

平成 30 年度

博 士 論 文

ランタニドトリフラートを触媒とする

2,3-エポキシアルコール類の位置選択的開環反応の

開発と応用

東北大学大学院薬学研究科 分子薬科学専攻

合成制御化学分野

中村 大地

平成 30 年度

本学位論文は下記の原著論文をもとに作成され、東北大学大学院薬学研究科に提出されたものである。

原著論文

1. Ln(OTf)₃-Catalyzed Highly Regioselective Alcoholysis of 2,3-epoxy alcohols

Nakamura, D.; Sasano, Y.; Iwabuchi, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, *Accepted Manuscript* (DOI: 10.1039/C8OB02448K).

略語表

本論文を記述するにあたり、以下の略語を使用した。

Ac	acetyl
AI	autoinducer
AIP	autoinducer peptide
AZADO	2-azaadamantane- <i>N</i> -oxyl
AZADOL	2-hydroxy-2-azaadamantane
Bn	benzyl
Bu	<i>n</i> -Butyl
CAI-1	cholera autoinducer-1
Com	competence pheromones
CRE	carbapenem-resistant <i>Enterobacteriaceae</i>
DCM	dichloromethane
DEHD	1-deoxy-D-erythro-hexo-2,3-diulose
DHMF	2,4-dihydroxy-2-methyldihydrofuran-3-one
DHMP	2,5-dihydroxy-2-methylcyclopentanone
DIAD	diisopropyl azodicarboxylate
DIPT	diisopropyl tartrate
DMAP	4-(dimethylamino)pyridine
DMSO	dimethylsulfoxide
DNA	deoxyribonucleic acid
DPD	4,5-dihydroxy-2,3-pentanedione
DTBMP	2,6-bis- <i>tert</i> -butyl-4-methylpyridine
EHEC	enterohemorrhagic <i>Escherichia coli</i>
Et	ethyl
fod	tris(6,6,7,7,8,8,8-heptafluoro-2,2-dimethyl-3,5-octanedionate)
HDP	5-hydroxy-2,3-pentadione
HSL	homoserinelactone
<i>i</i> -	iso
Leu	leucine
Ln	lanthanide
Me	methyl
1-Me-AZADO	1-methyl-2-azaadamantane- <i>N</i> -oxyl
MHF	4-hydroxy-5-methyl-3(2H)furanone
MRSA	methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
Ms	methanesulfonyl
MS	molecular sieve

<i>n</i> -	normal
NOE	nuclear Overhauser effect
nor-AZADO	9-azanoradamantane <i>N</i> -oxyl
Nu	nucleophile
Ph	phenyl
PQS	pseudomonas quinolone signal
Pr	propyl
Pro	proline
QS	quorum sensing
rt	room temperature
SHC5	sodium hypochlorite pentahydrate
TBHP	<i>tert</i> -butyl hydroperoxide
THF	tetrahydrofuran
THMF	2-methyl-2,3,3,4-tetrahydroxytetrahydrofuran
triHMP	1-methylcyclopentane-1,2,3-triol
THP	3,3,4,5-tetrahydroxypentan-2-one
Tf	trifluoromethanesulfonyl
<i>t</i> -	tertiary
Ts	4-toluenesulfonyl
Tyr	tyrosine
VRE	vancomycin-resistant <i>enterococci</i>
X	halogen

目次	
序論	1
本論	11
第1章: 触媒量低減を志向したランタニド金属に関するスクリーニング	11
第1節: <i>trans</i> -2,3-エポキシアルコール基質における検討	11
第1項: アリルアルコール求核剤での検討	11
第2項: メタノール求核剤における検討	14
第2節: <i>cis</i> -2,3-エポキシアルコール基質における検討	15
第1項: 溶媒量条件でのスクリーニング	15
第2項: 反応性低下に関する考察	16
第3節: 3,4-エポキシアルコール基質における検討	17
第1項: <i>trans</i> -3,4-エポキシアルコール基質でのスクリーニング	17
第2項: <i>cis</i> -3,4-エポキシアルコール基質でのスクリーニング	18
第3節: 更なる触媒量低減の試み	19
第4節: 反応機構に関する考察	20
第5節: 第1章の総括	22
第2章: クオラムセンシングアゴニスト C4-propoxy-5-hydroxy-2,3-pentanedione の合成への適用	24
第1節: 序論	24
第1項: 近年の感染症領域における課題	24
第2項: クオラムセンシング とは	24
第3項: クオラムセンシング と病原性	25
第4項: クオラムセンシング研究に関して	25
第2節: オートインデューサー2 とは	26
第5項: オートインデューサー2 の合成研究	27
第3節: オートインデューサー2 類縁体の創製研究	29
第1項: 現在までに創製されたオートインデューサー2 類縁体	29
第2項: C4-プロポキシ-DPD	30
第3項: Janda らの合成法	30
第4節: オートインデューサー類縁体の合成	31
第1項: 合成計画	31
第2項: アリルアルコールの不斉エポキシ化及びアルコリス反応	32
第3項: 相対立体配置の決定	33
第4項: ジオールの酸化反応	34
第5項: 水和の検討	34
第6項: 脱ベンジル化の検討	35
第7項: フラン環形成の検討	38

第 8 項: 水酸基の酸化	39
第 9 項: C4-プロポキシ-HDP (134) の合成	39
第 5 節: 第 2 章の総括	40
結論	42
Experimental Section	44
General Remarks	44
Preparation of epoxy alcohols	45
Typical procedure for $\text{Ln}(\text{OTf})_3$ -catalyzed epoxy ring opening reaction (solvent amount)	47
Typical procedure for $\text{Ln}(\text{OTf})_3$ -catalyzed epoxy ring opening reaction (stoichiometric amount)	47
Typical procedure for acetylation	48
脚注および参考文献	59

序論

医薬品創製の現場で、有機合成化学は非常に重要な役割を果たしており、特に低分子医薬の創製において、リード化合物の獲得、構造活性相関に供する誘導体の探索合成、安価・安全かつ安定に供給できる工業生産法の確立の根幹を担っている。低分子医薬創製研究の序盤において重要な役割を果たすのが、探索合成である。低分子医薬の多くは、活性スクリーニングで見出されたリード化合物の構造最適化:探索合成を経て医薬品分子としての構造が決定されている。こうして得られたリード化合物について、誘導化やスキファールドホッピングなどを行い、活性評価を実施していく。1つのプロジェクトで合成される候補化合物の総数は1000化合物を超えることもあり、3~4人の合成チームで膨大な数の生物活性分子を創製し活性評価に供出することとなる。このことから、探索合成の面では収率や選択性はもとより、汎用性が高く、実験操作や後処理が容易であり、方法論が確立している反応が望まれている。2010年、GlaxoSmithKline社(GSK)のMacdonaldらは、GSK社の呼吸器領域探索部門で2005年に実施された約4800反応について調査を行い、アルキル化、アミド化およびスルホンアミド化、Pd触媒を用いたカップリング反応、保護/脱保護が全体の6割を占めることを報告した (Figure 1).¹ これらの反応は、一般に方法論が確立し、基質一般性が高く、実験操作や後処理が容易であり、ルーチンワークで探索合成を行うには適した反応が多い。

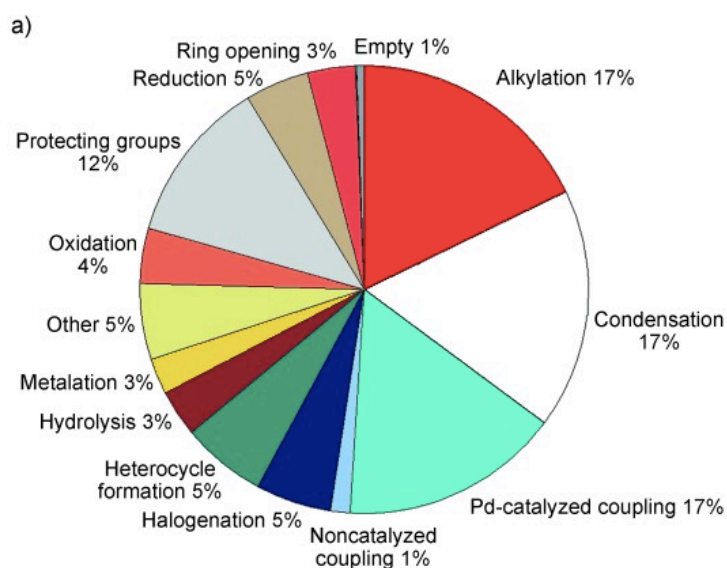


Figure 1: GSK 社呼吸器領域探索部門で 2005 年に行われた反応 (Macdonald らの論文より引用)

2015 年、AstraZeneca 社の Brown らは、1985 年と 2014 年それぞれの年に *J. Med. Chem.* 誌 (JMC 誌) 掲載論文を対象に、創薬研究で繁用される反応を調査した (Figure 2).²

その結果、2014 年に JMC 誌に掲載された論文では (Figure 1 の青色棒グラフ), ① アミド結合形成, ② S_NAr , ③ Boc 基によるアミンの保護/脱保護, ④ エステルの加水分解, ⑤ 鈴木-宮浦カップリングが繁用されていたと報告している。

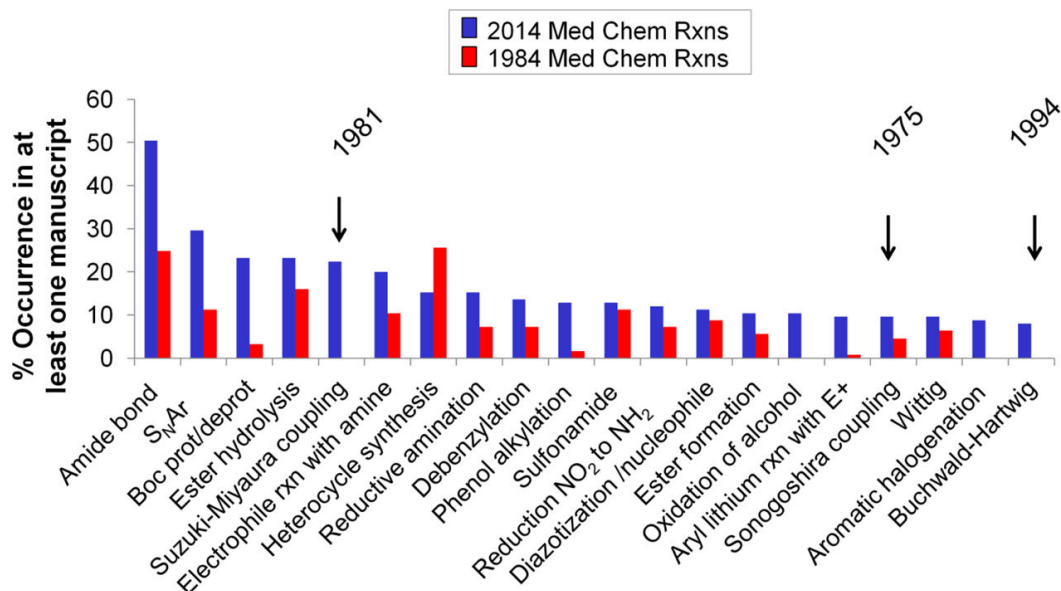


Figure 2: 1984 年 (赤色) と 2014 年 (青色) 創薬研究で繁用された反応 (Brown らの論文より引用). 矢印は反応が報告された年を示す.

鈴木-宮浦カップリングに代表されるクロスカップリング反応は、基質一般性が広く、簡便な操作で炭素-炭素結合形成を達成するという利点を有する。この利点は探索研究者の需要と合致するものであり、低分子創薬研究の潮流を大きく変えた反応の一つと言える。このことは、1984 年には創薬研究では使われていなかった鈴木-宮浦カップリングが、2014 年には創薬化学論文の中で使われた反応で 5 指に入るほど繁用されている事からも見て取れる。¹しかしその一方で、芳香環化合物のクロスカップリング反応が多用された結果、医薬分子の平面性が高くなり、候補化合物の「フラットランド」化が進行した。

2009 年、Wyeth 社 (現・Pfizer 社) の Lovering らは、臨床試験を通過した化合物について各フェーズごとに統計研究を行い、「フラットランド」化が、創薬研究の成功確率を低下させることを指摘した。³この論文において Lovering らは sp³炭素の割合を (Eq.1) のように定義し、F_{sp³}が小さい、すなわち、平面性が高い化合物は、立体的な化合物と比較して構造多様性が低いことと、融点の上昇や水溶性の低下等ドラッグライクな物性から遠ざかることにより、臨床試験を通過しづらくなる傾向があることを報告した。また、Brown らも、ChEMBL (v18) および AstraZeneca 社の自社ライブラリー(9000 サンプル) の占有性解析を行った結果、いずれも平面性が高い化合物が多いことを報告している。Lovering らの報告以降、sp³炭素の重要性が再認識されるようになり、平面性の打破が探索合成の課題の一つとなっている。

$$F_{sp^3} = \frac{\text{sp}^3\text{炭素数}}{\text{全炭素数}} \quad (1)$$

以上のことから、収率や選択性が良く、汎用性が高く、実験操作や後処理が簡便で、sp³リッチ、すなわち立体的な化合物を迅速に合成する手法は、探索研究において需要が高い反応の一つと言える。中でも、簡便な操作により、適切な位置に適切な立体配置で官能基を導入できる反応は、誘導体合成において非常に強力なツールになりうる。

光学活性な極性官能基を隣接して有する構造単位は、低分子医薬や、そのリードになりうる生物活性天然物の部分構造に多くみられ、その部分構造は薬理活性や毒性など生物活性に寄与している (Figure 3)。また、極性官能基は、水溶性の付与や水素結合形成等により、化合物の物性の安定化にも寄与する。そのため、位置および立体選択的な上述構造単位の構築法はかつてより盛んに研究がなされてきた。

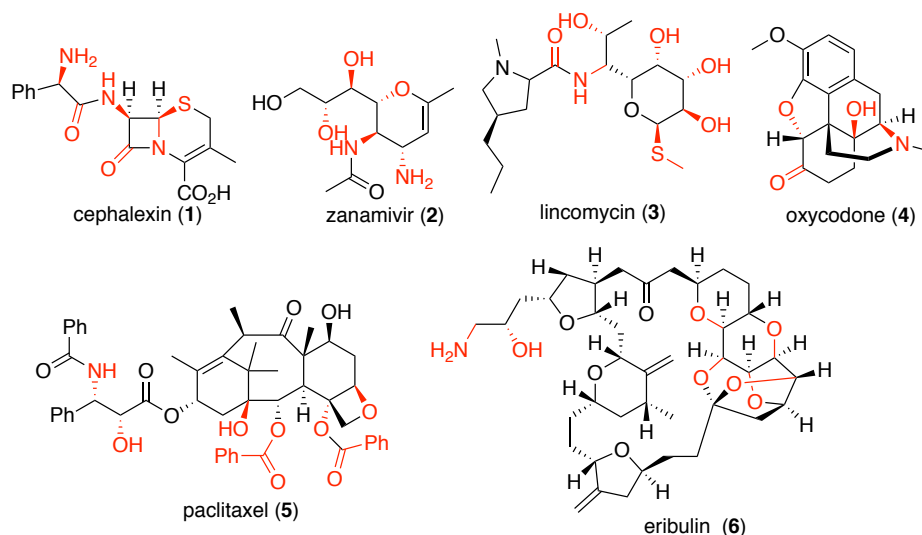
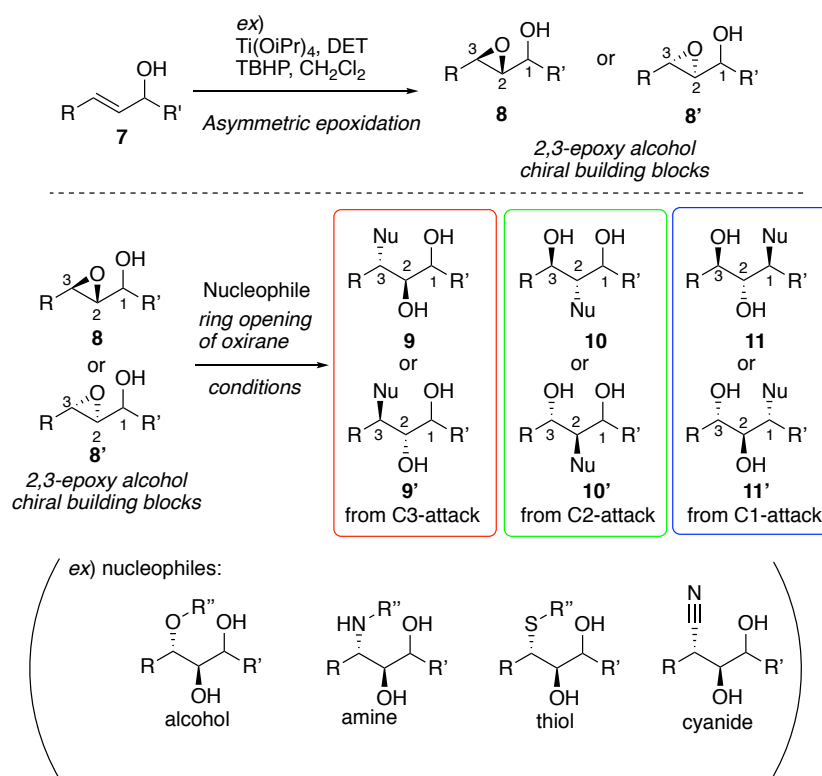


