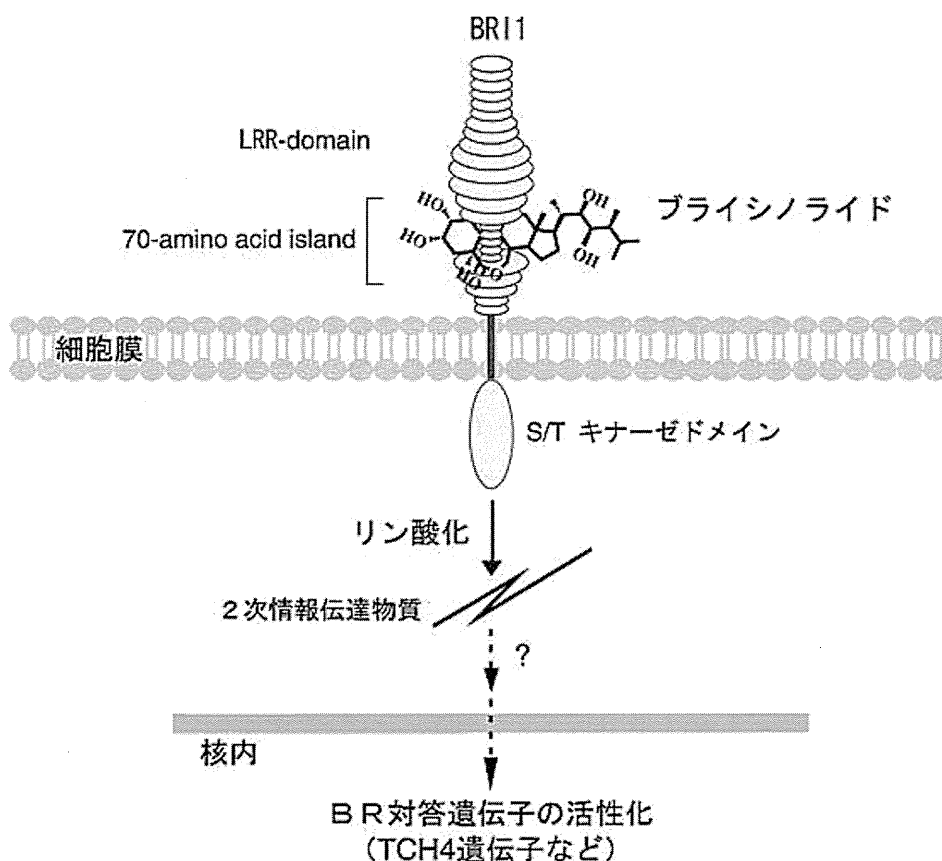


その後、1982年にブラシノライドと同様の活性を示すカスターステロン(Castasterone: CS)が栗の虫えいより単離され<sup>2) 3)</sup>、現在では、50種類を超えるブラシノライド様活性化化合物が報告されており、それらは総称してブラシノステロイドと呼ばれている<sup>4)</sup>。

### ブラシノライドの構造と活性

ブラシノライドの構造には、A環に隣接する $\alpha$ -水酸基と側鎖に隣接する $\alpha$ -水酸基、A/B環トランス結合、B環の6-オキソ-7-オキサラクトン構造、側鎖の連続する4つの不斉点などが存在し、これらが活性の発現に重要な構造であることが示されている。これらの構造を全て備え持つブラシノライドは、現在のところもっとも高活性なブラシノステロイドである。この構造において、特にB環のラクトン構造は、シロイヌナズナより発見された膜受容体BRI1と結合することによってその活性を発現することが報告されている<sup>5)</sup>。

ブラシノステロイドの情報はまず、膜受容体BRI1の70-アミノ酸アイランド(その結合領域



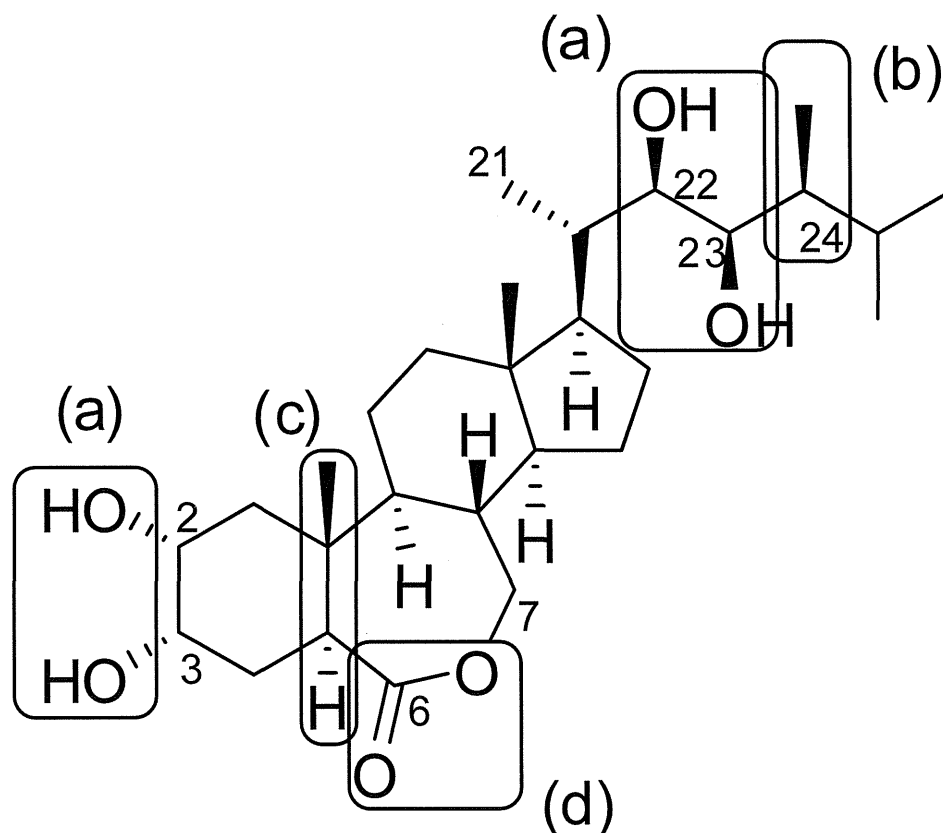
ID-LRR22)にブラシノライドが結合することにより、細胞内キナーゼ領域の自己リン酸化を誘起し、この活性化を経て細胞内の第二情報伝達物質に伝達される。TCH4 などブラシノステロイドによる誘導たんぱく質が報告されていることから、情報は核酸にまで達すると考えられる。

ここで BRI1 は、全ての多細胞生物を通じて、ステロイドそのものをリガンドとする膜受容体であることが証明された最初の例であるが、動物においても、ステロイド化合物は、性ホルモンなど生物学的に重要な働きをもつ物質である。

