

学位論文

破骨細胞への分化阻害活性を有する新規な有機低分子の開発

岩手医科大学大学院薬学研究科医療薬学専攻
創薬基盤薬学専攻分野
菅原 葵

目次

序論

第1章 クルクミン類縁体の合成と生物活性

- 1-1. 破骨細胞に作用するクルクミン
- 1-2. 合成した化合物の活性評価について
- 1-3. 合成
- 1-4. 生物活性評価結果と考察

第2章 フェノール性の水酸基を有するクルクミン類縁体の合成と生物活性

- 2-1. 合成
- 2-2. 生物活性評価結果と考察

第3章 アミド・エステルを有する類縁体合成と生物活性

- 3-1. 合成
- 3-2. 生物活性評価結果と考察

第4章 アルケンを含みアミド・エステルを有する類縁体合成と生物活性

- 4-1. 合成
- 4-2. 生物活性評価結果と考察

第5章 アルキンを含むアミド類縁体合成と生物活性

- 5-1. 合成
- 5-2. 生物活性評価結果と考察
- 5-3. 化合物 **53** における構造活性相関
- 5-4. 生物活性評価結果と考察
- 5-5. アルキン部位の芳香環への変換
- 5-6. 生物活性評価結果と考察
- 5-7. アルキンを含むエステル類縁体の合成
- 5-8. 生物活性評価結果と考察
- 5-9. 高次評価

第 6 章 化合物 53、1003、1025、63、4 の活性評価

第 7 章 結論

実験の部

謝辞

序論

研究背景

現在、日本における骨粗鬆症患者は 1300 万人と推計されており、年齢とともに有病率が増加し、男性よりも女性に多く、特に 60 歳以降の女性の有病率が高い¹⁾。骨粗鬆症による骨折も増加傾向にあり、椎体、前腕骨、大腿骨近位部が骨折好発部位となり、身体機能の低下、運動機能障害と内臓機能障害をきたし、Activities of Daily Living (ADL) や Quality of Life (QOL) を低下させ、重症では寝たきりにいたる。また、死亡のリスクを上昇させることが多くの研究から明らかにされており、その対策が医療のみならず社会的にも重要な課題となっている。

骨粗鬆症について

WHO（世界保健機関）では、骨粗鬆症は、低骨量と骨組織の微細構造の異常を特徴とし、骨の脆弱性が増大し、骨折の危険性が増大する疾患であると定義している²⁾。骨粗鬆症は、破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成のバランスが壊れることで骨吸収が骨形成を上回り、骨強度が低下する病態である。骨粗鬆症は原発性骨粗鬆症と続発性骨粗鬆症に大別され、発生頻度は原発性骨粗鬆症が高い。原発性骨粗鬆症は、閉経後骨粗鬆症と老人性骨粗鬆症に分類され、前者では閉経後の女性ホルモン（エストロゲン）の低下、後者では生理機能の低下によって、骨吸収と骨形成がともに低下するが、カルシウムの欠乏とそれに伴う副甲状腺ホルモンの増加によって骨形成が骨吸収よりも低下するために骨密度が減少する。後者は、特定の疾患や薬剤によって引き起こされる骨粗鬆症である。原疾患としては、甲状腺機能亢進症や重度の副甲状腺機能亢進症、クッシング症候群のような内分泌疾患、慢性腎不全、関節リウマチ、糖尿病などがある。原因薬剤としては、ステロイドの長期使用が知られている。

骨粗鬆症の治療について³⁾

骨粗鬆症の治療は薬剤治療中心となるが、食事や運動療法を行い生活習慣の改善を行うことも重要である。食事では、カルシウムやビタミン K、ビタミン D といった栄養素を多く含有する食品を摂取するようにし、リンやカフェインを多く含む食品およびアルコールの摂取は控えることが望ましい。また、運動を行うことで、骨密度の上昇や筋力アップにつながり転倒による骨折のリスク減少となる。

治療薬は骨吸収抑制薬と骨形成促進薬、骨の栄養素を補充する薬剤に分けられる。骨吸収抑制薬には、ビスホスホネート製剤やカルシトニン製剤、選択的エストロゲン受容

体モジュレーター (SERM)、ヒト型抗 Receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL) モノクローナル抗体製剤、女性ホルモン製剤がある。骨形成促進薬には副甲状腺ホルモン製がある。また、最近発売された抗スクレロスチン抗体は骨吸収抑制作用と骨形成促進作用の両方の作用を併せ持つ新薬である。栄養素の補する薬剤としては、ビタミン K₂ 製剤やカルシウム製剤、ビタミン D₃ 製剤がある。以下に骨粗鬆症治療に使用される代表的な薬剤の特徴等を述べる。

〈骨吸収抑制薬〉

ビスホスホネート製剤

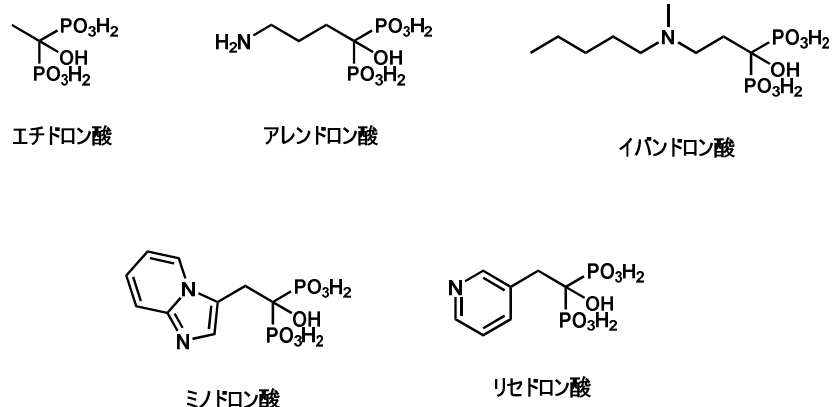


Fig. 1-1.

この分類に属する代表的な薬剤として、エチドロン酸、アレンドロン酸、イバンドロン酸、ミノドロン酸、リセドロン酸ある。

ビスホスホネート製剤は、骨表面のヒドロキシアパタイトに吸着後、破骨細胞における骨吸収の際に破骨細胞へと取り込まれる⁴⁾。そして、破骨細胞内のファルネシルピロリン酸シンターゼ (FPPS) の阻害によってメバロン酸経路が遮断される。結果、FPP およびゲラニルゲラニルピロリン酸の生合成を阻害するため破骨細胞のアポトーシスを誘導し、骨吸収抑制へとつながる。しかし、ビスホスホネート製剤は腸管吸収効率が低く、食後に服用した場合、飲食物のカルシウムなどと金属キレートを形成することでさらに吸収されにくくなる。食道に長くとどまると、食道潰瘍や食道炎を生じるため、服用は空腹時 (起床時) に十分量の水 (200 ml 程度) で行い、服用後 30 分は横にならない等の注意点がある。また、ビスホスホネート関連顎骨壊死 (BRONJ) として知られる顎骨壊死 (ONJ) を引き起こす可能性がある。

選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM : Selective Estrogen Receptor Modulator)

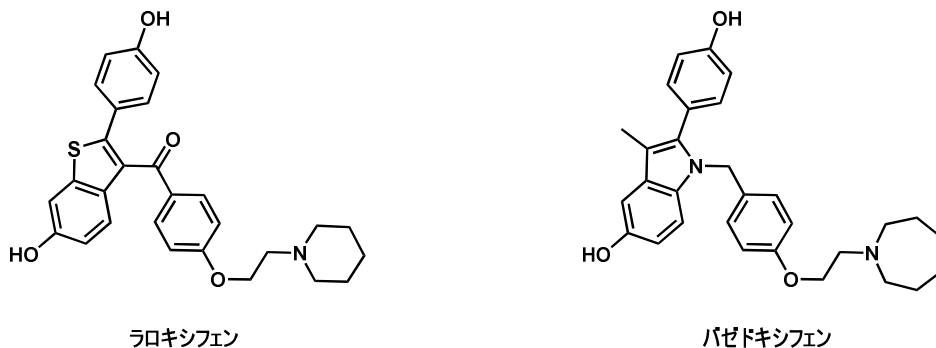


Fig. 1-2.

この分類に属する代表的な薬剤として、ラロキシフェン⁵⁾、バゼドキシフェン⁶⁾がある。

SERM は臓器や組織に対して選択的なアゴニストまたはアンタゴニストとして機能する。ラロキシフェン、バゼドキシフェンに関しては乳腺に対してアンタゴニストとして作用するが、骨組織に対してはアゴニストとして作用する。したがって、骨のエストロゲン受容体に選択的に作用し、閉経によるエストロゲン分泌の低下によりバランスが崩れた骨代謝を調整する。しかし、エストロゲンには血液凝固促進作用もあるため本剤の注意すべき副作用として静脈血栓塞栓症がある。

カルシトニン製剤

この分類に属する代表的な薬剤として、エルカトニン（サケカルシトニンおよびウナギカルシトニンの合成誘導体）がある。

カルシトニンは、甲状腺傍濾胞細胞から血中のカルシウム濃度上昇時に分泌される32個のアミノ酸残基を有するペプチドホルモンである。破骨細胞や前破骨細胞に存在するカルシトニン受容体に直接作用し骨吸収を抑制する⁷⁾。また、セロトニン神経を介した疼痛作用も有している⁸⁾。

女性ホルモン製剤

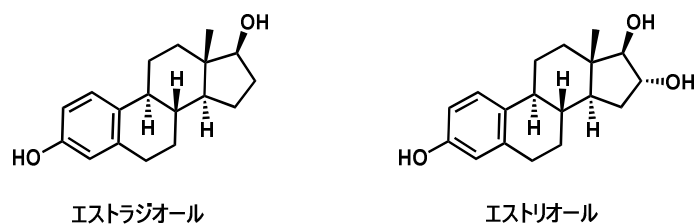


Fig. 1-3.

この分類に属する代表的な薬剤として、エストラジオール、エストリオールがある。閉経後や卵巣機能低下などの影響により女性ホルモン（エストロゲン）が減少するため、エストロゲンを補充し骨吸収の抑制を行う⁹⁾。しかし、長期間の治療は子宮内膜や乳腺の癌発生率を増加させることが報告されている。

ヒト型抗 RANKL モノクローナル抗体製剤

この分類に属する代表的な薬剤として、デノスマブがある。

デノスマブは骨芽細胞膜状に存在する RANKL に結合し RANK/RANKL 経路を阻害、破骨細胞の活性化を抑制し骨吸収を抑制する¹⁰⁾。骨粗鬆症や多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変の治療に使用されている。しかし、投与早期において低カルシウム血症や吸収抑制剤関連の ONJ (ARONJ) を引き起こす可能性がある¹¹⁾。また、デノスマブは抗体製剤であるため高価であることや皮下投与であり侵襲的であることが難点である。

副甲状腺ホルモン製剤（パラトルモン製剤）

この分類に属する代表的な薬剤として、テリパラチドがある。

パラトルモンの生理的作用としては、前骨芽細胞に対する直接作用による骨形成の促進、破骨細胞分化・活性化による骨吸収の促進、カルシウムの尿細管再吸収促進、腎尿細管でのリン酸の再吸収抑制による尿中へのリン酸排泄促進などがあげられる¹²⁾。パラトルモンは投与間隔により作用が異なる。パラトルモン製剤であるテリパラチドは、1日1回間歇投与のため前骨芽細胞の細胞増殖作用を示し、骨吸収よりも骨形成が上回ることで骨形成を促進する薬剤となる。また、長期間投与したラットにおいては骨肉腫を発生させた報告例もある¹³⁾。生涯投与期間が24ヶ月と制限されている。

〈骨吸収抑制と骨形成促進薬〉

抗スクレロスチン抗体

この分類に属する代表的な薬剤として、ロモソズマブがある。

骨細胞から分泌されるスクレロスチンは Wnt シグナル阻害により骨形成を抑制し骨吸収を促進する糖タンパク質である^{14,15}。ヒト化免疫グロブリンモノクローナル抗体であるロモソズマブは、スクレロスチンに結合することで骨形成促進作用と骨吸収抑制作用の両方を有する¹⁶。2019年3月発売後、3ヶ月間で重篤な脳・心血管疾患事象が報告された。

〈骨の栄養素を補充する薬剤〉

ビタミン D₃ 製剤

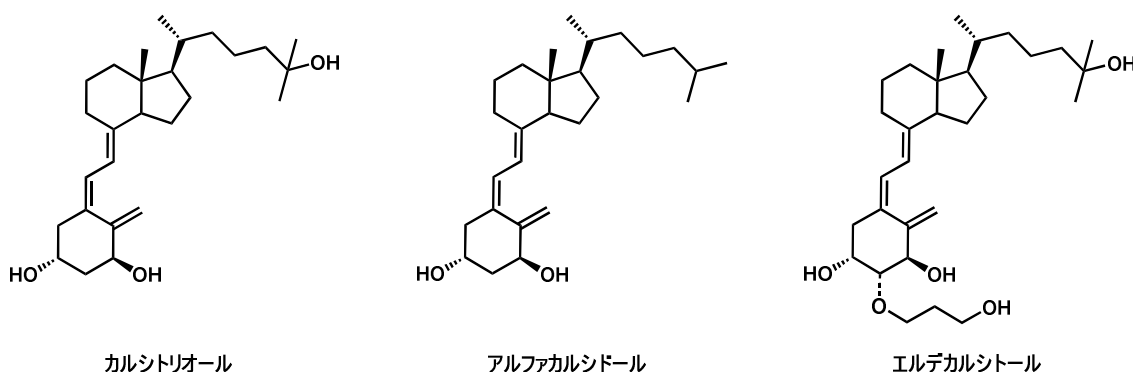


Fig. 1-4.

この分類に属する代表的な薬剤として、カルシトリオール、アルファカルシトリオール、エルデカルシトールがある。

ビタミン D₃ 製剤は、カルシウムとリン酸の腸管吸収を増加させ、カルシウムの腎再吸収を促進することで、カルシウムとリン酸の血中濃度を調節する^{17,18}。

ビタミン K₂ 製剤

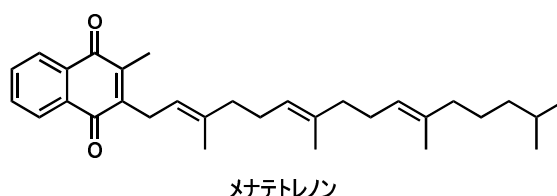


Fig. 1-5.

この分類に属する代表的な薬剤として、メナテレンがある。

メナテレンは、骨芽細胞から産生されるオステオカルシンのグルタミン酸残基の

カルボキシル化 (Gla 化) を促進することで、Gla 化したオステオカルシン量を増加させ、ヒドロキシアパタイトと結合することで骨基質へのカルシウム沈着を促進する¹⁹⁾。

骨吸収を行う破骨細胞

骨吸収を担う破骨細胞は骨粗鬆症発症に関与する細胞である。破骨細胞は、単球・マクロファージ系前駆細胞の RANK が骨芽細胞膜上に存在する RANKL (receptor activator of NF- κ B ligand) と結合することで前破骨細胞への分化が進行する²⁰⁾。その後、前破骨細胞が融合し活性化することで多核の巨核細胞である破骨細胞となり、骨への接着、骨吸収窩を形成した後 V-ATPase によるプロトンを放出することにより骨の溶解、骨吸収が起こる。RANKL/RANK 経路の下流には、Fos や NF- κ B、NFATc 1 などの転写因子が存在しマクロファージから破骨細胞への分化に重要な役割を担っている。

以上のことや、日本の超高齢化社会の現状をふまえると、これまでに使用されている骨粗鬆症治療薬とは異なるタイプの化合物の創製及び、それらの化合物によるさらなる QOL の向上が期待される。そこで、これまで記述した研究背景をもとに、私は破骨細胞への分化抑制剤をターゲットとした骨粗鬆症治療薬の創製を目指し本研究を開始した。

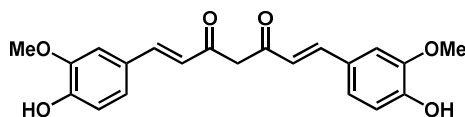
参考文献

- 1) 日本骨粗鬆症学会「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版」
- 2) J. A. Kanis, J. A. Kanis, *Osteoporosis Int.*, **1994**, *4*, 368-381.
- 3) Michael Kriegbaum Skjødt, Morten Frost, Bo Abrahamsen, *Br J Clin Pharmacol.*, **2019**, *85*, 1063–1071.
- 4) Serge Cremers, Matthew T. Drake, F. Hal Ebetino, John P. Bilezikian, R. Graham G. Russell, *Br J Clin Pharmacol.* **2019**, *85*, 1052–1062.
- 5) R. FUCHS-YOUNG, A. L. GLASEBROOK, L. L. SHORT, M. W. DRAPER, M. K. IUPPY, H. W. COLE, D. E. MAGEE, J. D. TERMIW, H. U. BRYANT, *Ann N Y Acad Sci.*, **1995**, *761*, 355-60.
- 6) Barry S. Komm, Yogendra P. Kharode, Peter V. N. Bodine, Heather A. Harris, Chris P. Miller, C. Richard Lyttle, *Endocrinology.*, **2005**, *146*, 3999-4008.
- 7) Arnold J. Felsenfeld, Barton S. Levine, *Clin Kidney J.*, **2015**, *8*, 180–187.
- 8) Megumi Yoshida, *J bone miner Metab.*, **2000**, *18*, 230-233.
- 9) Bart L. Clarke, MD, Sundeep Khosla, MD, *Arch Biochem Biophys.*, **2010**, *503*, 118–128.
- 10) Pirow J Bekker , Donna L Holloway, Amy S Rasmussen, Robyn Murphy, Steven W Martin, Philip T Leese, Gregory B Holmes, Colin R Dunstan, Alex M DePaoli, *J Bone Miner Res.*, **2004**, *19*, 1059-66.
- 11) K.H. Taylor, L.S. Middlefell, K.D. Mizen, *Br J Oral Maxillofac Surg.*, **2010**, *48*, 221-3.
- 12) Robert M. Neer, Claude D. Arnaud, Jose R. Zanchetta, Richard Prince, Gregory A. Gaich, Jean-Yves Reginster, Anthony B. Hodsmann, Erik F. Eriksen, Sophia Ish-Shalom, Harry K. Genant, Ouhong Wang, Xruch H. Mitlak, *N Engl J Med.*, **2001**, *344*, 1434-1441.
- 13) Anthony B. Hodsmann, Douglas C. Bauer, David W. Dempster, Larry Dian, David A. Hanley, Steven T. Harris, David L. Kendler, Michael R. McClung, Paul D. Miller, Wojciech P. Olszynski, Eric Orwoll, Chui Kin Yuen, *Endocrine Reviews.*, **2005**, *26*, 688–703.
- 14) Kenneth E. S. Poole, Rutger L. van Bezooijen, Nigel Loveridge, Herman Hamersma, Socrates E. Papapoulos, Clemens W. Löwik, Jonathan Reeve, *FASEB J.*, **2005**, *19*, 1842-1844.
- 15) Xiaofeng Li, Yazhou Zhang, Heeseog Kang, Wenzhong Liu, Peng Liu, Jianghong Zhang, Stephen E. Harris, Dianqing Wu, *J Bio Chem.*, **2005**, *280*, 19883-19887.
- 16) Michael S Ominsky, Steven K Boyd, Aureore Varela, Jacquelin Jolette, Melanie Felx,

- Nancy Doyle, Nacera Mellal, Susan Y Smith, Kathrin Locher, Sabina Buntich, Ian Pyrah, Rogely W Boyce, *J Bone Miner Res.*, **2017**, *32*, 788-801.
- 17) Mark R. Haussler , G. Kerr Whitfield, Ichiro Kaneko, Carol A. Haussler, David Hsieh, Jui-Cheng Hsieh, Peter W. Jurutka, *Calcif Tissue Int.*, **2013**, *92*, 77–98.
 - 18) Yuko Noguchi, Hisaya Kawate, Masatoshi Nomura, Ryoichi Takayanagi, *Clin Interv Aging.*, **2013**, *8*, 1313–1321.
 - 19) Shearer, M.J, *Lancet.*, **1995**, *345*, 229–234.
 - 20) Niroshani Surangika Soysa, Neil Alles, Kazuhiro Aoki, Keiichi Ohya, *J Med Dent Sci.*, **2012**, *59*, 65-74.

第1章 クルクミン類縁体の合成と生物活性

1-1. 破骨細胞に作用するクルクミン



クルクミン

クルクミンは、ウコンに含まれるポリフェノール化合物であり、破骨細胞への分化抑制効果を有する¹⁾。他にも抗腫瘍作用（胃癌^{2,3)}、乳癌⁴⁾、肺癌⁵⁾等）や抗炎症作用⁶⁾、抗酸化活性⁷⁾等の生理活性を有し、A β (amyloid-beta) 凝集阻害作用によるアルツハイマー病の治療薬としても研究が行われている^{8,9)}。破骨細胞への作用としては、RANKL/RANK 経路の下流に存在する NF- κ B を抑制することで破骨細胞への分化抑制作用を示すと報告されている。これは既存治療薬であるデノスマブとは異なることから骨粗鬆症の新規作用機序を有する治療薬候補として注目されている。しかし、クルクミンは、難溶性かつ吸収されにくく、報告されている濃度では臨床的使用は困難である^{10,11)}。また、破骨細胞への分化阻害活性においてクルクミンよりも高活性なクルクミン誘導体もしくは類縁体の報告はない。そこで私は、クルクミン類縁体の設計・合成および活性評価を通してクルクミンよりも破骨細胞への分化阻害作用が高い新規化合物の探索を第一の目的とした。

クルクミンの特徴的な構造である A) ジケトン部分、B) 両末端ベンゼン環上の置換基、C) アルケンスペーサーに着目した。まず A) についてはジケトン部分を環状構造を含み電子密度の高いチオフェン（チオフェンの架橋形成の位置が異なるものも含む）、チオフェンの S の生物学的等価体（バイオイソスター）であるアルケンと非共有電子対を含むピラジンへの変換を検討することとした。B) については、両末端ベンゼン環上の置換基の影響を調査するためにクルクミンと同様にパラ位に水酸基、メタ位にメトキシ基が含まれている二置換のもの、アセトキシ基を有する三置換のものを検討することとした。そして、C) としてアルケンスペーサーの影響を調べるためにアルカンへの変換を検討することとした。

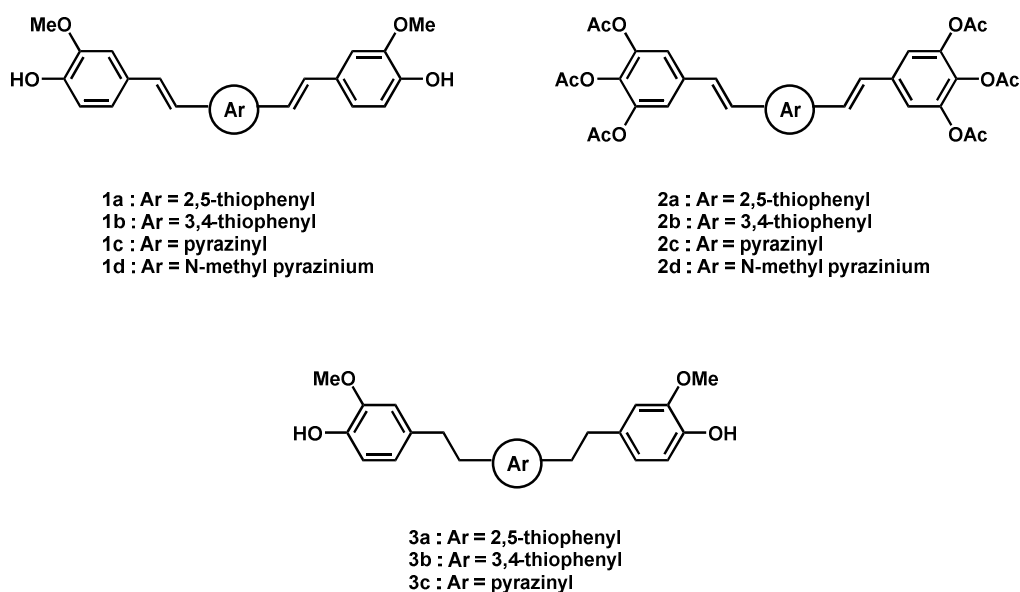


Fig. 1-6. Structure of target molecule 1-3.

1-2. 合成した化合物の活性評価について

本研究では、単球マクロファージ系の RAW264.7 細胞を用いて破骨細胞分化因子である RANKL と被検薬物とともに破骨細胞へと分化させた。その後、破骨細胞特有の酵素を測定する Tartrate-Resistant Acid Phosphatase (TRAP) Assay と細胞毒性を評価する XTT Assay をそれぞれ実施した。TRAP Assay にて高活性を示し XTT Assay にて毒性がないことを確認された化合物については、さらなる活性評価（ここでは高次評価と呼ぶことにする）を実施することとした。その高次評価としては、後記の 3 つを実施した。1 つ目として、TRAP Assay による活性の減少が酵素活性抑制ではなく、破骨細胞への分化阻害による酵素発現抑制であることを明らかにする必要がある。そのため、TRAP やカテプシン K、 β -actin の発現量をウエスタンブロット解析により検証する。2 つ目は、破骨細胞特有の酵素である TRAP を染色し TRAP 陽性かつ多核（核が 3 つ以上）の細胞数や細胞の形、大きさの比較を行う。3 つ目としては、リン酸カルシウムが固相化されたプレート上で被検薬物や RANKL とともに破骨細胞を培養し、リン酸カルシウムの吸収窩 (Pit) を測定することで骨吸収活性を評価する Pit Assay を行う。以上の活性評価を行うことにより合成した化合物によって破骨細胞への分化が抑制されていることを確認することとした。

TRAP Assay ¹²⁾

酒石酸耐性酸性ホスファターゼ (Tartrate-resistant acid phosphatase, TRAP) は、破骨細胞への分化にともない発現する破骨細胞特有の酵素である。したがって、TRAP Assay はこの酵素を測定することで破骨細胞への分化度を評価するものである。

手順としては、24-well プレートに RAW264.7 細胞を 10%ウシ胎児血清 (FBS) と非必須アミノ酸 (NEAA)、ペニシリン-ストレプトマイシン-L-グルタミン (PSG) を含むダルベッコ改変イーグル培地 (DMEM) とともに 0.1×10^5 /well の濃度で播種した。37°C、5%CO₂ で 24 時間培養した。その後、RAW264.7 細胞を 50 ng/mL receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL) 存在下、DMSO または被検薬物とともに 37°C、5%CO₂ で 48 時間破骨細胞分化を誘導した後、細胞を生理食塩水で洗浄し、細胞抽出用溶液 (0.9%NaCl、1%Nonidet P-40、0.1 mM アスコルビン酸) で溶解した。2.0 μ L の溶解物を反応基質溶液 (6.25 mM p-Nitrophenylphosphate、0.25 M NaOAc (pH 5.2)、25 mM 酒石酸ナトリウム) に加えた。37°C で 1 時間インキュベートした後、0.5 M NaOH を添加し、マイクロプレートリーダーを使用して 405 nm の吸光度を測定した。タカラバイオの TRACP & ALP Assay Kit を用いた。

TRAP Assay の原理 : TRAP はホスファターゼであるためリン酸エステルを加水分解してリン酸を遊離させる。したがって、基質である *p*-ニトロフェニルホスフェートを添加することで、ホスファターゼある TRAP 活性があると *p*-ニトロフェニルホスフェートのリン酸エステルを加水分解し *p*-ニトロフェノールとリン酸に分解する。その後、水酸化ナトリウムによる反応の停止と呈色により *p*-ニトロフェノキシドアニオンによる 405 nm の吸光度を測定することで、活性を評価する。

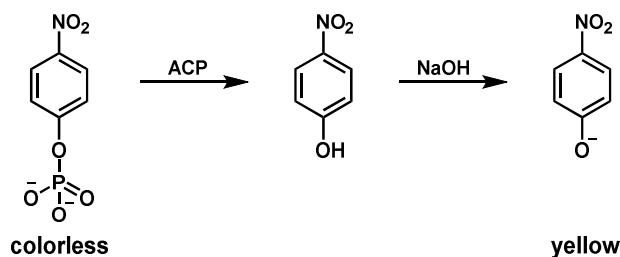


Fig. 1-7.

XTT Assay^{13,14)}

生細胞中のミトコンドリア脱水素酵素に基づいて、生細胞数を測定することで細胞毒性を評価する。手順としては 96-well プレートに RAW264.7 細胞を FBS と NEAA、PSG を含む DMEM とともに 0.2×10^4 /well の濃度で播種した。37 °C、5 % CO₂ で 24 時間培養した後、50 ng/mL RANKL および DMSO または被検薬物を含むフェノールレッドフリーの MEM α に交換した。37 °C、5 % CO₂ で 48 時間破骨細胞分化を誘導した後、細胞を MEM α で洗浄し、sodium 3'-[1-[(phenylamino)-carbony]-3,4-tetrazolium]-bis(4-methoxy-6-nitro)benzene-sulfonic acid hydrate (XTT) を含む MEM α を加えた。1-1.5 時間培養した後、マイクロプレートリーダーを使用して 450 nm の吸光度を測定した。Biological Industries USA の Cell Proliferation Kit を用いた。

XTT Assay の原理：XTT は、黄色のテトラゾリウム塩であり、NADH 酸化還元酵素によって水溶性のオレンジホルマザン化合物へと還元される。450 nm の吸光度で呈色を測定することで、活性を評価する。ミトコンドリア脱水素酵素は細胞死の直後に不活性化され、死細胞率が高ければ呈色しないため吸光度も低い値となる。

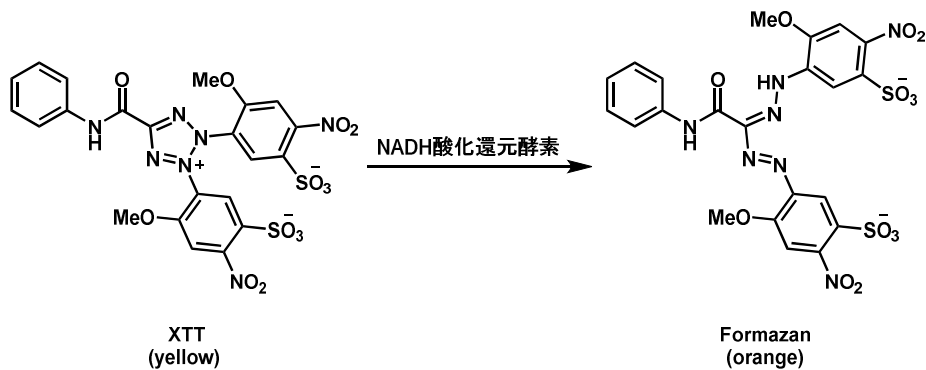
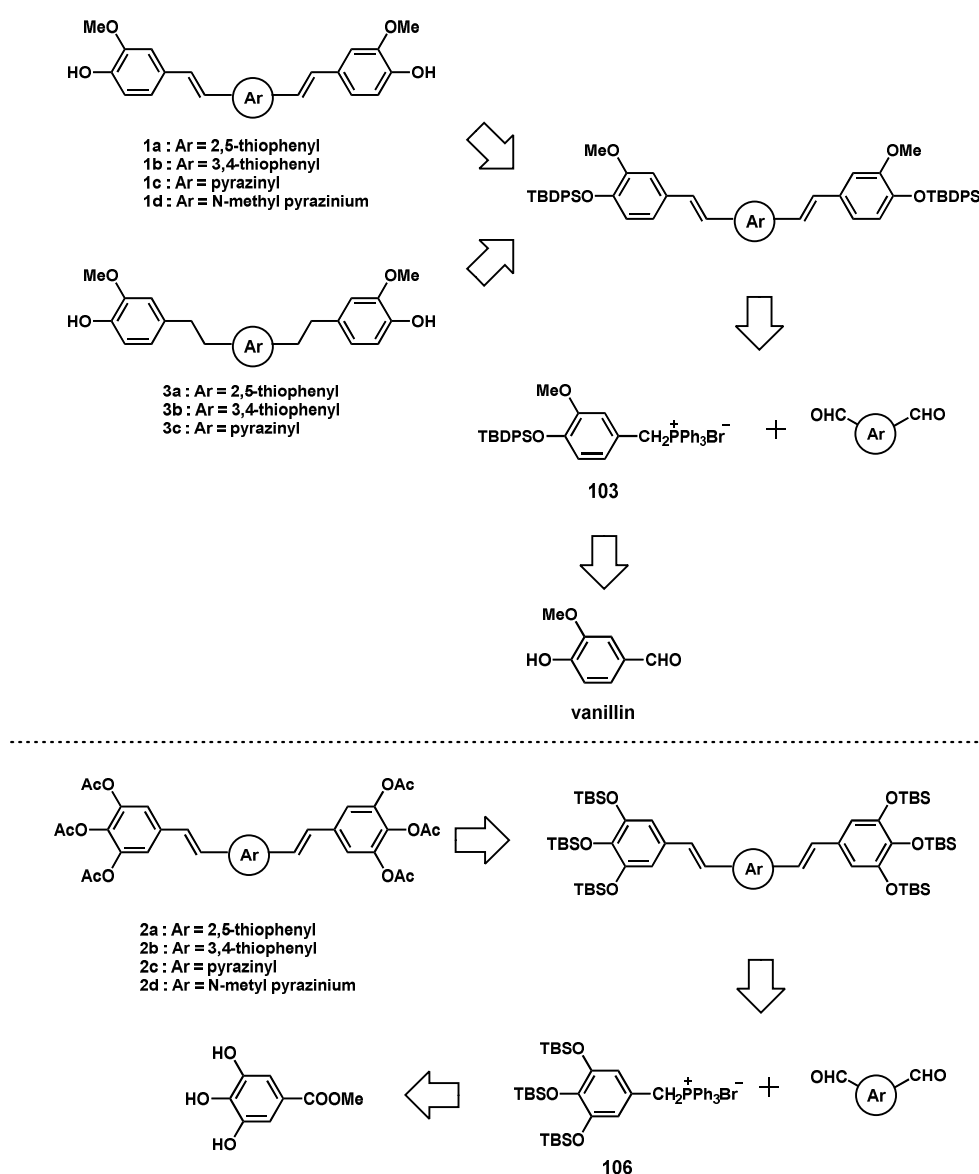


Fig. 1-8.

1-3. 合成

1-3-1. 合成計画

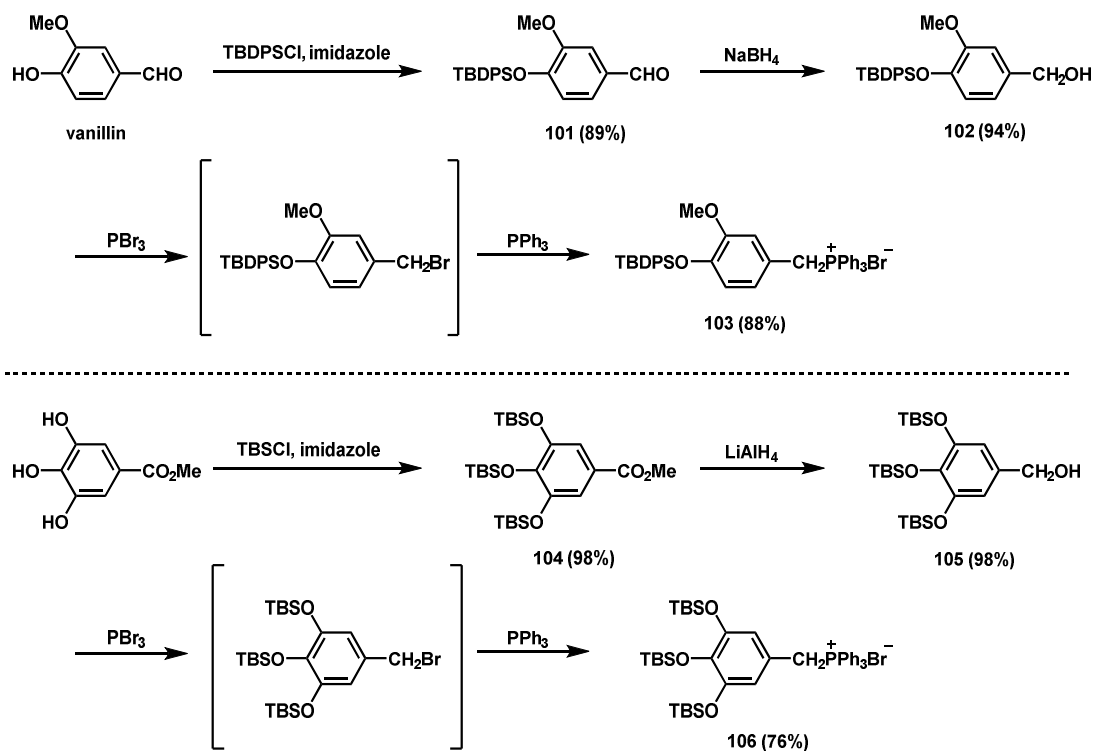
クルクミン類縁体は主に別途合成したホスホニウムブロミドとジアルデヒド体を用いた Wittig 反応にて合成した^{15,16}。ホスホニウムブロミド体の水酸基は反応条件により反応点となる可能性があるため保護基が必要である。今回は水酸基の保護基として酸性・塩基性条件において安定かつフッ素アニオンにより除去可能なシリル系保護基の *tert*-ブチルジフェニルシリル (TBDPS) 基や *tert*-ブチルジメチルシリル (TBS) 基を選択した。



Scheme. 1-1. Synthetic strategy of target molecules 1-3.

1-3-2. 【ホスホニウムブロミドの合成】

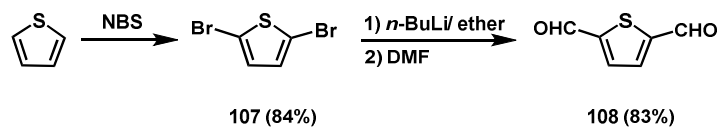
ホスホニウムブロミドの合成は出発物質としてバニリンや没食子酸メチルを選択し、水酸基を保護した後、アルコールへと還元、アルコールのブロモ化を行いトリフェニルホスフィンとの反応によりホスホニウムブロミド (**103**, **106**) の合成を高収率で達成した¹⁶⁾。



Scheme. 1-2.

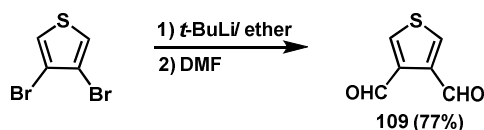
1-3-3. 【ジアルデヒド体の合成】

ジアルデヒド体の合成に関しては thiophene や 3,4-dibromothiophene、2,5-dimethylpyrazine、2,5-dibromohydroquinone を出発物質として 3 種のジアルデヒド体の合成を行なった。2,5-thiophenedicarboxaldehyde (**108**) は thiophene を出発物質として *N*-bromosuccinimide (NBS) により 2,5-ジブロモチオフェンとした¹⁷⁾。その後、*n*-butyllithium (*n*-BuLi) によるハロゲン-金属交換反応を行い *N,N*-dimethylformamide (DMF) との反応により 2,5-thiophenedicarboxaldehyde (**108**) の合成を行なった。



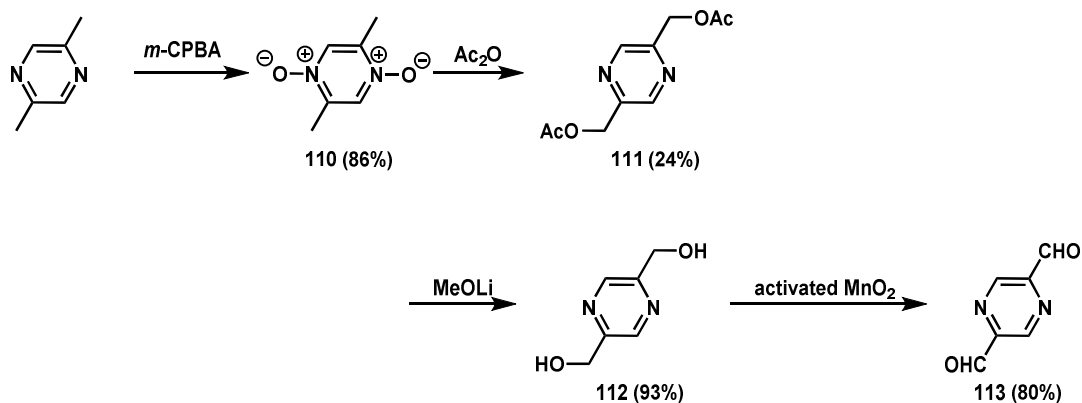
Scheme. 1-3.

3,4-Thiophenedicarboxaldehyde (**109**) は 3,4-dibromothiophene を出発物質として *tert*-butyllithium (*t*-BuLi) によるハロゲン-金属交換反応を行い *N,N*-dimethylformamide (DMF) との反応により合成を行なった。



Scheme. 1-4.

ジアルデヒド体 (**113**) は 2,5-dimethylpyrazine を出発物質として *m*-chloroperoxybenzoic acid (mCPBA) にて酸化を行い、acetic anhydride によるアセチル化、lithium methoxide にて脱アセチル化を行なった¹⁸⁾。その後、manganese dioxide にて酸化しジアルデヒド体 (**113**) の合成を行なった。

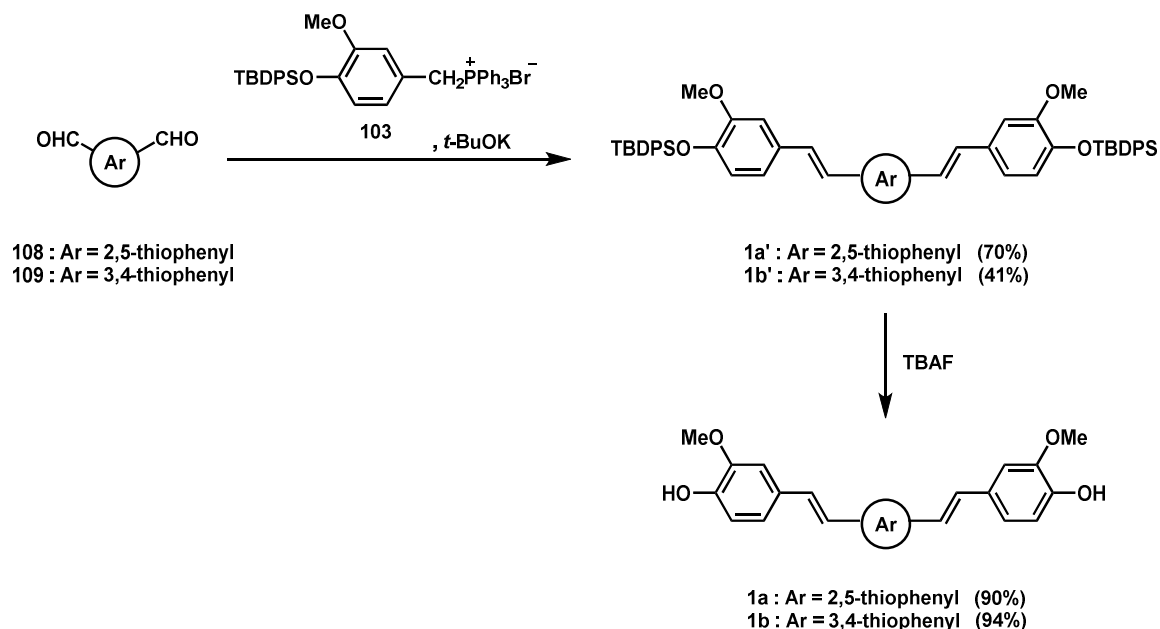


Scheme. 1-5.

1-3-4. 【チオフェン骨格を含む類縁体 **1a**、**1b**、**2a**、**2b** の合成】

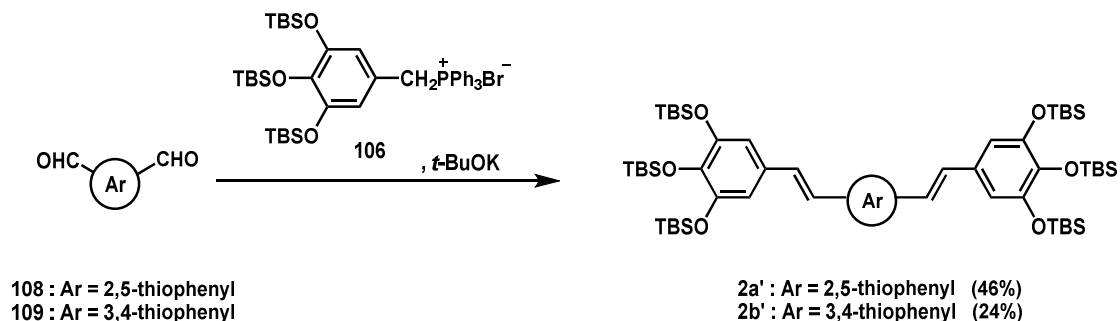
チオフェン骨格を含みかつ二置換類縁体 **1a**、**1b** の合成は 4-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-3-methoxy benzyltriphenyl phosphonium bromide (**103**) と 2,5-thiophenedicarboxaldehyde (**108**) や 3,4-thiophenedicarboxaldehyde (**109**) をそれぞれ塩基存在下にて Wittig 反応を行い、TBDPS 基を有する化合物 (**1a'**、**1b'**) を得た。その

後、tetrabutylammonium fluoride (TBAF) にて TBDPS 基の脱保護を行い類縁体 (**1a**, **1b**) の合成を達成した。なお、**1b** の前駆体である **1b'** の収率の低さは反応点である両方のアルデヒド基が近くなることでかさ高くなり立体障害が起きたためと考えられる。



Scheme. 1-6.

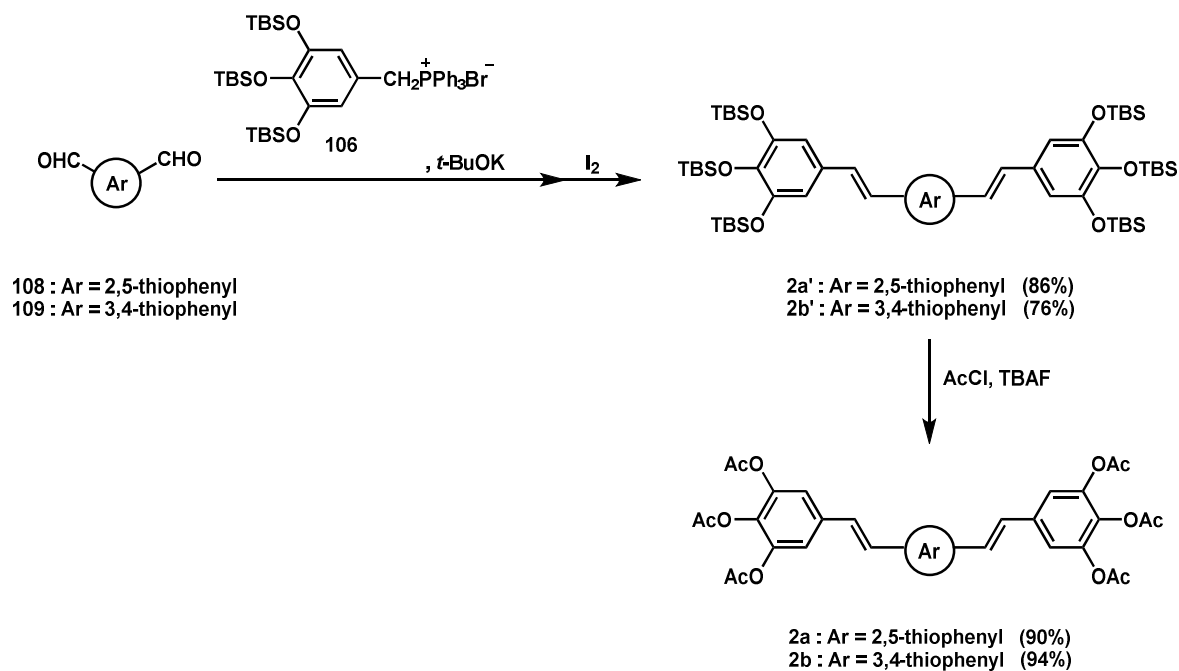
チオフェン骨格を含みかつ三置換類縁体 **2a**、**2b** の合成は 3,4,5-tris(*tert*-butyldimethylsilyloxy) benzyltriphenyl phosphonium bromide (**106**) に 2,5-thiophenedicarboxaldehyde (**108**) や 3,4-thiophenedicarboxaldehyde (**109**) をそれぞれ塩基存在下にて Wittig 反応を行い、TBDMS 基を有する化合物 (**2a'**, **2b'**) を得た。



Scheme. 1-7.

しかし、目的の (*E,E*) 体以外に (*E,Z*) 体や (*Z,Z*) 体の形成も確認されたため、低

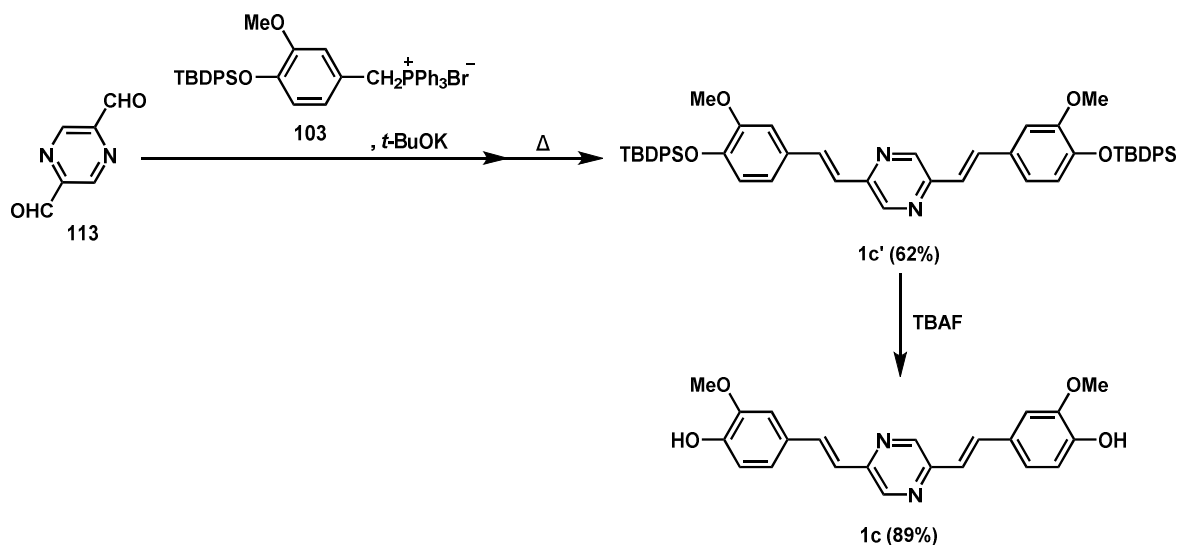
い収率となった。そこで、*Z*体から*E*体へと触媒量のヨウ素により異性化させ、収率の改善を図ることとした^{19,20}。その結果、単一の(*E,E*)体として得られ、収率が向上した。その後、異性化により得た TBDMS 基を有する(*E,E*)体に塩化アセチル共存下、過剰量の TBAF を反応させることにより類縁体 (**2a**, **2b**) の合成を達成した。



Scheme. 1-8.

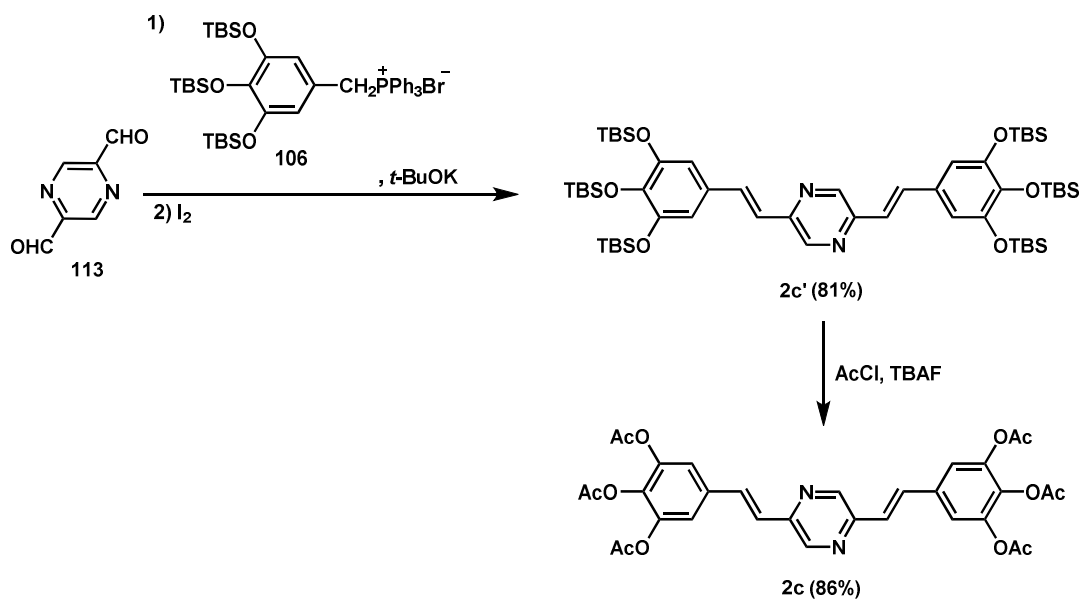
1-3-5. 【ピラジン骨格を含む類縁体の合成】

ピラジン骨格を含みかつ二置換類縁体 **1c** の合成は 4-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-3-methoxy benzyltriphenyl phosphonium bromide (**103**) と 2,5-pyrazinedicarboxaldehyde (**113**) を塩基存在下にて Wittig 反応を行い異性体混合物を得た後、加熱還流により *Z*体から*E*体へと異性化することで TBDPS 基を有する(*E,E*)-2,5-Bis(4'-*tert*-butyldiphenylsilyloxy-3'-methoxystyryl)pyrazine (**1c'**)を得た。その後、TBAF にて TBDPS 基の脱保護を行い類縁体 **1c** の合成を達成した。



Scheme. 1-9.

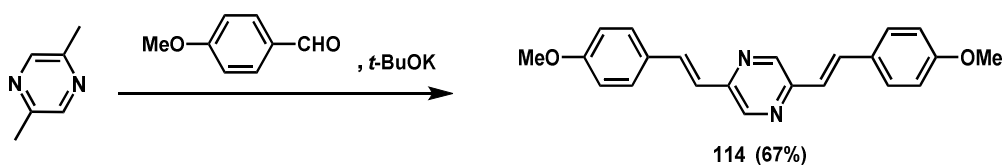
ピラジン骨格を含みかつ三置換類縁体 (**2c**) の合成は 3,4,5-tris(*tert*-butyldimethylsilyloxy) benzyltriphenyl phosphonium bromide (**106**) に 2,5-pyrazinedicarboxaldehyde (**113**) を塩基存在下にて Wittig 反応を行い、TBDMS 基を有する化合物 (**2c'**) を得た。その後、チオフェン骨格を含む類縁体と同様に触媒量のヨウ素にて *Z* 体から *E* 体へと異性化し、塩化アセチル共存下、過剰量の TBAF を反応させることにより類縁体 (**2c**) の合成を達成した。



Scheme. 1-10.

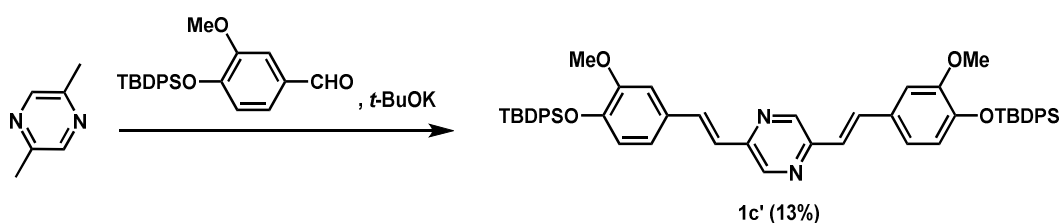
1-3-6. 【クネーフェナーゲル縮合反応によるピラジン環を含む類縁体の収率向上の検討】

ピラジン環のジアルデヒド体による Wittig 反応を用いた類縁体の合成では、ジアルデヒド体の合成にて4段階かつ低収率な反応であった。そこで収率向上を目的に、塩基触媒下、活性メチレンとアルデヒドを脱水縮合させオレフィンを得るクネーフェナーゲル縮合反応を検討した²¹⁾。初めに、2,5-dimethylpyrazine と *p*-anisaldehyd を用い文献記載の方法にて合成を行なった結果、目的の化合物 (**114**) を 67% の収率で得た。



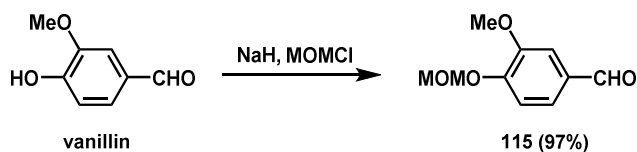
Scheme. 1-11.

続いて同様の方法で 2,5-dimethylpyrazine と 4-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-3-methoxybenzaldehyde (**101**) を用いて検討を行った。



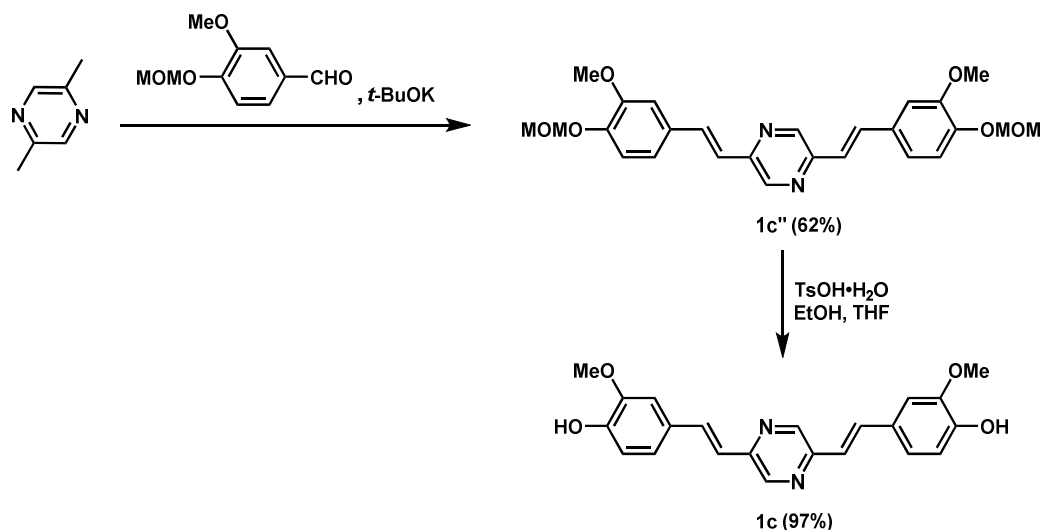
Scheme. 1-12.

その結果、目的の生成物 (**1c'**) の合成は可能であったものの 13%の収率となった。この理由として、水酸基の保護基である TBDPS 基の脱保護が生じている可能性が高いと考えられる。これを改善するために保護基を TBDPS 基から methoxymethyl (MOM) 基へと変更した。MOM 基により保護されたジアルデヒド体 (**115**) はバニリンと chloromethyl methyl ether (MOMCl) の反応により合成を達成した。



Scheme. 1-13.

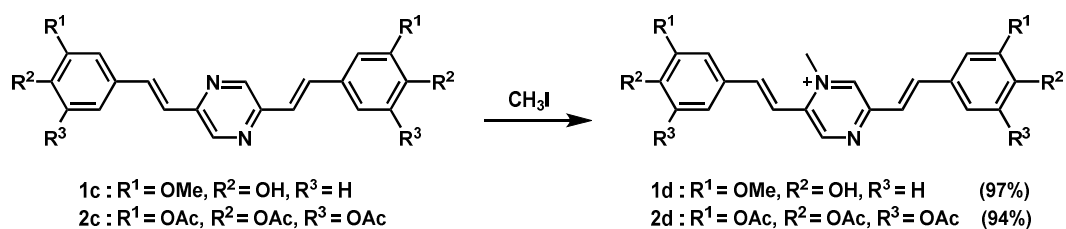
続いて、2,5-dimethylpyrazine と 3-methoxy-4-(methoxymethoxy)benzaldehyde (**115**) を用い同様の反応条件にて合成を行ったところ目的の化合物 (**1c''**) を 62%の収率で得ることができた。その後、MOM 基の脱保護を行いピラジン類縁体 (**1c**) を得ることに成功した。Wittig 反応を用いた合成法では、総収率が 14%と低収率であったところ、クネーフェナーゲル縮合反応では総収率 60%まで収率を改善することに成功した。



Scheme. 1-14.