Figure 3: 極性官能基を隣接した構造単位(赤色)を有する低分子医薬化合物

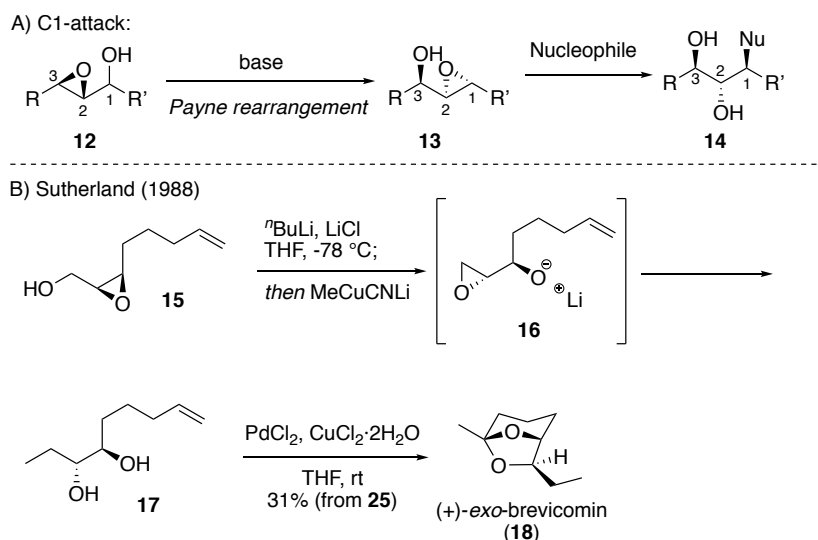
このような構造単位への効率的な到達を可能にする手法の一つとして、エポキシ化合物の開環反応が挙げられる。光学活性なエポキシアルコールは、対応するアリルアルコールやホモアリルアルコールに対して、香月-Sharpless 不斉エポキシ化⁴, Jacobsen-香月不斉エポキシ化,⁵ Jacobsen 速度論的光学分割,⁶ 山本不斉エポキシ化⁷ 等の不斉エポキシ化反応を行うことにより簡便な操作で不斉点を導入でき、所望の不斉を有するエポキシアルコールが容易に入手可能である (Scheme 1)。得られたエポキシアルコールは、その分子内に求核攻撃による反応点を3箇所所有しているため、反応条件を適切に選択することでそれぞれの反応点に置換基を導入することが可能である。また、求核剤を種々変更することにより、簡便な操作で様々な誘導体へと容易に到達できる。以上の特徴から、光学活性なエポキシアルコールは有機合成において有用性の高いキラルビルディングブロックである。活性評価のために多数の誘導体を要する、低分子医薬の探索合成においても有用で扱いやすい合成手法である。



Scheme 1: エポキシアルコールの開環反応

このような背景により、2,3-エポキシアルコールに対する位置選択的な開環反応は活発に研究がなされてきた。C1 位への置換基導入は、塩基性条件下、Payne 転位反応により 1,2-エポキシ-3-オールへと転位を行った後、立

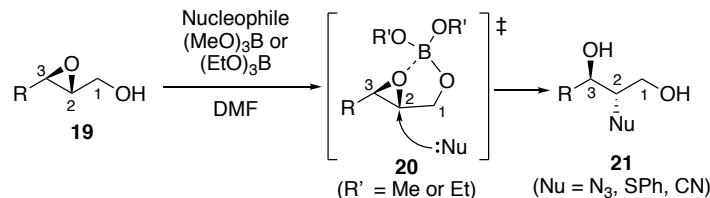
体的に空いている C1 位への付加反応により達成できる (Scheme 2A). この手法の応用例として, 1988 年に Sutherland らにより報告された(+)-*exo*-brevicomine (**18**) の全合成が挙げられる.⁸ Sutherland らは, エポキシアルコール **15** に対して塩化リチウム存在下でブチルリチウムを作用させることで Payne 転位を惹起させ, 系中でアルコキシド **16** を調製した後, C1 位にメチル基を導入し, 続く環化によって (+)-*exo*-brevicomine (**18**) の全合成を達成した (Scheme 2B).



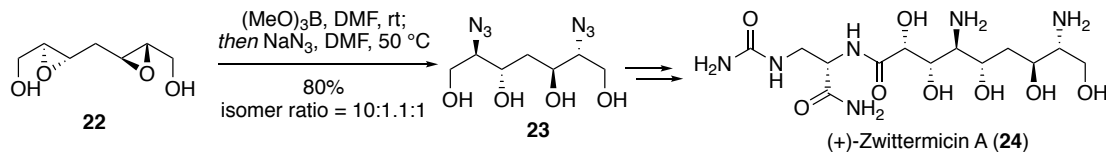
Scheme 2: Payne 転位を介した 2,3-エポキシアルコール C1 位への付加反応

2,3-エポキシアルコールの C2 位への置換基導入は, 2003 年に宮下らにより報告された手法により達成できる⁹ (Scheme 3 上段). 宮下らの条件は, Lewis 酸として $(\text{MeO})_3\text{B}$ または $(\text{EtO})_3\text{B}$ を用いることが特徴であり, トリアルコキシボランとオキシラン環が 5 員環二座配位遷移状態 **20** を形成することで, C2 位への付加反応が惹起される. 宮下らの手法の応用例として, 2009 年に Molinski らにより報告された(+)-Zwittermicin A (**24**)の形式合成が挙げられる¹⁰(Scheme 3 中段). Molinski らは, (+)-Zwittermicin A (**24**)の C9-C15 位ポリオールフラグメントの構築において, 左右対称な 2,3,5,6-ビスエポキシヘプタン-1,7-ジオール **22** に対し, 宮下らの手法でアジ化ナトリウムを求核剤として用い, C2,C6 位に 2 つのアジド基を導入している. 同様にホウ素化合物を Lewis 酸として用いる開環反応の例として, 2018 年に Wang らにより報告された, 触媒量のボロン酸を用いた 3,4-エポキシアルコールの 3 位選択的なアミノリシスが挙げられる¹¹(Scheme 3 下段). Wang らは, エポキシアルコール **25** に対し, 触媒 **27** 存在下 2-メトキシアニリン **26** を作用させることで, C3 位付加体 **29** を高収率かつ高い C3 位選択性で得ることに成功した. Wang らは, この反応は 6 員環遷移状態 **28** を経て進行すると提唱している.

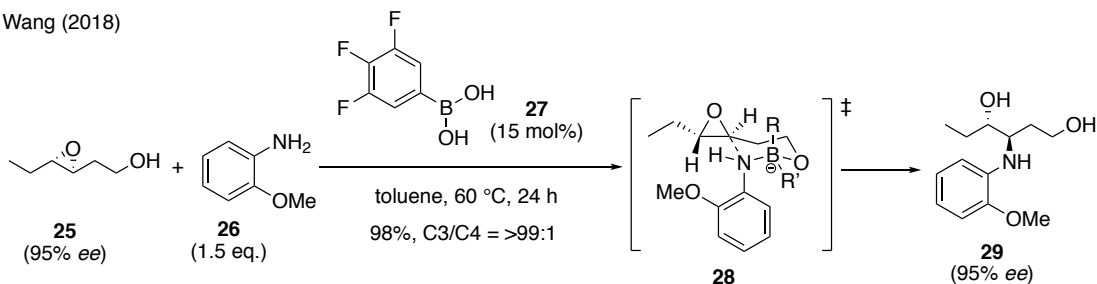
Miyashita (2003)



ex) Molinski's formal synthesis of (+)-Zwittermicin A



Wang (2018)

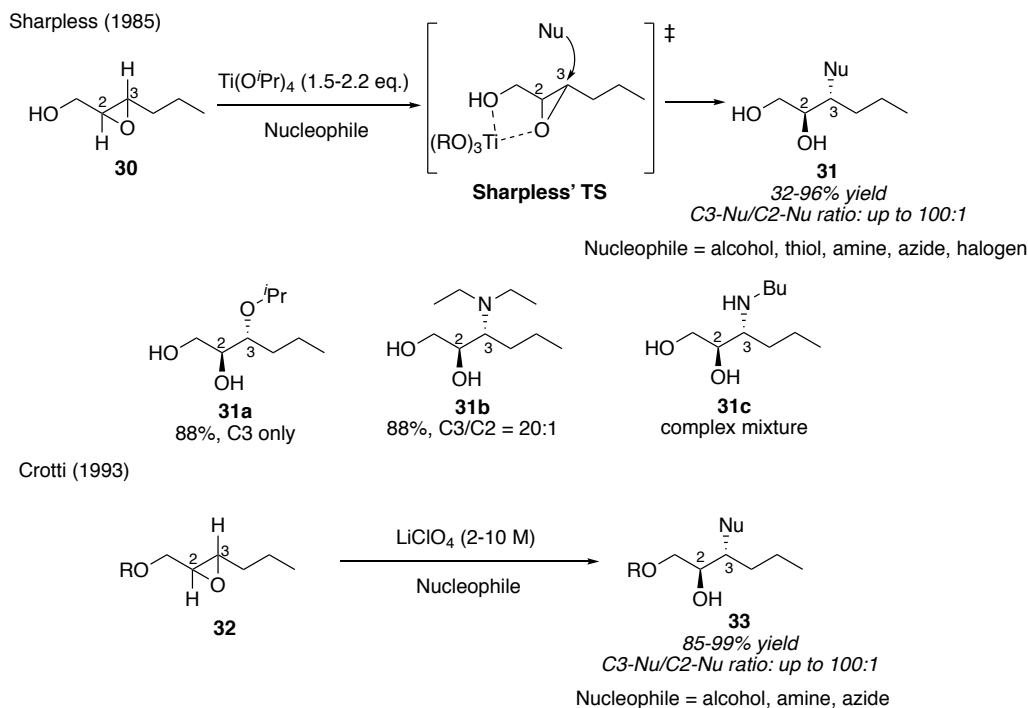


Scheme 3: 2,3-エポキシアルコール C2 位への付加反応

2,3-エポキシアルコールの C3 位への置換基導入は、1985 年に Sharpless により初めて報告された (Scheme 4 上段). Sharpless らは、Lewis 酸として $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ を用いることで 2,3-エポキシアルコールのアルコールシスが C3 位選択的に進行することを報告した.¹² この論文で Sharpless らは、チタン原子と 2,3-エポキシアルコール基質間で環状 2 座配位 (**Sharpless' TS**) を形成する際にオキシラン環の歪みが誘起され、C3 位の求電子性が上昇することで C3 位が求核攻撃を受けやすくなるという反応機構を提唱した. Sharpless らの報告を皮切りに、位置選択的なエポキシアルコールの開環反応の開発が現在まで精力的に行われるようになった.

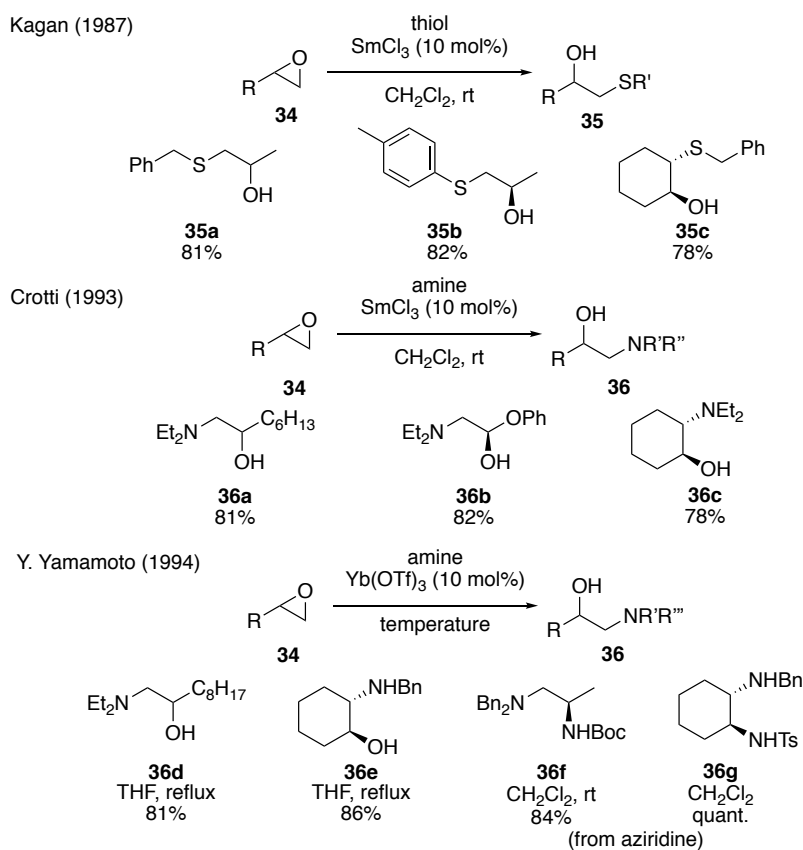
2,3-エポキシアルコールの C3 位選択的な開環反応を惹起する他の反応条件として、1993 年に Crotti らによって報告された、溶媒量の過塩素酸リチウムを用いた 2,3-エポキシアルコールの C3 位選択的なアルコールシスが挙げられる (Scheme 4 下段).¹³

これら報告例の多くは酸を化学量論量以上用いるため、酸に弱い基質への適用ができない. また、Sharpless らの手法では、Sharpless エポキシ化と同様に後処理の際に化学量論量のチタン由来の副生物が生じ、その除去が煩雑になるという欠点を有している. このため、触媒量の酸で反応が進行すれば望ましいといえる.