#### ブラシノステロイドの構造活性相関

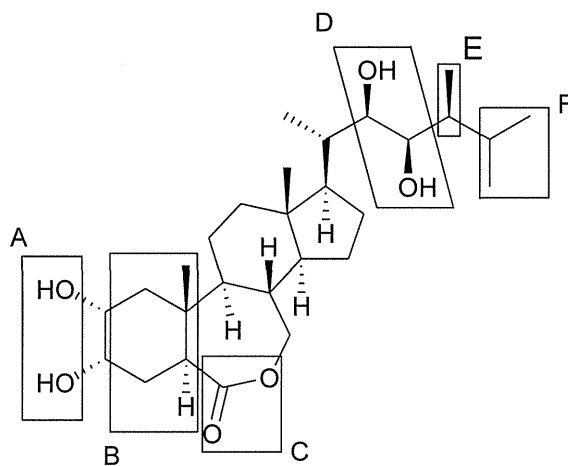
天然ブラシノステロイドの化学構造は、環構造、環上の置換基、側鎖の置換基の違いによりその構造に多種多様性があることが示されており、それに伴って構造と活性の相関性に興味を持たれた。非天然性の合成ブラシノステロイドも含めて、先に確立されているイネ葉身屈曲テスト (LJT)を用いて構造活性相関が調べられた。その結果から、

- (a) C2 $\alpha$ , C3 $\alpha$ とC22R, C23Rの二組のシス型隣接ジオール基
- (b) 24位アルキル置換基
- (c) A/Bトランス縮環構造
- (d) B環の7-オキザラクトン基、または6-ケトン基

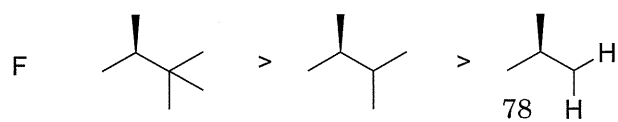
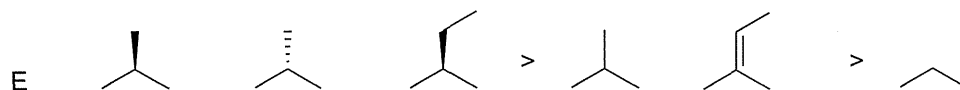
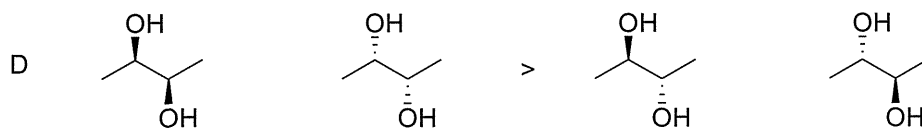
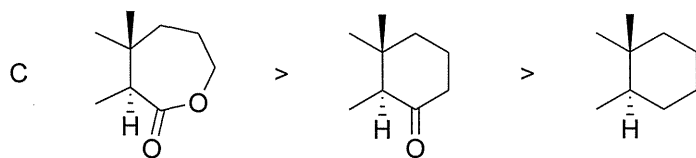
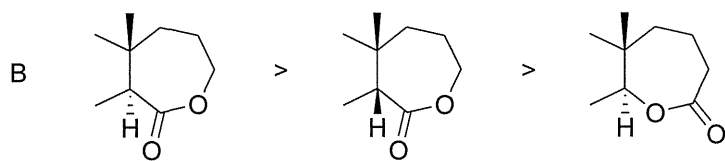
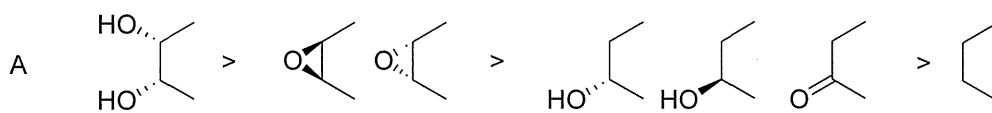


### Brassinolide (BL)

の4つの官能基は高活性保持に極めて重要であり、これらの1つでも欠けると活性が激減することが報告された<sup>6)</sup>。



Brassinolide (BL)

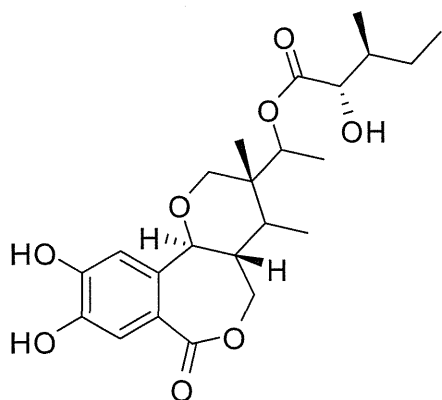


これらの官能基について報告されている結果を活性が高い順に以下に示す。

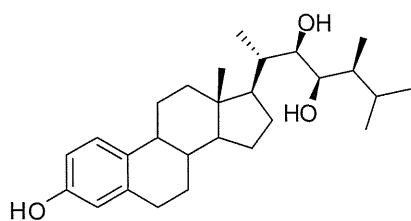
構造活性相関の結果から、天然ブラシノライドの中ではB環に7-オキザラクトンを有するラクトン型ブラシノステロイドが最も活性が強く、その中でもブラシノライドの活性が最も強かった。

ラクトンが逆向きで天然には見つかっていない6-オキザラクトンになると活性は激減した。次に強い活性を有するものはB環の6位がケトンになった6-ケトン型ブラシノステロイドであり、ブラシノライドの生合成前駆体と予想されるカスタステロンであった。天然には、6位にケトン基を持たないブラシノステロイドも存在することが確認されているが、6-デオキシ型ブラシノステロイドはほとんど活性を示さないことが報告されている。6位にケトン基を持ち、2位の水酸基が欠けた2-デオキシ型ブラシノステロイドも活性が低下することがわかっている。

以上から、ブラシノライドは、現在知られているブラシノステロイドの中で最も活性が強い化合物であることがわかる。



target compound



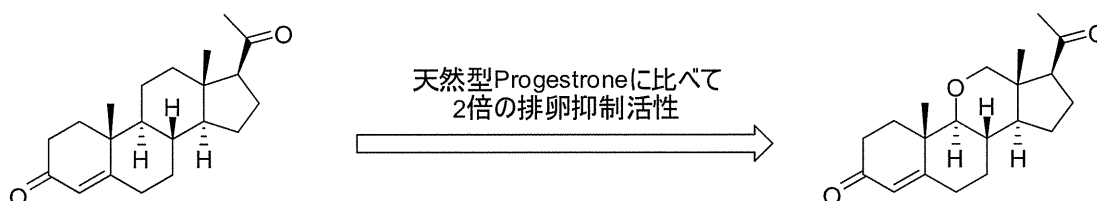
本研究の目的

### ブラシノライド類縁体

当研究室ではブラシノライド類縁体として右に示した化合物を標的化合物の一つとして合成研究を行っている。この化合物は天然物質であるブラシノライドと比較すると A 環の芳香環や C 環のピラン構造、側鎖のエステル結合の部分が大きく異なるが、A 環にジオール構造を有している部分や、B/C トランス縮環構造、B 環の 7-オキザラクトン構造の点はブラシノライドの骨格と同じ構造を基本的に保っている。