1-3-7. 【N-メチル化した類縁体の合成】

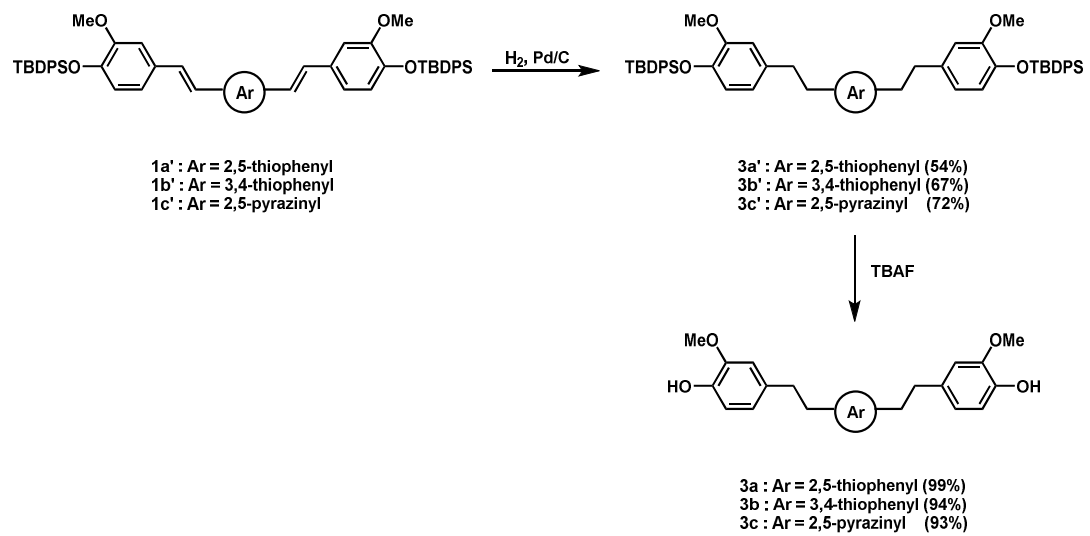
N-メチル化した類縁体 (**1d**, **2d**) の合成はピラジン骨格かつ 2 置換 (**1c**) や 3 置換類縁体 (**2c**) それぞれに過剰量の iodomethane を反応させることで高収率にてメチル化を達成した²²⁾。



Scheme. 1-15.

1-3-8. 【アルカンスペーサーを有する類縁体の合成】

アルケンスペーサーを有する類縁体 (**1a'-1c'**) を水素雰囲気下、Pd/C を用いた超音波処理にてアルカンスペーサーを有する化合物 (**3a'-3c'**) の合成をした。その後、TBAF による脱保護反応を行い目的の類縁体 (**3a-3c**) の合成を達成した。



Scheme. 1-16.

1-4. 生物活性評価結果と考察

1-4-1. TRAP Assay

ここまでに合成した化合物 (**1-3**) に対して RAW264.7 細胞を用い、破骨細胞特有の酵素である TRAP を測定する TRAP 活性測定の結果を以下のグラフに示す。グラフは、コントロールである DMSO の TRAP 活性を 100%とした時のクルクミンと合成したクルクミン類縁体 (**1-3**) の TRAP 活性を表している。破骨細胞へと分化が進むと発現するため活性が低い値であるほど破骨細胞への分化抑制作用が高いことを示している。

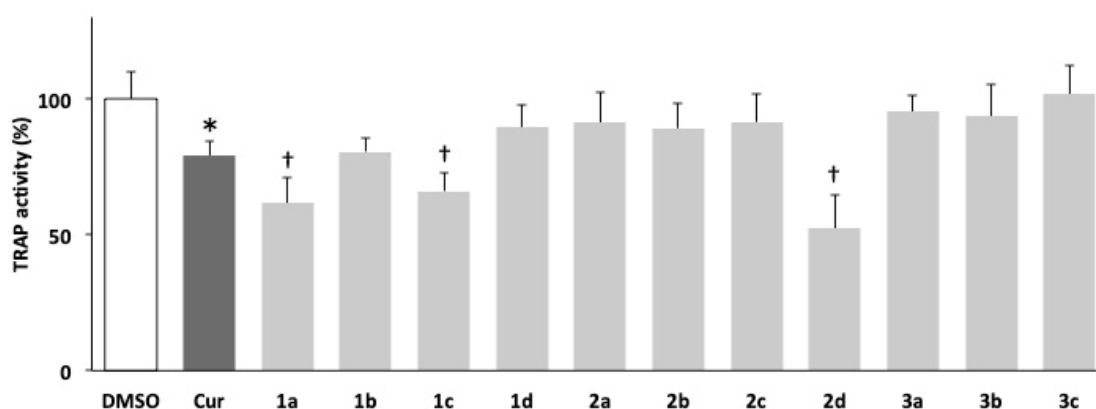


Fig. 1-9. Effects of compounds (**1-3**) on TRAP activity. The data are expressed as the means \pm SD. (n = 8, 3 μ M) *p < 0.001 versus DMSO. †p < 0.001 versus Curcumin.

<ジケトン部位の影響>

2,5-置換チオフェン環を有する類縁体 **1a** と 3,4-置換チオフェン環を有する類縁体 **1b** では **1a** の方が **1b** よりも TRAP 活性の値が低く、破骨細胞への分化阻害作用が高いことを確認した。**1a** と **1c** は、それぞれチオフェンとピラジンに変換した類縁体であるが有意差は見られなかった。4級アンモニウム塩の **1d** の場合、DMSO との有意差は見られなかった。

<アルケンスペーサーの影響>

クルクミンのアルケンスペーサーの影響を調査するために、アルケンスペーサーに変換した類縁体が **3a-3c** である。グラフより、アルケンの **3a-3c** よりもアルケンの **1a-1c** の方が破骨細胞への分化を阻害しており、破骨細胞への分化阻害作用にはアルケンスペーサーが不可欠であると確認した。

<両末端ベンゼン環上の置換基の影響>

クルクミンと同様にパラ位に水酸基、メタ位にメトキシ基が含まれている二置換体 (1a-1d)、アセトキシ基を有する三置換の類縁体 (2a-2d) の TRAP 活性を比較するとクルクミンと同様の二置換の場合には、2,5-チオフェンの 1a やピラジンの 1c、三置換の場合には、N メチルピラジンの 2d の TRAP 活性が低く分化阻害作用が高い結果となった。アセトキシ基の三置換体は、活性評価中に保護基が外れ OH 体となっており分化阻害作用が高く出ている可能性も否定できない。

以上より、ジケトン部分を 2,5 チオフェン、両末端ベンゼン環の置換基がパラ位に水酸基、メタ位にメトキシ基、そしてアルケンスペーサー部位が破骨細胞への分化に影響する結果を見出し、その結果、化合物 1a はクルクミンよりも強い TRAP 活性抑制作用を示すことを明らかにした。

1-4-2. XTT Assay

類縁体による TRAP 活性の低下が破骨細胞への毒性による細胞数の低下によるものではないことを確認するために、XTT Assay を行なった。以下のグラフのように、試験濃度では類縁体による目立った生細胞率の低下は確認されなかった。化合物 1a の TRAP 活性低下作用が細胞数の低下によるものではないことが明らかになった。

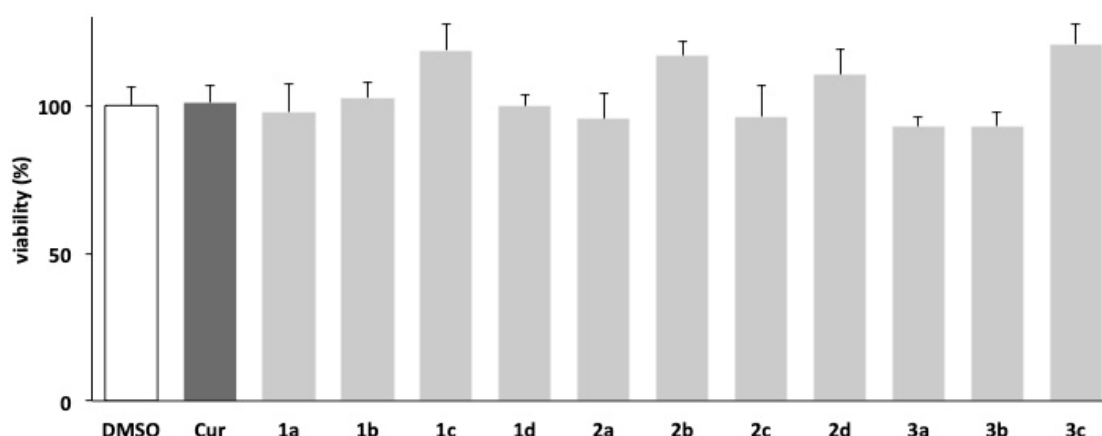


Fig. 1-10. Effects of compounds (1-3) on cell viability. The data are expressed as the means \pm SD. (n = 4, 3 μ M)

以上をまとめると、クルクミン誘導体 (1-3) を設計・合成し、TRAP Assay と XTT Assay より低毒性かつクルクミンよりも高活性な化合物 (1a) を見いだすことに成功した。

参考文献

- 1) Alok C. Bharti, Yasunari Takada, Bharat B. Aggarwal, *J. Immunol.*, **2004**, *172*, 5940-5947.
- 2) Hongbing Fu, Changming Wang, Dejun Yang, Ziran Wei, Jiapeng Xu, Zunqi Hu, Yu Zhang, Weimin Wang, Ronglin Yan, Qingping Cai, *J Cell Physiol.*, **2018**, *233*, 4634-4642.
- 3) Xin-Ze Cai, Jian Wang, Li Xiao-Dong, Gui-Ling Wang, Fu-Nan Liu, Mao-Sheng Cheng, Feng Li, *Cancer Biology & Therapy.*, **2009**, *14*, 1360-1368.
- 4) Marcela Gallard, Ulrike Kemmerling, Francisco Aguayo , Tammy C. Bleak, Juan P. Muñoz , Gloria M. Calaf, *INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY*, **2020**, *56*, 480-493.
- 5) Yimin Lu, Changjiang Wei, Zhaoqing Xi, *In Vitro Cell Dev Biol Anim.*, **2014**, *50*, 840-850.
- 6) Jungil Hong, Mousumi Bose, Jihyeung Ju, Jae-Ha Ryu, Xiaoxin Chen, Shengmin Sang, Mao-Jung Lee, Chung S. Yang, *Carcinogenesis*, **2004**, *25*, 1671-1679.
- 7) Sandra Llano, Sara Go´mez, Julia´n London˜ob, Albeiro Restrepo, *Phys Chem Chem Phys.*, **2019**, *21*, 3752.
- 8) Kenjiro Ono, Kazuhiro Hasegawa, Hironobu Naiki, Masahito Yamada, *J. Neurosci. Res.*, **2004**, *75*, 742-750.
- 9) Fusheng Yang, Giselle P. Lim, Aynun N. Begum, Oliver J. Ubeda, Mychica R. Simmons, Surendra S. Ambegaokar, Pingping Chen, Rakez Kayed, Charles G. Glabe, Salley A. Frautschy, Gregory M. Cole, *J. Biol. Chem.*, **2005**, *280*, 5892-5901.
- 10) Guido Shoba, David Joy, Thangam Joseph, M. Majeed, R. Rajendran, P. S. S. R. Srinivas, *Planta Med.*, **1998**, *64*, 353-356.
- 11) Christina Schiborr, Gunter P. Eckert, Gerald Rimbach, Jan Frank, *Anal Bioanal Chem.*, **2010**, *397*, 1917-1925.
- 12) D.G. Hardie, *Protein Phosphorylation: A Practical Approach* (New York: IRL Press, 1993), p. 221
- 13) Neal W. Roehm, George H. Rodgers, Stephen M. Hatfield, Andrew L. Glasebrook, *J Immunol Methods.*, **1991**, *142*, 257-265.
- 14) Dominic A. Scudiero, Robert H. Shoemaker, Kenneth D. Paull, Anne Monks, Siobhan Tierney, Thomas H. Nofziger, Michael J. Currens, Donna Seniff, Michael R. Boyd, *Cancer Res.*, **1988**, *48*, 4827-4833.
- 15) Thomas Werner, Marcel Hoffmann, Sunetra Deshmukh, *Eur J Org Chem.*, **2014**, 6630-6633.

- 16) George R. Pettit, Matthew P. Grealish, M. Katherine Jung, Ernest Hamel, Robin K. Pettit, J.-Charles Chapuis, Jean M. Schmidt, *J Med Chem.*, **2002**, *45*, 2534-2542.
- 17) Brigitte Wex, Bilal R. Kaafarani, Kristin Kirschbaum, Douglas C. Neckers, *J Org Chem.*, **2005**, *70*, 4502-4505.
- 18) Sajal Kumar Das, Joseph Frey, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, *53*, 3869-3872.
- 19) Chaemin Lim, Minhee Lee, Eun-Jung Park, Ran Cho, Hyen-Joo Park, Seong Jin Lee, Heeyeong Cho, Sang Kook Lee, Sanghee Kim, *Bioorg Med Chem Lett.*, **2010**, *20*, 6938-6941.
- 20) Alexander Star, Yi Liu, Kevin Grant, Ludek Ridvan, J. Fraser Stoddart, David W. Steuerman, Michael R. Diehl, Akram Boukai, James R. Heath, *Macromolecules*, **2003**, *36*, 553-560.
- 21) Alexander Boländer, Daniel Kieser, Constantin Voss, Silvia Bauer, Christian Schön, Steffen Burgold, Tobias Bittner, Jana Hölzer, Roland Heyny-von Hausen, Gerhard Mall, Valérie Goetschy, Christian Czech, Henner Knust, Robert Berger, Jochen Herms, Ingrid Hilger, Boris Schmidt, *J Med Chem.*, **2002**, *55*, 9170-9180.
- 22) Lavoie Edmond J., Parhi, Ajit, Pilch Daniel S., Kaul, Malvika, *PCT Int. Appl.*, 2013106756, 18 Jul 2013.

第2章 フェノール性の水酸基を有するクルクミン類縁体の合成と生物活性

前章では、クルクミンのジケトン部分をチオフェン環やピラジン環へと変換した類縁体の設計・合成について説明した。その後、TRAP 活性測定を行った結果、ジケトン部分をチオフェン環に変換した類縁体 **1a** にクルクミンよりも TRAP 活性を強く阻害する作用を認めた。この結果より、ジケトン部分に電子豊富な構造を有する化合物は TRAP 活性に対して影響を及ぼすと考えられる。そこで、本章では、さらに TRAP 活性阻害作用の増強を目的として、ジケトン部分をフェノール性の水酸基を有するベンゼン環に変換した類縁体 (**4**、**5**、**6**) の設計・合成および活性評価について説明する。

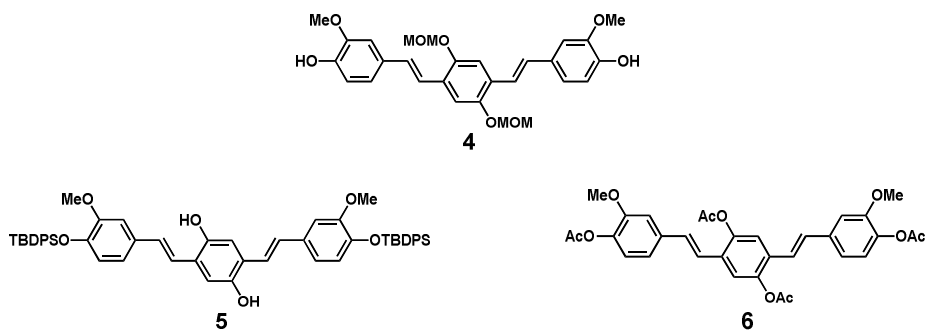
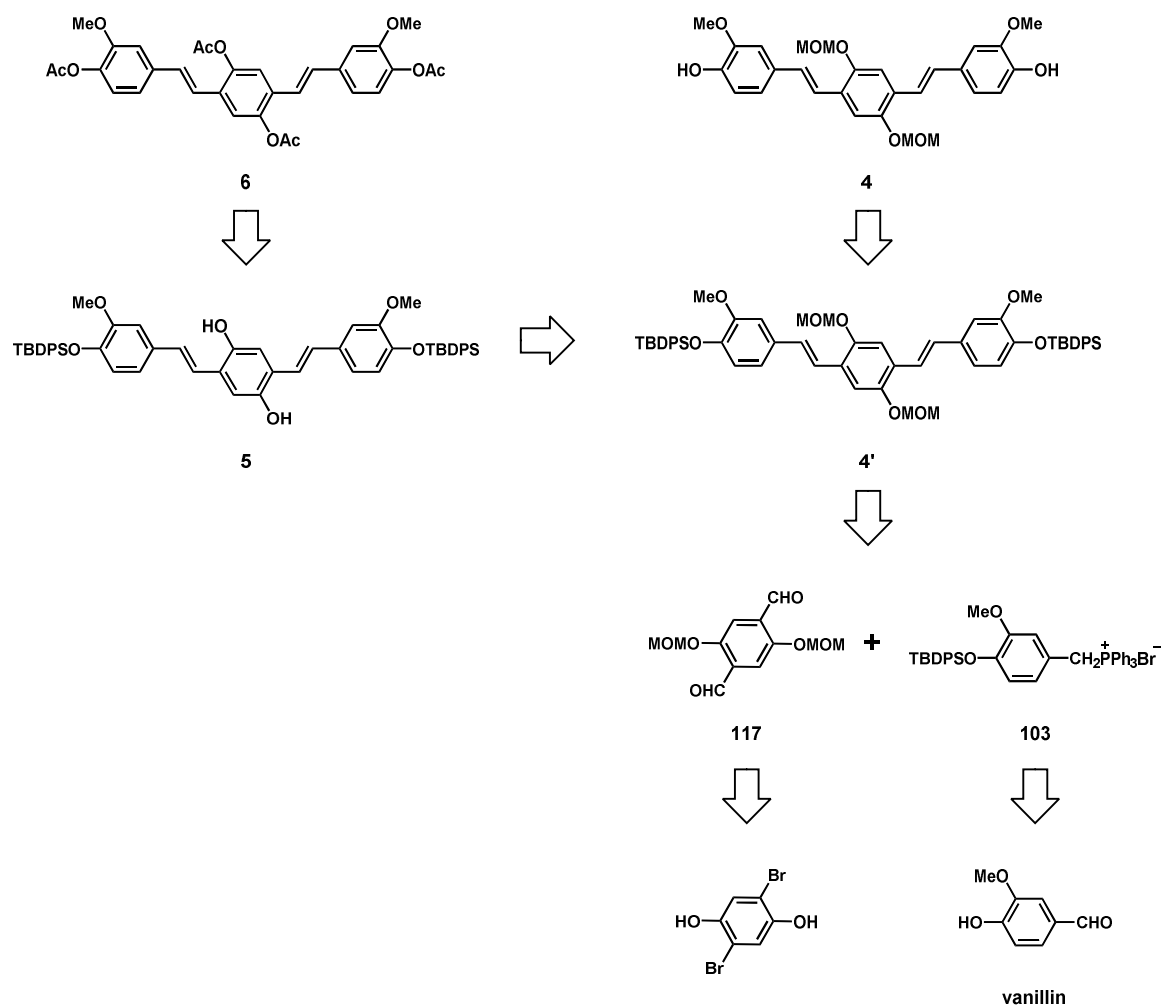


Fig. 2-1. Structure of target molecule 4-6.

2-1. 合成

2-1-1. 合成計画

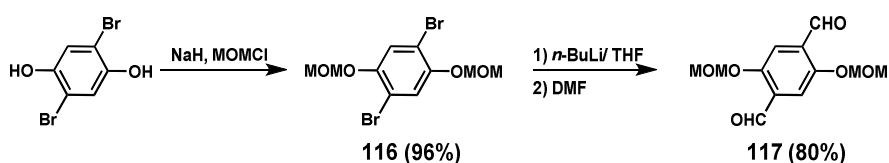
前章と同様に類縁体は、主に別途合成したホスホニウムブロミドとジアルデヒド体を用いた Wittig 反応にて合成することとした。アルデヒド体の水酸基は反応条件により反応点となる可能性があるため保護しておく必要がある。今回は還元条件や塩基性条件において安定な methoxymethyl (MOM) 基を水酸基の保護基として選択した。



Scheme. 2-1. Synthetic strategy of target molecules 4-6.

2-1-2. ジアルデヒド体 (117) の合成

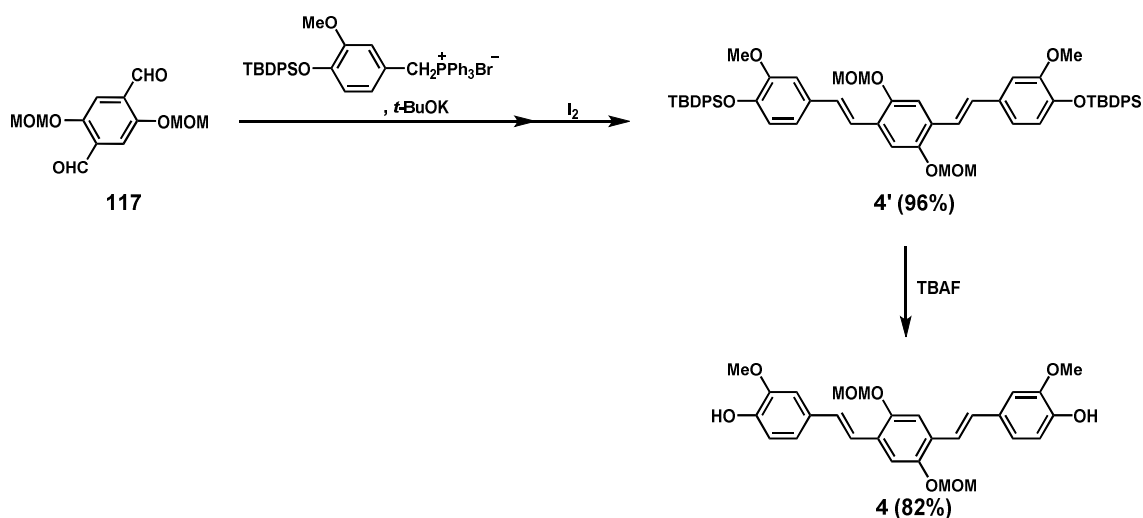
ジアルデヒド体の合成に関しては、まず、2,5-dibromohydroquinone を出発物質とし、sodium hydride (NaH) 存在下で MOMCl を用いて水酸基の保護を行い、化合物 (116) を 96% の収率で合成した。その後、*n*-butyllithium (*n*-BuLi) によるハロゲン-金属交換反応を行い *N,N*-dimethylformamide (DMF) との反応により 2,5-bis(methoxymethoxy)benzene-1,4-dicarbaldehyde (117) の合成は収率 80% で達成された。



Scheme. 2-2.

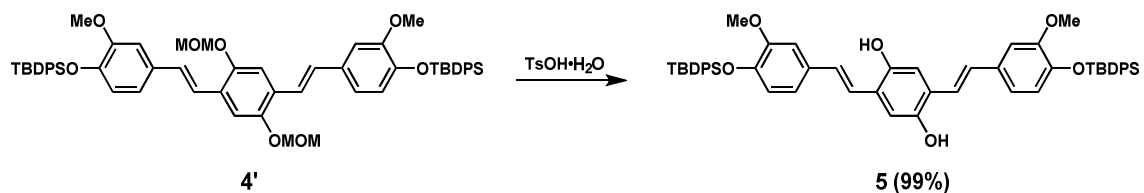
2-1-3. 類縁体 4、5、6 の合成

類縁体 4、5、6 の合成は、4-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-3-methoxy benzyltriphenyl phosphonium bromide と 2,5-bis(methoxymethoxy)benzene-1,4-dicarbaldehyde (117) を *tert*-BuOK 存在下で Wittig 反応を行い、続いてヨウ素によるアルケンの異性化を行い、TBDPS 基、MOM 基を有する化合物 (4') を得た。その後、TBAF にて TBDPS 基の脱保護を行い類縁体 (4) を 82% の収率で得た。



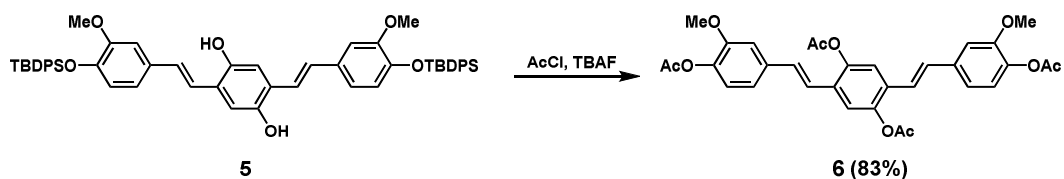
Scheme. 2-3.

次に、類縁体 (5) に関しては、*p*-toluenesulfonic acid monohydrate による化合物 (4') の MOM 基の脱保護を行うことでほぼ定量的な収率で合成を達成した。



Scheme. 2-4.

最後に、類縁体 (6) に関しては、類縁体 (5) に塩化アセチル共存下、過剰量の TBAF を反応させることにより類縁体 (6) を収率 83%で得た。



Scheme. 2-5.

2-2. 生物活性評価結果と考察

2-2-1. TRAP Assay

得られた化合物について、前章と同様の TRAP Assay を行った。その結果、今回新規に設計・合成したフェノール系化合物 **4** が、先の化合物 **1a** や **1c** よりも強く TRAP 活性を低下させた。(Fig. 2-2) また、化合物 **5** と **6** による TRAP 活性が低下していないことから、両末端ベンゼン環上の OH 基が保護されていないフリーの化合物の方が、より TRAP 活性を阻害すると考えられた。

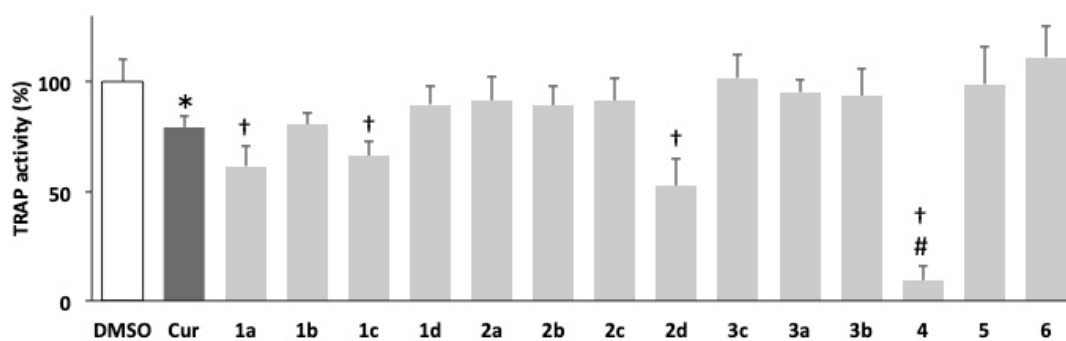


Fig. 2-2. Effects of compounds (**1-6**) on TRAP activity. The data are expressed as the means \pm SD. (n = 8, 3 μ M) *p < 0.001 versus DMSO. †p < 0.001 versus Curcumin. #p < 0.001 versus **1a** and **1c**, **2d**.

2-2-2. XTT Assay

また、前章同様に実施した XTT Assay では、いずれの化合物においても生細胞の低下は見られなかった。(Fig. 2-3) 注目すべき点は、化合物 **4** において cell viability がコントロールよりも高くなる結果が見られたことである。これは、破骨細胞への分化が抑制されたことで、細胞増殖が亢進されたためと考えられる。

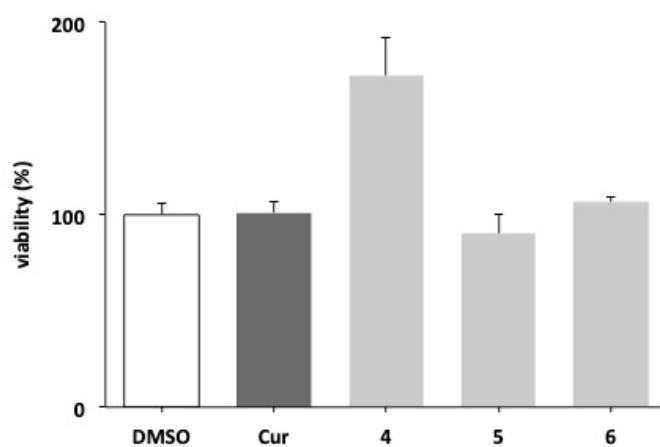


Fig. 2-3. Effects of compounds (**4-6**) on cell viability. The data are expressed as the means \pm SD. (n = 4, 3 μ M)

2-2-3. TRAP 染色及びウエスタンブロット解析

続いて、これまでに強い TRAP 阻害活性を示した化合物 **4** についてさらなる活性評価を行った。まず、TRAP 染色における細胞の形態について観察した。(Fig. 2-4 A)) TRAP 染色を行うことで、破骨細胞へ分化した細胞は、TRAP 活性によって赤く染色され (TRAP 陽性)、細胞同士が融合した大きな多核細胞として観察される。DMSO 処理 (コントロール) の場合、RANKL 添加によって TRAP 陽性かつ多核の細胞すなわち破骨様細胞が確認され、細胞同士が融合し、一つ一つの細胞径が大きかった。クルクミン処理の場合も DMSO 処理と同様に TRAP 陽性かつ多核の細胞すなわち破骨細胞が確認された。しかし、融合している破骨細胞が少なく、DMSO 処理細胞と比較すると細胞径の小さい破骨細胞が数多く観察された。一方、化合物 **4** 処理細胞の場合は、TRAP 陽性の単核の細胞が数多く見られ、多核の細胞は少なかった。次に、破骨細胞の数を、1 視野当たりの TRAP 活性陽性かつ多核 (核が 3 つ以上) の細胞数として計測した。(Fig. 2-4 B)) その結果、DMSO 処理と比較してクルクミン処理細胞において有意差はなかった。クルクミン処理細胞においては、十分に融合が進んでいない小さな破骨細胞が多く見られたため全体の数としてはコントロールよりも多くなっていた。しかし、化合物 **4** 処理の場合は DMSO 処理、クルクミン処理との比較では TRAP 活性陽性かつ多核の細胞数が有意に減少していることが確認された。したがって、化合物 **4** はクルクミンよりも TRAP 陽性多核の破骨細胞への分化を強く抑制したと結論づけた。また、破骨細胞の特有な酵素である TRAP と Cathepsin K の発現量についてウエスタンブロット解析を用いて評価した。その結果、化合物 **4** 処理では、DMSO 処理やクルクミン処理と比較して、TRAP 発現量の減少が見られた。(Fig. 2-4 C)) したがって、TRAP Assay における TRAP 活性抑制作用が、酵素活性抑制ではなく、破骨細胞への分化抑制による酵素発現抑制であることが確認された。また、Cathepsin K に関しては、発現量の増加が見られた。これは、TRAP と Cathepsin K の発現シグナルが異なり、化合物 **4** においては、TRAP のみのシグナルを抑制したためと考えられる。

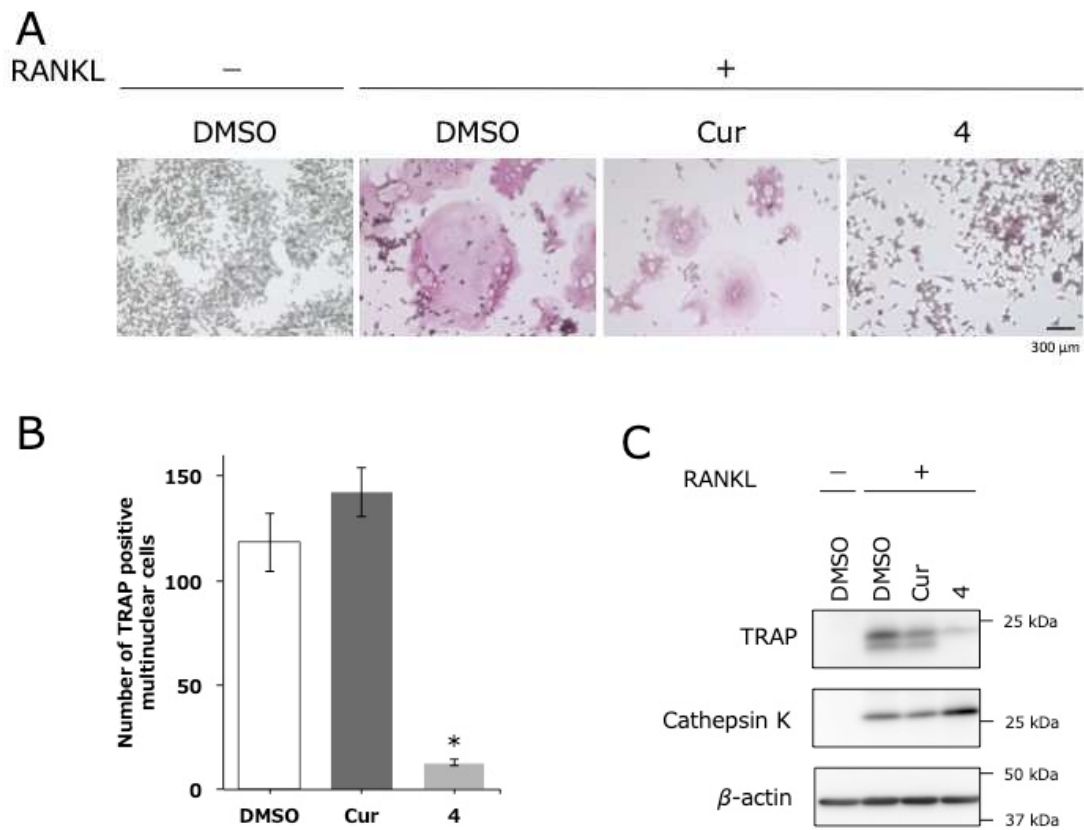


Fig. 2-4. Effects of compound on osteoclast differentiation. A) TRAP staining of compound-treated cells. B) the number of TRAP-positive multinucleated cells (≥ 3 nuclei). (n = 3, 3 μ M) The data are expressed as the means \pm SD. *p < 0.01 versus DMSO. C) Expression of osteoclast marker proteins.

2-2-4. Pit Assay

化合物 **4** について Pit Assay を行なった。(Fig. 2-5) リン酸カルシウムが固層化されている領域は濃い灰色で示され、破骨細胞によってリン酸カルシウムが溶解した領域(Pit)は白く明るくなっている。その結果、DMSO 処理、クルクミン処理をした細胞と比べて化合物 **4** 処理細胞では、有意な Pit 面積の減少が確認された。この時、DMSO 処理とクルクミン処理の間には、有意な差はなかった。このことから、化合物 **4** は、Pit 面積を有意に減少させ、リン酸カルシウムの吸収を抑制するため、骨吸収活性を抑制すると示唆される。

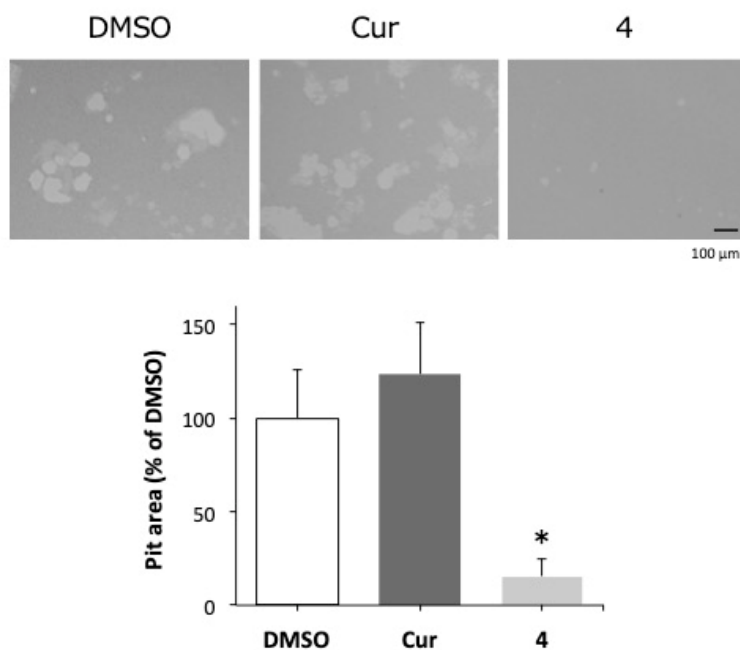


Fig. 2-5. Effects of compounds on calcium phosphate resorption activity. (n = 3, 3 μ M)
The data are expressed as the means \pm SD. *p < 0.01 versus DMSO.

これらの結果、クルクミン類縁体 **1a** をもとに新しく設計・合成した化合物 **4** は、**1a** よりも強い TRAP 活性阻害作用かつ低毒性な類縁体である。また、クルクミンと比較して、化合物 **4** は、TRAP 陽性多核の破骨細胞への分化を有意に阻害し、リン酸カルシウムの吸収を抑制することから、骨吸収を抑制すると示唆された。

<活性評価手順>

Cell culture and osteoclast differentiation

24-well プレートに RAW264.7 細胞を 10%ウシ胎児血清 (FBS) と非必須アミノ酸 (NEAA)、ペニシリン-ストレプトマイシン-L-グルタミン (PSG) を含むダルベッコ改変イーグル培地 (DMEM) とともに 0.1×10^5 /well の濃度で播種した。37°C、5%CO₂ で 24 時間培養した後、50 ng/mL receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL) 存在下、DMSO または被検薬物を含むフェノールレッドフリーの MEM α に交換し、37°C、5%CO₂ で 48 時間、破骨細胞分化を誘導した。

TRAP staining

RAW264.7 細胞を RANKL 存在下、DMSO または被検薬物とともに 37°C、5%CO₂、3 日間破骨細胞分化を誘導した後、1×PBS で 3 回洗浄し 10%ホルムアルデヒドを加え細胞を固定した。室温で 10 分後、10%ホルムアルデヒドを除去、1×PBS で 3 回洗浄しアセトン：エタノール=1:1 の溶液を加えた。溶媒を除去し風乾した後、TRAP staining kit (TAKARA)を用いて染色し、TRAP 陽性多核細胞の数と形を比較した。

Western Blotting

RAW264.7 細胞を RANKL 存在下、DMSO または被検薬物とともに 37°C、5%CO₂、3 日間破骨細胞分化を誘導した後、1×PBS で洗浄し細胞を sample buffer (125 mM Tris-HCl (pH6.8), 2% SDS, 10% mercaptoethanol, 10% glycerol)にて溶解した。細胞溶液に超音波処理を行い、タンパク質濃度を測定し、9-15%の SDS-PAGE で分離した。その後、メンブレンにブロッキング、5%スキムミルクでブロッキングを行い、4°C で 12 時間 1 次抗体処理を行なった後、PBS-T で洗浄し、2 次抗体で処理した。ECL Prime detection kit(GE Healthcare) と LAS-3000 imaging system (FUJIFILM) を用いて検出を行った。

Pit formation Assay

リン酸カルシウムが固相化された 24-well プレートに RAW264.7 細胞を FBS と NEAA、PSG を含む DMEM とともに 0.1×10^5 /well の濃度で播種した。37°C、5%CO₂ で 24 時間培養した後、50 ng/mL RANKL 存在下、DMSO または被検薬物を含むフェノールレッドフリーの MEM α に交換した。37°C、5%CO₂、5 日間破骨細胞分化を誘導した後、水で洗浄し細胞を除去し、風乾した。その後、画像解析ソフトウェア Image-J (NIH)にて Pit 領域を解析した。

第3章 アミド・エステルを有する類縁体の合成と生物活性

第1章の結果より、アルカンの**3c**よりもアルケンの**1c**の方がTRAP活性抑制作用が強く、破骨細胞への分化阻害作用にはアルケンスペーサーが不可欠であると確認した。さらなる構造活性相関を進めるために、破骨細胞への分化に影響を与えるパーツの一つであるアルケンスペーサーをアミドやエステルへと変換した類縁体の設計を行なった。アミド、エステルへの変換理由は、アミドの窒素原子やエステルの酸素原子上の非共有電子対が隣接するカルボニル基と共鳴することでC-NやC-O結合が二重結合性を帯びるため、アルケンの化学的等価体とみなすことができるからである。また、両末端ベンゼン環上の置換基についても無置換体とクルクミンと同様の二置換体を検討した。したがって、本章では、アルケンスペーサーをアミドやエステルへと変換した類縁体(7-20)の設計・合成および活性評価について説明する。

共鳴による二重結合性

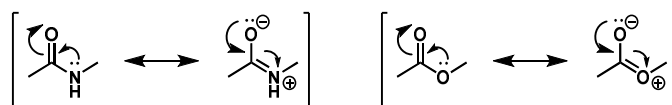


Fig. 3-1.

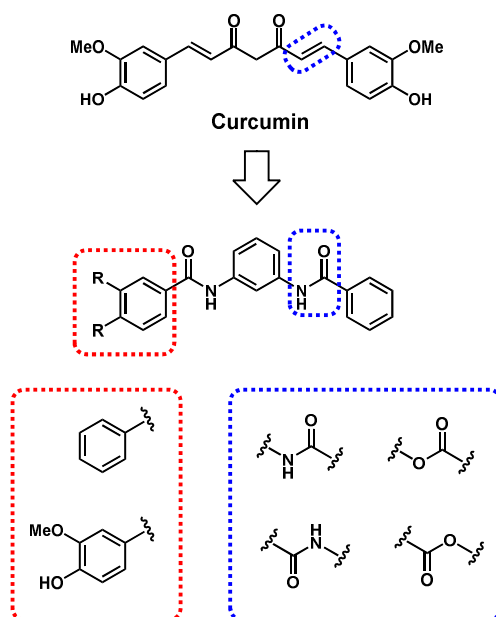


Fig 3-2.

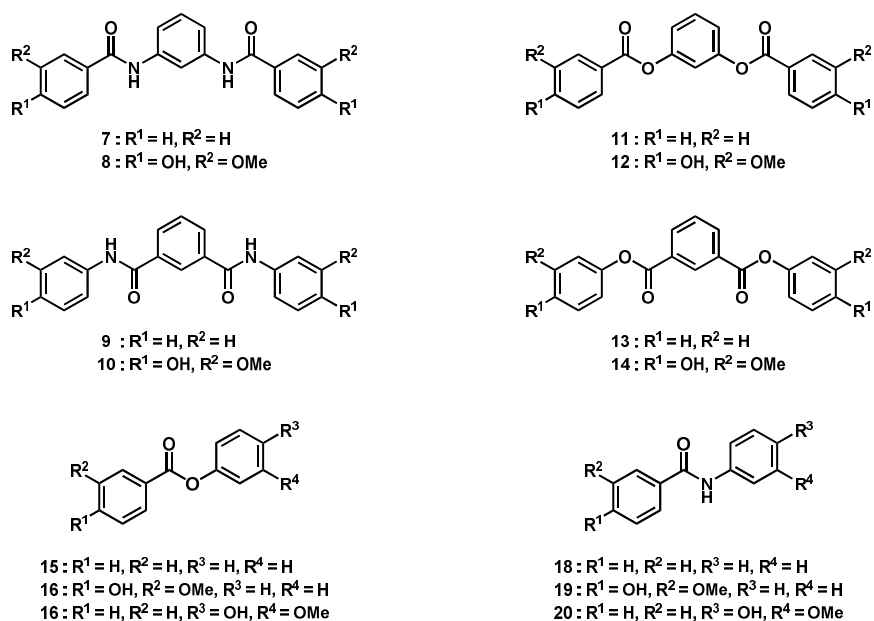
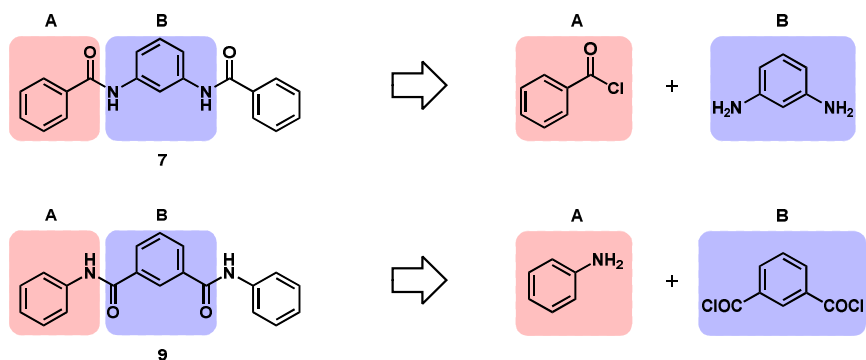


Fig. 3-3. Structure of target molecules 7-20.

3-1. 合成

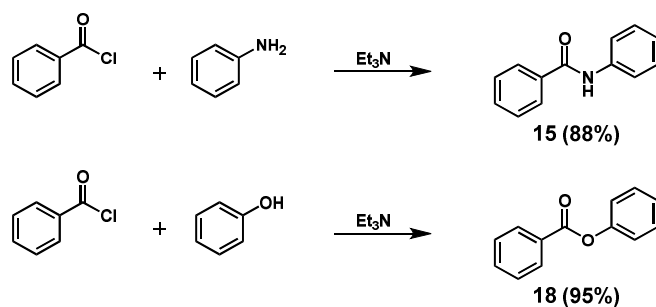
設計した標的分子の合成計画を以下に示す。類縁体は、主にカルボン酸とアニリンまたはフェノールとの縮合反応を採用した。無置換化合物 (7, 9, 11, 13, 15, 18) のカルボン酸部は市販の酸塩化物である benzoyl chloride や 1,3-benzenedicarbonyl dichloride を使用し、アミン部は aniline または 1,3-benzenediamine、アルコール部は phenol または 1,3-benzenediol を使用した。



Scheme. 3-1.

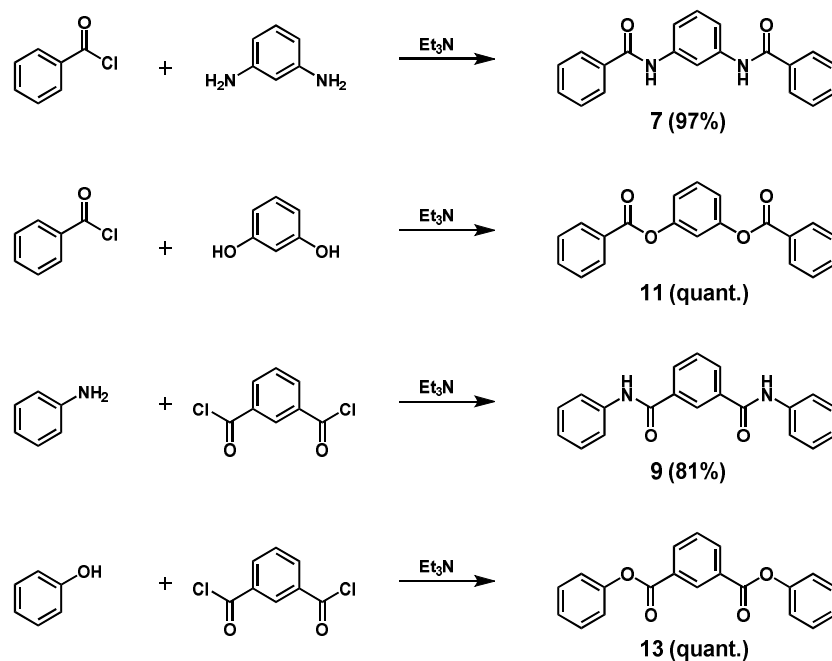
3-1-1. 【無置換アミド・エステル類縁体 (7, 9, 11, 13, 15, 18) の合成】

初めに、無置換化合物 (15, 18) の合成を行った。triethylamine 存在下で benzoyl chloride と aniline または phenol との縮合により高収率で合成した。



Scheme. 3-2.

無置換化合物 (7, 11) の合成に関しては、triethylamine 存在下で benzoyl chloride と 1,3-benzenediamine または 1,3-benzenediol との縮合により高収率で合成を達成した。化合物 (9, 13) も同様に triethylamine 存在下で 1,3-benzenedicarbonyl dichloride と aniline または phenol との縮合により合成を達成した。

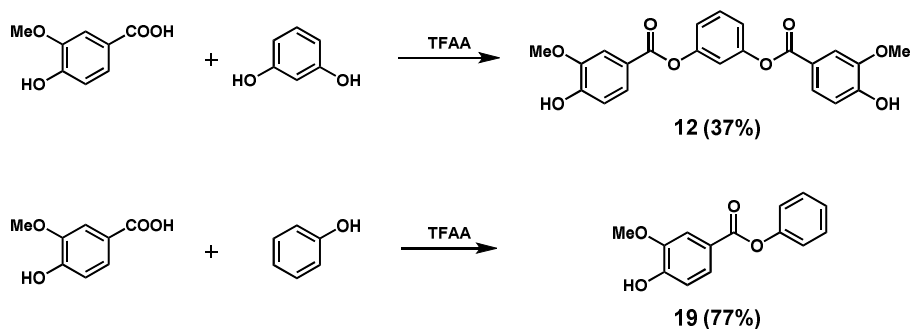


Scheme. 3-3.

3-1-2. 【二置換アミド・エステル類縁体の合成】

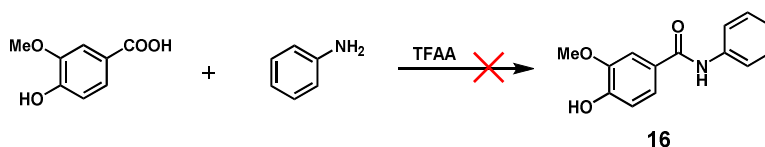
<A=カルボン酸由来>

エステル体 (**12**, **19**) の合成は trifluoroacetic anhydride (TFAA) を使用した反応を採用した。すなわち、エステル体 (**12**) は vanillic acid と 1,3-benzenediol、TFAA との反応により収率 37%で得た。また、エステル体 (**19**) も同様の手法で合成し 77%の収率で合成を達成した。



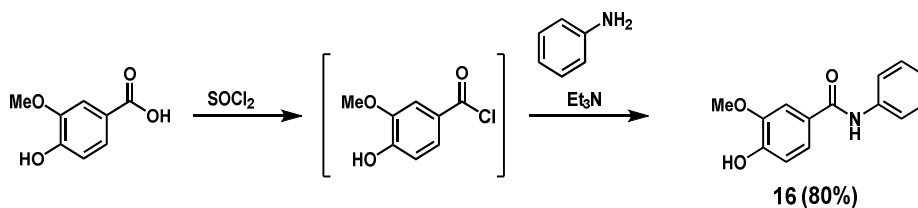
Scheme. 3-4.

アミド体 (**16**) の合成も同様の TFAA を用いる手法で合成を試みたが生成できなかった。



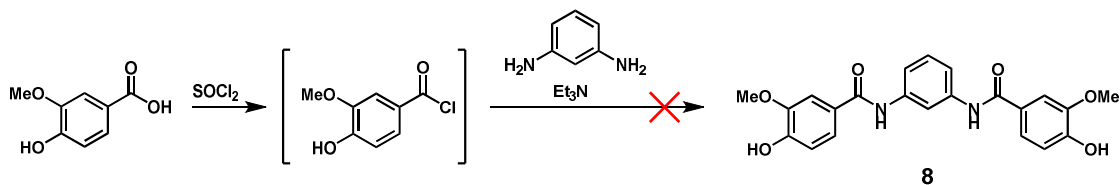
Scheme. 3-5.

そのため、カルボン酸を thionyl chloride を用いて活性化させたのち、アミンを反応させる合成法を検討した。vanillic acid をトルエン溶媒中で thionyl chloride と反応させることで酸塩化物へと誘導し過剰な thionyl chloride を除去した後、triethylamine 存在下、aniline を反応させることで目的のアミド体 (**16**) の合成を 80%の収率で達成した。



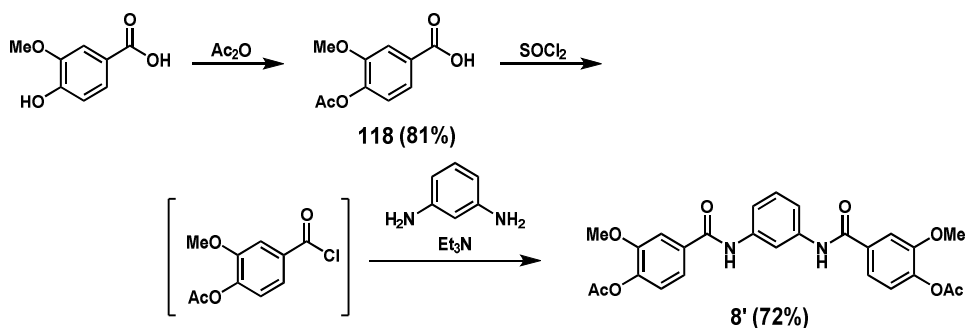
Scheme. 3-6.

アミド体 (8) も同手法にて合成を試みたが TLC 上で複数のスポットが確認され目的の化合物を生成することができなかった。これは、カルボン酸の置換基として存在するフェノール性水酸基が反応点となり重合やカルボン酸同士で反応したためだと考えられる。



Scheme. 3-7.

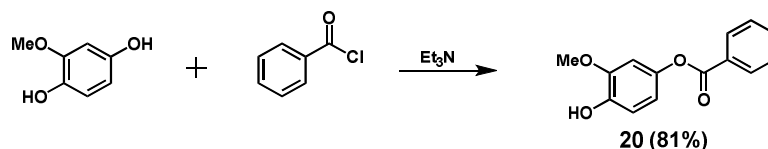
そこで、反応点となるフェノール性水酸基の保護を検討した。今回は保護基としてアセチル基による水酸基の保護を行いアセトキシ体の合成を行うこととした。(scheme. 3-8) すなわち、vanillic acid に acetic anhydride を作用させアセチル化することでカルボン酸 (118) を 81% で得た。その後、カルボン酸 (118) に thionyl chloride を反応させることで酸塩化物へと誘導し、過剰な thionyl chloride を除去した後、triethylamine 存在下、1,3-benzenediamine を反応させることで目的のアミド体 (8') を収率 72% で合成した。



Scheme. 3-8.

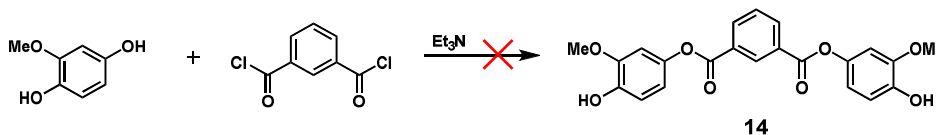
<A=アルコール由来>

エステル体 (20) の合成に関しては、triethylamine 存在下で benzoyl chloride と methoxyhydroquinone との縮合により収率 81%で合成を達成した。



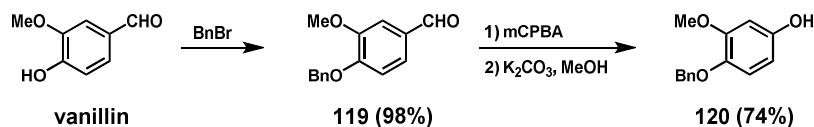
Scheme. 3-9.

エステル体 (14) も同様に triethylamine 存在下で 1,3-benzenedicarbonyl dichloride と methoxyhydroquinone との縮合反応を行ったが生成することができなかった。



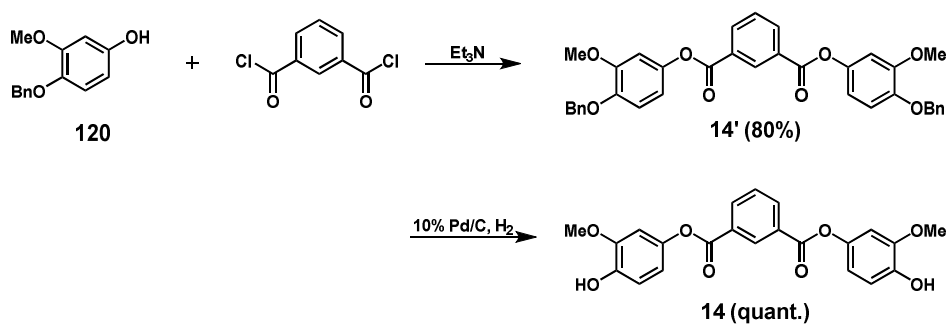
Scheme. 3-9.

これは、methoxyhydroquinone に反応点となる水酸基が2つ存在するためと考えられ、1位の水酸基のみを保護する必要がある。したがって、新たな合成計画を scheme. 3-10, 3-11 に示す。水酸基の保護基は、塩基性条件や酸性条件において安定な benzyl (Bn) 基を水酸基の保護基として選択した。初めに、vanillin を出発物質とし、benzyl bromide を用いた水酸基のベンジル保護を行った後、mCPBA によるバイヤービリガー酸化、続く塩基による加溶媒分解を行うことで水酸基への変換を行いアルコール体 (120) の合成を達成した。



Scheme. 3-10.

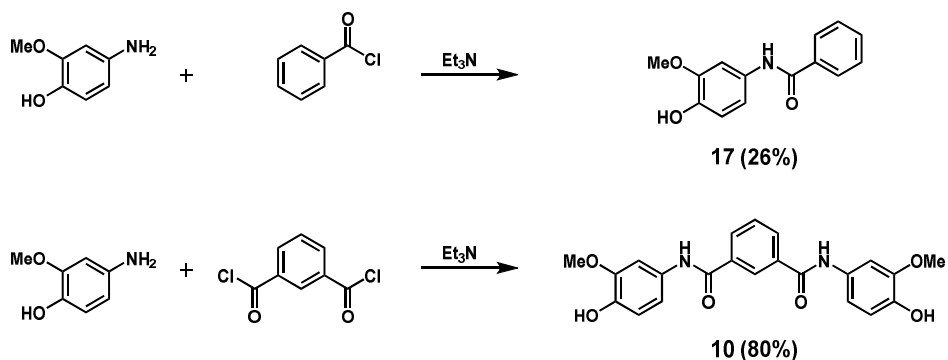
続いて、triethylamine 存在下で 1,3-benzenedicarbonyl dichloride と先ほど合成したアルコール体 (120) との反応により前駆体 (14') を収率 80% で合成した。その後、水素雰囲気下 10% Pd/C によるベンジル基の脱保護を行うことで、エステル体 (14) を定量的に得た。



Scheme. 3-11.

<A=アミン由来>

アミド体 (17, 10) に関しても同様に triethylamine 存在下で 5-amino-2-hydroxybenzoic acid と benzoyl chloride または 1,3-benzenedicarbonyl dichloride との縮合により目的のアミド体 (17, 10) をそれぞれ 26%、80% の収率で合成を達成した。



Scheme. 3-12.

3-1-2. 生物活性評価結果と考察

得られた化合物について、前章と同様に TRAP Assay (Fig. 3-4) 及び XTT Assay (Fig. 3-5) を行なった。その結果より、今回新規に設計・合成したエステル体 (14) において TRAP 活性抑制作用が見られた。しかし、XTT Assay において細胞生存率の低下も確認された。エステル体 (14) 以外の化合物はいずれも TRAP 活性を有意に抑制しなかった。したがって、今回合成したアミド・エステル類縁体はいずれも相対的な TRAP 活性には影響を及ぼさないと考えられた。以上の結果より、アルケンスペーサーには、アルケン部そのものが必要であることが示された。

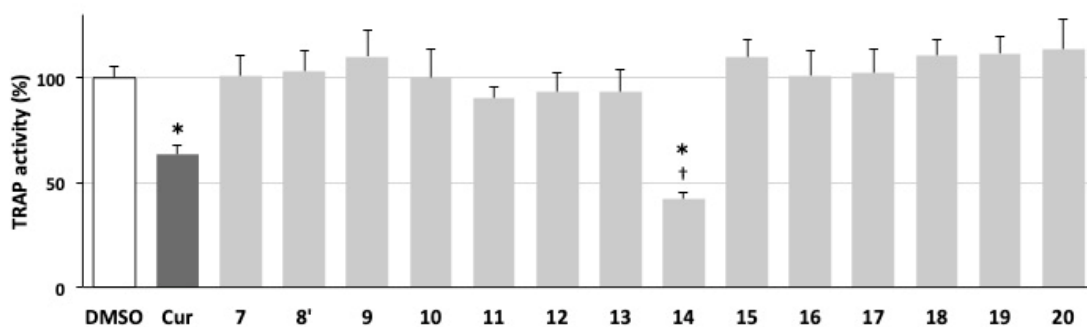


Fig. 3-4. Effects of compounds (7-20) on TRAP activity. The data are expressed as the means \pm SD. (n = 8, 3 μ M) *p < 0.001 versus DMSO. †p < 0.001 versus Curcumin.