Scheme 4: 溶媒量の酸を用いた 2,3-エポキシアルコール C3 位への付加反応

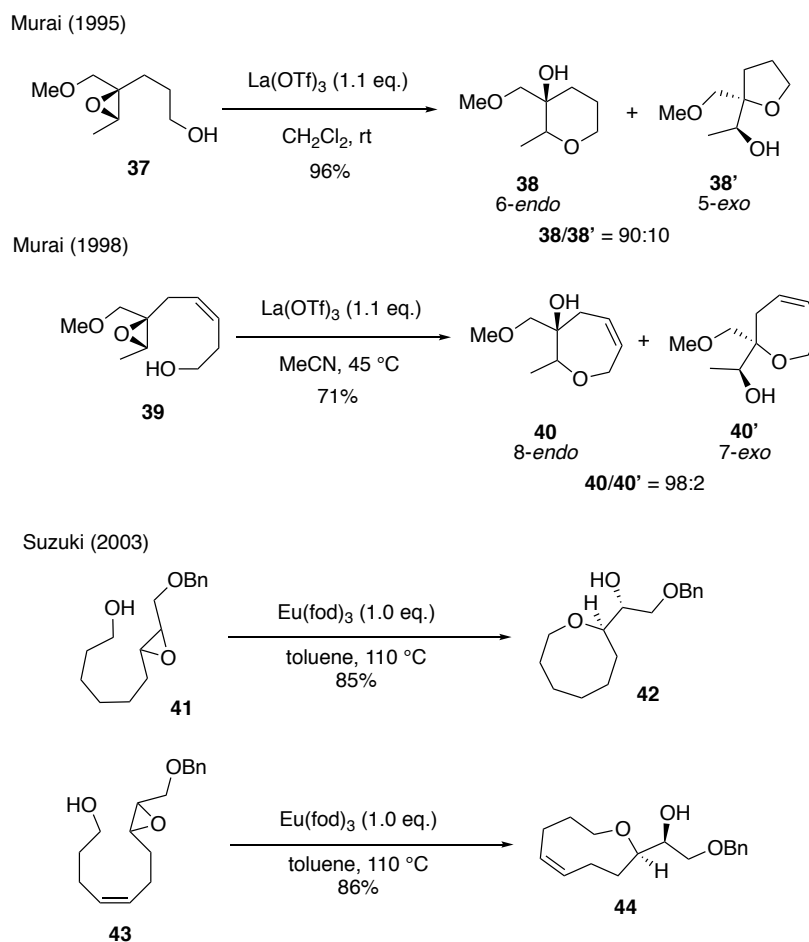
Lewis 酸としてランタニドを用いたエポキシドの開環反応に関する研究も現在まで精力的に行われてきた。1987 年, Kagan らは, チオール求核剤を用いたエポキシドの求核反応が触媒量の SmCl_3 を用いることで, 高収率で進行することを報告した (Scheme 5 上段).¹⁴ Crotti らは 1993 年, SmCl_3 がアミノリシスにおいても有効であることを報告した (Scheme 5 中段).¹⁵ また, 山本らは 1994 年, Yb(OTf)_3 がエポキシドのアミノリシスにおいて強力な触媒となることを報告している (Scheme 5 下段).¹⁶ これら 3 例は, ランタニドがエポキシドの開環反応において有用な Lewis 酸であることを示すものである。



Scheme 5: Ln^{3+} 塩を用いたエポキシドの開環反応

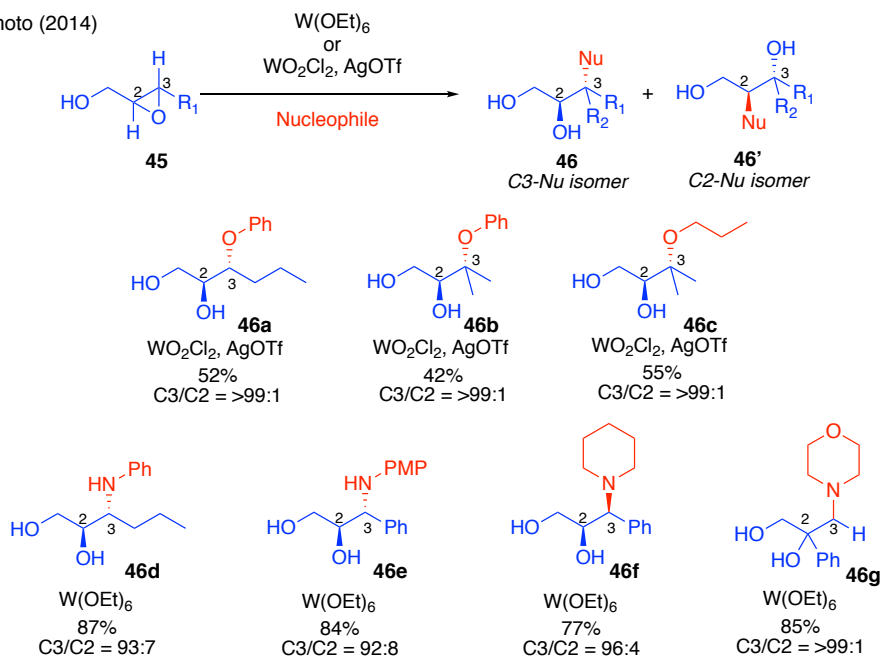
また、 ω -ヒドロキシエポキシドの分子内でのアルコリスにランタニドを用いた例としては、村井らの報告例,¹⁷および鈴木らの報告例¹⁸がある。村井らは 1995 年、4,5-エポキシアルコールの分子内アルコリス反応が、化学量論量の $\text{La}(\text{OTf})_3$ 下、6-*endo* 環化選択的に進行することを報告した。また、村井らは 1998 年、6,7-エポキシアルコールの分子内アルコリス反応が、化学量論量の $\text{La}(\text{OTf})_3$ 下、8-*endo* 環化選択的に進行することを報告している。鈴木らは 2003 年、7,8-エポキシアルコールや 8,9-エポキシアルコール基質において、1 当量の $\text{Eu}(\text{fod})_3$ が *exo*-型で分子内でのアルコリスを進行させることを報告している。

このように、ランタニド塩のエポキシドの開環反応における有用性は複数の研究グループによって報告されていた。しかしながら、エポキシアルコールの分子間での開環反応にランタニド塩を触媒的に用いた例は 2014 年まで報告されていなかった。



Scheme 6: Ln^{3+} 塩を用いたエポキシアルコールの分子内アルコリス反応

触媒量の Lewis 酸でのエポキシアルコールの開環反応は、2014 年に山本らにより初めて報告された。¹⁹山本らは 2,3-エポキシアルコールの開環反応に触媒量のタングステン触媒を用い、C3 位選択的にアミノリシスやアルコリスが進行することを見出した。しかし、この反応はスチレン由来のエポキシアルコールや芳香族アミンなどは行われているものの、脂肪族アリルアルコール由来のエポキシアルコールや脂肪族アミンでの開環反応はなされていなかった。また、アミノリシスは高収率で進行するものの、アルコリスは中程度の収率に留まっており、アルコリスに関しては満足できる結果を与えていなかった。



2006 年, 当研究室の今泉は, 抗腫瘍活性を有する天然物である(-)-Irciniastatin B (**50**) の C1-C6 位鎖状フラグメント構築²⁰の際 2,3-エポキシアルコール **47** のメタノールによる C3 位選択的な開環反応を鍵工程とする合成計画を立案し, Table 1, entries 1-4 に示す条件で検討を実施した. その結果, 今泉は Lewis 酸として Yb(OTf)₃ (Table 1, entry 4) を用いると, Sharpless らの手法 (Table 1, entry 2), Crotti らの手法 (Table 1, entry 3), BF₃·OEt₂ (Table 1, entry 1) と比べ, 良好な収率および位置選択性で 3 位付加体 **48** が得られることを見出した.²¹ 2010 年には当研究室の渡辺により Table 1, entries 5-8 に示す条件で触媒量低減の検討が行われ, Eu(OTf)₃ 及び 2,6-di-tert-butyl-4-methylpyridine (DTBMP)を系中に添加する条件 (Table 1, entry 11)により用いるルイス酸の量を触媒量まで低減できることを見出された.²²

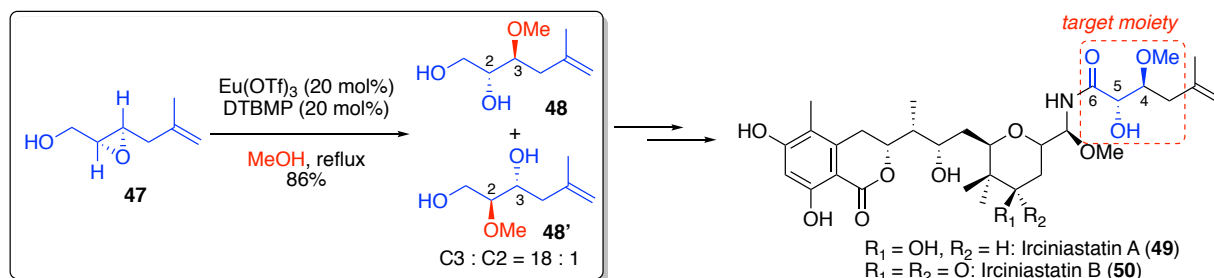
Table 1: 今泉 (entries 1-4)・渡辺 (entries 5-8) による検討

Entry	Lewis acid (x eq.)	Additive (y eq.)	Temperature (°C)	Yield of 58	Ratio of 58/58'
1	BF ₃ ·OEt ₂ (1.5 eq.)	none	0 °C	65	1:1
2	Ti(O ⁱ Pr) ₄ (1.5 eq.)	none	reflux	54	3:1
3	LiClO ₄ (10 M)	none	reflux	10	6:1
4	Yb(OTf) ₃ (2.0 eq.)	none	rt	83	>20:1
5	Yb(OTf) ₃ (0.1 eq.)	none	rt	7	1:1
6	Yb(OTf) ₃ (0.2 eq.)	Et ₃ N (0.2 eq.)	reflux	20	n.d. ^{a)}
7	Yb(OTf) ₃ (0.2 eq.)	pyridine (0.2 eq.)	reflux	21	n.d. ^{a)}
8	Yb(OTf) ₃ (0.2 eq.)	DTBMP (1.2 eq.)	reflux	82	8.3:1
9	Sc(OTf) ₃ (0.2 eq.)	DTBMP (0.8 eq.)	reflux	87	4:1
10	La(OTf) ₃ (0.2 eq.)	DTBMP (0.8 eq.)	reflux	90	17:1
11	Eu(OTf) ₃ (0.2 eq.)	DTBMP (0.2 eq.)	reflux	86	18:1

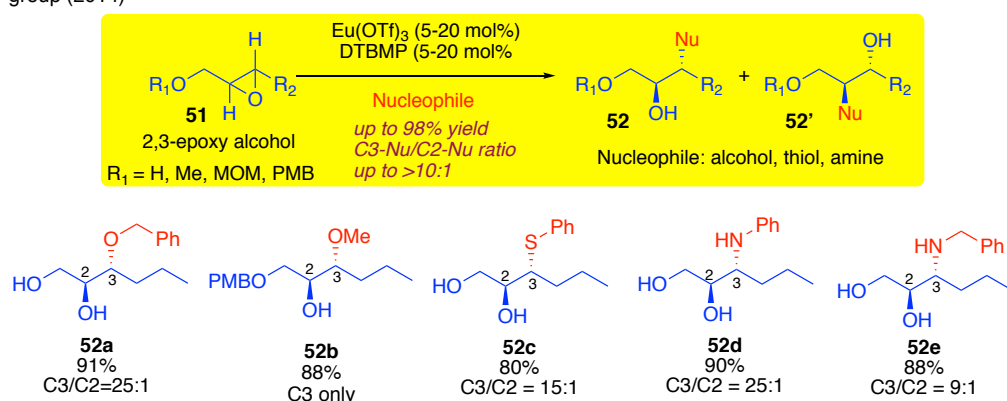
a) not determined

2014 年、当研究室の上杉は、Eu(OTf)₃/DTBMP 触媒下において、アルコリススにおけるアルコールの量を化学量論量へと低減することを達成し、アルコール以外にもアミン、チオール求核剤が適用可能であることを見出した。また、上杉はエポキシアルコール基質以外に、エポキシエーテル基質でも同様に反応が進行することを見出した。²³これらの知見を踏まえ、当研究室では山本らと同じ 2014 年に、Eu(OTf)₃/DTBMP 触媒での 2,3-エポキシアルコールの開環反応について報告した。²⁴

Our group (2010)



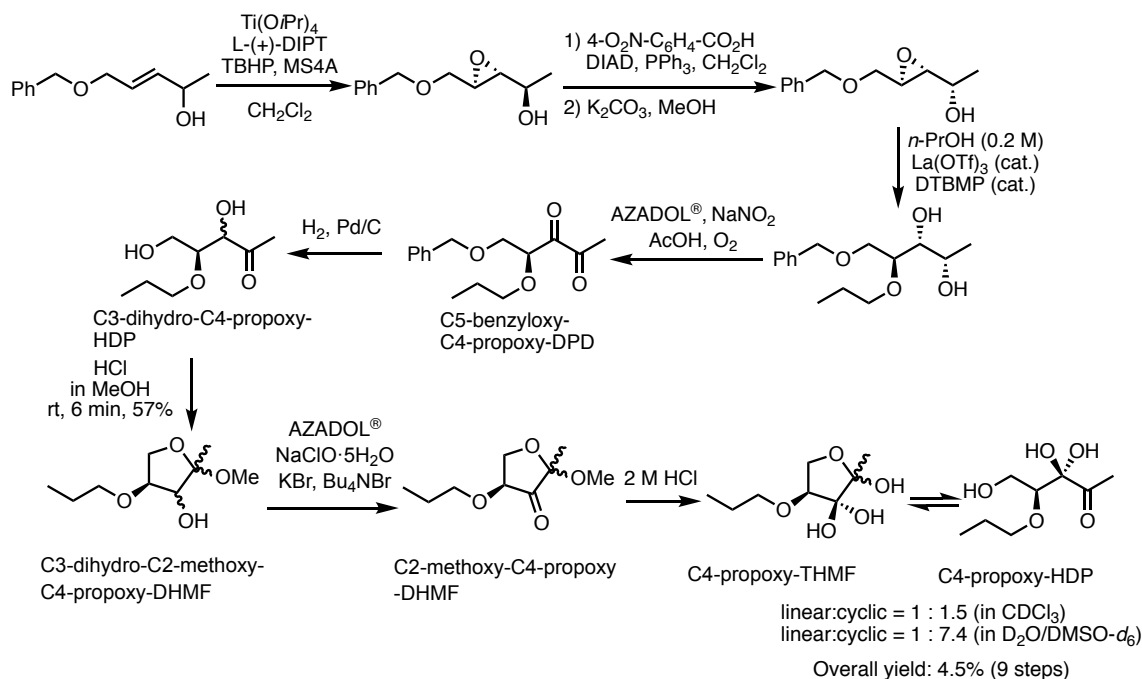
Our group (2014)



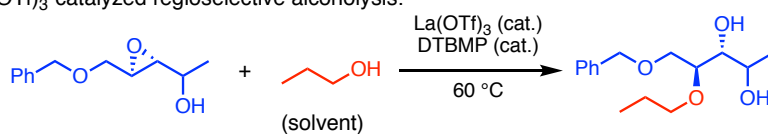
Scheme 8: 当研究室での先行研究

当研究室で見出された Eu(OTf)₃/DTBMP 触媒を用いる条件は、山本らのタングステン塩を用いる条件と比較し、アルコリススにおける高い反応性と良好な C3 位選択性を有している。また、アルコリススに優れる以外にもチオールにも適用可能であるという特徴があり、山本らの条件と比較して基質適用範囲が広い点も特徴である。これらの特徴から、低分子医薬の探索研究や生物活性天然物の合成研究においても有用な反応であると考えている。

しかしこの際、ランタニド金属については詳細な検討がなされていなかった。ランタニド金属は、イオン半径、²⁵ Lewis 酸性、²⁶オキソフィリシティ²⁷などの物理化学的性質がそれぞれの金属で異なり、このことが反応性の差異を惹起することが想定される。また、既存の当研究室で報告した条件は高価な Eu(OTf)₃ 触媒²⁸ および DTBMP²⁹ を 20 mol%用いることから、より少ない触媒量で反応が達成できればコストの面においても望ましい。以上を踏まえて今回著者は、より反応性の高いランタノイド金属を見出すべく、ランタノイドトリフラートのスクリーニングを実施した。その結果、用いる求核剤の量により、最適な触媒が異なる傾向にあること第 1 章にて記述する。また、本反応の有用性を示すため、クオラムセンシング(QS)のオートインデューサー2 (AI-2)誘導体のターゲットオリエンテッドな合成経路を立案し、AI-2 類縁体の合成研究を実施したのでそちらについても第 2 章にて記述する。



Key Step: La(OTf)₃-catalyzed regioselective alcoholysis:



本論

第 1 章: 触媒量低減を志向したランタニド金属に関するスクリーニング

第 1 節: *trans*-2,3-エポキシアルコール基質における検討

第 1 項: アリルアルコール求核剤での検討

第 1 目: 溶媒量条件でのスクリーニング

まず、著者は *trans*-2,3-エポキシヘキサシ-1-オール (**53**) をモデル基質とし、アリルアルコール (**54**) を溶媒量用いた系でランタニド触媒のスクリーニングを実施した。本スクリーニングの目的はランタニド金属と反応性・位置選択性との相関の解明および、触媒量低減であるため、初期条件として触媒量 10 mol% で実施した。反応に要するアルコールが少ない場合、エポキシアルコール基質の水酸基がエポキシドへと求核することで多量化が進行する。このことからアルコール求核剤を溶媒量用いることとした。溶媒量と $\text{Ln}(\text{OTf})_3$ と DTBMP の比率については、渡辺により確立された条件に合わせて溶媒量を 0.2 M, $\text{Ln}(\text{OTf})_3$ と DTBMP の比率を 1:1 とした。この際、La, Ce, Pr, Nd, Sm, Eu, Gd, Tb, Er, Yb の 10 種のランタノイドトリフラートをスクリーニングした。また、位置異性体比を正確に算出するため、精製は行わず、組成生物の状態でガスクロマトグラフィーまたは ^1H NMR (600 MHz) にて内部標準法を用いて収率および位置異性体比を算出している。なお、NMR 測定の際にランタニドの混入による磁場の攪乱を防ぐ、後処理工程の複雑化の回避および開環成績体の帰属を容易にするため、開環成績体をアセチル化に付した後、ジアセテートへと誘導した。結果を Table 2 に示す。

Table 2: 溶媒量のアリルアルコールを求核剤に用いた際の触媒のスクリーニング結果 ^{a)}

Entry ^{a)}	$\text{Ln}(\text{OTf})_3$	Time [h]	Yield of 55 ^{b)}	Ratio of 55/55' ^{b)}
1	La	5.0	90	31:1
2	Ce	6.5	92	27:1
3	Pr	5.1	91	18:1
4	Nd	6.4	90	22:1
5	Sm	7.5	89	19:1
6	Eu	5.2	86	16:1
7	Gd	5.4	85	14:1
8	Tb	3.1	88	18:1
9	Er	2.8	87	18:1
10	Yb	3.2	85	18:1

a) Unless noted otherwise, reactions were performed by employing epoxy alcohol (**53**, 400 μmol), allyl alcohol (0.2 M), 2,6-di-*tert*-butyl-4-methylpyridine (10 mol%) and Lanthanide(III) triflate (10 mol%) at 60 °C for indicated times. b) determined by GC analysis, obtained after treatment with Ac_2O (8.3 eq.) DMAP (0.2 eq.) in pyridine (0.8 M) at room temperature for 2 h.