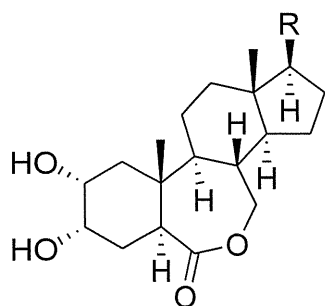
ブラシノライドは過去に様々な類縁体が合成されてきたが、このような A 環部分にベンゼン環、C 環部分にピラン構造を有するブラシノライド類縁体については報告がない。

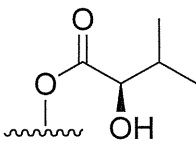
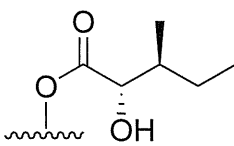
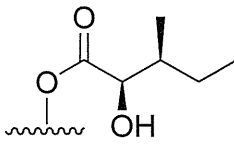
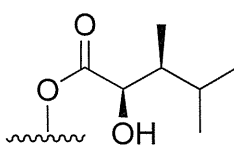
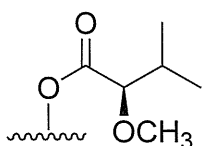
近年、右の図に示すような A 環にベンゼン環を有していて、活性を有するブラシノライド類縁体が報告されており、また C 環のピラン構造に関しては、ステロイド化合物であるプロゲステロンの 11 位に酸素原子を有する 11-オキザプロゲステロンは、天然型のプロゲステロンに比べて 2 倍の排卵抑制活性を有することが知られている<sup>7)</sup>。



また、合成容易なエステル結合型の側鎖の構造活性相関評価も行われている<sup>8)</sup>。活性試験はイネ葉身屈曲テストにより評価された。

ブラシノライド処理区および無処理区を含む薬量応答曲線中、最大屈曲角度を 100%、最小屈曲



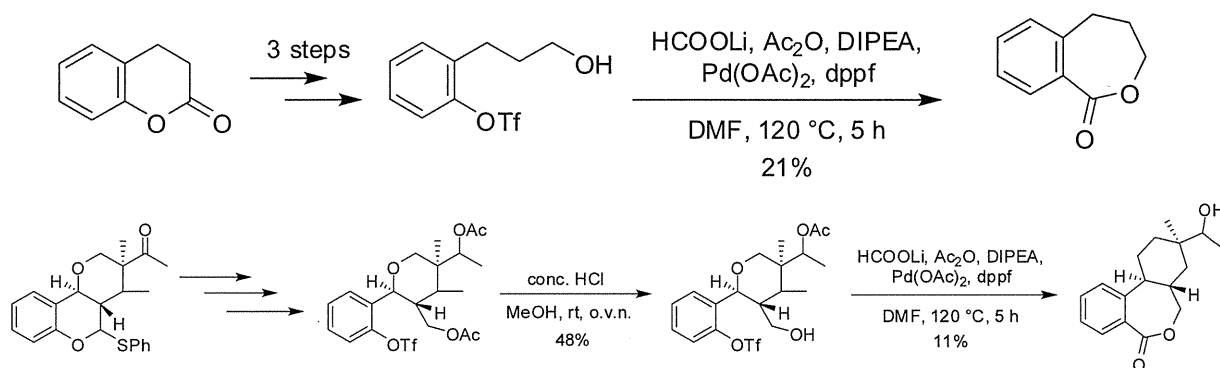
NO.	R	pED <sub>50</sub> (mol)
1	BL	13.6
2		9.6
3		9.3
4		10.5
5		10.1
6		9.1

角度を 0%としたときの 50%屈曲率を与える薬量 ED<sub>50</sub>(mol)を求め、その逆対数 pED<sub>50</sub>を指標としている。

以上より、当研究室が目指しているブラシノライド類縁体は、天然の物質に匹敵するもしくはそれ以上の活性が期待できると考えられる。

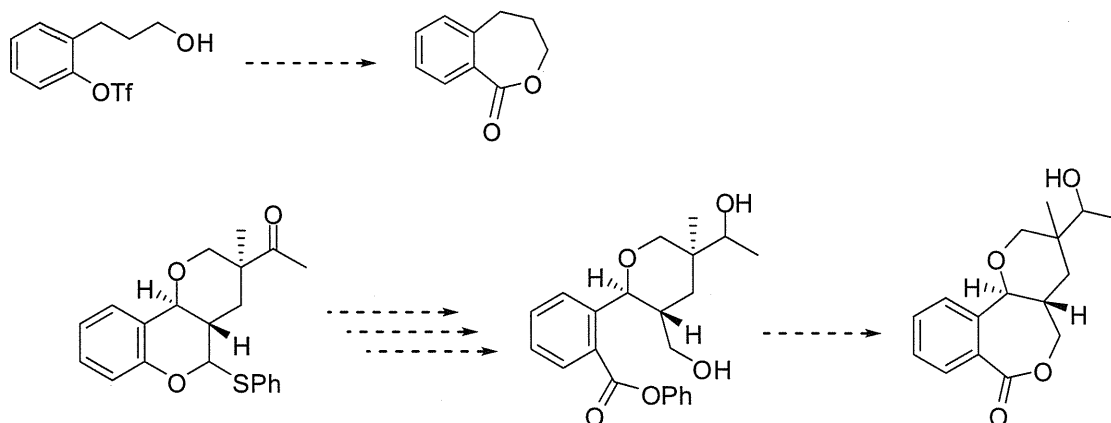
### 三環性七員環ラク톤の合成戦略

三環性七員環ラク톤の合成に当たり、その基本骨格には当研究室で過去に見出したオルトキノノンメチドの反応性を利用した縮合三環式化合物の合成方法<sup>9)</sup>を利用することにする。今回検討を行いたい B 環の七員環ラク톤の部分は、過去に前任者である島村がその検討を行っており、カルボニル化の方法としてはギ酸リチウムを用いて系内で一酸化炭素を発生させパラジウム触媒によりカルボニルの挿入を行うといったものであり、そのカルボニル化の方法を用いることで目的の三環性七員環ラク톤を得ることに成功しているが、収率が低く全収率の低下につながってしまっている<sup>10)</sup>。(Scheme 1)



Scheme 1

そこで今回の目的としてはまず過去のカルボニル化における問題点の解明と、ほかのカルボニル化の方法を検索、検討し、まずモデル化合物において収率の向上をめざし、三環式化合物に応用することで、効率よく三環性七員環ラク톤を得ることを目的とする。(Scheme 2)