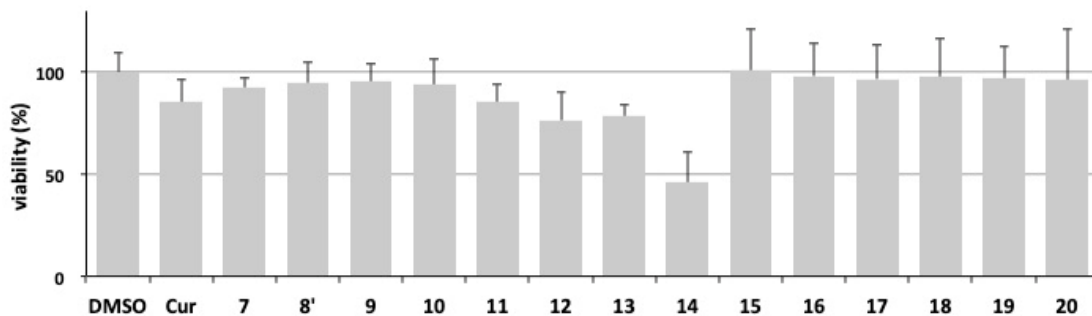


Fig. 3-5. Effects of compounds (7-20) on cell viability. The data are expressed as the means \pm SD. (n = 4, 3 μ M)

第4章 アルケンを含みアミド・エステルを有する類縁体の合成と生物活性

アミド・エステルを有する無置換の類縁体の分子設計

第3章の結果より、アルケンスペーサーをアルケンの化学的等価体としてアミドやエステルに変換した化合物は TRAP 活性に影響を与えなかった。すなわち、TRAP 活性抑制にはアルケンスペーサー部分においてアルケンそのものが必要であると考えられる。さらに、Ingo Muegge らにより提唱された Pharmacophore Point Filter の概念¹⁾や Teague²⁾や Hann³⁾、Oprea⁴⁾らが報告しているリードライクな化合物が有する特性を考慮し、アミド結合やエステル結合を構造内に有する化合物を設計した。本章では、アルケンを含みかつアミドまたはエステルを分子内に有する構造、そして活性に影響を及ぼす最小分子の探索を行うためベンゼン環を1つ減らした化合物の設計と合成について説明する。

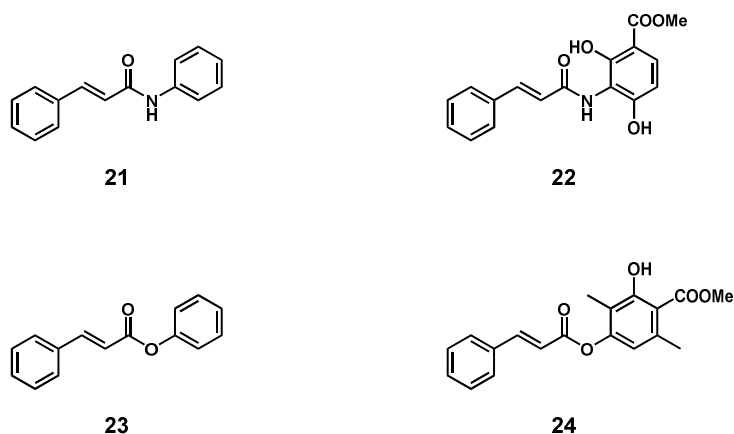
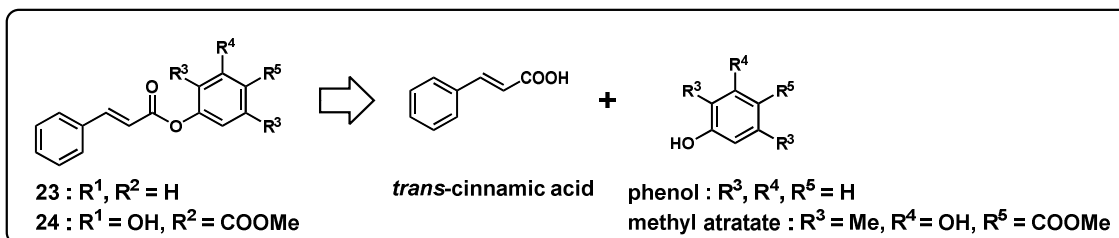
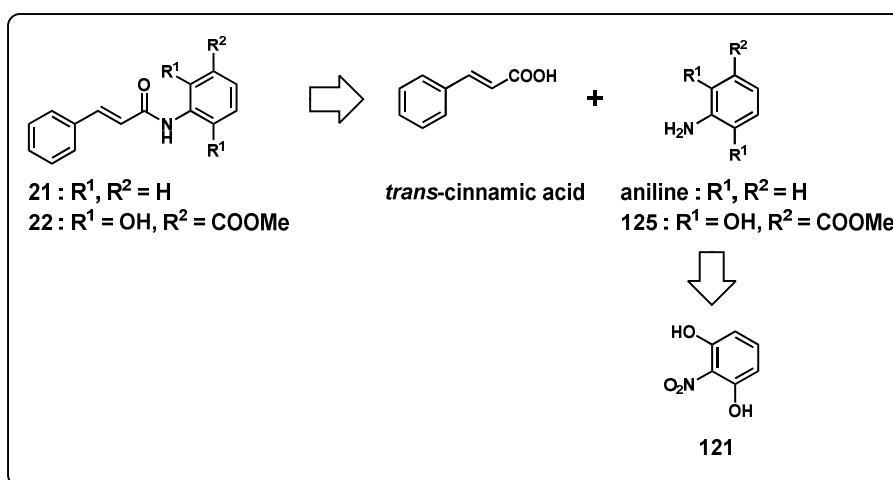


Fig. 4-1. Structure of target molecules 21-24.

4-1. 合成

4-1-1. 合成計画

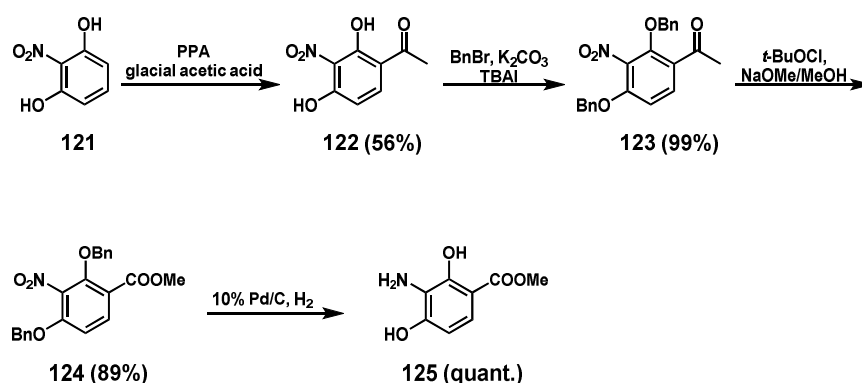
選定した標的分子 (**21-24**) の合成計画を scheme. 4-1 に示す。第 3 章と同様にカルボン酸部位とアミン部位またはアルコール部位による縮合反応を採用した。カルボン酸部位は市販の *trans*-cinnamic acid を使用した。アルコール部位に関しては phenol または methyl atrarate を使用し、アミド体 (**21**) のアミン部位は aniline を使用した。アミン (**125**) は文献報告例に基づき、2-nitroresorcinol (**121**) を出発物質として合成することとした⁹⁾。ゆえに、標的分子 (**21-24**) の合成経路としては、アミン (**125**) を合成後、カルボン酸を酸塩化物へ活性化しアルコールまたはアミンと縮合し合成を行うこととした。



Scheme. 4-1. Synthesis strategy of target molecules 21-24.

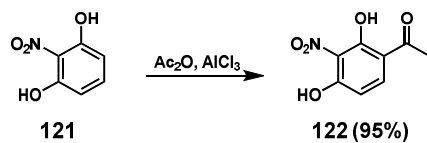
4-1-2. アミン (125) の合成

アミン (125) の合成は、文献報告例に基づき 2-nitroresorcinol を出発物質として 4 段階の反応経路を経て行うこととした⁵⁾。アミン (125) の分子内に反応点となるフェノール性水酸基が存在し、副反応が予想されるが、水酸基よりもアミノ基の方が求核性が高いため選択的にアミド化が進行すると考えられる。そのため、水酸基の保護は行わずカルボン酸と縮合することとした。したがって、アミン (125) は初めに 2-nitroresorcinol (121) に polyphosphoric acid (PPA) と氷酢酸を反応させることによりアシル化を行い化合物 (122) を合成した後、benzyl bromide を用いた水酸基のベンジル保護を行い化合物 (123) を収率 99% で得た。その後、*tert*-butyl hypochlorite と sodium methoxide を用いてメチルエステルへと変換し、水素雰囲気下での 10% Pd/C によるベンジル基の脱保護とニトロ基のアミノ基への還元反応を行うことでアミン (125) の合成を達成した。



Scheme. 4-2.

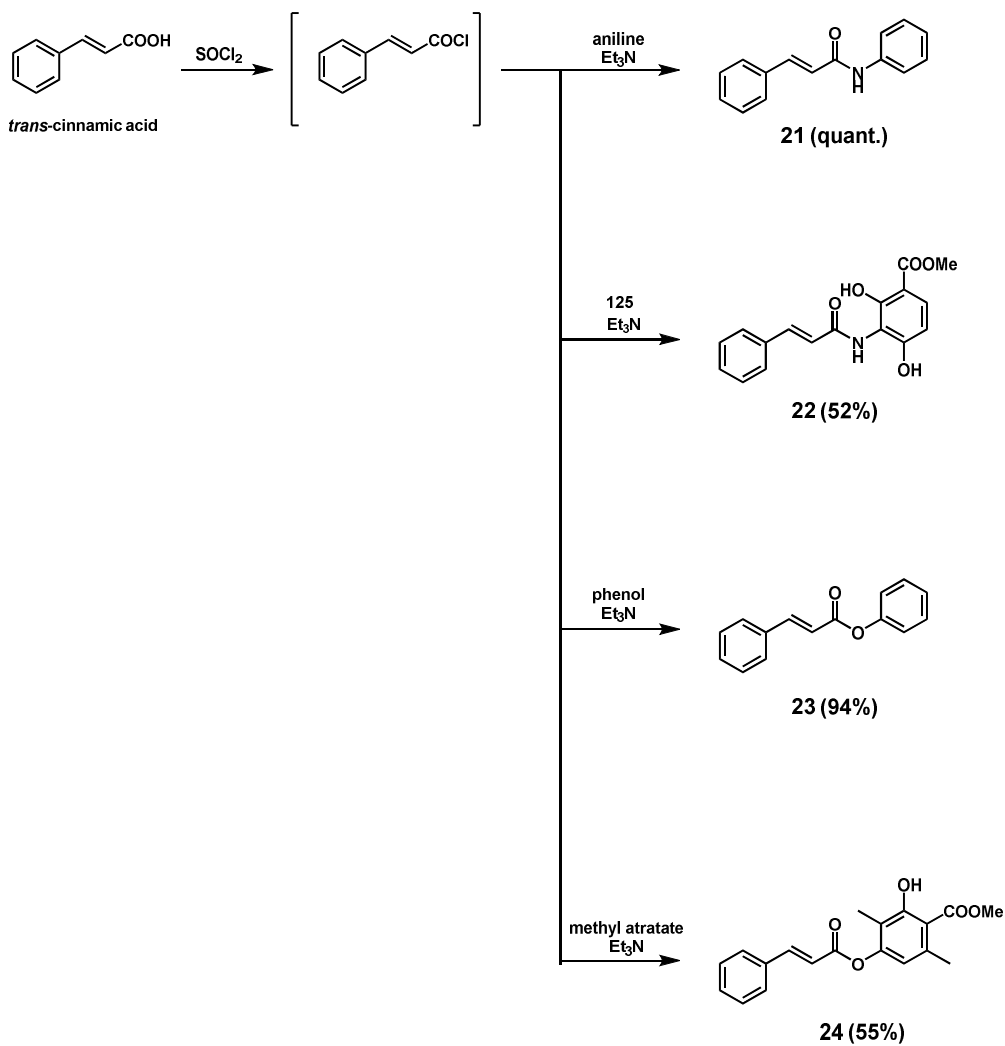
しかし、scheme. 4-2 の 1 段階目のアシル化反応において、出発物質である 2-nitroresorcinol (121) が反応中に昇華し反応が進行しないことや PPA の扱いが難しいこと、工程数の多さや収率が低さなどを勘案して、より容易に高収率で得ることのできる別の合成法の検討を行なった。そこで、scheme. 4-3 に示すように文献報告例に基づき、121 を出発物質として acetic anhydride と aluminium chloride を用いたアシル化反応にて化合物 (122) の合成を行うこととした⁶⁾。その結果、目的の化合物 (122) を収率 79% で得ることに成功した。試薬が扱いやすくなり、シリカゲルクロマトグラフィーによる単離操作が省略されたことで精製が容易になった。また、pH 調整後、0°C に冷却し一晩かけて固体を析出させることにより 95% まで収率を向上させることに成功した。



Scheme. 4-3.

4-1-3. エステル・アミドの合成

第3章と同様に *trans*-cinnamic acid に thionyl chloride を反応させることで酸塩化物へと誘導し、過剰な thionyl chloride を除去した後、triethylamine 存在下、アルコールまたはアミンをそれぞれ反応させることで目的化合物 (**21-24**) の合成を達成した。(scheme. 4-4)



Scheme. 4-4.

4-1-4. アミド・エステルを有する二置換の類縁体の分子設計

前項では、カルボン酸部位の芳香環は無置換体であったため、置換基を導入した化合物の設計を行うこととした。第2章において TRAP 活性を抑制した化合物 **4** の構造を基にクルクミンと同様な水酸基とメトキシ基を選択した。さらに、アミン部位やアルコール部位の置換基として MOM 基や methoxyethoxymethyl (MEM) 基、水酸基を検討することとし、以下の化合物の設計と合成を説明する。

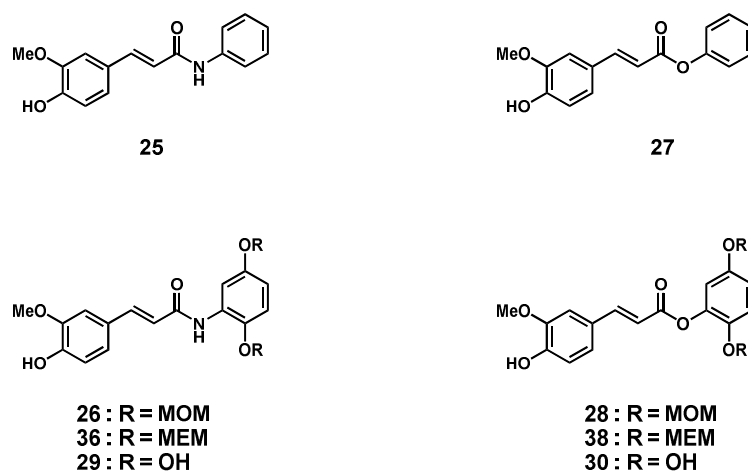
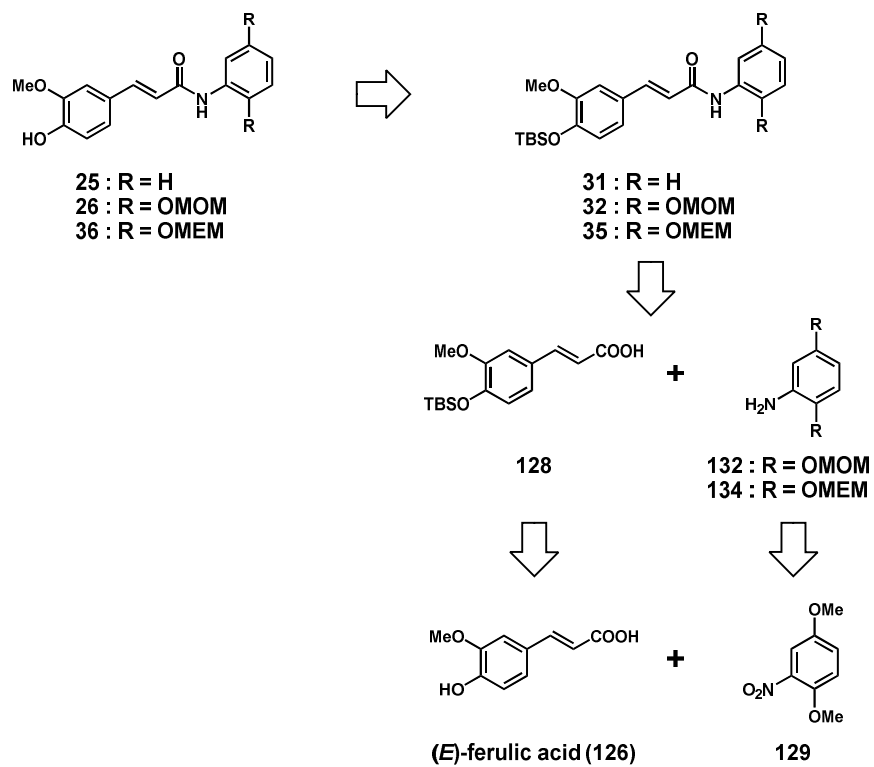
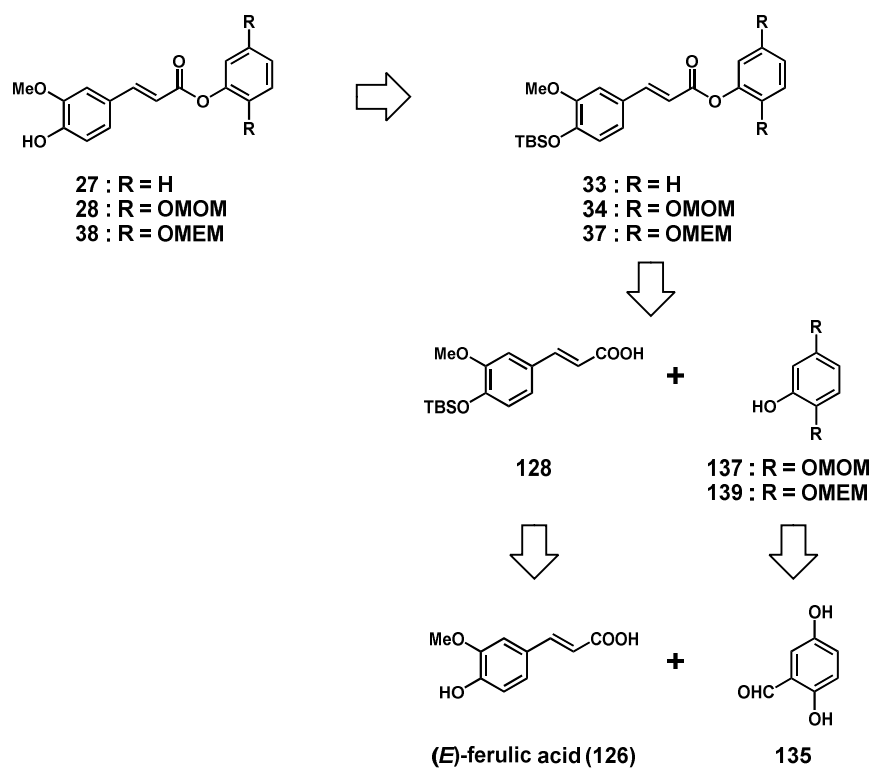


Fig. 4-2. Structure of target molecules 25-38.

合成計画

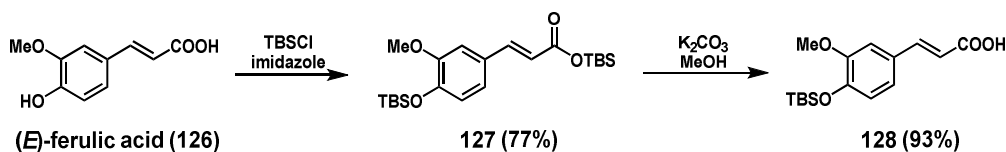
選定した標的分子 (**25-38**) の合成計画を scheme. 4-5 に示す。これまでと同様にカルボン酸部位とアミン部位またはアルコール部位による縮合反応を採用した。カルボン酸部位として(*E*)-ferulic acid (**126**) を使用することとした。また、**126** の分子内に有するフェノール性水酸基が反応点となる可能性があるため水酸基の保護を行うこととした。保護基を選択するにあたり、アミン部位やアルコール部位の置換基である MOM 基や MEM 基に影響を与えずに脱保護を行うことのできる TBS 基を選択した^{7,8)}。化合物(**25**) のアミン部位は aniline、化合物 (**27**) のアルコール部位は phenol を使用することとした。また、アミン (**132, 134**) とアルコール (**137, 139**) は文献報告例に基づき別途合成を行うこととした^{9, 10, 11, 12)}。ゆえに、標的分子 (**25-32**) の合成経路としては、カルボン酸 (**128**) を酸塩化物へと誘導し、アミンやアルコールと縮合した後、脱保護を行うこととした。



Scheme. 4-5. Synthetic strategy of target molecules 25-38.

4-1-5. カルボン酸 (128) の合成

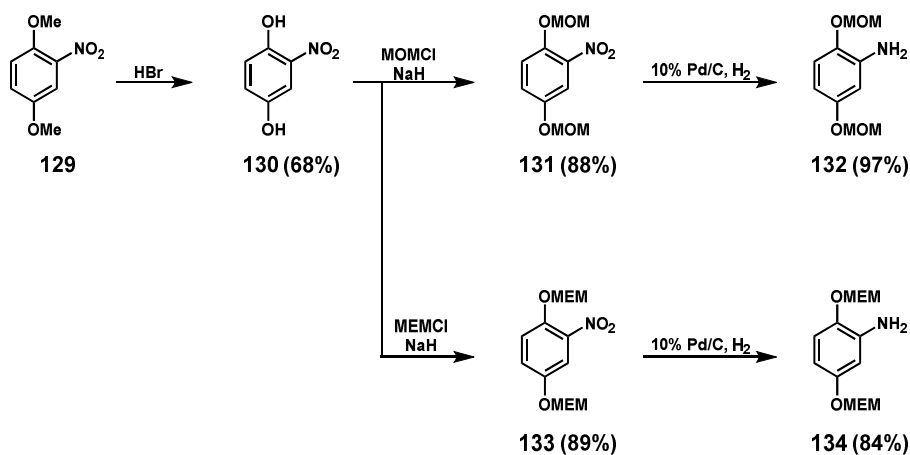
カルボン酸 (128) は、(*E*)-ferulic acid (126) を出発物質として *tert*-butyldimethylchlorosilane (TBSCl) と imidazole を反応させることにより水酸基の TBS 保護を行い、化合物 (127) を 77% で得た⁷⁾。その後、塩基による加溶媒分解反応を行うことで目的のカルボン酸 (128) の合成を高収率で達成した⁸⁾。



Scheme. 4-6.

4-1-6. アミン (132, 134) の合成

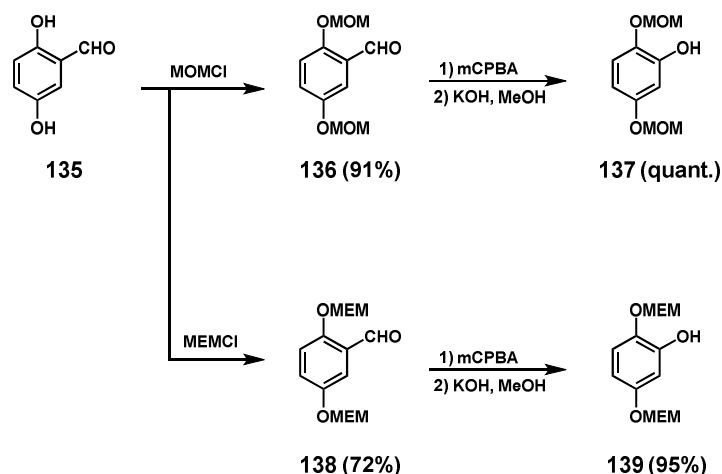
アミン (132, 134) は、ともに 2,5-dimethoxynitrobenzene (129) を出発物質として使用し hydrogen bromide による脱メチル化を行い、化合物 (130) を得た後、MOMCl または MEMCl にてそれぞれ水酸基の保護を行った^{9, 10, 11)}。その後、水素雰囲気下での 10% Pd/C によるニトロ基のアミノ基への還元反応を行うことでアミン (132, 134) の合成を達成した。



Scheme. 4-7.

4-1-7. アルコール (137, 139) の合成

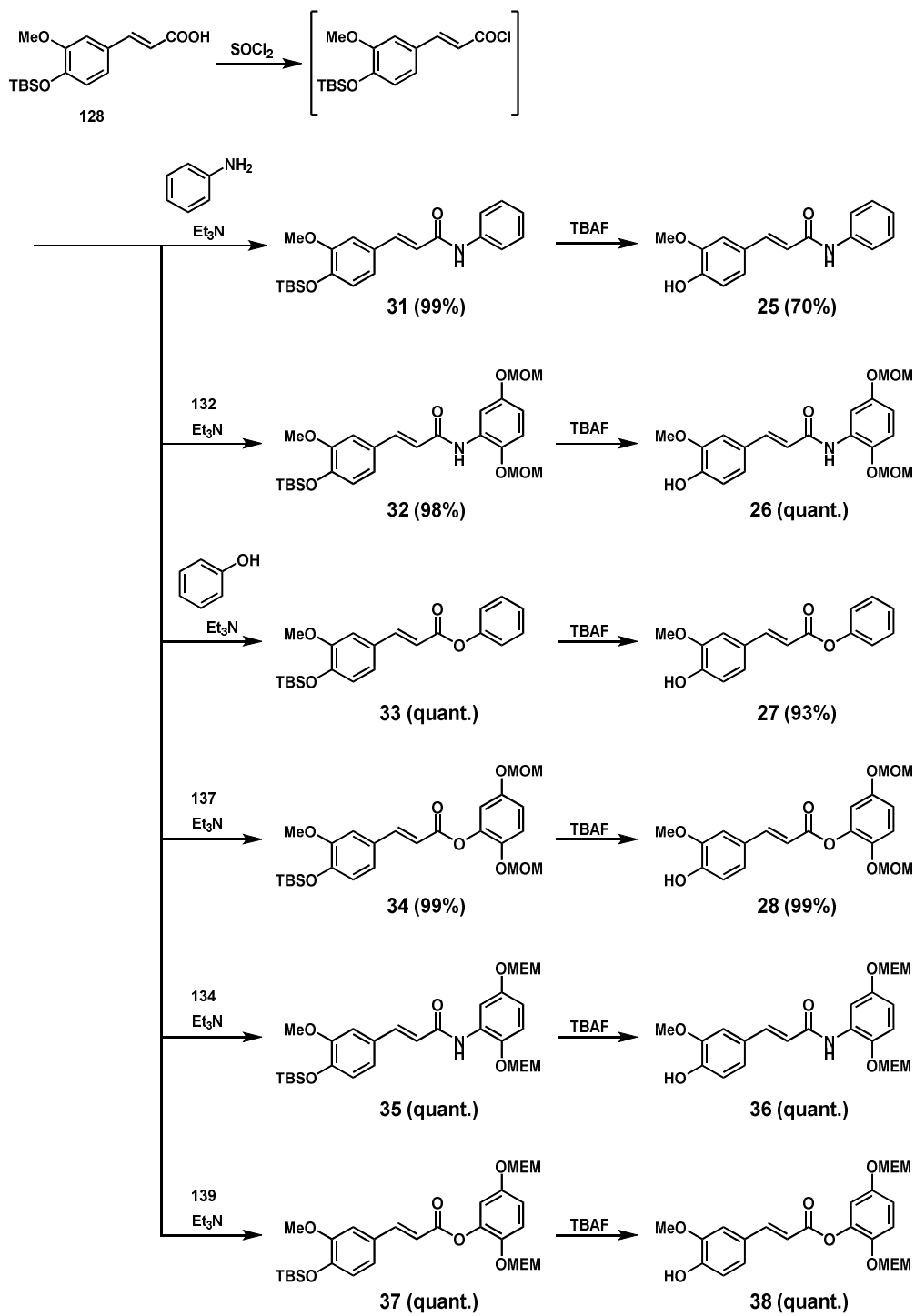
アルコール (137, 139) は 2,5-dihydroxybenzaldehyde (135) を出発物質として、MOMCl または MEMCl をそれぞれ用いて水酸基の保護を行った後、mCPBA によるバイヤービリガー酸化、続く塩基による加溶媒分解を行うことで水酸基への変換を行いアルコール (137, 139) の合成を達成した¹²⁾。



Scheme. 4-8.

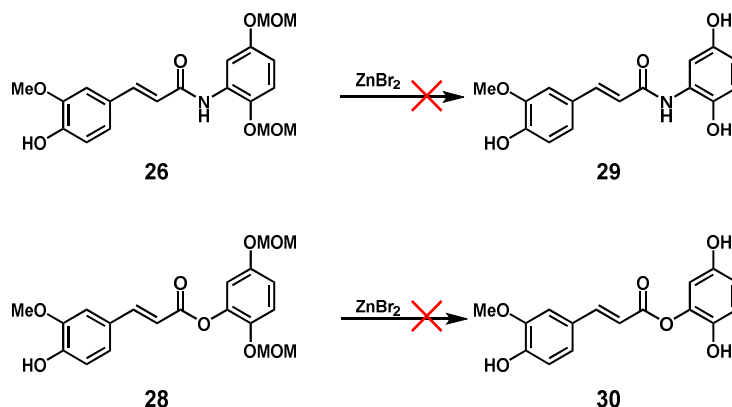
4-1-8. アミド・エステル (25-38) の合成

カルボン酸 (128) に thionyl chloride を反応させることで酸塩化物へと誘導し、過剰な thionyl chloride を除去した後、triethylamine 存在下、別途合成したアミン (132, 134) またはアルコール (137, 139) をそれぞれ反応させることで化合物 (31-35, 37) をそれぞれ得た。その後、TBAF による TBS 基の除去を行い、目的のアミド・エステル体 (25-28, 36, 38) の合成を達成した。



Scheme. 4-9.

化合物 (26, 28) の MOM 基の脱保護を行ったが、目的化合物 (27, 30) はともに生成することができなかった。この理由としては、MOM 基を脱保護した後にできるジオール体の水酸基が酸化しキノン体になった可能性や副反応が起きたと考えられる。



Scheme. 4-10.

そのため、水酸基の置換位置を 2 位と 4 位ではなく、3 位と 4 位の化合物 (40) を設計した。

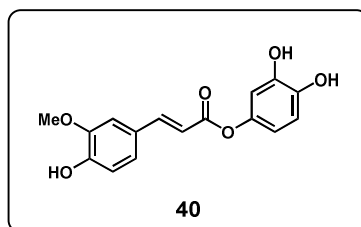
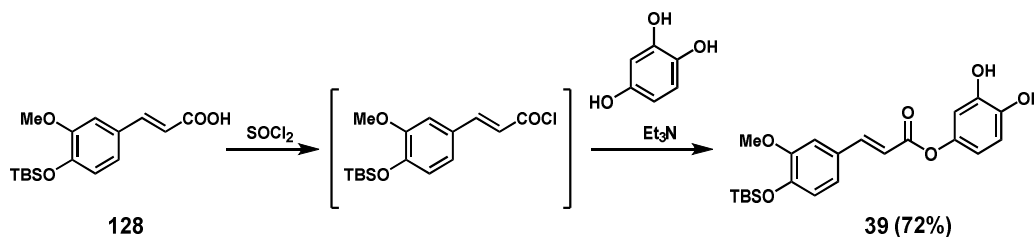


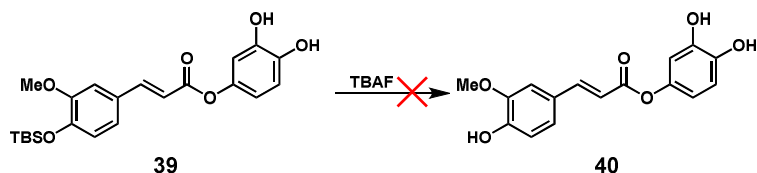
Fig. 4-3.

化合物 (40) の合成については、先と同様にカルボン酸 (128) に thionyl chloride を反応させることで酸塩化物へと誘導し、過剰な thionyl chloride を除去した後、triethylamine 存在下、市販の 1,2,4-trihydroxybenzene (140) を反応させることで化合物 (39) を 72% で得た。



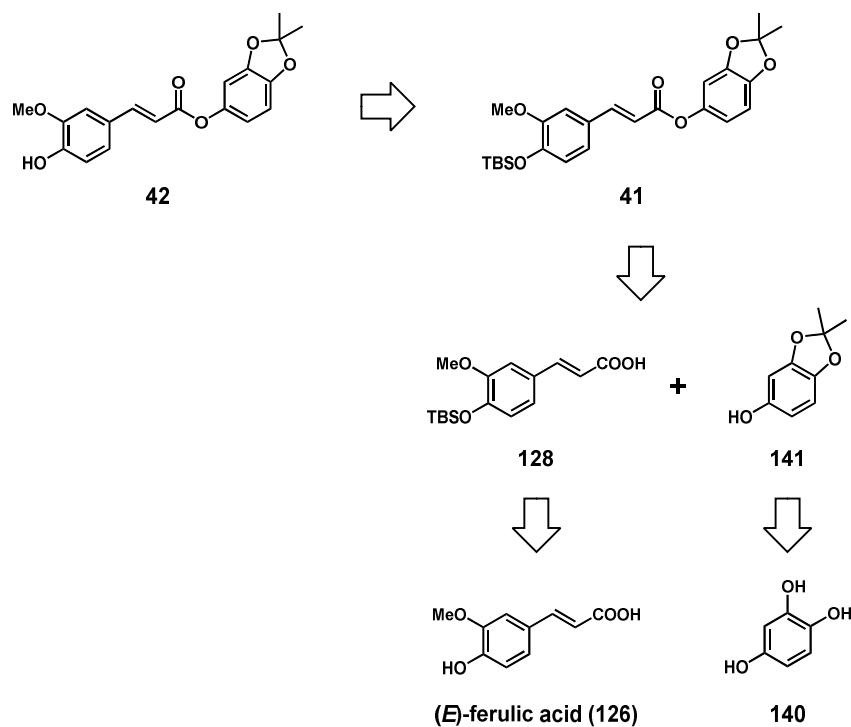
Scheme. 4-11.

その後、TBAF による TBS 基の除去を試みたが、目的の化合物 (40) は生成できなかった。これは、脱保護し、フリーの水酸基の数が増え、化合物の安定性が低下したためと考えられる。



Scheme. 4-12.

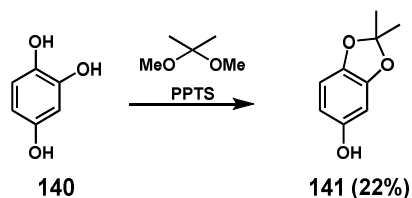
ゆえに、アルコール(140)の1位と2位の水酸基を先に保護してからカルボン酸(128)と縮合を行い、その後、TBS 基の脱保護を検討することとした。



Scheme. 4-13.

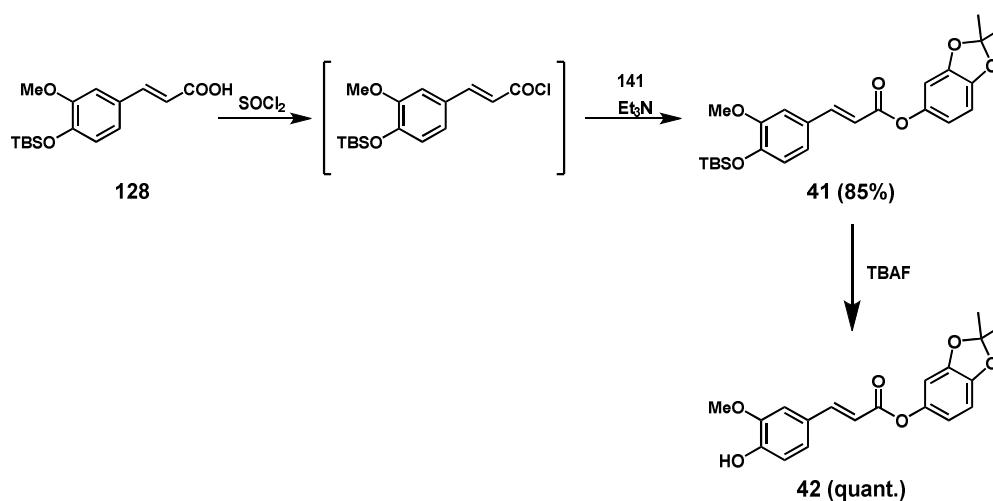
1,2-ジオールの保護基として、2つの水酸基を同時に保護することができ、かつ TBS 基の脱保護条件においても影響のないアセタール系の保護基であるアセトニド基を選択した。文献報告例に基づき、アルコール (140) をトルエン溶媒中、2,2-dimethoxypropane

と触媒量の pyridinium *p*-toluenesulfonate (PPTS) を反応させることによりアセトニド化が進行し目的のアルコール (**141**) を得た¹²⁾。



Scheme. 4-14.

その後、同様にカルボン酸 (**128**) に thionyl chloride を反応させることで酸塩化物へと誘導し、過剰な thionyl chloride を除去した後、triethylamine 存在下、先に合成したアルコール (**141**) を反応させることで化合物 (**41**) を収率 85% で得た。その後、TBAF による TBS 基の除去を行い目的のエステル体 (**42**) の合成を達成した。



Scheme. 4-15.

4-2. 生物活性評価結果と考察

得られた化合物について、前章と同様に TRAP Assay (Fig. 4-4) 及び XTT Assay (Fig. 4-5) を行なった。その結果より、今回新規に設計・合成したアミド・エステル体 (31 および 41) において TRAP 活性抑制作用が見られた。しかし、XTT Assay において細胞生存率の低下も確認された。アミド・エステル体 (31 および 41) 以外の化合物はいずれも TRAP 活性を有意に抑制しなかった。したがって、今回合成したアミド・エステル類縁体はいずれも相対的な TRAP 活性には影響を及ぼさないと考えられた。

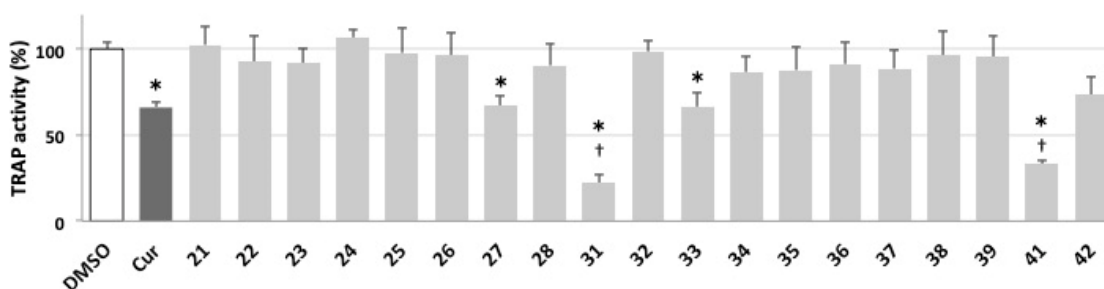


Fig. 4-4. Effects of compounds (21-42) on TRAP activity. The data are expressed as the means \pm SD. (n = 8, 3 μ M) *p < 0.001 versus DMSO. †p < 0.001 versus Curcumin.

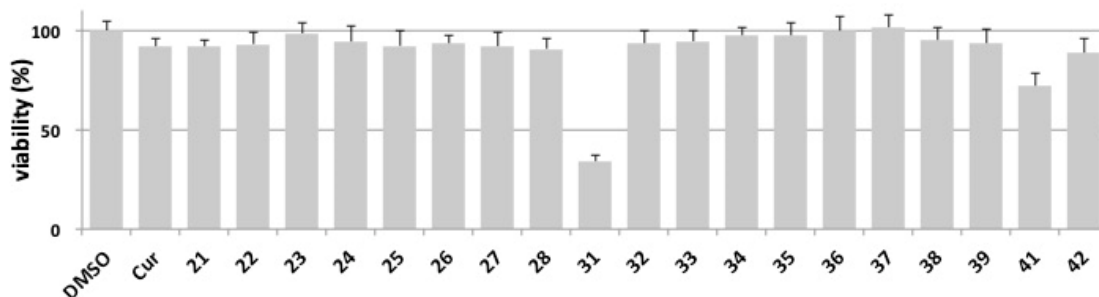


Fig. 4-5. Effects of compounds (21-42) on cell viability. The data are expressed as the means \pm SD. (n = 4, 3 μ M)

参考文献

- 1) Ingo Muegge, Sarah L. Heald, and David Brittelli, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1841–1846.
- 2) Simon J. Teague, Andrew M. Davis, Paul D. Leeson, Tudor Oprea, *Angew. Chem.* **1999**, *38*, 3743.
- 3) Maik M Hann, Tudor I Opea, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2004**, *8*, 255.
- 4) Tudor I. Oprea, Andrew M. Davis, Simon J. Teague, Paul D. Leeson, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2001**, *41*, 1308–1315.
- 5) Stanley T.-C. Eey, Martin J. Lear, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 11556-1157.
- 6) Ramzi F. Sweis, Zhi Wang, Mikkel Algire, Cheryl H. Arrowsmith, Peter J. Brown, Gary G. Chiang, Jun Guo, Clarissa G. Jakob, Steven Kennedy, Fengling Li, David Maag, Bailin Shaw, Nirupama B. Soni, Masoud Vedadi, William N. Pappano, *ACS Med. Chem. Lett.* **2015**, *6*, 695–700.
- 7) Linglin Bian, Shining Cao, Lihong Cheng, Atsuo Nakazaki, Toshio Nishikawa, Jianhua Qi, *ChemMedChem.* **2018**, *13*, 1972–1977.
- 8) Anna K. F. Albertson, Jean-Philip Lumb, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 2204–2208.
- 9) Ryohei Kobayashi, Kengo Hanaya, Mitsuru Shoji, Kazuo Umezawa, Takeshi Sugai, *Chem. Pharm. Bull.* **2012**, *60*, 1220–1223.
- 10) Tao Peng, Nai-Kei Wong, Xingmiao Chen, Yee-Kwan Chan, Derek Hoi-Hang Ho, Zhenning Sun, Jun Jacob Hu, Jiangang Shen, Hani El-Nezami, Dan Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11728–11734.
- 11) Arata Yajima, Shota Urao, Ryo Katsuta, Tomoo Nukada, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 731–738.
- 12) Lisa I. Pilkington, David Barker, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 1037–1046.
- 13) Kenshu Fujiwara, Takuto Sato, Yusuke Sano, Toshio Norikura, Ryo Katoono, Takanori Suzuki, Hajime Matsue, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5161–5166.

第5章 アルキンを含むアミド類縁体の合成と生物活性

第4章の結果より、アルケンおよびアミド・エステルを含む化合物(21-42)はTRAP活性に影響を与えなかった。第1章および第2章では、チオフェン環やピラジン環、フェノール環など電子密度の高い構造を有している化合物においてTRAP活性抑制作用が確認された。この結果をふまえ、本章では、アルケン部位をさらに電子密度の高いアルキンへと変換し、様々な置換基を有する下記のアミド体(43-53)の設計と合成、活性評価を説明する。

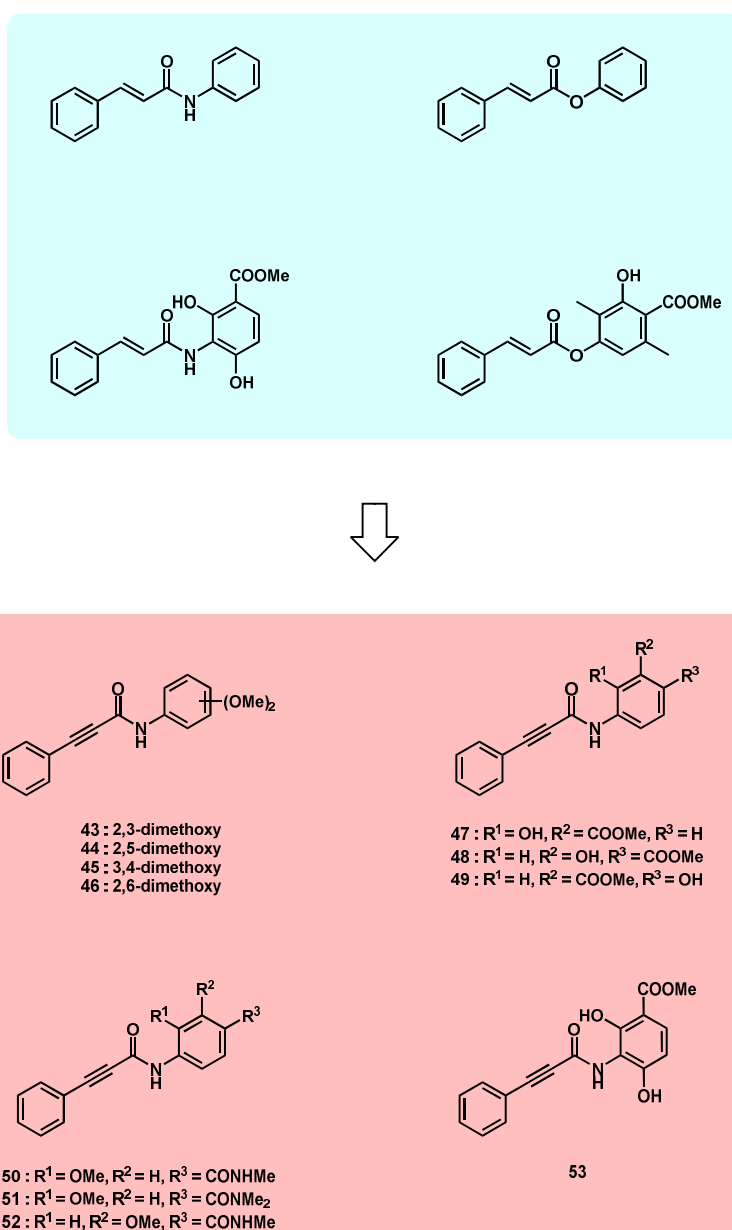
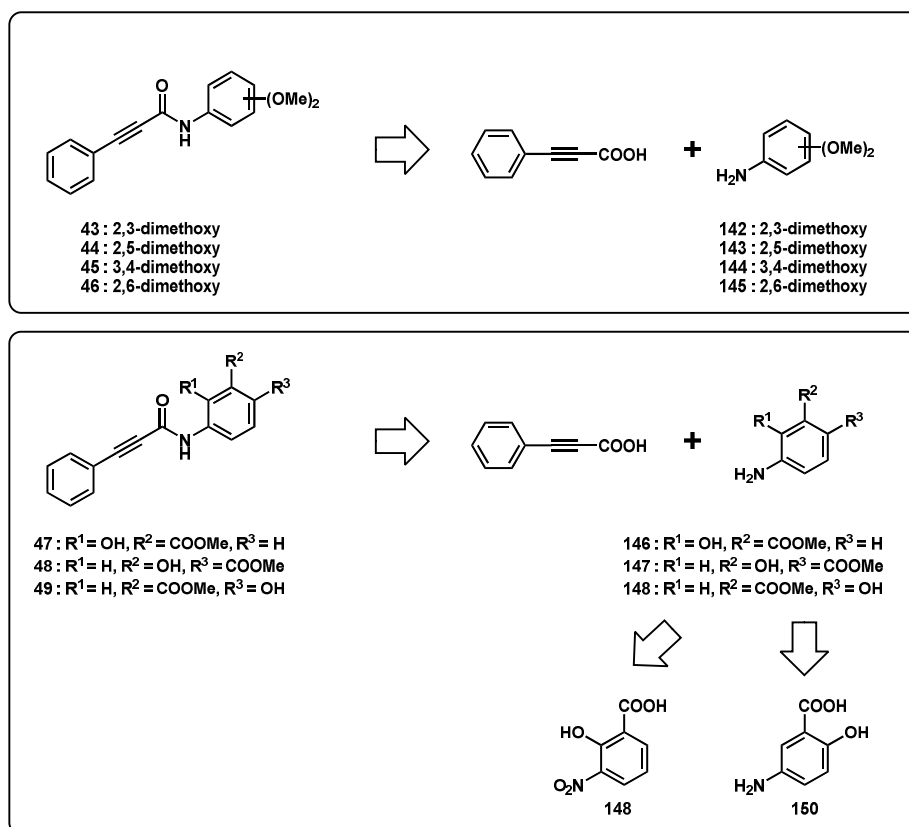


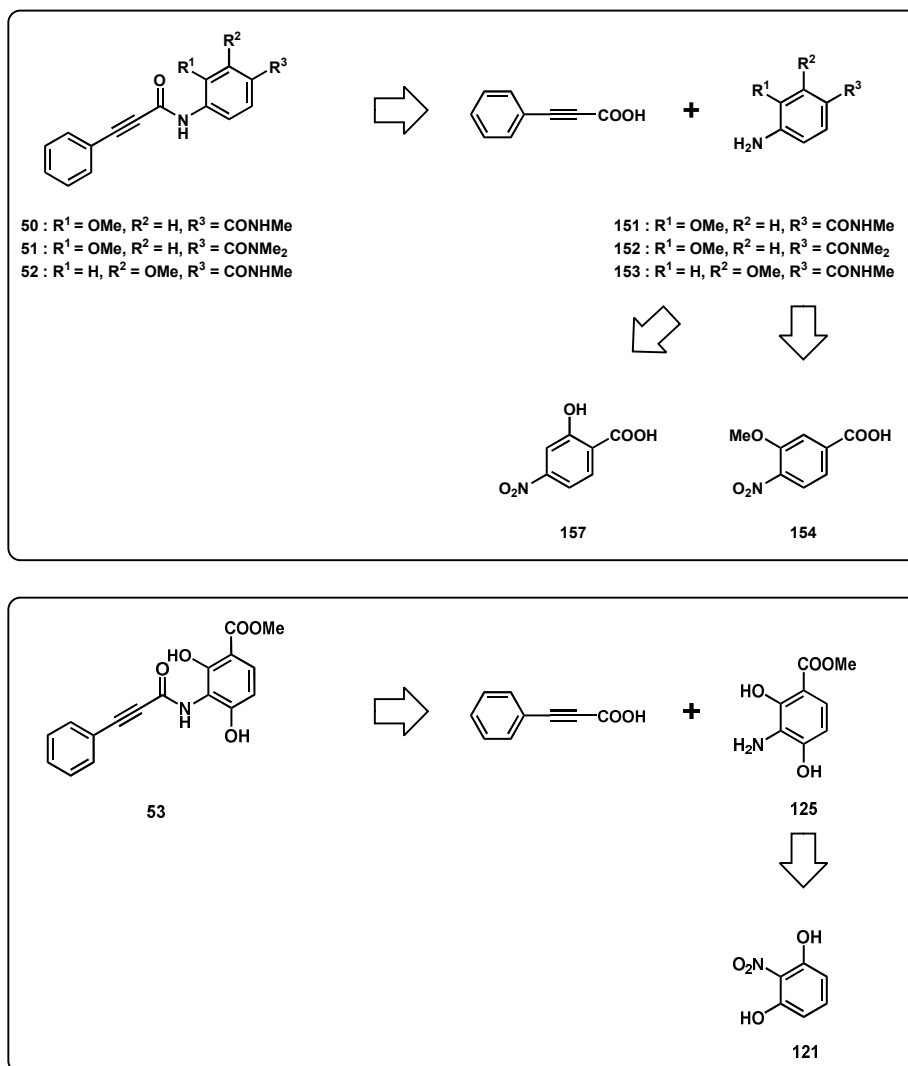
Fig. 5-1. Structure of target molecules 43-53.

5-1. 合成

選定した標的分子 (43-53) の合成計画を scheme. 5-1 および 5-2 に示す。前章と同様にアルキンを含むカルボン酸部位とアミン部位による縮合反応を採用した。カルボン酸部位は市販の phenylpropionic acid を使用した。化合物 (43-46) のアミン部位は対応する dimethoxyaniline、化合物 (48) は methyl 4-aminosalicylate (147) を使用した。アミン (125) は文献報告例に基づき、2-nitroresorcinol (121) を出発物質として合成することとした。アミン (146 および 148, 151-153) は文献報告例に基づいて合成を行うこととした^{1,2,3,4}。アミン (146-148) の置換基として存在するフェノール性水酸基は反応点となる可能性があるが第 4 章での化合物 (22) の合成では水酸基の保護を行わず目的化合物の合成を達成できたため、今回も水酸基の保護を行わないこととした。したがって、標的分子 (43-53) の合成経路としてはアミン (146 および 148, 151-153) を別途合成した後、phenylpropionic acid を酸塩化物へと活性化しアミンとのアミド化を行うこととした。



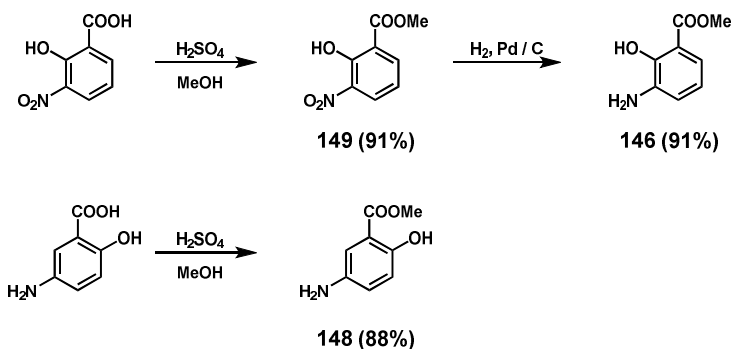
Scheme 5-1. Synthetic strategy of target molecules 43-49.



Scheme 5-2. Synthetic strategy of target molecules **50-53**.

5-1-1. アミン (146, 148) の合成

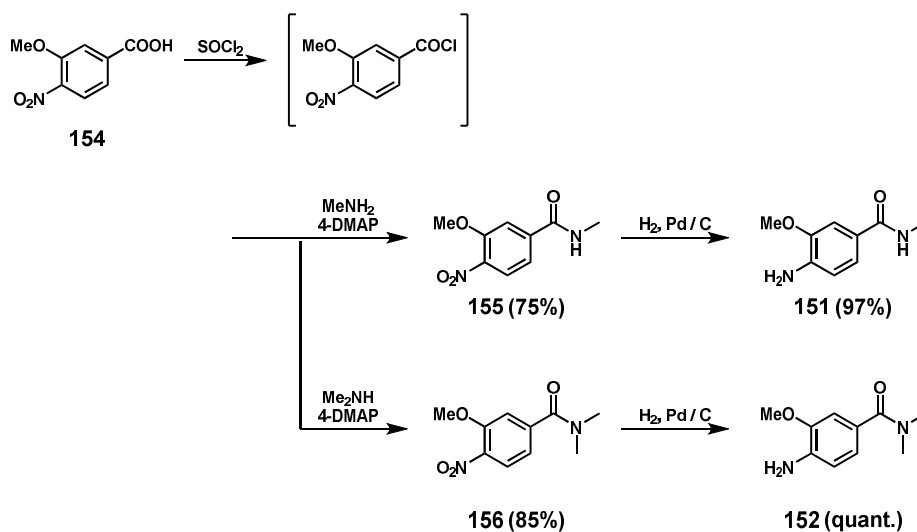
アミン (146) は、文献報告に基づき 3-nitrosalicylic acid を出発物質として methanol 溶媒中、濃硫酸によるエステル化、続く水素雰囲気下での 10% Pd/C を用いたニトロ基のアミノ基への還元反応を行うことで合成を達成した¹⁾。アミン (148) は 5-aminosalicylic acid を出発物質として同様にエステル化を行なった²⁾。



Scheme. 5-3.

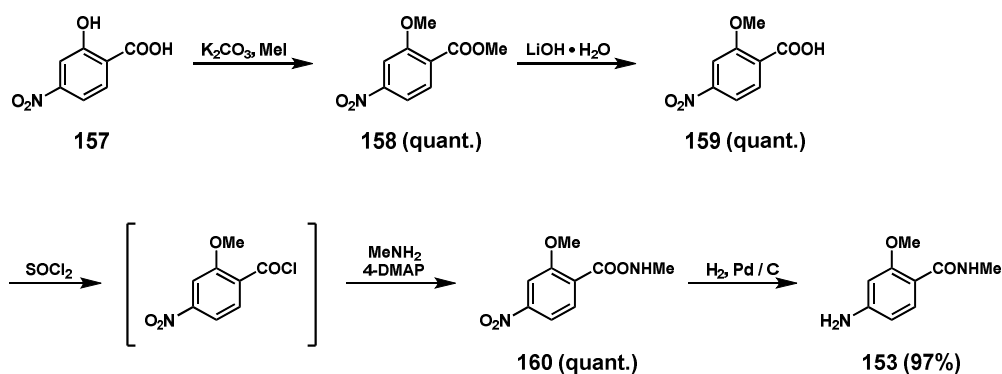
5-1-2. アミン (151-153) の合成

アミン (151, 152) は文献報告に基づき、3-methoxy-4-nitrobenzoic acid (154) を thionyl chloride を反応させることで酸塩化物へと誘導し、対応するそれぞれのアミン (methylamine、dimethylamine) と 4-dimethylaminopyridine (4-DMAP) によるアミド化を行うことで化合物 (155, 156) を得た。次に水素雰囲気下での 10% Pd/C を用いたニトロ基のアミノ基への還元反応を行うことでアミン (151, 152) の合成をそれぞれ収率 97%、定量的な収率で達成した⁴⁾。



Scheme. 5-4.

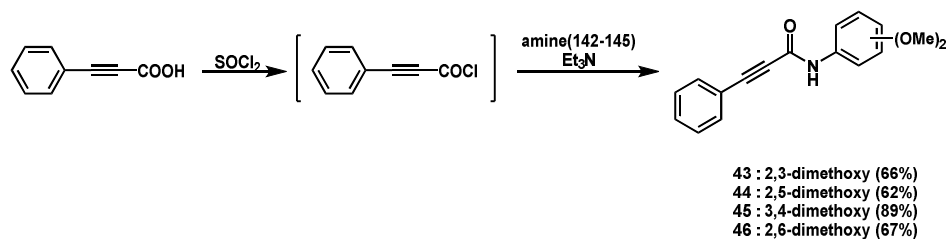
アミン (153) も文献報告に基づき、4-nitrosalicylic acid (157) を出発物質として、炭酸カリウム存在下、iodomethane によるメチル化を行い化合物 (158) を合成した後、lithium hydroxide monohydrate を用いた加水分解反応にて化合物 (159) を得た。その後、thionyl chloride を反応させることで酸塩化物へと誘導し、dimethylamine と 4-dimethylaminopyridine (4-DMAP) によるアミド化を行うことで化合物 (160) を得た。次に水素雰囲気下での 10% Pd/C を用いたニトロ基のアミノ基への還元反応を行うことでアミン (153) の合成を収率 97% で達成した³⁾。



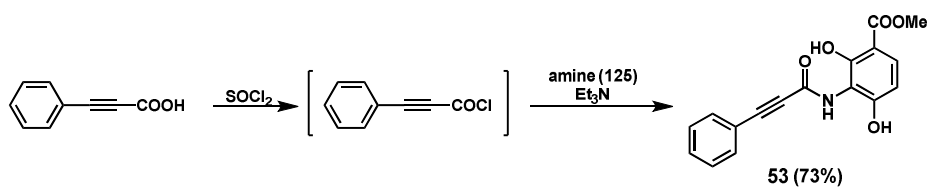
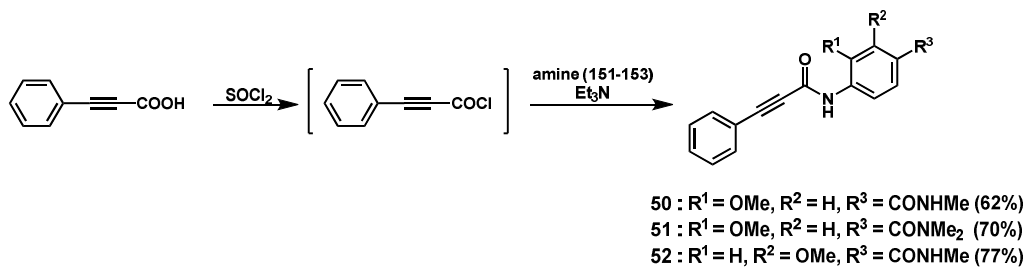
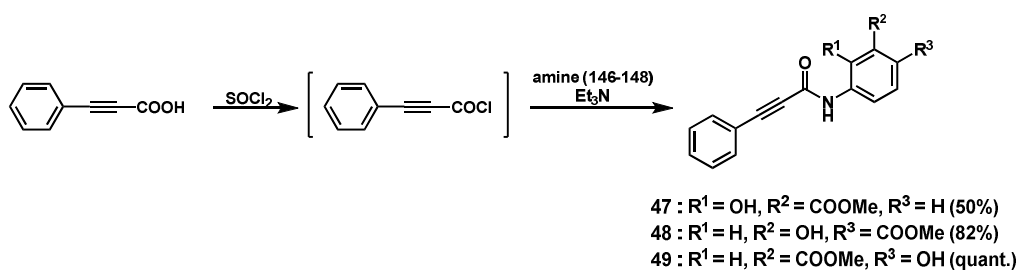
Scheme. 5-5.

5-1-3. アミド体 (43-53) の合成

同様の手法を用いてアミド (43-53) の合成を行なった。初めに、phenylpropionic acid に thionyl chloride を反応させることで酸塩化物へと誘導し、過剰な thionyl chloride を除去した後、triethylamine 存在下、別途合成したアミンをそれぞれ反応させることでアミド体 (43-53) を得た。



Scheme. 5-6.



Scheme. 5-7.