本スクリーニングでは、いずれの場合も良好な収率・C3 位選択性で 3 位開環成績体 **55** が得られた。中でも、 $\text{La}(\text{OTf})_3$ や $\text{Ce}(\text{OTf})_3$ のようにイオン半径が大きいランタノイドが良い位置選択性で 3 位付加体 **55** を与える傾向が見られた。いずれの場合も 3~8 時間で基質 **53** が消失し、多量化体は TLC 上でほとんど確認されなかった。

第 2 目: 化学量論量条件でのスクリーニング

次に、求核剤を低減した際の用いるアリルアルコール (**54**) の量を 10 当量に低減して同様の検討を実施した (Table 3). この際、上杉により確立された条件に合わせてトルエン溶媒を 0.2 M, $\text{Ln}(\text{OTf})_3$ と DTBMP の比率を 1:1 とし、著者の溶媒量での検討と合わせ、触媒および DTBMP の量をそれぞれ 10 mol%とした. 結果を以下に示す. 本スクリーニングでは, $\text{Sm}(\text{OTf})_3$, $\text{Eu}(\text{OTf})_3$, $\text{Gd}(\text{OTf})_3$ が最も良い位置選択性で 3 位付加体 **55** を与えるという, 溶媒量のアリルアルコールを用いた条件とは異なる傾向が見られた.

Table 3: 10 当量のアリルアルコールを求核剤に用いた際の触媒のスクリーニング結果 ^{a)}

Reaction scheme: Epoxy alcohol **53** + Allyl alcohol **54** (10 eq.) $\xrightarrow[\text{toluene, 60 } ^\circ\text{C, 24 h}]{\text{Ln}(\text{OTf})_3 \text{ (10 mol\%)}, \text{DTBMP (10 mol\%)}}$ Products **55** and **55'**.

Entry ^{a)}	$\text{Ln}(\text{OTf})_3$	Yield of 55 ^{b)}	Ratio of 55/55' ^{b)}
1	La	65	13:1
2	Ce	70	23:1
3	Pr	74	24:1
4	Nd	78	23:1
5	Sm	73	24:1
6	Eu	71	25:1
7	Gd	79	25:1
8	Tb	74	16:1
9	Er	84	22:1
10	Yb	76	17:1

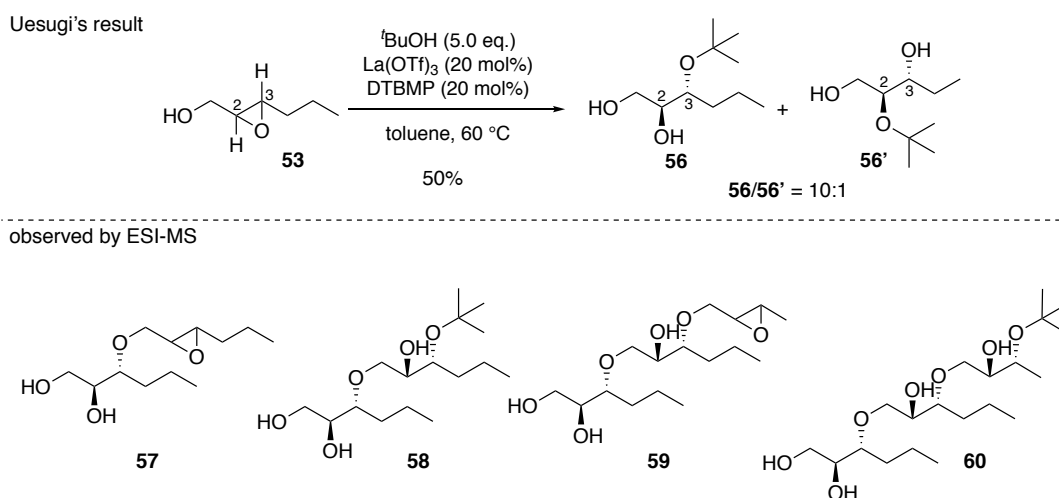
a) Unless noted otherwise, reactions were performed by employing epoxy alcohol (**53**, 400 μmol), allyl alcohol (10 eq.), 2,6-di-tert-butyl-4-methylpyridine (10 mol%) and Lanthanide(III) triflate (10 mol%) at 60 $^\circ\text{C}$ for 24h. b) determined by GC analysis, obtained after treatment with Ac_2O (8.3 eq.) DMAP (0.2 eq.) in pyridine (0.8 M) at room temperature for 2 h.

これら 2 つのスクリーニング結果より、著者は、用いる求核剤の量によりアルコリスの最適触媒が異なるのではないかという仮説を立てた.

反応性の傾向以外の溶媒量条件との差異を以下に述べる. 溶媒量条件では反応開始後, $\text{Ln}(\text{OTf})_3$ は速やかに溶解したが, 求核剤を 10 当量に減じた場合, 反応開始後には $\text{Ln}(\text{OTf})_3$ は完全に溶解せず, 反応時間の経過とともに徐々に溶解した. これはトルエン溶媒への溶解性の低さに起因すると考えられる. また, 溶媒量での検討と比較すると反応時間の延長が見られ, 基質 **53** は反応開始から 24 時間後にほぼ消失した. 位置選択性は概ね良好なものの, 溶媒量での検討と比較して収率の低下が確認された. また, TLC 上で先に述べた多量化体に起因すると思しき高極性のスポットが認められた.

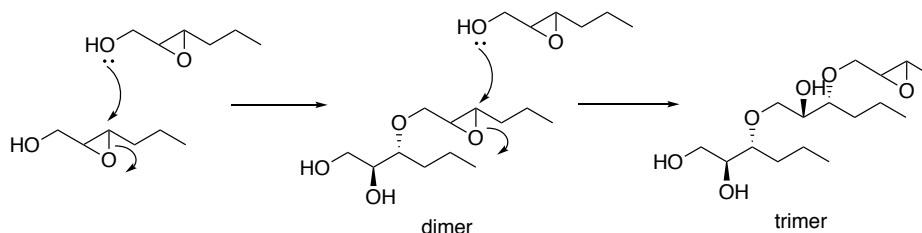
第 3 目: 多量化体に関する考察

著者が前目の検討でアリルアルコール求核剤を 10 当量に減じてアルコリススを行ったところ, TLC 上に多量化体と思しきスポットが確認された. 同様の高極性のスポットは, 上杉による先行研究でも確認されており, 上杉により解析が実施されている. 上杉は, 序論で述べた化学量論量でのアルコリススの検討の途上, 求核剤として t BuOH を 5 当量用いてアルコリススの検討を実施した (Scheme 9). その際, 収率が 50% に止まり, TLC 上で高極性のスポットが複数確認された. そこで上杉は粗成生物に対し, ESI-MS を用いた解析を行った (Scheme 9). その結果上杉はエポキシアルコール基質の 2 量化体 **57**, **58** および 3 量化体 **59**, **60** の存在が示唆される分子イオンピークを確認し, 低反応性の求核剤を用いた場合, 基質同士の求核反応が進行すると考察した.



Scheme 9: 上杉による実験及び副生した多量化体の解析

上杉の考察を踏まえ, 著者は高極性の副生成物について以下のように考察した. アルコリスス反応では, 基質も求核剤もアルコール性水酸基を有しており, 求核性に顕著な差がないため, 求核剤によるヘテロ付加と基質の水酸基によるホモ付加が競合する. 著者の検討は上杉の検討と比較して触媒量が少ないため, 反応性低下は触媒量に起因すると考えられる. 溶媒量の求核剤を用いた場合, 系中に大過剰の求核剤が存在している. そのため, 求核剤による付加が優勢になるため, 基質水酸基によるエポキシドの開環が抑制される. 一方求核剤の量を低減すると系中に存在する求核剤の相対量が溶媒量用いた場合と比較して少ない. そのため, 溶媒量の求核剤を用いた場合と比べて無差別的な求核反応が惹起されやすく, 結果としてホモ付加体の生成量が多くなる. その結果, ホモ付加体に起因する高極性のスポットが確認されたと考察した. また, 競合するホモ付加により基質が消費されたことも収率低下の一因ではないかと考察した.



Scheme 10: 多量化の想定反応機構

第 2 項: メタノール求核剤における検討

次に、他の求核剤でも同様の傾向がみられるか確認すべく、求核剤をメタノールに変更して同様の検討を実施した (Table 4). 溶媒量のメタノールを用いる条件では、アリルアルコール (**54**)と同様に $\text{La}(\text{OTf})_3$ や $\text{Ce}(\text{OTf})_3$ のようにイオン半径が大きいランタノイドが良い位置選択性で 3 位付加体 **61** を与える傾向が見られた. アリルアルコールを溶媒量用いた場合と比較すると、収率は良いものの位置異性体の低下が認められた.

Table 4: 溶媒量のメタノールを求核剤に用いた際の触媒のスクリーニング結果^{a)}

Reaction scheme: Epoxy alcohol **53** reacts with MeOH (0.2 M), $\text{Ln}(\text{OTf})_3$ (5 mol%), and DTBMP (5 mol%) at 60 °C for a certain time (0.2 M = 123.4 eq.). The intermediate then reacts with Ac_2O and DMAP in pyridine to yield two products: **61** (with OMe and OAc groups) and **61'** (with OAc and OMe groups).

Entry ^{a)}	$\text{Ln}(\text{OTf})_3$	Time [h]	Yield of 61 ^{b)}	Ratio of 61/61' ^{b)}
1	La	17.0	90	25:1
2	Ce	11.5	88	22:1
3	Pr	12.0	91	21:1
4	Nd	9.3	93	21:1
5	Sm	8.5	92	19:1
6	Eu	5.3	92	19:1
7	Gd	5.0	92	18:1
8	Tb	3.0	92	15:1
9	Er	6.0	86	13:1
10	Yb	5.0	77	9:1

a) Unless noted otherwise, reactions were performed by employing epoxy alcohol (**53**, 400 μmol), methanol (0.2 M), 2,6-di-tert-butyl-4-methylpyridine (5 mol%) and Lanthanide(III) triflate (5 mol%) at 60 °C for indicated times. b) determined by GC analysis, obtained after treatment with Ac_2O (8.3 eq.) DMAP (0.2 eq.) in pyridine (0.8 M) at room temperature for 2 h.

次に、10 当量のメタノールで同様の検討を実施した結果、アリルアルコールと同様に、 $\text{Sm}(\text{OTf})_3$, $\text{Eu}(\text{OTf})_3$, $\text{Gd}(\text{OTf})_3$ が最も良い位置選択性で 3 位付加体 **61** を与えるという、溶媒量のアリルアルコールを用いた条件とは異なる傾向が見られた (Table 5). アリルアルコール、メタノールいずれの場合も 10 当量に低減すると収率の低下が確認された. アリルアルコールを用いた場合と比較すると、収率は良いものの位置異性体の低下が認められた. このことから嵩高い求核剤の方が位置選択性が良いことが示唆された.

Table 5: 化学量論量のメタノールを求核剤に用いた際の触媒のスクリーニング結果^{a)}

Entry ^{a)}	Ln(OTf) ₃	Yield of 61 ^{b)}	Ratio of 61 / 61' ^{b)}
1	La	59	16:1
2	Ce	57	14:1
3	Pr	38	18:1
4	Nd	53	16:1
5	Sm	68	18:1
6	Eu	65	15:1
7	Gd	70	16:1
8	Tb	67	17:1
9	Er	68	13:1
10	Yb	49	12:1

a) Unless noted otherwise, reactions were performed by employing epoxy alcohol (**53**, 400 μmol), methanol (10 eq.), 2,6-di-tert-butyl-4-methylpyridine (5 mol%) and Lanthanide(III) triflate (5 mol%) at 60 °C for 24 h. b) determined by GC analysis, obtained after treatment with Ac₂O (8.3 eq.) DMAP (0.2 eq.) in pyridine (0.8 M) at room temperature for 2 h.

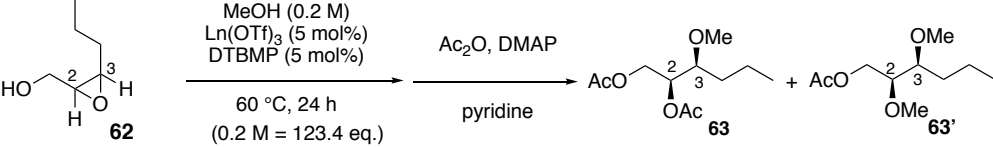
なお、メタノール求核剤の場合も、アリルアルコール求核剤と同様に溶媒量を低減した際に触媒の溶解性の低下が認められ、溶媒量でのメタノリシスと比較して反応時間の延長が見られた。反応開始後 24 時間で原料はほぼ消失したものの、アリルアルコールを 10 当量用いた際と同様に多量化体起因と思しき高極性のスポットが TLC 上で確認された。

第 2 節: *cis*-2,3-エポキシアルコール基質における検討

第 1 項: 溶媒量条件でのスクリーニング

次に、*cis*-2,3-エポキシアルコールでも同様の傾向がみられるか確認すべく、基質を *cis*-2,3-エポキシヘキサン-1-オール (**62**) に変更し、メタノール中で同様の検討を実施した (Table 5)。その結果、*trans*-2,3-エポキシヘキサン-1-オール (**53**) を用いた場合と同様に La(OTf)₃ や Ce(OTf)₃ のようにイオン半径が大きいランタノイドが良い位置選択性で 3 位付加体 **63** を与える傾向が見られた。また、検討した全ての触媒において、*trans*-2,3-エポキシヘキサン-1-オール (**53**) の場合 (Table 3)と比較して反応時間の延長が見られたほか、収率の低下が確認された。このことから、*cis*-2,3-エポキシヘキサン-1-オール (**62**) は、*trans*-2,3-エポキシヘキサン-1-オール (**53**) と比較して反応性が悪い基質であると言える。以上の結果より、2,3-エポキシアルコール基質の溶媒量の求核剤でのアルコリシス反応において、その反応性は立体化学に左右されないことが示唆された。

Table 5: *cis*-2,3-エポキシアルコール基質での触媒のスクリーニング結果^{a)}

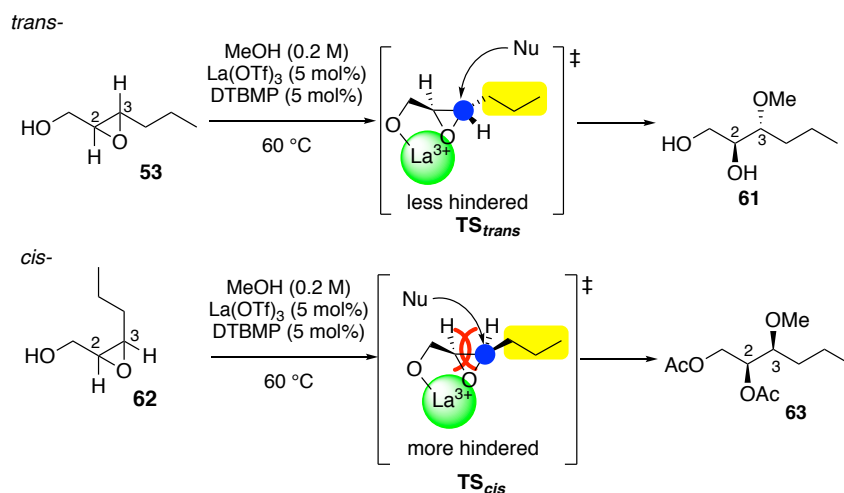


Entry ^{a)}	Ln(OTf) ₃	Yield of 68 ^{b)}	Ratio of 68 / 68' ^{b)}
1	La	74	9:1
2	Ce	74	8:1
3	Pr	81	7:1
4	Nd	80	7:1
5	Sm	76	6:1
6	Eu	75	6:1
7	Gd	43	6:1
8	Tb	59	6:1
9	Er	71	5:1
10	Yb	69	4:1

a) Unless noted otherwise, reactions were performed by employing epoxy alcohol (**62**, 400 μmol), methanol (10 eq.), 2,6-di-*tert*-butyl-4-methylpyridine (5 mol%) and Lanthanide(III) triflate (5 mol%) at 60 °C for 24 h. b) determined by ¹H NMR analysis, obtained after treatment with Ac₂O(8.3 eq.) DMAP (0.2 eq.) in pyridine (0.8 M) at room temperature for 2 h.