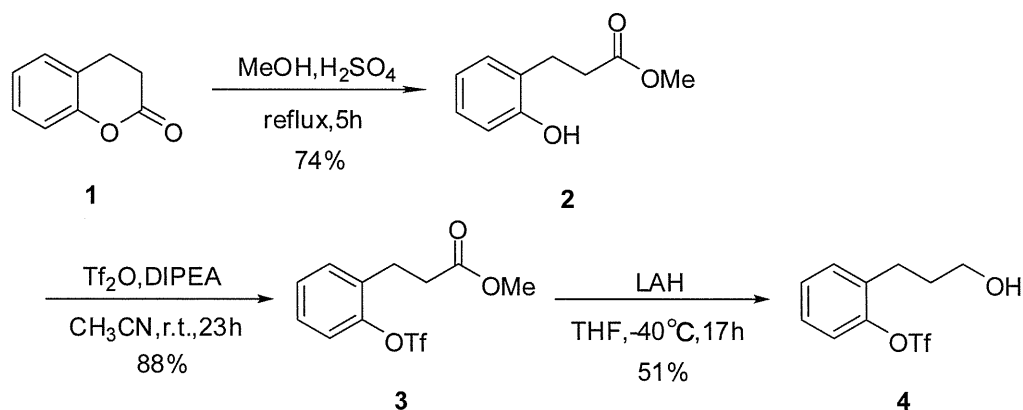
Scheme 2

## B. 研究成果

### 過去検討されたカルボニル化方法の再検討

七員環ラクトン合成を行うに当たり、まず前任者である島村が Cacchi らが報告した文献<sup>11)</sup>を参考にトリフラート基と系中で発生させた一酸化炭素をパラジウム触媒を用いてカップリングさせてカルボン酸に置換する方法を用いていたが、その方法を詳細検討し問題点の解明をすることにした。

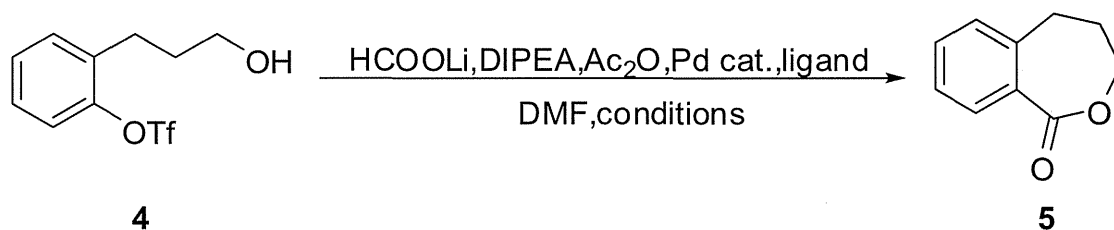
まず島村がすでに確立した 3,4 ジヒドロクマリンを出発物質とした以下の合成ルートでモデル化合物 4 を得た。(Scheme 3)



Scheme 3

次にトリフラート基と系中で発生させた一酸化炭素をパラジウム触媒を用いてカップリングさせてカルボン酸に置換する方法における反応条件の検討を行った。(Scheme 4, Table 1)





Scheme 4

Table 1 一酸化炭素挿入反応における反応条件の検討

entry	HCOOLi	DIPEA	Ac <sub>2</sub> O	LiCl	PdCl <sub>2</sub> (dppp)	Pd(OAc) <sub>2</sub> ,dppf	反応時間	反応温度	others	Yields
1	3 eq	2 eq	2 eq	3 eq	5 mol%		116h	80°C	Ac <sub>2</sub> O after in	11%
2	dry 3 eq	2 eq	2 eq	3 eq	10 mol%		64h	80°C		3.7%
3	dry 4 eq	4 eq	4 eq	3 eq	5 mol%		64h	80°C		trace.
4	dry 3 eq	2 eq	2 eq	3 eq	10 mol%		24h	120°C		25%
5	3 eq	3 eq	3 eq	3 eq	5 mol%		30min	80°C	Micro Wave	4.6%
6	3 eq	3 eq	3 eq			5 mol%	5h	120°C		N.D.
7	3 eq	3 eq	3 eq			5 mol%	21h	120°C	Ac <sub>2</sub> O after in	N.D.
8	dry 4eq	4eq	4eq			10 mol%	22h	120°C		11%
9	dry 3 eq	2 eq	3 eq	3 eq	10 mol%		25h	120°C		11%
10	dry 3 eq	2 eq	2 eq	3 eq	5 mol%		24h	140°C		12%

表の Table 1 から、触媒量が多いほうがよく、反応温度も高いほうがよい傾向や、塩基の量や無水酢酸の量、反応時間にはあまり影響されないこと、が見受けられたが全体として低い収率に終わっており、最適な条件を見つけることはできなかった。さらにカルボニル挿入はできており、その生成物がカルボン酸で、分液の際の水層に行ってしまう可能性も考え水層の調査も行ったが、カルボン酸の存在を確認することはできなかった。

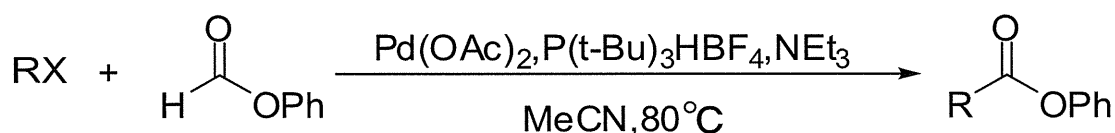
副生成物についても原料回収や、トリフラート基が外れてしまったものが確認でき、物質収支も適当であることが確認することができた。

したがって、以上のことから、このカルボニル化の方法はこの系の、七員環ラク톤の合成に

は適していないと判断し、ほかの新しいカルボニル化の方法の探索、検討を行うことにした。

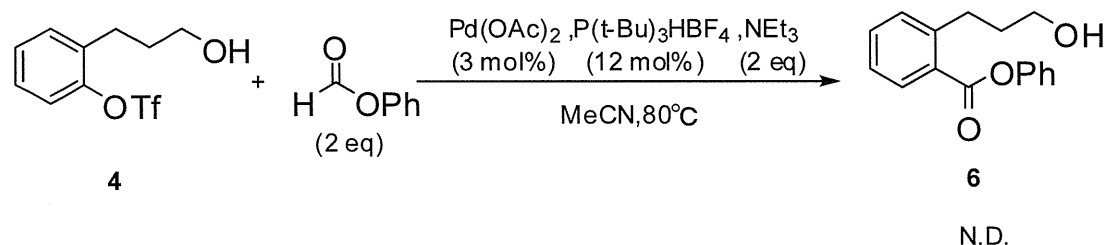
#### ギ酸フェニルを用いた新しいカルボニル化の検討

文献検索を行ったところ、眞鍋先生らが報告した文献<sup>12)</sup>で、ハロゲンとギ酸フェニルの Pd 触媒を用いたカルボニル化反応が今回の合成において応用できるのではないかと判断した。