5-2. 生物活性評価結果と考察

得られた化合物について、TRAP Assay を行った。(Fig. 5-2) 今回新規に設計・合成したアミド体 **44** および **48**、**50**、**53** においてクルクミンと比較し TRAP 活性を有意に抑制した。続いて、XTT Assay を行い、アミド体 (**44**) において細胞毒性が認められた。

(Fig. 5-3) アミド体 **48** および **50**、**53** の TRAP 活性を比較した際、化合物 **53** において最も強力に抑制した。アミド体 (**53**) の水酸基を1つ減少させたアミド体 (**47**) において TRAP 活性に影響を与えなかったことより、水酸基が複数必要であると考えられる。

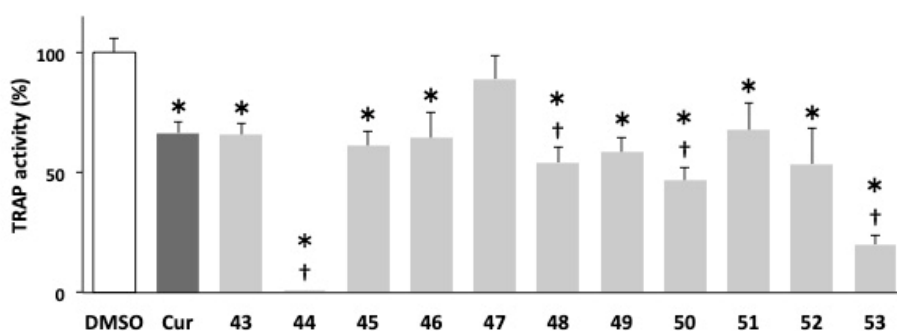


Fig. 5-2. Effects of compounds (**43-53**) on TRAP activity. The data are expressed as the means \pm SD. (n = 8, 3 μ M) *p < 0.001 versus DMSO. †p < 0.001 versus Curcumin.

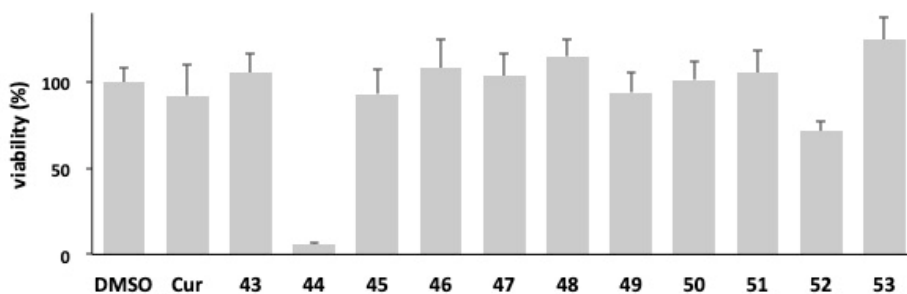


Fig. 5-3. Effects of compounds (**43-53**) on cell viability. The data are expressed as the means \pm SD. (n = 4, 3 μ M)

5-3. 化合物 (53) における構造活性相関

前項の結果より、アミド体 (53) が TRAP 活性を有意に抑制した。そのため、本項ではアミド体 (53) の構造を基に活性増強を目的として、アミド体 (53) の無置換のベンゼン環に置換基を導入したアミド体 (56 および 57)、芳香環における TRAP 活性への影響の有無を調査するためにシクロヘキシル基やメチル基へと変換したアミド体 (54 および 55) の設計と合成、活性評価を説明する。

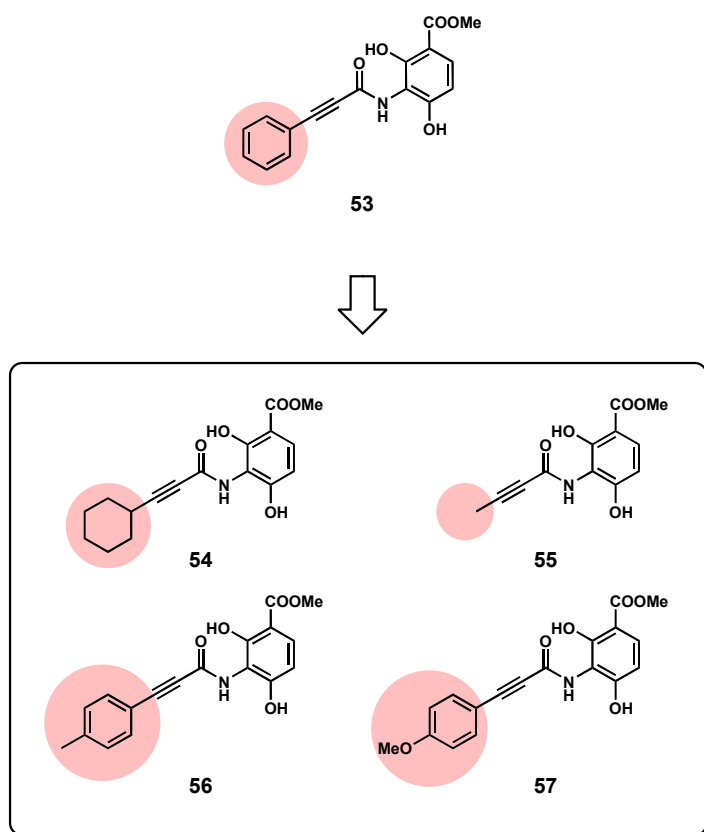
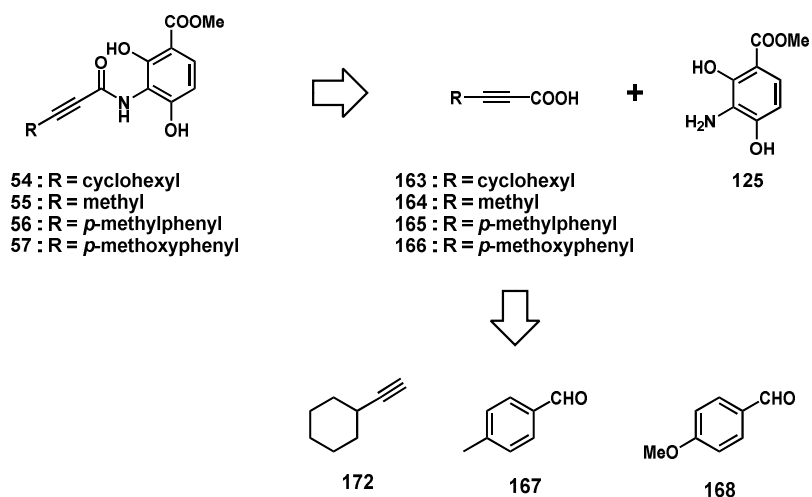


Fig. 5-4. The structure of target molecule 55-57.

5-3-1. 合成計画

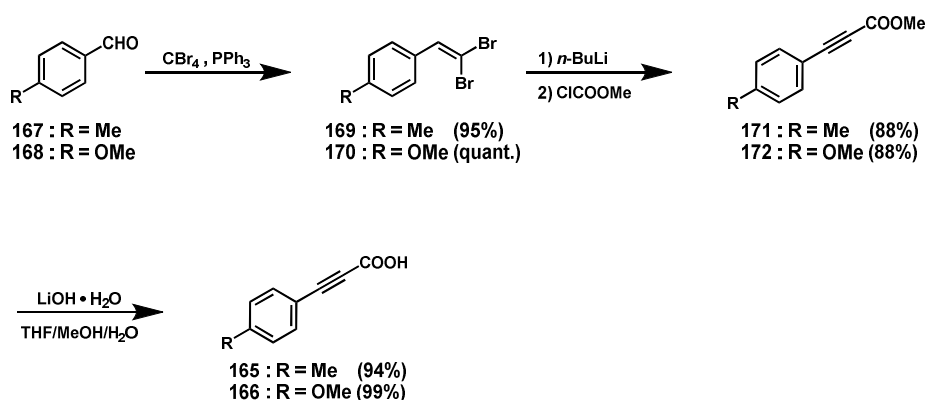
選定した標的分子 (**54-57**) の合成計画を scheme. 5-8 に示す。これまでと同様にアルキンを含むカルボン酸とアミンの縮合反応を採用した。アミン部位は前章と同様の合成法にてアミン (**125**) を合成し使用した。カルボン酸 (**165, 166**) に関しては、対応する benzaldehyde (**167, 168**) を出発物質としてコーリーフックス反応によるプロピン酸エステルへと誘導後、加水分解反応を行うこととした⁵⁾。そして、カルボン酸 (**164**) は市販の tetrolic acid を使用し、カルボン酸 (**163**) は文献報告に基づき cyclohexylacetylene (**172**) を出発物質として合成を行うこととした⁶⁾。したがって、標的分子 (**54-57**) の合成経路としてはカルボン酸 (**163-166**) をそれぞれ合成した後、酸塩化物へと活性化しアミン (**125**) とのアミド化を行うこととした。



Scheme. 5-8. Synthetic strategy of target molecules **54-57**.

5-3-2. カルボン酸 (165, 166) の合成

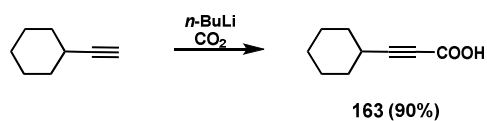
Benzaldehyde (167, 168) を出発物質として carbon tetrabromide (CBr₄) と triphenylphosphine (PPh₃) との反応によりジブロモオレフィンへと誘導した後、*n*-BuLi による金属ハロゲン交換反応、続く methyl chloroformate を作用させることでメチルエステル体 (171, 172) を得た。その後、lithium hydroxide monohydrate を用いた加水分解反応にてカルボン酸 (165, 166) をそれぞれ収率 94, 99% で合成を達成した⁵⁾。



Scheme. 5-9.

5-3-3. カルボン酸 (163) の合成

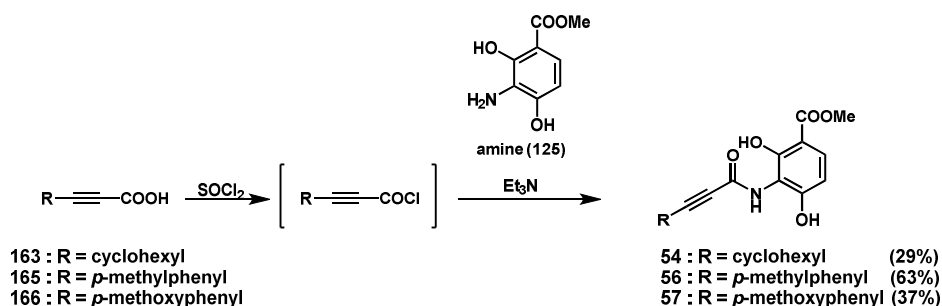
Cyclohexylacetylene を出発物質として *n*-BuLi による脱プロトン化を行なった後、ドライアイス を反応させることでカルボン酸 (163) を合成した⁶⁾。



Scheme. 5-10.

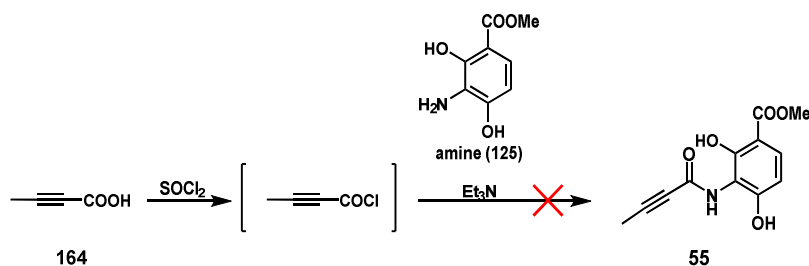
5-3-4. アミド体 (54-57) の合成

別途合成したカルボン酸 (163-166) に thionyl chloride を反応させることで酸塩化物へと誘導し、過剰な thionyl chloride を除去した後、triethylamine 存在下、別途合成したアミン (125) を反応させることでアミド体 (54, 56, 57) を得た。



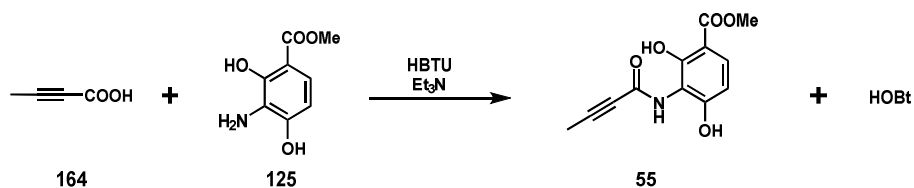
Scheme. 5-11.

しかし、アミド体 (55) の生成を確認できなかった。



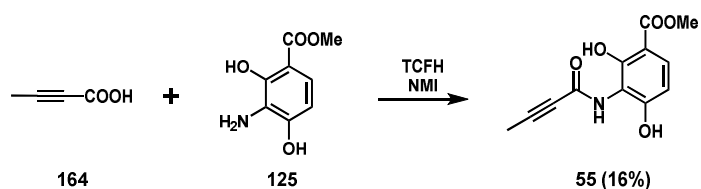
Scheme. 5-12.

したがって、別の合成方法を検討することとした。初めに、アミドやペプチド合成において汎用的に用いられるウロニウム系縮合剤である HBTU を検討した。(Scheme. 5-13) 文献報告例に基づき、tetrolic acid (164) を triethylamine 存在下、アミン (125) および HBTU と反応させた⁷⁾。その結果、NMR 上で目的のアミド体 (55) のピークを確認することができたが、同時に HOBt と考えられるピークも確認され単離することができなかった。



Scheme. 5-13.

そのため、次に *N,N,N,N'*-tetramethylchloroformamidinium hexafluorophosphate (TCFH) と 1-Methylimidazole (NMI) を用いてカルボン酸を反応性の高いアシルイミダゾリウムイオンに誘導し、アミンと反応させる合成法を検討した⁸⁾。(Scheme. 5-14) すなわち、tetrolic acid (**164**) を MeCN 溶媒中、TCFH と NMI を反応させることでアシルイミダゾリウムイオンに活性化し、アミン (**125**) を作用させることにより目的のアミド体 (**55**) の合成を達成した。



Scheme. 5-14.

5-4. 生物活性評価結果と考察

得られた化合物について、これまでと同様に TRAP Assay を行い、(Fig. 5-5) アミド体 (53) の無置換のベンゼン環に対する TRAP 活性への影響について相関を確認することとした。初めに、シクロヘキシル基に変換したアミド体 (54) やメチル基に変換したアミド体 (55) において TRAP 活性に影響を与えなかったため芳香環が必要であると考えられる。また、ベンゼン環にメチル基を導入したアミド体 (56) およびメトキシ基を導入したアミド体 (57) においてクルクミンと比較し TRAP 活性を有意に抑制したが、アミド体 (53) の方が強く抑制した。ゆえに、ベンゼン環への置換基の導入は TRAP 活性抑制作用を低下させることが確認された。

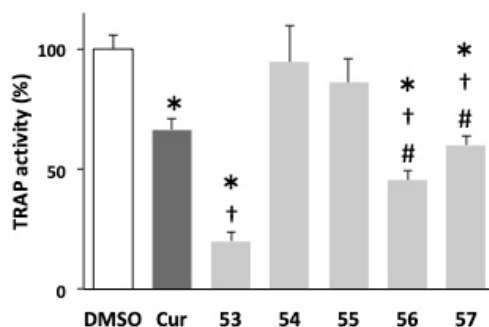


Fig. 5-5. Effects of compounds (53-57) on TRAP activity. The data are expressed as the means \pm SD. (n = 8, 3 μ M) *p < 0.001 versus DMSO. †p < 0.001 versus Curcumin. #p < 0.001 versus 53.

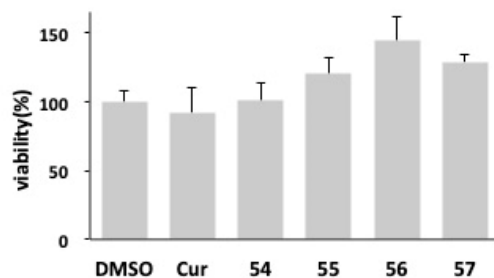


Fig. 5-6. Effects of compounds (54-57) on cell viability. The data are expressed as the means \pm SD. (n = 4, 3 μ M)

5-5. アルキン部位の芳香環への変換

アミド体 (53) の構造を基に活性増強を目的としてアルキン部位から電子豊富な構造への変換を検討した。電子豊富な構造としてチオフェン環やフラン環、ベンゼン環を選択し、ベンゼン環に関しては置換位置の異なる構造を検討した。

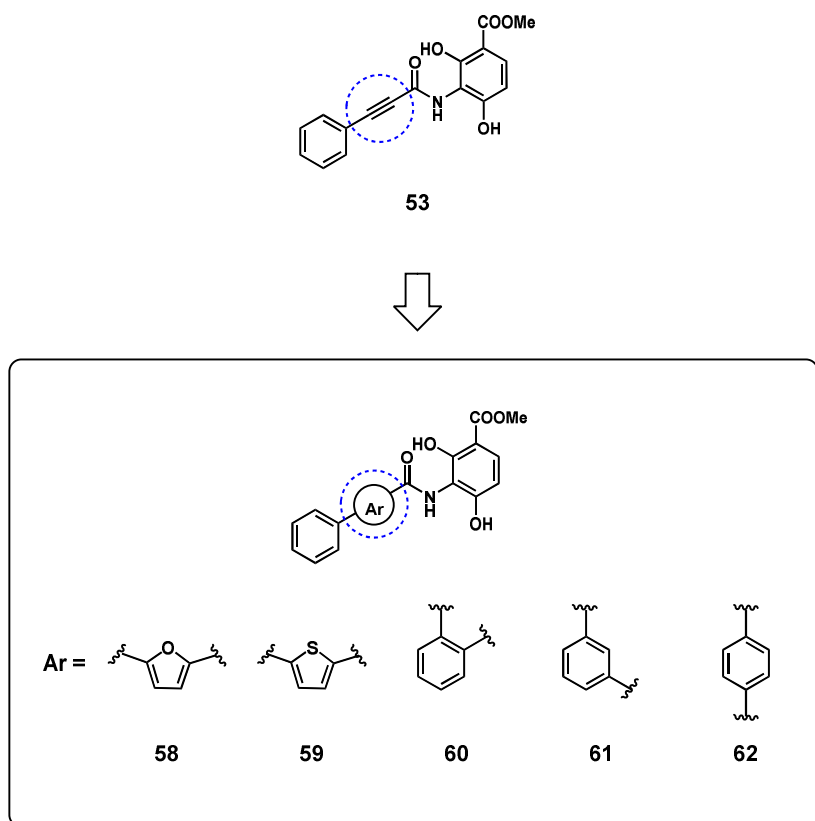
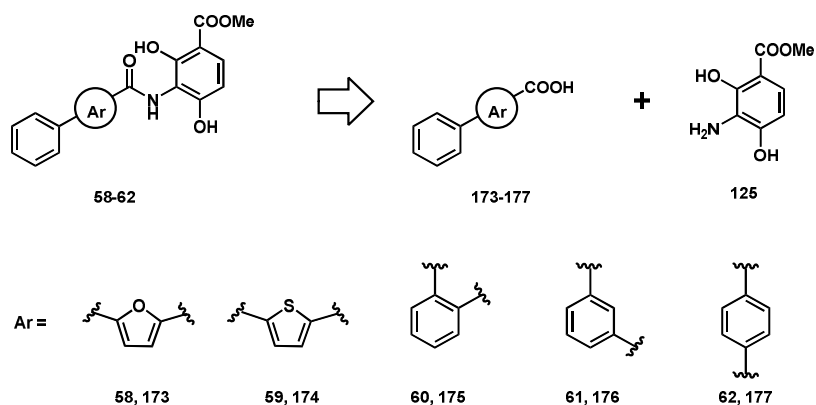


Fig. 5-7. Structure of target molecules 58-62.

5-5-1. 合成計画

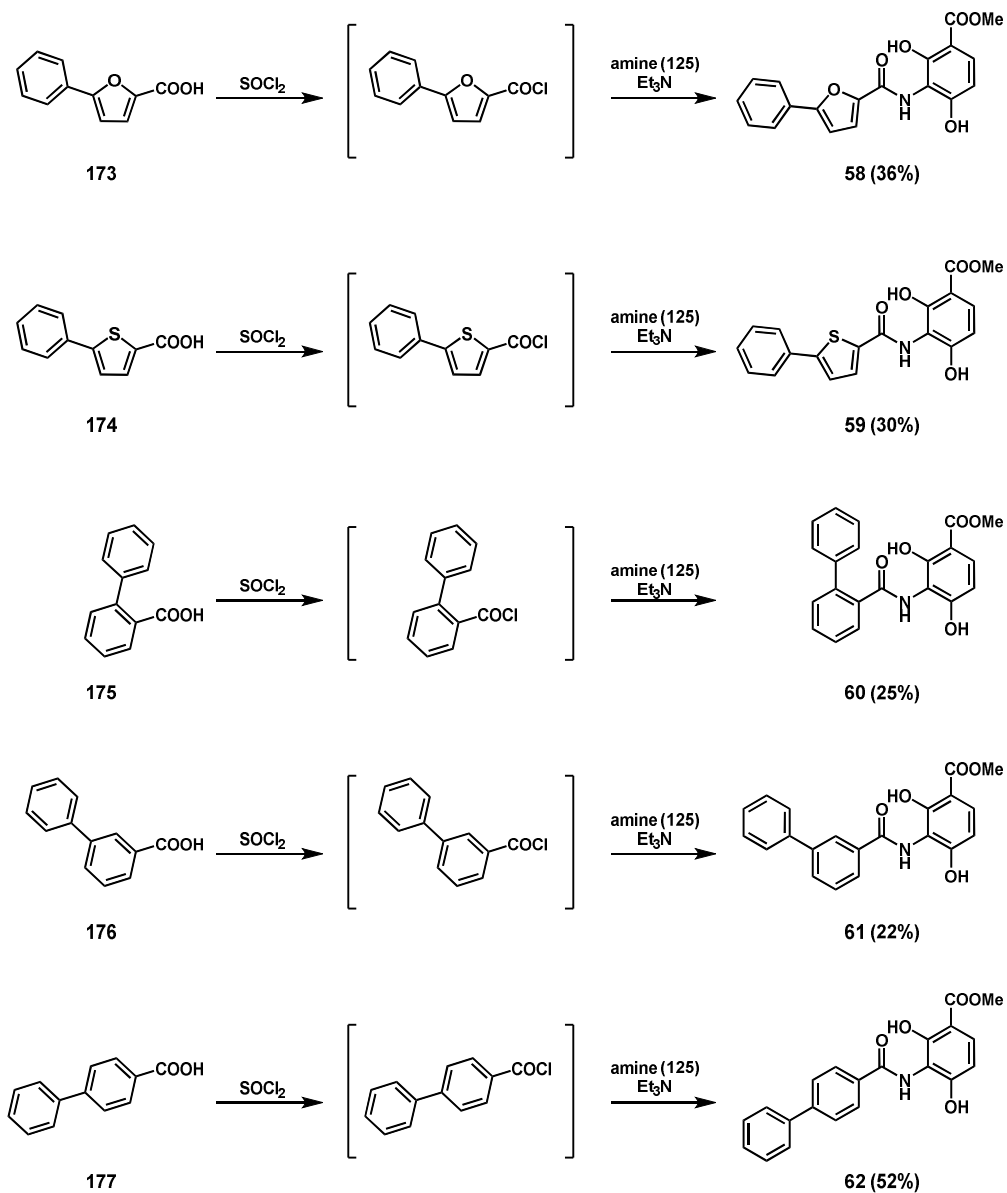
選定した標的分子 (**58-62**) の合成計画を以下に示す。これまでと同様にカルボン酸とアミンの縮合反応を採用した。カルボン酸は市販の 5-phenyl-2-furancarboxylic acid (**172**) や 5-phenyl-2-thiophenecarboxylic acid (**173**)、biphenyl-2-carboxylic acid (**174**)、biphenyl-3-carboxylic acid (**175**)、biphenyl-4-carboxylic acid (**176**) を使用した。アミン部位は前章同様の合成法にてアミン (**125**) を合成した。



Scheme. 5-15. Synthetic strategy of target molecules **58-62**.

5-5-2. アミド体 (58-62) の合成

カルボン酸 (173-177) に thionyl chloride を反応させることで酸塩化物へと誘導し、過剰な thionyl chloride を除去した後、triethylamine 存在下、別途合成したアミン (125) を反応させることでアミド体 (58-62) を得た。



Scheme. 5-16.

5-6. 生物活性評価結果と考察

得られた化合物について、同様に TRAP Assay を行った。(Fig. 5-8) 今回新規に合成したアミド化合物はいずれも TRAP 活性には影響を及ぼさなかった。ゆえに、アミド体 (53) の構造活性相関研究においては、いずれの化合物よりもアミド体 (53) に最も強力な TRAP 活性抑制作用が確認された。

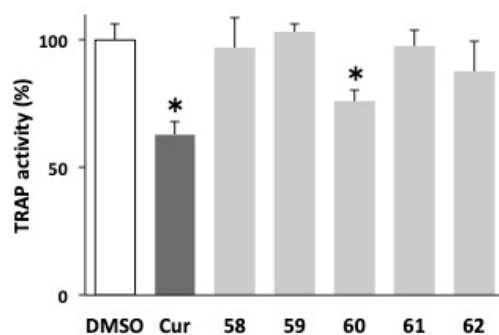


Fig. 5-8. Effects of compounds (58-62) on TRAP activity. The data are expressed as the means \pm SD. (n = 8, 3 μ M) *p < 0.001 versus DMSO.

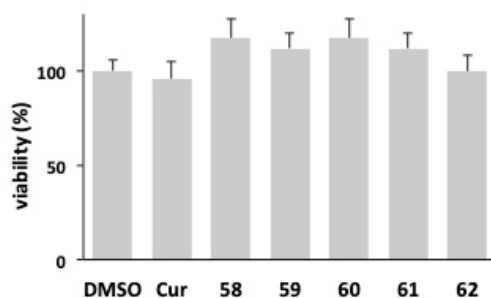


Fig. 5-9. Effects of compounds (58-62) on cell viability. The data are expressed as the means \pm SD. (n = 4, 3 μ M)

5-7. アルキンを含むエステル類縁体の合成

前章の結果より、アルキンを含むアミド化合物の全化合物の中で DMSO およびクルクミンよりも有意に TRAP 活性を抑制するアミド体 (53) を見出した。さらなる構造活性相関を進めるために、アミド体 (53) の構造と類似構造を有する当研究室所蔵の化合物 (1003) および化合物 (1025) の TRAP 活性を測定した。その結果、DMSO およびクルクミンと比較し有意に TRAP 活性を抑制し、アミド体 (53) と同程度の抑制作用を確認した。(Fig. 5-11) そのため、化合物 (1003) および化合物 (1025) の構造を基に活性増強を目的として構造活性相関を行うこととし、本章では以下の Fig. 5-12 に示す化合物の設計と合成、活性評価について説明する。

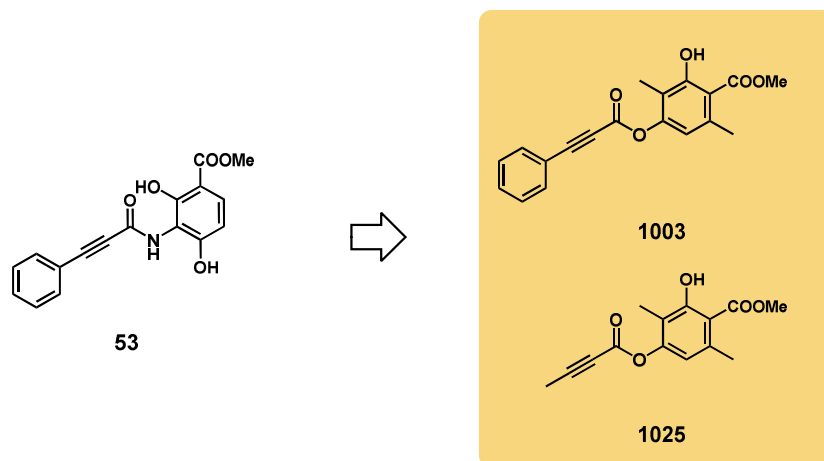


Fig. 5-10.

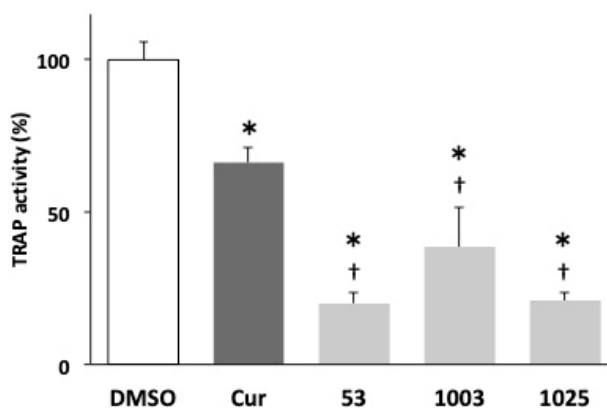


Fig. 5-11. Effects of compounds on TRAP activity. The data are expressed as the means \pm SD. (n = 8, 3 μ M) *p < 0.001 versus DMSO. †p < 0.001 versus Curcumin.

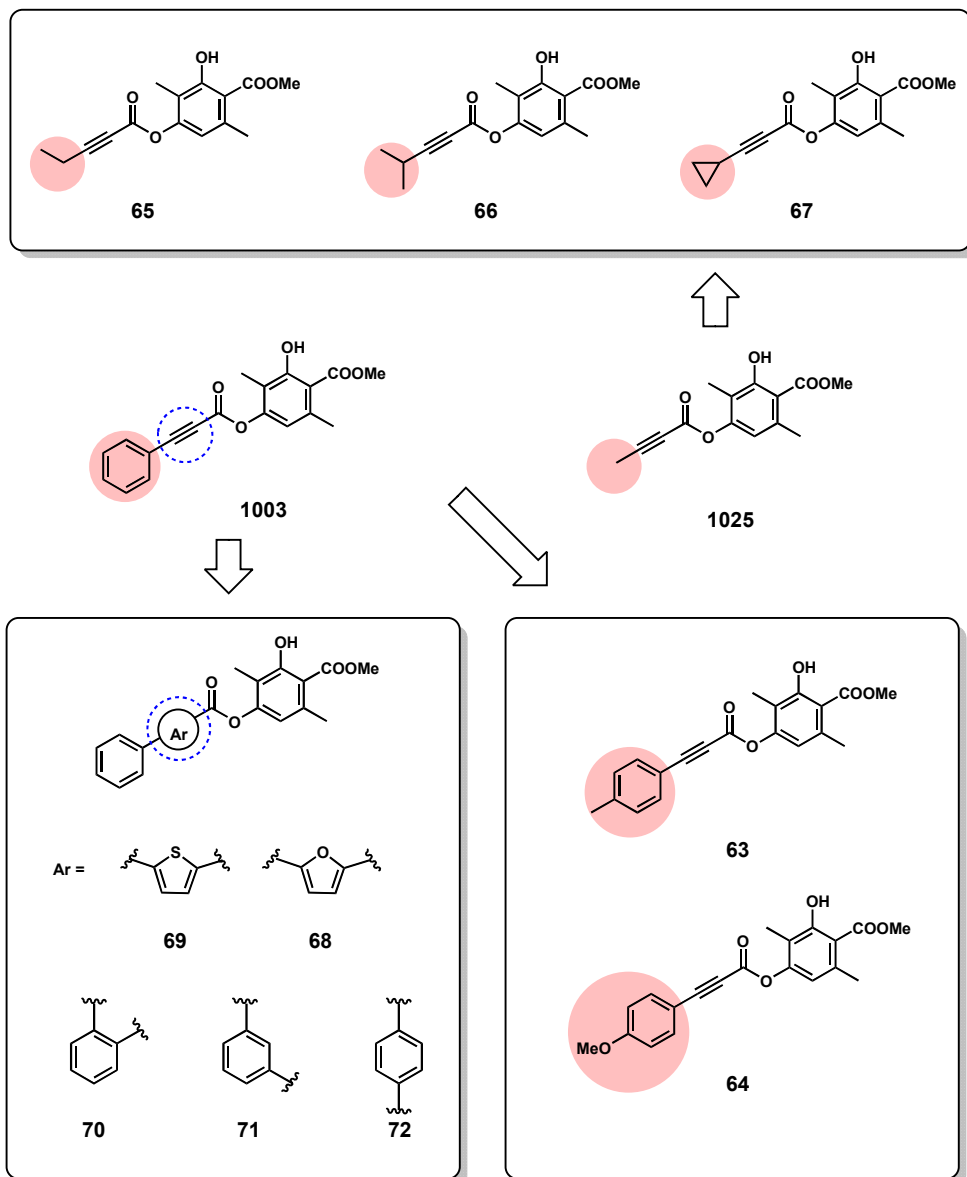
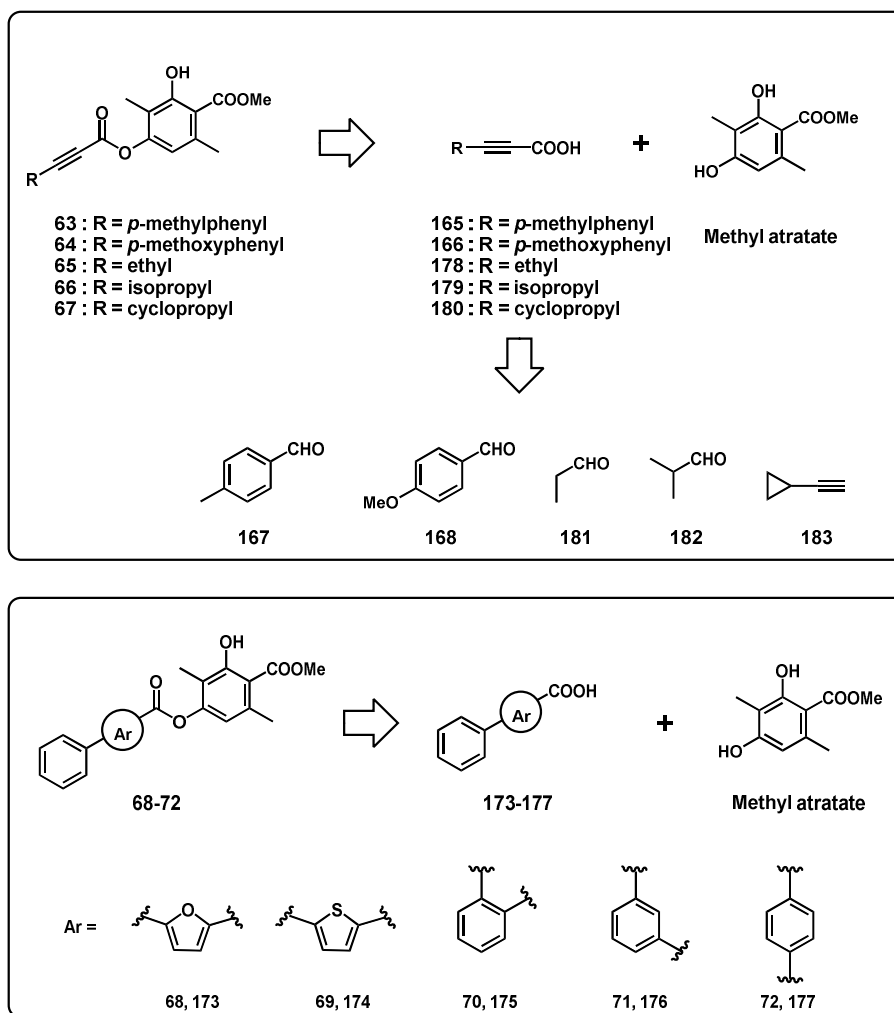


Fig. 5-12. Structure of target molecules 63-72.

5-7-1. 合成計画

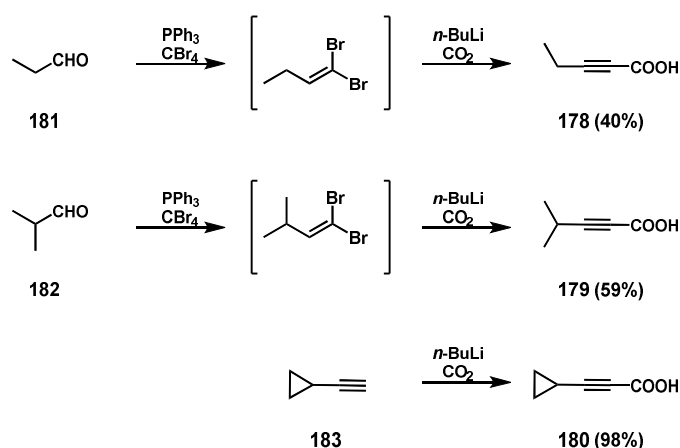
選定した標的分子（**63-72**）の合成計画を以下に示す。化合物（**1003**）および化合物（**1025**）の合成方法と同様に TFAA を用いたカルボン酸とアミンの縮合反応を採用した。カルボン酸（**165, 166**）は前項同様文献報告に基づき合成することとし、カルボン酸（**178-180**）は文献報告例に基づき新たに合成を行い^{5,9)}、カルボン酸（**173-177**）は前章同様市販のカルボン酸を使用することとした。アルコール部位は methyl atrarate を使用した。



Scheme. 5-17. Synthetic strategy of target molecules **63-72**.

5-7-2. カルボン酸 (178-180) の合成

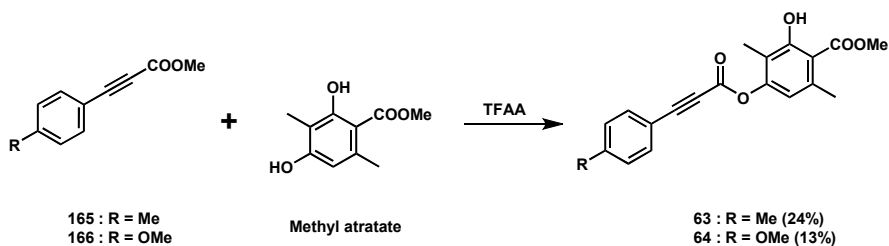
カルボン酸 (178, 179) はアルデヒド (181, 182) を出発物質として CBr_4 と PPh_3 との反応によりジブロモオレフィンへと誘導した後、 $n\text{-BuLi}$ による脱プロトン化、続くドライアイスとの反応でカルボン酸 (178, 179) を合成した⁵⁾。また、cyclopropylacetylene (183) を出発物質として $n\text{-BuLi}$ による脱プロトン化を行なった後、ドライアイスを反応させることでカルボン酸 (180) の合成を達成した⁹⁾。



Scheme. 5-18.

5-7-3. エステル体 (63, 64) の合成

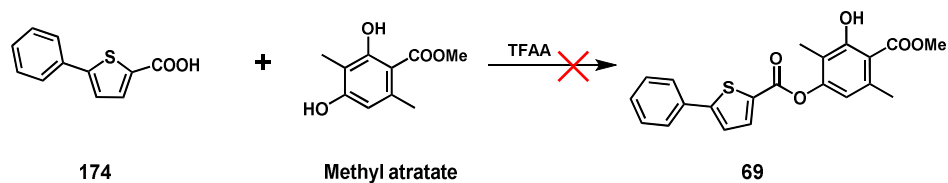
化合物 (1003 および 1025) の合成方法と同様の手法を用いてトルエン溶媒中、TFAA 存在下、カルボン酸 (165, 166) と methyl atrarate を反応させることによりエステル (63, 64) の合成を達成した。



Scheme. 5-19.

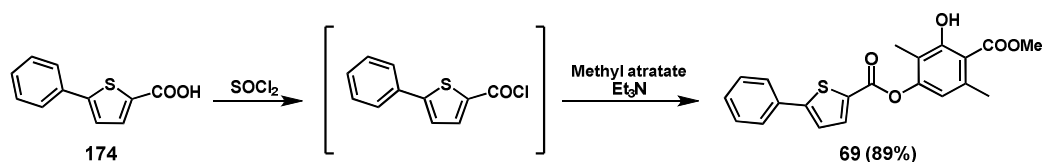
5-7-4. エステル体 (65-72) の合成

初めに、エステル体 (63, 64) と同様の手法を用いてトルエン溶媒中、TFAA 存在下、カルボン酸 (174) と methyl atrarate を反応させたが目的のエステル体 (69) は生成できなかった。



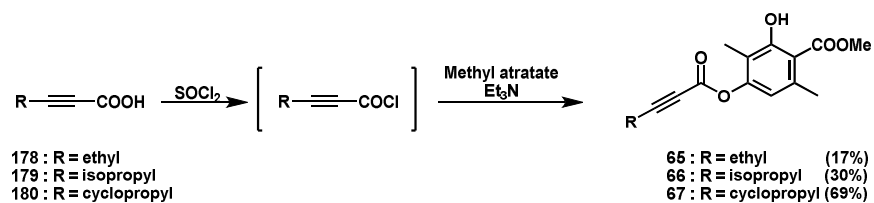
Scheme. 5-20.

そのため、アミド体の合成法と同様にカルボン酸（**174**）を thionyl chloride を反応させることで酸塩化物へと誘導し、過剰な thionyl chloride を除去した後、triethylamine 存在下、methyl atrarate を反応させることでエステル体（**69**）を得た。

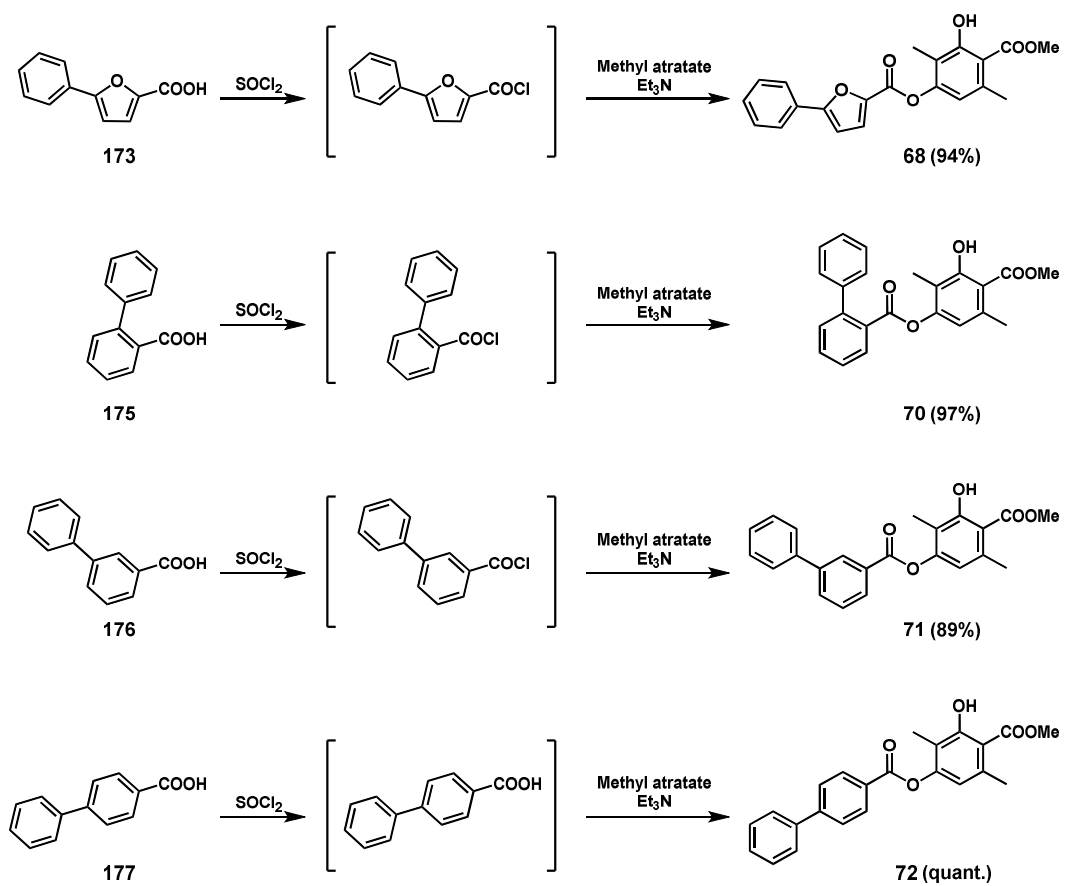


Scheme. 5-21.

他のエステル（**65-72**）もカルボン酸（**178-180, 173-177**）と thionyl chloride を反応させることで酸塩化物へと誘導した後、triethylamine 存在下、methyl atrarate を反応させることでエステル体（**65-72**）の合成を達成した。



Scheme. 5-22.



Scheme. 5-23.

5-8. 生物活性評価結果と考察

得られた化合物について、TRAP Assay を行った。(Fig. 5-13 および 5-15) 化合物 **1003** および **1025** の無置換のフェニル基やメチル基、アルケン部位に対する TRAP 活性への影響について相関を確認することとした。初めに、置換基導入による活性増強を目的にフェニル基から *p*-トリル基や *p*-メトシキフェニル基へ変換した化合物 (**63**, **64**) において TRAP 活性を測定したところ化合物 (**63**) による TRAP 活性の低下が確認された。化合物 **1025** のメチル基の構造変換においては、エチル基に変換した化合物 (**65**) やシクロプロピル基に変換した化合物 (**67**) で TRAP 活性が低下した。また、アルキン部分を電子密度の高い、チオフェン環やフラン環、ベンゼン環へと変換した化合物では TRAP 活性に影響を与えなかった。

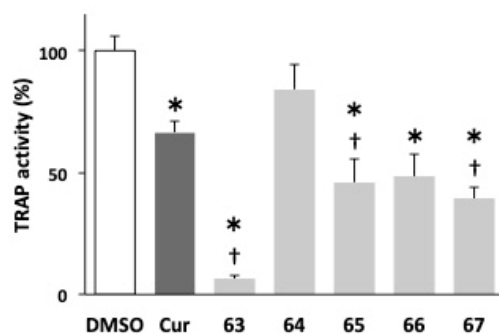


Fig. 5-13. Effects of compounds (**63-67**) on TRAP activity. The data are expressed as the means \pm SD. (n = 8, 3 μ M) *p < 0.001 versus DMSO. †p < 0.001 versus Curcumin.

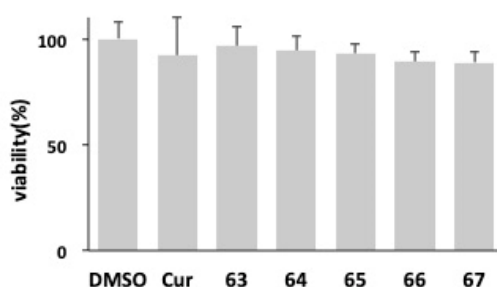


Fig. 5-14. Effects of compounds (**63-67**) on cell viability. The data are expressed as the means \pm SD. (n = 4, 3 μ M)

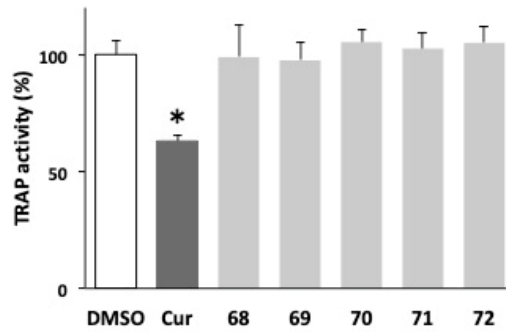


Fig. 5-15. Effects of compounds (**68-72**) on TRAP activity. The data are expressed as the means \pm SD. (n = 8, 3 μ M) *p < 0.001 versus DMSO.

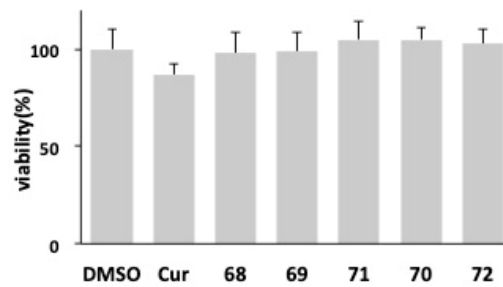


Fig. 5-16. Effects of compounds (**68-72**) on cell viability. The data are expressed as the means \pm SD. (n = 4, 3 μ M)

5-9. 高次評価

以上の結果より、クルクミンよりも有意に TRAP 活性を抑制した化合物は **53** および **1003**、**1025**、**63** の 4 つである。4 化合物において破骨細胞特有の酵素である TRAP と Cathepsin K の発現量を調べるためにウエスタンブロット解析を行なった。(Fig. 5-17) その結果より、4 化合物全てにおいて TRAP、Cathepsin K とともに減少した。

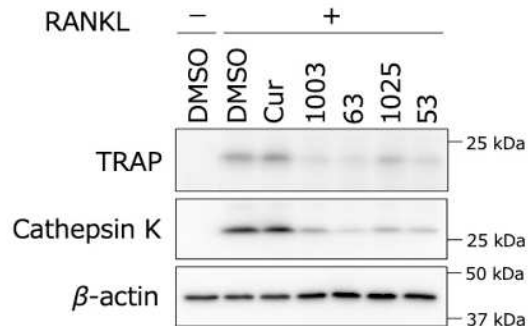


Fig. 5-17. Expression of osteoclast marker proteins.

参考文献

- 1) James S. Stover; Jin Shi; Wei Jin; Peter K. Vogt; Dale L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 3342-3348.
- 2) Ravi Naik; Misun Won; Bo-Kyung Kim; Yan Xia; Hyun Kyung Choi; Guanghai Jin; Youngjin Jung; Hwan Mook Kim; Kyeong Lee, *J. Med. Chem.*, **2012**, *55*, 10564-10571.
- 3) Marc J. Adler; Andrew D. Hamilton, *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 7040-7047.
- 4) Sebastien Naud; Isaac M. Westwood; Amir Faisal; Peter Sheldrake; Vassilios Bavetsias; Butrus Atrash; Kwai-Ming J. Cheung; Manjuan Liu; Angela Hayes; Jessica Schmitt; Amy Wood; Vanessa Choi; Kathy Boxall; Grace Mak; Mark Gurden; Melanie Valenti; Alexis de Haven Brandon; Alan Henley; Ross Baker; Craig McAndrew; Berry Matijssen; Rosemary Burke; Swen Hoelder; Suzanne A. Eccles; Florence I. Raynaud; Spiros Linardopoulos; Rob L. M. van Montfort; Julian Blagg, *J. Med. Chem.*, **2013**, *56*, 10045-10065.
- 5) Diana I. Saavedra, Benjamin D. Rencher, Doo-Hyun Kwon, Stacey J. Smith, Daniel H. Ess, Merritt B. Andrus, *J. Org. Chem.*, **2018**, *83*, 2018-2026.
- 6) Eliška Matoušová, Robert Gyepes, Ivana Cisarova, Martin Kotora, *Adv. Synth. Catal.*, **2016**, *358*, 254–267.
- 7) PCT Int. Appl., 2009125938, 15 Oct 2009
- 8) Gregory L. Beutner, Ian S. Young, Merrill L. Davies, Matthew R. Hickey, Hyunsoo Park, Jason M. Stevens, Qingmei Ye, *Org. Lett.*, **2018**, *20*, 4218-4222.
- 9) Sheng Chang, Ying Liu, a Shu Zhu Yin, Lin Lin Dongc, Jian Feng Wang, *New J. Chem.*, **2019**, *43*, 5357-5362.

第6章 化合物 53、1003、1025、63、4 の活性評価

本章では、前章の結果より、TRAP 活性を 50%以下に抑制し、かつ細胞毒性の無い化合物 53 および 1003、1025、63 に注目し、第2章で見出した高活性化合物 4 と同様の条件で同時に TRAP 活性を測定し比較した。

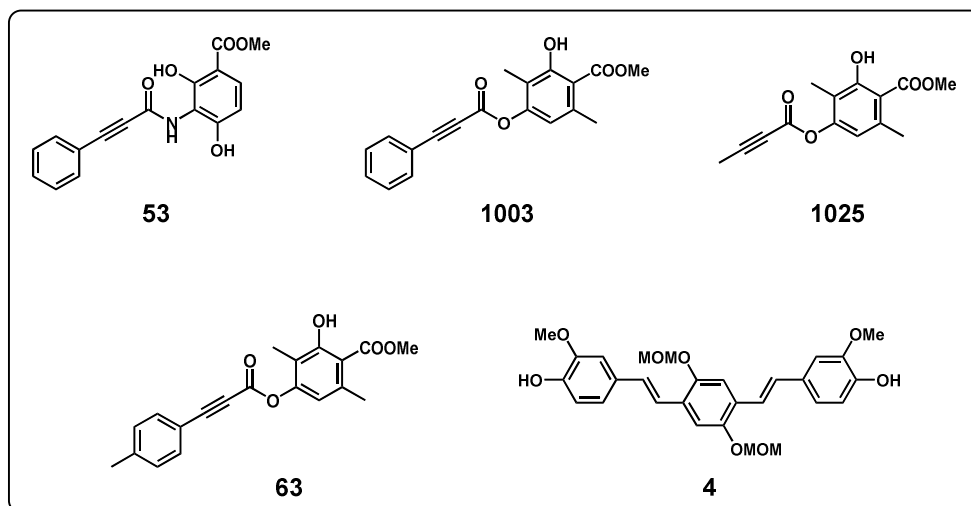


Fig. 6-1.

6-1. 評価結果

Fig. 6-2 より、全ての化合物においてクルクミンと比較し TRAP 活性を有意に抑制した。さらに、**1003** と **63** は化合物 **4** よりも TRAP 活性を有意に抑制することを確認した。

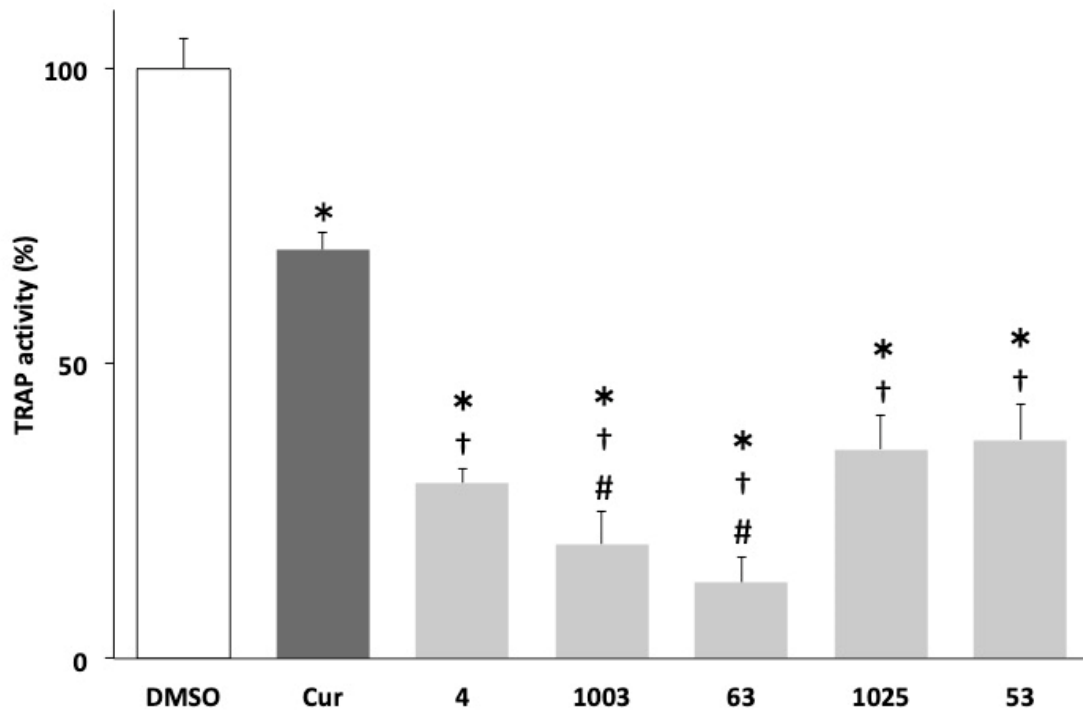


Fig 6-2. Effects of compounds (1-6) on TRAP activity. (n = 8, 3 μ M) The data are expressed as the means \pm SD. *p < 0.001 versus DMSO. †p < 0.001 versus Curcumin. #p < 0.001 versus 4.

TRAP 活性測定の結果より、全ての化合物においてクルクミンよりも TRAP 活性を有意に抑制したため、続いて TRAP 染色および Pit assay による高次評価を用いて比較検討を行うこととした。

6-2. TRAP 染色

初めに、TRAP 染色における細胞の大きさや形状について説明する。Fig.6-3 の A)より、DMSO (コントロール) 処理の場合、TRAP 陽性かつ多核の細胞すなわち破骨細胞が確認され、細胞同士が融合し、一つ一つの細胞が大きい破骨細胞が観察された。クルクミンの場合も DMSO と同様に TRAP 陽性かつ多核の細胞すなわち破骨細胞が確認された。一方、化合物 4 処理の場合は、TRAP 陽性の単核の細胞が数多く見られ、多核の細胞は少なかった。化合物 53、1003、1025、63 処理では、TRAP 陽性の多核細胞が少なく、DMSO 処理やクルクミン処理と比較して小さい破骨細胞が観察された。

次に、破骨細胞の数について説明する。Fig.6-3 の B)は 1 視野当たりの TRAP 活性陽性かつ多核 (核が 3 つ以上) の細胞数を示している。化合物 4 処理の場合は DMSO 処理、クルクミン処理との比較では TRAP 活性陽性かつ多核の細胞数が有意に減少していることが確認された。また、化合物 63 処理は化合物 4 処理と比較してさらに TRAP 活性陽性かつ多核の細胞数を減少させた。したがって、化合物 63 はクルクミンや化合物 4 よりも TRAP 陽性多核の破骨細胞への分化を抑制したと結論づけた。

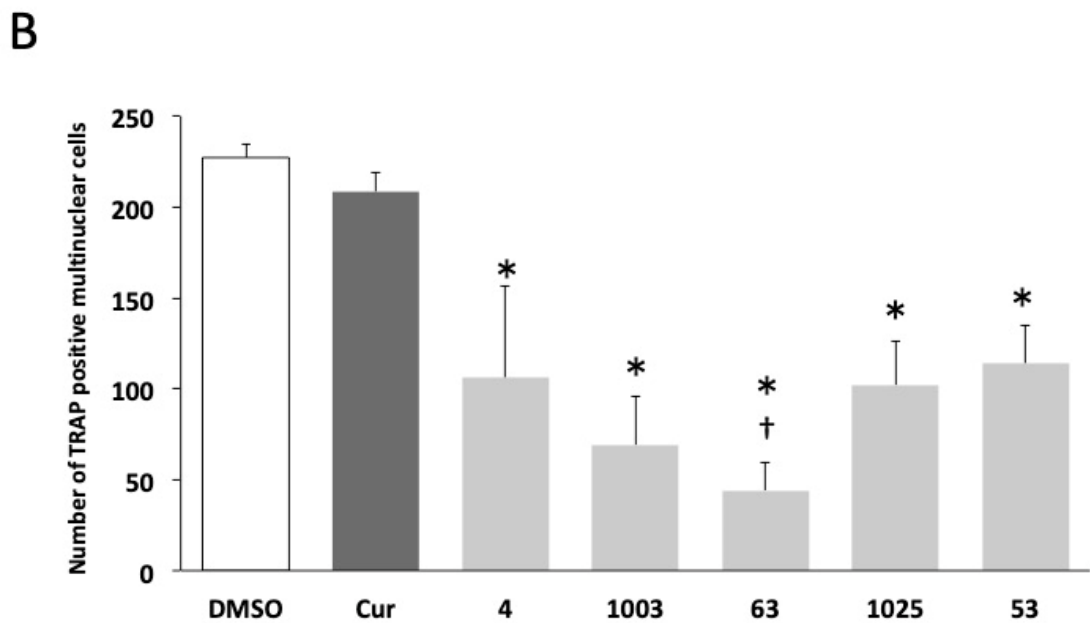
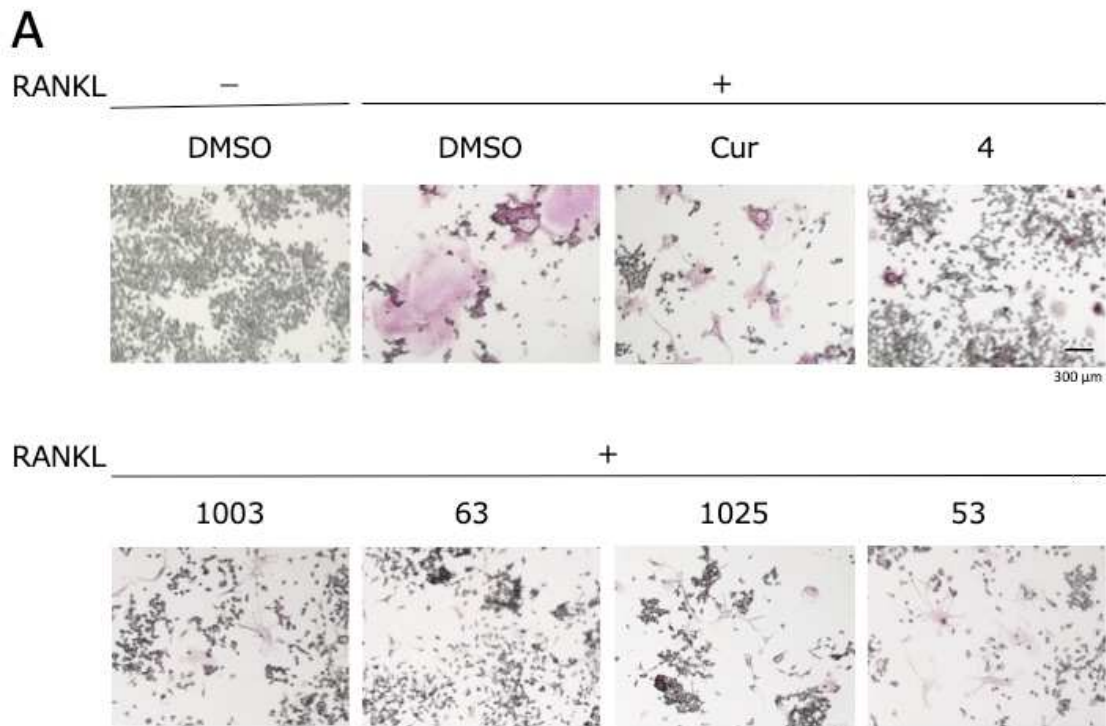


Fig 6-3. Effects of compound on osteoclast differentiation. A) TRAP staining of compound-treated cells. B) the number of TRAP-positive multinucleated cells (≥ 3 nuclei). (n = 9, 3 μ M) The data are expressed as the means \pm SD. *p < 0.001 versus Curcumin. †p < 0.005 versus 4.