第 2 項: 反応性低下に関する考察

cis-2,3-エポキシヘキサン-1-オール (**62**) を用いた検討では, *trans*-2,3-エポキシヘキサン-1-オール (**53**) を用いた場合と比較して反応時間が延長し, 収率, 位置選択性が低下した. このことについて, 著者は次のように考察した.



Scheme 11: エポキシアルコールの立体と反応性の低下について

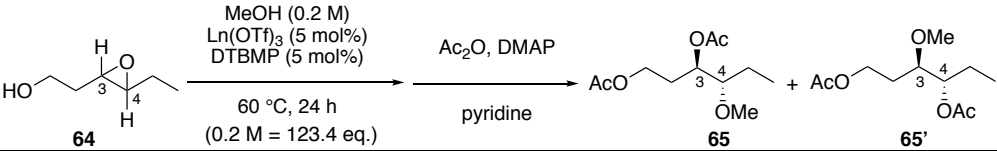
trans-2,3-エポキシヘキサン-1-オール (**53**)と La(OTf)₃ は系中で環状 2 座配位 **TS_{trans}** をとるものと考えられる. その際, ヒドロキシメチル基とアルキル鎖は *anti*-の立体配座をとるため, 求核剤が近接しやすい. 一方 *cis*-2,3-エポキシヘキサン-1-オール (**62**) の場合, ヒドロキシメチル基とアルキル鎖は *syn* の立体配座をとることで (**TS_{cis}**), 反応点近傍が立体的に混み合い, 求核剤の近接が阻害される. このことにより反応性が低下したと考察した (Scheme 11).

第 3 節: 3,4-エポキシアルコール基質における検討

第 1 項: *trans*-3,4-エポキシアルコール基質でのスクリーニング

次に, 3,4-エポキシアルコール基質に対しても同様の傾向がみられるかを確認すべく, *trans*-3,4-エポキシヘキサン-1-オール (**64**) に対して同様の検討を実施した. 溶媒量のメタノールで検討したところ, 2,3-エポキシアルコールとは異なり (Table 1, 3, 5), Eu(OTf)₃, Gd(OTf)₃ が最も良い位置選択性で 4 位付加体 **65** を与える傾向が見られた (Table 6). また, 2,3-エポキシアルコール基質と比較して収率が若干低下した. これは 2,3-エポキシアルコール基質と比較して強固な環状 2 座配位を取りづらく, 開環反応を惹起しづらいためであると考察した.

Table 6: *trans*-3,4-エポキシアルコール基質, 溶媒量のメタノールでの触媒のスクリーニング結果^{a)}

			
Entry ^{a)}	Ln(OTf) ₃	Yield of 65 ^{b)}	Ratio of 65 / 65' ^{b)}
1	La	82	5:1
2	Ce	83	6:1
3	Pr	85	8:1
4	Nd	82	7:1
5	Sm	87	8:1
6	Eu	88	10:1
7	Gd	90	8:1
8	Tb	89	7:1
9	Er	81	6:1
10	Yb	83	5:1

a) Unless noted otherwise, reactions were performed by employing epoxy alcohol (**64**, 400 μmol), methanol (0.2 M), 2,6-di-tert-butyl-4-methylpyridine (5 mol%) and Lanthanide(III) triflate (5 mol%) at 60 °C for 24 h. b) determined by ¹H NMR analysis, obtained after treatment with Ac₂O (8.3 eq.) DMAP (0.2 eq.) in pyridine (0.8 M) at room temperature for 2 h.

同様に, 10 当量のメタノールで検討したところ, 溶媒量での検討結果と同様の傾向で, Eu(OTf)₃, Tb(OTf)₃ が最も良い位置選択性で 4 位付加体 **65** を与える傾向が見られた (Table 7). この結果は, 2,3-エポキシアルコール基質 (Table 1-5)とは異なる傾向であり, 興味深い結果である.

Table 7: *trans*-3,4-エポキシアルコール基質, 10 当量のメタノールでの触媒のスクリーニング結果^{a)}

Entry ^{a)}	Ln(OTf) ₃	Yield of 65 ^{b)}	Ratio of 65/65' ^{b)}
1	La	76	4.4:1
2	Ce	63	4.1:1
3	Pr	69	5.0:1
4	Nd	66	4.9:1
5	Sm	68	5.1:1
6	Eu	69	6.3:1
7	Gd	64	5.2:1
8	Tb	64	5.3:1
9	Er	60	5.1:1
10	Yb	47	4.0:1

a) Unless noted otherwise, reactions were performed by employing epoxy alcohol (**64**, 400 μ mol), methanol (10 eq.), 2,6-di-*tert*-butyl-4-methylpyridine (5 mol%) and Lanthanide(III) triflate (5 mol%) at 60 °C for 24 h. b) determined by ¹H NMR analysis, obtained after treatment with Ac₂O(8.3 eq.) DMAP (0.2 eq.) in pyridine (0.8 M) at room temperature for 2 h.

いずれの場合においても, 2,3-エポキシアルコール基質と比較して収率が若干低下した. これは 2,3-エポキシアルコール基質と比較して強固な環状 2 座配位を取りづらく, 開環反応を惹起しづらいためであると考察した.

第 2 項: *cis*-3,4-エポキシアルコール基質でのスクリーニング

次に, *cis*-3,4-エポキシアルコールでも同様の傾向がみられるか確認すべく, 基質を *cis*-3,4-エポキシヘキサン-1-オール (**66**) に変更して同様の検討を実施した (Table 8). その結果, Tb(OTf)₃ が最も良い反応性かつ位置選択性で 4 位付加体 **67** を与え, *trans*-3,4-エポキシヘキサン-1-オール (**64**) と同様の傾向になった. また, いずれの場合においても収率および位置選択性の低下が見られた.

Table 8: *cis*-3,4-エポキシアルコール基質での触媒のスクリーニング結果^{a)}

Entry ^{a)}	Ln(OTf) ₃	Yield of 67 ^{b)}	Ratio of 67/67' ^{b)}
1	La	60	2.5:1
2	Ce	55	2.8:1
3	Pr	71	2.4:1
4	Nd	56	3.1:1
5	Sm	65	2.8:1
6	Eu	68	2.8:1
7	Gd	71	3.0:1
8	Tb	51	3.1:1
9	Er	59	3.4:1
10	Yb	69	2.4:1

a) Unless noted otherwise, reactions were performed by employing epoxy alcohol (**66**, 400 μ mol), methanol (10 eq.), 2,6-di-*tert*-butyl-4-methylpyridine (5 mol%) and Lanthanide(III) triflate (5 mol%) at 60 °C for 24 h. b) determined by ¹H NMR analysis, obtained after treatment with Ac₂O(8.3 eq.) DMAP (0.2 eq.) in pyridine (0.8 M) at room temperature for 2 h.

収率および位置選択性の低下は、2,3-エポキシアルコール基質は2,3-エポキシアルコール基質と比較して強固な環状2座配位を取りづらく、開環反応を惹起しづらい点及び、第2節第2項で述べたとおり、環状2座配位をとる際に反応点近傍が立体的に混み合い、求核剤の近接が阻害される点の2点に起因するものと考察した。

これらの結果より、3,4-エポキシアルコールは求核剤の量によらず、Eu, Sm, Gd, Tbなどが最も良い反応性および位置選択性で4位付加体を与えることが示唆された。

第4節: 更なる触媒量低減の試み

前2節の結果より、ランタニド金属と反応性および位置選択性の相関について傾向が見出されたため、著者はもう1つの目的である触媒量の低減について、5 mol%まで触媒量の低減に達成していた溶媒量メタノリシスの条件を用いて検討を実施した。まず La(OTf)₃を用い、触媒量を3 mol%まで低減したところ、反応開始後24時間で収率88%, C3/C2 = 14:1で**61**が得られた。次に、触媒量を3 mol%まで低減したところ、反応開始後24時間で収率は49%, C3/C2=7:1まで低下したが、原料の残留が見られた。そこで反応時間を48時間に延長したところ、収率86%, C3/C2=12:1と3 mol%の場合と遜色ない収率および位置異性体比で**61**を得ることに成功した。このことは、La(OTf)₃が2,3-エポキシアルコールの3位選択的な開環反応における有力な触媒であることを示す結果である。

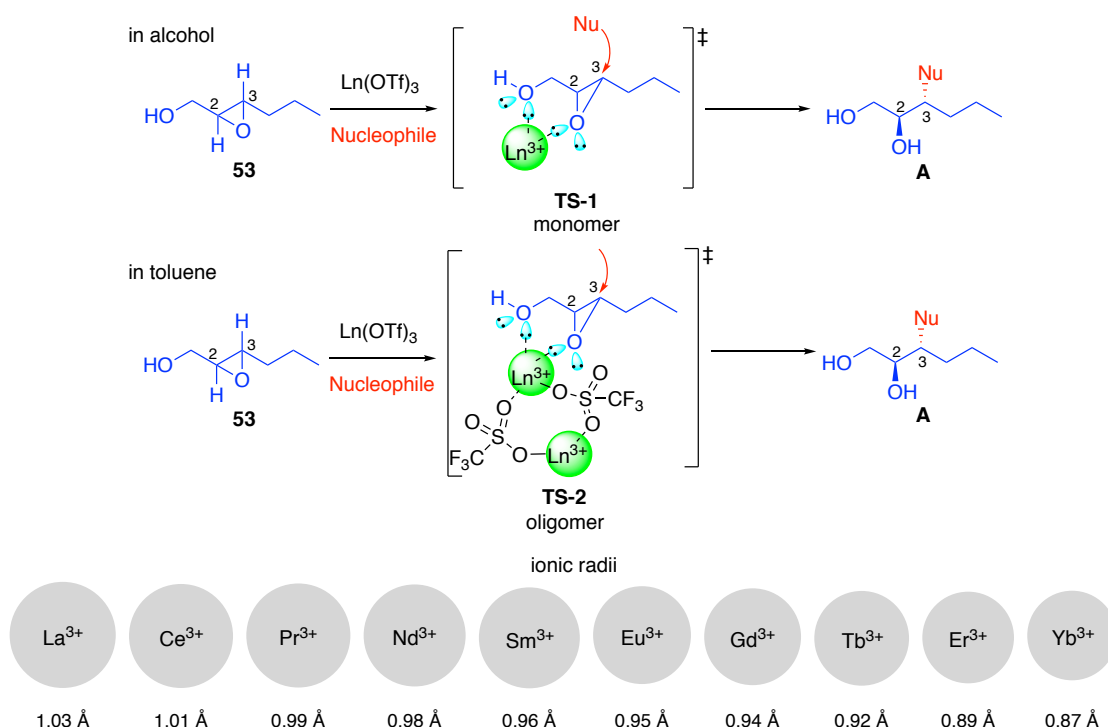
Table 9: 溶媒量のメタノールを求核剤に用いた際の触媒のスクリーニング結果^{a)}

$ \begin{array}{c} \text{MeOH (0.2 M)} \\ \text{La(OTf)}_3 \text{ (x mol\%)} \\ \text{DTBMP (x mol\%)} \\ \text{60 } ^\circ\text{C, time} \\ \text{(0.2 M = 123.4 eq.)} \end{array} \xrightarrow{\text{Ac}_2\text{O, DMAP, pyridine}} \begin{array}{c} \text{AcO} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH}(\text{OMe}) \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH}_3 \\ \text{61} \end{array} + \begin{array}{c} \text{AcO} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH}(\text{OAc}) \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH}_3 \\ \text{61'} \end{array} $				
Entry ^{a)}	La(OTf) ₃ /DTBMP (x mol%)	Time (h)	Yield of 61 ^{b)}	Ratio of 61 / 61' ^{b)}
1	10	17	90	25:1
2	3	24	88	14:1
3	1	24	49	7:1
4	1	48	86	12:1

a) Unless noted otherwise, reactions were performed by employing epoxy alcohol (**53**, 400 μmol), methanol (0.2 M), 2,6-di-tert-butyl-4-methylpyridine (x mol%) and Lanthanide(III) triflate (x mol%) at 60 °C for indicated times. b) determined by GC analysis, obtained after treatment with Ac₂O (8.3 eq.) DMAP (0.2 eq.) in pyridine (0.8 M) at room temperature for 2 h.

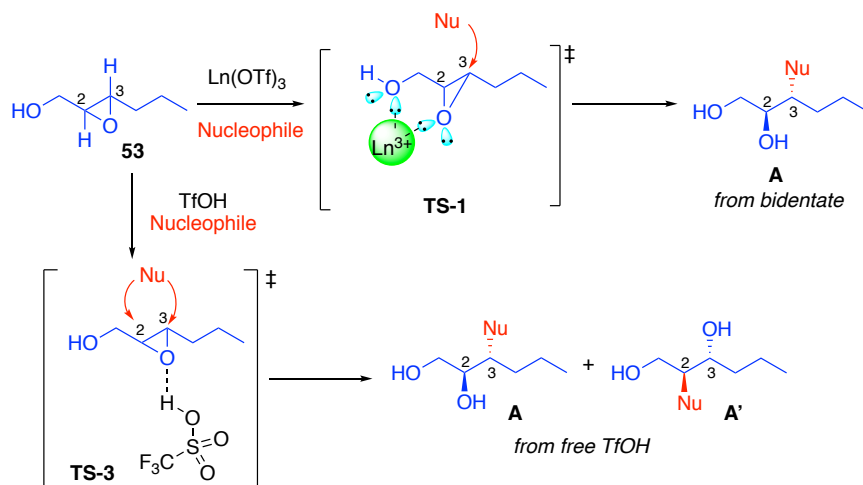
第 5 節: 反応機構に関する考察

著者は、本反応の反応機構を次のように考察した (Scheme 12, 13). ランタニドトリフラートは、序論で示した Sharpless らの TiO(Pr)₄ を用いた反応系での提唱機構 (Scheme 4, **Sharpless' TS** 参照) と同様に³⁰ 2,3-エポキシアルコール基質と環状 2 座配位 **TS-1** をとるものと考えられる. この際、キレーション形成によりオキシラン環の歪みが誘起され、結果、C3 位の求電子性が上昇すると考えられる. この求電子性の差異により、C3 位選択的に開環反応が進行したものと想定された. ランタニドは、d ブロック元素と比較すると f 軌道が球状に広がっているものと考えられる. そのため、d ブロック元素のような明確な方向性を持つ軌道相互作用ではなく、球対称イオンとの静電相互作用に基づいて配位すると考えられる. ランタニドはチタンと比較し、キレーション形成時の配位能が弱いため、キレーションサイトとランタノイド金属のサイズが丁度良く合致する際に最も効率的に活性化されるのではないかと考えられる.