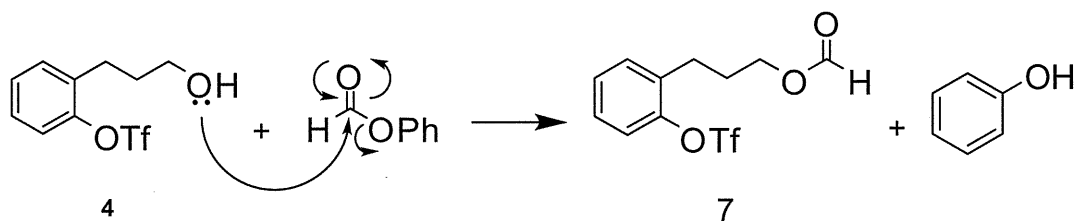
Scheme 5

この反応の優れた点はオルト位に置換基がある場合でもギ酸フェニルとのカップリング反応が非常に収率よく進行しており、またカップリング後カルボニル基にオルト位の置換基の先にあるヒドロキシ基が攻撃することにより-OPh がフェノールとして脱離し、カルボニルの挿入が可能であり、擬カルボニル等価体として用いることができる点である。この反応を用いることで7-オキザラクトン構造をより効率的に得られると考えたので、まずモデル化合物においてこの反応の適用を行った。

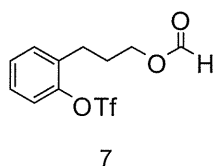


Scheme 6

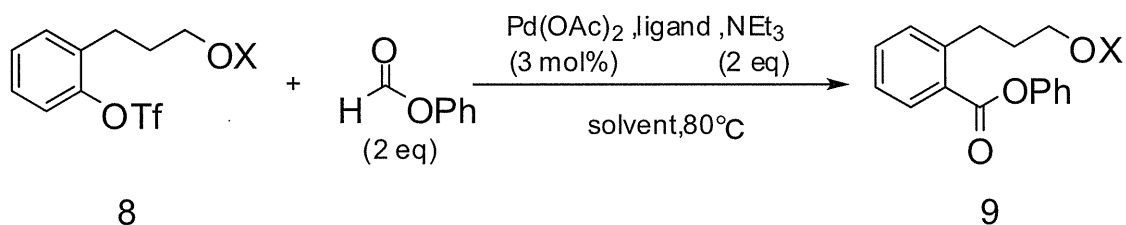
目的の化合物は得られず右に示すような化合物7が収率65%で得られた。これはモデル化合物のヒドロキシル基がギ酸フェニルに攻撃し以下のような反応が進行したためである。



Scheme 7



したがって、ヒドロキシル基を保護したものを用いて同様のカップリング反応を行った。保護基としてはつけやすく外しやすい TBS 基と保護が容易なアセチル基の保護の二つを用いた。またトリフラート基の場合リガンドにキサントフォスを用いていることがわかったのでリガンドとしてキサントフォスを用いた検討と、著者の眞鍋先生より dppf もトリフラート基との相性が良いとの助言を頂けたため、dppf での検討も行った。(Scheme 8, Table 2)



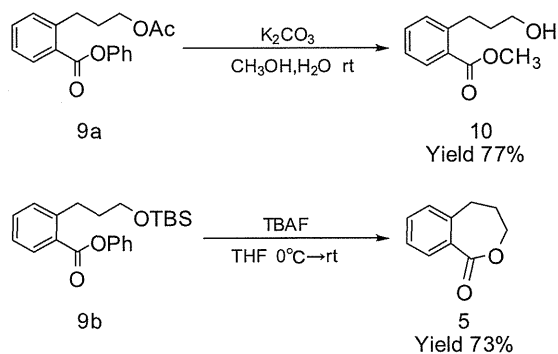
Scheme 8

Table 2 保護基をかけたモデル化合物とギ酸フェニルとのカップリング反応の検討

entry	S.M.	X=	ligand		反応時間	solvent	9a	9b
1	8a	Ac	P(t-Bu) <sub>3</sub> HBF <sub>4</sub>	12 mol%	22h	CH <sub>3</sub> CN	N.D.	
2	8b	TBS	P(t-Bu) <sub>3</sub> HBF <sub>4</sub>	12 mol%	22h	CH <sub>3</sub> CN		N.D.
3	8a	Ac	Xantphos	6 mol%	24h	toluene	32%	
4	8a	Ac	dppf	12 mol%	24h	CH <sub>3</sub> CN	72%	
5	8b	TBS	Xantphos	6 mol%	24h	toluene		59%
6	8b	TBS	dppf	8.5 mol%	24h	CH <sub>3</sub> CN		94%

キサントフォスと dppf をリガンドとして用いた場合のみカップリング反応は進行し、dppf を用いた場合、比較的高い収率で目的物を得ることができた。

カップリング反応が進行したため、次に保護基の脱保護の検討を行った。



Scheme 9

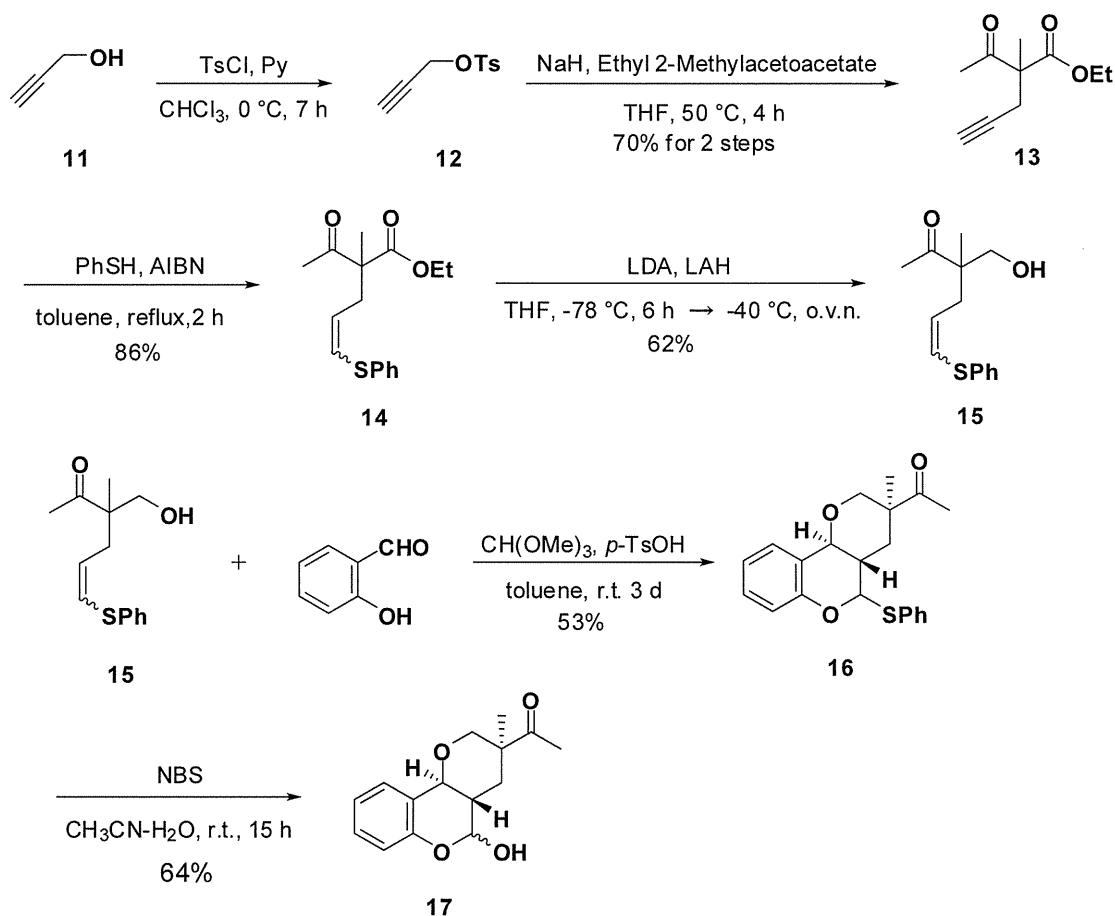
脱保護は進行し、特に TBS 保護したものは脱保護とともに目的の七員環ラクトンであるベンゾオキサピノンが比較的高収率で得られた。