6-3. Pit Assay

次に Pit Assay について説明する。Fig 6-4 より、全化合物においてクルクミンと比較し Pit 面積を有意に減少させ、骨吸収活性を抑制した。さらに、化合物 4 と比較して化合物 1003、53、1025、63 はさらに Pit 面積を減少させた。

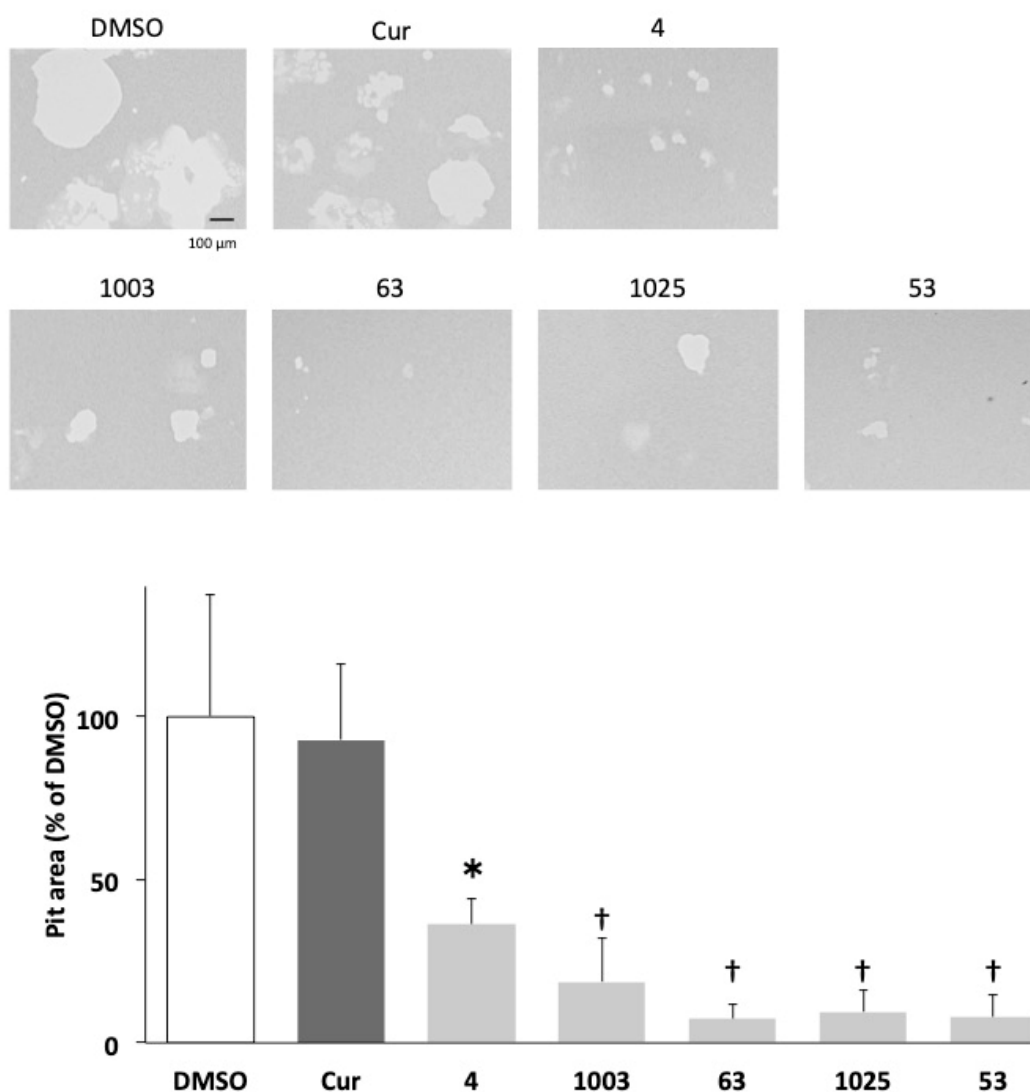


Fig. 6-4. Effects of compounds on calcium phosphate resorption activity. (n = 8, 3 μ M) The data are expressed as the means \pm SD. *p < 0.001 versus Curcumin. †p < 0.005 versus 4.

最後に、化合物 **4** および **1003**、**63** の TRAP 活性による濃度依存性を調査したところ、IC50 値はそれぞれ 2.34 μM 、0.638 μM 、0.542 μM となった。(Fig 6-5) すなわち、化合物 **63** は化合物 **4** よりも約 4 倍 TRAP 活性を強力に抑制することを明らかにした。(化合物 **63** の 10 μM の濃度では XTT Assay において cell viability が 50%以下に低下したため細胞毒性有りと判断し、グラフ上では中抜きの丸で表示した。)

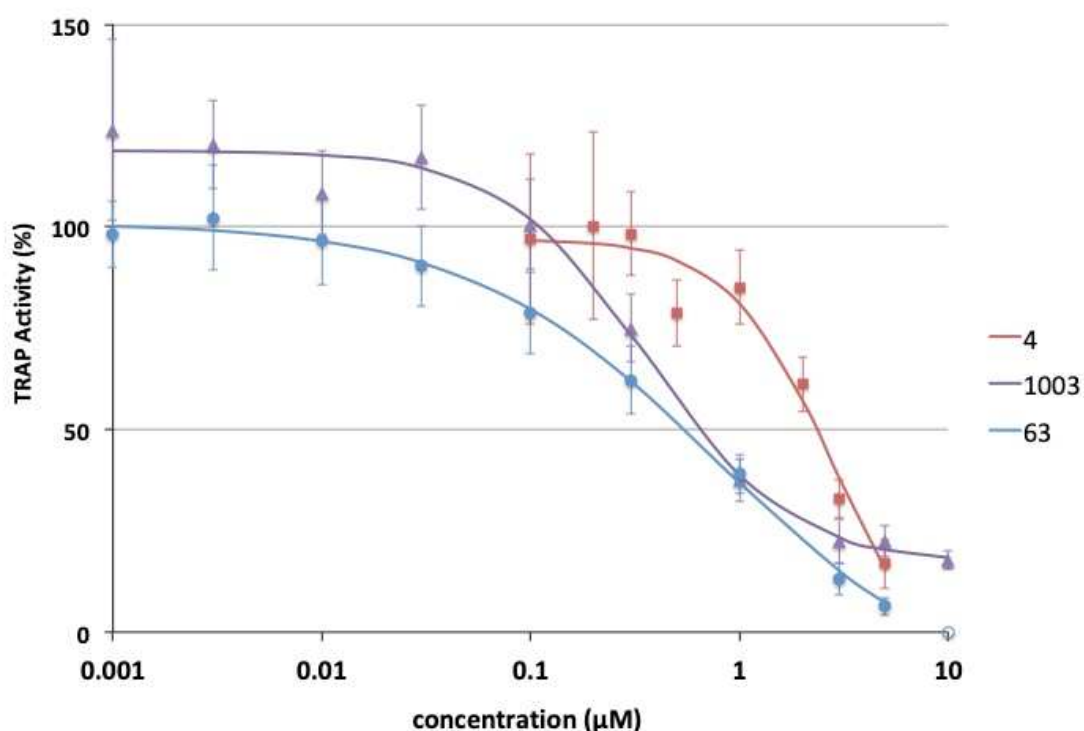


Fig. 6-5. A dose-dependent inhibitory effect of compounds on TRAP activity. (n = 8)
The data are expressed as the means \pm SD.

以上をまとめると化合物 **63** は、TRAP Assay と XTT Assay より化合物 **4** よりも高活性かつ低毒性な類縁体であり、かつクルクミンや他の化合物と比較すると TRAP 陽性多核の破骨細胞への分化を有意に阻害することが明らかとなった。また、リン酸カルシウムの吸収を抑制することから骨吸収も抑制すると示唆された。すなわち、破骨細胞への分化抑制作用による骨粗鬆症治療薬の新たなリード化合物となり得る化合物 **63** を見出すことに成功した。

結論

本論文は、骨粗鬆症に向けた創薬研究として、破骨細胞への分化抑制剤の創製を目的として行なった一連の研究成果をまとめたものである。

第1章では、破骨細胞への分化を抑制するクルクミンに着目し、クルクミンの β -ジケトン部位にチオフェン環やピラジン環を導入した標的分子を設計し合成、活性評価を行なった。合成は主に Wittig 反応にて達成し、合成した化合物について破骨細胞に特有の酵素である TRAP を測定する TRAP Assay を行なった。その結果、**1a** および **1c** はクルクミンよりも TRAP 活性を有意に抑制した。

第2章では、 β -ジケトン部位を電子密度の高いフェノール骨格を含む構造へと変換した標的分子を設計し合成、活性評価を行なった。合成は第1章と同様に Wittig 反応を用いて達成した。続いて、合成した化合物について TRAP Assay を行なった結果から、第1章で見出した **1a** および **1c** よりも TRAP 活性をさらに抑制する **4** を見出すことに成功した。**4** について、ウエスタンブロット解析および TRAP 染色、Pit Assay による高次評価を行なったところ、ウエスタンブロット解析において破骨細胞特有の酵素である TRAP の減少が確認された。TRAP 染色では、クルクミンよりも TRAP 陽性多核細胞の数は減少し、かつ細胞径の縮小も確認された。Pit Assay では、クルクミンよりも **4** は Pit 面積を有意に減少させた。したがって、**4** は破骨細胞への分化を抑制するだけでなく、リン酸カルシウムの吸収を抑制することが明らかとなったことにより、骨吸収も抑制することが示唆された。

第3章では、クルクミンのアルケンスペーサー部を化学的等価体であるアミドやエステルへと変換した標的分子の設計と合成、活性評価を行なった。合成はカルボン酸の活性化によるアミンまたはアルコールとの縮合反応により達成した。続いて、合成した化合物について TRAP Assay を行なった結果から、全ての化合物において活性がないことを確認した。

第4章では、アルケンを含みアミドまたはエステルを有する標的分子の設計と合成、活性評価を行なった。合成はカルボン酸の活性化によるアミンまたはアルコールとの縮合反応により達成した。続いて、合成した化合物について TRAP Assay を行なった結果から、全ての化合物において活性がないことを確認した。

第5章では、第4章のアルケン部位をさらに電子豊富なアルキンへと変換した標的分子の設計と合成、活性評価を行なった。合成はカルボン酸の活性化によるアミンまたはアルコールとの縮合反応により達成した。続いて、合成した化合物について TRAP Assay を行なったところ、クルクミンよりも TRAP 活性を有意に抑制する **53** を見出した。続

いて、**53** の構造を基に活性増強を目的としてベンゼン環への置換基の導入やアルキン部位の電子豊富な芳香環への変換、ベンゼン環による活性への影響を調査するための標的分子の設計と合成、活性評価を行なった。合成はカルボン酸の活性化に続くアミン又はアルコールとの縮合反応により達成した。続いて、合成した化合物について TRAP Assay を行なったところ、**53** よりも TRAP 活性を抑制する化合物は無かったため、無置換のベンゼン環が TRAP 活性に影響を与えるパーツの1つであることが明らかとなった。さらなる構造活性相関研究を進めるために、**53** の構造と類似構造を有する当研究室所蔵の **1003** および **1025** の TRAP 活性を測定したところ、**53** と同程度の TRAP 活性抑制作用を確認した。よって、**1003** および **1025** の構造を基に活性増強を目的とした構造活性相関を行うこととした。**53** の場合と同様に、ベンゼン環への置換基導入やアルキン部位の芳香環への変換を検討し、標的分子の設計と合成、活性評価を行なった。合成はカルボン酸の活性化によるアミンまたはアルコールとの縮合反応により達成した。続いて、合成した化合物について TRAP Assay を行なったところ、**63** による TRAP 活性の抑制を確認した。これらの結果を総合的に判断して、クルクミンよりも TRAP 活性を有意に抑制し細胞毒性が認められない化合物は、**53** および **1003**、**1025**、**63** の4つであった。これらについては、ウェスタンブロット解析において破骨細胞特有の酵素である TRAP およびカテプシン K がともに減少したことを確認し、破骨細胞への分化を抑制していることが明らかとなった。

第6章では、TRAP 活性を 3 μ M で 50%以下に抑制し、かつ細胞毒性の無い化合物 **53** および **1003**、**1025**、**63** に注目し、第2章で見出した高活性化化合物 **4** と再度同様の条件で同時に TRAP 活性を測定し比較した。その結果、全ての化合物においてクルクミンと比較し TRAP 活性を有意に抑制し、さらに化合物 **1003** と **63** は **4** よりも TRAP 活性を有意に抑制したことを確認した。全ての化合物においてクルクミンよりも TRAP 活性を有意に抑制したため、続いて TRAP 染色および Pit assay による高次評価を用いて比較検討を行うこととした。TRAP 染色では、全ての化合物においてクルクミンよりも TRAP 陽性多核細胞の数は減少し、かつ細胞径の縮小も確認された。そして、**4** よりも **63** は有意に TRAP 陽性多核細胞の数を減少させ、細胞径も縮小させた。Pit Assay においても **53** および **1003**、**1025**、**63** の4つにおいて **4** よりも Pit 面積を有意に減少させた。すなわち、**53** および **1003**、**1025**、**63** の4化合物は破骨細胞への分化を抑制するだけでなく、リン酸カルシウムの吸収を抑制することが明らかとなったことにより、骨吸収も抑制することが示唆された。最後に、**4** および **1003**、**63** の TRAP activity による濃度依存性を調査したところ、**63** は **4** よりも約4倍 TRAP 活性を強力に抑制し、破骨細胞への分化を抑制することを明らかにした。

実験の部

装置

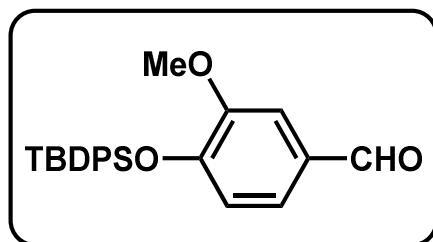
本研究で使用した分析装置類を以下に記す。

- a) 核磁気共鳴スペクトル 日本電子株式会社 JNM-ECZ500
- b) 核磁気共鳴スペクトル 日本電子株式会社 JNM-ECA500
- c) 核磁気共鳴スペクトル Bruker AC400-P
- d) 核磁気共鳴スペクトル Bruker ADVANCE III 500
- e) 質量分析法 (HRMS スペクトル) 島津 LCMS-IT-TOF
- f) 質量分析法 JEOL MS-700T
- g) 元素分析 Yanaco MT-5
- h) 融点測定 キャピラリー融点測定装置 Büchi melting point B-540
- i) 融点測定 キャピラリー融点測定装置 Laboratory Device Mel-Temp
- j) IR スペクトル測定 JASCO FT/IR-7300

溶媒および試薬

溶媒および試薬については、特に断りのない限り、Sigma-Aldrich Japan、Nacalai tesque, Inc.、Tokyo Chemical Industry Co., Inc.、Kanto Chemical Co., Inc.、および FUJI FILM Wako Pure Chemical Industries, Ltd. から試薬一級以上のグレードで購入したものをそのまま使用した。但し、分析型および分取型薄層クロマトグラフィーについては、特に断りのない限り、silica gel 60 F₂₅₄ (MERCK) を使用し、オープンカラムクロマトグラフィーについては、特に断りのない限り、silica gel 60N (spherical, neutral; 40-50 μm for flash column chromatography, 100-210 μm for conventional column chromatography; Kanto Chemical Co., Inc.) を担体として用いた。

101 の合成

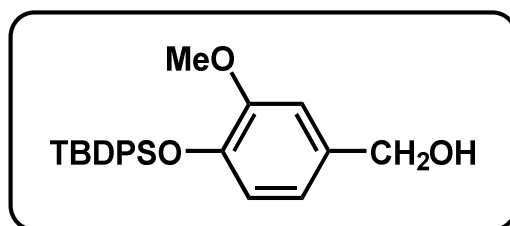


Vanillin (5.92 g, 38.9 mmol) と imidazole (7.95 g, 117 mmol) の無水 *N,N*-dimethylformamide (50 mL) 溶液に、*tert*-butyldiphenylchlorosilane (10.0 g, 38.9 mmol) を加えた。室温で 24 時間攪拌した後、水と酢酸エチルを加えた。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン：酢酸エチル=9:1, v/v) で分離精製し、目的の化合物 **101** (13.5 g, 89%) を粘稠性無色オイルとして得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.76 (s, 1H), 7.69 (d, 4H, $J = 6.8$ Hz), 7.42-7.34 (m, 6H), 7.30 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz), 7.18 (dd, 1H, $J = 1.6, 8.0$ Hz), 6.79 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 3.63 (s, 3H), 1.12 (s, 9H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 191.2, 151.5, 151.3, 135.4, 132.9, 130.9, 130.1, 127.9, 127.8, 120.2, 110.3, 55.4, 26.7, 20.0 ppm; IR (neat) ν 2932, 2857, 1673, 1291, 1239, 1033, 704 cm^{-1} ; FAB-MS (70 eV) m/z 391 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

102 の合成

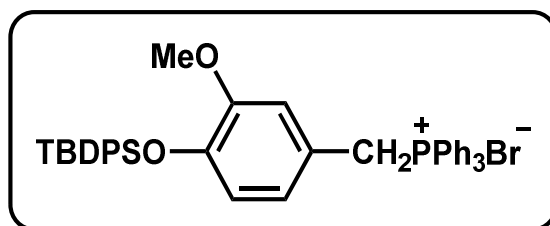


4-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-3-methoxybenzaldehyde (**101**) (13.3 g, 34.1 mmol) の無水エタノール (70 mL) 溶液を 0 °C に冷却した後、sodium borohydride (1.93 g, 51.0 mmol) をゆっくり加えた。室温で 3 時間攪拌した後、溶媒を留去し、酢酸エチルと 2N 塩酸を加えた。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン : 酢酸エチル = 2:1, v/v) で分離精製し、目的の化合物 **102** (12.6 g, 94 %) を粘稠性無色オイルとして得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (dd, 4H, $J = 1.6, 7.6$ Hz), 7.39 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 7.34 (t, 4H, $J = 7.6$ Hz), 6.81 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 6.67 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.61 (dd, 1H, $J = 2.0, 8.0$ Hz), 4.53 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 1.11 (s, 9H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 150.8, 144.8, 135.5, 134.3, 133.7, 129.7, 127.6, 120.1, 119.4, 111.6, 65.5, 55.5, 26.8, 19.9 ppm; IR (neat) ν 3360, 3346, 2933, 2858, 1425, 1283, 1011, 704 cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Si}$ (M) $^+$ 392.1808; found: 392.1794.

103 の合成

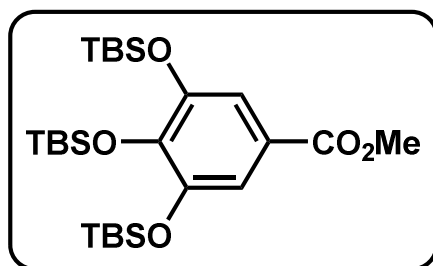


4-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-3-methoxybenzyl alcohol (**102**) (12.5 g, 31.8 mmol) の無水 ether (100 mL) 溶液を 0 °C に冷却した後、phosphorus tribromide (1.51 mL, 15.9 mmol) をゆっくり加えた。室温で 12 時間攪拌した後、水を加えた。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去した。得られた残渣に triphenylphosphine (8.35 g, 31.8 mmol) と無水 toluene (100 mL) を加えた。120 °C で 12 時間還流した後、得られた粗結晶をろ取りエーテルで洗浄後、目的の化合物 **103** (20.1 g, 88 %) を無色粉末として得た。

<Analytical data>

m.p. 202.5-204.0 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (t, 4H, *J* = 8.0 Hz), 7.69-7.64 (m, 9H), 7.61-7.56 (m, 6H), 7.40 (s, 2H), 7.32 (t, 4H, *J* = 8.0 Hz), 6.77 (s, 1H), 6.45 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 6.17 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 5.21 (d, 2H, *J* = 13.6 Hz), 3.31 (s, 3H), 1.08 (s, 9H) ppm; ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 150.7 (d), 145.2 (d), 135.4, 134.9 (d), 134.5 (d), 133.2, 130.1 (d), 129.8, 127.5, 123.4 (d), 120.3 (d), 119.6 (d), 117.8 (d), 115.6 (d), 55.4, 30.7 (d), 26.7, 19.8 ppm; IR (neat) ν 1432, 1282, 1159, 1109, 897, 698 cm⁻¹; MS (FAB) *m/z* 637 (M-Br)⁺; Anal. Calcd for C₄₂H₄₂O₂PSi: C, 70.28; H, 5.90. Found: C, 70.12; H, 5.81.

104 の合成

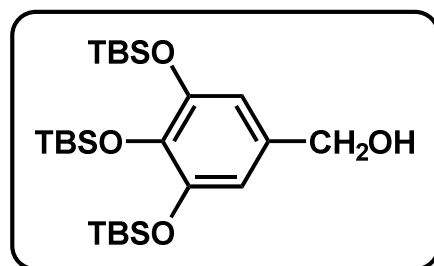


methyl gallate (4.00 g, 21.7 mmol) と imidazole (10.4 g, 0.153 mmol) の無水 *N,N*-dimethylformamide (70 mL) 溶液に、*tert*-butyldiphenylchlorosilane (13.1 g, 86.9 mmol) を加えた。室温で 24 時間攪拌した後、水とヘキサンを加えた。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去した。得られた残渣にメタノール (80 mL) を加え、冷蔵庫で 12 時間静置した後、得られた粗結晶をろ取りメタノールで洗浄し、目的の化合物 **104** (11.1 g, 98 %) を無色結晶として得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.20 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.95 (s, 18H), 0.23 (s, 12H), 0.13 (s, 6H) ppm.

105 の合成

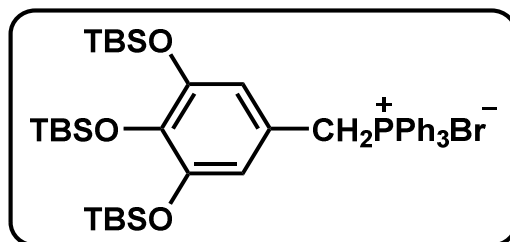


lithium aluminium hydride (0.822 g, 21.7 mmol) の無水 THF (50 mL) 溶液を 0 °C に冷却した後、3,4,5-tris(*tert*-butyldimethylsilyloxy)methylbenzoate (11.1 g, 21.1 mmol) の無水 THF (100 mL) 溶液を加えた。3 時間還流した後、2N 塩酸を加え、吸引ろ過、エーテルで洗浄した。ろ液をエーテルで抽出、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、目的の化合物 **105** (10.3 g, 98 %) を粘稠性淡黄色オイルとして得た。

<Analytical data>

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.49 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 0.99 (s, 9H), 0.93 (s, 18H), 0.20 (s, 12H), 0.11 (s, 6H) ppm.

106 の合成

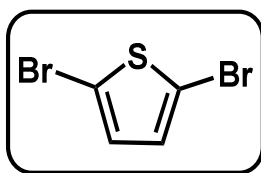


3,4,5-tris(*tert*-butyldimethylsilyloxy)benzyl alcohol (10.3 g, 20.6 mmol) の無水 ether (100 mL) 溶液を 0 °C に冷却した後、phosphorus tribromide (0.980 mL, 10.3 mmol) をゆっくり加えた。室温で 12 時間攪拌した後、水を加えた。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去した。得られた残渣に triphenylphosphine (5.41 g, 20.6 mmol) と無水 toluene (40 mL) を加えた。12 時間還流した後、得られた粗結晶をろ取りエーテルで洗浄後、目的の化合物 **106** (13.0 g, 76 %) を無色板状結晶として得た。

<Analytical data>

m.p. 272.0-273.0 °C; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.79-7.76 (m, 3H), 7.74-7.70 (m, 6H), 7.66-7.63 (m, 6H), 6.17 (d, 2H, *J* = 2.5 Hz), 5.14 (d, 2H, *J* = 13.5 Hz), 0.96 (s, 9H), 0.82 (s, 18H), 0.091 (s, 6H), 0.015 (s, 12H) ppm; ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 149.2(d), 139.0(d), 135.0(d), 134.4(d), 130.3(d), 118.7(d), 118.3(d), 116.7(d), 30.9(d), 26.25, 26.17, 18.7, 18.5, -3.64, -3.76 ppm; IR (KBr) ν 2931, 1857, 1493, 1438, 1250 cm⁻¹; MS (FAB) *m/z* 743 (M-Br)⁺; Anal. Calcd for C₄₃H₆₄O₃PSi₃Br: C, 62.67; H, 7.83. Found: C, 62.42; H, 7.48.

107 の合成

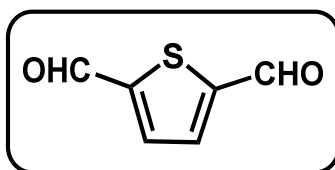


thiophene (8.00 g, 95.1 mmol) の無水 THF (170 mL) 溶液を 0 °C に冷却した後、*N*-bromosuccinimide (35.5 g, 200 mmol) を加えた。0°C で 1 時間攪拌した後、室温で 12 時間攪拌し、水と飽和炭酸水素ナトリウムおよびエーテルを加えた。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン) で分離精製し、目的の化合物 2,5-thienodicarboxaldehyde (**107**) (19.4 g, 84 %) を無色オイルとして得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.84 (d, 2H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 111.7, 130.6 ppm.

108 の合成



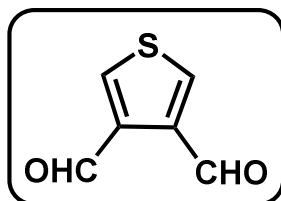
2,5-dibromothiophene (**107**) (1.80 mL, 15.9 mmol) の無水エーテル (50 mL) 溶液を $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却した後、*n*-butyllithium (13.2 mL, in Hexane, ca. 2.65 mol/L) を滴下した。 $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ から $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ で 1 時間攪拌した後、無水 *N,N*-dimethylformamide (3.08 mL, 39.8 mmol) を加えた。室温で 2 時間攪拌した後、2N の塩酸 (60 mL) を加え、30 分攪拌した。その後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、クロロホルム) で分離精製し、目的の化合物 **108** (1.85 g, 83%) を無色針状結晶として得た。

<Analytical data>

m.p. $110.5\text{--}111.0\text{ }^{\circ}\text{C}$ (lit. mp $113\text{--}114\text{ }^{\circ}\text{C}$); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.0 (s, 2H), 7.85 (s, 2H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 183.5, 149.3, 135.2 ppm; IR (KBr) ν 2887, 1665 cm^{-1} .

Brigitte Wex, Bilal R. Kaafarani, Kristin Kirschbaum, Douglas C. Neckers, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 4502-4505.

109 の合成



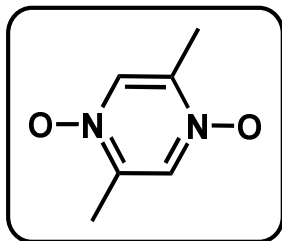
3,4-dibromothiophene (2.00 mL, 18.2 mmol) の無水エーテル (70 mL) 溶液を $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却した後、*t*-butyllithium (42.1 mL, in pentane, ca. 1.77 mol/L) を 15 分かけて滴下した。 $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ で 5 分間攪拌した後、無水 *N,N*-dimethylformamide (5.77 mL, 74.5 mmol) を滴下した。室温で 12 時間攪拌した後、2N の塩酸 (60 mL) を加えた。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、クロロホルム) で分離精製し、目的の化合物 **109** (1.97g, 77%) を無色結晶として得た。

<Analytical data>

m.p. $72.0\text{--}73.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ (lit. mp $76\text{--}77\text{ }^{\circ}\text{C}$); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.3 (s, 2H), 8.22 (s, 2H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 187.5, 140.4, 137.8 ppm.

Brigitte Wex, Bilal R. Kaafarani, Kristin Kirschbaum, Douglas C. Neckers, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 4502-4505.

110 の合成



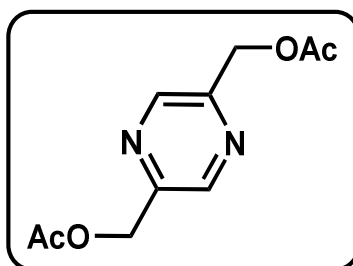
m-CPBA (60.0 g, 243 mmol) に酢酸エチル (200 mL) を加え溶解させ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除き、*m*-CPBA の酢酸エチル溶液を調製した。別途、2,5-dimethylpyrazine (8.77 g, 81.1 mmol) の酢酸エチル (50 mL) 溶液を 0 °C に冷却した後、*m*-CPBA の酢酸エチル溶液 (200mL) を加えた。室温で 16 時間攪拌した後、得られた粗結晶をろ取り酢酸エチルで洗浄後、目的の化合物 **110** (9.83 g, 86 %) を無色粉末として得た。

<Analytical data>

m.p. 290.0-290.5 °C (decomp) (lit. mp 286 °C (decomp)); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.61 (s, 2H), 2.35 (s, 6H) ppm; ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 143.9, 134.8, 13.9 ppm.

S.K.Das, J.Fery, *Tetrahedron Letter*, **2012**, 53, 3869-3872.

111 の合成

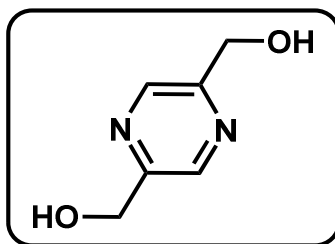


2,5-dimethylpyrazine-1,4-dioxide (8.50 g, 60.7 mmol) の無水酢酸 (100 mL) 溶液を 160°C で 7 時間還流した。室温まで冷却、12 時間攪拌した後、溶媒を留去し得られた残渣にジエチルエーテル (300 mL) を加え、洗浄した。その後、セライト濾過により得られたろ液の溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン : 酢酸エチル = 1:1, v/v) で分離精製し、目的の化合物 **111** (3.27 g, 24 %) を無色結晶として得た。

<Analytical data>

m.p. 75.0-75.5 °C (decomp) CAS No.97242-59-6; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (s, 2H), 5.27 (s, 4H), 2.17 (s, 6H) ppm; ¹³C-NMR (126MHz, CDCl₃) δ 170.3, 150.4, 142.9, 64.5, 20.7 ppm.

112 の合成

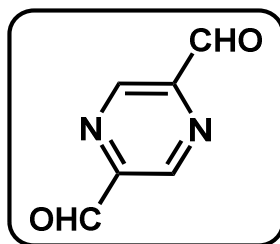


2,5-pyrazinedimethanol (1.60 g, 7.14 mmol) の無水 MeOH (60 mL) 溶液に lithiummethoxide (7.14 mL, in MeOH, ca. 1 mol/L) を滴下した。室温で 30 分間攪拌した後、塩化アンモニウム (0.5 g) を加えた。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、メタノール : クロロホルム = 1:4, v/v) で分離精製し、目的の化合物 **112** (0.930 g, 93 %) を無色固体として得た。

<Analytical data>

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.60 (s, 2H), 5.60 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz), 4.63 (d, 4H, *J* = 6.0 Hz) ppm; ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 154.9, 141.1, 62.5 ppm.

113 の合成



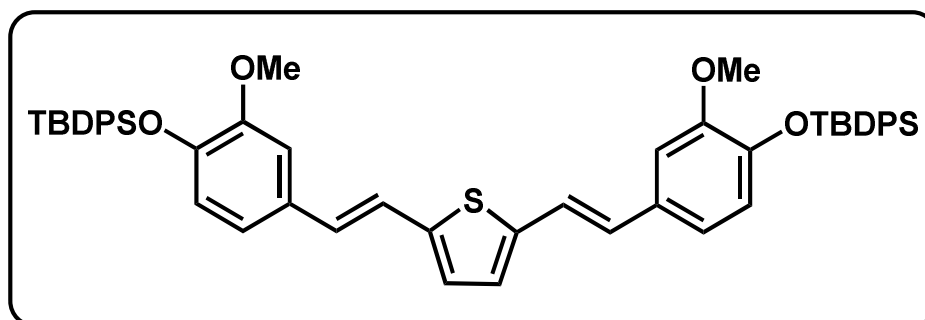
2,5-di(hydroxymethyl)pyrazine (0.930 g, 6.64 mmol) の dry 1,4-dioxane (300 mL) 溶液に Activated Manganese Dioxide (3.21 g, 33.2 mmol) を加え、24 時間還流した。室温まで冷却、セライトろ過し、加熱した酢酸エチルおよびクロロホルムで洗浄した。得られたろ液の溶媒を留去し、目的の化合物 **113** (0.723g, 80 %) を淡黄色固体として得た。

<Analytical data>

m.p. 90.0-90.5 °C (lit. mp 96-98 °C); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.2 (s, 2H), 9.31 (s, 2H) ppm; ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 191.8, 148.7, 143.4 ppm.

Kastron, V. V.; Iovel, I. G.; Skrastins, I.; Gol'dberg, Yu. Sh.; Shymanskaya, M. V.; Dubur, G. Ya. *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii*. . **1986**, 8, 1124-1126.

1a'の合成

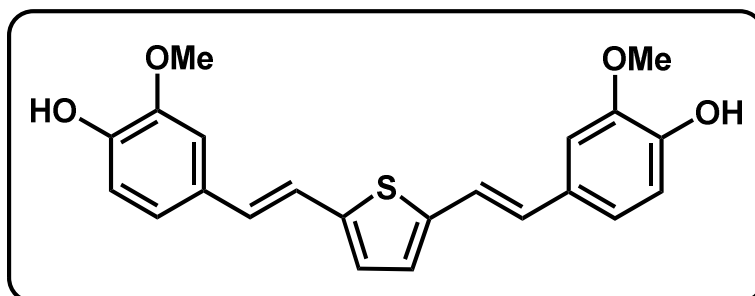


4-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-3-methoxy benzyltriphenyl phosphonium bromide (**103**) (1.22 g, 1.70 mmol) の無水 THF (20 mL) 溶液に potassium *tert*-butoxide (0.368 g, 3.28 mmol) を加え、室温で 10 分撹拌した後、2,5-thiophenedicarboxaldehyde (**107**) (0.200 g, 1.43 mmol) の無水 THF (5 mL) 溶液を加えた。室温で 2 時間撹拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液とエーテルを加えた。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン:酢酸エチル=9:1, v/v) で分離精製し、目的の化合物 (**1a'**) (0.857 g, 70 %) を黄色粉末として得た。

<Analytical data>

m.p. 54.0-55.5 °C; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (dd, 8H, *J* = 1.5, 7.0 Hz), 7.40 (tt, 4H, *J* = 1.5, 7.0 Hz), 7.34 (td, 8H, *J* = 1.5, 7.0 Hz), 6.95 (d, 2H, *J* = 16.0 Hz), 6.87 (d, 2H, *J* = 2.0 Hz), 6.83 (s, 2H), 6.74 (dd, 2H, *J* = 2.0, 8.0 Hz), 6.73 (d, 2H, *J* = 16.0 Hz), 6.66 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 3.61 (s, 6H), 1.11 (s, 18H) ppm; ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 150.7, 145.1, 141.7, 135.3, 133.5, 130.7, 129.6, 128.3, 127.5, 126.4, 120.3, 120.0, 119.4, 109.8, 55.4, 26.6, 19.8 ppm; IR (KBr) ν 1509, 1282, 910 cm⁻¹; HRMS (FAB) *m/z* calcd for C₅₄H₅₆O₄SSi₂ (M)⁺ 856.3438; found: 856.3398.

1a の合成

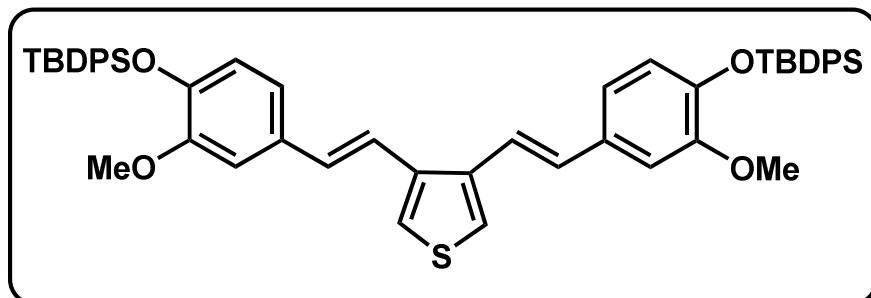


(*E,E*) -2,5-Bis(4'-*tert*-butyldiphenylsilyloxy-3'-methoxystyryl)thiophene (**1a'**) (0.241 g, 0.281 mmol) の無水 THF (20 mL) 溶液を 0 °C に冷却した後、Tetrabutylammonium Fluoride (1.05 mL, 1.05 mmol) を滴下し、室温で 2 時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液と酢酸エチルを加えた。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン:酢酸エチル=1:1, v/v) で分離精製し、目的の化合物 **1a** (0.104 g, 90 %) を黄緑色結晶として得た。

<Analytical data>

m.p. 184.0-184.5 °C (decomp.); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.19 (s, 2H), 7.24 (d, 2H, *J* = 16.0 Hz), 7.19 (d, 2H, *J* = 2.0 Hz), 7.03 (s, 2H), 6.96 (dd, 2H, *J* = 2.0, 8.0 Hz), 6.80 (d, 2H, *J* = 16.0 Hz), 6.76 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 3.84 (s, 6H) ppm; ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 147.9, 146.8, 141.2, 128.25, 128.23, 126.7, 120.1, 119.2, 115.6, 109.6, 55.6 ppm; IR (KBr) ν 3470, 3420, 1510, 1236, 1026, 948 cm⁻¹; MS (FAB) *m/z* 380 (M)⁺; Anal. Calcd for C₂₂H₂₀O₄S: C, 69.45; H, 5.30. Found: C, 69.27; H, 5.47.

1b'の合成

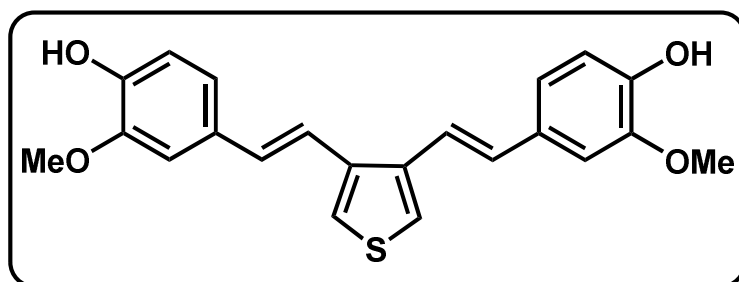


4-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-3-methoxy benzyltriphenyl phosphonium bromide (**103**) (3.55 g, 4.94 mmol) と 3,4-thiophenedicarboxaldehyde (**109**) (0.315 g, 2.25 mmol) の無水 THF (50 mL) 溶液に potassium *tert*-butoxide (0.630 g, 5.62 mmol) を加えた。室温で2時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液とエーテルを加えた。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン：酢酸エチル=10:1, v/v) で分離精製し、目的の化合物 (0.791 g, 41 %) を無色粉末として得た。

<Analytical data>

m.p. 53.0-55.5 °C; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (dd, 8H, $J = 1.5, 7.5$ Hz), 7.40 (tt, 4H, $J = 1.5, 7.5$ Hz), 7.35 (t, 8H, $J = 7.5$ Hz), 7.28 (s, 2H), 6.93 (d, 2H, $J = 16.0$ Hz), 6.8 (d, 2H, $J = 2.0$ Hz), 6.81 (d, 2H, $J = 16.0$ Hz), 6.78 (dd, 2H, $J = 2.0, 8.5$ Hz), 6.67 (dd, 2H, $J = 8.5$ Hz), 3.60 (s, 6H), 1.12 (s, 18H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 150.6, 145.1, 138.7, 135.3, 133.5, 131.1, 130.6, 129.6, 127.5, 120.5, 120.3, 119.9, 119.4, 110.3, 55.5, 26.7, 19.8 ppm; IR (KBr) ν 1512, 1282, 822 cm^{-1} ; HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{54}\text{H}_{57}\text{O}_4\text{SSi}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 857.3516; found: 857.3550.

1b の合成

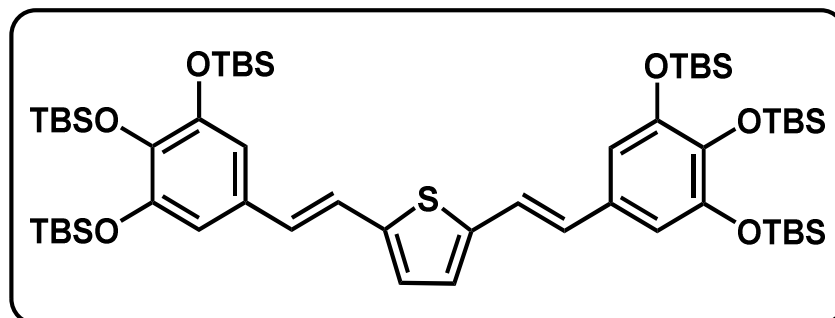


(*E,E*)-3,4-Bis(4'-*tert*-butyldiphenylsilyloxy-3'-methoxystyryl)thiophene (**1b'**) (0.490 g, 0.572 mmol) の無水 THF (30 mL) 溶液を 0 °C に冷却した後、Tetrabutylammonium Fluoride (2.0 mL, 2.0 mmol) を滴下し、室温で 2 時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液と酢酸エチルを加えた。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン : 酢酸エチル = 1:1, v/v) で分離精製し、目的の化合物 **1** (0.203 g, 94 %) を無色結晶として得た。

<Analytical data>

m.p. 150.0-150.5 °C (decomp.); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (s, 2H), 7.02-7.00 (m, 4H), 7.01 (d, 2H, *J* = 16.0 Hz), 6.91 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 6.89 (d, 2H, *J* = 16.0 Hz), 5.67 (s, 2H), 3.93 (s, 6H) ppm; ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 146.9, 145.8, 138.9, 130.8, 130.3, 120.8, 120.4, 119.9, 114.8, 108.6, 56.1 ppm; IR (KBr) ν 3425, 1513, 1264, 1028, 953, 810 cm⁻¹; MS (FAB) *m/z* 380 (M)⁺; Anal. Calcd for C₂₂H₂₀O₄S: C, 69.45; H, 5.30. Found: C, 69.24; H, 5.30.

2a'の合成

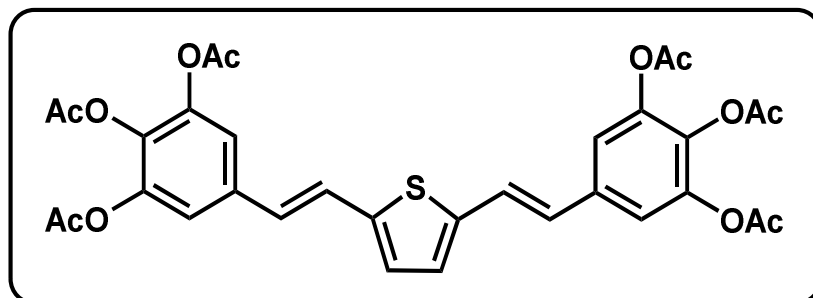


3,4,5-tris(*tert*-butyldiphenylsilyloxy) benzyltriphenyl phosphonium bromide (1.35 g, 1.64 mmol) の無水 THF (15 mL) 溶液に potassium *tert*-butoxide (0.184 g, 1.64 mmol) を加え、室温で 20 分攪拌した後、2,5-thiophenedicarboxaldehyde (0.100 g, 0.713 mmol) の無水 THF (5 mL) 溶液を加えた。室温で 12 時間攪拌した後、水とエーテルを加えた。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン：クロロホルム=8:1, v/v) で分離精製し、異性体混合物を得た。続いて、異性体混合物の無水トルエン (60 mL) 溶液に iodine (1.0 mg, 7.13 μ mol) を加えた。100 °C で 3 時間攪拌した後、飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液とエーテルを加えた。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、目的の化合物 **2a'** (0.657 g, 86 %) を黄色固体として得た。

<Analytical data>

m.p. 168.0-169.0 °C; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.90 (d, 2H, $J = 16.0$ Hz), 6.89 (s, 2H), 6.69 (d, 2H, $J = 16.0$ Hz), 6.61 (s, 4H), 1.00 (s, 18H), 0.96 (s, 36H), 0.24 (s, 24H), 0.13 (s, 12H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 148.9, 141.8, 138.8, 129.4, 128.6, 126.7, 120.2, 112.6, 26.38, 26.36, 19.0, 18.6, -3.43, -3.78 ppm; IR (KBr) ν 2933, 2858, 1490, 1255, 1085 cm^{-1} ; HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{56}\text{H}_{100}\text{O}_6\text{SSi}_6$ (M) $^+$ 1068.5856; found: 1068.5836.

2a の合成

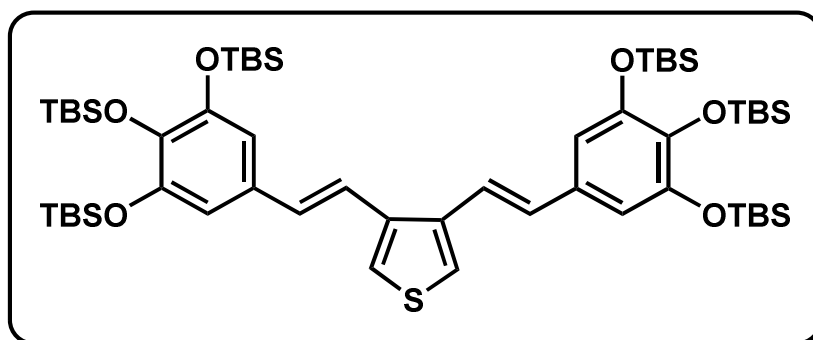


(*E,E*)-2,5-Bis[3',4',5'-tris(*tert*-butyldimethylsilyloxy)styryl]thiophene (0.200 g, 0.187 mmol) の無水 THF (30 mL) 溶液を 0 °C に冷却した後、塩化アセチル (0.132 mL, 1.87 mmol) と Tetrabutylammonium Fluoride (7.29 mL, 7.29 mmol) を滴下後すぐに、塩化アセチル (1.00 mL) を滴下した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を滴下し、酢酸エチルを加えた。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン : 酢酸エチル = 1:3, v/v) で分離精製し、目的の化合物 **2a** (0.116 g, 97 %) を黄色結晶として得た。

<Analytical data>

m.p. 237.8-238.5 °C; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.20 (s, 4H), 7.09 (d, 2H, *J* = 16.0 Hz), 6.95 (s, 2H), 6.79 (d, 2H, *J* = 16.0 Hz), 2.30 (s, 12H), 2.29 (s, 6H) ppm; ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 168.0, 167.2, 143.7, 141.8, 135.7, 133.8, 128.2, 126.5, 123.8, 118.4, 20.8, 20.3 ppm; IR (KBr) ν 1773, 1197 cm⁻¹; MS (FAB) *m/z* 636 (M)⁺; Anal. Calcd for C₃₂H₂₈O₁₂S: C, 60.37; H, 4.43. Found: C, 60.22; H, 4.44.

2b'の合成

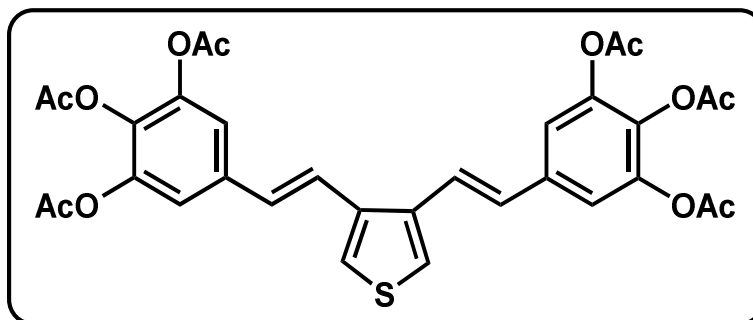


3,4,5-tris(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)benzyltriphenyl phosphonium bromide (4.70 g, 5.70 mmol) の無水 THF (45 mL) 溶液に potassium *tert*-butoxide (0.640 g, 5.70 mmol) を加え、室温で 20 分攪拌した後、3,4-thiophenedicarboxaldehyde (0.200 g, 1.43 mmol) の無水 THF (5 mL) 溶液を加えた。室温で 13 時間攪拌した後、水とエーテルを加えた。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン:クロロホルム=6:1, v/v) で分離精製し、異性体混合物を得た。続いて、異性体混合物の無水トルエン (60 mL) 溶液に iodine (1.8 mg, 0.0143 mmol) を加えた。100 °C で 4 時間攪拌した後、飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液とエーテルを加えた。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、目的の化合物 **2b'** (1.16 g, 76 %) を無色固体として得た。

<Analytical data>

m.p. 88.5-89.5 °C; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (s, 2H), 6.90 (d, 2H, *J* = 16.0 Hz), 6.74 (d, 2H, *J* = 16.0 Hz), 6.64 (s, 4H), 1.00 (s, 18H), 0.94 (s, 36H), 0.21 (s, 24H), 0.13 (s, 12H) ppm; ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 148.8, 138.8, 138.6, 130.9, 129.9, 120.8, 120.1, 112.7, 26.4(2C), 18.9, 18.6, -3.46, -3.80 ppm; IR (KBr) ν 2937, 2859, 1491, 1254, 1085 cm⁻¹; HRMS (FAB) *m/z* calcd for C₅₆H₁₀₁O₆SSi₆ (M+H)⁺ 1069.5934; found: 1069.5970.

2b の合成

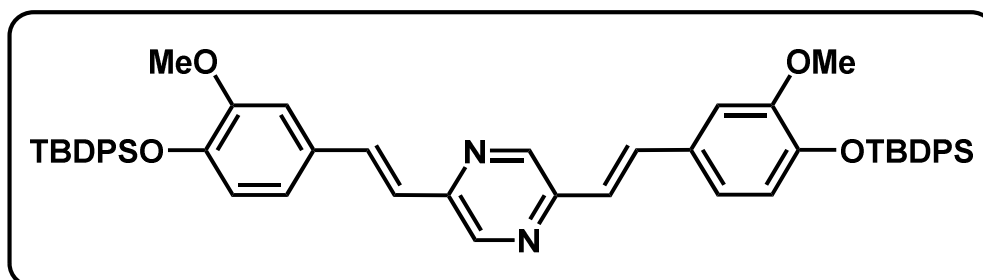


(*E,E*)-3,4-Bis[3',4',5'-tris(*tert*-butyldimethylsilyloxy)styryl]thiophene (0.300 g, 0.280 mmol) の無水 THF (30 mL) 溶液を 0 °C に冷却した後、塩化アセチル (0.297 mL, 5.60 mmol) と Tetrabutylammonium Fluoride (11.2 mL, 11.2 mmol) を滴下後すぐに、塩化アセチル (1.00 mL) を滴下した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を滴下し、酢酸エチルを加えた。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン : 酢酸エチル = 1:3, v/v) で分離精製し、目的の化合物 **2b** (0.176 g, 99 %) を無色結晶として得た。

<Analytical data>

m.p. 173.8-174.1 °C; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.37 (s, 2H), 7.22 (s, 4H), 7.06 (d, 2H, *J* = 16.0 Hz), 6.83 (d, 2H, *J* = 16.0 Hz), 2.30 (s, 12H), 2.29 (s, 6H) ppm; ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 168.0, 167.2, 143.7, 138.0, 136.1, 134.0, 128.8, 123.7, 122.5, 118.7, 20.8, 20.3 ppm; IR (KBr) ν 1770, 1196 cm⁻¹; MS (FAB) *m/z* 637 (M+H)⁺; Anal. Calcd for C₃₂H₂₈O₁₂S: C, 60.37; H, 4.43. Found: C, 60.39; H, 4.45.

1c'の合成

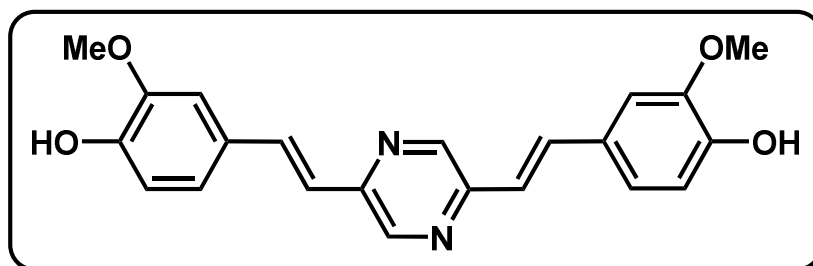


4-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-3-methoxy benzyltriphenyl phosphonium bromide (5.27 g, 7.34 mmol) の無水ジクロロメタン (70 mL) 溶液に potassium *tert*-butoxide (0.824 g, 7.34 mmol) を加え、室温で30分攪拌した後、2,5-pyrazinedicarboxaldehyde (0.400 g, 2.94 mmol) を加えた。室温4時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液を加えた。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン：酢酸エチル=4:1, v/v) で分離精製し、目的の化合物 **1c'** (1.55 g, 62%) を粘稠性黄色オイルとして得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.49 (s, 2H), 7.73-7.70 (m, 8H), 7.55 (d, 2H, $J = 16.0$ Hz), 7.43-7.33 (m, 12H), 7.01 (d, 2H, $J = 2.0$ Hz), 6.94 (d, 2H, $J = 16.0$ Hz), 6.89 (dd, 2H, $J = 1.6, 8.0$ Hz), 6.70 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 3.62 (s, 6H), 1.12 (s, 18H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 150.9, 149.1, 146.3, 143.0, 135.5, 134.2, 133.5, 130.2, 129.8, 127.7, 122.3, 120.9, 120.5, 110.6, 55.5, 26.8, 20.0 ppm; IR (KBr) ν 3441, 1510, 1285, 910 cm^{-1} ; HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{54}\text{H}_{57}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 853.3857; found: 853.3860.

1c の合成

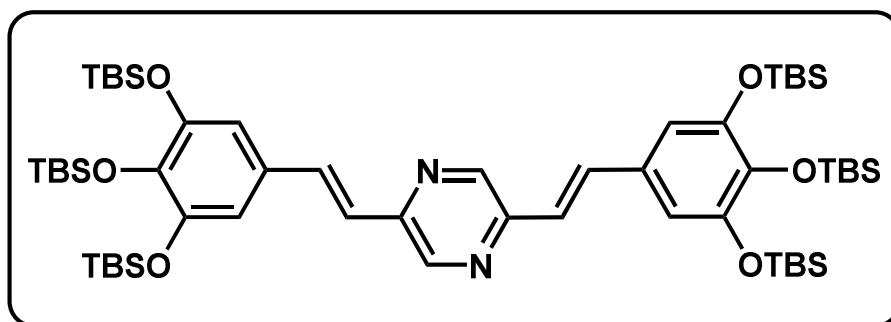


(*E,E*)-2,5-Bis(4'-tert-butylidiphenylsilyloxy-3'-methoxystyryl)pyrazine (0.714 g, 0.837 mmol) の無水 THF (40 mL) 溶液を 0 °C に冷却した後、Tetrabutylammonium Fluoride (2.9 mL, 2.9 mmol) を滴下し、室温で 1 時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液と酢酸エチルを加えた。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、目的の化合物 **1c** (0.280 g, 89 %) を橙色粉末として得た。

<Analytical data>

m.p. 250.3-251.0 °C (decomp.); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.38 (s, 2H), 8.65 (s, 2H), 7.65 (d, 2H, *J* = 16.0 Hz), 7.31 (s, 2H), 7.22 (d, 2H, *J* = 16.0 Hz), 7.09 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 6.80 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 3.85 (s, 6H) ppm; ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 148.7, 148.0, 147.8, 143.0, 133.6, 127.9, 121.5, 121.4, 115.6, 110.2, 55.6 ppm; IR (KBr) ν 3450, 1633, 1280 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* 376 (M)⁺; Anal. Calcd for C₂₂H₂₀N₂O₄: C, 70.20; H, 5.36; N, 7.44. Found: C, 69.92; H, 5.45; N, 7.19.

2c'の合成

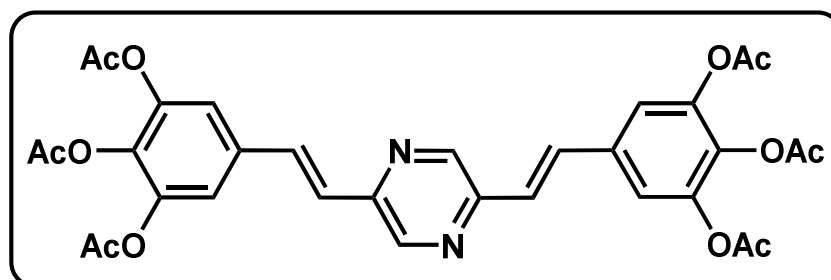


3,4,5-tris(*tert*-butyldiphenylsilyloxy) benzyltriphenyl phosphonium bromide (2.27 g, 2.75 mmol) の無水ジクロロメタン (20 mL) 溶液に potassium *tert*-butoxide (0.309 g, 2.75 mmol) を加え、室温で 20 分攪拌した後、2,5-pyrazinedicarboxaldehyde (0.150 g, 0.433 mmol) の無水ジクロロメタン (15 mL) 溶液を加えた。室温で 13 時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン : 酢酸エチル = 9:1, v/v) で分離精製し、異性体混合物を得た。続いて、異性体混合物の無水トルエン (60 mL) 溶液に iodine (0.5 mg, 4.33 μ mol) を加えた。100°C で 3 時間攪拌した後、飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液とエーテルを加えた。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、目的の化合物 **2c'** (0.963 g, 81 %) を黄色固体として得た。

<Analytical data>

m.p. 156.1-157.0 °C; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (s, 2H), 7.50 (d, 2H, $J = 16.0$ Hz), 6.89 (d, 2H, $J = 16.0$ Hz), 6.76 (s, 4H), 1.00 (s, 18H), 0.96 (s, 36H), 0.25 (s, 24H), 0.14 (s, 12H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 143.1, 139.9, 134.4, 128.8, 122.3, 113.6, 26.4(2C), 19.0, 18.6, -3.43, -3.77 ppm; IR (KBr) ν 2944, 2863, 1481, 1249, 1084 cm^{-1} ; HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{56}\text{H}_{101}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}_6$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 1065.6275; found: 1065.6252.

2c の合成

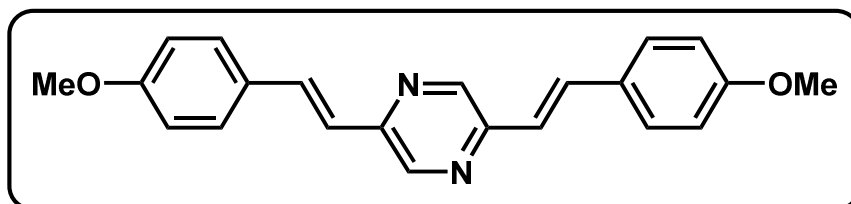


(*E,E*)-2,5-Bis[3',4',5'-tri(*tert*-butyldimethylsilyloxy)styryl]pyrazine (0.302 g, 0.280 mmol) の無水 THF (30 mL) 溶液を 0 °C に冷却した後、塩化アセチル (0.301 mL, 4.25 mmol) と Tetrabutylammonium Fluoride (11.3 mL, 11.3 mmol) を滴下後すぐに、塩化アセチル (1.00 mL) を滴下した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を滴下し、酢酸エチルを加えた。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン : 酢酸エチル = 1:6, v/v) で分離精製し、目的の化合物 **2c** (0.154 g, 86 %) を黄色粉末として得た。

<Analytical data>

m.p. 262.0-263.5 °C; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (s, 2H), 7.66 (d, 2H, *J* = 16.0 Hz), 7.34 (s, 4H), 7.10 (d, 2H, *J* = 16.0 Hz), 2.314 (s, 12H), 2.307 (s, 6H) ppm; ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 167.9, 167.1, 148.9, 143.8, 143.7, 135.0, 134.8, 132.4, 126.0, 119.4, 20.8, 20.3 ppm; IR (KBr) ν 1775, 1194 cm⁻¹; MS (FAB) *m/z* 633 (M+H)⁺; Anal. Calcd for C₃₂H₂₈N₂O₁₂: C, 60.76; H, 4.46; N, 4.43. Found: C, 60.48; H, 4.48; N, 4.37.

