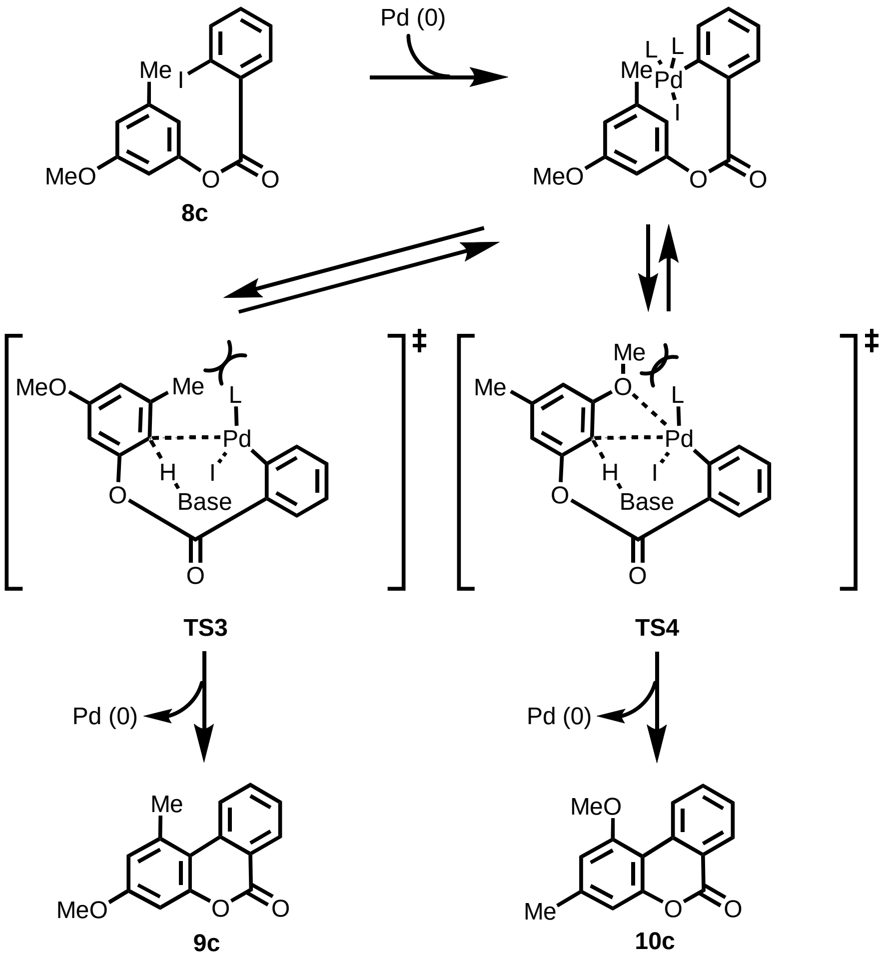
ligand を用いて、ハードな塩基を使用した場合では、位置選択性に大きな差は生じなかったが、ligand を用いて、ソフトな塩基を用いた場合では、ソフトなカチオン種がソフトなヨウ素原子に配位することにより、Pd 上の電子密度が低下することで、メトキ

シ基酸素原子が電子密度が低下した Pd に配位しやすくなり、遷移状態 **TS2** を経由する反応へ位置選択性が偏ったと考えられる。

そのため、ligand を用いて、ソフトな塩基を用いた場合では、オルト閉環体 **10a** の生成比が増加している一方、ligand を用いない場合では、溶媒である DMA が Pd に配位し、[7) 8)] 遷移状態 **TS2** において、メトキシ基酸素の lone pair と溶媒である DMA との間に静電反発が生じ、遷移状態 **TS2** を経由する反応が起こりにくくなると考えている。

このことから、ligand を用いない場合は、パラ閉環体 **9a** の選択性が向上したと考えている。

さらに、多置換フェニルベンゾエート誘導体 **8c** についても以下のように考察している。(**Scheme 7)**



Scheme 7

閉環前駆体 **8c** の Pd(0) の酸化的付加体は、遷移状態 **TS3** 及び **TS4** を経由して反応が進行する。フェノキシ部位のメトキシ基の効果により、閉環前駆体 **8a** と同様な位置選択性を示すことがわかっている、メチル基の立体反発の影響により、entry4 で選択性が低下したと考えている。

このメチル基による立体反発は閉環前駆体 **8b** を用いた分子内ビアリールカップリング反応を行った Table5 entry4 においも、若干パラ選択性を示していることからも、ligand を用いずソフトな塩基を用いた場合には、その他の条件と比較して、置換基との立体反発が遷移状態へ影響しやすいことが考えられる。

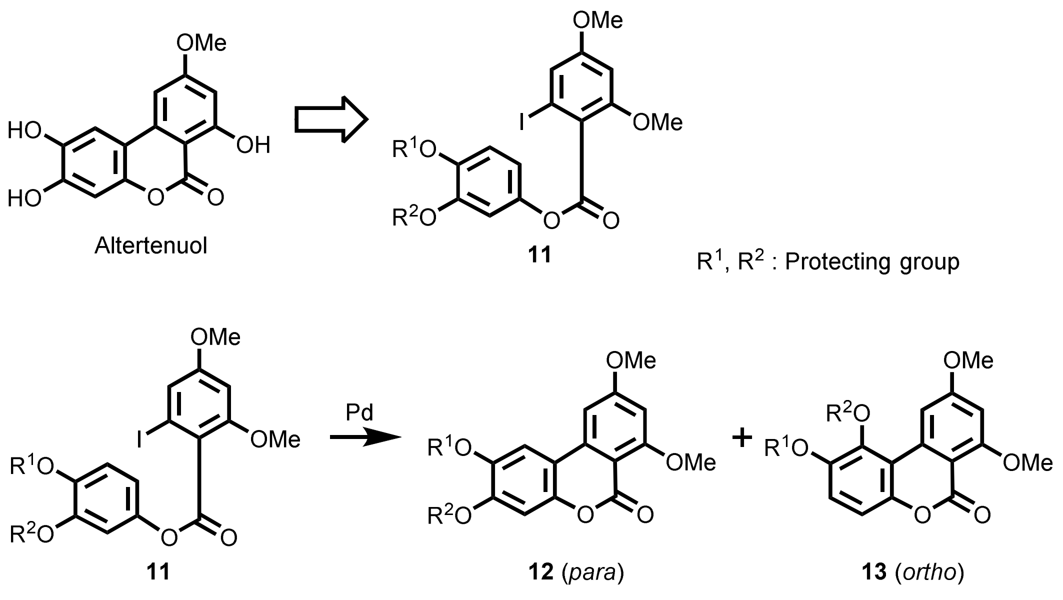
第三章　Altertenuol 閉環前駆体の位置選択性

第一節　Altertenuol の合成

Altertenuol は不完全糸状菌また植物病原菌である *Alternaria tenuis* から単離、構造決定された 6*H*-dibenzo[*b*,*d*]pyran-6-one 骨格を有するフェノール性の化合物である。[9,10] これまで、*Alternaria* 属から単離された誘導体については、植物毒性や抗菌活性などが報告されている。

Altertenuol は 6*H*-dibenzo[*b*,*d*]pyran-6-one 骨格のフェノキシ部位の 3,4 位にアルコキシ基を有する化合物であり、この骨格を利用し、キレーション効果や立体反発が位置選択性に与える影響を検討した。

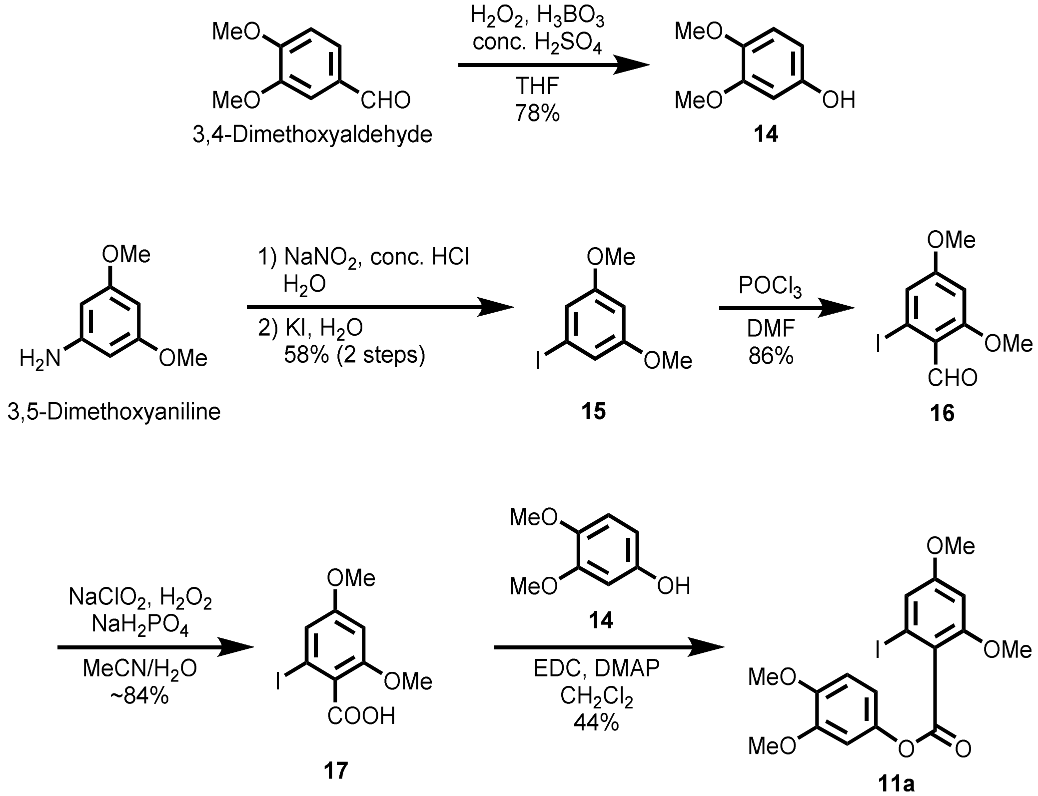
Altertenuol の合成戦略を計画する際、分子内ビアリールカップリング反応では、水酸基を保護する必要があり、メチル基、ベンジル基、メチレンジオキシ基を用いて、位置選択性への影響を検証した。**(Scheme 8)**



Scheme 8

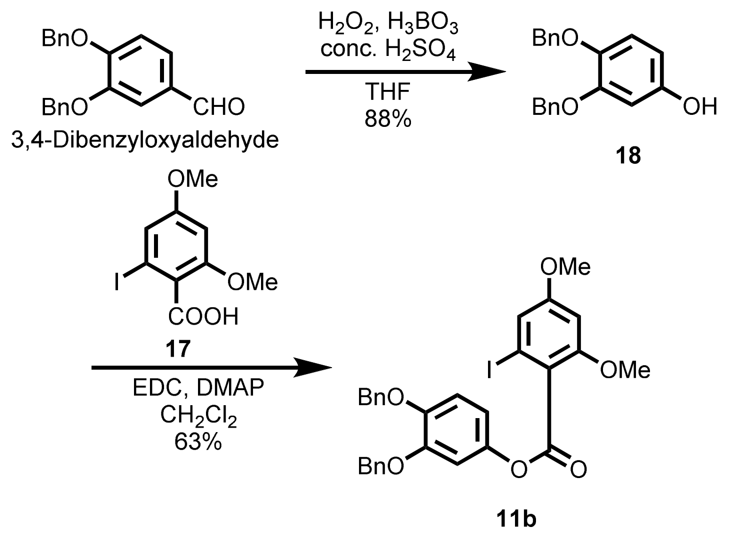
水酸基をメトキシ基で保護したジメトキシ閉環前駆体 **11a** は 3,4-dimethoxyaldehyde を出発原料とし、Dakin 酸化を行うことにより得たフェノール体 14[11]と、別に 3,5-dimethoxyaniline を出発原料とし、ジアゾ化及び Sandmeyer 反応を行い、ヨウ素体 **15** を合成し、Vilsmeiyer 反応によりホルミル基を導入したアルデヒド体 **16** を経由し、Pinnick 酸化を行うことにより得られたカルボン酸体 **17** [12,13]とを縮合反応を行うこと

で得ている。(**Scheme 9**)



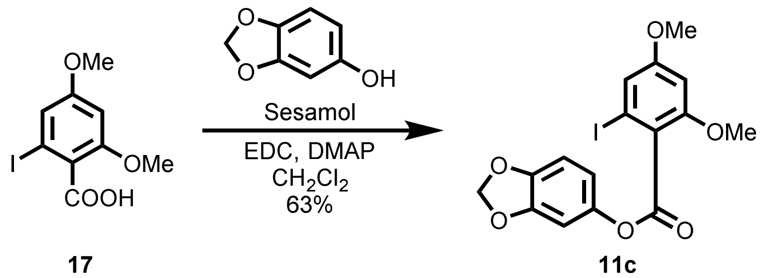
Scheme 9

別に水酸基をベンジル保護したジベンジル閉環前駆体 **11b** は 3,4-dibenzyloxyaldehyde を出発原料とし、Dakin 酸化を行うことにより得たフェノール体 **18** とカルボン酸体 **17** とを縮合剤を用いてエステル化することで得ている。(**Scheme 10**)



Scheme 10

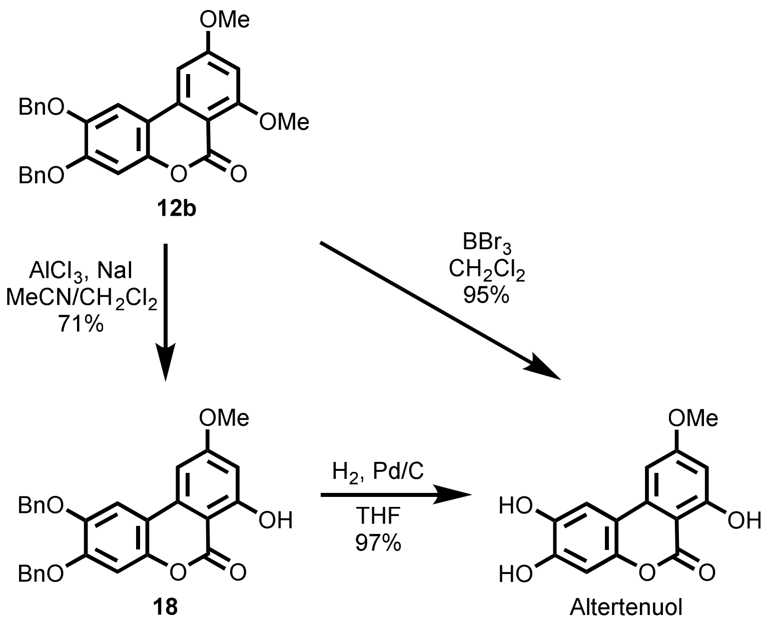
さらに、水酸基をメチレン架橋したメチレンジオキシ閉環前駆体 **11c** は、カルボン酸体 **17** と sesamol を縮合することで得ている。（**Scheme 11**）



Scheme 11

目的物である Altertenuol は、ジベンジル閉環前駆体 **11b** を用いた分子内ビアリールカップリング反応を行い、閉環体 **12b** を得ます。その後、三塩化アルミニウム及びヨウ化ナトリウムを用いて、選択的脱メチル化を行い、得られた閉環体 **18** を接触水素化することで得ている。

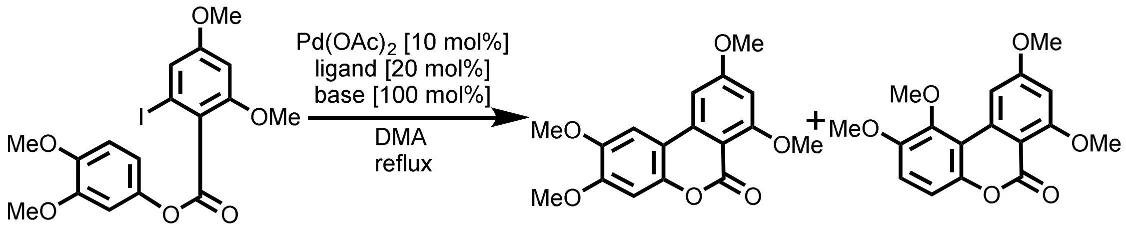
また、閉環体 **12b** に三臭化ホウ素を用いることで、脱ベンジル化及び選択的脱メチル化が進行し、Altertenuol を得ており、融点及び ^{1}H-NMR スペクトルのデータが文献値[9) 14)]と一致していることを確認している。



Scheme 12

第二節　保護基、**ligand** 及び塩基の位置選択性への影響

前節で合成したフェノキシ部位にジメトキシ基を有するフェニルベンゾエート閉環前駆体 **11a** を基質として、分子内ビアリールカップリング反応を行い、4 位メトキシ基が位置選択性にどのような影響を与えるか検討を行った。（**Table 9**）



11a　**12a** (*para*)　**13a** (*ortho*)

entry	ligand	base	yield (%) **12a** + **13a**	ratio[a] **12a** : **13a**
1	PPh_3	K_2CO_3	81	2.5 : 1
2	PPh_3	NaOAc	81	3.4 : 1
3	PPh_3	Ag_2CO_3	92	1.4 : 1
4	none	K_2CO_3	84	4.4 : 1
5	none	NaOAc	76	5.3 : 1
6	none	Ag_2CO_3	89	8.8 : 1

a) Determined by ^{1}H-NMR analysis.