Scheme 12: 反応機構の考察

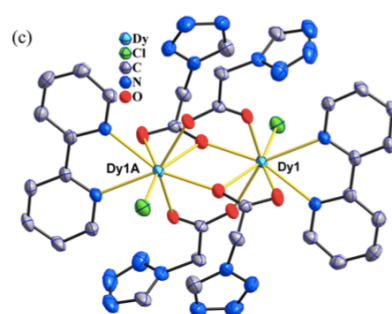
ランタニド触媒は、系内で単量体とオリゴマー*が平衡にあると考えられ、トルエンのような配位座を有しない溶媒中ではオリゴマーで存在し、反応を触媒しているものと考えられる (TS-2). 一方アルコール溶媒中では、オリゴマーからモノマーになり (TS-1), 反応を触媒しているものと考えられる (Scheme 12).



Scheme 13: トリフリック酸による位置選択性低下

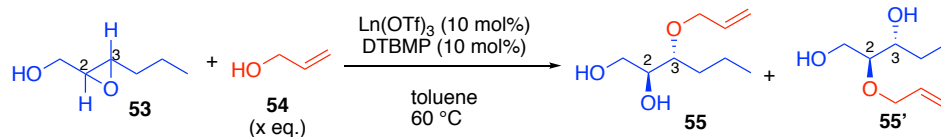
本反応において、ランタニドトリフレートと系中のアルコールとの会合平衡により、微量のトリフリック酸が遊離すると考えられる (53 → TS-3). 生じたトリフリック酸が Brønsted 酸として、オキシラン環を活性化することで (TS-3), 無差別的な開環反応が惹起され,³¹ 位置選択性の低下が起こるものと想定した. 求核剤の量が少ない場合, トリフリック酸は系中に添加した DTBMP により完全に中和されると想定される. その際, 最も反応性の高い Eu(OTf)₃ や Gd(OTf)₃ が効果的に開環反応を触媒するものと考えられる. 一方, 求核剤の量が多い場合は, トリフリック酸が DTBMP で完全に中和されず, トリフリック酸が惹起した無差別的な開環反応により位置選択性の低下が起こると考えられる. この際, Eu(OTf)₃ や Gd(OTf)₃ と比べて反応性が劣る La(OTf)₃ の方がトリフリック酸を遊離する量が少ないために La(OTf)₃ が最適な触媒となったのではないかと考察した (Scheme 13).

*ランタニドと架橋配位子による 2 核錯体の例として, Lu, Liu らにより報告されたランタニド(III) テトラゾール-1-アセテート架橋錯体 (Lu, Y.-B.; Jiang, X.-M.; Zhu, S.-D.; Du, Z.-Y.; Liu, C.-M.; Xie, Y.-R.; Liu, L.-X. *Inorg. Chem.* **2016**, 55, 3738.) がある. 右図は Lu, Liu らの論文から引用した.



このことより, Table 10 に示したように, 用いる求核剤の量による最適触媒の差異がみられたのではないかと示唆される.

Table 10: *trans*-2,3-エポキシアルコール基質/アリルアルコール求核剤での触媒のスクリーニング結果^{a)}



Entry ^{a)}	Allyl alcohol (x eq.)	Ln(OTf) ₃	Yield of 55 ^{b)}	Ratio of 55/55' ^{b)}	Note
1	0.2 M = 73.5 eq	La	90	31:1	No toluene
2	10 eq.	Eu	71	25:1	
3	10 eq.	Gd	79	25:1	

a) Unless noted otherwise, reactions were performed by employing epoxy alcohol (**53**, 400 μ mol), allyl alcohol (x eq.), 2,6-di-tert-butyl-4-methylpyridine (10 mol%) and Lanthanide(III) triflate (10 mol%) at 60 °C for 24 h. b) determined by GC analysis.

第 6 節: 第 1 章の総括

以上の検討結果を総括する. 著者は, 2,3-エポキシアルコールのアルコリシスにおいて, 溶媒量の求核剤を用いた場合と 10 当量の求核剤を用いた場合で最適なランタノイド触媒が異なること, すなわち, 2,3-エポキシアルコールのアルコリシスでは, 溶媒量の求核剤を用いた場合 La(OTf)₃ が最も良い位置選択性で 3 位付加体を与え, 化学量論量の求核剤を用いた場合, Sm(OTf)₃, Eu(OTf)₃, Gd(OTf)₃ が 3 位付加体を与えるということを見出した. 一方, 3,4-エポキシアルコールのアルコリシスにおいては, 2,3-エポキシアルコールのアルコリシスとは異なり, 求核剤の量による最適触媒の差異はなく, Eu(OTf)₃ や Tb(OTf)₃ が 4 位付加体を与えることも見出した. 2,3-エポキシアルコール基質では求核剤の量によりアルコリシスの反応性に差異が生じる点は非常に興味深い.

また, 著者は 2,3-エポキシアルコールの溶媒量でのメタノリシスにおいて更なる触媒量の低減を検討した. その結果, 触媒量を 1 mol%まで低減しても収率 86%, C3/C2=12:1 という高い収率および高い 3 位選択性で 3 位付加体が得られた.

Table 11: 種々の基質・求核剤における触媒のスクリーニング結果^{a)}

Reaction scheme: Epoxy alcohol + Nucleophile (x eq.) $\xrightarrow[\text{toluene, 60 } ^\circ\text{C}]{\text{Ln(OTf)}_3 \text{ (y mol\%)}, \text{DTBMP (y mol\%)}}$ Product A + Product A'

Entry ^{a)}	substrate	Nucleophile (x eq.)	Ln(OTf) ₃ (y mol%) ^{b)}	Yield of A/A'	Ratio of A/A'
1		MeOH (0.2 M)	La (5 mol%) ^{c)}	90 ^{d)}	25:1 ^{d)}
2		MeOH (10 eq.)	Sm (5 mol%)	68 ^{d)}	18:1 ^{d)}
3		Allyl alcohol (0.2 M)	La (10 mol%) ^{c)}	90 ^{d)}	31:1 ^{d)}
4		Allyl alcohol (10 eq.)	Gd (10 mol%)	79 ^{d)}	25:1 ^{d)}
5		MeOH (0.2 M)	La (5 mol%) ^{c)}	74 ^{e)}	9:1 ^{e)}
6		MeOH (0.2 M)	Eu (5 mol%) ^{c)}	88 ^{e)}	10:1 ^{e)}
7		MeOH (10 eq.)	Eu (5 mol%)	69 ^{e)}	6:1 ^{e)}
8		MeOH (0.2 M)	Tb (10 mol%) ^{c)}	71 ^{e)}	3:1 ^{e)}

a) Unless noted otherwise, reactions were performed by employing epoxy alcohol (**53**, **62**, **64**, **66**, 400 μmol), methanol (10 eq.), 2,6-di-tert-butyl-4-methylpyridine (y mol%), lanthanide(III) triflate (y mol%) and toluene (0.2 M) at 60 $^\circ\text{C}$. b) The lanthanide affording the best regioselectivity is shown. c) without toluene d) determined by GC analysis obtained after treatment with Ac_2O (8.3 eq.) DMAP (0.2 eq.) in pyridine (0.8 M) at room temperature for 2 h. e) determined by ^1H NMR analysis, obtained after treatment with Ac_2O (8.3 eq.) DMAP (0.2 eq.) in pyridine (0.8 M) at room temperature for 2 h.

ionic radii									
1.03 Å	1.01 Å	0.99 Å	0.98 Å	0.96 Å	0.95 Å	0.94 Å	0.92 Å	0.89 Å	0.87 Å

第 2 章: クオラムセンシングアゴニスト C4-propoxy-5-hydroxy-2,3-pentanedione

(C4-propoxy-HDP) の合成への適用

第 1 章で述べたように、ランタニドトリフラートは、2,3-エポキシアルコールの 3 位選択的なアルコリス反応を高収率かつ高い位置選択性で触媒する。そこで筆者は、本反応を低分子医薬になりうる化合物へと適用することを考えた。今回筆者は、クオラムセンシング (QS) のオートインデューサーである AI-2 の類縁体合成に本反応を適用することとした。

第 1 節: 序論

第 1 項: 近年の感染症領域における課題

2014 年の Smith らの報告によると、細菌感染は、全疾患の 37%, 感染症アウトブレイクの 48%を占めると報告されている。³²その中でも、近年メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) やバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE), カルバペネム耐性菌 (CRE) のような薬剤耐性菌に惹起される細菌感染は、抗生物質に抵抗性を示すため有効な化学療法がなく、高齢者や術後の患者が感染した場合、菌血症や敗血症等により感染者を死に至らしめるため临床上、ならびに疫学上問題となっている。この状況を克服する手段として、現在耐性獲得されづらい感染症薬の創製が大きな課題となっており、ペニシリン、セフェム、カルバペネム等の既存の抗生物質やキノロンやリネゾリドのような既存の抗菌剤を軸とした探索研究ではこの克服が困難な現状である。そこで、病原性発現機構を阻害し、菌を殺さず病原性の発現のみを抑えるタイプの感染症薬も期待されている。

第 2 項: クオラムセンシング とは

クオラムセンシング (QS) は、1970 年、Nealson と Hastings により提唱され、*Vibrio* 属に属する海洋性細菌の生物発光の研究で解明されてきた遺伝子制御機構である。³³ QS の際に情報伝達に関与する化合物は、オートインデューサー (AI) と呼ばれており、ホモセリンラクトン (HSL, **68-70**), オートインデューサー2 (AI-2) と呼ばれる 2-メチル-2,3,3,4-テトラヒドロキシテトラヒドロフラン (THMF, **72, 73**) およびそのボレート (THMF-borate, **74**),³⁴ 2-ヘプチル-3-ヒドロキシ-4-キノロン (PQS, **75**), (S)-3-ヒドロキシトリデカン-4-オン (CAI-1, **76**), cyclo-(L-Leu-L-Pro(4-OH)) **77**, cyclo-(L-Tyr-L-Pro(4-OH)) **78** といった低分子化合物や ComX (**79**) や AIP (**80**) と呼ばれるペプチドがオートインデューサーとして作用することが知られている (Figure 4).³⁵ 細菌類はこれらオートインデューサーを用いて他の個体と情報伝達を行う。即ち、*Vibrio* 属細菌の生物発光の場合、個体周囲のオートインデューサーの濃度から他の菌体の数を感知し、生物発光に関与する遺伝子を発現する、その結果、*Vibrio* 属細菌は蛍光タンパクを産生し、生物発光を行うようになる。

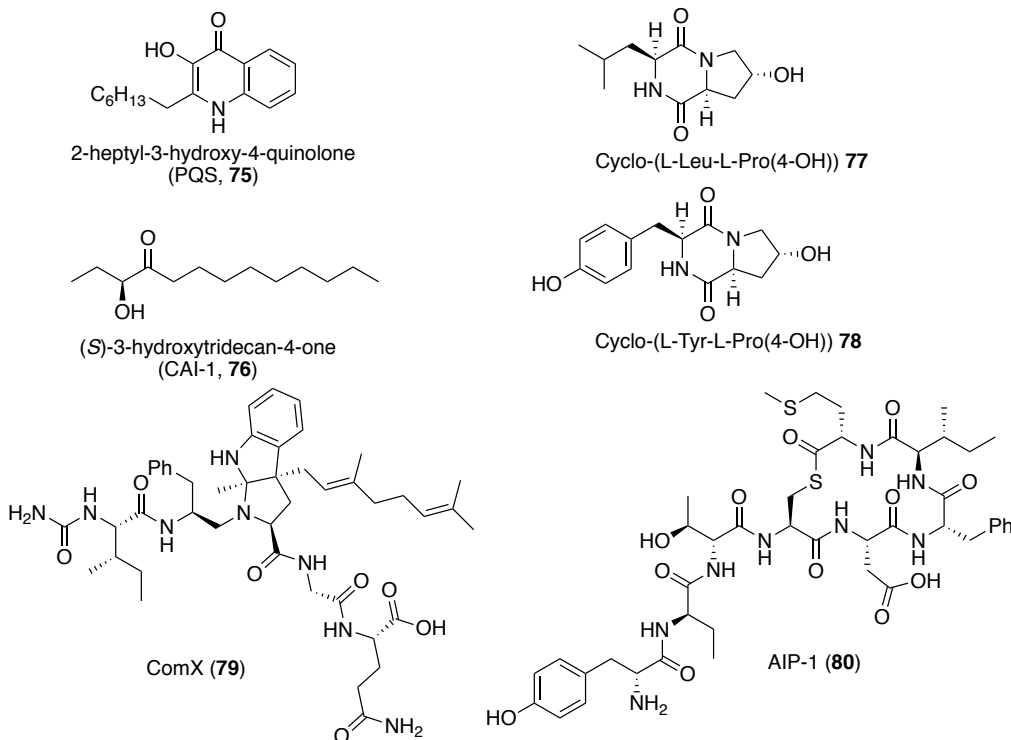
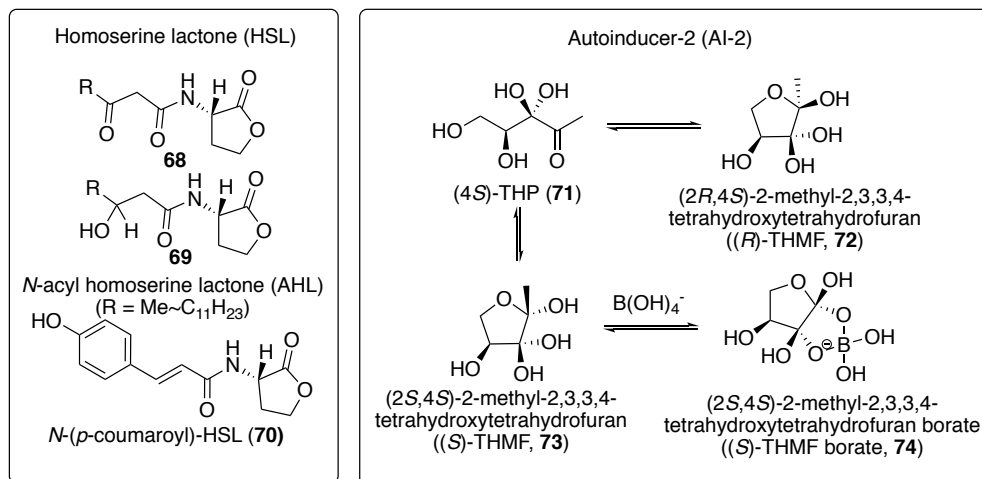


Figure 4: オートインデューサーとして作用する分子

第 3 項: クオラムセンシング と病原性

クオラムセンシングは, *Vibrio harveyi* の生物発光以外にも細菌類の様々な生命活動に関与しており, 菌体の集合や遊泳運動, バイオフィーム形成, 胞子形成, 二次代謝産物産生, エンドトキシンやエキソトキシンの産生, 抗菌剤への耐性誘導等, 病原性の発現にも関与している.³⁶ また, QS 阻害剤は細胞壁生成や DNA 複製などの抗生物質や合成抗菌剤がターゲットとする, 細菌類の生存に関わる因子を阻害しないため, 抗生物質等と比べて選択圧が低く, 耐性獲得されづらいと考えられている. そのため, QS を阻害できるオートインデューサー類縁体が創製できれば, 早期に投与することで, 敗血症などを惹起する病原性発現を阻害できると考えられている.