114 の合成

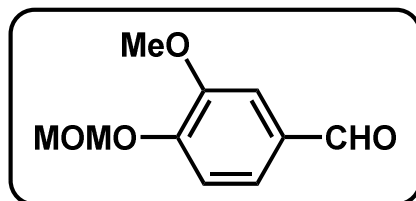


2,5-dimethylpyrazine (1.00 mL, 9.15 mmol) の無水 DMF (60 mL) 溶液を 0 °C に冷却した後、potassium *tert*-butoxide (3.08 g, 27.4 mmol) を加えた。0 °C で 10 分攪拌した後、*p*-anisaldehyde (3.34 mL, 27.5 mmol) を加え、0 °C で 30 分攪拌した。室温 12 時間攪拌した後、水を加えた。析出物を吸引ろ過により濾別し、得られた析出物を水および酢酸エチルの順で洗浄し、クロロホルム中で加熱洗浄を行うことで目的の化合物 **114** (2.12 g, 67%) を黄色結晶として得た。

<Analytical data>

m.p. 226.0-227.0 °C; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.69 (s, 2H), 7.71 (d, 2H, *J* = 16.0 Hz), 7.65 (d, 4H, *J* = 8.4 Hz), 7.26 (d, 2H, *J* = 16.0 Hz), 6.99 (d, 4H, *J* = 8.4 Hz), 3.80 (s, 6H) ppm.

115 の合成

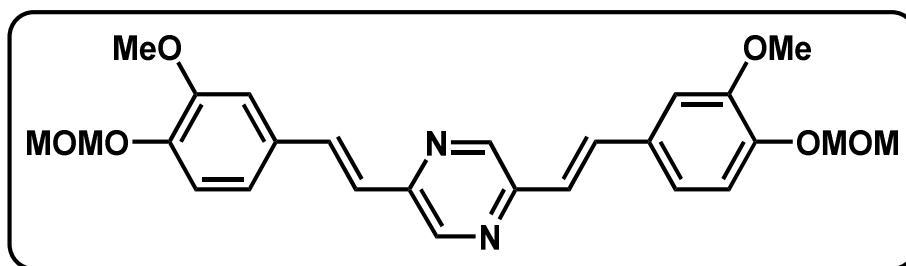


vanillin (5.00 g, 38.9 mmol) の無水 THF (15 mL) 溶液を 0 °C に冷却した後、isopropylamine (17.0 mL, 38.9 mmol) を加え、15 分攪拌した後、chloromethyl methyl ether (3.21 mL, 42.7 mmol) を滴下した。室温で 3 時間攪拌後、水と酢酸エチルを加えた。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン：酢酸エチル=1:1, v/v) で分離精製し、目的の化合物 **115** (6.26 g, 97%) を無色結晶として得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.82 (s, 1H), 7.39-7.37 (m, 2H), 7.23 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 5.28 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.48 (s, 3H) ppm.

1c”の合成

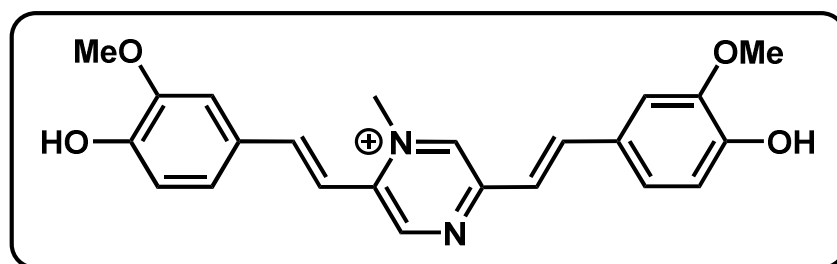


2,5-dimethylpyrazine (0.30 mL, 2.75 mmol) の無水 DMF (30 mL) 溶液を 0 °C に冷却した後、potassium *tert*-butoxide (0.925 g, 8.24 mmol) を加えた。0 °C で 10 分攪拌した後、3-methoxy-4-(methoxymethoxy)benzaldehyde (1.62 g, 8.24 mmol) の無水 DMF (5 mL) 溶液を加え、0 °C で 30 分攪拌した。室温 12 時間攪拌した後、水を加えた。析出物を吸引ろ過により濾別し、得られた析出物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル：クロロホルム=1:3, v/v) で分離精製し、目的の化合物 **1c''** (0.792 g, 62 %) を黄色結晶として得た。

<Analytical data>

m.p. 160.0-160.5 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (s, 2H), 7.67 (d, 2H, *J* = 16.0 Hz), 7.17 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 7.16 (s, 2H), 7.14 (dd, 2H, *J* = 2.0, 8.0 Hz), 7.06 (d, 2H, *J* = 16.0 Hz), 5.27 (s, 4H), 3.96 (s, 6H), 3.53 (s, 6H) ppm; ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 150.0, 149.2, 147.5, 143.2, 134.0, 131.0, 122.9, 121.1, 126.3, 110.0, 95.5, 56.5, 56.1 ppm; IR (KBr) ν 1509, 1258 cm⁻¹; HRMS (FAB) *m/z* calcd for C₂₆H₂₉N₂O₆ (M+H)⁺ 465.2026; found: 265.2015.

1d の合成

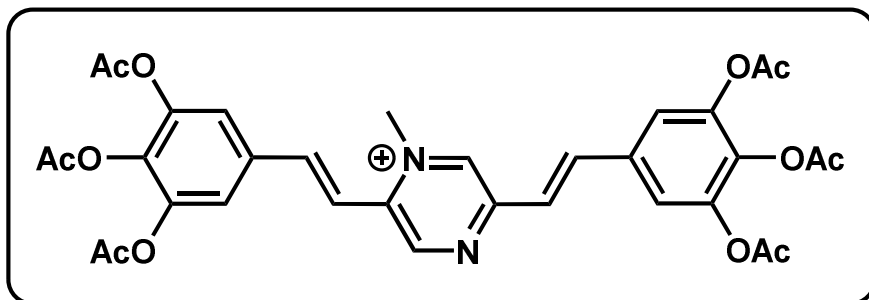


(*E,E*)-2,5-Bis(4'-hydroxy-3'-methoxystyryl)pyrazine (70.0 mg, 0.186 mmol) の無水アセトニトリル (100 mL) 溶液に iodomethane (9.34 mL, 150 mmol) を加え、90 °C で 24 時間加熱還流後、室温まで冷却、溶媒を留去し、得られた残渣にエーテルを加え洗浄した。沈殿物をろ過、エーテルにて洗浄し、目的の化合物 **1d** (93.0 mg, 97 %) を暗緑色結晶として得た。

<Analytical data>

m.p. 253.0-253.5 °C (decomp.); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.0 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.17 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz), 7.82 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz), 7.51 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 7.39 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz), 7.36 (dd, 1H, *J* = 2.0, 8.0 Hz), 7.35 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 7.28 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz), 7.18 (dd, 1H, *J* = 2.0, 8.0 Hz), 6.92 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 6.86 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 4.32 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 3H) ppm; ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 150.9, 150.7, 149.0, 148.2, 148.0, 147.4, 144.5, 142.5, 137.3, 134.4, 126.9, 126.8, 124.7, 122.4, 119.1, 115.9, 115.8, 111.70, 111.68, 110.9, 56.0, 55.7, 46.2 ppm; IR (KBr) ν 3497, 1519, 1272 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* 391 (M-I)⁺; Anal. Calcd for C₂₃H₂₃N₂O₄I: C, 53.29; H, 4.47; N, 5.40. Found: C, 53.13; H, 4.45; N, 5.04.

2d の合成

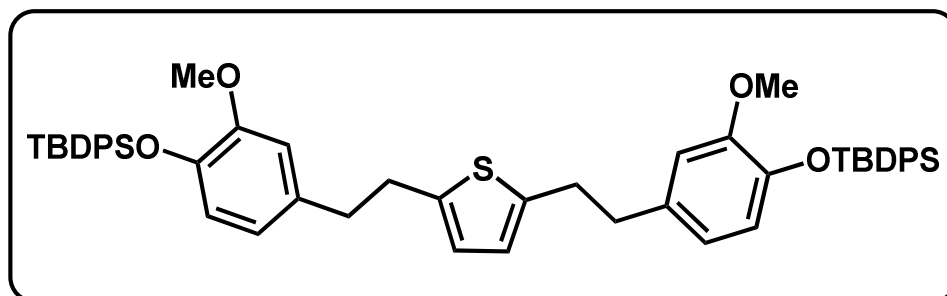


(*E,E*)-2,5-Bis[3',4',5'-tris(acetoxy)styryl]pyrazine (0.355 g, 0.562 mmol) の無水アセトニトリル (50 mL) 溶液を 0 °C に冷却した後、iodomethane (4.76 mL, 10.6 mmol) を加えた。90 °C で 23 時間加熱還流後、室温まで冷却、析出物をろ過、エーテルにて洗浄し、目的の化合物 2d (0.406 g, 94 %) を橙色粉末として得た。

<Analytical data>

m.p. 250.0-251.0 °C (decomp.); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.07 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.21 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz), 7.95 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz), 7.82 (s, 2H), 7.71 (d, 2H, *J* = 16.0 Hz), 7.69 (s, 2H), 7.56 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz), 4.39 (s, 3H), 2.35 (s, 9H), 2.33 (s, 9H) ppm; ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 168.13, 168.11, 167.3, 167.2, 151.7, 147.9, 143.73, 143.68, 142.7, 141.8, 136.6, 136.2, 135.6, 135.3, 133.6, 133.3, 124.2, 121.3, 120.4, 117.4, 46.8, 20.42, 20.39, 19.9(2C) ppm; IR (KBr) ν 3444, 1777, 1194 cm⁻¹; MS (FAB) *m/z* 647 (M-I)⁺; Anal. Calcd for C₃₃H₃₁N₂O₁₂I: C, 51.17; H, 4.03; N, 3.62. Found: C, 50.78; H, 4.12; N, 3.35.

3a'の合成

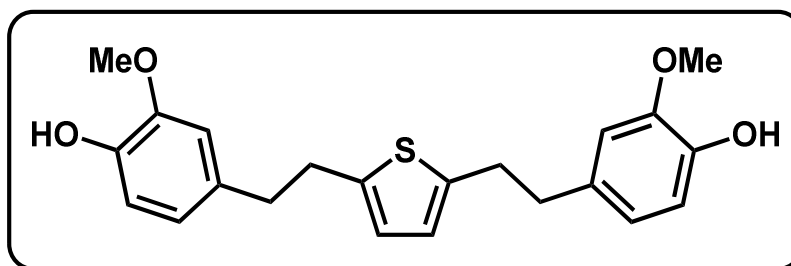


(*E,E*)-2,5-Bis(4'-*tert*-butyldiphenylsilyloxy-3'-methoxystyryl)thiophene (1.38 g, 1.61 mmol) のエタノール:酢酸エチル (100 mL, 1:1, v/v) 溶液に Palladium 10% on Carbon (3.43 g) を加え、アルゴン置換した後、水素置換した。室温で 10 時間攪拌後、セライトろ過し、得られた残渣を加熱した酢酸エチルで洗浄、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン:酢酸エチル=10:1, v/v) で分離精製し、目的の化合物 **3a'** (0.883 g, 64%) を粘稠性無色オイルとして得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (dd, 8H, $J = 1.6, 8.0$ Hz), 7.41-7.31 (m, 12H), 6.65 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 6.60 (dd, 2H, $J = 1.6, 8.0$ Hz), 6.52 (d, 2H, $J = 1.6$ Hz), 6.36 (s, 2H), 3.52 (s, 6H), 2.72 (td, 4H, $J = 2.4, 8.0$ Hz), 2.64 (td, 4H, $J = 2.4, 8.0$ Hz), 1.11 (s, 18H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 149.0, 145.0, 142.3, 135.6(2C), 133.9, 129.7, 127.6, 123.7, 121.3, 120.6, 112.4, 55.6, 37.2, 32.1, 26.9, 20.0 ppm; IR (KBr) ν 2931, 2856, 1513, 1286 cm^{-1} ; MS (FAB) m/z 859 (M-H) $^+$.

3a の合成

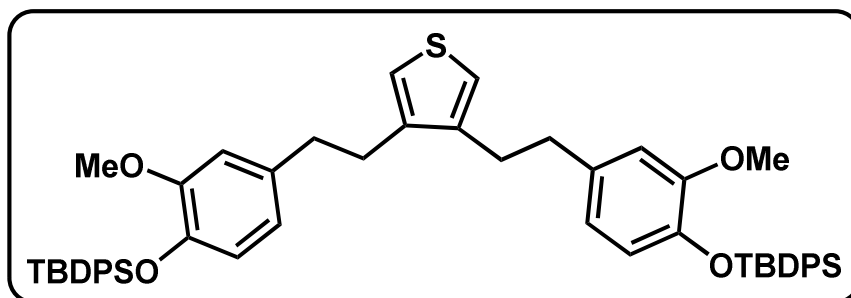


2,5-Bis[2-(4'-*tert*-butyldiphenylsilyloxy-3'-methoxyphenyl)-ethyl]thiophene (0.240 g, 0.279 mmol) の無水 THF (30 mL) 溶液に Tetrabutylammonium Fluoride (0.975 mL, 0.975 mmol) を滴下し、室温で 30 分間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液と酢酸エチルを加えた。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン : 酢酸エチル = 1:1, v/v) で分離精製し、目的の化合物 **3a** (0.106 g, 99%) を無色板状結晶として得た。

<Analytical data>

m.p. 95.5-96.0 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.84 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 6.70 (dd, 2H, $J = 2.0, 8.0$ Hz), 6.67 (d, 2H, $J = 1.6$ Hz), 6.55 (s, 2H), 5.49 (s, 2H), 3.85 (s, 6H), 3.03 (t, 4H, $J = 8.0$ Hz), 2.88 (t, 4H, $J = 8.0$ Hz) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 146.4, 144.0, 142.4, 133.3, 124.0, 121.1, 114.3, 111.1, 56.0, 37.9, 32.5 ppm; IR (KBr) ν 3518, 3462, 2935, 1512, 1228 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 384 (M^+); Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{S}$: C, 68.72; H, 6.29. Found: C, 68.70; H, 6.27.

3b'の合成

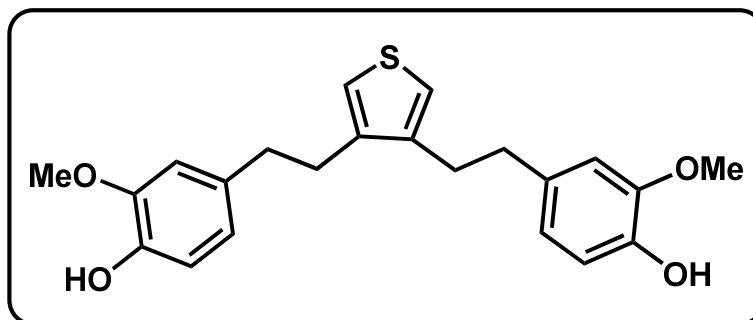


(*E,E*)-3,4-Bis(4'-*tert*-butyldiphenylsilyloxy-3'-methoxystyryl)thiophene (1.39 g, 1.61 mmol) のエタノール:酢酸エチル (100 mL, 1:1, v/v) 溶液に Palladium 10% on Carbon (3.45 g) を加え、アルゴン置換した後、水素置換した。室温で 11 時間攪拌後、セライトろ過し、得られた残渣を加熱した酢酸エチルで洗浄、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン:酢酸エチル=10:1, v/v) で分離精製し、目的の化合物 **3b'** (0.944 g, 67%) を粘稠性無色オイルとして得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (dd, 2H, $J = 1.5, 7.5$ Hz), 7.38 (tt, 4H, $J = 1.5, 7.5$ Hz), 7.33 (t, 8H, $J = 7.5$ Hz), 6.76 (s, 2H), 6.60 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 6.48 (d, 2H, $J = 2.0$ Hz), 6.42 (dd, 2H, $J = 2.0, 8.0$ Hz), 3.49 (s, 6H), 2.75-2.72 (m, 4H), 2.69-2.66 (m, 4H), 1.10 (s, 18H) ppm;
 $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 150.3, 143.4, 141.1, 135.6, 135.1, 133.9, 129.7, 127.6, 120.7, 120.4, 120.1, 113.0, 55.5, 35.9, 30.9, 26.8, 19.9 ppm; IR (KBr) ν 2932, 2857, 1513, 1286, 914 cm^{-1} ; MS (FAB) m/z 859 (M-H) $^+$.

3b の合成

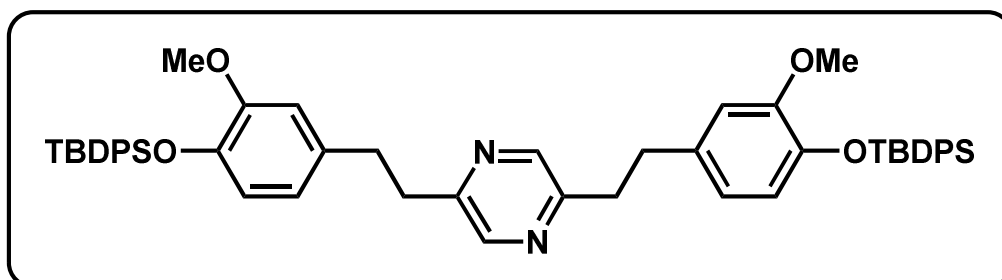


3,4-Bis[2-(4'-*tert*-butyldiphenylsilyloxy-3'-methoxyphenyl)-ethyl]thiophene (0.600 g, 0.697 mmol) の無水 THF (60 mL) 溶液に Tetrabutylammonium Fluoride (2.44 mL, 2.44 mmol) を滴下し、室温で 30 分間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液と酢酸エチルを加えた。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン : 酢酸エチル = 1:1, v/v) で分離精製し、目的の化合物 **3b** (0.252 g, 94%) を無色板状結晶として得た。

<Analytical data>

m.p. 68.0-68.5 °C; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.92 (s, 2H), 6.82 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 6.67 (dd, 2H, *J* = 2.0, 8.0 Hz), 6.58 (d, 2H, *J* = 2.0 Hz), 5.49 (s, 2H), 3.82 (s, 6H), 2.85-2.81 (m, 4H), 2.75-2.72 (m, 4H) ppm; ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 146.4, 143.9, 141.2, 133.8, 121.0, 120.7, 114.3, 111.2, 56.0, 36.0, 31.1 ppm; IR (KBr) ν 3421, 2926, 2845, 1514, 1260 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* 384 (M)⁺; Anal. Calcd for C₂₂H₂₄O₄S: C, 68.72; H, 6.29. Found: C, 68.49; H, 6.27.

3c'の合成

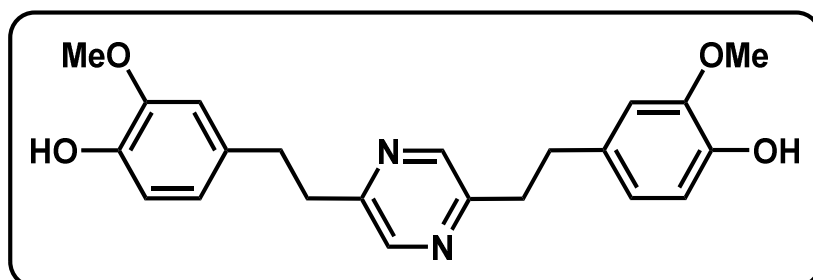


(*E,E*)-2,5-Bis(4'-*tert*-butyldiphenylsilyloxy-3'-methoxystyryl)pyrazine (1.30 g, 1.52 mmol) のエタノール:酢酸エチル (150 mL, 1:2, v/v) 溶液に Palladium 10% on Carbon (1.36 g) を加え、アルゴン置換した後、水素置換した。室温で 2 時間攪拌後、セライトろ過し、得られた残渣を加熱した酢酸エチルで洗浄、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン : 酢酸エチル = 3:1, v/v) で分離精製し、目的の化合物 **3c'** (0.940 g, 72%) を粘稠性無色オイルとして得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (s, 2H), 7.70 (dd, 8H, $J = 1.2, 8.0$ Hz), 7.41-7.31 (m, 12H), 6.60 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 6.55 (d, 2H, $J = 2.0$ Hz), 6.43 (dd, 2H, $J = 2.0, 8.0$ Hz), 3.51 (s, 6H), 3.00-2.96 (m, 4H), 2.90-2.86 (m, 4H), 1.10 (s, 18H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 153.9, 150.4, 143.7, 143.5, 135.5, 134.3, 133.8, 129.7, 127.6, 120.4, 120.1, 112.8, 55.5, 37.2, 35.4, 26.8, 19.9 ppm; IR (KBr) ν 2931, 2856, 1514, 1286, 921 cm^{-1} ; MS (FAB) m/z 857 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

3c の合成

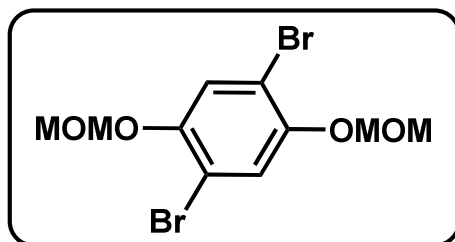


2,5-Bis[2-(4'-*tert*-butyldiphenylsilyloxy-3'-methoxyphenyl)-ethyl]pyrazine (0.703 g, 0.820 mmol) の無水 THF (40 mL) 溶液に Tetrabutylammonium Fluoride (2.5 mL, 2.46 mmol) を滴下し、室温で 1 分間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液と酢酸エチルを加えた。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、目的の化合物 **3c** (0.290 g, 93 %) を無色粉末として得た。

<Analytical data>

m.p. 176.2-176.5 °C; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.71 (s, 2H), 8.38 (s, 2H), 6.73 (d, 2H, *J* = 1.6 Hz), 6.64 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 6.54 (dd, 2H, *J* = 1.6, 8.0 Hz), 3.70 (s, 6H), 2.98 (t, 4H, *J* = 7.6 Hz), 2.86 (t, 4H, *J* = 7.6 Hz) ppm; ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 153.6, 147.4, 144.6, 143.3, 131.8, 120.4, 115.3, 112.5, 55.5, 36.2, 34.4 ppm; IR (KBr) ν 3466, 2947, 1523, 1215 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* 380 (M)⁺; Anal. Calcd for C₂₂H₂₄N₂O₄: C, 69.46; H, 6.36; N, 7.36. Found: C, 69.29; H, 6.45; N, 7.11.

116 の合成



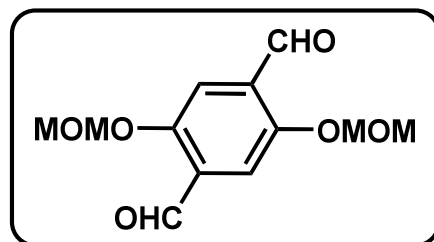
sodium hydride (0.441 g, 18.4 mmol) の無水 tetrahydrofuran (10 mL) 溶液を 0 °C に冷却した後、2,5-dibromohydroquinone (1.97 g, 7.35 mmol) の無水 THF (20 mL) 溶液を加えた。0 °C で 2 時間攪拌した後、水と酢酸エチルを加えた。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、目的の化合物 **116** (2.51 g, 96 %) を無色結晶として得た。

<Analytical data>

m.p. 85.5-86.0 °C (lit. m.p. 113-114 °C); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (s, 2H), 5.17 (s, 4H), 3.52 (s, 6H) ppm.

Akira Tanaka, Masako Sato, Kyohei Yamashita, *Agricultural and Biological Chemistry*. **1990**, *54*, 121-123.

117 の合成

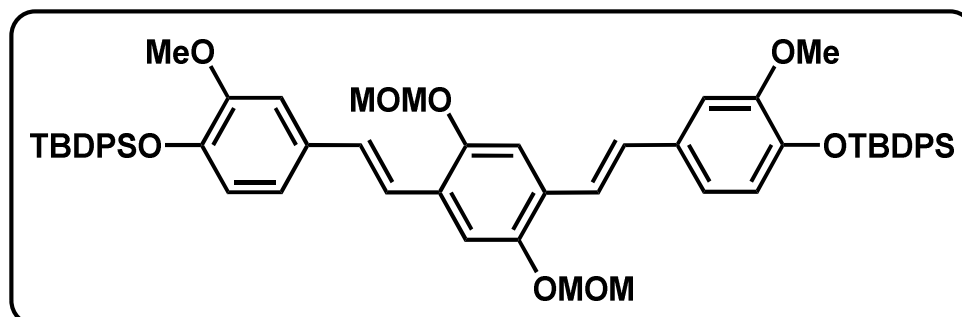


1,4-dibromo-2,5-bis(methoxymethoxy)benzene (0.500 g, 1.40 mmol) の無水 tetrahydrofuran (15 mL) 溶液を -78°C に冷却した後、*n*-butyllithium (2.07 mL, in Hexane, ca. 1.63 mol/L) を滴下した。 -78°C から -50°C で 1 時間攪拌した後、無水 *N,N*-dimethylformamide (2.18 mL, 28.1 mmol) を滴下した。室温で 2 時間攪拌した後、10%塩化アンモニウム水溶液と酢酸エチルを加えた。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン : 酢酸エチル = 4:1, v/v) で分離精製し、目的の化合物 **117** (0.284 g, 80 %) を黄色結晶として得た。

<Analytical data>

m.p. $96.1\text{--}96.4^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.5 (s, 2H), 7.67 (s, 2H), 5.31 (s, 4H), 3.52 (s, 6H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 189.1, 154.1, 130.2, 114.7, 95.2, 56.8 ppm; IR (KBr) ν 1685, 1287, 1225 cm^{-1} ; HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_6$ (M) $^+$ 254.0790; found: 254.078.

4'の合成

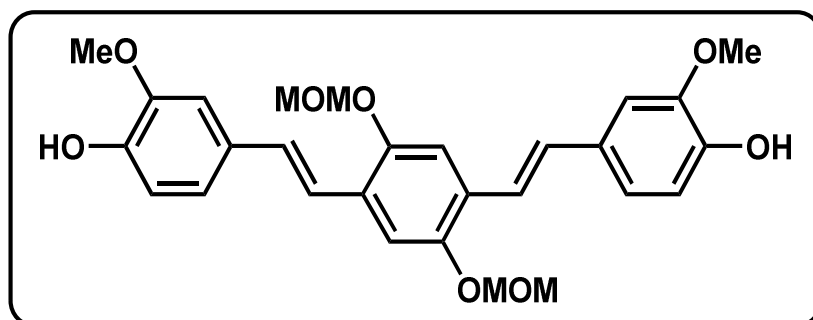


4-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-3-methoxy benzyltriphenyl phosphonium bromide (3.39 g, 4.72 mmol) の無水 tetrahydrofuran (50 mL) 溶液に potassium *tert*-butoxide (0.530 g, 4.72 mmol) を加え、室温で 20 分攪拌した後、2,5-bis(methoxyethoxy)-1,4-benzenedicarboxaldehyde (0.300 g, 1.18 mmol) の無水 tetrahydrofuran (10 mL) 溶液を加えた。室温で 18 時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液と酢酸エチルを加えた。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン : 酢酸エチル = 6:1, v/v) で分離精製し、異性体混合物を得た。続いて、異性体混合物の無水トルエン (60 mL) 溶液に iodine (1.5 mg, 0.0118 mmol) を加えた。100°C で 3 時間攪拌した後、亜硫酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加えた。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン : 酢酸エチル = 6:1, v/v) で分離精製し、目的の化合物 4' (1.10 g, 96 %) を黄色固体として得た。

<Analytical data>

m.p. 147.3-147.8 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (dd, 8H, *J* = 1.2, 7.2 Hz), 7.41 (tt, 4H, *J* = 1.2, 7.2 Hz), 7.35 (t, 8H, *J* = 7.2 Hz), 7.29 (s, 2H), 7.22 (d, 2H, *J* = 16.0 Hz), 6.954 (d, 2H, *J* = 16.0 Hz), 6.948 (d, 2H, *J* = 2.0 Hz), 6.85 (dd, 2H, *J* = 2.0, 8.0 Hz), 6.67 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 5.20 (d, 4H), 3.63 (s, 6H), 3.51 (s, 6H), 1.12 (s, 18H) ppm; ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 150.7, 150.1, 145.2, 135.5, 133.7, 131.6, 129.8, 129.4, 127.75, 127.67, 121.0, 120.4, 119.6, 112.8, 110.6, 95.8, 56.3, 55.6, 26.8, 19.9 ppm; IR (KBr) ν 1278 cm⁻¹; HRMS (FAB) *m/z* calcd for C₆₀H₆₆O₈Si₂ (M)⁺ 970.4296; found: 970.4304.

4 の合成

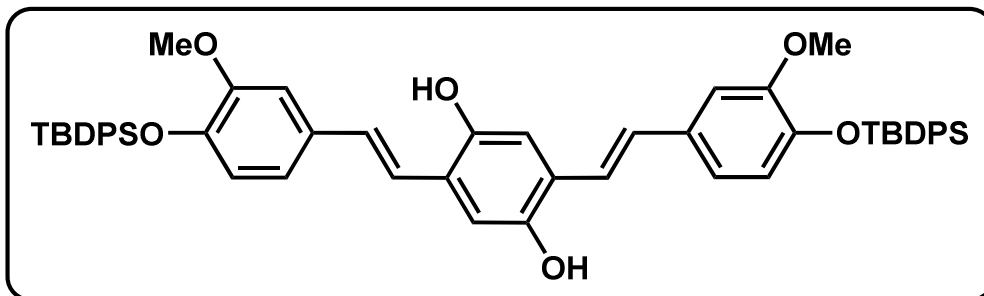


(*E,E*)-1,4-bis(4'-*tert*-butyldiphenylsilyloxy-3'-methoxystyryl)-2,5-bis(methoxymethoxy)benzene (0.150 g, 0.154 mmol) の無水 tetrahydrofuran (15 mL) 溶液を 0 °C に冷却した後、tetrabutylammonium fluoride (0.54 mL, 0.593 mmol) を滴下し、室温で 30 分攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液と酢酸エチルを加えた。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン : 酢酸エチル = 1:1, v/v) で分離精製し、目的の化合物 **4** (62.1 mg, 82 %) を黄色粉末として得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (s, 2H), 7.28 (d, 2H, $J = 16.4$ Hz), 7.08 (dd, 2H, $J = 1.7, 8.2$ Hz), 7.06 (s, 2H), 7.04 (d, 2H, $J = 16.4$ Hz), 6.91 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 5.67 (s, 2H), 5.26 (s, 4H), 3.96 (s, 6H), 3.56 (s, 6H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 150.0, 146.6, 145.5, 130.4, 129.3, 127.6, 120.7, 120.4, 114.5, 112.7, 108.6, 95.7, 56.2, 56.0 ppm; HRMS (ESI-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{O}_8$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 517.1833; found: 517.1830.

5 の合成

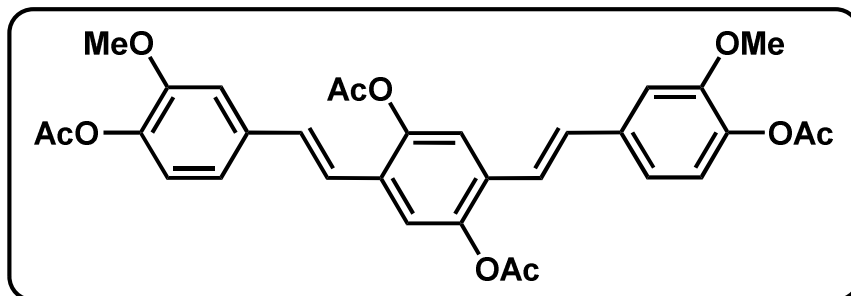


(*E,E*)-1,4-bis(4'-tert-butylphenylsilyloxy-3'-methoxystyryl)-2,5-bis(methoxymethoxy)benzene (0.105 g, 0.108 mmol) の酢酸エチル:エタノール (20 mL, 1:1, v/v) 溶液に *p*-toluenesulfonic acid Monohydrate (0.123 g, 0.649 mmol) を加えた。72 °C で 2 時間攪拌した後、水を加えた。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン : 酢酸エチル = 3:1, v/v) で分離精製し、目的の化合物 **5** (95.0 mg, 99 %) を黄色結晶として得た。

<Analytical data>

m.p. 95.1-96.0 °C (decomp.); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (dd, 8H, *J* = 1.6, 7.2 Hz), 7.40 (tt, 4H, *J* = 1.6, 7.2 Hz), 7.35 (t, 8H, *J* = 7.2 Hz), 7.07 (d, 2H, *J* = 16.0 Hz), 6.94 (d, 2H, *J* = 2.0 Hz), 6.89 (d, 2H, *J* = 16.0 Hz), 6.88 (s, 2H), 6.77 (dd, 2H, *J* = 2.0, 8.0 Hz), 6.66 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 4.72 (s, 2H), 3.62 (s, 6H), 1.11 (s, 18H) ppm; ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 150.8, 147.2, 145.3, 135.5, 133.6, 131.3, 130.0, 129.8, 127.7, 125.1, 120.38, 120.35, 120.0, 113.4, 110.1, 55.6, 26.8, 19.9 ppm; IR (KBr) ν 3419, 1282 cm⁻¹; HRMS (FAB) *m/z* calcd for C₅₆H₅₈O₆Si₂ (M)⁺ 882.3772; found: 882.3782.

6 の合成

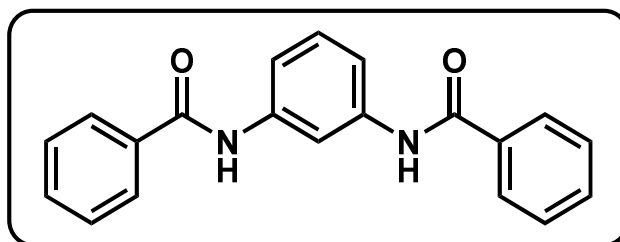


(*E,E*)-1,4-bis(4'-*tert*-butyldiphenylsilyloxy-3'-methoxystyryl)-2,5-dihydroxybenzene (0.400 g, 0.453 mmol) の無水 tetrahydrofuran (40 mL) 溶液を 0 °C に冷却した後、塩化アセチル (0.160 mL, 2.27 mmol) と tetrabutylammonium fluoride (23.6 mL, 23.6 mmol) を滴下後すぐに、塩化アセチル (1.00 mL) を滴下した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を滴下した。析出物を吸引ろ過にて濾別し酢酸エチル、水の順で洗浄し、目的の化合物 **6** (0.215 g, 83 %) を淡橙色粉末として得た。

<Analytical data>

m.p. 242.2-242.7 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (s, 2H), 7.09 (dd, 8H, *J* = 1.6, 8.0 Hz), 7.05 (d, 2H, *J* = 16.0 Hz), 7.04 (d, 2H, *J* = 1.6 Hz), 7.03 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 6.98 (d, 2H, *J* = 16.0 Hz), 3.88 (s, 6H), 2.39 (s, 6H), 2.33 (s, 6H) ppm; ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169.3, 169.2, 151.3, 146.0, 139.9, 136.2, 131.4, 130.2, 123.2, 121.6, 120.5, 119.3, 110.9, 56.0, 21.2, 20.9 ppm; IR (KBr) ν 1764, 1271, 1208, 1021 cm⁻¹; MS (FAB) *m/z* 574 (M)⁺; Anal. Calcd for C₃₂H₃₀O₁₀: C, 66.89; H, 5.26. Found: C, 66.52; H, 5.39.

7 の合成



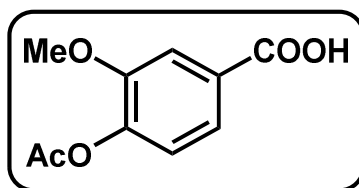
1,3-benzenediamine (0.500 g, 4.62 mmol) の無水ジクロロメタン (12 mL) 溶液に benzoyl chloride (1.1mL, 9.24 mmol) の無水ジクロロメタン (3 mL) 溶液とトリエチルアミン (1.30 mL, 9.24 mmol) を加え、室温で 10 分攪拌した後、水を加えた。得られた粗結晶をろ取り水洗後、目的のアミド体 **7** (1.41 g, 97 %) を白色固体として得た。

<Analytical data>

m.p. 243.6-243.5 °C (lit. mp 239-240 °C); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.42 (s, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.14 (d, 2H, *J* = 7.7 Hz), 7.80 (d, 4H, *J* = 7.7 Hz), 7.70 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz), 7.37 (t, 4H, *J* = 7.7 Hz), 7.12 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz) ppm.

Yamashita, Masakazu; Science and Engineering Review of Doshisha University 1979, V20(3), P147-52.

118 の合成

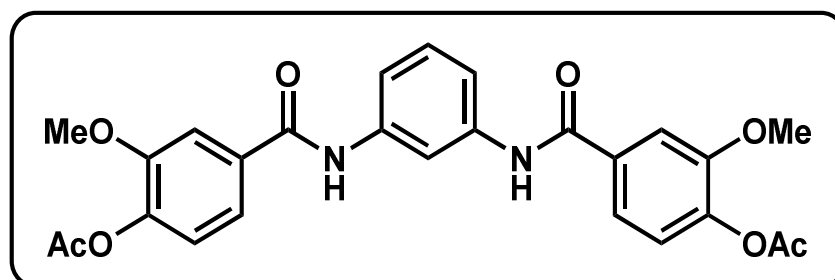


vanillic acid (1.00 g, 5.95 mmol) に acetic anhydride (1mL) と sulfuric acid (3 drops) を加え、60 °C で1時間攪拌した後、水を加えた。得られた粗結晶をろ取り水洗後、目的の 4-acetoxy-3-methoxybenzoic acid (**118**) (0.923 g, 74 %) を白色固体として得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (dd, 1H, $J = 1.9, 8.3$ Hz), 7.17 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz), 7.14 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 3.91 (s, 3H), 2.35 (s, 3H) ppm.

8'の合成

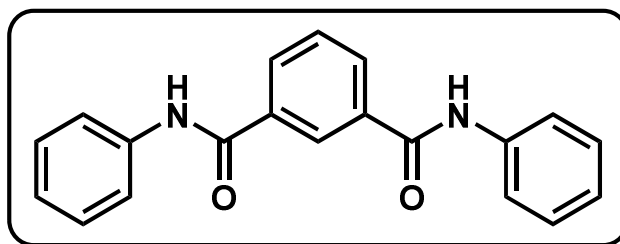


4-acetoxy-3-methoxybenzoic acid (0.420 g, 2.0 mmol) に thionyl chloride (2.0 mL) を滴下し、80 °C で 5 時間攪拌した後、溶媒を留去し、無水ジクロロメタン (10 mL) を加えた。得られた溶液に 1,3-benzenediamine (0.108 g, 1.0 mmol) の無水 *N,N*-dimethylformamide (5 mL) 溶液とトリエチルアミン (0.28 mL, 2.0 mmol) を加え、室温で 12 時間攪拌した後、水を加えた。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン：酢酸エチル=1:2, v/v) で分離精製し、目的のアミド体 **8'** (0.355 g, 72 %) を白色固体として得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.32 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 7.49 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 7.33 (t, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.25 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 3.88 (s, 6H), 2.30 (s, 6H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 168.8, 165.2, 151.1, 142.2, 139.7, 134.2, 129.1, 123.3, 120.8, 116.7, 113.5, 112.6, 56.4, 20.9 ppm; IR (KBr) ν 3231, 1771, 1601 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z calcd for $\text{C}_6\text{H}_4\text{BrNO}_2$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 515.1425; found: 515.1427.

9 の合成



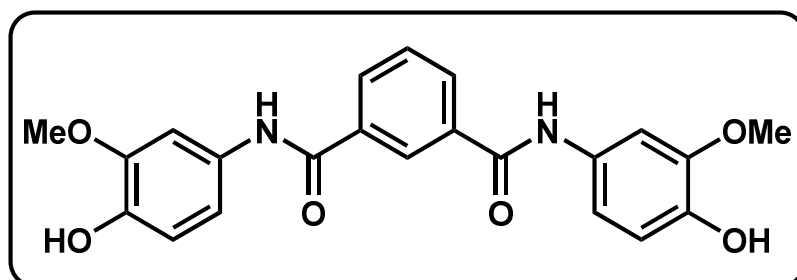
aniline (0.1 mL, 1.05 mmol) の無水ジクロロメタン (5 mL) 溶液に isophthaloyl chloride (0.102 g, 0.500 mmol) の無水ジクロロメタン (2.5 mL) 溶液とトリエチルアミン (0.15 mL, 1.05 mmol) を加え、室温で 10 分攪拌した後、水を加えた。得られた粗結晶をろ取り水洗後、目的のアミド体 **9** (0.127 g, 81 %) を白色固体として得た。

<Analytical data>

m.p. 289.0-289.8 °C (lit. mp 279-281 °C); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.42 (s, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.14 (dd, 2H, *J* = 1.6, 7.7 Hz), 7.80 (d, 4H, *J* = 7.8 Hz), 7.70 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz), 7.37 (t, 4H, *J* = 7.8 Hz), 7.12 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz) ppm.

Frederick D. Lewis, Timothy M. Long, Charlotte L. Stern, Weizhong Liu, *J. Phys. Chem. A*, **2003**, *107*, 3254-3262.

10 の合成

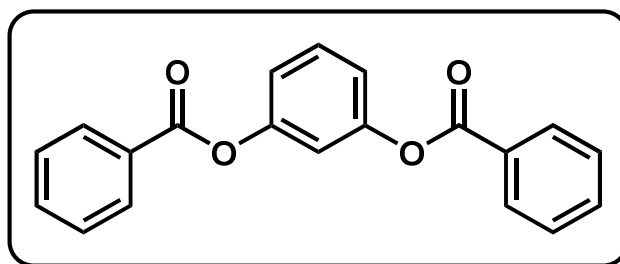


4-amino-2-methoxyphenol (0.191 g, 1.37 mmol) の無水 *N,N*-ジメチルホルムアミド (7 mL) 溶液に isophthaloyl chloride (69.4 mg, 0.342 mmol) の無水ジクロロメタン (1.7 mL) 溶液とトリエチルアミン (0.10 mL, 0.719 mmol) を加え、室温で 24 時間攪拌した後、水を加えた。得られた粗結晶をろ取り水洗後、目的のアミド体 **10** (0.127 g, 81 %) を固体として得た。

<Analytical data>

m.p. 141.2-141.9 °C; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.18 (s, 2H), 8.83 (s, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.10 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz), 7.66 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.44 (s, 2H), 7.21 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.75 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 3.77 (s, 6H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 165.1, 147.7, 143.5, 135.9, 131.7, 130.8, 129.1, 127.3, 115.7, 113.6, 106.4, 56.1 ppm; IR (KBr) ν 3256, 1625, 1515 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z calcd for $\text{C}_6\text{H}_4\text{BrNO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 409.1394; found: 409.1395.

11 の合成



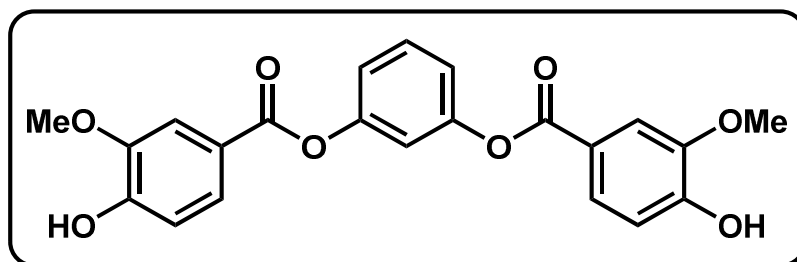
resorcinol (0.500 g, 4.54 mmol) の無水ジクロロメタン (12 mL) 溶液に benzoyl chloride (1.1 mL, 9.08 mmol) の無水ジクロロメタン (3 mL) 溶液とトリエチルアミン (1.30 mL, 9.08 mmol) を加え、室温で 4 時間攪拌した後、水を加えた。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン：酢酸エチル=4:1, v/v) で分離精製し、目的のエステル体 **11** (0.579 g, quant) を白色固体として得た。

<Analytical data>

m.p. 116.0-117.0 °C (lit. mp 117 °C); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.21 (d, 4H, *J* = 8.4 Hz), 7.65 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 7.45-7.48 (m, 5H), 7.20-7.17 (m, 3H) ppm.

CAS Registry Number : 94-01-9

12 の合成

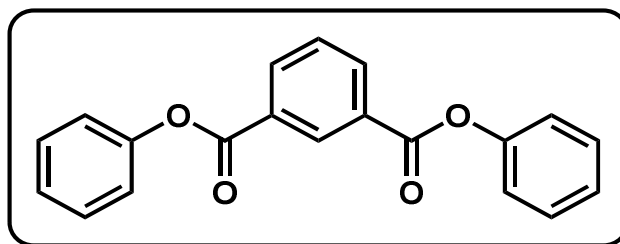


vanillic acid (0.336 g, 2.0 mmol) を無水トルエン (5 mL) にて溶解させた後、resorcinol (0.110 g, 1.0 mmol) と無水トルエン (5 mL) を加え攪拌しアルゴン置換した。その後、trifluoroacetic anhydride (0.28 mL, 2.0 mmol) を加え、室温で 12 時間攪拌した後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン:酢酸エチル=2:1, v/v) で分離精製し、目的のエステル体 **12** (0.154 g, 37 %) を白色固体として得た。

<Analytical data>

m.p. 167.4-168.3 °C; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.20 (s, 1H), 7.66 (dd, 2H, *J* = 1.9, 8.3 Hz), 7.59 (d, 2H, *J* = 1.9 Hz), 7.53 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.24 (t, 1H, *J* = 2.2 Hz), 7.21 (dd, 2H, *J* = 2.2, 8.0 Hz), 6.95 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 3.85 (s, 6H) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164.2, 152.4, 151.3, 147.6, 129.9, 124.5, 119.5, 119.3, 116.3, 115.4, 113.0, 55.7 ppm; IR (KBr) ν 3393, 1736, 1692 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C₆H₄BrNO₂ (M+Na)⁺ 433.0895; found: 433.0895.

13 の合成



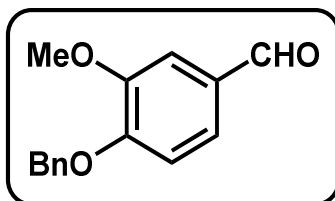
phenol (0.0998 g, 1.05 mmol) の無水ジクロロメタン (5 mL) 溶液に isophthaloyl chloride (0.102 g, 0.500 mmol) の無水ジクロロメタン (2.5 mL) 溶液とトリエチルアミン (0.15 mL, 1.05 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した後、水を加えた。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、目的のエステル体 **13** (0.159 g, quant) を白色固体として得た。

<Analytical data>

m.p. 136.2-136.9 °C (lit. mp 137 °C); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.03 (s, 1H), 8.47 (d, 2H, *J* = 7.7 Hz), 7.69 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz), 7.45 (t, 4H, *J* = 7.8 Hz), 7.30 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz), 7.15 (d, 4H, *J* = 7.8 Hz) ppm.

CAS Registry Number :744-45-6

119 の合成

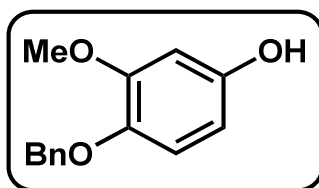


vanillin (2.00 g, 13.1 mmol) の無水 *N,N*-dimethylformamide (20 mL) 溶液に K_2CO_3 (1.81 g, 13.1 mmol) と benzyl bromide (1.56 mL, 13.1 mmol) を加え、80 °C で 16 時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液と酢酸エチルを加えた。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン : 酢酸エチル = 3:1, v/v) で分離精製し、目的の benzylvanillin (**119**) (3.09 g, 98 %) を白色固体として得た。

<Analytical data>

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.83 (s, 1H), 7.44-7.43 (m, 3H), 7.40-7.37 (m, 3H), 7.32 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 6.98 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 5.24 (s, 2H), 3.94 (s, 3H) ppm.

120 の合成

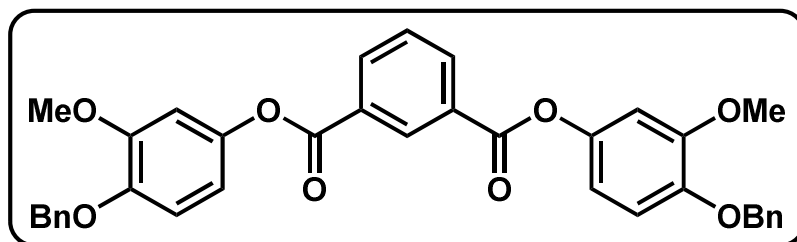


benzylvanillin (**119**) (3.00 g, 12.4 mmol) の無水 dichloromethane (120 mL) 溶液に 3-chloroperoxybenzoic acid (6.42 g, 37.2 mmol) を加え、室温で 12 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣にメタノール (53 mL) と 10%炭酸カリウム水溶液 (53 mL) を加えた。室温で 30 分攪拌後、溶媒を留去し、ジクロロメタンと 3M 塩酸を加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン:酢酸エチル=3:1, v/v) で分離精製し、目的の化合物 (**120**) (2.12 g, 74%) を橙色固体として得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 7.34 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 7.28 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 6.72 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 6.45 (d, 1H, $J = 2.8$ Hz), 6.25 (dd, 1H, $J = 2.8, 8.6$ Hz), 5.05 (s, 2H), 4.92 (br, 1H), 3.81 (s, 3H) ppm.

14'の合成

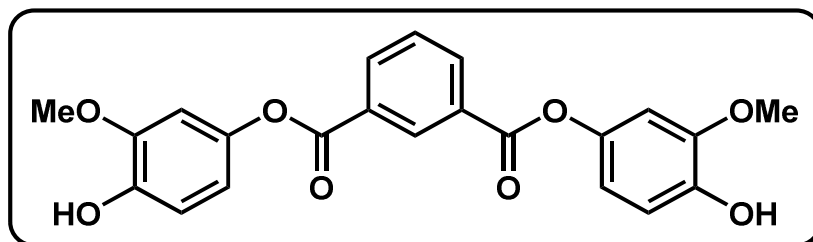


アルコール **120** (0.204 g, 1.00 mmol) の無水ジクロロメタン (5 mL) 溶液に isophthaloyl chloride (0.102 mg, 0.500 mmol) の無水ジクロロメタン (2.5 mL) 溶液とトリエチルアミン (0.14 mL, 1.00 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した後、水を加えた。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン：酢酸エチル=2:1, v/v) で分離精製し、目的のエステル体 **14'** (0.236 g, 80 %) を白色固体として得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.99 (s, 1H), 8.44 (dd, 1H, $J = 1.7, 7.5$ Hz), 7.68 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.45 (d, 4H, $J = 7.4$ Hz), 7.38 (t, 4H, $J = 7.4$ Hz), 7.32 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz), 6.92 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.81 (d, 2H, $J = 2.7$ Hz), 6.73 (dd, 2H, $J = 2.7, 8.7$ Hz), 5.17 (s, 4H), 3.90 (s, 6H) ppm;
 $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 164.5, 150.2, 146.2, 144.7, 136.9, 134.9, 131.6, 130.3, 129.1, 128.6, 127.9, 127.3, 114.2, 112.8, 106.0, 71.5, 56.1 ppm; HRMS (ESI-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{30}\text{O}_8$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 613.1833; found: 613.1834.

14 の合成

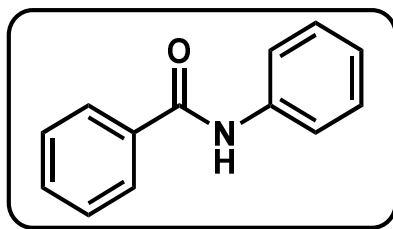


化合物 (14') (0.186 mg, 0.315 mmol) の無水テトラヒドロフラン (THF) (5 mL) 溶液に Palladium 10% on Carbon (2 mg) を加え、アルゴン置換した後、水素置換した。室温で 24 時間攪拌後、セライトろ過し、溶媒を留去し、目的のエステル体 **14** (0.129 g, quant.) を淡黄色固体として得た。

<Analytical data>

m.p. 150.3-150.9 °C; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.99 (t, 1H, *J* = 1.7 Hz), 8.45 (dd, 2H, *J* = 1.7, 7.7 Hz), 7.68 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz), 6.96 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 6.78 (d, 2H, *J* = 2.5 Hz), 6.75 (d, 2H, *J* = 2.5, 8.6 Hz), 5.55 (s, 2H), 3.90 (s, 6H) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 164.7, 146.7, 143.6, 143.6, 134.9, 131.7, 130.3, 129.1, 114.4, 113.8, 105.1, 56.1 ppm; IR (KBr) ν 3411, 1731, 1511 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C₆H₄BrNO₂ (M+Na)⁺ 433.0894; found: 433.0897.

15 の合成



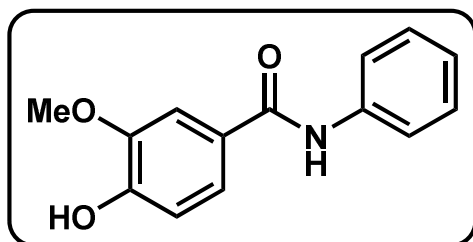
anilline (0.18 mL, 2.0 mmol) の無水 THF (16 mL) 溶液を 0 °C に冷却した後、benzoyl chloride (0.24 mL, 2.1 mmol) の無水 THF (16 mL) 溶液とトリエチルアミン (0.29 mL, 2.1 mmol) を加え、室温で 15 分攪拌した後、水と酢酸エチルを加えた。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、目的のアミド体 **15** (0.345 g, 88 %) を白色固体として得た。

<Analytical data>

m.p. 164.0-164.7 °C (lit. mp 164-165 °C); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (s, 1H), 7.84 (d, 2H, *J* = 7.4 Hz), 7.64 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.52 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz), 7.45 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz), 7.35 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 7.14 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz) ppm.

Liu, Li-Feng; Liu, Hua; Pi, Hong-Jun; Yang, Shuo; Yao, Min; Du, Wenting; Deng, Wei-Pin:
Synth. Commun., **2011**, *41*, 553-560.

16 の合成



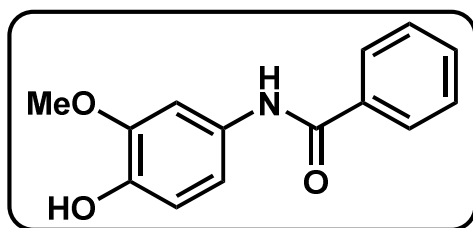
vanillic acid (0.200 g, 1.19 mmol) の無水ジクロロメタン (10 mL) 溶液を 0 °C に冷却した後、oxalyl chloride (0.11 mL, 1.31 mmol) と *N,N*-ジメチルホルムアミド (5 drops) を滴下した。室温で 1.5 時間攪拌した後、溶媒を留去し、無水テトラヒドロフラン (THF) (10 mL) を加えた。得られた溶液に aniline (0.10 mL, 1.07 mmol) の無水 THF (5 mL) 溶液とトリエチルアミン (0.17 mL, 1.19 mmol) を加え、室温で 12 時間攪拌した後、水と酢酸エチルを加えた。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン : 酢酸エチル = 1:1, v/v) で分離精製し、目的のアミド体 **16** (0.208 g, 80 %) を白色固体として得た。

<Analytical data>

m.p. 139.1-139.8 °C (lit. mp 142-143 °C); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (s, 1H), 7.63 (d, 2H, *J* = 7.4 Hz), 7.52 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 7.37 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz), 7.33 (dd, 1H, *J* = 1.8, 8.0 Hz), 7.14 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz), 6.96 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz), 6.02 (br, 1H), 3.96 (s, 3H) ppm.

Sirilak Wangngae, Chuthamat Duangkamol, Mookda Pattarawarapana, Wong Phakhodee: *RSC Advances*, **2015**, 5, 33, 25789-25793.

17 の合成



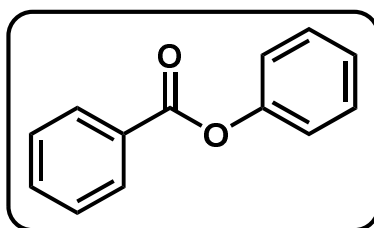
4-amino-2-methoxyphenol (0.239 g, 1.72 mmol) の無水 *N,N*-ジメチルホルムアミド (8.6 mL) 溶液に benzoyl chloride (0.1 mL, 0.861 mmol) の無水ジクロロメタン (4.3 mL) 溶液とトリエチルアミン (0.18 mL, 1.29 mmol) を加え、室温で 24 時間攪拌した後、水を加えた。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン : 酢酸エチル = 1:1, v/v) で分離精製し、目的のアミド体 **17** (54.7 mg, 26 %) を白色固体として得た。

<Analytical data>

m.p. 166.2-166.8 °C; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, 2H, *J* = 7.4 Hz), 7.77 (s, 1H), 7.63 (d, 1H, *J* = 1.6 Hz), 7.55 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz), 7.49 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz), 6.88 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 6.80 (dd, 1H, *J* = 2.3, 8.4 Hz), 5.54 (s, 1H), 3.92 (s, 3H) ppm.

CAS Registry Number : 135691-16-6

18 の合成



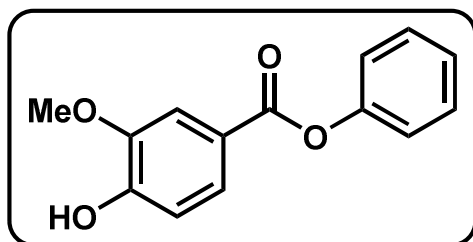
phenol (0.188 g, 2.0 mmol) の無水 THF (16 mL) 溶液を 0 °C に冷却した後、benzoyl chloride (0.24 mL, 2.1 mmol) の無水 THF (16 mL) 溶液とトリエチルアミン (0.29 mL, 2.1 mmol) を加え、室温で 15 分攪拌した後、水と酢酸エチルを加えた。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン : 酢酸エチル = 6:1, v/v) で分離精製し、目的のエステル体 **18** (0.377 g, 95 %) を白色固体として得た。

<Analytical data>

m.p. 68.5-69.4 °C (lit. mp 69-70 °C); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz), 7.63 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.51 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 7.43 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 7.27 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.22 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz) ppm.

R. Sudarshan Reddy, João N. Rosa, Luís F. Veiros, Stephen Caddick, Pedro M. P. Gois : *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 3126.

19 の合成



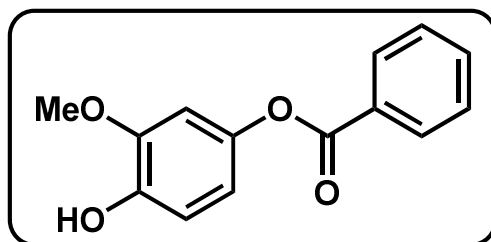
vanillic acid (0.336 g, 2.0 mmol) を無水トルエン (5 mL) にて溶解させた後、phenol (0.226 g, 2.4 mmol) と無水トルエン (5 mL) を加え攪拌しアルゴン置換した。その後、trifluoroacetic anhydride (0.34 mL, 2.4 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン：酢酸エチル=2:1, v/v) で分離精製し、目的のエステル体 **19** (0.377 g, 77 %) を白色固体として得た。

<Analytical data>

m.p. 93.8-94.7 °C (lit. mp 93-94 °C); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) · 7.83 (dd, 1H, *J* = 1.8, 8.5 Hz), 7.68 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 7.43 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz), 7.26 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz), 7.20 (d, 2H, *J* = 7.7 Hz), 7.01 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 6.15 (s, 1H), 3.97 (s, 3H) ppm.

Irwin A. Pearl, John F. McCoy : *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 3071-3072.

20 の合成



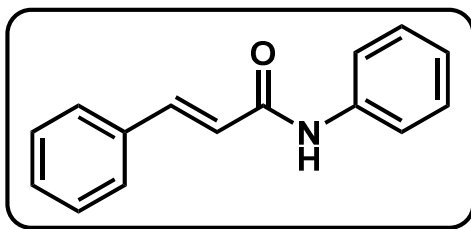
methoxyhydroquinone (0.241 g, 1.72 mmol) の無水ジクロロメタン (8.6 mL) 溶液に benzoyl chloride (0.1 mL, 0.861 mmol) の無水ジクロロメタン (4.3 mL) 溶液とトリエチルアミン (0.18 mL, 1.29 mmol) を加え、室温で 20 分攪拌した後、水を加えた。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン：酢酸エチル=3:1, v/v) で分離精製し、目的のエステル体 **20** (0.169 g, 80 %) を白色固体として得た。

<Analytical data>

m.p. 110.5-111.3 °C; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz), 7.64 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.51 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 6.94 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 6.76 (d, 1H, *J* = 2.7 Hz), 6.72 (dd, 1H, *J* = 2.7, 8.5 Hz), 5.53 (s, 1H), 3.89 (s, 3H) ppm.