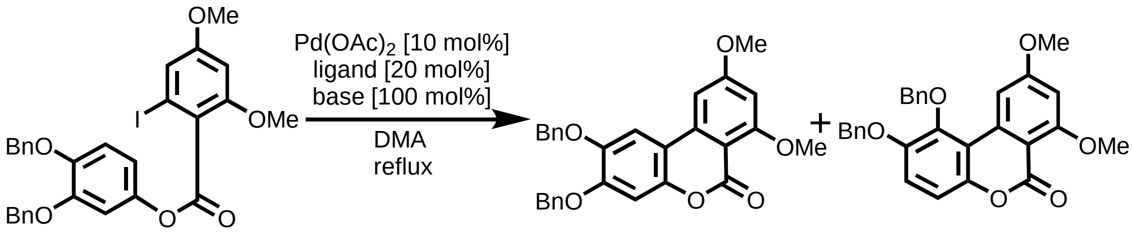
Table 9

反応は触媒量の $Pd(OAc)_2$、溶媒として DMA を用いて、加熱還流下で行った。

Entry 1, 2 では ligand として PPh_3、塩基としてハードな K_2CO_3, NaOAc を用いて反応を行ったところ、**12a** の生成比が増加しました。Entry 3 では塩基をソフトな Ag_2CO_3 に代え反応を行ったところ、ハード塩基よりもオルト選択性が増加することがわかった。

Entry 4, 5 では ligand を用いず、塩基としてハードな K_2CO_3, NaOAc を用いて反応を行ったところ、**12a** が選択的に得られることがわかった。Entry 6 では塩基を ソフトな Ag_2CO_3 に代え反応を行ったところ、さらにパラ選択性が向上することがわかった。

フェノキシ部位にジベンジルオキシ基を有するフェニルベンゾエート誘導体 **11b** を基質として、分子内ビアリールカップリング反応の位置選択性の検討を行った。（**Table 10**）



11b **12b** (*para*) **13b** (*ortho*)

entry	ligand	base	yield (%) **12b** + **13b**	ratio[a)] **12b** : **13b**
1	XPhos	K_2CO_3	79	3.6 : 1
2	PPh_3	K_2CO_3	89	1.7 : 1
3	PPh_3	NaOAc	87	1.5 : 1
4	PPh_3	Ag_2CO_3	99	0.7 : 1
5	P^nBu_3	K_2CO_3	81	1.2 : 1
6	none	K_2CO_3	77	4.5 : 1
7	none	NaOAc	70	3.2 : 1
8	none	Ag_2CO_3	80	7.9 : 1

a) Determined by ^{1}H-NMR analysis.

Table 10

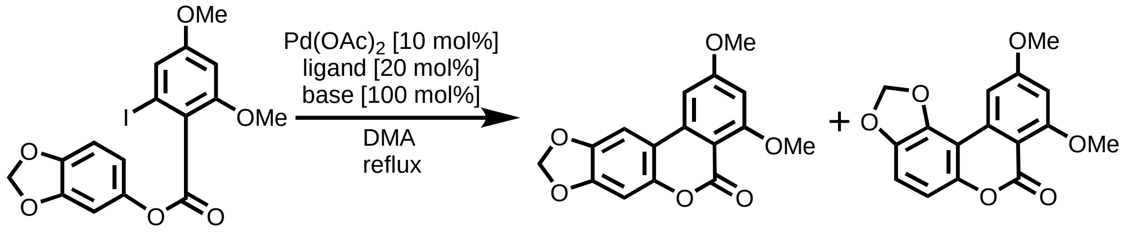
反応は閉環前駆体 **11a** と同じ条件で行い、ligand の影響を確認するため、entry 1 では ligand として XPhos を用いた。

ligand として XPhos を使用した影響により ligand に PPh_3 を用いた entry2 よりもパラ選択性が向上することがわかった。

entry 3,4,5 ではこれまでと同様に塩基の性質による選択性があることがわかり、ligand に P^nBu_3 を使用している entry5 と ligand に PPh_3 を用いた entry2 さらには、ligand として XPhos を使用した entry1 を比較した結果、ligand の円錐角によるものと考えられる効果が確認できた。

また、entry 6,7,8 ではこれまでと同様に ligand と塩基による選択性の傾向が確認できた。

さらに、フェノキシ部位にメチレンジオキシ基を有するフェニルベンゾエート閉環前駆体 **11c** を基質として、分子内ビアリールカップリング反応を検討することで、酸素 lone pair が位置選択性に与える影響を検討した。**(Table 11)**



11c **12c** (*para*) **13c** (*ortho*)

entry	ligand	base	yield (%) **12c** + **13c**	ratio[a] **12c** : **13c**
1	XPhos	K_2CO_3	89	0.3 : 1
2	PPh_3	K_2CO_3	81	0.2 : 1
3	PPh_3	NaOAc	92	0.3 : 1
4	PPh_3	Ag_2CO_3	77	0.2 : 1
5	P^nBu_3	K_2CO_3	77	0.2 : 1
6	none	K_2CO_3	96	0.5 : 1
7	none	NaOAc	76	0.4 : 1
8	none	Ag_2CO_3	79	1.8 : 1

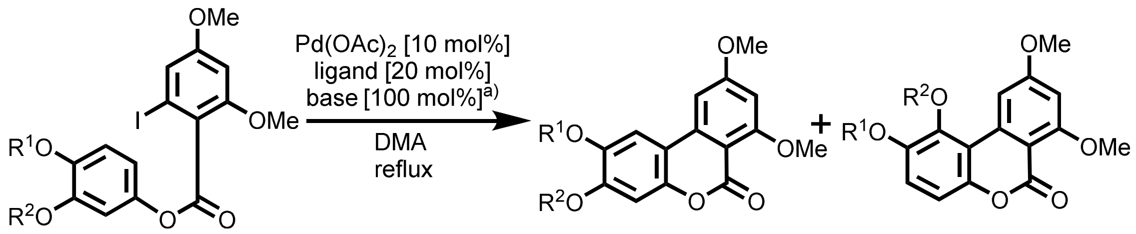
a) Determined by ^{1}H-NMR analysis.

Table 11

反応条件を閉環前駆体 **11b** と同様に行ったところ、驚くべきことに、閉環前駆体 **11a** や閉環前駆体 **11b** の位置選択性の結果と比較すると、すべての条件においてパラ選択性が強くなっており、フレキシブルなメトキシ基やベンジル基よりもメチレンジオキシ基により固定された酸素 lone pair が位置選択性に大きな影響を与えたと思われる位置選択性が認められた。

これまで説明してきましたフェニルベンゾエート閉環前駆体 **(11a, 11b, 11c)** を基質とした分子内ビアリールカップリング反応の位置選択性を以下にまとめる。

(**Table 12**)



11a : $R^1 = R^2 = Me$
11b : $R^1 = R^2 = Bn$
11c : $R^1 + R^2 = -CH_2-$

12a : $R^1 = R^2 = Me$
12b : $R^1 = R^2 = Bn$
12c : $R^1 + R^2 = -CH_2-$
(*para*)

13a : $R^1 = R^2 = Me$
13b : $R^1 = R^2 = Bn$
13c : $R^1 + R^2 = -CH_2-$
(*ortho*)

entry	substrate	ligand	yield (%) **12 + 13**	ratio[b)] **12 : 13**
1	**11a**	PPh_3	92	1.4 : 1
2	**11a**	none	89	8.8 : 1
3	**11b**	PPh_3	99	0.7 : 1
4	**11b**	none	80	7.9 : 1
5	**11c**	PPh_3	77	0.2 : 1
6	**11c**	none	79	1.8 : 1
7	**11a**	PPh_3	81	2.5 : 1
8	**11a**	none	84	4.4 : 1
9	**11b**	XPhos	79	3.6 : 1
10	**11b**	PPh_3	89	1.7 : 1
11	**11b**	P^nBu_3	81	1.2 : 1
12	**11b**	none	77	4.5 : 1
13	**11c**	XPhos	89	0.3 : 1
14	**11c**	PPh_3	81	0.2 : 1
15	**11c**	P^nBu_3	77	0.2 : 1
16	**11c**	none	96	0.5 : 1

a) Ag_2CO_3 was used as a base in entry 1 ~ 6.
K_2CO_3 was used as a base in entry 7 ~ 16.
b) Determined by ^{1}H-NMR analysis.

Table 12

1) 閉環前駆体 11c と閉環前駆体 11a 及び 11b とでは、明らかに位置選択性の比率が異なっている。

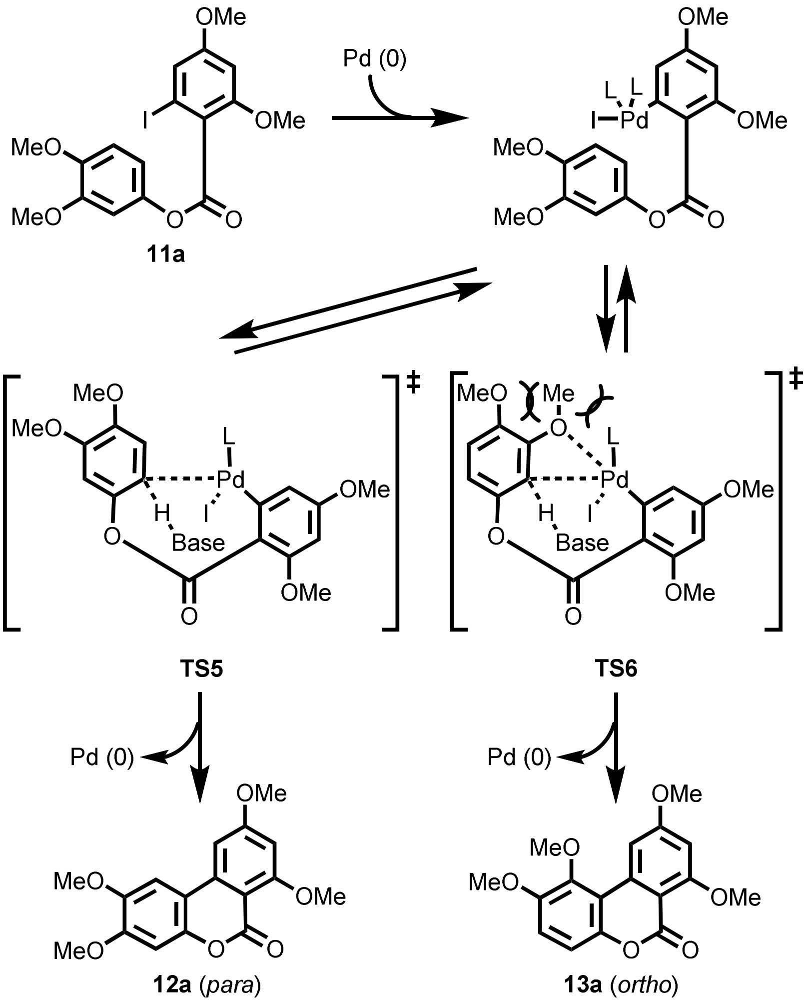
2) 閉環前駆体 11a に関して、4 位メトキシ基の効果を検証するため、ベンゾエート部位のジメトキシ基が位置選択性に影響を及ぼさないと考えられる閉環前駆体 8a と比較した結果、閉環前駆体 11a の方が、明らかにパラ選択性の向上が確認できる。

3) 閉環前駆体 11b 及び 11c に関して､ligand として円錐角が大きい Xphos を用いても、ligand を用いない条件の方が、パラ選択性が高く、立体障害以外の影響が示唆される。

4) これまで同様、ligannd とソフトな塩基の組み合わせがオルト選択性が最も高く、ligannd を用いず、ソフトな塩基を用いた場合にパラ選択性が最も高い。

第三節　遷移状態からみる位置選択性の考察

第二節で得られた結果より、保護基、ligand 及び塩基が遷移状態に与えた影響を考察する。

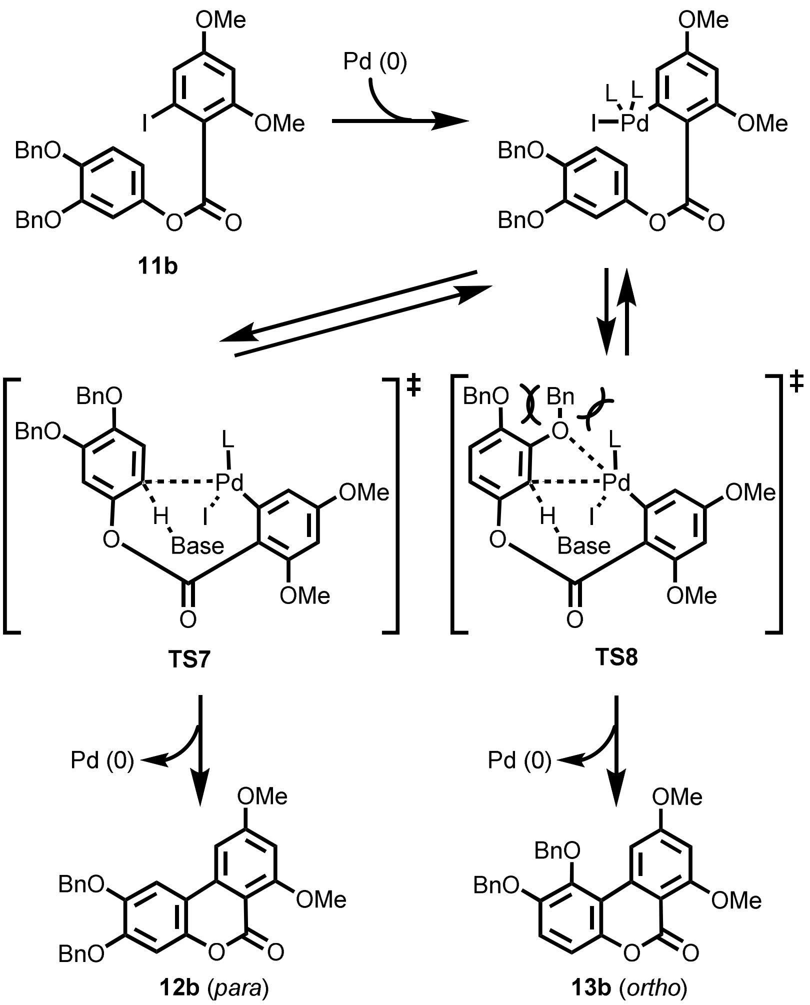


Scheme 13

閉環前駆体 **11a** の Pd(0) の酸化的付加体は、遷移状態 **TS5** 及び **TS6** を経由して反応が進行する。**(Scheme 13)**

五員環を形成しているメチレンジオキシ基の lone pair は隣接するフェニル基のπ電子と overlap することが困難であるが、メトキシ基の lone pair は隣接するフェニル基のπ電子と overlap することが可能である。そのため、メトキシ基はメチレンジオキシ基と比べ、酸素原子上の lone pair の塩基性が弱いために、Pd に対する配位効果が低い。[14) 15) 16)]また、ベンゾエート部位のジメトキシ基の効果は Pd への酸化的付加には影響す

るが、位置選択性に影響する因子ではないと考えられ、閉環前駆体 8a を用いた反応の遷移状態 **TS2** と遷移状態 **TS6** はいずれも、ligand とメトキシ基との立体反発が生じることがわかるが、遷移状態 **TS6** では、メトキシ基と隣のメトキシ基のメチルの $A^{1,3}$ ひずみも生じると考えられる [18)]ことから、閉環前駆体 **11a** を用いたいずれの条件においても、閉環前駆体 8a を用いた場合よりパラ選択性が大きくなったと考えている。



Scheme 14

閉環前駆体 **11b** の Pd(0) の酸化的付加体は、遷移状態 **TS7** 及び **TS8** を経由して反応が進行すると考えられる。**(Scheme 14)**