以上からモデル化合物を出発物質とするベンゾオキサピノンの合成の全収率は 3 steps で 62% であり、2-1 で検討していた方法における最大収率 25% を大幅に改善することができた。以上からこの方法を三環式化合物に適用し同様に収率の改善がみられるか検討することにした。

### 三環性七員環ラク톤の合成

#### 縮合三環式化合物の合成

縮合三環式化合物の合成は以前から当研究室で確立している方法<sup>4, 13, 14, 15)</sup>に従った。



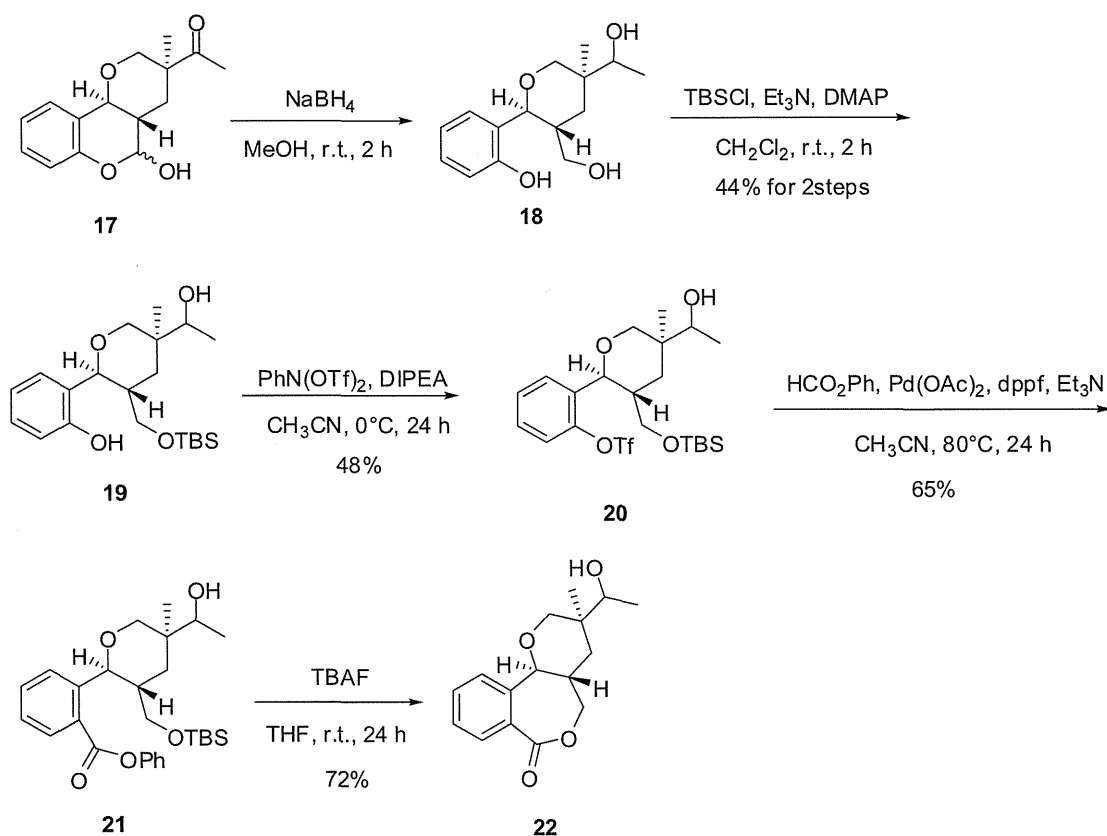
Scheme 10

プロパギルアルコール 11 を出発物質とし、トシル化。アセト酢酸エステル合成、チオフェニル付

加、エステルの選択的還元を経て 15 を得た。15 とサリチルアルデヒドは序論で述べた当研究室独自の環化反応を用いることで B/C トランス縮環構造を有する三環式化合物 16 を得た。16 に NBS を用いてチオフェニル基をヒドロキシル基に官能基変換し、化合物 17 を得た。

### 新しいカルボニル化の三環式化合物への応用

化合物 17 に 2-2 で示した今回新たに検討を行ったカルボニル化の方法を適用をすることにした。



Scheme 11

化合物 17 を  $\text{NaBH}_4$  を用いることでヘミアセタール開裂させ、化合物 18 を得たのちここで単離せずに TBS 保護を行うことで化合物 19 を得た。化合物 19 にトリフラート化<sup>10)</sup>を行い得た化合物 20 に、今回新たに検討を行ったギ酸フェニルを用いたカルボニル化の方法を適用することで、カルボニル化化合物 21 を比較的高収率で得ることができた。化合物 21 を TBAF を用いて脱保護を行うことで、脱保護とともに環化が進行し目的の三環性七員環ラクトン 22 を高収率で得ることに成功した。

以上より、ギ酸フェニルを用いた新しいカルボニル挿入反応を用いることでサリチルアルデヒドとの環化反応より 7 steps 全収率 4%で目的の三環性七員環ラクトン化合物を効率的に得ることに成功した。

## 結論

まず、モデル化合物を用いて前任者が行っていたカルボニル化の方法における収率が低かったため、その問題の解明と改善を試みるため詳細な検討が必要であると判断し、そのため反応条件をさまざま変更し、過去行われていたカルボニル化反応の調査を行ったところ、カルボニルの挿入がうまく進行していないことが分かった。調査の結果以前検討していたカルボニル化の方法は七員環ラクトンの合成にはあまり適していないと考えたため、新たなカルボニル化の方法の探索、検討を行うことにした。