CAS Registry Number : 74936-01-9

21 の合成

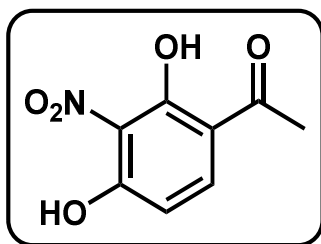


trans-cinnamic acid (0.444 g, 3.00 mmol) の無水 toluene (30 mL) 溶液に thionyl chloride (0.32 mL, 4.50 mmol) を加え、40 °C で 12 時間攪拌した後、溶媒を除去し無水 toluene (30 mL) 溶液を加えた。別のナスフラスコに aniline (0.090 mL, 1.00 mmol) に無水 acetonitrile (50 mL) と triethylamine (0.21 mL, 1.50 mmol) を加えた。そこに先の粗生成物のトルエン溶液を加えた。室温で 12 時間攪拌した後、水を加えた。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン：酢酸エチル=3:1, v/v）で分離精製し、目的の化合物 **21** (0.299 g, quant.) を白色固体として得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz), 7.62-7.54 (m, 4H), 7.42-7.34 (m, 6H), 7.14 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 6.55 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz) ppm.

122 の合成

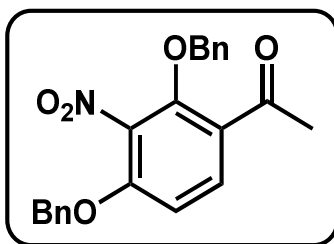


2-nitroresorcinol (1.20 g, 7.74 mmol) に Aluminium chloride (2.27 g, 17.0 mmol) の nitrobenzene (8 mL) 溶液と Acetic Anhydride (0.76 mL, 8.05 mmol) を加えた。100 °C で 5 時間攪拌した後、室温まで冷却し、2M 塩酸と TBME を加えた。有機層を 2M 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、得られた水層に 2M 塩酸を加え pH=1 に調整して一晩放置した。その後、吸引ろ過し得られた残渣を水で洗浄、減圧乾燥させて acetophenone**122**(1.45 g, 95 %) を黄色固体として得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 11.38 (s, 1H), 7.90 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz), 6.64 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz), 2.63 (s, 3H) ppm.

123 の合成

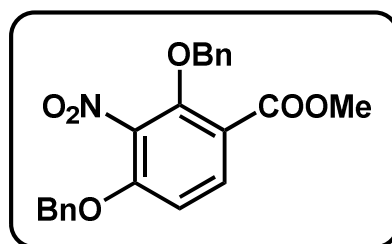


acetophenone (1.20 g, 6.09 mmol) の無水 DMF (40 mL) 溶液に Anhydrous K_2CO_3 (5.03 g, 36.5 mmol) と Benzyl Bromide (2.16 mL, 18.3 mmol)、Tetrabutylammonium Iodide (0.448 mg, 1.22 mmol) を加えた。50 °C で 3 時間攪拌した後、室温まで冷却し氷水と酢酸エチルを加えた。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン：酢酸エチル=4:1, v/v) で分離精製し、目的の bisbenzylacetophenone **123** (2.25 g, 99 %) を淡黄色個体として得た。

<Analytical data>

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 7.40-7.35 (m, 10H), 6.89 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 5.25 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 2.55 (s, 3H) ppm.

124 の合成

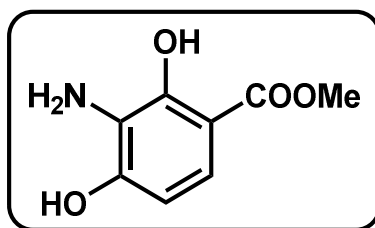


bisbenzylacetophenone (2.50 g, 6.62 mmol) の無水 MeOH (220 mL) 溶液を 5 °C に冷却した後、25% Sodium Methoxide Methanol Solution (8.84 mL) と *tert*-Butyl Hypochlorite (8.84 mL) を加えた。室温で 30 分攪拌した後、アセトンを加え、溶媒を留去した。得られた残渣に 1M 塩酸と酢酸エチルを加え、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン:酢酸エチル=3:1, v/v) で分離精製し、目的の methyl benzoate**124** (2.30 g, 89%) を淡黄色個体として得た。

<Analytical data>

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 7.45-7.33 (m, 10H), 6.87 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 5.24 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.87 (s, 3H) ppm.

アミン (125) の合成

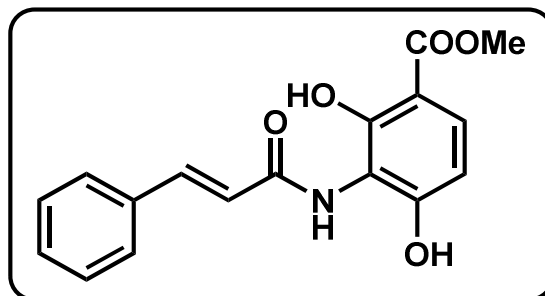


bisbenzylacetophenone (1.30 g, 3.30 mmol) の MeOH (300 mL) 溶液に Palladium 10% on Carbon (0.600 g) を加え、アルゴン置換した後、水素置換した。室温で 24 時間攪拌後、セライトろ過し、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン：酢酸エチル=1:1, v/v) で分離精製し、目的のアミン **125** (0.603 g, quant.) を黄色固体として得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.03 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 6.38 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 3.84 (s, 3H) ppm.

22 の合成

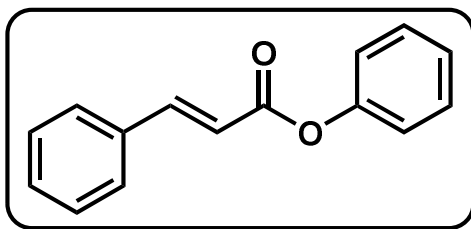


trans-cinnamic acid (0.444 g, 3.00 mmol) の無水 toluene (30 mL) 溶液に thionyl chloride (0.32 mL, 4.50 mmol) を加え、40 °C で 12 時間攪拌した後、溶媒を除去し無水 toluene (30 mL) 溶液を加えた。別のナスフラスコに 3-amino-2,4-dihydroxy-benzoic acid methyl ester (**125**) (0.183 g, 1.00 mmol) に無水 acetonitrile (50 mL) と triethylamine (0.21 mL, 1.50 mmol) を加えた。そこに先の粗生成物のトルエン溶液を加えた。室温 24 時間攪拌した後、水を加えた。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン : 酢酸エチル=4:1, v/v) で分離精製し、目的の化合物 **22** (0.161 g, 52%) を淡黄色固体として得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 11.78 (s, 1H), 11.72 (s, 1H), 8.08 (br, 1H), 7.82 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz), 7.60-7.58 (m, 3H), 7.43-7.41 (m, 3H), 6.68 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz), 6.56 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 3.94 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 170.8, 165.6, 155.1, 153.8, 144.7, 134.0, 130.6, 129.0, 128.3, 127.6, 118.4, 114.4, 111.4, 103.9, 52.3 ppm; HRMS (ESI-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 336.0842; found: 336.0827.

23 の合成

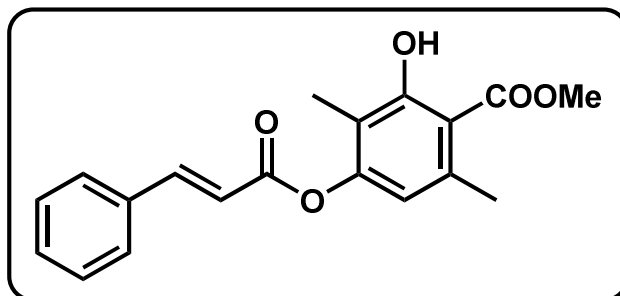


trans-cinnamic acid (0.296 g, 2.00 mmol) の無水 toluene (20 mL) 溶液に thionyl chloride (0.25 mL, 3.50 mmol) を加え、40 °C で 12 時間攪拌した後、溶媒を除去し無水 toluene (20 mL) 溶液を加えた。別のナスフラスコに phenol (0.188 g, 2.00 mmol) に無水 acetonitrile (100 mL) と triethylamine (0.42 mL, 3.00 mmol) を加えた。そこに先の粗生成物のトルエン溶液を加えた。室温で 1 時間攪拌した後、水を加えた。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン：酢酸エチル=4:1, v/v) で分離精製し、目的の化合物 **23** (0.423 g, 94 %) を無色固体として得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 7.60-7.59 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 5H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.18 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 6.64 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz) ppm.

24 の合成

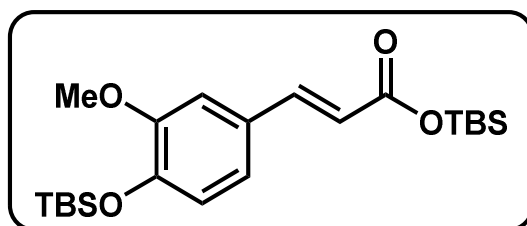


trans-cinnamic acid (0.444 g, 3.00 mmol) の無水 toluene (30 mL) 溶液に thionyl chloride (0.32 mL, 4.50 mmol) を加え、40 °C で 12 時間攪拌した後、溶媒を除去し無水 toluene (30 mL) 溶液を加えた。別のナスフラスコに methyl atrarate (0.296 g, 1.00 mmol) に無水 acetonitrile (50 mL) と triethylamine (0.21 mL, 1.50 mmol) を加えた。そこに先の粗生成物のトルエン溶液を加えた。室温で 23 時間攪拌した後、水を加えた。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン:酢酸エチル=4:1, v/v) で分離精製し、目的の化合物 **24** (0.178 g, 55 %) を無色固体として得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 11.90 (s, 1H), 7.89 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 7.61-7.59 (m, 2H), 7.44-7.43 (m, 3H), 6.65 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 6.53 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.08 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 172.4, 164.6, 162.7, 153.1, 147.1, 139.4, 134.0, 130.8, 129.0, 128.3, 116.8, 116.6, 116.4, 109.6, 52.1, 24.0, 9.0 ppm.

127 の合成

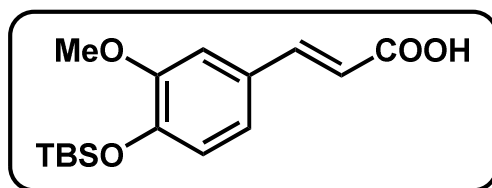


trans-ferulic acid (1.00 g, 4.80 mmol) の無水ジクロロメタン (7 mL) 溶液に diisopropylethylamine (2.45 mL, 14.4 mmol) と *tert*-butyldimethylchlorosilane (1.81 g, 12.0 mmol) を加えた。室温で 19 時間攪拌した後、水を加えた。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン:酢酸エチル=9:1, v/v) で分離精製し、目的の化合物 **127** (1.51 g, 74 %) を淡黄色オイルとして得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz), 7.26-7.00 (m, 2H), 6.84 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 6.27 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz), 3.84 (s, 3H), 0.99 (s, 18H), 0.33 (s, 6H), 0.17 (s, 6H) ppm.

128 の合成

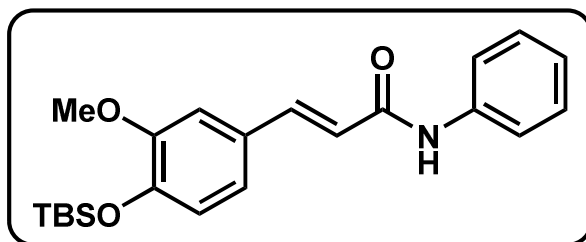


trans-ferulic-TBS ester (1.40 g, 3.31 mmol) に THF : H₂O (16 mL, 5:1, v/v) と potassium carbonate (1.14 g, 8.28 mmol) を加えた。室温で1時間攪拌した後、溶媒を除去し酢酸エチルと1Mの塩酸を加えた。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、目的の (*2E*)-3-[4-[[[1,1-dimethylethyl]dimethylsilyl]oxy]-3-methoxyphenyl]-2-propenoic acid (**128**) (0.967 g, 95%) を無色固体として得た。

<Analytical data>

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (d, 1H, *J* = 15.8 Hz), 7.06-7.05 (m, 2H), 6.86 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 6.31 (d, 1H, *J* = 15.8 Hz), 3.85 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.18 (s, 6H) ppm.

31 の合成

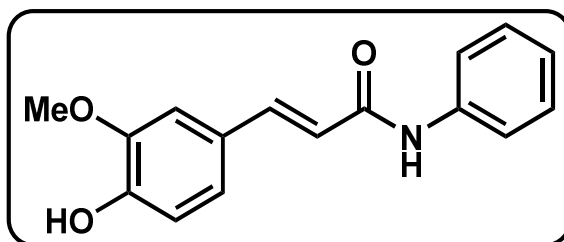


(*2E*)-3-[4-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-3-methoxyphenyl]-2-propenoic acid (**128**) (0.617 g, 2.00 mmol) の無水 toluene (20 mL) 溶液に thionyl chloride (0.25 mL, 3.50 mmol) を加え、40 °C で 12 時間攪拌した後、溶媒を除去し無水 toluene (20 mL) 溶液を加えた。別のナスフラスコに aniline (0.091 mL, 1.00 mmol) に無水 acetonitrile (50 mL) と triethylamine (0.21 mL, 1.50 mmol) を加えた。そこに先の粗生成物のトルエン溶液を加えた。室温で 45 分攪拌した後、水を加えた。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン : 酢酸エチル = 3:1, v/v) で分離精製し、目的の化合物 **31** (0.382 g, 99 %) を無色固体として得た。

<Analytical data>

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, 1H, *J* = 15.5 Hz), 7.62 (d, 2H, *J* = 7.4 Hz), 7.36-7.33 (m, 3H), 7.12 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz), 7.04 (dd, 1H, *J* = 1.8, 8.1 Hz), 7.02 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 6.84 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 6.42 (d, 1H, *J* = 15.5 Hz), 3.84 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.17 (s, 6H) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 164.4, 151.1, 147.2, 142.5, 138.2, 129.1, 128.5, 124.3, 121.7, 121.1, 120.0, 118.7, 111.2, 55.4, 25.7, 18.5, -4.59 ppm; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C₂₂H₂₉NO₃Si (M+H)⁺ 384.1989; found: 384.1989.

25 の合成

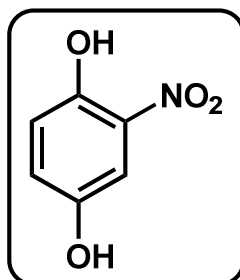


無水 THF (78 mL) で希釈した化合物 **31** (0.300 g, 0.782 mmol) を加え、氷浴にて 0 °C に冷却し、TBAF (0.78 mL, 0.782 mmol) を滴下して加えた。室温で 10 分攪拌した後、飽和塩化アンモニウムを加えた。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン : 酢酸エチル = 1:1, v/v) で分離精製し、目的の化合物 **25** (0.148 g, 70 %) を淡黄色固体として得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz), 7.63 (d, 2H, $J = 6.9$ Hz), 7.53 (br, 1H), 7.34 (t, 2H, $J = 7.7$ Hz), 7.12 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.07 (dd, 1H, $J = 1.8, 8.3$ Hz), 6.98 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 6.90 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 6.43 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz), 5.89 (s, 1H), 3.89 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 164.7, 147.6, 146.7, 142.4, 138.2, 129.0, 127.1, 124.3, 122.2, 120.0, 118.4, 114.8, 109.9, 55.8 ppm; HRMS (ESI-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 270.1125; found: 270.1119.

130 の合成

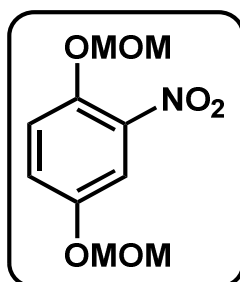


2,5-dimethoxynitrobenzene (3.00 g, 16.4 mmol) に 48% hydrobromic acid (20 mL) を加えた。120 °C で 30 時間加熱還流した後、室温まで冷却し、氷水と酢酸エチルを加えた。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン：酢酸エチル = 2:1, v/v）で分離精製し、目的の 2-nitrohydroquinone (**130**) (1.73 g, 68 %) を橙色固体として得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 10.24 (s, 1H), 7.54 (d, 1H, $J = 2.9$ Hz), 7.17 (dd, 1H, $J = 2.9, 9.1$ Hz), 7.08 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz), 4.93 (s, 1H) ppm.

131 の合成

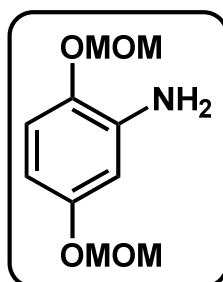


2-nitrohydroquinone (**130**) (0.500 g, 3.22 mmol) の無水 THF (13 mL) 溶液を 0 °C に冷却した後、Sodium Hydride (60%, dispersion in Paraffin Liquid) (0.516 g, 12.9 mmol) と chloromethylmethyl ether (0.98 mL, 12.9 mmol) を加えた。室温で 1 時間攪拌した後、水と酢酸エチルを加えた。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン:酢酸エチル=3:1, v/v) で分離精製し、目的の 2,5-bis(methoxymethoxy)nitrobenzene (**131**) (0.690 g, 88 %) を橙色オイルとして得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (d, 1H, $J = 2.9$ Hz), 7.25 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz), 7.20 (dd, 1H, $J = 2.9, 9.2$ Hz), 5.22 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.48 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 151.5, 145.2, 141.1, 122.3, 119.2, 112.8, 96.2, 95.0, 56.6, 56.2 ppm.

132 の合成

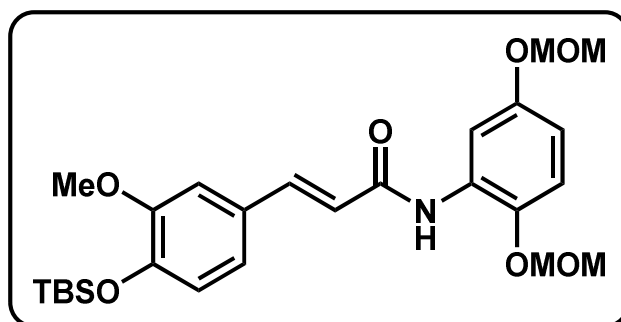


2,5-bis(methoxymethoxy)nitrobenzene (**131**) (0.641 g, 2.63 mmol) のメタノール (25 mL) 溶液に Palladium 10% on Carbon (35 mg) を加え、アルゴン置換した後、水素置換した。室温で 21 時間攪拌後、セライトろ過し、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン:酢酸エチル=2:1, v/v) で分離精製し、目的の 2,5-bis(methoxymethoxy)aniline (**132**) (0.556 g, 99 %) を淡橙色オイルとして得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.92 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 6.47 (d, 1H, $J = 2.9$ Hz), 6.36 (dd, 1H, $J = 2.9, 8.5$ Hz), 5.12 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 3.84 (br, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.46 (s, 3H) ppm.

32 の合成

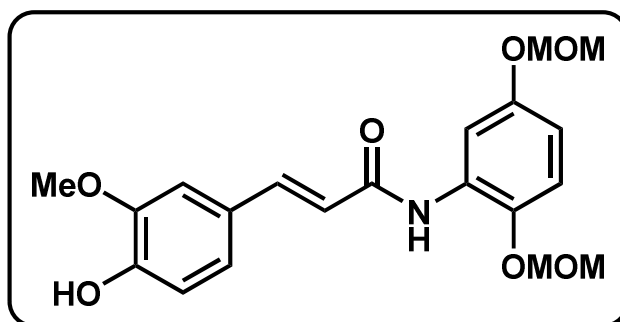


(*2E*)-3-[4-[[[1,1-dimethylethyl]dimethylsilyl]oxy]-3-methoxyphenyl]-2-propenoic acid (**128**) (0.617 g, 2.00 mmol) の無水 toluene (20 mL) 溶液に thionyl chloride (0.25 mL, 3.50 mmol) を加え、40 °C で 12 時間攪拌した後、溶媒を除去し無水 toluene (20 mL) 溶液を加えた。別のナスフラスコに 2,5-bis(methoxymethoxy)aniline (0.213 g, 1.00 mmol) に無水 acetonitrile (50 mL) と triethylamine (0.21 mL, 1.50 mmol) を加えた。そこに先の粗生成物のトルエン溶液を加えた。室温で 20 分攪拌した後、水を加えた。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン : 酢酸エチル = 3:1, v/v) で分離精製し、目的の化合物 **32** (0.493 g, 98 %) を無色固体として得た。

<Analytical data>

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (br, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.68 (d, 1H, *J* = 15.5 Hz), 7.08-7.05 (m, 3H), 6.85 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 6.71 (dd, 1H, *J* = 2.9, 8.7 Hz), 6.43 (d, 1H, *J* = 15.5 Hz), 5.21 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.18 (s, 6H) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 164.0, 152.3, 147.7, 146.7, 142.4, 141.0, 129.4, 127.2, 122.5, 118.5, 115.0, 114.7, 111.3, 109.7, 109.2, 96.1, 95.1, 56.4, 56.02, 55.96 ppm; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C₂₆H₃₇NO₇Si (M+H)⁺ 504.2412; found: 504.2415.

26 の合成

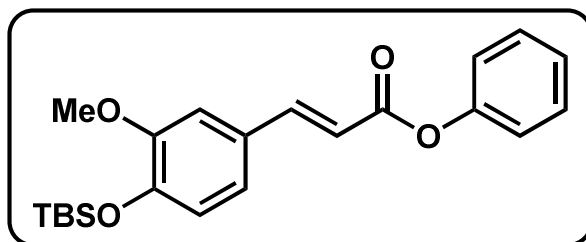


無水 THF (60 mL) で希釈した化合物 **32** (0.300 g, 0.596 mmol) を加え、氷浴にて 0 °C に冷却し、TBAF (0.60 mL, 0.596 mmol) を滴下して加えた。室温で 5 分撹拌した後、飽和塩化アンモニウムを加えた。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン : 酢酸エチル = 2:3, v/v) で分離精製し、目的の化合物 **26** (0.238 g, quant.) を黄色固体として得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (br, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.68 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz), 7.13 (d, 1H, $J = 1.7, 8.3$ Hz), 7.06 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.05 (d, 1H, $J = 1.7$ Hz), 6.93 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 6.72 (dd, 1H, $J = 3.0, 8.8$ Hz), 6.43 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz), 5.91 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.50 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 164.0, 152.3, 147.7, 146.7, 142.4, 141.0, 129.4, 127.2, 122.5, 118.5, 115.0, 114.7, 111.3, 109.7, 109.2, 96.1, 95.1, 56.4, 56.02, 55.96 ppm; HRMS (ESI-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_7$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 390.1547; found: 390.1547.

33 の合成

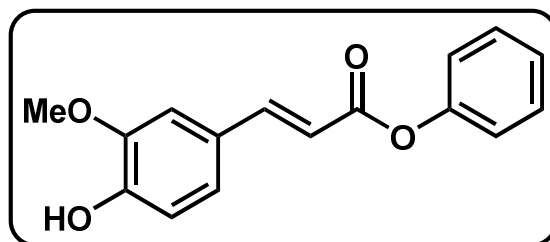


(*2E*)-3-[4-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-3-methoxyphenyl]-2-propenoic acid (**128**) (0.617 g, 2.00 mmol) の無水 toluene (20 mL) 溶液に thionyl chloride (0.25 mL, 3.50 mmol) を加え、40 °C で 12 時間攪拌した後、溶媒を除去し無水 toluene (20 mL) 溶液を加えた。別のナスフラスコに phenol (94.1 mg, 1.00 mmol) に無水 acetonitrile (50 mL) と triethylamine (0.21 mL, 1.50 mmol) を加えた。そこに先の粗生成物のトルエン溶液を加えた。室温で 20 分攪拌した後、水を加えた。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン : ジクロロメタン = 1:1, v/v) で分離精製し、目的の化合物 **33** (0.424 g, quant.) を黄色オイルとして得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 7.41 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.17 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.10-7.08 (m, 2H), 6.87 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 6.49 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 3.86 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.19 (s, 6H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 165.7, 151.3, 150.9, 148.0, 146.7, 129.4, 128.1, 125.7, 122.6, 121.7, 121.2, 114.9, 111.0, 55.5, 25.7, 18.5, -4.58 ppm; HRMS (ESI-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 385.1830; found: 385.1827.

27 の合成

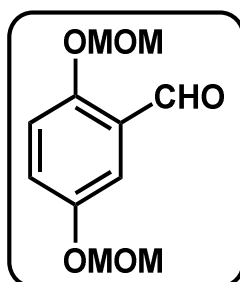


無水 THF (65 mL) で希釈した化合物 **33** (0.250 g, 0.650 mmol) を加え、氷浴にて 0 °C に冷却し、TBAF (0.65 mL, 0.650 mmol) を滴下して加えた。室温で 10 分攪拌した後、飽和塩化アンモニウムを加えた。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン : 酢酸エチル = 2:1, v/v) で分離精製し、目的の化合物 **27** (0.164 g, 93 %) を無色固体として得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (d, 1H, $J = 15.8$ Hz), 7.41 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.17 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.14 (dd, 1H, $J = 1.8, 8.2$ Hz), 7.09 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 6.95 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 6.48 (d, 1H, $J = 15.8$ Hz), 5.91 (s, 1H), 3.95 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 165.7, 150.9, 148.4, 146.8, 146.7, 129.4, 126.8, 125.7, 123.5, 121.7, 114.8, 114.6, 109.5, 56.0 ppm.

136 の合成

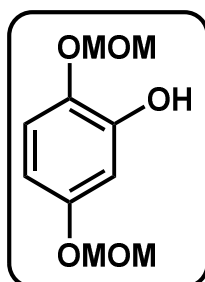


2,5-dihydroxybenzaldehyde (0.200 g, 1.45 mmol) と potassium carbonate (2.00 g, 14.5 mmol) の無水 acetone (30 mL) 溶液を 0 °C に冷却し、chloromethylmethyl ether (0.33 mL, 4.35 mmol) を加えた。室温で 24 時間攪拌した後、水と酢酸エチルを加えた。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン：酢酸エチル = 3:1, v/v）で分離精製し、目的の 2,5-bis(methoxymethoxy)benzaldehyde (**136**) (0.304 g, 93 %) を淡黄色オイルとして得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 10.46 (s, 1H), 7.49 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz), 7.23 (dd, 1H, $J = 3.5, 9.0$ Hz), 7.17 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 5.25 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.47 (s, 3H) ppm.

137 の合成

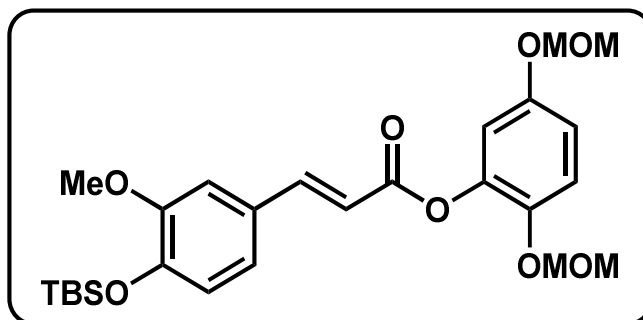


2,5-bis(methoxymethoxy)benzaldehyde (**136**) (0.500 g, 2.21 mmol) の無水ジクロロメタン (7 mL) 溶液に *m*-chloroperoxybenzoic acid (0.693 g, 3.09 mmol) を加えた。室温で 24 時間攪拌した後、反応液をセライトろ過した。濾液を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、MeOH (2.2 mL) と potassium hydroxide (53.9 mg, 0.961 mmol) を加えた。室温で 1 時間攪拌した後、0 °C に冷却し 2M 塩酸と酢酸エチルを加えた。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、目的の 2,5-bis(methoxymethoxy)phenol (**137**) (95.2 mg, quant.) を橙色オイルとして得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.98 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 6.69 (d, 1H, $J = 2.9$ Hz), 6.50 (dd, 1H, $J = 2.9, 8.7$ Hz), 6.11 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.47 (s, 3H) ppm;
 $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 153.4, 147.4, 139.9, 117.1, 107.6, 104.6, 97.0, 94.9, 56.4, 55.9 ppm.

34 の合成

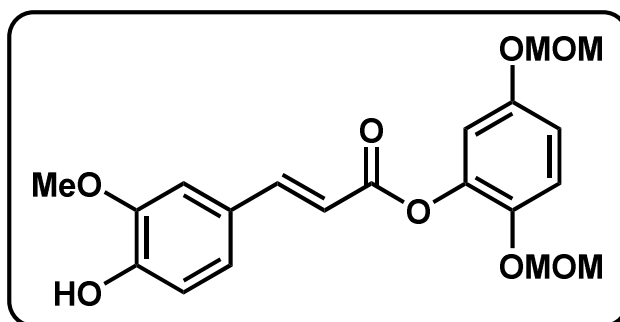


(2*E*)-3-[4-[[[1,1-dimethylethyl]dimethylsilyl]oxy]-3-methoxyphenyl]-2-propenoic acid (**128**) (0.432 g, 1.40 mmol) の無水 toluene (14 mL) 溶液に thionyl chloride (0.18 mL, 2.45 mmol) を加え、40 °C で 12 時間攪拌した後、溶媒を除去し無水 toluene (14 mL) 溶液を加えた。別のナスフラスコに 2,5-bis(methoxymethoxy)phenol (0.150 g, 0.700 mmol) に無水 acetonitrile (35 mL) と triethylamine (0.15 mL, 1.05 mmol) を加えた。そこに先の粗生成物のトルエン溶液を加えた。室温で 15 分攪拌した後、水を加えた。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン：酢酸エチル=4:1, v/v) で分離精製し、目的の化合物 **34** (0.351g, 99 %) を淡黄色粘稠性オイルとして得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (d, 1H, $J = 15.8$ Hz), 7.15 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.09-7.08 (m, 2H), 6.90-6.86 (m, 3H), 6.51 (d, 1H, $J = 15.8$ Hz), 5.12 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.19 (s, 6H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 164.0, 152.3, 151.1, 147.2, 142.4, 141.0, 129.5, 128.5, 121.9, 121.1, 118.8, 115.0, 111.3, 111.1, 109.2, 96.1, 95.1, 56.4, 56.0, 55.5, 25.7, 18.5, -4.62 ppm; HRMS (ESI-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_8\text{Si}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 527.2072; found: 527.2073.

28 の合成

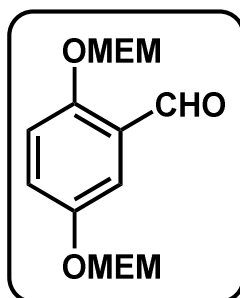


無水 THF (40 mL) で希釈した化合物 **34** (0.200 g, 0.396 mmol) を加え、氷浴にて 0 °C に冷却し、TBAF (0.40 mL, 0.396 mmol) を滴下して加えた。室温で 10 分攪拌した後、飽和塩化アンモニウムを加えた。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン：酢酸エチル＝2:1, v/v）で分離精製し、目的の化合物 **28** (0.154 g, 99 %) を淡黄色粘稠性オイルとして得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 7.16-7.12 (m, 2H), 7.09 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz), 6.95 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 6.90-6.87 (m, 2H), 6.50 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 5.96 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.47 (s, 3H) ppm; HRMS (ESI-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_8$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 413.1207; found: 413.1197.

138 の合成

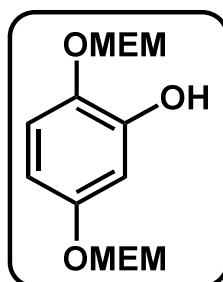


2,5-dihydroxybenzaldehyde (0.500 g, 3.62 mmol) の無水 THF (15 mL) 溶液を 0 °C に冷却した後、Sodium Hydride (60%, dispersion in Paraffin Liquid) (0.580 g, 14.5 mmol) と 2-methoxyethoxymethyl chloride (1.72 mL, 14.5 mmol) を加えた。室温で 24 時間攪拌した後、水と酢酸エチルを加えた。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン : 酢酸エチル = 2:1, v/v) で分離精製し、目的の 2,5-bis([(2-methoxyethoxy)methoxy]benzaldehyde (**138**) (0.927 g, 81 %) を黄色オイルとして得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 10.44 (s, 1H), 7.49 (d, 1H, $J = 2.7$ Hz), 7.25-7.21 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 3.86 (t, 2H, $J = 4.4$ Hz), 3.82 (t, 2H, $J = 4.6$ Hz), 3.58-3.55 (m, 4H), 3.38 (s, 6H) ppm.

139 の合成

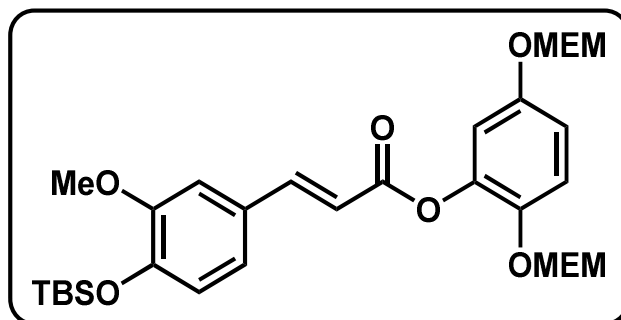


2,5-bis([(2-methoxyethoxy)methoxy]benzaldehyde (**138**) (0.800 g, 2.55 mmol) の無水ジクロロメタン (8.5 mL) 溶液に *m*-chloroperoxybenzoic acid (0.801 g, 3.57 mmol) を加えた。室温で 24 時間攪拌した後、反応液をセライトろ過した。濾液を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、MeOH (13 mL) と potassium hydroxide (0.143 mg, 2.55 mmol) を加えた。室温で 10 分攪拌した後、0 °C に冷却し 2M 塩酸と酢酸エチルを加えた。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、目的の 2,5-bis([(2-methoxyethoxy)methoxy]phenol (**139**) (0.729 mg, 95 %) を橙色オイルとして得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.95 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 6.69 (s, 1H), 6.68 (d, 1H, $J = 2.8$ Hz), 6.51 (d, 1H, $J = 2.8, 8.7$ Hz), 5.19 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 3.89 (t, 2H, $J = 4.6$ Hz), 3.81 (t, 2H, $J = 4.6$ Hz), 3.61 (t, 2H, $J = 4.6$ Hz), 3.56 (t, 2H, $J = 4.6$ Hz), 3.42 (s, 3H), 3.38 (s, 3H) ppm; HRMS (ESI-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_7$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 325.1258; found: 325.1257.

35 の合成

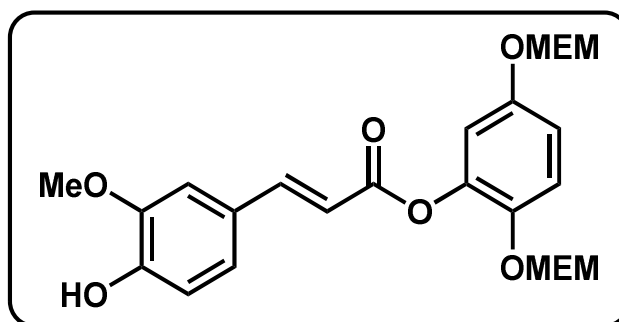


(2*E*)-3-[4-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-3-methoxyphenyl]-2-propenoic acid (**128**) (1.02 g, 3.30 mmol) の無水 toluene (33 mL) 溶液に thionyl chloride (0.41 mL, 5.78 mmol) を加え、40 °C で 12 時間攪拌した後、溶媒を除去し無水 toluene (33 mL) 溶液を加えた。別のナスフラスコに 2,5-bis[[2-methoxyethoxy]methoxy]phenol (0.500 g, 1.65 mmol) に無水 acetonitrile (83 mL) と triethylamine (0.35 mL, 2.48 mmol) を加えた。そこに先の粗生成物のトルエン溶液を加えた。室温で 15 分攪拌した後、水を加えた。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン : 酢酸エチル = 3:1, v/v) で分離精製し、目的の化合物 **35** (0.982 g, quant.) を黄色粘稠性オイルとして得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 7.20 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.09-7.08 (m, 2H), 6.90 (dd, 1H, $J = 2.9, 9.0$ Hz), 6.88-6.87 (m, 2H), 6.50 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 5.22 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.83-3.80 (m, 4H), 3.58-3.54 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 1.01 (s, 9H), 0.18 (s, 6H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 165.0, 152.5, 151.3, 148.0, 146.8, 144.0, 141.1, 128.1, 122.7, 121.2, 117.7, 114.5, 114.2, 111.8, 111.0, 94.7, 94.0, 71.59, 71.57, 67.7, 67.6, 59.1, 59.0, 55.5, 25.7, 18.5, -4.57 ppm; HRMS (ESI-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{O}_{10}\text{Si}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 615.2596; found: 615.2597.

36 の合成

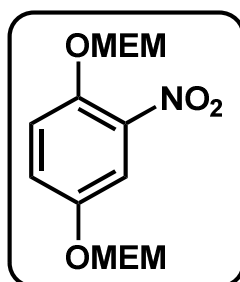


無水 THF (34 mL) で希釈した化合物 **35** (0.200 g, 0.337 mmol) を加え、氷浴にて 0 °C に冷却し、TBAF (0.34 mL, 0.337 mmol) を滴下して加えた。室温で 5 分攪拌した後、飽和塩化アンモニウムを加えた。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン : 酢酸エチル = 2:3, v/v) で分離精製し、目的の化合物 **36** (0.179 g, quant.) を黄色粘稠性オイルとして得た。

<Analytical data>

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz), 7.20 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 7.13 (dd, 1H, *J* = 1.9, 8.2 Hz), 7.09 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz), 6.95 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 6.90 (dd, 1H, *J* = 2.9, 9.0 Hz), 6.87 (d, 1H, *J* = 2.9 Hz), 6.49 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz), 5.96 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.83-3.81 (m, 4H), 3.58-3.54 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.37 (s, 3H) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 165.0, 152.4, 148.4, 146.9, 146.8, 144.0, 141.1, 126.8, 123.5, 117.7, 114.8, 114.3, 114.1, 111.8, 109.5, 94.7, 94.1, 71.59, 71.57, 67.7, 67.6, 59.0, 59.0, 56.0 ppm; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C₂₄H₃₀O₁₀ (M+Na)⁺ 501.1731; found: 501.1723.

133 の合成

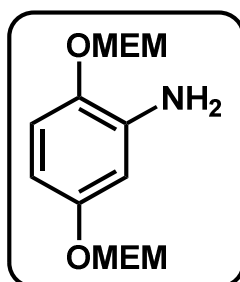


2-nitrohydroquinone (**130**) (0.150 g, 0.967 mmol) の無水 THF (4 mL) 溶液を 0 °C に冷却した後、Sodium Hydride (60%, dispersion in Paraffin Liquid) (0.149 g, 3.87 mmol) と 2-methoxyethoxymethyl chloride (0.46 mL, 3.87 mmol) を加えた。室温で 1 時間攪拌した後、水と酢酸エチルを加えた。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン:酢酸エチル=10:1, v/v) で分離精製し、目的の 2,5-bis([(2-methoxyethoxy)methoxy]nitrobenzene (**133**) (0.286 g, 89 %) を黄色オイルとして得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (d, 1H, $J = 2.7$ Hz), 7.29 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz), 7.22 (dd, 1H, $J = 2.7, 9.2$ Hz), 5.31 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 3.89-3.81 (m, 4H), 3.58-3.56 (m, 4H), 3.384 (s, 3H), 3.378 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 151.5, 145.2, 141.1, 122.3, 119.3, 113.0, 95.1, 94.1, 71.5, 71.4, 68.3, 67.9, 59.1, 59.0 ppm; HRMS (ESI-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_8$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 354.1159; found: 354.1161.

134 の合成

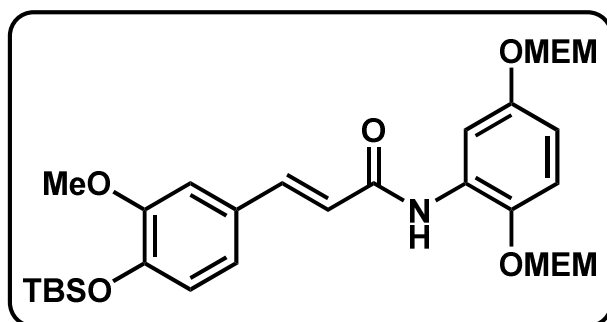


2,5-bis([(2-methoxyethoxy)methoxy]nitrobenzene (**133**) (0.260 g, 0.785 mmol) のメタノール (8 mL) 溶液に Palladium 10% on Carbon (10 mg) を加え、アルゴン置換した後、水素置換した。室温で 24 時間攪拌後、セライトろ過し、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン:酢酸エチル=1:1, v/v) で分離精製し、目的の 2,5-bis([(2-methoxyethoxy)methoxy]aniline (**134**) (0.196 g, 84 %) を淡橙色オイルとして得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.95 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 6.48 (d, 1H, $J = 2.8$ Hz), 6.37 (dd, 1H, $J = 2.8, 8.8$ Hz), 5.21 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 3.85-3.81 (m, 6H), 3.80-3.55 (m, 4H), 3.39 (s, 3H), 3.38 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 153.1, 141.2, 138.0, 116.4, 105.7, 104.1, 95.1, 94.0, 71.7, 71.6, 67.8, 67.5, 59.1, 59.0 ppm; HRMS (ESI-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}_6(\text{M}+\text{Na})^+$ 324.1418; found: 324.1417.

37 の合成

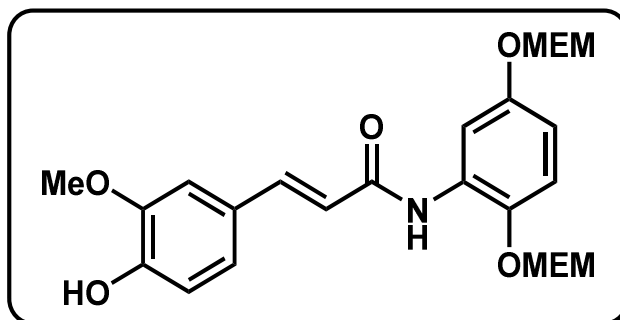


(*2E*)-3-[4-[[[1,1-dimethylethyl]dimethylsilyl]oxy]-3-methoxyphenyl]-2-propenoic acid (**128**) (0.367 g, 1.19 mmol) の無水 toluene (12 mL) 溶液に thionyl chloride (0.15 mL, 2.09 mmol) を加え、40 °C で 12 時間攪拌した後、溶媒を除去し無水 toluene (12 mL) 溶液を加えた。別のナスフラスコに 2,5-bis[[2-methoxyethoxy]methoxy]aniline (0.180 g, 0.597 mmol) に無水 acetonitrile (30 mL) と triethylamine (0.13 mL, 0.896 mmol) を加えた。そこに先の粗生成物のトルエン溶液を加えた。室温で 5 分攪拌した後、水を加えた。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン : 酢酸エチル = 3:1, v/v) で分離精製し、目的の化合物 **37** (0.365g, quant.) を淡黄色粘稠性オイルとして得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (br, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.67 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz), 7.08-7.06 (m, 3H), 6.85 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.75 (dd, 1H, $J = 3.0, 9.0$ Hz), 6.47 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz), 5.29 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 3.86-3.83 (m, 7H), 3.60-3.57 (m, 4H), 3.39 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.18 (s, 6H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 164.1, 152.5, 151.2, 147.2, 142.3, 141.3, 129.7, 128.6, 121.9, 121.1, 119.0, 115.4, 111.2, 111.1, 109.7, 95.5, 94.2, 71.7, 71.6, 68.4, 67.7, 59.1, 59.0, 55.5, 25.7, 18.5, -4.58 ppm; HRMS (ESI-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{45}\text{NO}_9\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 592.2936; found: 592.2944.

38 の合成

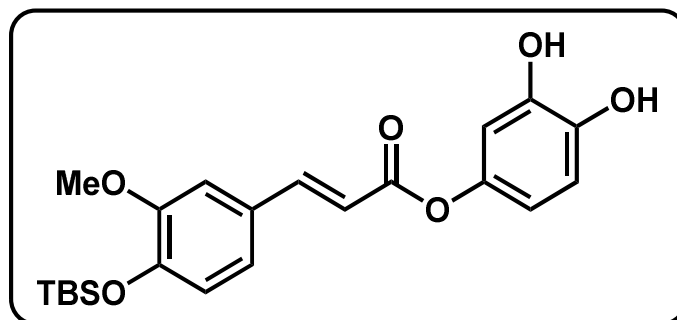


無水 THF (40 mL) で希釈した化合物 **37** (0.100 g, 0.169 mmol) を加え、氷浴にて 0 °C に冷却し、TBAF (0.17 mL, 0.169 mmol) を滴下して加えた。室温で 5 分撹拌した後、飽和塩化アンモニウムを加えた。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン : 酢酸エチル = 1:2, v/v) で分離精製し、目的の化合物 **38** (94.4 mg, quant.) を黄色粘稠性オイルとして得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (br, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.67 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz), 7.12 (dd, 1H, $J = 1.8, 8.2$ Hz), 7.07 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 7.06 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 6.93 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 6.75 (dd, 1H, $J = 3.0, 8.9$ Hz), 6.46 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz), 5.29 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.87-3.84 (m, 4H), 3.60-3.57 (m, 4H), 3.39 (s, 3H), 3.38 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 164.1, 152.5, 147.6, 146.8, 142.3, 141.2, 129.6, 127.3, 122.5, 118.6, 115.4, 114.8, 111.2, 109.8, 109.6, 95.5, 94.2, 71.7, 71.6, 68.4, 67.7, 59.1, 59.0, 56.0 ppm; HRMS (ESI-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_9$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 478.2072; found: 478.2076.

39 の合成

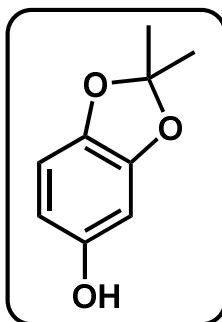


(2E)-3-[4-[[[1,1-dimethylethyl]dimethylsilyl]oxy]-3-methoxyphenyl]-2-propenoic acid (**128**) (0.300 g, 0.972 mmol) の無水 toluene (10 mL) 溶液に thionyl chloride (0.13 mL, 1.70 mmol) を加え、40 °C で 12 時間攪拌した後、溶媒を除去し無水 toluene (10 mL) 溶液を加えた。別のナスフラスコに 1,2,4-trihydroxybenzene (0.368 g, 2.92 mmol) に無水 acetonitrile (146 mL) と triethylamine (0.21 mL, 1.46 mmol) を加えた。そこに先の粗生成物のトルエン溶液を加えた。室温で 15 分攪拌した後、水を加えた。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン : 酢酸エチル = 2:1, v/v) で分離精製し、目的の化合物 **39** (0.291g, 72 %) を無色固体として得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz), 7.10-7.08 (m, 2H), 6.98 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 6.88 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.51 (d, 1H, $J = 2.9$ Hz), 6.50 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz), 6.39 (dd, 1H, $J = 2.9, 8.7$ Hz), 5.84 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.19 (s, 6H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 166.7, 154.4, 151.3, 148.3, 147.98, 147.95, 132.4, 127.8, 123.0, 122.9, 121.2, 113.9, 111.1, 107.8, 105.0, 55.5, 25.6, 18.5, -4.57 ppm; HRMS (ESI-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 417.1728; found: 417.1726.

141 の合成

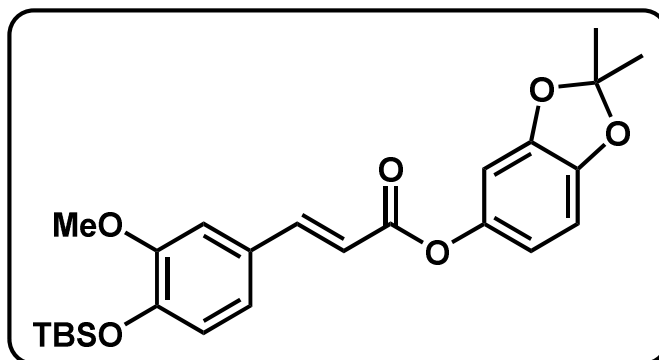


1,2,4-trihydroxybenzene (0.631 g, 5.00 mmol) の無水 toluene (50 mL) 溶液に pyridinium *p*-toluenesulfonate (1.00 mg, 0.004 mmol) を加え、加熱還流した後、15 分ごとに 2,2-ジメトキシプロパンを少しずつ加えた (0.15mL×5 および 0.17mL×1 : 合計 0.92mL, 7.50 mmol)。2 時間加熱還流した後、室温まで冷却、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン : 酢酸エチル = 10:1, v/v) で分離精製し、目的の化合物 **141** (0.182 g, 22 %) を橙色オイルとして得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.55 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 6.34 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 6.20 (dd, 1H, $J = 2.4, 8.2$ Hz), 4.59 (s, 1H), 1.66 (s, 6H) ppm.

41 の合成

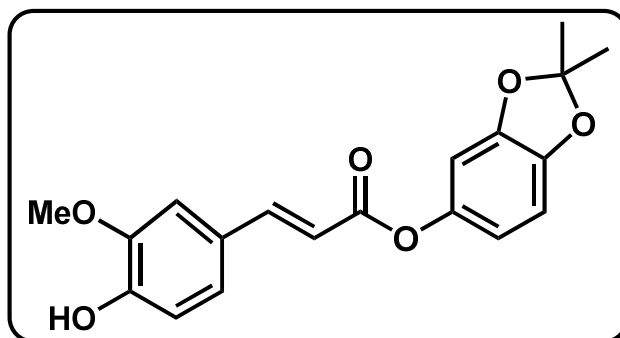


(2*E*)-3-[4-[[[1,1-dimethylethyl]dimethylsilyl]oxy]-3-methoxyphenyl]-2-propenoic acid (**128**) (0.333 g, 1.08 mmol) の無水 toluene (10 mL) 溶液に thionyl chloride (0.14 mL, 1.90 mmol) を加え、40 °C で 12 時間攪拌した後、溶媒を除去し無水 toluene (10 mL) 溶液を加えた。別のナスフラスコにアルコール (**141**) (90.0 mg, 0.542 mmol) に無水 acetonitrile (27 mL) と triethylamine (0.11 mL, 0.813 mmol) を加えた。そこに先の粗生成物のトルエン溶液を加えた。室温で 5 分攪拌した後、水を加えた。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン : ジクロロメタン = 1:1, v/v) で分離精製し、目的の化合物 **41** (0.209 g, 85%) を淡黄色粘固体として得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz), 7.08-7.07 (m, 2H), 6.87 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 6.70 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.58 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 6.55 (dd, 1H, $J = 2.4, 8.4$ Hz), 6.45 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz), 3.85 (s, 3H), 1.69 (s, 6H), 1.00 (s, 9H), 0.18 (s, 6H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 166.1, 148.3, 147.8, 146.8, 146.6, 145.1, 144.7, 126.8, 123.4, 118.9, 114.8, 114.5, 113.3, 109.5, 107.7, 103.5, 55.9, 25.9 ppm; HRMS (ESI-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{Si}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 479.1860; found: 479.1856.

42 の合成

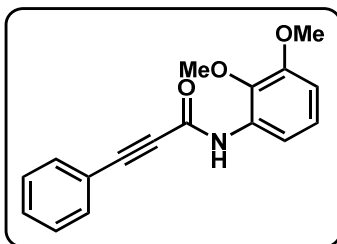


無水 THF (40 mL) で希釈した化合物 **41** (80.0 mg, 0.175 mmol) を加え、氷浴にて 0 °C に冷却し、TBAF (0.18 mL, 0.175 mmol) を滴下して加えた。室温で 5 分攪拌した後、飽和塩化アンモニウムを加えた。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン : 酢酸エチル = 2:1, v/v) で分離精製し、目的の化合物 **42** (60.0 mg, quant.) を黄色粘稠性オイルとして得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz), 7.12 (dd, 1H, $J = 1.6, 8.1$ Hz), 7.08 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz), 6.94 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 6.70 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.58 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz), 6.55 (d, 1H, $J = 2.3, 8.4$ Hz), 6.45 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz), 5.97 (s, 3H), 3.93 (s, 6H) ppm; HRMS (ESI-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 343.1176; found: 343.1178.

43 の合成

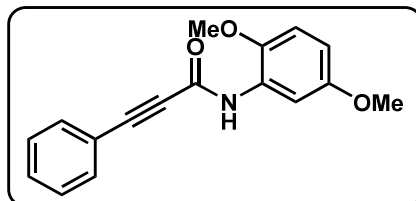


phenylpropionic acid (0.859 g, 5.88 mmol) の無水 toluene (30 mL) 溶液に thionyl chloride (0.64 mL, 8.81 mmol) を加え、40 °C で 12 時間攪拌した後、溶媒を除去し無水 toluene (40 mL) 溶液を加えた。別のナスフラスコに 2,3-dimethoxyaniline (0.26 mL, 1.96 mmol) に無水 toluene (20 mL) と triethylamine (0.273 mL, 1.96 mmol) を加えた。そこに先の粗生成物のトルエン溶液を加えた。室温で 12 時間攪拌した後、吸引ろ過、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、クロロホルム) で分離精製し、目的の化合物 **43** (0.364 g, 66 %) を淡赤色固体として得た。

<Analytical data>

m.p. 95.5-96.0 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (s, 1H), 8.00 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.62 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz), 7.46 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.40 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 7.06 (t, 1H, *J* = 8.4 Hz), 6.72 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 3.94 (s, 3H), 3.89 (s, 3H) ppm; ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 152.0, 150.9, 137.4, 132.8, 131.7, 130.4, 128.7, 124.4, 120.1, 113.1, 108.3, 85.6, 83.8, 61.1, 56.0 ppm; IR (KBr) ν 3358, 3273, 2212, 1644 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* 281 (M)⁺; Anal. Calcd for C₁₇H₁₅NO₃: C, 72.58; H, 5.37; N, 4.98. Found: C, 72.59; H, 5.42; N, 4.84.

44 の合成

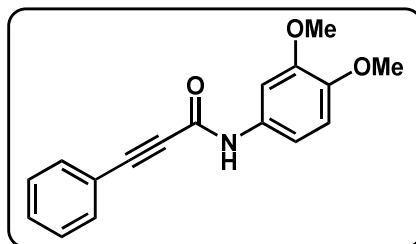


phenylpropionic acid (1.43 g, 9.79 mmol) の無水 toluene (30 mL) 溶液に thionyl chloride (1.07 mL, 14.7 mmol) を加え、40 °C で 12 時間攪拌した後、溶媒を除去し無水 toluene (40 mL) 溶液を加えた。別のナスフラスコに 2,5-dimethoxyaniline (0.500 g, 3.26 mmol) に無水 toluene (20 mL) と triethylamine (0.46 mL, 3.26 mmol) を加えた。そこに先の粗生成物のトルエン溶液を加えた。室温で 12 時間攪拌した後、吸引ろ過、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、クロロホルム) で分離精製し、目的の化合物 **44** (0.568 g, 62 %) を淡茶色固体として得た。

<Analytical data>

m.p. 64.0-65.0 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, *J* = 3.2 Hz), 7.61 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz), 7.45 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.39 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 6.82 (t, 1H, *J* = 8.8 Hz), 6.62 (dd, 1H, *J* = 3.2, 8.8 Hz), 3.89 (s, 3H), 3.80 (s, 3H) ppm.

45 の合成

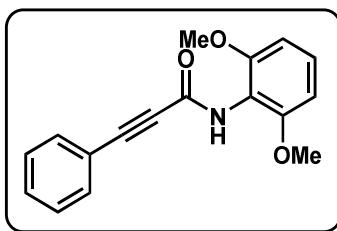


phenylpropionic acid (1.43 g, 9.79 mmol) の無水 toluene (30 mL) 溶液に thionyl chloride (1.07 mL, 14.7 mmol) を加え、40 °C で 12 時間攪拌した後、溶媒を除去し無水 toluene (40 mL) 溶液を加えた。別のナスフラスコに 2,5-dimethoxyaniline (0.500 g, 3.26 mmol) に無水 toluene (20 mL) と triethylamine (0.46 mL, 3.26 mmol) を加えた。そこに先の粗生成物のトルエン溶液を加えた。室温で 12 時間攪拌した後、吸引ろ過、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、クロロホルムおよびヘキサン) で分離精製し、目的の化合物 **45** (0.818 g, 89 %) を淡黄色固体として得た。

<Analytical data>

m.p. 152.3-152.8 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (s, 1H), 7.56 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz), 7.44 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.38 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 7.34 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz), 6.99 (dd, 1H, *J* = 2.4, 8.8 Hz), 6.83 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H) ppm.

46 の合成

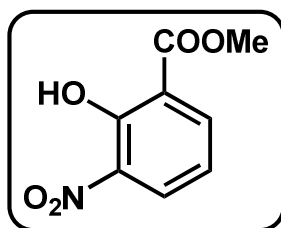


phenylpropionic acid (0.763 g, 5.22 mmol) の無水 toluene (30 mL) 溶液に thionyl chloride (0.57 mL, 7.83 mmol) を加え、40 °C で 12 時間攪拌した後、溶媒を除去し無水 toluene (40 mL) 溶液を加えた。別のナスフラスコに 2,6-dimethoxyaniline (0.100 g, 0.653 mmol) に無水 toluene (20 mL) および無水 acetonitrile (5 mL) と triethylamine (0.46 mL, 3.26 mmol) を加えた。そこに先の粗生成物のトルエン溶液を加えた。室温で 12 時間攪拌した後、吸引ろ過、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、クロロホルム）で分離精製し、目的の化合物 **46** (0.124 g, 67 %) を茶色固体として得た。

<Analytical data>

m.p. 133.0-134.0 °C; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.76 (s, 1H), 7.63 (d, 2H, *J* = 7.2 Hz), 7.53-7.46 (m, 3H), 7.25 (t, 1H, *J* = 8.4 Hz), 6.70 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 3.76 (s, 6H) ppm.

149 の合成

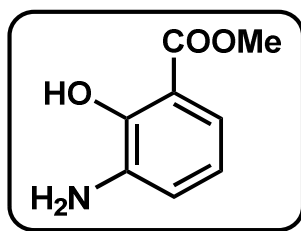


3-nitrosalicylic acid (1.00 g, 5.46 mmol) の無水メタノール (30 mL) 溶液に濃硫酸 (0.92 mL, 16.4 mmol) を加え、12 時間加熱還流した後、室温まで冷却し、水と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、ジクロロメタンを加えた。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、目的の化合物 **149** (0.984 g, 91%) を淡黄色固体として得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.46 (s, 1H), 8.19 (dd, 1H, $J = 1.6, 8.0$ Hz), 8.10 (dd, 1H, $J = 1.6, 8.0$ Hz), 7.14 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 3.93 (s, 3H) ppm.

アミン (146) の合成

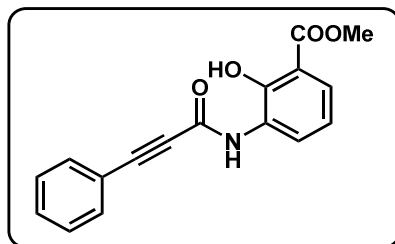


化合物 (149) (0.984 g, 4.99 mmol) の酢酸エチル (50 mL) 溶液に Palladium 10% on Carbon (1.06 g) を加え、アルゴン置換した後、水素置換した。室温で 30 分攪拌後、セライトろ過し、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル) で分離精製し、目的のアミン **146** (0.763 g, 91%) を淡茶色固体として得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.89 (s, 1H), 7.24 (dd, 1H, $J = 2.4, 8.0$ Hz), 6.89-6.87 (m, 1H), 6.71 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 3.94 (s, 3H), 3.89 (s, 2H) ppm.

47 の合成

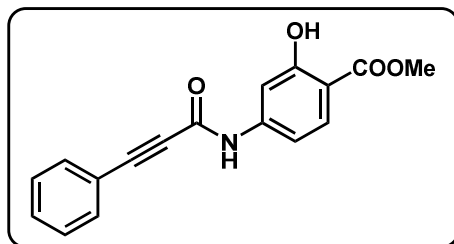


phenylpropionic acid (0.699 g, 4.79 mmol) の無水 toluene (30 mL) 溶液に thionyl chloride (0.52 mL, 7.18 mmol) を加え、40 °C で 12 時間攪拌した後、溶媒を除去し無水 toluene (40 mL) 溶液を加えた。別のナスフラスコに methyl 3-aminosalicylate (0.100 mg, 0.598 mmol) に無水 acetonitrile (25 mL) と triethylamine (0.42 mL, 2.99 mmol) を加えた。そこに先の粗生成物のトルエン溶液を加えた。室温で 12 時間攪拌した後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン : 酢酸エチル = 4:1, v/v) で分離精製し、目的の化合物 **47** (89.0 mg, 50 %) を淡黄色固体として得た。

<Analytical data>

m.p. 132.2-133.5 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.39 (s, 1H), 8.59 (dd, 1H, *J* = 1.2, 8.0 Hz), 8.22 (s, 1H), 7.63-7.59 (m, 3H), 7.46 (tt, 1H, *J* = 1.6, 7.6 Hz), 7.40 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 6.93 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz), 3.98 (s, 3H) ppm; ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.9, 151.0, 150.3, 132.9, 130.5, 128.7, 127.2, 125.7, 124.6, 120.0, 119.5, 112.0, 86.0, 83.5, 52.8 ppm; IR (KBr) ν 3340, 2209, 1649 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* 295 (M)⁺; Anal. Calcd for C₁₇H₁₃NO₄: C, 69.15; H, 4.44; N, 4.74. Found: C, 68.85; H, 4.54; N, 4.64.