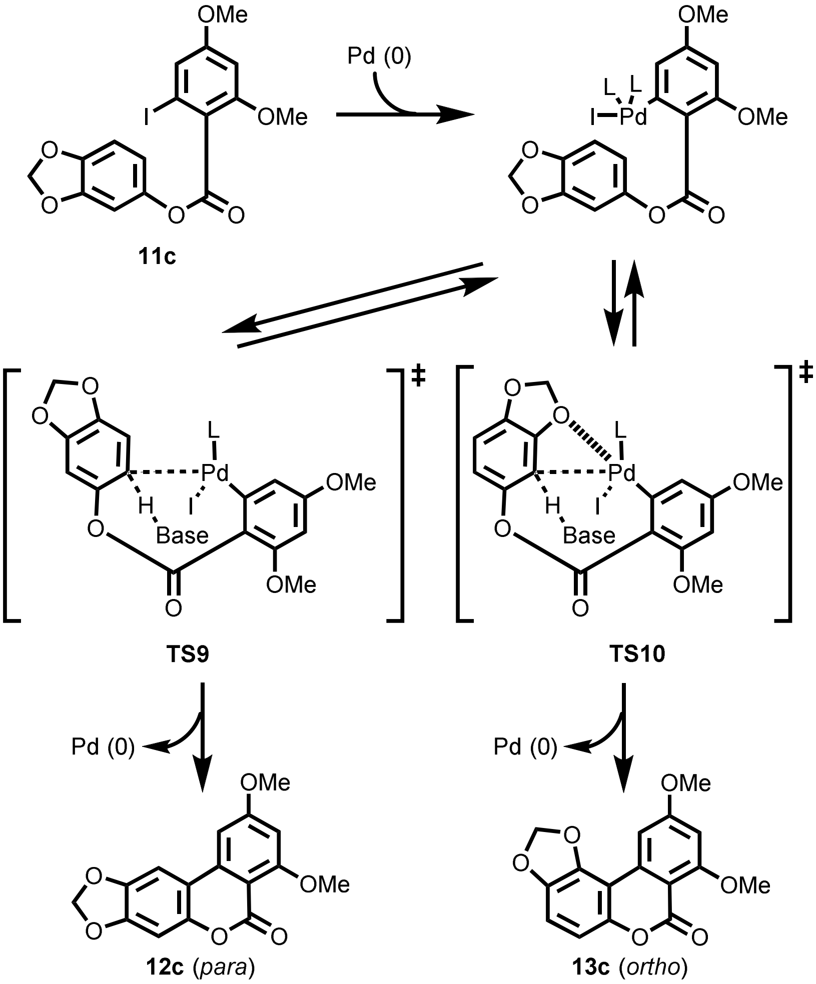
ジベンジルオキシ基を有する閉環前駆体 **11b** もジメトキシ基を有する閉環前駆体 **11a** と同様の理由から、遷移状態 **TS8** を経由する反応が起こりにくいと考えられ、ジベンジルオキシ基を有する閉環前駆体 **11b** の分子内ビアリールカップリング反応では、パラ選択性が優先傾向にあると考えられる。

また、ligand の嵩高さによる位置選択性の影響についも考察を行った。

Ligand の嵩高さは配位子円錐角で表され、その大きさは以下の様に定義されている。[19)]

$$P^{n}Bu_3\ (136°) < PPh_3\ (145°) < XPhos\ (256°)$$

ジベンジルオキシ基を有する閉環前駆体 **11b** については、遷移状態 **TS 8** において、ハードな塩基の存在下、ligand が嵩高くなるほど、ベンジルオキシ基との立体反発が大きくなり、遷移状態 **TS 8** を経由する反応が起こりにくくなったと考えられ、明らかに ligand の嵩高さが起因した立体障害が位置選択性に影響することがわかっている。
(Table10)

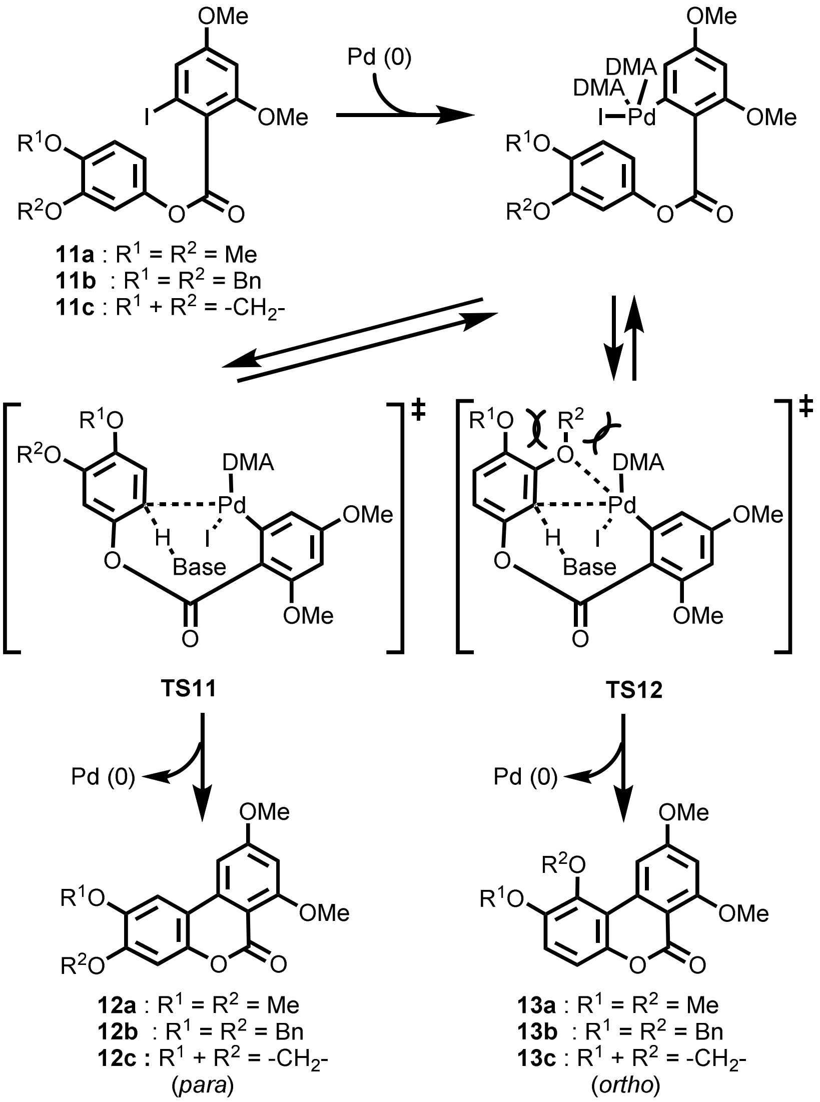


Scheme 15

閉環前駆体 **11c** においても、 Pd(0) の酸化的付加体は、遷移状態 **TS9** 及び **TS10** を経由して反応が進行すると考えている。**(Scheme 15)**

フェノキシ部位のメチレンジオキシ基の酸素原子上の lone pair が Pd に配位するため、遷移状態 **TS10** を経由する反応が起こりやすくなり、ligand を添加せず Ag_2CO_3 のみで反応を行った条件 **(Table11 entry8)** 以外のすべての条件でオルト選択性が優位になったと考えられる。また、entry8 も閉環前駆体 **11a**, **11b** を用いた閉環反応よりもオルト異性体が生成する遷移状態 TS10 の寄与が大きくなっている結果が得られており、剛直なエチレンオキシ基の lone pair が分子内ビアリールカップリング反応の選択性に大きな影響を及ぼしておると考えている。

さらに、ハードな塩基を用いた条件下で、ligand の有無により位置選択性に大きな差が生じたことについて考察を行った。



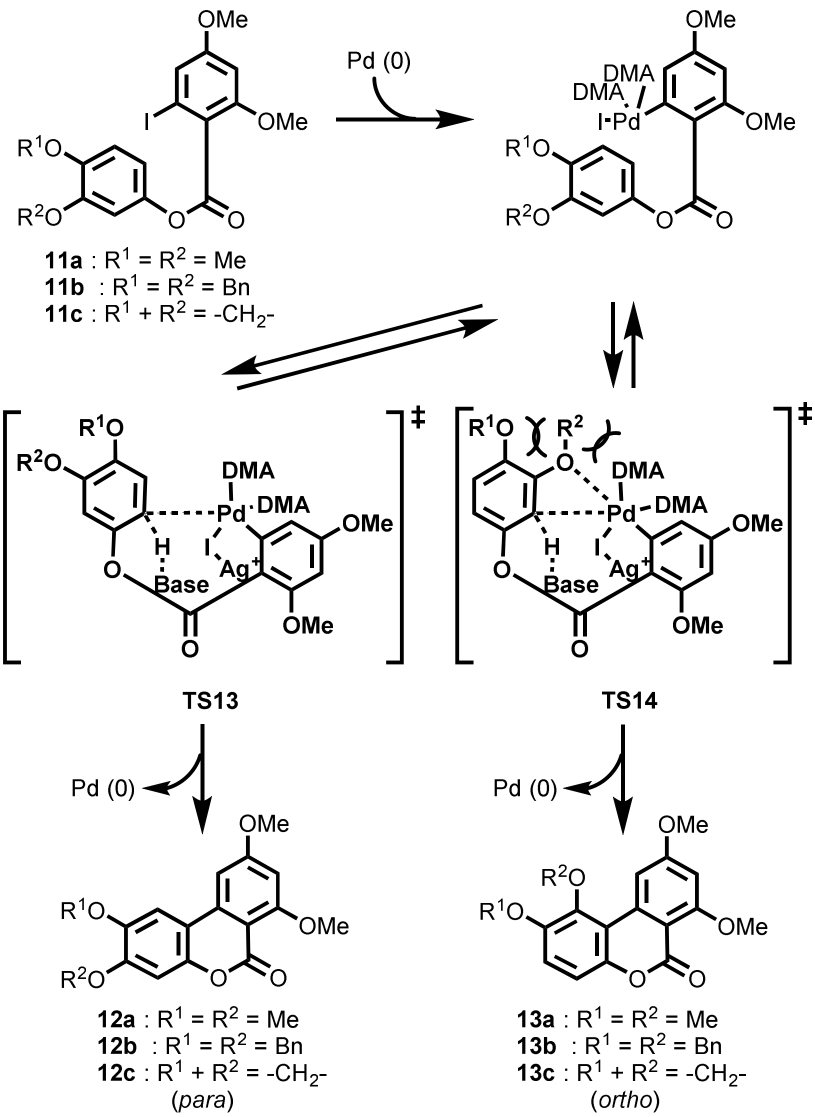
Scheme 16

ligand を用いない場合、溶媒である DMA が Pd に配位することがこれまでの検討でわかっている。**(Scheme 16)**

遷移状態 **TS12** では、酸素原子の lone pair と溶媒である DMA との間に静電反発及び立体障害が生じ、遷移状態 **TS14** の寄与が小さくなると考えられ、パラ選択性が向上すると考えている。

しかしながら、メチレンジオキシ基を有する閉環前駆体 **11c** では、酸素原子 lone pair の Pd への配位能力が強く、ligand との立体障害によるパラ選択性よりもオルト選択性が優位になったと考えられる。

さらに、ソフトな塩基を用いた条件下で、ligand の有無により位置選択性に大きな差が生じたことについて考察を行った。



Scheme 17

ligand を用いず、ハード及びソフトなカチオン種を有する塩基を使用した場合では、いずれも溶媒である DMA が Pd に配位することがわかっている。**(Scheme16, 17)**

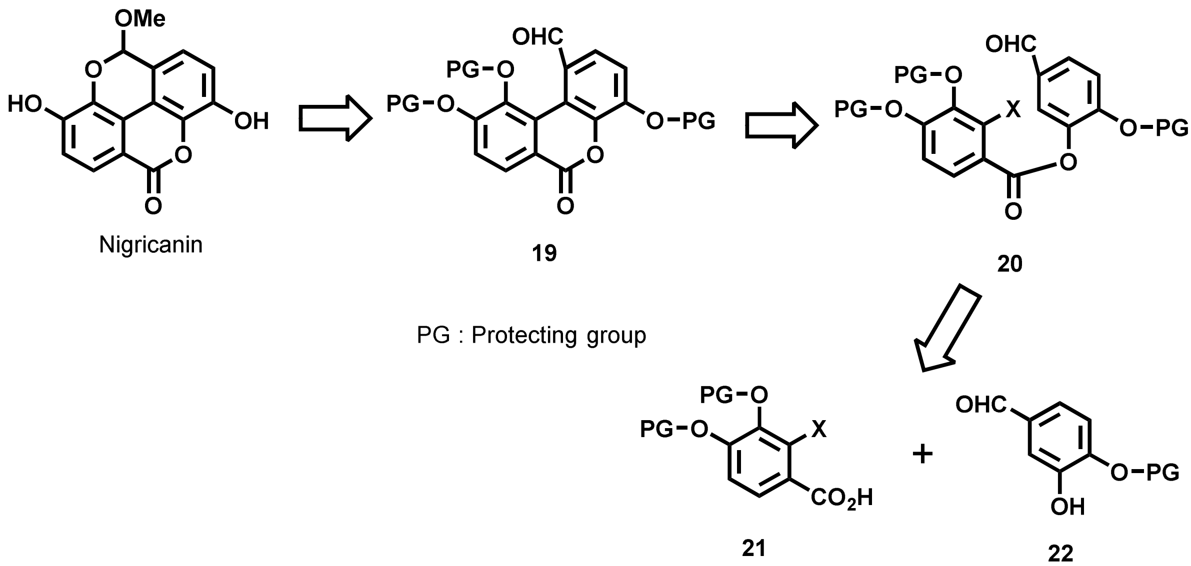
遷移状態 TS14 において、置換基の酸素原子の lone pair と Pd に配位した DMA との間で起こる静電反発及び立体障害により、遷移状態 TS14 を経由する反応が起こりにくくなることで、パラ選択性が生じると考えている。

加えて、ソフトな塩基はソフトなヨウ素原子に配位することにより、Pd 上の電子密度が低下し、電子密度が低下した Pd にソフトな DMA が二分子配位すると考えられ、キレーション効果が高い閉環前駆体 **11c** が ligand を用いず、ソフトな塩基を用いた際に唯一パラ選択性が優位になっていること **(Table11)** からも、DMA 二分子が配位した静電効果と立体障害の効果が表れていると考えている。

第四章　Nigricanin の合成

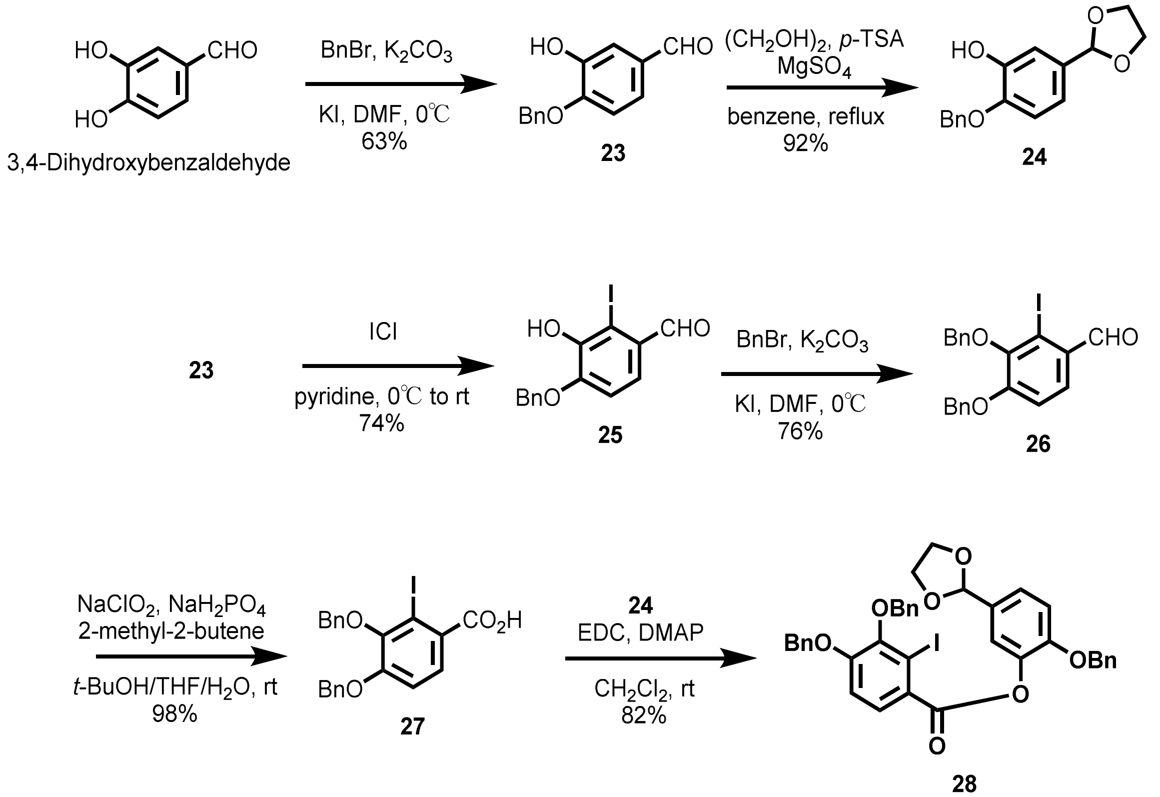
Nigricanin は 2004 年にベニタケ科 *Russula nigricans* の子実体から単離、構造決定された化合物であり、菌類由来では珍しくエラグ酸骨格を有する 6*H*-dibenzo[*b*,*d*]pyran-6-one 骨格を有するフェノール性の化合物である。[20] エラグ酸は、フェノール性の抗酸化物質であることから、抗癌性と抗酸化性を有していると考えられている。[21) 22)]

Nigricanin の合成戦略を計画する際、分子内ビアリールカップリング反応では、水酸基を保護する必要があり、ベンジル基を用いて、Nigricanin の合成を行った。**(Scheme 18)**