第 4 項: クオラムセンシング研究に関して

上述のことから, QS の研究は盛んに行われており, QS 阻害を志向した生化学研究も Janda ら, Bassler ら, Blackwell らのグループを筆頭に行われてきた. しかしながら, Figure 5 のグラフに示すように, 2000 年以降, QS に関する文献数は分子生物学の分野で年々増加傾向にあるが(青色), QS 阻害に関する論文数はその 1 割にも満たない(赤色)のが現状である.³⁷

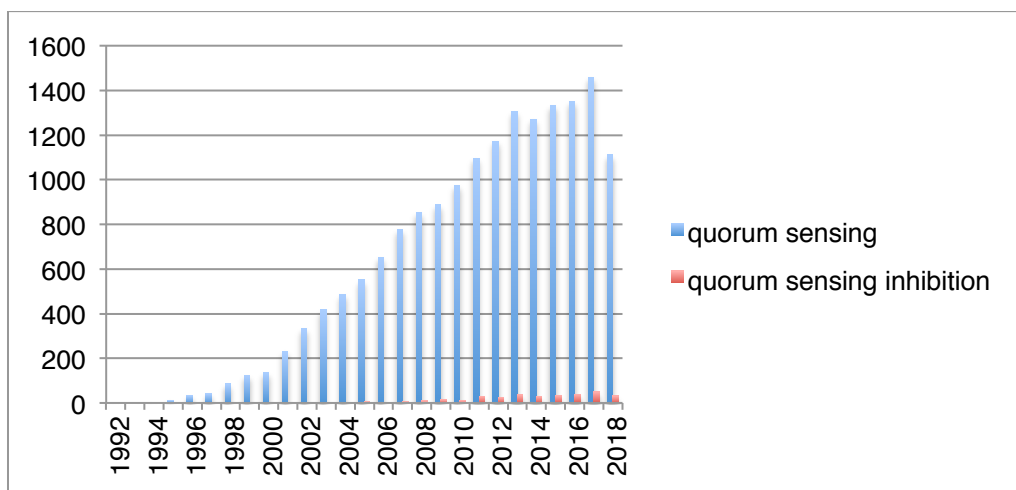


Figure 5: 1992 年~2018 年の QS 関連 (青色)および QS 阻害関連の論文数 (赤色)

QS 阻害の論文数は、QS 関連の論文で占める割合は低いものの、2001 年の初出以降年々増加傾向にある。その中でも、現在までに報告されたオートインデューサー類縁化合物は HSL 類縁体の割合が高い (Figure 6, 81-93)³⁸

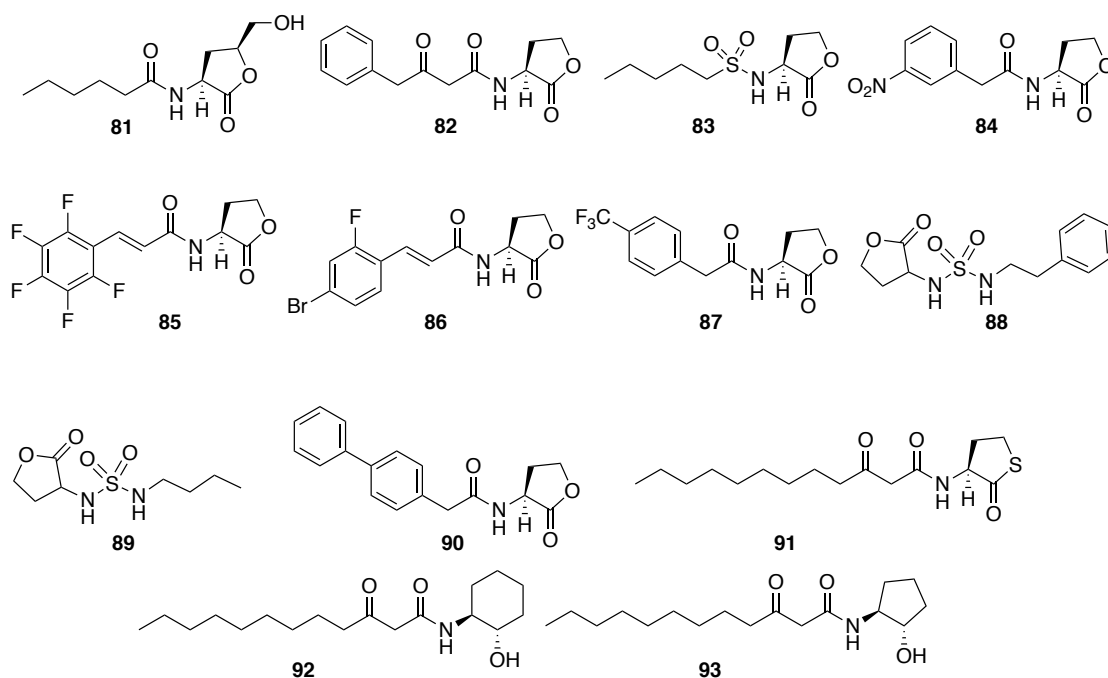


Figure 6: 報告された HSL 誘導体

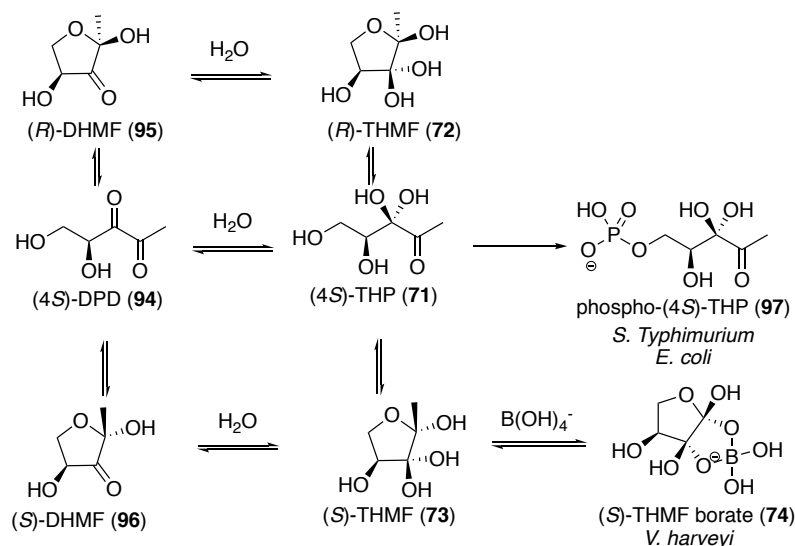
2009 年, *Scientific American* 誌に QS 阻害に関する記事が掲載された.³⁹ この記事が掲載された当時, HSL 類縁体の探索研究が主であったが, ① HSL 類縁体は個々の細菌種に固有であることが多く, 広い抗 QS スペクトラムを有する阻害剤の創製が難しい. ② 実験動物で効果が見られた複数の化合物でヒト毒性発現が見られた. ③ QS 阻害剤は感染初期しか効果がないと予測される. という問題点があり, そのことから製薬会社が及び腰になっているとの Blackwell のコメントが記載されている. 上記問題点を克服し, QS 阻害剤を創製するためには, 広い抗 QS スペクトラムを有する低分子リード化合物を取得するか, 低分子以外のモダリティで QS 阻害を達成する必要がある.

第 2 節: オートインデューサー 2 とは

オートインデューサー 2 (AI-2) は, 海洋性細菌 *Vibrio fischeri* が宿主であるイカの体内で生物発光する際に, QS 機構に関与する低分子化合物であり, *Escherichia coli* EHEC, *Haemophilus influenzae*, *Helicobacter pylori*,

Pseudomonas aeruginosa, *Streptococcus aureus* 等の臨床上問題になる病原細菌においてもその存在が確認されている。そのため、QS 阻害活性を有する AI-2 類縁体が創製できれば、広い抗菌スペクトラムを有する、新しい作用機序の感染症薬への応用が実現できると考えられる。

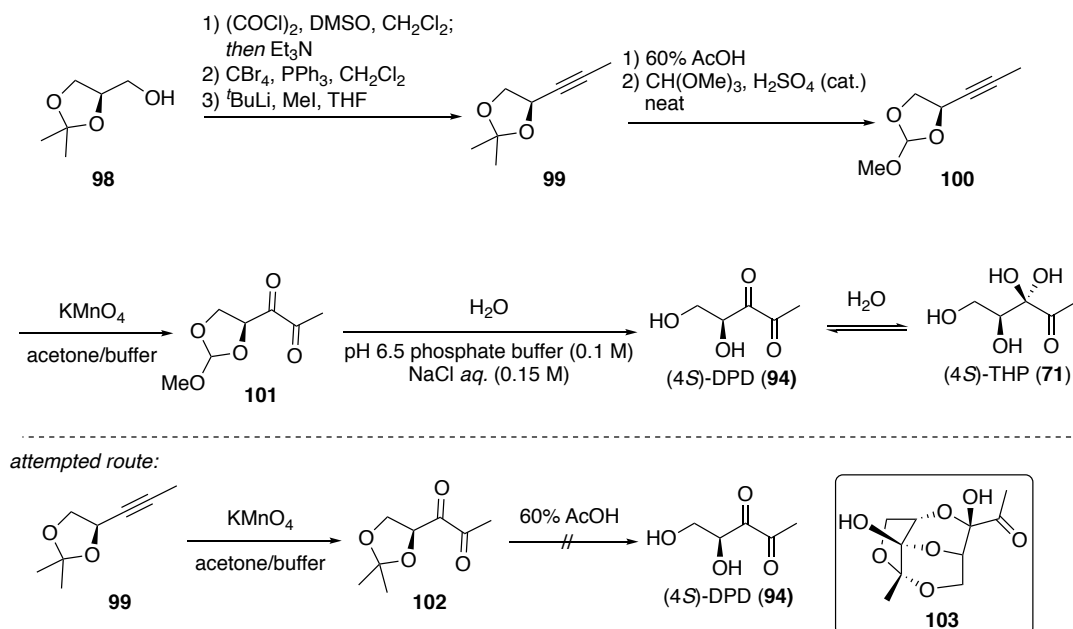
AI-2 は、(4*S*)-DPD (**94**) のジケトン部位の水和により(4*S*)-THP (**71**) となった後、環化する経路で THMF (**72**, **73**) へと変換される。または、(4*S*)-DPD (**94**) の環化により DHMF (**95**, **96**) となった後、ケトンの水和により THMF (**72**, **73**) へと変換される。この 2 系統の (4*S*)-DPD (**94**) から THMF (**72**, **73**) に至る経路において、それぞれの化合物は平衡下にある。(4*S*)-THMF (**73**) は *Vibrio* 属の海洋性細菌が QS に用いるオートインデューサーであるが、このものは海水中的の $B(OH)_4^-$ により (4*S*)-THMF-ボレート (**74**) へと変換され、QS に用いられる。³⁴



Scheme 13: オートインデューサー-2 (AI-2)

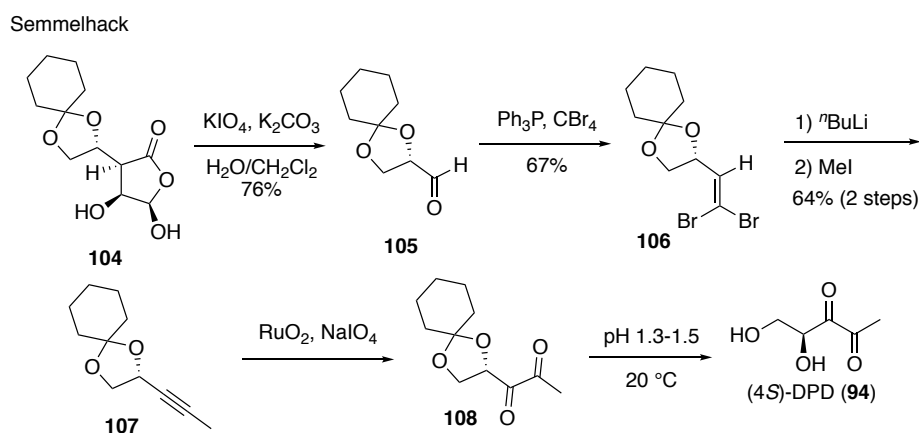
第 3 節: オートインデューサー 2 の合成研究

AI-2 類縁体合成を志向した合成研究は Janda ら,⁴⁰ Semmelhack ら,⁴¹ De Keersmaecker ら⁴²によって行われており、DPD を標的化合物として全合成が達成されている。2004 年 Janda らは、マンニトール由来のアルコール **98** を Swern 酸化の後 Corey-Fuchs 反応に付すことでアルキン **99** を得た。その後、**99** のアセトニドを除去し、メトキシメチレンアセタールへと保護基を掛け替えて **100** とした後、アルキン部位を緩衝液中、過マンガン酸カリウムを用いて酸化してジケトン **101** とした。その後、pH 6 のリン酸緩衝液を用いて **101** のメトキシメチレンアセタールを除去し、DPD (**94**) を得ている (Scheme 14)。この際 Janda らは、アルキン **99** を直接酸化に付してジケトン **102** とした後、酢酸中でアセトニドを除去して DPD (**94**) を得ることを試みているが、高純度の DPD (**94**) の単離が困難であり、混合物が得られたと報告している。また、Janda らはこの混合物の高極性成分は AI-2 と似た活性を示し、低極性成分は分子間で二量化したと思われる結晶性の化合物 **103** を与えたと述べている (*attempted route*).



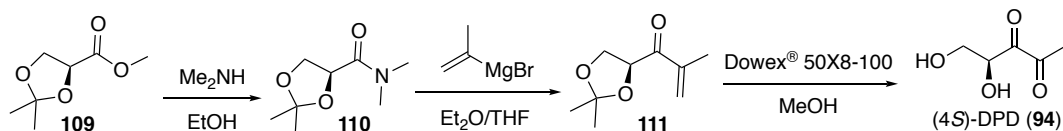
Scheme 14: Janda らによる DPD (94) の合成

2005 年, Semmelhack らはグルン酸から誘導した **104** を KIO₄ で酸化的開裂を行い, アルデヒド **105** を得た. その後, アルデヒド **105** を Corey-Fuchs 反応に付しジブロモアルケン **106** として後ブチリチウムを作用させることでアルキニルアニオンへと変換, ヨードメタンでアルキニルアニオンをクエンチすることでアルキン **107** を得た. このアルキンを RuO₂/NaIO₄ を用いて酸化し, α-ジケトン **108** へと変換した後酸性条件, 水存在下でシクロヘキシリデンを除去することで DPD (94) を得ている.



Scheme 15: Semmelhack らによる DPD (94) の合成

De Keersmaecker らは, エステル **109** を Weinreb アミド **110** に変換した後, イソプロペニルマグネシウムブロミドを作用させてオレフィン **111** とした後, アセトニドを Dowex® で除去し, DPD (94) を得ている.



Scheme 15: De Keersmaecker らによる DPD (94) の合成

いずれの場合も DPD の 4 位と 5 位に相当する部分をアセタール保護した, 4 位に元々不斉点を有する糖由来の原料から誘導し, 終盤でアセタールの除去を行うという経路をとっているのが特徴である.

第 3 節: オートインデューサー 2 類縁体の創製研究

第 1 項: 現在までに創製されたオートインデューサー 2 類縁体

QS 阻害剤を目指した AI-2 類縁体の創製研究も近年活発に行われている (Figure 7). Freeza らは, DPD の 4 位と 5 位の水酸基をアセチル化した **112** 及び DPD の 1 位のメチル基を CF_3 とした **113** が海洋性細菌 *V.harveyi* において QS アゴニスト活性を示すことを報告した.⁴³ Sintim らは, DPD の 1 位のメチル基をシクロヘキシル基とした **114** が *V.harveyi* において QS アゴニスト活性を示すことを報告した.⁴⁴ Meijler らは, DPD の 1 位のメチル基を *n*-ブチル基とした **115** 及び *n*-ペンチル基とした **116** が緑膿菌 *P. aeruginosa* の病原因子プロシアニンの産生を阻害することを報告した.⁴⁵ Gardiner らは, 4 位水酸基をフッ素に置換した 4F-DPD (**117**) が *V.harveyi* の QS を阻害することを報告した.⁴⁶

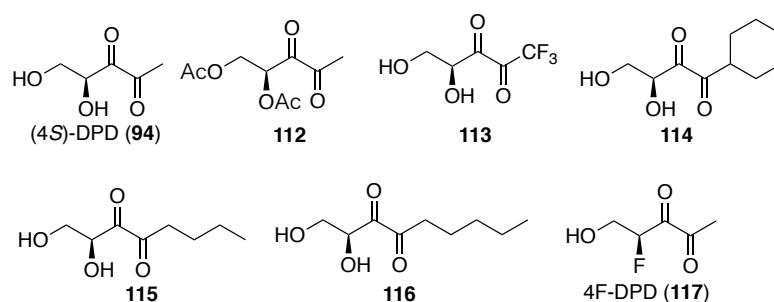


Figure 7: AI-2 類縁体(**112-117**)

数多くの研究グループで AI-2 類縁体の研究が行われているが, 中でも AI-2 類縁体の研究を特に精力的に行っているのは Janda らの研究グループである.⁴⁷ Janda らは現在までに C1-アルキル-DPD **118**,⁴⁸ C5-メチル-DPD **119**, C4-アルコキシ-DPD **120**,⁴⁹ DHMP (**121**),⁵⁰ triHMP (**122**),⁵⁰ C3-ジハロ-DPD **123**, C5-SH-DPD (**124**), C5-メトキシ-DPD (**125**),⁵¹ C5-ハロ-DPD **126** の 9 種の類縁体を合成し, その活性評価を行っている.