48 の合成

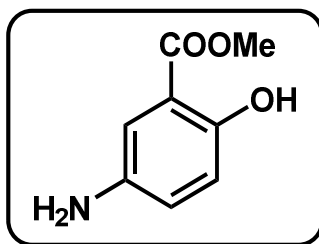


phenylpropionic acid (2.10 g, 14.4 mmol) の無水 toluene (35 mL) 溶液に thionyl chloride (1.56 mL, 21.5 mmol) を加え、40 °C で 12 時間攪拌した後、溶媒を除去し無水 toluene (35 mL) 溶液を加えた。別のナスフラスコに 4-amino-2-hydroxy-benzoic acid methyl ester (0.300 g, 1.79 mmol) に無水 acetonitrile (20 mL) と 4-methylamino pyridine (3 pellet) を加えた。そこに先の粗生成物のトルエン溶液を加えた。室温で 12 時間攪拌した後、2N 塩酸と酢酸エチルを加えた。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、クロロホルム)で分離精製し、目的の化合物 **48** (0.437 g, 82%) を淡黄色固体として得た。

<Analytical data>

m.p. 176.0-177.0 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.89 (s, 1H), 7.81 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.72 (s, 1H), 7.58 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz), 7.46 (tt, 1H, $J = 1.6, 7.6$ Hz), 7.39 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 7.23 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 7.14 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 3.94 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 170.1, 162.7, 151.1, 143.8, 132.9, 131.3, 130.8, 128.8, 119.7, 110.8, 109.0, 107.4, 86.7, 83.3, 52.4 ppm; IR (KBr) ν 3442, 2213, 1681 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 295 (M^+); Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_4$: C, 69.15; H, 4.44; N, 4.74. Found: C, 68.99; H, 4.55; N, 4.62.

アミン (148) の合成

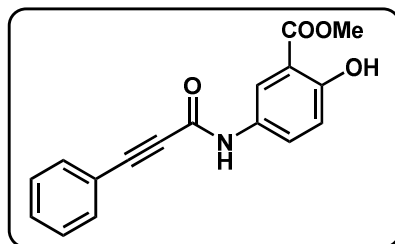


5-aminosalicylic acid (2.00 g, 5.46 mmol) の無水メタノール (30 mL) 溶液に濃硫酸 (2.20 mL, 39.2 mmol) を加え、12 時間加熱還流した後、室温まで冷却し、水と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、ジクロロメタンを加えた。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、目的のアミン **148** (1.92 g, 88%) を淡茶色固体として得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.76 (s, 1H), 7.01 (d, 1H, $J = 2.8$ Hz), 6.83 (dd, 1H, $J = 2.8, 8.8$ Hz), 6.71 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 4.97 (br, 2H), 3.85 (s, 3H) ppm.

49 の合成

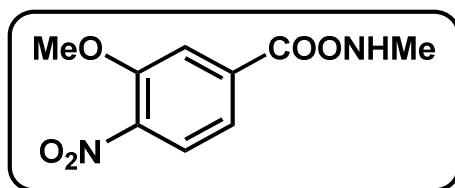


phenylpropionic acid (0.699 g, 4.79 mmol) の無水 toluene (30 mL) 溶液に thionyl chloride (0.52 mL, 7.18 mmol) を加え、40 °C で 12 時間攪拌した後、溶媒を除去し無水 toluene (30 mL) 溶液を加えた。別のナスフラスコに 5-amino-2-hydroxy-benzoic acid methyl ester (0.100 g, 0.598 mmol) に無水 acetonitrile (25 mL) と triethylamine (0.42 mL, 2.99 mmol) を加えた。そこに先の粗生成物のトルエン溶液を加えた。室温で 12 時間攪拌した後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン:酢酸エチル=4:1, v/v) で分離精製し、目的の化合物 **49** (0.212 g, quant.) を淡黄色固体として得た。

<Analytical data>

m.p. 144.5-145.5 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.68 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, $J = 2.8$ Hz), 7.71 (s, 1H), 7.61 (dd, 1H, $J = 2.8, 8.8$ Hz), 7.55 (m, 2H), 7.44 (tt, 1H, $J = 1.6, 7.6$ Hz), 7.37 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 6.97 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 3.94 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 170.2, 159.0, 151.2, 132.7, 130.5, 129.0, 128.73, 128.65, 121.8, 120.0, 118.3, 112.3, 86.1, 83.3, 52.6 ppm; IR (KBr) ν 3277, 2209, 1646 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 295 (M^+); Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_4$: C, 69.15; H, 4.44; N, 4.74. Found: C, 69.15; H, 4.72; N, 4.40.

155 の合成

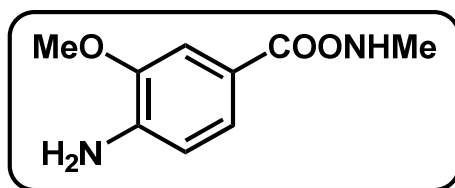


3-methoxy-4-nitrobenzoic acid (0.591 g, 3.00 mmol) の無水 toluene (30 mL) 溶液に thionyl chloride (0.327 mL, 4.50 mmol) を加え、2.5 時間加熱還流した後、溶媒を除去し無水 toluene (15 mL) 溶液を加えた。別のナスフラスコに metylamine (1.00 mL, 2.00 mmol) に無水 toluene (20 mL) と 4-methylamino pyridine (1 pellet) を加えた。そこに先の粗生成物のトルエン溶液を加えた。室温で 12 時間攪拌した後、2N 塩酸と酢酸エチルを加えた。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル)、1N 水酸化ナトリウム洗浄を行うことで分離精製し、目的の化合物 **155** (0.313 g, 75%) を淡黄色固体として得た。

<Analytical data>

m.p. 129.0-129.2 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.61 (d, 1H, *J* = 1.6 Hz), 7.28 (dd, 1H, *J* = 1.6, 8.4 Hz), 6.43 (br s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.04 (d, 3H, *J* = 5.2 Hz) ppm; ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 166.3, 153.2, 141.2, 140.0, 125.9, 117.7, 113.3, 56.9, 27.2 ppm; IR (KBr) ν 3302, 1621, 1595, 1344 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* 210 (M)⁺.

アミン (151) の合成

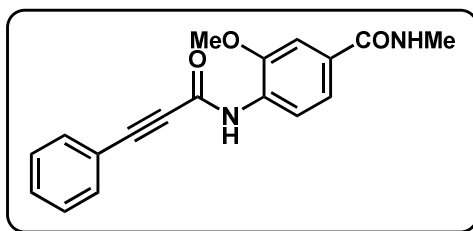


化合物 (155) (0.973 g, 4.63 mmol) の酢酸エチル (40 mL) 溶液に Palladium 10% on Carbon (0.958 g) を加え、アルゴン置換した後、水素置換した。室温で 30 分攪拌後、セライトろ過し、得られた残渣を加熱した酢酸エチルで洗浄、溶媒を留去し、目的のアミン **151** (0.805 g, 97%) を淡茶色固体として得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 7.12 (dd, 1H, $J = 2.0, 8.0$ Hz), 6.55 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.05 (br s, 1H), 4.09 (br s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.99 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz) ppm.

50 の合成

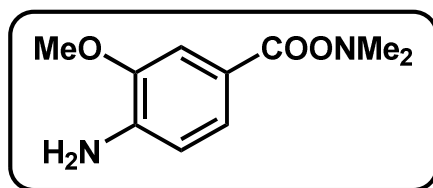


phenylpropionic acid (1.95 g, 13.3 mmol) の無水 toluene (40 mL) 溶液に thionyl chloride (1.45 mL, 20.0 mmol) を加え、40 °C で 12 時間攪拌した後、溶媒を除去し無水 toluene (30 mL) 溶液を加えた。別のナスフラスコに 4-amino-3-methoxy-*N*-methyl-benzamide (0.300 g, 1.66 mmol) に無水 acetonitrile (20 mL) と 4-methylamino pyridine (3 pellet) を加えた。そこに先の粗生成物のトルエン溶液を加えた。室温で 12 時間攪拌した後、2N 塩酸と酢酸エチルを加えた。有機層を 1N 水酸化ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、クロロホルム) で分離精製し、目的の化合物 **50** (0.361 g, 62%) を淡黄色固体として得た。

<Analytical data>

m.p. 194.0-194.5 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 8.28 (br, 1H), 7.60 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz), 7.52 (d, 1H, *J* = 1.6 Hz), 7.46 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.40 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 7.28 (dd, 1H, *J* = 1.6, 8.4 Hz), 6.49 (br s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.02 (s, 3H) ppm; ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 167.6, 151.0, 147.8, 132.8, 130.6, 130.6, 130.0, 128.8, 119.9, 119.4, 118.9, 109.8, 86.2, 83.6, 56.2, 27.0 ppm; IR (KBr) ν 3441, 3328, 3287, 1656 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* 308 (M)⁺; Anal. Calcd for C₁₈H₁₆NO₃: C, 70.12; H, 5.23; N, 9.09. Found: C, 69.81; H, 5.41; N, 8.86.

アミン (152) の合成

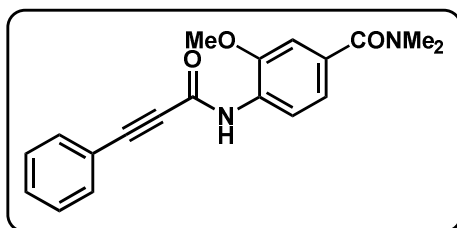


化合物 (156) (1.56 g, 6.69 mmol) の酢酸エチル (40 mL) 溶液に Palladium 10% on Carbon (1.48 g) を加え、アルゴン置換した後、水素置換した。室温で 30 分攪拌後、セライトろ過し、得られた残渣を加熱した酢酸エチルで洗浄、溶媒を留去し、目的のアミン **152** (1.46 g, quant.) を赤色油状として得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.96 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz), 6.88 (dd, 1H, $J = 1.6, 8.0$ Hz), 6.65 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 4.00 (br s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.06 (s, 6H) ppm.

51 の合成

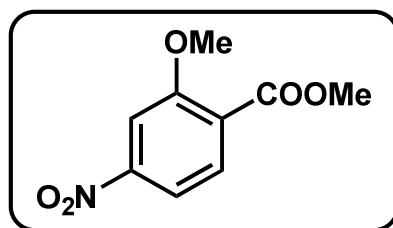


phenylpropionic acid (0.903 g, 6.18 mmol) の無水 toluene (20 mL) 溶液に thionyl chloride (0.673 mL, 9.27 mmol) を加え、40 °C で 12 時間攪拌した後、溶媒を除去し無水 toluene (15 mL) 溶液を加えた。別のナスフラスコに 4-amino-3-methoxy-*N,N*-dimethyl-benzamide (0.100 g, 0.515 mmol) に無水 acetonitrile (20 mL) と 4-methylamino pyridine (1 pellet) を加えた。そこに先の粗生成物のトルエン溶液を加えた。室温で 12 時間攪拌した後、2N 塩酸と酢酸エチルを加えた。有機層を 1N 水酸化ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル) で分離精製し、目的の化合物 **51** (0.116 g, 70%) を淡黄色固体として得た。

<Analytical data>

m.p. 163.0-164.5 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 8.23 (br, 1H), 7.61 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz), 7.46 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.39 (t, 2H, *J* = 1.6 Hz), 7.06 (d, 1H, *J* = 1.6 Hz), 7.02 (dd, 1H, *J* = 1.6, 8.0 Hz), 3.95 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.04 (s, 3H) ppm; ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.1, 150.9, 147.7, 132.8, 132.1, 130.5, 128.7, 128.5, 120.2, 120.0, 119.4, 85.9, 83.6, 56.1, 39.8, 35.6 ppm; IR (KBr) ν 2990, 2218, 1619 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* 322 (M)⁺; Anal. Calcd for C₁₈H₁₆N₂O₃: C, 70.79; H, 5.63; N, 8.39. Found: C, 70.40; H, 5.71; N, 8.43.

158 の合成

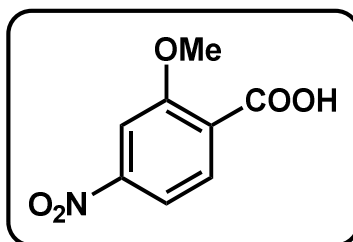


4-nitrosalicylic acid (3.00 g, 16.4 mmol) の無水 DMF (50 mL) 溶液に potassium carbonate (5.66 g, 41.0 mmol) と iodomethane (2.55 mL, 41.0 mmol) を加え、80 °C で 12 時間加熱還流した後、室温まで冷却し、水と酢酸エチルを加えた。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、目的の化合物 **158** (3.57 g, quant.) を淡黄色固体として得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.86-7.82 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.94 (s, 3H) ppm.

159 の合成

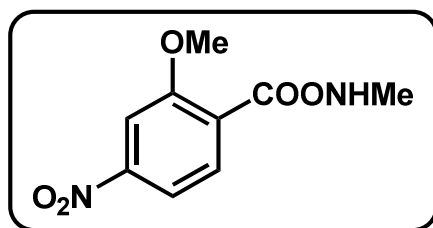


化合物 (158) (3.00 g, 16.4 mmol) の THF:水:メタノール (7 mL, 4:2:1, v/v) 溶液に lithium hydroxide monohydrate (27.8 mg, 0.663 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した後、1N 塩酸と酢酸エチルを加えた。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、目的の化合物 159 (94.0 mg, quant.) を白色固体として得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.98 (dd, 1H, $J = 2.0, 8.4$ Hz), 7.93 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 4.19 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 165.2, 158.9, 151.7, 134.7, 123.4, 116.4, 107.3, 57.5 ppm; MS (EI) m/z 197 (M) $^+$.

160 の合成

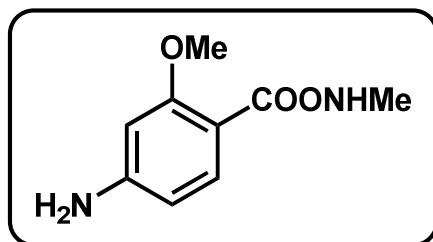


化合物 (159) (0.296 g, 1.50 mmol) の無水 toluene (20 mL) 溶液に thionyl chloride (0.17 mL, 2.30 mmol) を加え、2 時間加熱還流した後、溶媒を除去し無水 toluene (10 mL) 溶液を加えた。別のナスフラスコに methylamine (0.50 mL, 1.00 mmol) に無水 acetonitrile (10 mL) と 4-methylamino pyridine (1 pellet) を加えた。そこに先の粗生成物のトルエン溶液を加えた。室温で 12 時間攪拌した後、2N 塩酸と酢酸エチルを加えた。有機層を 1N 水酸化ナトリウム、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル) で分離精製し、目的の化合物 **160** (0.275 g, quant.) を淡黄色固体として得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.39 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.93 (dd, 1H, $J = 2.0, 8.4$ Hz), 7.85 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 7.75 (br s, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.05 (d, 3H, $J = 5.2$ Hz) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 164.0, 157.6, 150.3, 133.6, 127.2, 116.2, 106.8, 56.9, 27.0 ppm; IR (KBr) ν 3369, 3091, 1648 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 210 (M) $^+$.

アミン (153) の合成

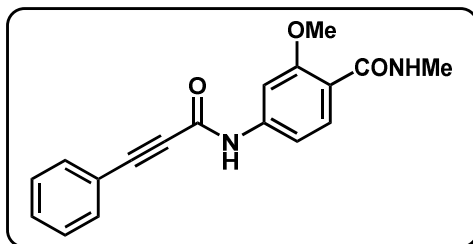


化合物 (160) (1.34 g, 6.38 mmol) の酢酸エチル (70 mL) 溶液に Palladium 10% on Carbon (1.36 g) を加え、アルゴン置換した後、水素置換した。室温で 30 分攪拌後、セライトろ過し、得られた残渣を加熱した酢酸エチルで洗浄、溶媒を留去し、目的のアミン **153** (1.11 g, 97%) を淡緑色固体として得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.66 (br s, 1H), 6.35 (dd, 1H, $J = 2.0, 8.4$ Hz), 6.20 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 3.97 (br s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.97 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz) ppm;
 $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 166.4, 159.2, 150.9, 134.1, 112.0, 107.7, 97.3, 55.8, 26.5 ppm;
IR (KBr) ν 3399, 3234, 1609 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 180 (M) $^+$.

52 の合成

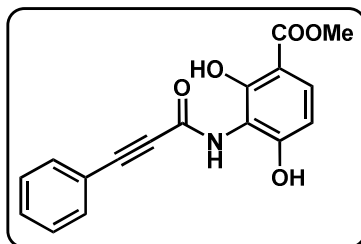


phenylpropionic acid (1.30 g, 8.88 mmol) の無水 toluene (40 mL) 溶液に thionyl chloride (0.97 mL, 13.3 mmol) を加え、40 °C で 12 時間攪拌した後、溶媒を除去し無水 toluene (30 mL) 溶液を加えた。別のナスフラスコに 4-amino-3-methoxy-*N,N*-dimethyl-benzamide (0.200 g, 1.11 mmol) に無水 acetonitrile (40 mL) と 4-methylamino pyridine (2 pellet) を加えた。そこに先の粗生成物のトルエン溶液を加えた。室温で 12 時間攪拌した後、2*N* 塩酸と酢酸エチルを加えた。有機層を 1*N* 水酸化ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチルおよびクロロホルム) で分離精製し、目的の化合物 **52** (0.263 g, 77%) を淡黄色固体として得た。

<Analytical data>

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.77 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.85 (s, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.50 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz), 7.42 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.34 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 6.95 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 3.95 (s, 3H), 3.00 (d, 3H, *J* = 4.4 Hz) ppm; ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 165.9, 158.3, 151.7, 142.2, 132.8, 132.7, 130.5, 128.6, 119.9, 117.2, 111.9, 103.2, 86.5, 83.5, 56.1, 26.8 ppm; IR (KBr) ν 3380, 2210, 1633 cm⁻¹; HRMS (FAB) *m/z* calcd for C₁₈H₁₆N₂O₃ (M)⁺ 308.1161; found: 309.1233.

53 の合成

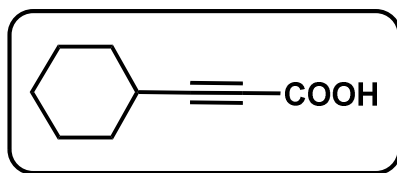


phenylpropionic acid (0.638 g, 4.37 mmol) の無水 toluene (40 mL) 溶液に thionyl chloride (0.48 mL, 6.55 mmol) を加え、40 °C で 12 時間攪拌した後、溶媒を除去し無水 toluene (40 mL) 溶液を加えた。別のナスフラスコにアミン (**125**) (0.100 mg, 0.546 mmol) に無水 acetonitrile (25 mL) と triethylamine (0.38 mL, 2.73 mmol) を加えた。そこに先の粗生成物のトルエン溶液を加えた。室温で 12 時間攪拌した後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン:クロロホルム=1:1, v/v) で分離精製し、目的の化合物 **53** (0.124 g, 73 %) を淡黄色固体として得た。

<Analytical data>

m.p. 123.7-125.1 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.80 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.64-7.61 (m, 3H), 7.49 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.41 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 6.56 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 3.94 (s, 3H) ppm; ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.8, 154.8, 153.8, 152.8, 133.0, 131.0, 128.9, 128.3, 119.4, 114.4, 111.6, 104.4, 89.1, 82.3, 52.5 ppm; IR (KBr) ν 3370, 2213, 1531 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* 311 (M)⁺; Anal. Calcd for C₁₇H₁₃NO₅: C, 65.59; H, 4.21; N, 4.50. Found: C, 65.64; H, 4.34; N, 4.28.

カルボン酸 (163) の合成

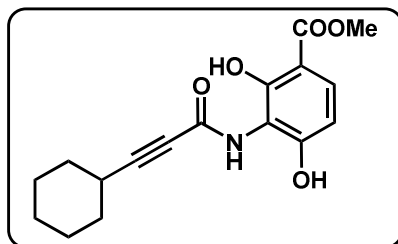


cyclohexylacetylene (2.00 mL, 1.53 mmol) の THF (30 mL) 溶液を $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却し、n-BuLi (1.10 mL, 1.68 mmol) を加えた。 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ で 2 時間攪拌した後、ドライアイスを加えた。 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ で 1 時間攪拌した後、水とヘキサンを加えた。有機層に 6N 塩酸と TBME を加えた。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、目的のカルボン酸 **163** (0.211 g, 90%) を無色液体として得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 2.57-2.52 (m, 1H), 1.86-1.84 (m, 2H), 1.75-1.69 (m, 2H), 1.56-1.50 (m, 3H), 1.35-1.31 (m, 3H) ppm.

54 の合成

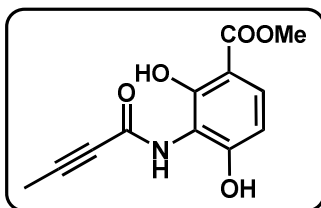


cyclohexylpropionic acid (0.150 g, 0.986 mmol) の無水 toluene (10 mL) 溶液に thionyl chloride (0.11 mL, 1.48 mmol) を加え、40 °C で 12 時間攪拌した後、溶媒を除去し無水 toluene (10 mL) 溶液を加えた。別のナスフラスコにアミン (**125**) (0.106 g, 0.579 mmol) に無水 acetonitrile (30 mL) と triethylamine (0.69 mL, 4.93 mmol) を加えた。そこに先の粗生成物のトルエン溶液を加えた。室温で 12 時間攪拌した後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン: 酢酸エチル=4:1, v/v) で分離精製し、目的の化合物 **54** (53.6 mg, 29%) を淡黄色固体として得た。

<Analytical data>

m.p. 96.8-97.5 °C; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.76 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.59 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz), 6.53 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz), 3.94 (s, 3H), 2.58 (q, 1H), 1.88-1.35 (m, 10H) ppm; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C₁₇H₁₉NO₅ (M+Na)⁺ 340.1155; found: 340.1154.

55 の合成

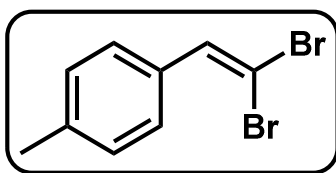


tetrolic acid (30.0 mg, 0.357 mmol) とアミン (**125**) (85.0 mg, 0.464mmol) の無水アセトニトリル (0.5 mL) 溶液に TCFH (0.115 g, 0.411 mmol) と 1-Methylimidazole (0.10 mL, 1.25 mmol) を加え、室温で 12 時間攪拌した後、水と酢酸エチルを加えた。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン : 酢酸エチル = 1:1, v/v) で分離精製し、目的の化合物 **55** (14.3 mg, 16 %) を白色固体として得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 11.75 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 8.1 (br, 1H), 7.59 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz), 6.53 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz), 3.94 (s, 3H), 2.07 (s, 3H) ppm; HRMS (ESI-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_5$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 272.0529; found: 272.0528.

169 の合成

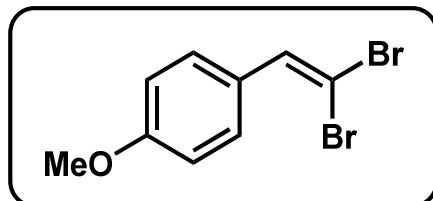


carbon tetrabromide (11.3 g, 34.0 mmol) の dichloromethane (80 mL) 溶液を 0 °C に冷却し、triphenylphosphine (17.8 g, 67.9 mmol) を加え、5 分間攪拌した後、*p*-tolualdehyde (2.00 mL, 16.3 mmol) を加えた。0 °C で 30 分間攪拌、室温で 12 時間攪拌した後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン) で分離精製し、目的の化合物 **169** (4.45 g, 95%) を黄色油状として得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (s, 1H), 7.44 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.18 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 2.34 (s, 3H) ppm.

170 の合成

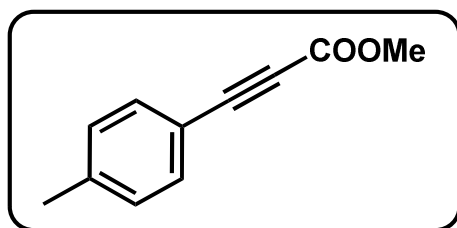


carbon tetrabromide (4.90 g, 14.7 mmol) の dichloromethane (30 mL) 溶液を 0 °C に冷却し、triphenylphosphine (7.71 g, 29.6 mmol) を加え、5 分間攪拌した後、*p*-anisaldehyde (0.893 mL, 7.35 mmol) を加えた。0 °C で 30 分間攪拌、室温で 12 時間攪拌した後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン) で分離精製し、目的の化合物 **170** (2.00 g, 90%) を淡黄色固体として得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.41 (s, 1H), 6.89 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 3.83 (s, 3H) ppm.

171 の合成

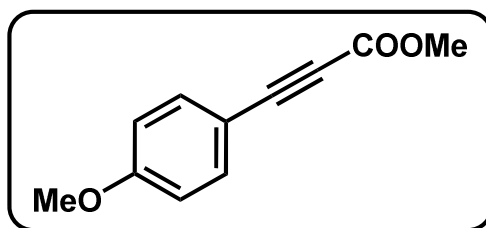


化合物 (169) (13.2 g, 47.8 mmol) の THF (100 mL) 溶液を $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却し、 $n\text{-BuLi}$ (43.3 mL, 115 mmol) を加えた。室温で 1 時間攪拌した後、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却し、methyl chloroformate (5.14 mL, 66.9 mmol) を加え、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ から室温で 12 時間攪拌した。その後、飽和塩化アンモニウム水溶液と酢酸エチルを加えた。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン : 酢酸エチル = 8:1, v/v) で分離精製し、目的の化合物 **171** (7.31 g, 88%) を黄色固体として得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.18 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 3.84 (s, 3H), 2.38 (s, 3H) ppm.

172 の合成

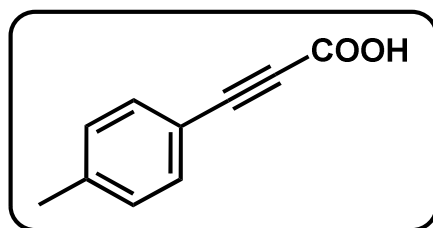


化合物 (170) (9.78 g, 33.5 mmol) の THF (200 mL) 溶液を $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却し、 $n\text{-BuLi}$ (30.3 mL, 80.6 mmol) を加えた。室温で 1 時間攪拌した後、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却し、methyl chloroformate (3.60 mL, 46.9 mmol) を加え、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ から室温で 12 時間攪拌した。その後、飽和塩化アンモニウム水溶液と酢酸エチルを加えた。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン : 酢酸エチル = 6:1, v/v) で分離精製し、目的の化合物 **172** (5.63 g, 88%) を黄色油状として得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (d, 2H, $J = 8.5\text{ Hz}$), 6.85 (d, 2H, $J = 8.5\text{ Hz}$), 3.79 (s, 6H) ppm.

カルボン酸 (165) の合成

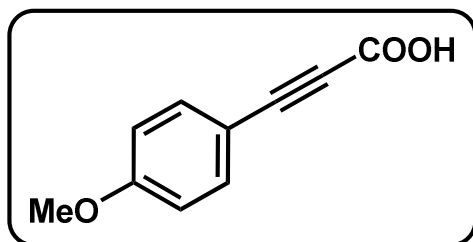


化合物(171) (2.05 g, 11.8 mmol) の THF:水:メタノール(70 mL, 4:2:1, v/v) 溶液に lithium hydroxide monohydrate (0.691 g, 16.5 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した後、1N 塩酸と酢酸エチルを加えた。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、目的のカルボン酸 **165** (1.88 g, 94%) を淡黄色固体として得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.20 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 2.40 (s, 3H) ppm.

カルボン酸 (166) の合成

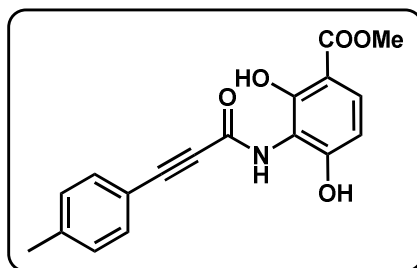


化合物(172) (2.59 g, 13.6 mmol) の THF:水:メタノール(70 mL, 4:2:1, v/v) 溶液に lithium hydroxide monohydrate (0.800 g, 19.1 mmol) を加え、室温で 12 時間攪拌した後、1N 塩酸と酢酸エチルを加えた。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、目的のカルボン酸 **166** (2.37 g, 99%) を淡黄色固体として得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 7.02 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 3.81 (s, 3H) ppm.

56 の合成

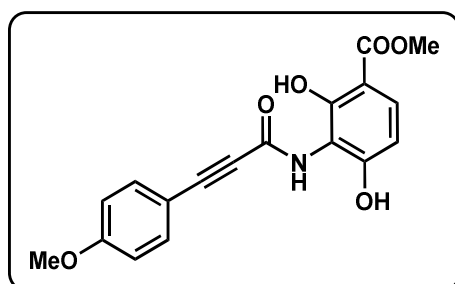


3-(4-methylphenyl)-2-propynoic acid (0.262 g, 1.64 mmol) の無水 toluene (30 mL) 溶液に thionyl chloride (0.18 mL, 2.46 mmol) を加え、40 °C で 12 時間攪拌した後、溶媒を除去し無水 toluene (40 mL) 溶液を加えた。別のナスフラスコに 3-amino-2,4-dihydroxy-benzoic acid methyl ester (0.100 mg, 0.546 mmol) に無水 acetonitrile (25 mL) と triethylamine (0.38 mL, 2.73 mmol) を加えた。そこに先の粗生成物のトルエン溶液を加えた。室温で 12 時間攪拌した後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、クロロホルム)で分離精製し、目的の化合物 **56** (0.347 g, 63 %) を淡黄色固体として得た。

<Analytical data>

m.p. 152.2-152.5 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11.80 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.61 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz), 7.52 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.22 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 6.55 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz), 3.94 (s, 3H), 2.41 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 169.8, 153.8, 152.8, 152.0, 140.8, 132.0, 128.6, 127.2, 115.3, 113.4, 110.6, 103.4, 88.6, 81.0, 51.5, 20.9 ppm; IR (KBr) \cdot 3253, 2210, 1547 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 325 (M) $^+$; Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_5$: C, 66.46; H, 4.65; N, 4.31. Found: C, 66.11; H, 4.85; N, 4.16.

57 の合成

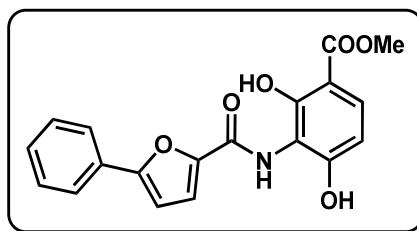


3-(4-methoxyphenyl)-2-propynoic acid (0.106 g, 0.601 mmol) の無水 acetonitrile (10 mL) 溶液に thionyl chloride (0.07 mL, 0.928 mmol) を加え、40 °C で 12 時間攪拌した後、溶媒を除去し無水 toluene (30 mL) 溶液を加えた。別のナスフラスコに 3-amino-2,4-dihydroxy-benzoic acid methyl ester (0.100 mg, 0.546 mmol) に無水 acetonitrile (25 mL) と triethylamine (0.38 mL, 2.73 mmol) を加えた。そこに先の粗生成物のトルエン溶液を加えた。室温で 12 時間攪拌した後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン:酢酸エチル=4:1, v/v) で分離精製し、目的の化合物 **57** (0.202 g, 37%) を無色固体として得た。

<Analytical data>

m.p. 143.0-144.0 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.80 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.61 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz), 7.58 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 6.92 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 6.55 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz), 3.94 (s, 3H), 3.86 (s, 3H) ppm; ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.8, 161.8, 154.8, 153.8, 153.1, 135.0, 128.1, 114.6, 114.4, 111.5, 111.1, 104.4, 90.0, 81.8, 55.6, 52.5 ppm; IR (KBr) ν 3303, 2210, 1677 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* 341 (M)⁺; Anal. Calcd for C₁₇H₁₃NO₆: C, 63.34; H, 4.43; N, 4.10. Found: C, 63.01; H, 4.52; N, 3.84.

58 の合成

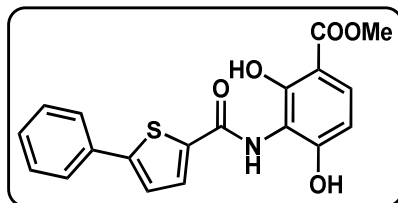


5-phenyl-2-furancarboxylic acid (72.0 mg, 0.382 mmol) の無水 toluene (28 mL) 溶液に thionyl chloride (0.06 mL, 0.826 mmol) を加え、40 °C で 12 時間攪拌した後、溶媒を除去し無水 toluene (28 mL) 溶液を加えた。別のナスフラスコにアミン (**125**) (70.0 mg, 0.382 mmol) に無水 acetonitrile (20 mL) と triethylamine (0.27 mL, 1.91 mmol) を加えた。そこに先の粗生成物のトルエン溶液を加えた。室温で 12 時間攪拌した後、水を加えた。有機層を冷却した飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、塩酸の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン) で分離精製し、目的の化合物 **58** (48.0 mg, 36 %) を白色固体として得た。

<Analytical data>

m.p. 163.7-164.7°C; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.82 (s, 1H), 11.53 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.79 (d, 2H, *J* = 7.4 Hz), 7.62 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz), 7.49 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz), 7.42 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz), 7.39 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 6.84 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 6.58 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz), 3.96 (s, 3H) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 170.7, 157.3, 157.1, 154.6, 153.9, 145.2, 129.3, 129.1, 127.5, 124.7, 119.2, 114.0, 111.3, 107.9, 104.2, 52.3 ppm; IR (KBr) ν 3380, 3110 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C₁₉H₁₅NO₆ (M+Na)⁺ 376.0791; found: 376.0792.

59 の合成

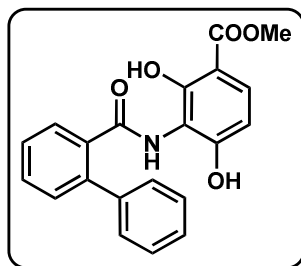


5-phenyl-2-thiophenecarboxylic acid (0.112 g, 0.546 mmol) の無水 toluene (50 mL) 溶液に thionyl chloride (0.10 mL, 1.09 mmol) を加え、40 °C で 12 時間攪拌した後、溶媒を除去し無水 toluene (50 mL) 溶液を加えた。別のナスフラスコにアミン (**125**) (0.100 g, 0.546 mmol) に無水 acetonitrile (27 mL) と triethylamine (0.38 mL, 2.37 mmol) を加えた。そこに先の粗生成物のトルエン溶液を加えた。室温で 12 時間攪拌した後、水を加えた。有機層を冷却した飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、塩酸の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1, v/v) で分離精製し、目的の化合物 **59** (61.0 mg, 30 %) を白色固体として得た。

<Analytical data>

m.p. 168.2-169.9°C; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.81 (s, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.71 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz), 7.67 (d, 2H, *J* = 7.3 Hz), 7.61 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 7.44 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz), 7.40 (d, 1H, *J* = 7.3 Hz), 7.36 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz), 6.58 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 3.95 (s, 3H) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 170.7, 161.4, 154.6, 153.7, 151.5, 134.9, 132.9, 131.0, 129.1, 129.0, 127.4, 126.2, 123.9, 114.1, 111.4, 104.1, 52.2 ppm; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C₁₉H₁₅NO₅S (M+Na)⁺ 392.0564; found: 392.0563.

60 の合成

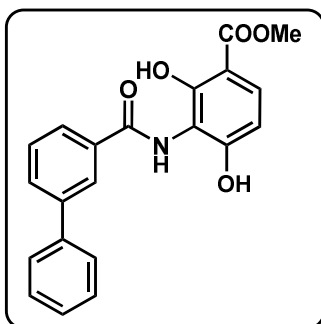


2-phenylbenzoic acid (0.108 g, 0.546 mmol) の無水 toluene (40 mL) 溶液に thionyl chloride (0.10 mL, 1.09 mmol) を加え、40 °C で 12 時間攪拌した後、溶媒を除去し無水 toluene (40 mL) 溶液を加えた。別のナスフラスコにアミン (**125**) (0.100 g, 0.546 mmol) に無水 acetonitrile (25 mL) と triethylamine (0.38 mL, 2.37 mmol) を加えた。そこに先の粗生成物のトルエン溶液を加えた。室温で 12 時間攪拌した後、水を加えた。有機層を冷却した飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、塩酸の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1, v/v) で分離精製し、目的の化合物 **60** (0.103 g, 52 %) を白色固体として得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 11.20 (s, 1H), 11.16 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.86 (dd, 1H, $J = 1.2, 7.6$ Hz), 7.59 (td, 1H, $J = 1.3, 7.6$ Hz), 7.51 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.50 (dd, 1H, $J = 1.3, 7.7$ Hz), 7.48–7.44 (m, 3H), 7.41 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 7.36 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz), 6.48 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 3.88 (s, 3H) ppm; HRMS (ESI-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_5$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 386.0983; found: 386.0999.

61 の合成

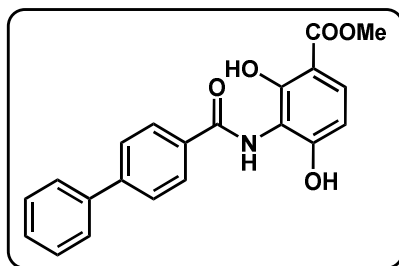


3-phenylbenzoic acid (0.108 g, 0.546 mmol) の無水 toluene (40 mL) 溶液に thionyl chloride (0.10 mL, 1.09 mmol) を加え、40 °C で 12 時間攪拌した後、溶媒を除去し無水 toluene (40 mL) 溶液を加えた。別のナスフラスコにアミン (**125**) (0.100 g, 0.546 mmol) に無水 acetonitrile (25 mL) と triethylamine (0.38 mL, 2.37 mmol) を加えた。そこに先の粗生成物のトルエン溶液を加えた。室温で 12 時間攪拌した後、水を加えた。有機層を冷却した飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、塩酸の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1, v/v) で分離精製し、目的の化合物 **61** (44.0 mg, 22 %) を白色固体として得た。

<Analytical data>

m.p. 140.3-142.5°C; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.81 (s, 1H), 11.48 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.18 (t, 1H, *J* = 1.8 Hz), 7.91 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.84 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.64 (d, 2H, *J* = 7.7 Hz), 7.63-7.60 (m, 2H), 7.50 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz), 7.42 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz), 6.60 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 3.95 (s, 3H) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 170.8, 167.1, 154.9, 154.1, 142.3, 139.7, 133.2, 131.5, 129.5, 129.0, 128.1, 127.7, 127.2, 126.4, 126.0, 114.4, 111.5, 104.2, 52.3 ppm; IR (KBr) ν 3397, 3034, 2953 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C₂₁H₁₇NO₅ (M+Na)⁺ 386.0994; found: 386.0999.

62 の合成

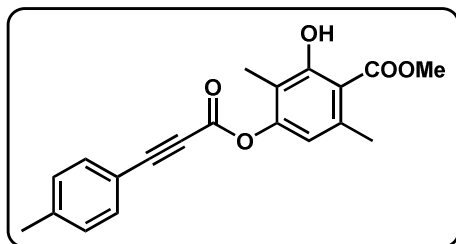


4-phenylbenzoic acid (0.108 g, 0.546 mmol) の無水 toluene (40 mL) 溶液に thionyl chloride (0.10 mL, 1.09 mmol) を加え、40 °C で 12 時間攪拌した後、溶媒を除去し無水 toluene (40 mL) 溶液を加えた。別のナスフラスコにアミン (**125**) (0.100 g, 0.546 mmol) に無水 acetonitrile (25 mL) と triethylamine (0.38 mL, 2.37 mmol) を加えた。そこに先の粗生成物のトルエン溶液を加えた。室温で 12 時間攪拌した後、水を加えた。有機層を冷却した飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、塩酸の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン) で分離精製し、目的の化合物 **62** (49.0 mg, 25 %) を白色固体として得た。

<Analytical data>

m.p. 169.3-170.6°C; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.82 (s, 1H), 11.55 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.02 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 7.75 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 7.64 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz), 7.61 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 7.49 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz), 7.42 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz), 6.59 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 3.95 (s, 3H) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 170.8, 166.8, 155.0, 154.1, 145.7, 139.6, 131.2, 129.0, 128.4, 128.1, 127.7, 127.6, 127.3, 114.4, 111.5, 104.1, 52.3 ppm; IR (KBr) ν 3333, 3032, 2954 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C₂₁H₁₇NO₅ (M+Na)⁺ 386.0996; found: 386.0999.

63 の合成

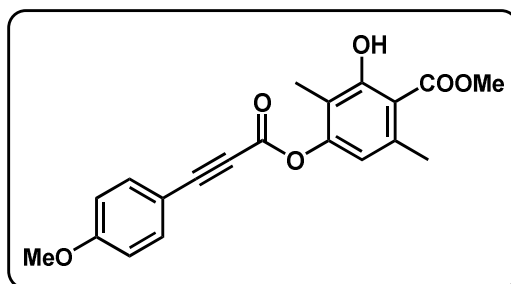


3-(4-methylphenyl)-2-propynoic acid (0.270 g, 1.69 mmol) の無水 toluene (10 mL) 溶液に methyl atrarate (0.397 g, 2.02 mmol) と TFAA (0.28 mL, 2.02 mmol) を加え、室温で 12 時間攪拌した後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1, v/v) で分離精製し、目的の化合物 **63** (0.135 g, 24 %) を無色固体として得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 11.90 (s, 1H), 7.54 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.22 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 6.53 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.12 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 172.3, 162.8, 152.3, 151.7, 142.0, 139.7, 133.3, 129.5, 116.9, 116.1, 116.0, 110.1, 89.6, 79.7, 52.3, 24.0, 21.8, 9.1 ppm; HRMS (ESI-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 361.1046; found: 361.1049.

64 の合成

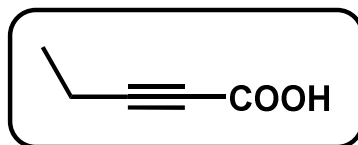


3-(4-methoxyphenyl)-2-propynoic acid (0.563 g, 3.20 mmol) の無水 toluene (12 mL) 溶液に methyl atrarate (0.589 g, 3.00 mmol) と TFAA (0.42 mL, 3.00 mmol) を加え、室温で 12 時間攪拌した後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1, v/v) で分離精製し、目的の化合物 **64** (0.135 g, 13 %) を無色固体として得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 11.89 (s, 1H), 7.60 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.92 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.53 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.12 (s, 3H) ppm.

カルボン酸 (178) の合成

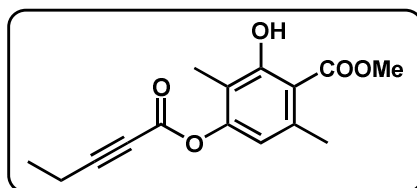


carbon tetrabromide (7.96 g, 24.0 mmol) の dichloromethane (40 mL) 溶液を 0 °C に冷却し、triphenylphosphine (12.6 g, 48.0 mmol) を加え、5 分間攪拌した後、propanal (1.44 mL, 20.0 mmol) を加えた。室温で 12 時間攪拌した後、飽和アンモニウム水溶液とジクロロメタン：ヘキサン (1:2.5, v/v) を加えた。その後、セライトろ過し、得られた残渣をクロロメタン：ヘキサン (1:1, v/v) で洗浄、ろ液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、残渣を TBME で洗浄した後、セライトろ過した。ろ液の溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン) で分離精製した。次に、得られたジブromoオレフィンに THF (30 mL) 溶液を加え、-78 °C に冷却し、n-BuLi (22.8 mL, 36.4 mmol) を加えた。-78 °C で 1 時間攪拌、室温で 1 時間攪拌した。-60 °C に冷却し、ドライアイスを加えた後、水と酢酸エチルを加えた。水層に 6N 塩酸と酢酸エチルを加え、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、目的のカルボン酸 **178** (0.785 g, 40%) を茶色液体として得た。

<Analytical data>

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.38 (q, 2H, *J* = 7.5 Hz), 1.23 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz) ppm.

65 の合成

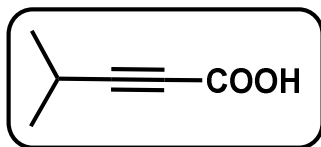


2-pentynoic acid (0.200 g, 2.04 mmol) の無水 toluene (20 mL) 溶液に thionyl chloride (0.18 mL, 2.55 mmol) を加え、40 °C で 12 時間攪拌した後、溶媒を除去し無水 toluene (20 mL) 溶液を加えた。別のナスフラスコに methyl atrarate (0.334 g, 1.70 mmol) に無水 acetonitrile (85 mL) と triethylamine (0.36 mL, 2.55 mmol) を加えた。そこに先の粗生成物のトルエン溶液を加えた。室温で 24 時間攪拌した後、水を加えた。有機層を冷却した飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1, v/v) で分離精製し、目的の化合物 **65** (79.6 mg, 17 %) を橙色液体として得た。

<Analytical data>

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.88 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.43 (q, 2H, *J* = 7.5 Hz), 2.07 (s, 3H), 1.26 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz) ppm.

カルボン酸 (179) の合成

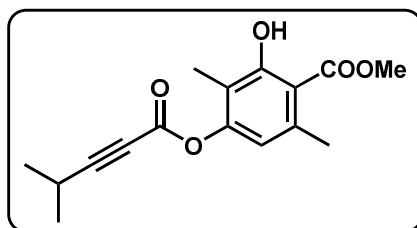


carbon tetrabromide (7.96 g, 24.0 mmol) の dichloromethane (40 mL) 溶液を 0 °C に冷却し、triphenylphosphine (12.6 g, 48.0 mmol) を加え、5 分間攪拌した後、isobutyraldehyde (1.83 mL, 20.0 mmol) を加えた。室温で 12 時間攪拌した後、飽和アンモニウム水溶液とジクロロメタン：ヘキサン (1:2.5, v/v) を加えた。その後、セライトろ過し、得られた残渣をクロロメタン：ヘキサン (1:1, v/v) で洗浄、ろ液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、残渣を TBME で洗浄した後、セライトろ過した。ろ液の溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン) で分離精製した。次に、得られたジブromoオレフィンに THF (28 mL) 溶液を加え、-78 °C に冷却し、n-BuLi (21.0 mL, 33.2 mmol) を加えた。-78 °C で 1 時間攪拌、室温で 1 時間攪拌した。-60 °C に冷却し、ドライアイスを加えた後、水と酢酸エチルを加えた。水層に 6N 塩酸と酢酸エチルを加え、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、目的のカルボン酸 **179** (1.33 g, 59%) を茶色液体として得た。

<Analytical data>

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.82 (m, 1H), 1.25 (d, 6H, *J* = 7.0 Hz) ppm.

66 の合成

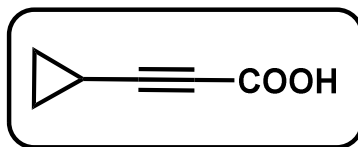


isopropylpropionic acid (0.200 g, 1.78 mmol) の無水 toluene (18 mL) 溶液に thionyl chloride (0.16 mL, 2.22 mmol) を加え、40 °C で 12 時間攪拌した後、溶媒を除去し無水 toluene (18 mL) 溶液を加えた。別のナスフラスコに methyl atrarate (0.290 g, 1.48 mmol) に無水 acetonitrile (74 mL) と triethylamine (0.31 mL, 2.22 mmol) を加えた。そこに先の粗生成物のトルエン溶液を加えた。室温で 24 時間攪拌した後、水を加えた。有機層を冷却した飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1, v/v) で分離精製し、目的の化合物 **66** (0.133 g, 30 %) を橙色液体として得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 11.88 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.79-2.74 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.28 (d, 6H, $J = 7.0$ Hz) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 112.7, 163.2, 152.7, 151.8, 140.0, 117.2, 116.5, 110.5, 97.5, 72.1, 52.7, 24.4, 22.1, 21.1, 9.5 ppm.

カルボン酸 (180) の合成

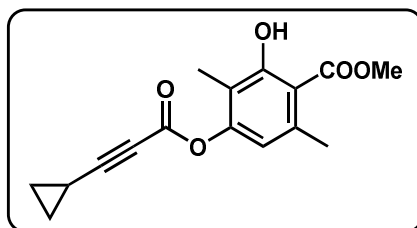


cyclopropylacetylene (1.69 mL, 20.0 mmol) の THF (30 mL) 溶液 -78 °C に冷却し、n-BuLi (13.8 mL, 22.0 mmol) を加えた。-78 °C で 20 分攪拌した後、ドライアイスを加えた。0 °C で 1.5 時間攪拌した後、飽和アンモニウム水溶液を加えた。その後、有機層に 2N 塩酸とジクロロメタンを加えた。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、目的のカルボン酸 **180** (0.215 g, 98%) を淡黄色固体として得た。

<Analytical data>

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.92 (br, 1H), 1.43-1.39 (m, 1H), 1.01-0.89 (m, 4H) ppm.

67 の合成

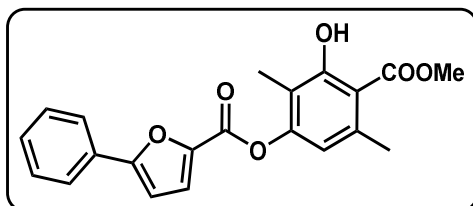


cyclopropanepropiolic acid (0.132 g, 1.20 mmol) の無水 toluene (12 mL) 溶液に thionyl chloride (0.11 mL, 1.50 mmol) を加え、40 °C で 12 時間攪拌した後、溶媒を除去し無水 toluene (12 mL) 溶液を加えた。別のナスフラスコに methyl atrarate (0.196 g, 1.00 mmol) に無水 acetonitrile (50 mL) と triethylamine (0.21 mL, 1.50 mmol) を加えた。そこに先の粗生成物のトルエン溶液を加えた。室温で 24 時間攪拌した後、水を加えた。有機層を冷却した飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1, v/v) で分離精製し、目的の化合物 **67** (0.198 g, 69 %) を無色固体として得た。

<Analytical data>

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 11.87 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.48-1.42 (m, 1H), 1.04-0.97 (m, 4H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 172.7, 163.2, 152.7, 151.6, 140.0, 117.2, 116.5, 110.4, 96.9, 68.3, 52.7, 24.4, 10.0, 9.5 ppm.

68 の合成

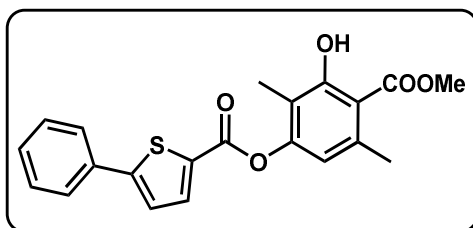


5-phenyl-2-furancarboxylic acid (0.188 g, 1.00 mmol) の無水 toluene (10 mL) 溶液に thionyl chloride (0.145 mL, 2.00 mmol) を加え、40 °C で 12 時間攪拌した後、溶媒を留去し無水 toluene (10 mL) 溶液を加えた。別のナスガラスコに methyl atrarate (0.196 g, 1.00 mmol) に無水 acetonitrile (50 mL) と triethylamine (0.695 mL, 5.00 mmol) を加えた。そこに先の粗生成物のトルエン溶液を加えた。室温で 12 時間攪拌した後、水を加えた。有機層を冷却した飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、塩酸の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1, v/v) で分離精製し、目的の化合物 **68** (72.0 mg, 94% brsm) を白色固体として得た。

<Analytical data>

m.p. 134.4-135.6 °C; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.94 (s, 1H), 7.84 (d, 2H, *J* = 7.4 Hz), 7.48 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz), 7.45 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz), 7.39 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz), 6.84 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz), 6.60 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.13 (s, 3H) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 172.3, 162.7, 158.7, 156.1, 152.5, 142.4, 139.4, 129.24, 129.17, 128.8, 125.0, 121.8, 116.9, 116.3, 109.7, 107.1, 52.1, 24.0, 9.0 ppm; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C₂₁H₁₈O₆ (M+Na)⁺ 389.0996; found: 389.0995.

69 の合成

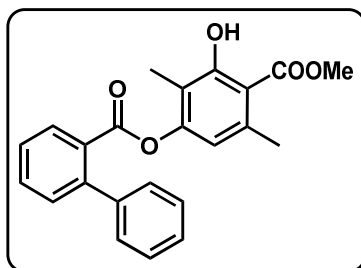


5-phenyl-2-thiophenecarboxylic acid (0.204 g, 1.00 mmol) の無水 toluene (10 mL) 溶液に thionyl chloride (0.145 mL, 2.00 mmol) を加え、40 °C で 12 時間攪拌した後、溶媒を留去し無水 toluene (10 mL) 溶液を加えた。別のナスフラスコに methyl acrylate (0.196 g, 1.00 mmol) に無水 acetonitrile (50 mL) と triethylamine (0.695 mL, 5.00 mmol) を加えた。そこに先の粗生成物のトルエン溶液を加えた。室温で 12 時間攪拌した後、水を加えた。有機層を冷却した飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、塩酸の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1, v/v) で分離精製し、目的の化合物 **69** (0.109 g, 89% brsm) を白色固体として得た。

<Analytical data>

m.p. 137.3-138.0 °C; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 11.95 (s, 1H), 7.95 (d, 1H, $J = 3.9$ Hz), 7.67 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz), 7.43 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 7.40-7.36 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.13 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 171.9, 162.3, 159.3, 152.4, 139.1, 135.5, 133.2, 132.8, 130.2, 128.76, 128.70, 125.9, 123.5, 116.5, 116.0, 109.4, 51.8, 23.6, 8.7 ppm; HRMS (ESI-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 405.0767; found: 405.0761.

70 の合成

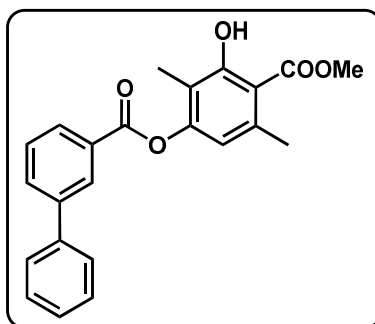


2-phenylbenzoic acid (0.198 g, 1.00 mmol) の無水 toluene (10 mL) 溶液に thionyl chloride (0.145 mL, 2.00 mmol) を加え、40 °C で 12 時間攪拌した後、溶媒を留去し無水 toluene (10 mL) 溶液を加えた。別のナスフラスコに methyl atrarate (0.196 g, 1.00 mmol) に無水 acetonitrile (50 mL) と triethylamine (0.695 mL, 5.00 mmol) を加えた。そこに先の粗生成物のトルエン溶液を加えた。室温で 12 時間攪拌した後、水を加えた。有機層を冷却した飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、塩酸の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン：酢酸エチル = 8 : 1, v/v）で分離精製し、目的の化合物 **70** (47.0 mg, 97% brsm) を白色固体として得た。

<Analytical data>

m.p. 106.6-107.4 °C; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.85 (s, 1H), 8.03 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz), 7.61 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.50 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.45-7.37 (m, 6H), 6.20 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.94 (s, 3H) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 172.3, 166.0, 162.5, 153.0, 143.1, 141.0, 139.2, 131.8, 131.0, 130.1, 129.8, 128.5, 128.1, 127.5, 127.3, 116.7, 115.8, 109.5, 52.1, 23.9, 8.9 ppm; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C₂₃H₂₀O₅ (M+Na)⁺ 399.1203; found: 399.1207.

71 の合成

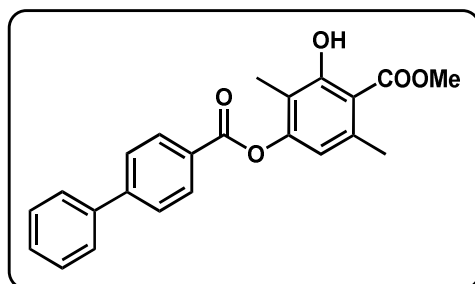


3-phenylbenzoic acid (0.198 g, 1.00 mmol) の無水 toluene (10 mL) 溶液に thionyl chloride (0.145 mL, 2.00 mmol) を加え、40 °C で 12 時間攪拌した後、溶媒を留去し無水 toluene (10 mL) 溶液を加えた。別のナスフラスコに methyl atrarate (0.196 g, 1.00 mmol) に無水 acetonitrile (50 mL) と triethylamine (0.695 mL, 5.00 mmol) を加えた。そこに先の粗生成物のトルエン溶液を加えた。室温で 12 時間攪拌した後、水を加えた。有機層を冷却した飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、塩酸の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1, v/v) で分離精製し、目的の化合物 **71** (0.129 g, 89% brsm) を白色固体として得た。

<Analytical data>

m.p. 133.0-1133.7 °C; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.95 (s, 1H), 8.44 (t, 1H, *J* = 1.6 Hz), 8.19 (dt, 1H, *J* = 1.6, 8.0 Hz), 7.88 (dt, 1H, *J* = 1.6, 8.0 Hz), 7.66 (d, 2H, *J* = 7.0 Hz), 7.60 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.49 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 7.42 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz), 6.59 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.12 (s, 3H) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 172.3, 164.3, 162.7, 153.2, 141.8, 139.8, 139.5, 132.4, 129.6, 129.1, 128.92, 128.90, 128.8, 127.9, 127.1, 116.8, 116.4, 109.7, 52.1, 24.0, 9.1 ppm; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C₂₃H₂₀O₅ (M+Na)⁺ 399.1203; found: 399.1199.

72 の合成



4-phenylbenzoic acid (0.198 g, 1.00 mmol) の無水 toluene (10 mL) 溶液に thionyl chloride (0.145 mL, 2.00 mmol) を加え、40 °C で 12 時間攪拌した後、溶媒を留去し無水 toluene (10 mL) 溶液を加えた。別のナスフラスコに methyl atrarate (0.196 g, 1.00 mmol) に無水 acetonitrile (50 mL) と triethylamine (0.695 mL, 5.00 mmol) を加えた。そこに先の粗生成物のトルエン溶液を加えた。室温で 12 時間攪拌した後、水を加えた。有機層を冷却した飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、塩酸の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を取り除いた後、溶媒を留去し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン：酢酸エチル = 8 : 1, v/v）で分離精製し、目的の化合物 **72** (98.0 mg, quant. brsm) を白色固体として得た。

<Analytical data>

m.p. 159.8-1160.6 °C; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.96 (s, 1H), 8.28 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.75 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.67 (d, 2H, *J* = 7.0 Hz), 7.50 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz), 7.43 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz), 6.60 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.12 (s, 3H) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 172.3, 164.2, 162.7, 153.3, 146.5, 139.7, 139.4, 130.7, 128.9, 128.3, 127.7, 127.3, 116.8, 116.4, 109.7, 52.1, 41.3, 24.0, 9.0 ppm; HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C₂₃H₂₀O₅ (M+Na)⁺ 399.1203; found: 399.1201.

謝辞

本研究を遂行するにあたり、多くの方々の御指導、御協力を頂きました。ここに深く感謝申し上げます。

河野 富一教授には、学部生の分野配属時から大学院進学において、研究生活を進めていく上での心構えや研究に対する取り組み方、実験結果に対する考察など多くのご教授を頂きました。優しく、時には厳しく、私の意見を尊重していただき充実した研究生活を送ることができました。また、公私ともに日頃様々な相談にのっていただきまして心より感謝申し上げます。

中西 真弓教授、松元 奈緒美助教には、一から生物活性評価の手技や実験結果に対する考察など多くのご教授を頂きました。また、研究を進める上での様々なサポートをいただきましたこと、深く感謝致します。

本論文を審査して頂きました主査の三部 篤 教授、副査の中西 真弓 教授、田村 理准教授に、感謝申し上げます。

西谷 直之 教授には、実験結果に対する考察を始めとし、多くの御教授をいただき、ありがとうございました。

岩手大学学長 小川 智様、岩手大学大学院 大橋 暁香修士、渡辺 杏修士からは研究に必要なサンプルを提供して戴きました。厚く御礼を申し上げ、感謝する次第です。

著者の研究に御理解と御支援を頂き、さらに研究の楽しさと難しさを教えていただきました田村 理 准教授、辻原 哲也助教、稲垣 祥助教に深く感謝いたします。また、本研究を進めるにあたり、研究生活を共に過ごした河野研究室の5年生、6年生並びに卒業生の皆様に感謝致します。河野班の皆様には、多大なるご協力をいただきまして本当にありがとうございました。特に、八重樫 和泉学士、中舘 凜学士、鎌田 みずき氏には厚く御礼を申し上げ、感謝の意を表します。

生物活性評価を実施するにあたり御協力いただきました生物薬学講座機能生化学分野の皆様には、深く感謝申し上げます。

最後に、長きにわたる学生・研究生活をあらゆる面から支援してくれた家族に心から感謝致します。