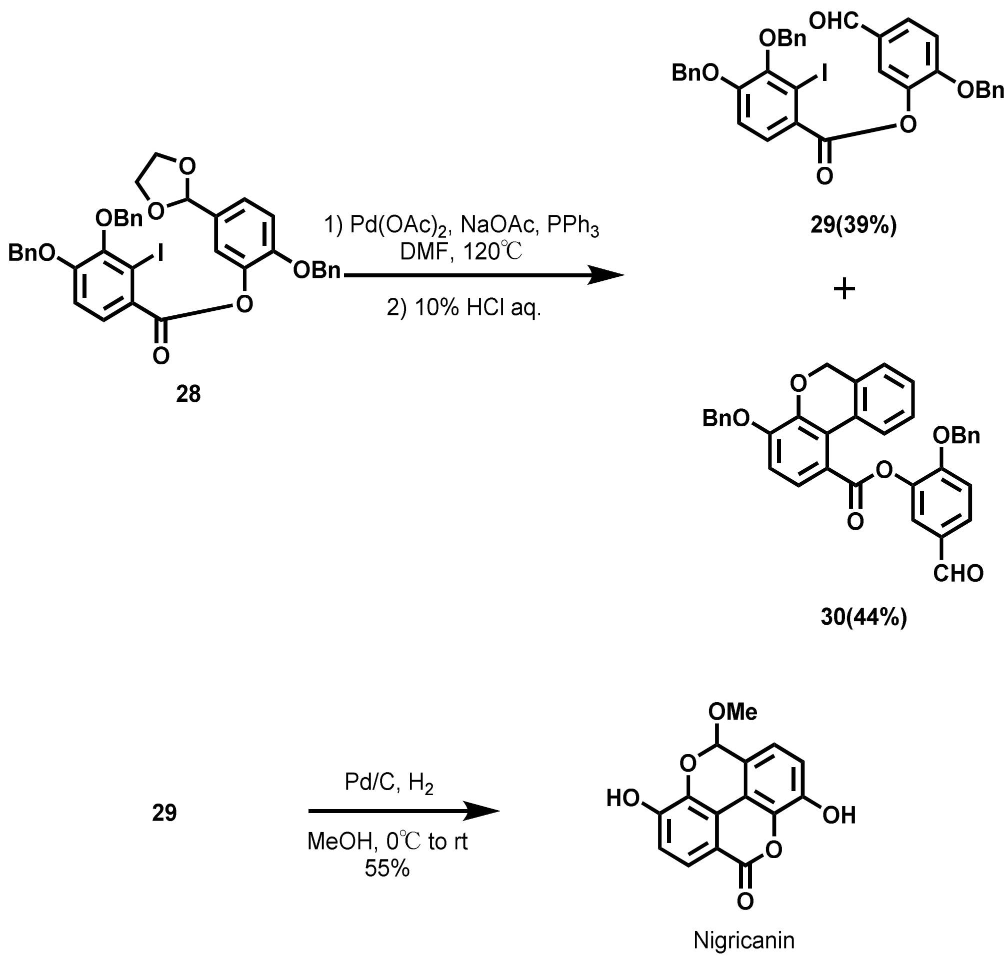
Scheme 18

水酸基をベンジル基で保護したジベンジル閉環前駆体 **28** は 3,4-dihydroxybenzaldehyde を出発原料とし、モノベンジル化及びアセタール保護を行うことにより得たフェノール体 **24** を得る。別に 3,5-dimethoxyaniline を出発原料とし、モノベンジル化、ヨード化及びベンジル保護反応を行い、アルデヒド体 **26** を合成し、Pinnick 酸化反応によりカルボニル基を導入したカルボン酸体 **27** を経由し、フェノール体 **24** とを縮合反応を行うことで得ている。（**Scheme 19**）



Scheme 19

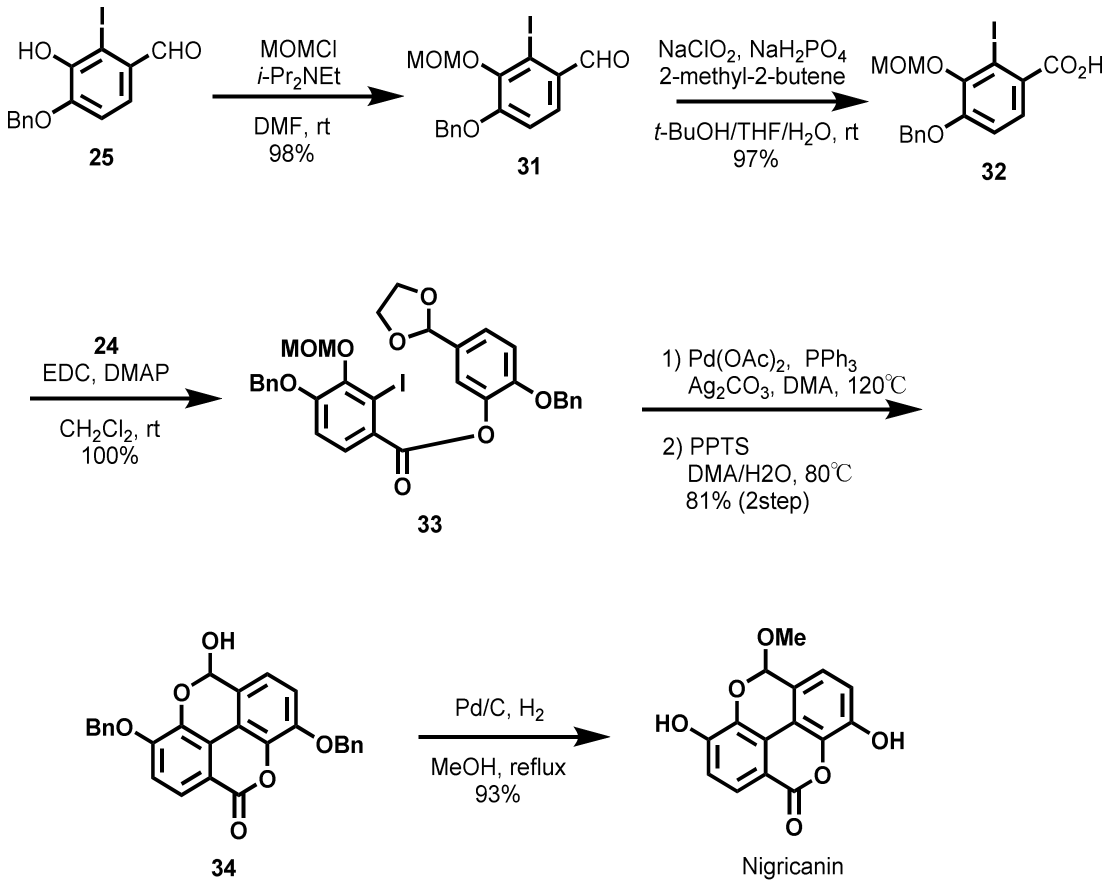
得られたジベンジル閉環前駆体**28**を触媒量の $Pd(OAc)_2$、DMF中、塩基としてNaOAc、ligandに PPh_3 を用いて、120℃で反応を行い、続いてアセタールの脱保護を行うために塩酸で後処理を行った。39%の収率で目的物であるNigricanin前駆体**29**が得られたが、副生成物として44%でベンジル保護基とビアリールカップリングを起こした化合物**30**が得られた。Nigricanin前駆体**29**をメタノール中で接触水素化反応を行うことで、Nigricaninを合成した。（**Scheme 20**）



Scheme 20

Nigricanin 前駆体 **29** を合成した際に副生したベンジル保護基とのビアリールカップリング反応を避けるため、3 位水酸基をベンジル保護ではなく MOM 基で保護した閉環前駆体を経由することで目的物である Nigricanin の合成を試みた。

アルコール体 25 を MOM 保護し、Pinnick 酸化反応によりカルボニル基を導入したカルボン酸体 **32** を経由し､フェノール体 **24** と縮合反応を行うこと閉環前駆体 **33** を得た。その後、得られた閉環前駆体 **33** を触媒量の $Pd(OAc)_2$、DMA 中、塩基として Ag_2CO_3、ligand に PPh_3 を用いて、120℃で反応を行い、続いて MOM 基の脱保護を行うために酸で後処理を行った。81%の収率で目的物である Nigricanin 前駆体 **34** が得た後、メタノール中で接触還元を行うことで、Nigricanin を合成した。（**Scheme 21**）


HO
I
CHO
BnO
25
MOMCl
i-Pr2NEt
DMF, rt
98%
MOMO
CHO
BnO
31
NaClO2, NaH2PO4
2-methyl-2-butene
t-BuOH/THF/H2O, rt
97%
MOMO
CO2H
BnO
32
24
EDC, DMAP
CH2Cl2, rt
100%
MOMO
BnO
OBn
33
1) Pd(OAc)2, PPh3
Ag2CO3, DMA, 120℃
2) PPTS
DMA/H2O, 80℃
81% (2step)
OH
BnO
OBn
34
Pd/C, H2
MeOH, reflux
93%
OMe
HO
OH
Nigricanin

Scheme 21

総括

種々のフェニルベンゾエート誘導体を用いた分子内ビアリールカップリング反応における位置選択性について下記にまとめる。

1) ジメトキシ閉環前駆体 **11a** 及びジベンジル閉環前駆体 **11b** では閉環前駆体 **8a** や **8c** のような 3 位置換もしくは 3,5 位置換類似化合物よりもメトキシ基もしくはベンジル基と隣のメトキシ基もしくはベンジル基の $A^{1,3}$ ひずみが影響してパラ選択性が高くなることがわかった。

2) フェノキシ部位のカテコールの保護基が架橋メチレンの場合には、ジメトキシ基やジベンジルオキシ基よりも酸素原子の lone pair が Pd に強力に配位することで、オルト選択性が非常に向上することが明らかになった。

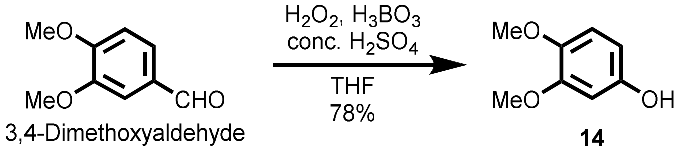
3) ジベンジルオキシ基を有する閉環前駆体 **11b** を用いた、分子内ビアリールカップリング反応を行った結果、ligand の円錐角が位置選択性に影響を及ぼしている結果が得られ、ligand の嵩高さが遷移状態への寄与に影響する。

4) どのような置換基でもパラ選択性は、ligand 及びソフトな塩基を用いた場合に最大になり、オルト選択性はキレーション効果が得られやすい DMA を溶媒として用い、ソフトな塩基を添加した場合に最大になる。

以上より、置換基や保護基を適切に設計することでキレーション効果、立体反発や静電反発を制御することが可能であると考えられ、6*H*-dibenzo[*b*,*d*]pyran-6-one 骨格の位置選択性を制御することが可能であることがわかった。

実験の部

3,4-Dimethoxyphenol (14)

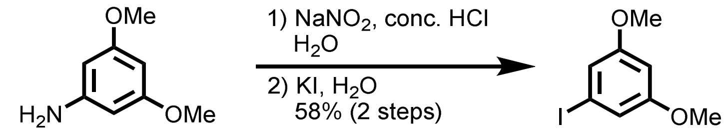


THF (2 mL) に 31% H_2O_2 (0.13 mL, 1.33 mmol), H_3BO_3 (189 mg, 3.05 mmol) をあけ、攪拌し、さらに conc. H_2SO_4 (0.06 mL, 1.10 mmol) を加え、室温で 30 分攪拌する。THF (1 mL) に 3,4-Dimethoxyaldehyde (101 mg, 0.607 mmol) を溶解させた溶液を加え、室温で 19 時間攪拌する。反応終了後 、反応液に sat. $NaHCO_3$ aq. 及び水を加える。$CHCl_3$ で 3 回抽出し、有機層を sat. NaCl aq. で洗浄、無水 $MgSO_4$ で乾燥後濾過し、減圧下溶媒を留去する。得られた残渣 (82.5 mg) をオープンカラムクロマトグラフィーに付し、hexane : AcOEt = 4 : 1 溶出部より無色結晶状物質 **14** (73.1 mg, 78%) を得る。

Colorless prisms, mp 83.9~85.2 ℃ (hexane-$CHCl_3$) [lit. mp 79 ℃]

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.72 (1H, d, J = 8.8 Hz, ArH), 6.47 (1H, d, J = 2.7 Hz, ArH), 6.35 (1H, dd, J = 8.6, 2.7 Hz, ArH), 5.39 (1H, s, ArOH), 3.81 (3H, s, ArOMe), 3.79 (3H, s, ArOMe).

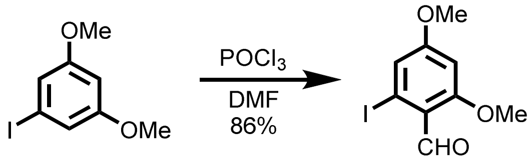
3,5-Dimethoxyiodobenzene (15)



氷浴下、conc. HCl (20.5 mL, 245 mmol) に 3,5-Dmethoxyaniline (10.4 g, 68.0 mmol) と氷をあけ、H_2O (18 mL) に $NaNO_2$ (4.99 g, 72.4 mmol) を溶解させた溶液を滴下する。25 分攪拌後、H_2O (95 mL) に KI (100 g, 604 mmol) を溶解させた溶液を反応液に 50 分かけて滴下する。室温に戻し、22 時間攪拌する。反応終了後、CH_2Cl_2 で 3 回抽出し、有機層を 10% NaOH aq、5% $NaHCO_3$ aq. で洗浄し、続いて 10% $Na_2S_2O_3$ aq. で洗浄後、sat. NaCl aq. で洗浄、無水 $MgSO_4$ で乾燥後濾過し、減圧下溶媒を留去する。得られた残渣 (14.4 g) をオープンカラムクロマトグラフィーに付し、hexane : CH_2Cl_2 = 2 : 1 溶出部より粗結晶 (11.5 g) を得る。Et_2O を用いて再結晶を行い、黄色プリズム状物質 **15** (10.4 g, 58%) を得る。

Colorless prisms, mp 78.2~78.9 ℃ (hexane-Et_2O) [lit. mp 67 ℃ (hexane-CH_2Cl_2)］
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.86 (2H, d, *J* = 2.2 Hz, ArH), 6.40 (1H, t, *J* = 2.2 Hz, ArH), 3.76 (6H, s, ArOMe).

2-Iodo-4,6-dimethoxybenzaldehyde (16)

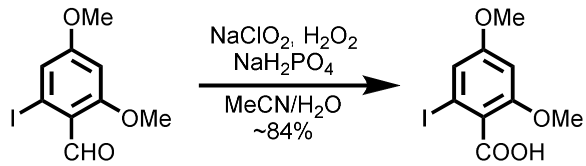


15 16

Dry DMF (40 mL) に **15** (19.5 g, 73.9 mmol) を溶解し、氷浴下で $POCl_3$ (42.0 mL, 0.451 mol) を滴下する。室温で 45 分攪拌後、90℃で加熱還流下、1 時間 45 分攪拌する。反応終了後、反応液を氷水にあけ、一晩放置する。放置後、結晶を吸引濾過により取り分け、水で洗浄し、乾燥する。得られた残渣を hexane – CH_2Cl_2 を用いて再結晶を行い、黄色結晶 **16** (18.6 g, 86%) を得る。

Light yellow solid, mp 86.9~87.8 ℃ (hexane-CH_2Cl_2) [lit. mp 75~76 ℃ (hexane-CH_2Cl_2)]
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 10.14 (1H, s, ArCHO), 7.13 (1H, d, J = 2.2 Hz, ArH), 6.48 (1H, d, J = 2.2 Hz, ArH), 3.89 (3H, s, ArOMe), 3.86 (3H, s, ArOMe).

2-Iodo-4,6-dimethoxybenzoic acid (17)



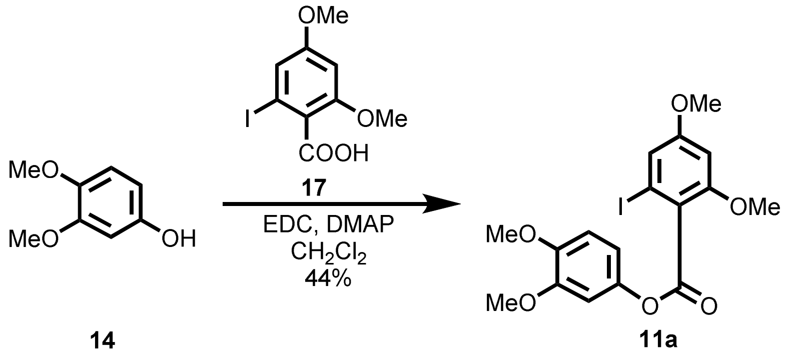
16 17

MeCN (62 mL) に **16** (5.91 g, 20.2 mmol) を溶解し、H_2O (14 mL) と 31% H_2O_2 (3 mL, 30.6 mmol) 及び NaH_2PO_4 (3.27 g, 23.0 mmol) をあける。0℃下で 10 分攪拌後、80% $NaClO_2$ (3.0274 g, 26.8 mmol) を水 (16 mL) に溶解し、加え、室温で 3 時間攪拌する。反応終了後、反応液に 10% $NaHSO_3$ aq. 及び水を加える。Et_2O で 3 回抽出し、有機層を sat. NaCl aq. で洗浄、無水 $MgSO_4$ で乾燥後濾過し、減圧下溶媒を留去する。得られた残渣 (6.27 g) を hexane – AcOEt を用いて再結晶を行い、橙色結晶状物質 **17** (5.23 g, 84%, mixture) を得る。

Colorless needles, mp 165.7~167.6 ℃ (hexane-AcOEt) [lit. mp 145~147 ℃ (hexane-acetone)]

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.02 (1H, d, J = 2.2 Hz, ArH), 6.48 (1H, d, J = 2.2 Hz, ArH), 3.86 (3H, s, ArOMe), 3.82 (3H, s, ArOMe).