文献検索の結果、近年眞鍋先生らが報告したギ酸フェニルを用いたカルボニル化の方法を見つけることができた。眞鍋先生らが報告した方法は、トリフラート基のオルト位に置換基がある場合でもカルボニル化が収率よく進行していることや、フェノキシ基がフェノールとして脱離できるため良い脱離基として働き、カルボニル化の後環が巻きやすいと考えたためである。実際にこの新しいギ酸フェニルを用いたカルボニル化の方法が有効であるか検討するために、まずモデル化合物において、文献に報告されている条件を適用したところカルボニル化は進行せず、ヒドロキシル基がギ酸フェニルに攻撃してできた化合物ができたのみであったため、保護基をかけてさらに詳細検討した。保護基としてはアセチル保護と TBS 保護を用いたところ、トリフラート基の場合には二座配位子であるキサントホスや **dppf** が適していることがわかり、特に参考にした文献の著者である眞鍋先生のアドバイスにより選択した **dppf** において高い収率でカルボニル化反応が進行し、目的のカルボニル化合物が得られた。得られて化合物において脱保護の検討を行ったところ、TBS 保護をしたものは脱保護とともに環化が進行し、目的の七員環ラクトン化合物をモデル化合物より 3 steps 63%で得ることができ、収率の改善が図れたため、この新しいギ酸フェニルを用いたカルボニル化の方法を三環式縮合化合物に応用することにした。

三環式縮合化合物は以前から確立されている方法を用いて合成した。得られた三環式縮合化合物に、NBS を用いて官能基変換を行いチオフェニル基をヒドロキシル基にし、NaBH<sub>4</sub> を用いてヘミアセタール開裂させ、そのまま TBS 保護をかけたのち、トリフラート化を行った。得られたトリフラート体に今回新たに検討したギ酸フェニルを用いたカルボニル化の検討を行うと、比較的高収率でカルボニル化体を得ることができ、続いて脱保護を行うと、目的の三環性七員環ラクトンを高収率で得ることができた。以上から、今回新たに検討を行った、眞鍋先生らが報告したギ酸フェニルを用いたカルボニル化の方法を用いることで、低ステップで比較的効率よく三環性七員環ラクトンを得ることができた。

今後はA環にヒドロキシル基を持たせ、かつ側鎖を導入し最終目的であるブラシノライド類縁体に近づけていきたいと考えている。

### C. 研究方法

使用した分析機器は以下の通りである。

赤外吸収スペクトル

PERKIN ELMER FT-IR Spectrometer PARAGON 1000

フーリエ変換赤外分光光度計 FT/IR4100ST 型

核磁気共鳴スペクトル

BRUKER DRX 300

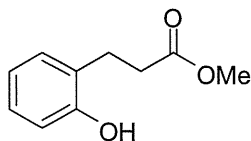
精製用シリカゲルは以下の通りである。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー

Cica-reabent silica gel 60N (球状、中性、62-210  $\mu\text{m}$ )

薄相クロマトグラフィー

0.25mm E. Merck silica gel plate 60F<sub>254</sub>



#### **methyl 3-(2-hydroxyphenyl)propanoate (2)**

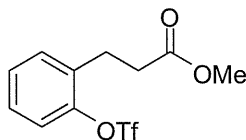
100 mL三口ナスフラスコに3,4-ジヒドロクマリン(6.3 mL, 0.05 mol)を入れ、アルゴン置換し、無水エタノール(40 mL)、硫酸(0.2 mL)を加え、3時間還流した。飽和NaHCO<sub>3</sub>を加え、エーテルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、6.63 g (0.0368 mol, 74%)で目的物 **2** を得た。

IR (ATR): 3395, 2952, 1708, 1609, 1594, 1505, 1491, 1455, 1439, 1350, 1231, 1153, 1099, 1043, 983, 934, 905, 849, 752, 588 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  2.72 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2.91 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.69 (s, 1H), 7.08 (s, 1H),



6.84-7.15 (m, 4H)

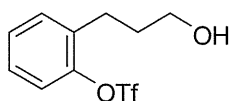


### methyl 3-(2-(trifluoromethyl sulfonyloxy)phenyl)propanoate (3)

300 mL ニロナスフラスコに化合物 **2** (3.22 g, 0.0166 mol)を入れ、アルゴン置換し、無水 CH<sub>3</sub>CN(110 mL)を加え、反応容器を氷浴につけた。無水ジイソプロピルエチルアミン(4.15 mL, 0.0250 mol)を加え、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(4.15 mL, 0.0250 mol)を滴下し、室温で 23 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt / hexane = 1:5)により、4.92 g (0.0158 mol, 88%)で目的物 **3** を得た。

IR (ATR) : 2956, 1738. 1488, 1417, 1369, 1248, 1205, 1134, 1079, 1045, 986, 886, 817, 789, 765, 708, 647, 628, 603, 571 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 2.67 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.06 (t, *J* = 7.5, 2H), 3.68 (s, 1H), 7.26-7.34 (m, 4H)

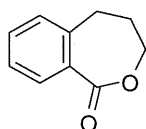


### 2-(3-hydroxypropyl)phenyl trifluoromethanesulfonate (4)

200 mL ニロナスフラスコに化合物 **5** (4.92 g, 0.0158 mol) と THF 30 mL を加え-40 °C に冷却した。そこに THF 30 mL に溶解した LAH (0.609 g, 0.0158 mol) を滴下し 17 時間攪拌した。飽和ロッシェル塩水溶液を加え室温で攪拌し、有機溶媒を減圧留去した。酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた後、溶媒を減圧留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt / hexane = 1:3)で精製し、化合物 **4** を 2.28 g (8.02 mmol, 51%) の透明のオイルとして得た。

IR (ATR) : 3345, 2945, 2878, 1488, 1453, 1416, 1248, 1206, 1136, 1086, 1058, 892, 812, 766 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 1.41 (s, 1H), 1.88-1.97 (m, 2H), 2.84 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.69-3.75 (m, 2H), 7.21-7.40 (m, 4H)

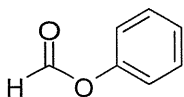


#### 4,5-dihydrobenzo[c]oxepin-1(3H)-one (5)

予めギ酸リチウム一水和物 (0.294 g, 4.00 mmol)を減圧乾燥器で3時間乾燥させておく。20 mL ニロナスフラスコに化合物 **4** (0.297 g, 1.0 mmol)、ギ酸リチウム一水和物を加え容器内をアルゴン置換した。無水ジメチルホルムアミド (11 mL)、無水酢酸 (0.38 mL, 4.00 mmol)を加え室温で10分間攪拌して系中に一酸化炭素を発生させた。その後、酢酸パラジウム (0.0281 g, 0.125 mmol)、ジフェニルホスフィノフェロセン(0.0421 g, 0.0759 mmol)、無水ジイソプロピルエチルアミン (0.70 mL, 4.00 mmol)を加え、120 °Cで22時間攪拌した。その後、酢酸エチル、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた後、溶媒を減圧留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt / hexane = 1:4)で精製し、化合物 **7** を 0.017 g (0.105 mmol, 11%)の透明のオイルとして得た。

IR (ATR) : 3070, 2861, 1716, 1604, 1468, 1453, 1387, 1356, 1321, 1295, 1279, 1257, 1223, 1199, 1162, 1111, 1094, 1058, 1035, 1003, 955  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  2.09-2.18 (m, 2H), 2.91 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 4.16 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 7.21-7.54 (m, 4H)