3,4-Dimethoxyphenyl 2-iodo-4,6-dimethoxybenzoate (11a)



N_2 雰囲気下、Dry CH_2Cl_2 (3 mL) に **17** (102 mg, 0.329 mmol, mixture), **14** (52.8 mg, 0.343 mmol), EDC (90.6 mg, 0.473 mmol), DMAP (41.7 mg, 0.341 mmol) をあけ、室温で 1.5 時間攪拌する。反応終了後、反応液に水をあけ、CH_2Cl_2 で 3 回抽出し、有機層を sat. NaCl aq. で洗浄、無水 $MgSO_4$ で乾燥後濾過し、減圧下溶媒を留去する。得られた残渣 (174 mg) をオープンカラムクロマトグラフィーに付し、hexane : AcOEt : $CHCl_3$ = 7 : 2 : 8 溶出部より無色結晶状物質 **11a** (64.3 mg, 44%) を得る。

Colorless prisms, mp 80.2~80.5 ℃ (hexane-CH_2Cl_2)

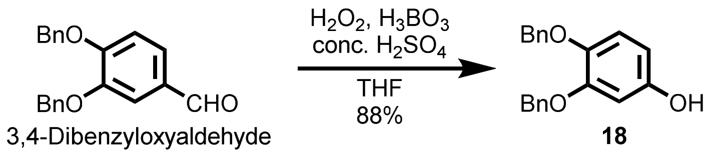
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.95 (1H, d, J = 2.2 Hz, ArH), 6.87 (2H, d, J = 1.5 Hz, ArH), 6.84 (1H, t, J = 1.5 Hz), 6.47 (1H, d, J = 2.2 Hz, ArH) 3.88 (3H, s, ArOMe), 3.87 (3H, s, ArOMe), 3.83 (3H, s, ArOMe), 3.80 (3H, s, ArOMe).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 166.3, 161.9, 158.1, 149.5, 147.2, 144.6, 122.5, 115.4, 113.0, 111.3, 105.9, 99.0, 92.9, 56.3, 56.2, 56.1, 55.8.

IR (KBr) cm^{-1} : 1749, 1598, 1562, 1510, 1455, 1255, 1228, 1182, 1151, 1124, 1076, 1030.

Anal. Calculated for $C_{17}H_{17}IO_6$: C, 45.96 ; H, 3.86. Found : C, 45.84 ; H, 3.72.

3,4-Dibenzyloxyphenol (18)

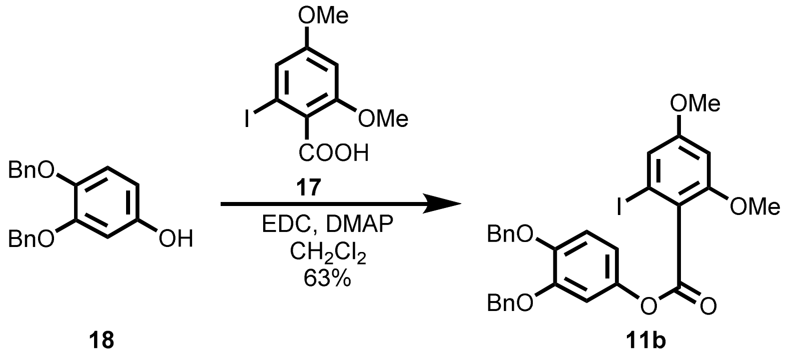


THF (1 mL) に 31% H_2O_2 (0.07 mL, 0.715 mmol), H_3BO_3 (100 mg, 1.62 mmol) をあけ、撹拌し、さらに conc. H_2SO_4 (0.032 mL, 0.588 mmol) を加え、室温で 30 分撹拌する。THF (1.5 mL) に 3,4-Dibenzyloxyaldehyde (102 mg, 0.320 mmol) を溶解させた溶液を加え、室温で 30 時間撹拌する。反応終了後、反応液に 10% $Na_2S_2O_3$ aq.、sat. $NaHCO_3$ aq. 及び水を加える。$CHCl_3$ で 3 回抽出し、有機層を sat. NaCl aq. で洗浄、無水 $MgSO_4$ で乾燥後濾過し、減圧下溶媒を留去する。得られた残渣 (113 mg) をオープンカラムクロマトグラフィーに付し、hexane : AcOEt = 7 : 3 溶出部より無色結晶状物質 **18** (86.8 mg, 88%) を得る。

Colorless solid, mp 117.4~118.8 ℃ (hexane-$CHCl_3$)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.44-7.28 (10H, m, ArH), 6.79 (1H, d, J = 8.6 Hz, ArH), 6.49 (1H, d, J = 3.0 Hz, ArH), 6.29 (1H, dd, J = 8.7, 2.8 Hz, ArH) 5.09 (2H, s, $ArOCH_2$), 5.07 (2H, s, $ArOCH_2$), 4.83 (1H, s, ArOH).

3,4-Dibenzyloxyphenyl 2-iodo-4,6-dimethoxybenzoate (11b)



N_2 雰囲気下、Dry CH_2Cl_2 (120 mL) に **17** (4.01 g, 13.0 mmol), **18** (1.61 g, 13.2 mmol), EDC (7.07 g, 36.9 mmol), DMAP (1.61 g, 13.2 mmol) をあけ、室温で 59 時間攪拌する。反応終了後 、反応液に水をあけ、CH_2Cl_2 で 3 回抽出する。有機層を sat. NaCl aq. で洗浄し、無水 $MgSO_4$ で乾燥後濾過し、減圧下溶媒を留去する。得られた残渣 (10.0 g) をオープンカラムクロマトグラフィーに付し、hexane : AcOEt : $CHCl_3$ = 10 : 1 : 4 溶出部より粗結晶 (5.04 g) を得る。Et_2O – CH_2Cl_2 を用いて再結晶を行い、無色結晶状物質 **11b** (4.87 g, 63%) を得る。

Colorless solid, mp 101.4~102.0 ℃ (Et_2O-CH_2Cl_2)

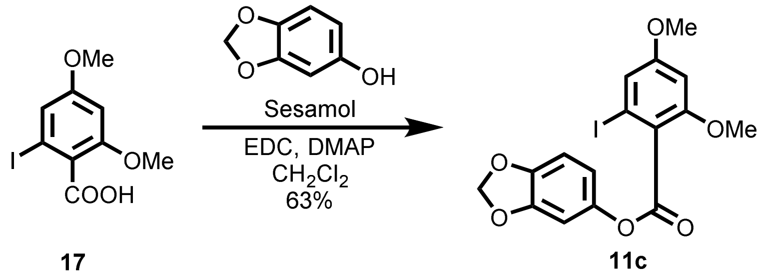
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.47-7.29 (10H, m, ArH), 6.97-6.93 (3H, m, ArH), 6.84 (1H, dd, J = 8.7, 2.6 Hz, ArH), 6.47 (1H, d, J = 2.2 Hz, ArH), 5.18 (2H, s, $ArOCH_2$), 5.16 (2H, s, $ArOCH_2$), 3.82 (3H, s, ArOMe), 3.81 (3H, s, ArOMe) .

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 166.1, 161.9, 158.2, 149.6, 147.0, 145.1, 137.3, 137.0, 128.6, 128.6, 128.0, 127.9, 127.5, 127.5, 122.5, 115.6, 115.4, 114.0, 109.1, 99.1, 93.0, 72.0, 71.5, 56.2, 55.8.

IR (KBr) cm^{-1} : 1751, 1603, 1560, 1510, 1454, 1435, 1421, 1400, 1387, 1331, 1315, 1277, 1250, 1236, 1215, 1184, 1153, 1119, 1074, 1030, 1001, 989, 922, 883, 818, 804, 787, 770, 750, 731, 702, 594.

Anal. Calculated for $C_{29}H_{25}IO_6$: C, 58.40 ; H, 4.23. Found : C, 58.62 ; H, 4.15.

3,4-Methylenedioxyphenyl 2-iodo-4,6-dimethoxybenzoate (11c)



N_2 雰囲気下、Dry CH_2Cl_2 (3 mL) に **17** (104 mg, 0.337 mmol), Sesamol (50.7 mg, 0.367 mmol), EDC (90.9 mg, 0.474 mmol), DMAP (40.7 mg, 0.333 mmol) をあけ、室温で 1 時間半攪拌する。反応終了後、反応液に水をあけ、CH_2Cl_2 で 3 回抽出し、有機層を sat. NaCl aq. で洗浄、無水 $MgSO_4$ で乾燥後濾過し、減圧下溶媒を留去する。得られた残渣 (173 mg) をオープンカラムクロマトグラフィーに付し、$CHCl_3$ 溶出部より無色結晶状物質 **11c** (90.2 mg, 63%) を得る。

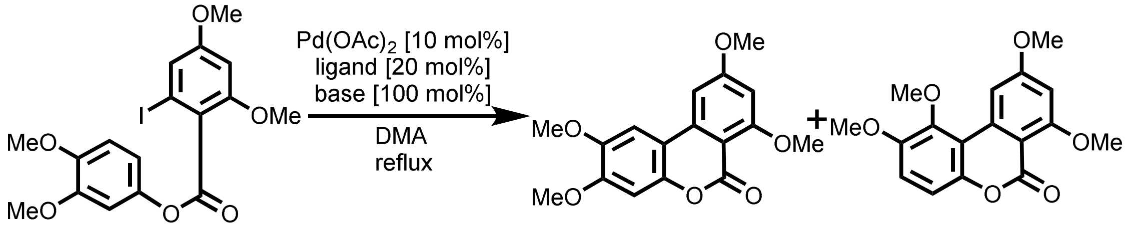
Colorless prisms, mp 110.2~110.9 ℃ (hexane-CH_2Cl_2)

IR (KBr) cm^{-1} : 1742, 1593, 1562, 1503, 1478, 1459, 1438, 1408, 1309, 1287, 1243, 1220, 1188, 1169, 1144, 1114, 1097, 1068, 1023, 938, 926, 881, 841, 828, 807, 791, 597.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.95 (1H, d, J = 2.2 Hz, ArH), 6.84-6.81 (2H, t, ArH), 6.75 (1H, dd, J = 8.4, 2.3 Hz, ArH), 6.48 (1H, d, J = 1.9 Hz, ArH) 6.00 (2H, s, $ArOCH_2OAr$), 3.85 (3H, s, ArOMe), 3.82 (3H, s, ArOMe).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 166.3, 162.0, 158.2, 148.1, 145.7, 145.2, 122.4, 115.4, 114.2, 108.1, 103.9, 101.8, 99.1, 92.9, 56.2, 55.9.

Anal. Calculated for $C_{16}H_{13}IO_6$: C, 44.88 ; H, 3.06. Found : C, 44.74 ; H, 2.94.



Dry DMA (6 mL) に **11a** (100 mg), $Pd(OAc)_2$ (10 mol%), PPh_3 (20 mol%), base (100 mol%) をあけ、N_2 雰囲気下、200℃ で加熱還流し攪拌する。反応終了後、室温で放置し、反応液を濾過後、水を加える。CH_2Cl_2 で 3 回抽出し、有機層を sat. NaCl aq. で洗浄、無水 $MgSO_4$ で乾燥後濾過し、減圧下溶媒を留去する。得られた残渣をオープンカラムクロマトグラフィーに付し、hexane : AcOEt = 3 : 1 → 3 : 2 溶出部より無色結晶状物質を得る。さらにオープンカラムクロマトグラフィーに付し、acetone : benzene = 1 : 4 溶出部より無色結晶状物質 **12a** 及び **13a** を得る。

2,3,7,9- Tetramethoxy-6*H*-benzo[*c*]chromen-6-one (12a)

Colorless solid, mp 180.8-181.7 ℃ (hexane-CH_2Cl_2)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.21 (1H, s, ArH), 6.87 (1H, d, J = 2.2 Hz, ArH), 6.77 (1H, s, ArH), 6.46 (1H, d, J = 2.2 Hz, ArH), 3.98 (3H, s, ArOMe), 3.98 (3H, s, ArOMe), 3.97 (3H, s, ArOMe), 3.91 (3H, s, ArOMe).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 165.1, 163.8, 157.9, 151.4, 146.5, 145.7, 139.0, 109.3, 104.0, 102.5, 99.8, 97.5, 96.2, 56.3, 56.0, 56.0, 55.5.

IR (KBr) cm^{-1} : 3576, 1686, 1618, 1597, 1570, 1520, 1458, 1439, 1425, 1408, 1273, 1238, 1211, 1198, 1173, 1159, 1123, 1070, 995, 824.

Anal. Calculated for $C_{17}H_{16}O_6$: C, 64.55 ; H, 5.10. Found : C, 64.33 ; H, 4.98.

1,2,7,9- Tetramethoxy-6*H*-benzo[*c*]chromen-6-one (13a)

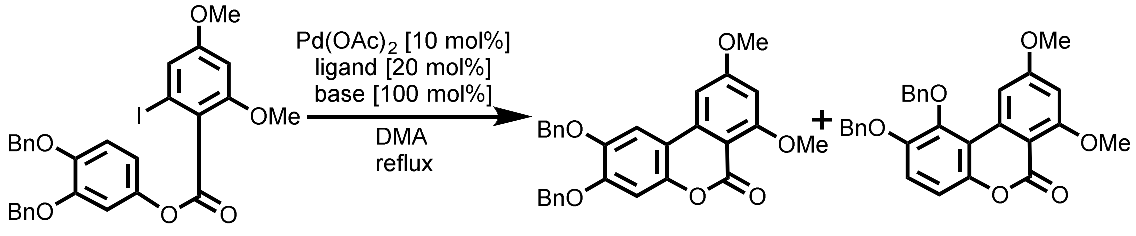
Colorless solid, mp 202.2-203.5 ℃ (hexane-CH_2Cl_2)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.33 (1H, d, J = 2.2 Hz, ArH), 7.07 (2H, s, ArH), 6.61 (1H, d, J = 2.4 Hz, ArH), 3.99 (3H, s, ArOMe), 3.96 (3H, s, ArOMe), 3.92 (3H, s, ArOMe), 3.91 (3H, s, ArOMe).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 165.4, 163.7, 157.9, 149.5, 147.3, 146.4, 138.5, 114.7, 112.7, 112.4, 104.1, 102.3, 99.6, 60.4, 56.7, 56.5, 55.6.

IR (KBr) cm^{-1} : 1724, 1601, 1587, 1570, 1497, 1474, 1456, 1443, 1414, 1337, 1298, 1267, 1246, 1229, 1213, 1204, 1163, 1090, 1072, 1059, 1024, 962, 837, 804.

Anal. Calculated for $C_{17}H_{16}O_6$: C, 64.55 ; H, 5.10. Found : C, 64.45 ; H, 5.05.



11b **12b** (*para*) **13b** (*ortho*)

Dry DMA (5 mL) に **11b** (100 mg), $Pd(OAc)_2$ (10 mol%), ligand (20 mol%), base (100 mol%) をあけ、N_2 雰囲気下、200℃ で加熱還流し、撹拌する。反応終了後、室温で放置し、反応液を濾過後、水を加える。$CHCl_3$ で 3 回抽出し、有機層を sat. NaCl aq. で洗浄、無水 $MgSO_4$ で乾燥後濾過し、減圧下溶媒を留去する。得られた残渣をオープンカラムクロマトグラフィーに付し、hexane : AcOEt : $CHCl_3$ = 6 : 1 : 3 → 3 : 1 : 3 溶出部より無色結晶状物質 **12b** 及び **13b** を得る。

2,3-Dibenzyloxy-7,9-dimethoxy-6*H*-benzo[*c*]chromen-6-one (12b)

Colorless solid, mp 166.5~167.3 ℃ (hexane-CH_2Cl_2)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.49-7.30 (11H, m, ArH), 6.81 (1H, s, ArH), 6.72 (1H, d, J = 2.2 Hz, ArH), 6.42 (1H, d, J = 2.2 Hz, ArH), 5.20 (2H, s, $ArOCH_2$), 5.18 (2H, s, $ArOCH_2$), 3.95 (3H, s, ArOMe), 3.92 (3H, s, ArOMe) .

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 165.4, 164.2, 158.2, 152.0, 147.4, 145.4, 139.4, 137.2, 136.2, 128.8, 128.7, 128.3, 128.1, 127.6, 127.3, 110.2, 109.9, 103.0, 102.5, 98.1, 96.6, 72.8, 71.0, 56.4, 55.7.

IR (KBr) cm^{-1} : 1738, 1614, 1593, 1568, 1518, 1499, 1448, 1431, 1391, 1333, 1244, 1211, 1196, 1159, 1126, 1061, 1020, 1003, 924, 839, 824, 733, 694.

Anal. Calculated for $C_{29}H_{24}O_6$: C, 74.35 ; H, 5.16. Found : C, 74.47 ; H, 5.22.

1,2-Dibenzyloxy-7,9-dimethoxy-6*H*-benzo[*c*]chromen-6-one (13b)

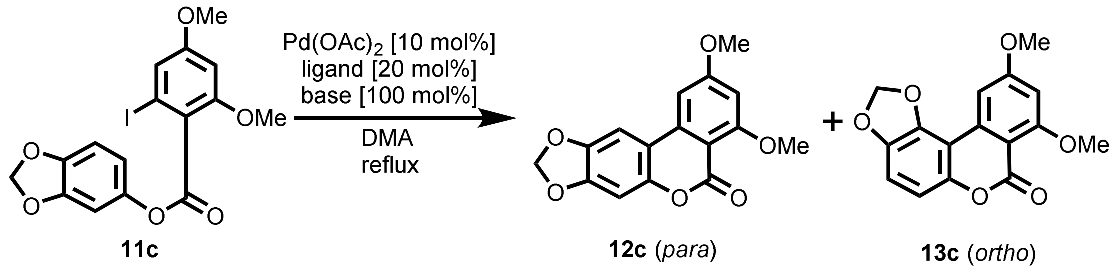
Colorless solid, mp 184.4~186.1 ℃ (hexane-CH_2Cl_2)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.29 (1H, d, J = 2.4 Hz, ArH), 7.47-7.31 (10H, m, ArH), 7.14 (1H, d, J = 9.0 Hz, ArH), 7.06 (1H, d, J = 9.0 Hz, ArH), 6.55 (1H, d, J = 2.2 Hz, ArH), 5.16 (2H, s, $ArOCH_2$), 5.08 (2H, s, $ArOCH_2$), 3.96 (3H, s, ArOMe), 3.43 (3H, s, ArOMe) .

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 165.4, 163.5, 157.9, 148.7, 146.8, 138.7, 137.0, 136.7, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 127.8, 117.0, 113.2, 112.6, 104.1, 102.2, 100.2, 75.2, 72.1, 56.4, 55.3.

IR (KBr) cm^{-1} : 1742, 1601, 1572, 1501, 1474, 1456, 1443, 1427, 1371, 1337, 1290, 1261, 1252, 1215, 1196, 1167, 1049, 1022, 959, 800, 752, 731, 696.

Anal. Calculated for $C_{29}H_{24}O_6$: C, 74.35 ; H, 5.16. Found : C, 74.26 ; H, 5.13.



Dry DMA (7 mL) に **11c** (100 mg), $Pd(OAc)_2$ (10 mol%), ligand (20 mol%), base (100 mol%) をあけ、N_2 雰囲気下、200℃ で加熱還流し攪拌する。反応終了後 、室温で放置し、反応液を濾過後、水を加える。CH_2Cl_2 で 3 回抽出し、有機層を sat. NaCl aq. で洗浄、無水 $MgSO_4$ で乾燥後濾過し、減圧下溶媒を留去する。得られた残渣をオープンカラムクロマトグラフィーに付し、Hexane : AcOEt : CH_2Cl_2 = 1 : 1 : 3 溶出部より無色結晶状物質 (**12c** 及び **13c** の mixture) を得る。

2,3-Methylenedioxy -7,9-dimethoxy-6*H*-benzo[*c*]chromen-6-one (12c)

Colorless needles, mp 240.5~241.0 ℃ (hexane-CH_2Cl_2)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.25 (1H, s, ArH), 6.83 (1H, d, J = 2.2 Hz, ArH), 6.75 (1H, s, ArH), 6.48 (1H, d, J = 2.2 Hz, ArH), 6.04 (2H, s, $ArOCH_2OAr$), 3.98 (3H, s, ArOMe), 3.96 (3H, s, ArOMe).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 165.5, 164.2, 158.1, 150.0, 148.1, 145.0, 139.7, 111.1, 102.9, 102.2, 101.2, 98.6, 98.3, 96.8, 56.5, 55.8.

IR (KBr) cm^{-1} : 1719, 1603, 1574, 1504, 1472, 1454, 1433, 1381, 1344, 1254, 1211, 1180, 1146, 1092, 1063, 1030, 1005, 827.

Anal. Calculated for $C_{16}H_{12}O_6$: C, 64.00 ; H, 4.03. Found : C, 63.85 ; H, 3.84.

1,2-Methylenedioxy -7,9-dimethoxy-6*H*-benzo[*c*]chromen-6-one (13c)

Colorless needles, mp 254.8~256.5 ℃ (hexane-CH_2Cl_2)

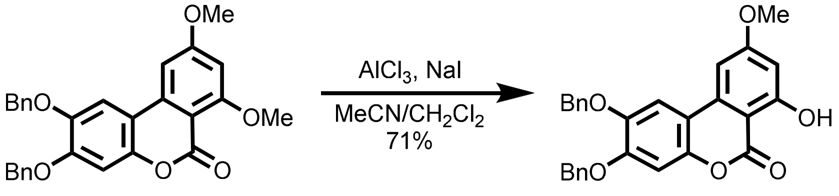
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.58 (1H, d, J = 2.2 Hz, ArH), 6.91 (1H, d, J = 8.6 Hz, ArH), 6.80 (1H, d, J = 8.8 Hz, ArH), 6.56 (1H, d, J = 2.4 Hz, ArH), 6.16 (2H, s, $ArOCH_2OAr$), 4.00 (3H, s, ArOMe), 3.95 (3H, s, ArOMe).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 165.5, 163.8, 157.9, 146.8, 144.0, 143.7, 137.2, 109.8, 109.0, 105.3, 103.4, 102.3, 101.8, 99.4, 56.5, 55.8.

IR (KBr) cm^{-1} : 1722, 1641, 1612, 1597, 1574, 1504, 1489, 1456, 1445, 1418, 1346, 1265, 1246, 1205, 1165, 1080, 1057, 1043, 1007, 986, 920, 839, 916.

Anal. Calculated for $C_{16}H_{12}O_6$: C, 64.00 ; H, 4.03. Found : C, 63.92 ; H, 3.96.

2,3-Dibenzyloxy-7-hydroxy-9-methoxy-6*H*-benzo[*c*]chromen-6-one (18)

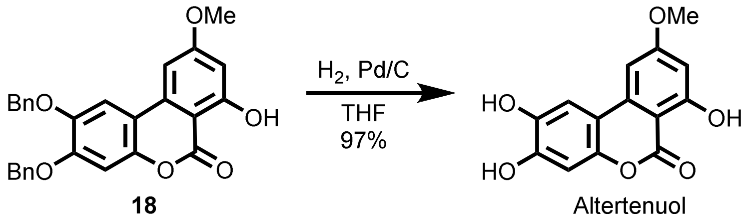


N_2 雰囲気下、Dry CH_2Cl_2 (4.7 mL) 及び Dry CH_3CN (1.4 mL) に **12b** (102 mg, 0.218 mmol) を溶解し、氷浴下、$AlCl_3$ (69.6 mg, 0.522 mmol), NaI (83.3 mg, 0.556 mmol) を加える。室温に戻し、4.5 時間攪拌する。反応終了後、反応液に水を加え、CH_2Cl_2 で 3 回抽出し、有機層を sat. NaCl aq. で洗浄、無水 $MgSO_4$ で乾燥後濾過し、減圧下溶媒を留去する。得られた残渣 (76.1 mg) をオープンカラムクロマトグラフィーに付し、hexane : AcOEt = 4 : 3 溶出部より無色結晶状物質 **18** (69.9 mg, 71%) を得る。

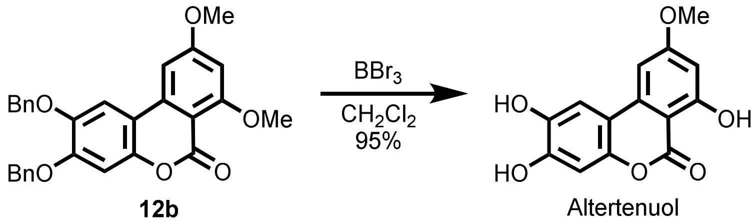
Colorless solid, mp 211.3~212.5 ℃ (AcOEt) [lit. mp 199~200 ℃]

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 11.5 (1H, s, ArOH), 7.49-7.32 (11H, m, ArH), 6.88 (1H, s, ArH), 6.75 (1H, d, *J* = 2.2 Hz, ArH), 6.50 (1H, d, *J* = 2.2 Hz, ArH), 5.22 (4H, s, $ArOCH_2$), 3.91 (3H, s, ArOMe).

Altertenuol (2,3,7-Trihydroxy-9-methoxy-6*H*-benzo[*c*]chromen-6-one)



Dry THF (4 mL) に **18** (53.6 mg, 0.118 mmol) を溶解し、Pd/C (12.1 mg) を加える。H_2 雰囲気下、室温で 19 時間攪拌する。反応終了後、$CHCl_3$ – MeOH = 10 : 1 で濾過する。得られた残渣 (36.8 mg) をオープンカラムクロマトグラフィーに付し、AcOEt 溶出部より無色結晶 **Altertenuol** (31.6 mg, 97%) を得る。



N_2 雰囲気下、Dry CH_2Cl_2 (3.5 mL) に **12b** (50.1 mg, 0.107 mmol) を溶解し、氷浴下、BBr_3 (0.320 mL, 0.320 mmol) を加える。室温に戻し、1 時間攪拌する。反応終了後、反応液に水を加え、AcOEt で 3 回抽出し、有機層を sat. NaCl aq. で洗浄、無水 $MgSO_4$ で乾燥後濾過し、減圧下溶媒を留去する。得られた残渣 (40.8 mg) をオープンカラムクロマトグラフィーに付し、AcOEt 溶出部より無色結晶 **Altertenuol** (27.9 mg, 95%) を得る。

Colorless solid, mp 283.9~285.8 ℃ (acetone) (decomp.) [lit. mp 284~285 ℃]

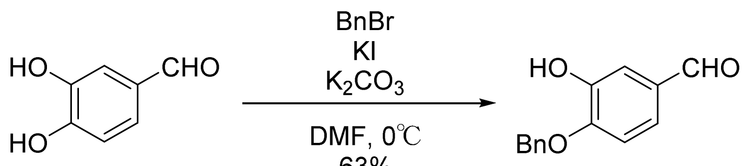
^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.38 (1H, s, ArH), 6.94 (1H, d, J = 2.4 Hz, ArH), 6.74 (1H, s, ArH), 6.50 (1H, d, J = 2.2 Hz, ArH), 3.93 (3H, s, ArOMe).

^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ : 166.8, 165.1, 163.8, 149.3, 144.4, 143.8, 137.6, 109.1, 109.0, 103.5, 100.0, 98.6. 98.0, 56.1.

IR (KBr) cm^{-1} : 3535, 3285, 3105, 1647, 1607, 1568, 1528, 1510, 1456, 1431, 1279, 1227, 1202, 1165.

Anal. Calculated for $C_{14}H_{10}O_6$: C, 61.32 ; H, 3.68. found : C, 61.26 ; H, 3.69.

4-Benzyloxy-3-hydroxybenzaldehyde (23)

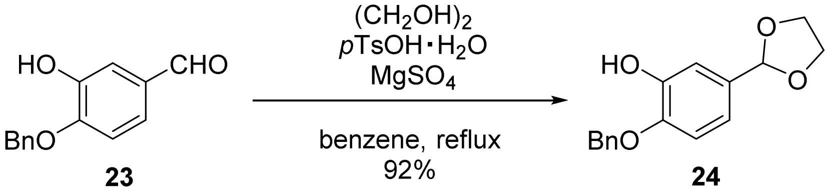


23

N_2雰囲気下、3,4-Dihydroxybenzaldehyde (8.21 g, 59.4 mmol)、K_2CO_3 (9.04 g, 65.4 mmol)、KI (0.496 g, 2.99 mmol) に Dry DMF (82 mL) を加え、攪拌し、氷浴下で BnBr (7.60 mL, 64.0 mmol) を 0.5 時間かけて加える。0℃で 22 時間攪拌後、氷浴下で反応液に 10％ HCl aq. (50 mL) を加え酸性にし、水 (150 mL) を加え、Et_2O (150 ml×4) で抽出し、有機層を Brine (50 mL) で洗浄、無水 $MgSO_4$ で乾燥後濾過し、減圧下溶媒留去する。得られた橙色固形残渣 (22.0 g) を Hexane : AcOEt = 15 : 1 ~ 4 : 1 展開溶媒でオープンカラムクロマトグラフィー (φ= 5.0 cm, l = 13.0 cm, Hexane) に付し、一部単離する。得られた無色結晶状物質 (7.80 g) を Hexane – AcOEt を用いて再結晶を行い、無色プリズム **23** (7.46 g) を得る。得られた母液の濃縮物と先のカラムで単離できなかった混ざりを Hexane : AcOEt = 20 : 1 ~ 4 : 1 展開溶媒でオープンカラムクロマトグラフィー (φ= 5.0 cm, l = 10.0 cm, Hexane) に付し、単離し、Hexane – AcOEt を用いて再結晶を行い、無色プリズム **2** (1.02 g) を得る。
結果として、無色プリズム **23** (8.48 g, 63%) を得る。

Colorless needle prisms, mp 120.1-121.0ºC (AcOEt - Hexane) [lit. mp 118-120ºC]
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.84 (s, 1H, ArCHO), 7.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H, ArH), 7.44-7.37 (m, 6H, ArH), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H, ArH), 5.80 (s, 1H, ArOH), 5.21 (s, 2H, $ArCH_2Ph$).

5-(1,3-Dioxolan-2-yl)-2-benzyloxyphenol (24)

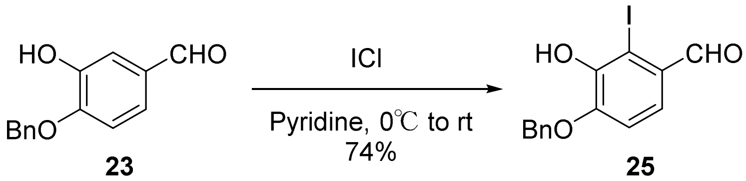


Dry Benzene (30 mL) に **23** (1.51 g, 6.60 mmol), Ethylene glycol (1.82 mL, 32.8 mmol), *p*TsOH・H_2O (119 mg, 0.690 mmol), $MgSO_4$ (12.0 g, 99.9 mmol) をあけ、Dean-Stark 装置を取り付け、120℃で加熱還流下、5 時間攪拌する。さらに、Ethylene glycol (2.40 mL, 43.3 mmol) 及び $MgSO_4$ (4.03 g, 33.5 mmol) を加え、110℃で加熱還流下、18 時間攪拌する。反応終了後、氷浴下で反応液に sat.$NaHCO_3$ aq. (100 mL) を加え、水 (50 ml) にあけ、CH_2Cl_2 (50 ml×3) で抽出し、有機層を Brine (50 mL) で洗浄、無水 $MgSO_4$ で乾燥後濾過し、減圧下溶媒留去する。得られた無色固体残渣 (2.03 g)を Hexane – CH_2Cl_2 – Et_2O を用いて再結晶を行い、無色結晶 **24**(1.66 g, 92%) を得る。

Colorless solid, mp 84.5-86.5 ºC (CH_2Cl_2-Et_2O)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43-7.34 (m, 5H, ArH), 7.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H, ArH), 6.96 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H, ArH), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H, ArH), 5.73 (s, 1H, ArOH), 5.68 (s, 1H, ArCH-), 5.22 (s, 2H, $ArCH_2$-), 4.16-3.97 (m, 4H, -OCH_2CH_2O-).

4-Benzyloxy-3-hydroxy-2-iodobenzaldehyde (25)



N_2 雰囲気下、ピリジン (80 mL) に **23** (8.45 g, 37.0 mmol) を溶解し、氷冷下で ICl (0.3 mL, 5.73 mmol) を少量ずつ加え、0℃で 3 日 1.5 時間攪拌する。さらに、氷冷下で ICl (1.7 mL, 32.5 mmol) を少量ずつ加え、0℃で 3 日 23 時間攪拌する。また、氷冷下で ICl (0.3 mL, 5.73 mmol) を少量ずつ加え、0℃で 18 時間攪拌後、室温で 4 時間攪拌する。氷浴下で反応液に 10% HCl aq. (150 mL) を加え酸性にし、水 (100 mL) を加え、AcOEt (200 ml×3) で抽出し、有機層を 10% $Na_2S_2O_3$ aq. (50 ml×2)、Brine (50 mL) で洗浄、無水 $MgSO_4$ で乾燥後濾過し、減圧下溶媒留去する。それを AcOEt で溶解、濾過し、減圧下溶媒留去する。得られた橙色固形残渣 (16.1 g) を Hexane : AcOEt : $CHCl_3$ = 15 : 1 : 4 ~ 5 : 1 : 4 展開溶媒でオープンカラムクロマトグラフィー (φ= 5.0 cm, l = 9.5 cm, Hexane) に付し、単離する。得られた橙色結晶状物質 (11.8 g) を Hexane – AcOEt を用いて再結晶を行い、黄色針状結晶を得る。得られた母液の濃縮物を Hexane : AcOEt : $CHCl_3$ = 20 : 1 : 2 ~ 5 : 1 : 4 展開溶媒でオープンカラムクロマトグラフィー (φ= 3.0 cm, l = 15.0 cm, Hexane) に付し、単離し、Hexane – AcOEt を用いて再結晶を行い、黄色針状結晶を得る。
結果として、混合物結晶 (9.66 g, 74%)) を得る。

Light yellow needles crystals, mp 126.2-127.2ºC (AcOEt).