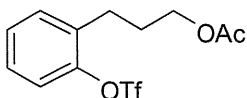


#### phenyl formate<sup>(12)</sup>

100 mL ナスフラスコに、無水酢酸(38 mL, 400 mmol)とギ酸(19 mL, 500 mmol)を加え 60°Cで一時間攪拌した。室温に冷ました後、フェノール(9.4 g, 100 mmol)、酢酸ナトリウム(8.3 g, 100 mmol)が入っている 100 mL ニロナスフラスコに混合物を加え、室温で3時間攪拌した。その後トルエン、水を加え、トルエンで抽出した。有機層を水で洗ったのち硫酸マグネシウムで乾燥させた後、溶媒を減圧留去し、7.26 g(59.2 mmol, 62%)で目的物を得た。

IR (ATR): 3064, 1736, 1591, 1486, 1186, 1162, 1101, 1071, 1023, 1002, 913, 870, 831, 762, 730, 687, 687, 662  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.11-7.44 (m, 5H), 8.31 (s, 1H)



#### 3-(2-(trifluoromethyl sulfonyloxy)phenyl)propyl acetate (8a)

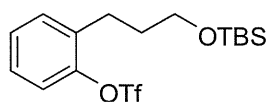
50 mL ナスフラスコに化合物 **4** (0.578 g, 2.00 mmol)、ピリジン(2 mL)、無水酢酸(1.9 mL, 20.0

mmol)を加え、室温で20時間攪拌した。トルエンで3回抽出し、溶媒を減圧留去したのち、粗生成物をシリカゲルカラムク

ロマトグラフィー(AcOEt / hexane = 1:4)で精製し、化合物 **8a** を 0.621 g(1.90 mmol, 94%)で得た。

IR (ATR): 2961, 1737, 1417, 1208, 1136, 1093, 1033, 889, 813, 766, 647, 629, 604, 570  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  1.95-2.03 (m, 2H), 2.06 (s, 1H), 2.81 (t,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 4.10 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 7.26-7.34 (m, 4H)

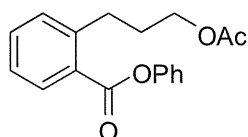


### 2-(3-(*tert*-butyl dimethyl silyloxy)propyl)phenyl trifluoromethanesulfonate (**8b**)

20 mL ニロナスフラスコに化合物 **4** (0.278 g, 1.00 mmol)を加えアルゴン置換した。無水ジメチルホルムアミド (2 mL)、イミダゾール(0.0851 g, 1.20 mmol)、*tert*-ブチルジメチルクロロシラン (0.239 g, 1.10 mmol)を加え室温で5時間攪拌した。酢酸エチルと水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させたのち、溶媒を減圧留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt / hexane = 1:4)で精製し、目的の化合物 **8b** を 0.366 g(0.918 mmol, 94%)で得た。

IR (ATR): 2954, 2858, 1420, 1249, 1211, 1140, 1103, 899, 835, 767, 707, 607  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  0.01 (s, 6H), 0.84 (s, 9H), 1.76-1.82 (m, 2H), 2.73 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 3.60 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 7.19-7.30 (m, 4H)

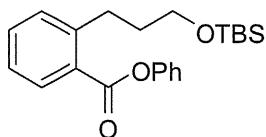


### phenyl 2-(3-acetoxypropyl)benzoate (**9a**)

10 mL ナスフラスコに Phenyl Formate (0.255 g, 2.00 mmol)、化合物 **8a** (0.330 g, 1.00 mmol)、トリエチルアミン(0.28 mL, 2.00 mmol)を加えてアルゴン置換し、無水  $\text{CH}_3\text{CN}$  (2.5 mL)を加えた。この混合物を、酢酸パラジウム(0.0082 g, 0.0300 mmol)とジフェニルホスフィノフェロセン (0.0470 g, 0.12 mmol)が入っているアルゴン置換された 20 mL ニロナスフラスコに加え、80°Cで24時間攪拌した。酢酸エチルと水を加え、酢酸エチルで抽出したのち有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させた後、溶媒を減圧蒸留した。得られた粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt / hexane = 1:10)で精製し、目的の化合物 **9a** を 0.227 g(0.722 mmol, 72%)で得た。

IR (ATR): 2969, 1734, 1708, 1593, 1485, 1238, 1189, 1161, 1034, 745, 689  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  1.95-2.03 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 3.11 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 4.11 (t,  $J = 6.0$  Hz), 7.19-7.54 (m, 8H), 8.17 (dd,  $J = 1.5$  and 7.8 Hz, 1H)

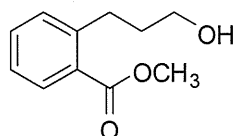


**phenyl 2-(3-(*tert*-butyl dimethyl silyloxy)propyl)benzoate (9b)**

10 mL ナスフラスコにギ酸フェニル (0.472 g, 3.84 mmol)、化合物 **8b** (0.764 g, 1.92 mmol)、トリエチルアミン(0.540 mL, 3.84 mmol)を加えてアルゴン置換し、無水  $\text{CH}_3\text{CN}$  (3 mL)を加えた。この混合物を、酢酸パラジウム(0.0131 g, 0.0576 mmol)とジフェニルホスフィノフェロセン (0.0915 g, 0.163 mmol)が入っているアルゴン置換された 20 mL ニロナスフラスコに加え、 $80^\circ\text{C}$ で 24 時間攪拌した。酢酸エチルと水を加え、酢酸エチルで抽出したのち有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させた後、溶媒を減圧蒸留した。得られた粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt / hexane = 1:20)で精製し、目的の化合物 **9b** を 0.564 g(1.79 mmol, 94%)で得た。

IR (ATR): 2927, 2856, 1738, 1492, 1240, 1191, 1097, 1048, 962, 834, 774, 741, 687, 664  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  0.01 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 1.79-1.89 (m, 2H), 3.04 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 3.62 (t,  $J = 6.6$  Hz), 7.16-7.49 (m, 8H), 8.09 (dd,  $J = 1.2$  and 8.0 Hz, 1H)



**methyl 2-(3-hydroxy propyl)benzoate (10)**

20 mL ナスフラスコにメタノール:水=3:1 の混合溶媒(3.5 mL)、化合物 **9a**(0.223 g, 0.700 mmol)、炭酸カリウム(0.723 g, 5.08 mmol)を加え、室温で 4 時間攪拌した。酢酸エチル、水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗ったのち、硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt / hexane = 1:7)で精製し、化合物 **10** を 0.105 g(0.541 mmol, 77%)で得た。

IR (ATR): 3405, 2949, 1719, 1433, 1292, 1252, 1189, 1131, 1086, 1055, 964, 747, 709, 663  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  1.87-1.95 (m, 2H), 2.30 (s, 1H), 3.06 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.63 (t,  $J = 3.3$  Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 7.23-7.47 (m, 8H), 7.88 (dd,  $J = 1.5$  and 7.7 Hz, 1H)