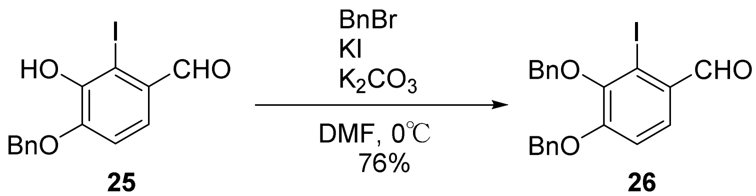
IR (KBr) υ_{max} 3062-2789, 2640, 2568, 1685, 1577, 1476, 1421, 1382, 1308, 1274, 1162, 1082, 1012, 997, 977, 921, 900, 828, 778, 743, 698, 676cm^{-1}.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.03(s, 1H, ArCHO), 7.53 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, ArH), 7.46-7.37 (m, 5H, ArH), 6.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, ArH), 6.36 (s, 1H, ArOH), 5.22 (s, 2H, $ArCH_2$-).

^{13}C-NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 195.0, 149.9, 146.0, 134.9, 129.0, 129.0, 128.9,128.0, 123.7, 111.4, 88.5, 71.7.

*Anal.*calculated for $C_{14}H_{11}IO_3$: C, 47.48; H, 3.13. found : C, 47.31; H, 3.33.

3,4-Benzyloxy-2-iodobenzaldehyde (26)



25 (4.01 g, 11.3 mmol) 及び K_2CO_3 (1.76 g, 12.7 mmol), KI (触媒量) を DMF (46 mL) にあけ、0℃で攪拌する。30 分後, BnBr (1.34 mL, 11.3 mmol) を加え、0℃で攪拌を続ける。 6 時間後、反応液を水にあけ、 AcOEt で 3 回抽出する。有機層を Brine で洗浄、無水 $MgSO_4$ で乾燥後濾過し、減圧下溶媒留去する。得られた結晶状残渣を AcOEt より再結晶を行い、肌色結晶 **26** (3.81 g, 76%) を得る。

Colorless needles, mp 129.8-130.8°C (Hexane - Et_2O).

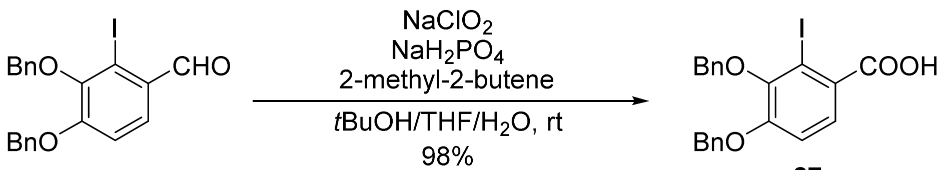
IR (KBr) υ_{max} 2934, 2893, 2845, 1739, 1620, 1577, 1517, 1477, 1442, 1389, 1304, 1272, 1222, 1211, 1160, 1125, 1084, 1017, 917, 825, 819, 770, 761, 737 cm^{-1}.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.03 (s, 1H, ArCHO), 7.72 (d, J = 8.6 Hz, 1H, ArH), 7.50-7.28 (m, 10H, ArH), 7.07 (d, J = 8.6Hz, 1H, ArH), 5.23 (s, 2H, $ArCH_2Ph$), 5.05 (s, 2H, $ArCH_2Ph$).

^{13}C-NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 195.1, 157.0, 148.0, 136.6, 135.6, 129.4, 128.90, 128.88, 128.6, 128.5, 128.4, 127.7, 127.5, 113.4, 101.2, 74.7, 71.3.

Anal. Calculated for $C_{21}H_{17}IO_3$: C, 56.77 ; H, 3.86. found : C, 56.55 ; H, 4.09.

3,4-Benzyloxy-2-iodobenzoic acid (27)



26 27

t-BuOH/THF/H_2O 混合溶媒 (13 : 12 : 1, 65 mL) に **26** (511 mg, 1.15 mmol) を溶解し、2-Methyl-2-butene (5.0 mL, 42.3 mmol) を加え、水 (20 mL) に $NaClO_2$ (1.20 g, 10.5 mmol) 及び NaH_2PO_4・$2H_2O$ (1.24 g, 7.92 mmol) を溶解させた溶液を加える。室温で 3 時間攪拌後、減圧下有機溶媒を留去し、水 (50 mL)、CH_2Cl_2 (50 mL) を加え、CH_2Cl_2 (50 ml×3) で抽出し、有機層を水 (50 mL)、Brine (50 mL) で洗浄、無水 $MgSO_4$ で乾燥後濾過し、減圧下溶媒留去する。得られた黄色固形残渣 (589 mg) を Hexane – AcOEt を用いて再結晶を行い、無色プリズム **27** (520 mg, 98%) を得る。

Colorless solid, mp 214.1-215.4ºC (Hexane - AcOEt).

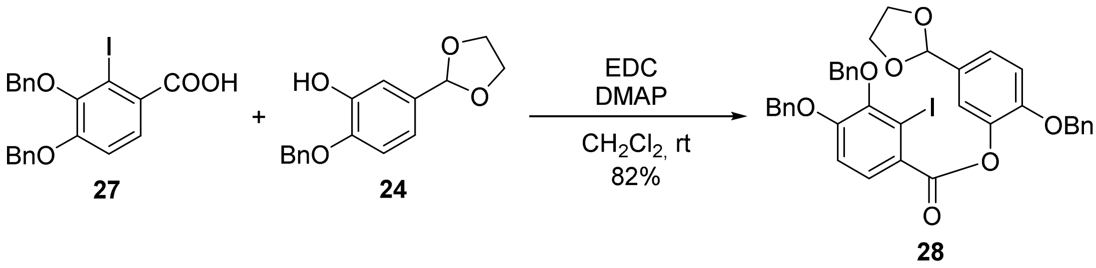
IR (KBr) υ_{max} 3031,2940,2886,1695,1576,1418,1361,1268,1148,1014,978,901,773,750,734,695, 671cm^{-1}.

^{1}H-NMR (500 MHz, d_6-DMSO) δ 7.56-7.33 (m, 12H, ArH), 7.27 (d, J = 9.0 Hz, 1H, ArH), 5.26 (s, 2H, ArCH_2Ph), 4.93 (s, 2H, ArCH_2Ph).

^{13}C-NMR (125 MHz, d_6-DMSO) δ 167.6, 153.4, 147.7, 136.8, 136.2, 129.6, 128.5, 128.4, 128.2, 128.1, 127.9, 127.2, 113.4, 94.8, 73.5, 70.3.

*Anal.*calculated for $C_{21}H_{17}IO_4$: C, 54.80; H, 3.72. found : C, 54.76; H, 3.68.

2-Benzyloxy-5-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl 3,4-dibenzyloxy-2-iodobenzoate (28)



窒素雰囲気下、Dry CH_2Cl_2 (50 mL) に **27** (1.40 g, 3.03 mmol), **2** (0.83 g, 3.05 mmol), EDC (0.87 g, 4.54 mmol), DMAP (0.19g, 1.54 mmol) をあけ、室温で 3 時間攪拌する。反応終了後、氷浴下で sat.$NaHCO_3$ aq. を加え、CH_2Cl_2 (×3) で抽出し、有機層を Brine で洗浄、無水 $MgSO_4$ で乾燥後濾過し、減圧下溶媒留去する。得られた結晶状残渣 (2.84 g) を Et_2O を用いて再結晶を行ない、無色針状結晶 **28** (1.78 g, 82 %) を得る。

Colorless needle crystals, mp 135.2-136.3ºC (Et_2O).

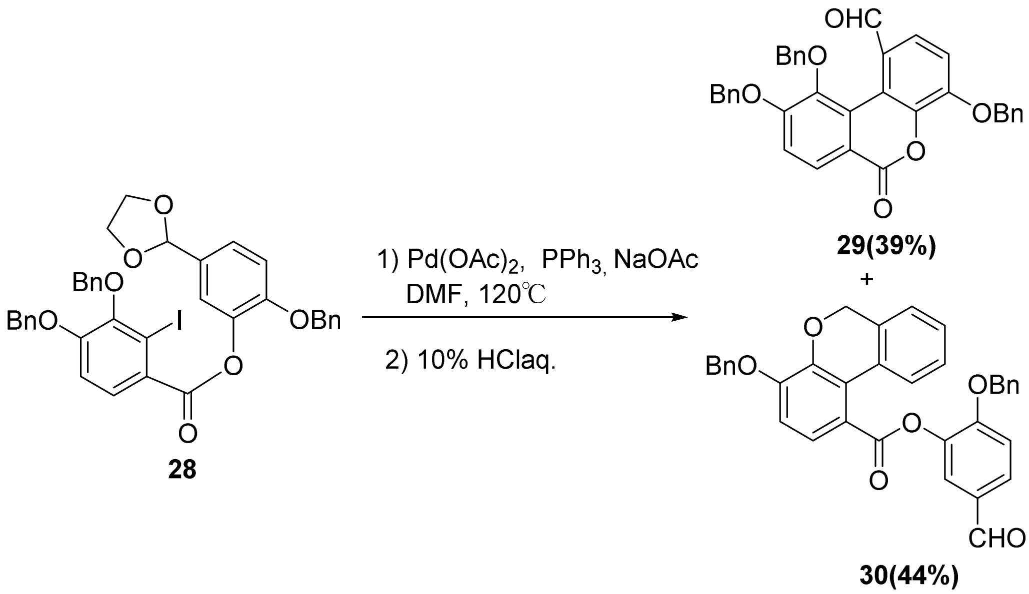
IR (KBr) υ_{max} 3056, 3033, 2880, 1733, 1579, 1510, 1455, 1390, 1372, 1272, 1124, 1012, 997, 807, 747, 699 cm^{-1}.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H, ArH), 7.54-7.23 (m, 17H, ArH), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H, ArH), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H, ArH), 5.81 (s, 1H, ArCH-), 5.20 (s, 2H, $ArCH_2$-), 5.13 (s, 2H, $ArCH_2$-), 5.03 (s, 2H, $ArCH_2$-), 4.13-4.00 (m, 4H, -OCH_2CH_2O-).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 163.9, 154.8, 151.1, 149.1, 140.3, 136.8, 136.6, 135.9, 131.3, 129.0, 128.9, 128.8, 128.5, 128.4, 128.4, 128.4, 128.3, 127.9, 127.6, 127.4, 127.2, 125.2, 121.4, 113.7, 113.0, 96.0, 74.5, 71.1, 70.8, 65.3.

*Anal.*calculated for $C_{37}H_{31}IO_7$: C, 62.19; H, 4.37. found : C, 62.36; H, 4.52.

1-Formyl-4,8,9-tribenzyloxy-*6H*-dibenzo[*b,d*]pyran-6-one (29)



28 (50.8 mg, 0.0711 mmol), $Pd(OAc)_2$ (4.0 mg, 0.0178 mmol), PPh_3 (9.3 mg, 0.0355 mmol), NaOAc (11.7 mg, 0.143 mmol)を DMF (1.5 mL) にあけ、 窒素雰囲気下 120℃で攪拌する。1.5 時間後、空冷し 10% HClaq. (1.5 mL) を加え、10 分攪拌、反応液を自然濾過する。濾液に水 (40 mL) を加え、CH_2Cl_2 (10 ml×3) で抽出し、有機層を Brine で洗浄、無水 $MgSO_4$ で乾燥し、減圧下溶媒留去する。得られた茶褐色液状残渣を Benzene 展開溶媒でオープンカラムクロマトグラフィーに付し、無色結晶 **29** (14.9 mg, 39%) 及び無色アモルファス **30** (16.9 mg, 44%) を得る。

無色結晶 **29**

Colorless crystals, mp 171.8-172.8 ºC (AcOEt).

IR (KBr) υ_{max} 1728, 1676, 1591, 1562, 1497, 1445, 1379, 1281, 1242, 1200, 1132, 1105, 1003, 791, 733, 694, 411 cm^{-1}.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.68 (s, 1H, ArCHO), 8.11 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, ArH), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.45-6.76 (m, 17H, ArH), 5.22 (s, 2H, $ArOCH_2$), 5.17 (s, 2H, $ArOCH_2$), 4.63 (s, 2H, $ArOCH_2$).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 187.8, 160.1, 157.5, 149.8, 143.2, 141.1, 136.0, 135.5, 134.7, 129.6, 129.0, 128.9, 128.7, 128.5, 128.4, 128.2, 127.9, 127.7, 127.4, 127.2, 124.9, 117.6, 116.5, 115.5, 113.3, 75.8, 71.4, 71.2.

*Anal.*calculated for $C_{35}H_{26}O_6$: C, 77.48; H, 4.83. found : C, 77.11; H, 4.88.

無色アモルファス **30**

Colorless amorphous.

IR ($CHCl_3$) υ_{max} 3028, 3012, 2928, 2855, 1738, 1692, 1607, 1566, 1506, 1479, 1454, 1437, 1421, 1381, 1277, 1259, 1186, 1117, 1088, 1013, 918, 812, 781, 770, 762, 743, 719, 696, 671, 652, 465, 449, 422, 407cm^{-1}.

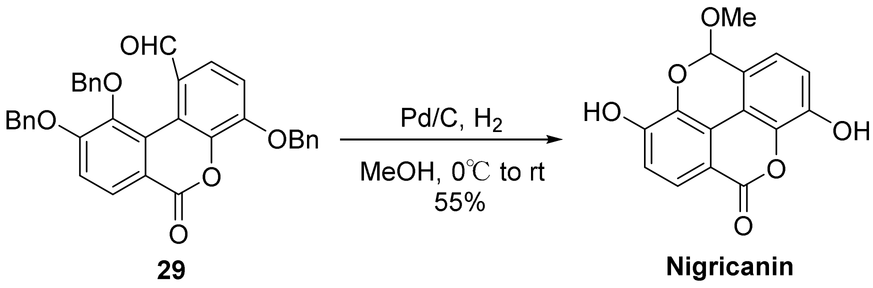
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.88 (s, 1H, ArCHO), 7.73 (dd, *J* = 8.4, 1.6 (2.4) Hz, 1H, ArH), 7.70 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, ArH), 7.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, ArH), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.47-7.15 (m, 13H, ArH), 7.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, ArH), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, ArH), 5.27 (s, 2H, $ArOCH_2$), 5.24 (s, 2H, $ArOCH_2$), 5.14 (s, 2H, $ArOCH_2$).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 190.2, 166.4, 155.9, 151.3, 146.3, 140.9, 136.4, 135.6, 132.1, 130.4, 130.3, 128.87, 128.84, 128.7, 128.45, 128.40, 128.3, 128.1, 127.5, 127.4, 127.3, 125.9, 125.1, 124.9, 123.3, 120.2, 113.4, 112.2, 77.4, 71.1, 71.0, 69.6.

EI-Mass *m/z* : 542 $[M]^+$.

HRMS (EI) calcurated for $C_{35}H_{26}O_6$ $[M]^+$: 542.1729; found: 542.1728.

Nigricanin



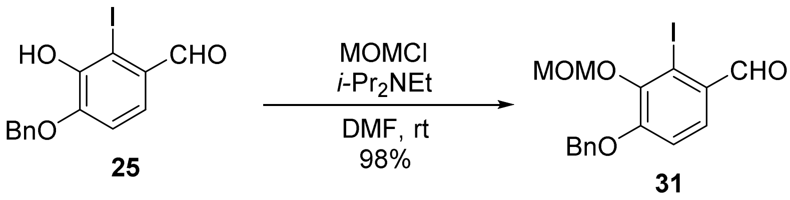
29 (17.2 mg, 0.0317 mmol) を MeOH (20 ml) にあけ、氷浴下 Pd / C (6.2 mg) を加え、室温に戻し、水素雰囲気下で攪拌する。30 分後、MeOH を用いて自然濾過し、濾液を減圧下溶媒留去する。得られた結晶残渣をオープンカラムクロマトグラフィーに付し、 AcOEt : Hexane = 1 : 1 溶出部より白色結晶である Nigricanin (5.0 mg, 55%) を得る。

Colorless needles, mp 218ºC (acetone, dec.) [lit. mp 224℃ (acetone, dec.)]

^{1}H-NMR (500 MHz, d-Acetone) 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H, ArH), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H, ArH), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H,ArH), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H,ArH),6.35 (s, 1H,ArCH), 3.58 (s, 3H,OMe).

^{13}C-NMR (125 MHz, d-Acetone) δ 160.0, 151.8, 145.6, 138.2, 135.9, 124.8, 123.0, 121.8, 120.4, 119.0, 118.3, 112.9, 112.0, 99.7, 56.0.

4-Benzyloxy-2-iodo-3-metoxymethylmethoxy benzaldehyde (31)



N_2 雰囲気下、Dry DMF (30 mL) に **25** (4.91 g, 13.9mmol) を溶解し、iPr$_2$NEt (2.70mL, 15.9 mmol) を加え、氷浴下で MOMCl (1.50 mL, 19.9 mmol) を加える。室温で 18 時間攪拌後、氷浴下で反応液に 10% HCl aq. (30 mL) を加え酸性にし、水 (150 ml) を加え、AcOEt (100 ml×4) で抽出し、有機層を sat. $NaHCO_3$ (30 mL)、Brine (30 mL) で洗浄、無水 $MgSO_4$ で乾燥後濾過し、減圧下溶媒留去する。得られた黄色油状残渣 (8.1718 g) を Hexane : AcOEt : $CHCl_3$ = 35 : 1 : 2 ~ 5 : 1 : 2 展開溶媒でオープンカラムクロマトグラフィー (φ= 4.0 cm, l = 13.0 cm, Hexane) に付し、単離する。得られた黄色結晶状物質 (5.64 g) を Hexane – AcOEt を用いて再結晶を行い、無色針状結晶 **2** (5.40 g, 98%) を得る。

Colorless needle crystal, mp 72.8-73.8ºC (Hexane-AcOEt)

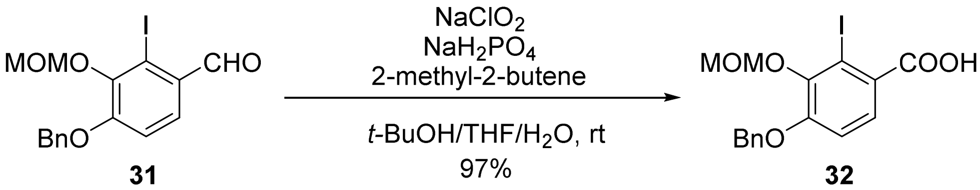
IR (KBr) υ_{max} 1275, 1254, 1213, 1200, 1178, 1148, 1126, 1107, 991, 934, 899, 824, 802, 791, 743, 694, 662, 610 cm^{-1}.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.04 (d, 1H, ArCHO), 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H, ArH), 7.43-7.34 (m, 5H, ArH), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H, ArH), 5.22 (s, 2H, ArCH_2Ph), 5.18 (s, 2H, ArOCH_2OMe), 3.61 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 195.3, 156.4, 146.2, 135.4, 129.5, 128.9, 128.7, 127.7, 127.4, 113.3, 100.9, 99.1, 71.3, 58.7.

*Anal.*calculated for $C_{16}H_{15}IO_4$: C, 48.26; H, 3.80. found : C, 48.11; H, 3.93.

4-Benzyloxy-2-iodo-3-metoxymethylmethoxy benzoic acid (32)



t-BuOH/THF/H_2O 混合溶媒 (7 : 6 : 1, 70 mL) に **31**(1.01 g, 2.53 mmol) を溶解し、2-Methyl-2-butene (11.1 mL, 94.0 mmol) を加え、水 (20 mL) に $NaClO_2$ (2.65 g, 23.1 mmol) 及び NaH_2PO_4・$2H_2O$ (2.75 g, 17.6 mmol) を溶解させた溶液を加える。室温で 3 時間攪拌後、減圧下有機溶媒を留去し、水 (100 mL)、CH_2Cl_2 (50 mL) を加え、CH_2Cl_2 (50 ml×3) で抽出し、有機層を水 (50 mL) で洗浄、無水 $MgSO_4$ で乾燥後濾過し、減圧下溶媒留去する。得られた黄色固形残渣 (1.22 g) を Hexane – AcOEt を用いて再結晶を行い、無色プリズム **2**32(1.02 g, 97%) を得る。

Colorless prisms, mp 129.2-131.4ºC (Hexane - AcOEt).

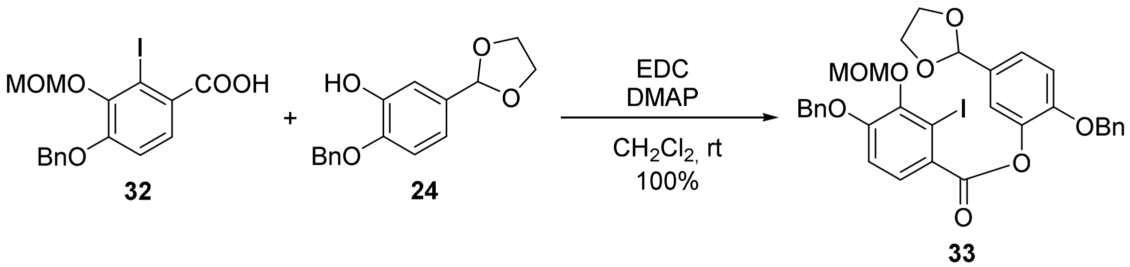
IR (KBr) υ_{max} 3062-2789 (br), 2640, 2568, 1685, 1577, 1476, 1462, 1453, 1421, 1404, 1382, 1308, 1274, 1195, 1162, 1082, 1012, 997, 977, 921, 900, 849, 828, 778, 758, 743, 698, 676 cm^{-1}.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, ArH), 7.44-7.33 (m, 6H, ArH), 6.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, ArH), 5.20 (s, 2H, $ArCH_2Ph$), 5.16 (s, 2H, $ArOCH_2OMe$), 3.61 (s, 3H, OMe).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 155.1, 147.6, 136.0, 129.6, 129.2, 128.9, 128.0, 113.1, 99.4, 96.1, 71.5, 59.0, 71.5, 59.0

*Anal.*calculated for $C_{16}H_{15}IO_5$: C, 46.40; H, 3.65. found : C, 46.29; H, 3.78.

2-Benzyloxy-5-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl4-benzyloxy-2-iodo-4-methoxymethylmethoxy benzoate (33)



窒素雰囲気下、Dry CH_2Cl_2 (60 mL) に **32** (2.01 g, 4.85 mmol), **24** (1.10 g, 4.04 mmol), EDC (1.17 g, 6.12 mmol), DMAP (151.7 mg, 1.24 mmol) をあけ、室温で 5.5 時間攪拌する。反応終了後、氷浴下で sat.$NaHCO_3$ (100 mL) 及び水 (50 mL) を加え、CH_2Cl_2 (80 ml×3) で抽出し、有機層を Brine (50 mL) で洗浄、無水 $MgSO_4$ で乾燥後濾過し、減圧下溶媒留去する。得られた黄色油状残渣 (3.5702 g) を Hexane : AcOEt = 6 : 1 ~ 2 : 1 展開溶媒でオープンカラムクロマトグラフィー (φ= 3.0 cm, l = 11 cm, Hexane) に付し、無色アモルファス **33** (2.69 g, 100%) を得る。

Colorless amorphous

IR ($CHCl_3$) υ_{max} 3013, 1746, 1580, 1508, 1454, 1381, 1267, 1231, 1202, 1161, 1124, 1082, 966, 793, 770, 750, 712, 698, 675, 467, 449, 434, 411 cm^{-1}.

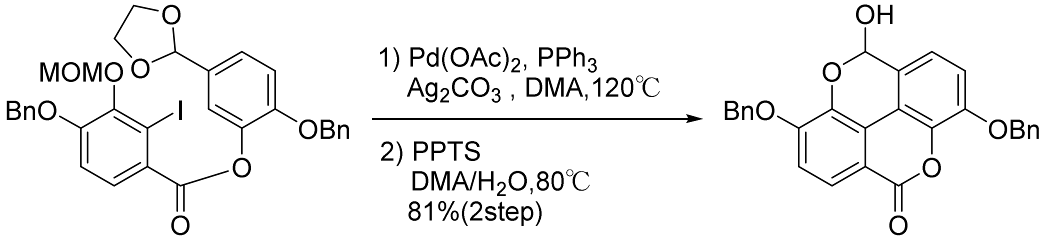
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, ArH), 7.44-7.23 (m, 17H, ArH), 7.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, ArH), 6.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, ArH), 5.80 (s, 1H, ArCH-), 5.22 (s, 2H, $ArCH_2$-), 5.14 (s, 2H, $ArCH_2$-), 5.11 (s, 2H, $ArCH_2$-), 4.13-3.97 (m, 4H, -OCH_2CH_2O-), 3.62 (s, 3H, OMe).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 164.0, 154.2, 151.0, 147.1, 140.2, 136.5, 135.7, 131.2, 128.8, 128.7, 128.51, 128.46, 127.9, 127.6, 127.3, 125.2, 121.4, 113.6, 112.8, 103.1, 99.0, 71.1, 70.7, 65.3, 58.6.

EI-Mass *m/z* : 668 $[M]^+$.

HRMS (EI) calcurated for $C_{26}H_{25}IO_8$ $[M]^+$: 668.0907; found: 668.0910.

3,8-Bisbenzyloxy-10-hydroxychromeno[5,4,3-*cde*]chromen-5(10H)-one(34)



Dry DMA (3 mL) に **33** (113.8 mg, 0.170 mmol), $Pd(OAc)_2$ (9.9 mg, 0.00441 mmol), PPh_3 (21.5 mg, 0.00820 mmol), Ag_2CO_3 (91.4 mg, 0.331 mmol) をあけ、N_2 雰囲気下、120℃で 6 時間攪拌する。反応終了後、室温で放置し、反応液に PPTS (190.7 mg, 0.759 mmol) 及び水 (1 mL) を加え、室温で 18 時間攪拌し、さらに PPTS (193.3 mg, 0.769 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌し、80℃で 2.5 時間攪拌する。反応終了後、水 (100 mL) にあけ、CH_2Cl_2 (30 ml×3) で抽出し、有機層を Brine (30 mL) で洗浄、無水 $MgSO_4$ で乾燥後濾過し、減圧下溶媒留去する。得られた茶色固形残渣 (151.9 mg) を Benzene : Hexane : AcOEt = 10 : 10 : 1 ~ 10 : 3 : 1 展開溶媒でオープンカラムクロマトグラフィー (φ= 2.0 cm, l = 13 cm, Hexane) に付し、無色結晶 **34** (62.3 mg, 81%) を得る。

Dry DMA (50 mL) に **33** (1.78 g, 2.67 mmol), $Pd(OAc)_2$ (151 mg, 0.672 mmol), PPh_3 (351 mg, 1.34 mmol), Ag_2CO_3 (1.47 g, 5.34 mmol) をあけ、N_2 雰囲気下、120℃で 6.5 時間攪拌する。反応終了後、室温で放置し、反応液に PPTS (6.74 g, 26.8 mmol) 及び水 (21 mL) を加え、室温で 14.5 時間攪拌し、さらに 80℃で 3 時間攪拌する。反応終了後、水 (500 mL) にあけ、CH_2Cl_2 (150 ml×3) で抽出し、有機層を Brine (100 mL) で洗浄、無水 $MgSO_4$ で乾燥後濾過し、減圧下溶媒留去する。得られた茶色固形残渣 (2.2531 g) を Benzene : Hexane : AcOEt = 10 : 10 : 1 ~ 10 : 3 : 1 展開溶媒でオープンカラムクロマトグラフィー (φ= 4.0 cm, l = 12 cm, Hexane) に付し、無色結晶 **34** (802 mg) 及び黄色結晶 (280 mg, mixture) を得る。$CHCl_3$ を用いて再結晶を行い、無色結晶 **34** (878 mg, 73%) を得る。

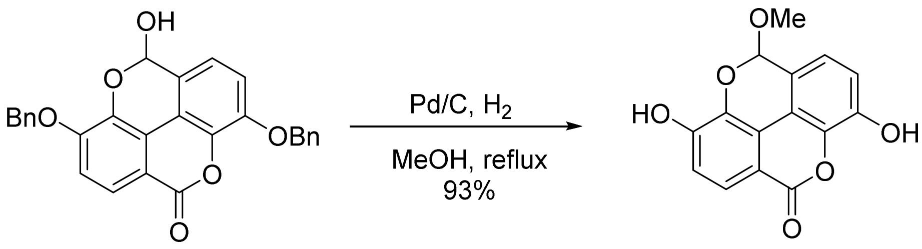
Colorless solid, mp 210.4-212.9℃ (CHCl3)

IR (CHCl3) υmax 3267, 1700, 1604, 1576, 1499, 1478, 1432, 1380, 1278, 1248, 1197, 1135, 1083, 1003, 967, 950, 906, 843, 784, 740, 722, 695 cm-1.

1H-NMR (500 MHz, CDCl3) δ 7.94 (d, J = 8.5 Hz, 1H, ArH), 7.49-7.30 (m, 10H,ArH), 7.19 (t, J = 6.0 Hz, 2H, ArH), 7.11 (d, J = 7.0Hz, 1H,ArH), 6.73 (d, J = 5.0 Hz, 1H, ArCH), 5.33 (s, 2H ,ArCH2Ph), 5.29 (s, 2H,ArCH2Ph), 3.48 (d, J = 6.0 Hz, 1H, OH).

HRMS (EI) calcurated for C28H20O6 [M]+ : 452.1260; found: 452.1269.

Nigricanin



Dry MeOH (40 mL) に **34** (50.9 mg, 0.112 mmol) をあけ、Pd/C (13.5 mg, 0.0127 mmol) を加え、H_2 雰囲気下、90℃で加熱還流し、1.5 時間攪拌する。反応終了後、濾過 (MeOH→Acetone) し、減圧下溶媒留去後、無色固体残渣 (35.5 mg) を得る。得られた無色固形残渣を Hexane : Acetone = 10 : 1 ~ 1 : 1 展開溶媒でオープンカラムクロマトグラフィー (φ= 2.0 cm, l = 10.5 cm, Hexane) に付し、無色結晶 **Nigricanin** (29.8 mg, 0.105 mmol, 93%) を得る。

Dry MeOH (150 mL) に **34** (365.5 mg, 0.808 mmol) をあけ、Pd/C (101.6 mg, 0.0955 mmol) を加え、H_2 雰囲気下、100℃で加熱還流し、2 時間攪拌する。反応終了後、濾過 (MeOH→Acetone) し、さらにセライト濾過 (Acetone) し、減圧下溶媒留去後、無色固体残渣を得る。Hexane – MeOH を用いて再結晶を行い、無色針状結晶 **Nigricanin** (197.5 mg, 0.695 mmol, 86%) を得る。

参考文献

1) Abe, H.; Nishioka, K.; Takada, S.; Arai, M.; Takeuchi, Y.; Harayama, T. *Tetrahedron Lett*. **2005**, *46*, 3197-3200.

2) Abe, H.; Fukumoto, T.; Takeuchi, Y.; Harayama, T. *Heterocycles* **2007**, *74*, 265-271

3) Harayama, T.; Yasuda, H.; Akiyama, T.; Takeuchi, Y.; Abe, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 861-864.

4) Takeda, S.; Abe, H.; Takeuchi, S.; Harayama, T. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 396-408.

5) Abe, H.; Arai, M.; Nishioka, K.; Kida, T. Shioe, K.; Takeuchi, Y.; Harayama, T. *Heterocycles* **2008**, *76*, 291-303.

6) a) Hennessy, E. J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem .Soc.* **2003**, *125*, 12084-12085.
b) Garcia-Cuadrado, D.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1066-1067.
c) Garcia-Cuadrado, D.; Mendoza, P.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6880-6886.
d) Pascual, S.; Mendoza, P.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6021-6029.

7) 前田　和洋, 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科平成 20 年度修士論文.

8) a) Bull, W. E.; Madan, S. K.; Willis, J. E. *Inorg. Chem.* **1963**, *2*, 303-306.
b) Wayland, B. B.; Schramm, R. F. *Inorg. Chem.* **1969**, *8*, 971-976.

9) Rosett, T.; Sankhala, R. H.; Stickings, C. E.; Taylor, M. E. U.; Thomas, R. *Biochem. J.* **1957**, *67*, 390–400.

10) Thomas, R. *Biochem. J.* **1961**, *80*, 234–240.

11) Roy, A.; Reddy, K. R.; Mohanta, P. K.; Ila, H.; Junjappa, H. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 3781-3791.

12) Abe, H.; Nishioka, K.; Takada, S.; Arai, M.; Takeuchi, Y.; Harayama, T. *Tetrahedron Lett*. **2005**, *46*, 3197-3200.

13) 西岡　圭佑, 岡山大学大学院自然科学研究科平成 16 年度修士論文.

14) Kuramochi, K.; Fukudome, K.; Kuriyama, I.; Takeuchi, T.; Sato, Y.; Kamisuki, S.; Tsubaki, K.; Sugawara, F.; Yoshida, H.; Mizushina, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 7227-7238.

15) Harayama, H. *Yakugaku Zasshi* **2006**, *126*, 543-564.

16) 名倉　千恵, 岡山大学大学院自然科学研究科平成 17 年度修士論文.

17) Harayama, H.; Asai, M.; Miyagoe, T.; Abe, H.; Takeuchi, Y.; Yamaguchi, A.; Fujii, S. *Heterocycles* **2010**, *81*, 1881-1889.

18) 福本　倫子, 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科平成 18 年度修士論文.

19) a) Tolman, C. A. *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 313-348.
b) Fortman, G. C.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2010**, *29*, 4579-4583.

20) Tan, J.-W.; Xu, J.-B.; Dong, Z.-J.; Luo, D.-Q.; Liu, J.-K. *Helv. Chim. Acta.* **2004**, *87*, 1025-1028.

21) (a) Atta-Ur-Rahman, F. N. Ngounou, M. I. Choudhary, S. Malik, T. Makhmoor, M. Nur-e-Alam, S.Zareen, D. Lontsi, J. F. Ayafor, and B. L. Sondengam, *Planta Med.*, 2001, **67**, 335;

(b) D. Bagchi, E.A. Hassoun, M. Bagchi, and S. J. Stohs, *Free Radic. Biol. Med.*, 1993, **15**, 217.

22) (a) Y. H. Choi, J. M. Pezzuto, A. D. Kinghorn, and N. R. Fornsworth, *Planta Med.*, 1988, **54**, 511;

(b) A. Constantinou, G. D. Stoner, R. Mehta, K. Rao, C. Runyan, and R. Moon, *Nutr. Cancer*, 1995,**23**, 121.