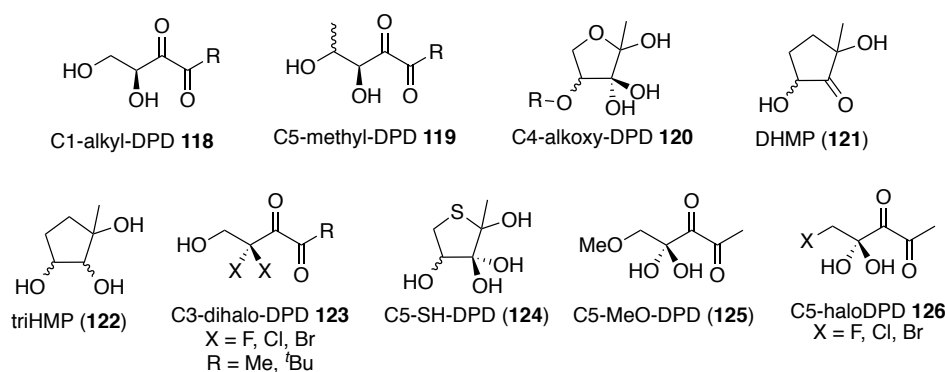


Figure 8: Janda らにより創製された AI-2 類縁体

また, Janda らは各種誘導体について *V.harveyi* での活性評価を行い Figure 9 に示すような活性の序列があることを報告している.⁵²

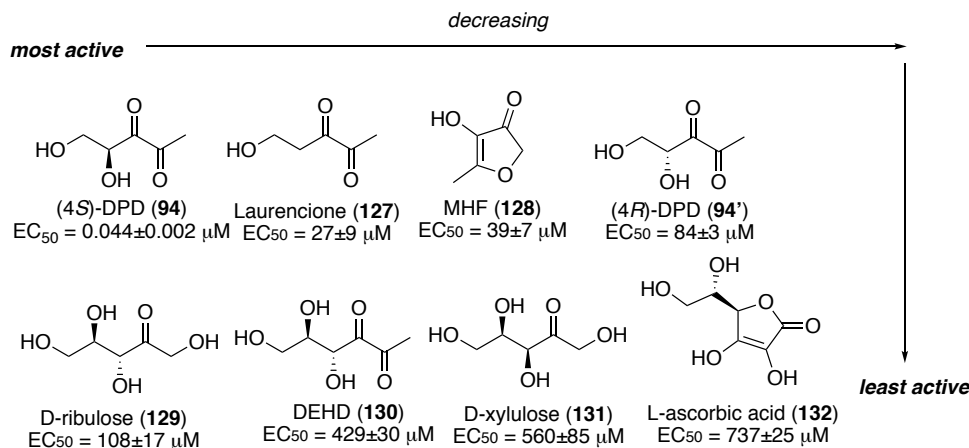


Figure 9: DPD 及び誘導体の QS 活性の序列

第 2 項: C4-プロポキシ-DPD

2012 年, Janda らは, DPD (**94**)の C-4 位水酸基をアルキルエーテルへと変更した C4-アルコキシ-DPD **120**,⁴⁹が, *V. fischeri* において強いアゴニスト活性を示すことを報告した (Figure 10). 中でも, C-4 位水酸基を n-プロポキシ基に構造変換した C4-プロポキシ-DPD (**133**) が最も良いアゴニスト活性を示すことを Janda らは論文中で述べている. また 2019 年, Ventura, Maycock らにより, (4S)-プロポキシ-DPD (**133a**), (4R)-プロポキシ-DPD (**133b**) のそれぞれの光学活性体の合成と活性評価が行われ, (4S)-プロポキシ-DPD (**133a**)の方が高活性であることが報告された.⁵³

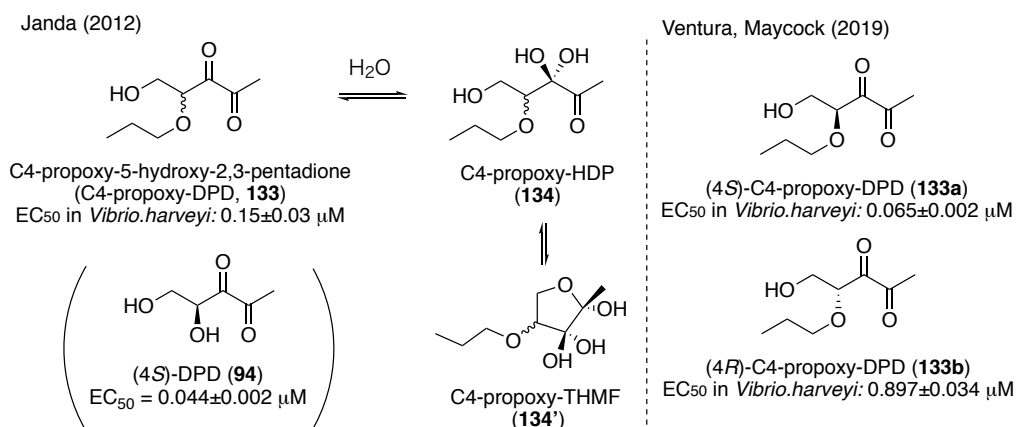
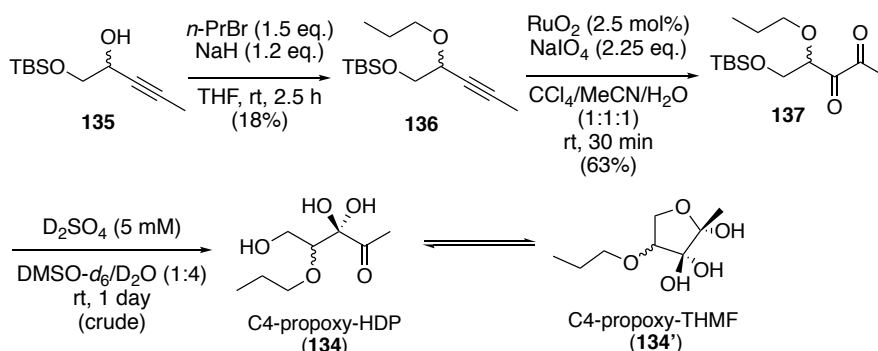


Figure 10: C4-プロポキシ-DPD (**133**)

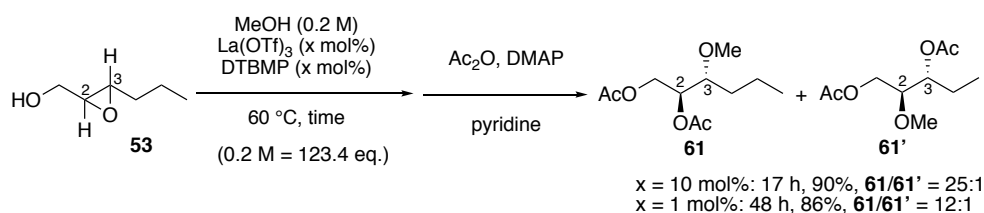
第 3 項: Janda らの合成法

Janda らは, アルキニルアルコール **135** の 2 級水酸基をアルキル化し, エーテル **136** とした後, アルキン部位を $RuO_2/NaIO_4$ を用いてジケトン **137** へと変換している. その後ジケトン **137** を酸性条件で処理することで, TBS 基の除去とケトンの水和を行い, C4-プロポキシ-HDP (**134**)を得ている.



Scheme 16: Janda らの合成法

この際 Janda らは、C4 位 n-プロポキシ基について、ラセミ体のアルキニルアルコールを用いて、プロポキシ基の付け根の立体化学を制御せずに導入している。また、終盤の工程で、TBS 基の除去とケトンの水和水の後、単離精製を行わず、脱保護に有した硫酸と除去した TBS 基由来のシラノールが混在した状態で活性評価を実施している。Ventura, Maycock らも光学活性なアルキニルアルコール **135** から Janda らと類似の工程で C4-プロポキシ-HDP (**134**)を得ているが、最終成績体については単離精製を行っていない。著者は、この 2 点を改善できれば、すなわち、C-4 位へのアルキル基の立体選択的な導入と最終成績体の単離が実現できれば、オートインデューサー類縁化合物の探索研究の難易度を下げることができ、類縁体創製研究が現在以上に活発に行われるようになるのではないかと考えた。



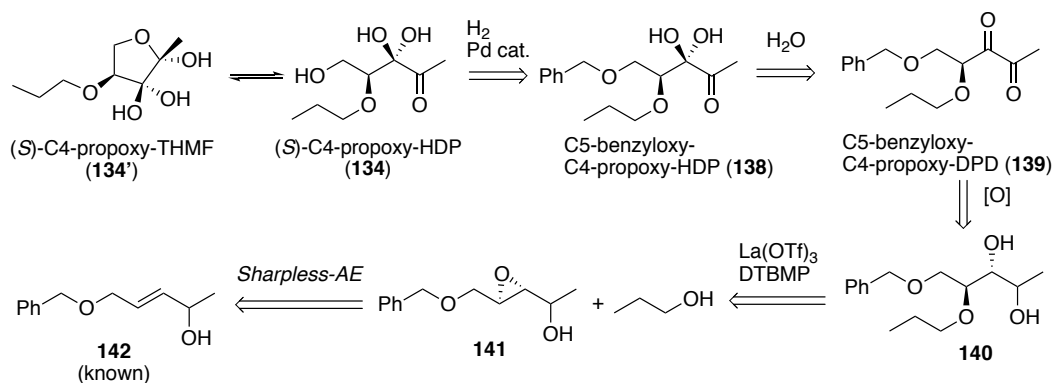
Scheme 17: 著者らが見出したアルコリス反応

著者らが見出した開環反応⁵⁴は、光学活性エポキシアルコールに対し、求核剤を種々変更し、反応に付すことにより簡便な操作で様々な光学活性アルキルエーテル部位を構築できる。そのため、低分子医薬の構造活性相関研究において強力な探索合成ツールになりうる。また、著者らの開環反応は特にアルコリスにおいて有効であり、ランタニド触媒を 1 mol%まで低減しても高収率かつ高い C3 位選択性で開環成績体を与える。これらの背景より、著者は 1 章にて報告したアルコリスを鍵工程として、AI-2 類縁体の探索研究も見据えた合成計画を立案し、AI-2 誘導体合成への適用を行った。

第 4 節: オートインデューサー類縁体の合成

第 1 項: 合成計画

合成計画について以下に示す。(S)-C4-プロポキシ-THMF (**134'**)と(S)-C4-プロポキシ-HDP (**134**)は平衡にあるため、(S)-C4-プロポキシ-HDP (**134**)を最終成績体として合成計画を立案した。(S)-C4-プロポキシ-HDP (**134**)は、前駆体の脱保護により導くこととし、脱保護の際に分液操作やカラム精製等を避けることが可能と考えられる C5-ベンジルオキシ-C4-プロポキシ-HDP (**138**)を前駆体に設定した。次に C5-ベンジルオキシ-C4-プロポキシ-HDP (**138**)は、C5-ベンジルオキシ-C4-プロポキシ-DPD (**139**)のジケトンへの酸化及び酸性下での水和水反応によりジオール **140**より導けると考えた。この際、当研究室で精力的に研究が実施されている AZADO/酸素を用いる条件での構築を考えた。ジオール **140**は、光学活性なエポキシアルコール **141**に対して著者らが見出したアルコリス反応、すなわち、1 章にて報告したランタニドトリフラート/DTBMP 触媒下での溶媒量のプロパン-1-オールを用いたアルコリス反応で導けると考えた。エポキシアルコール **141**は文献既知であるアリルアルコール **142**⁵⁵の Sharpless 不斉エポキシ化を用いる光学分割⁵⁶で得られると考えた。なお、この合成経路では最終工程までの成績体は ClogP=1.2 程度の成績体であるため通常の後処理で扱えることが予想され、⁵⁷ 最終工程で脱ベンジル化した際に極性が増加するものの、水を用いた後処理を実施しないためハンドリングは容易であろうと予想された。

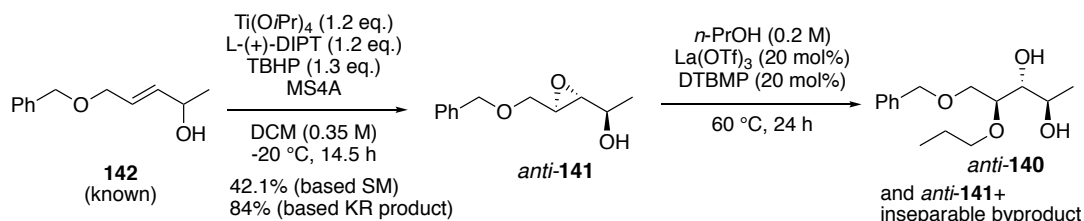


Scheme 18: 著者が立案した合成計画

第 2 項: アリルアルコールの不斉エポキシ化及びアルコリス反応

第 1 目: Sharpless 不斉エポキシ化及びアルコリス反応

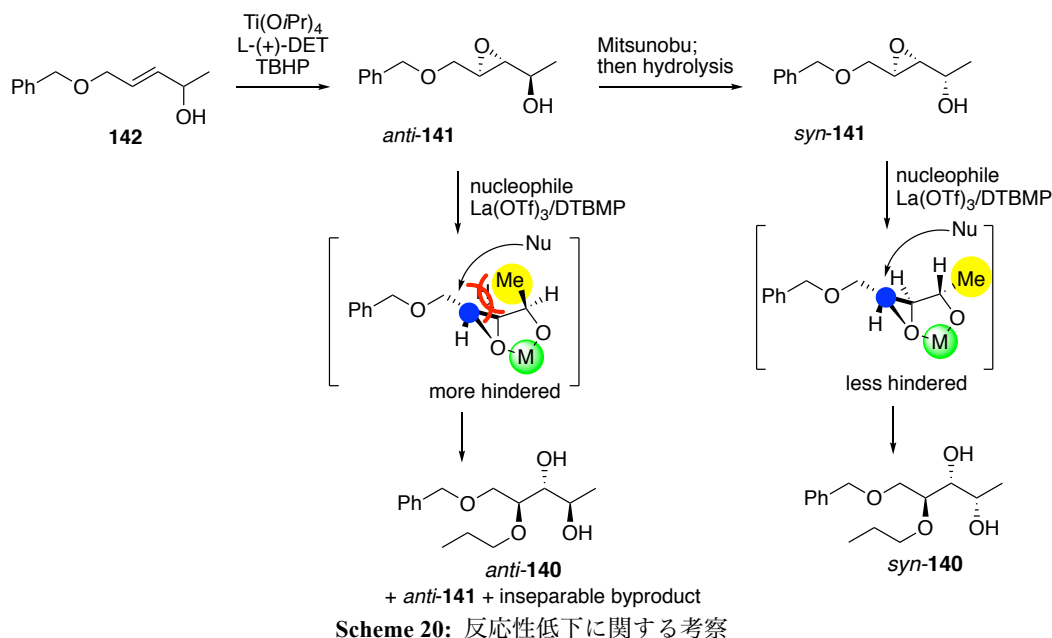
まず、文献既知のアリルアルコール **142** に対し $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ と $\text{L}(+)\text{-DIPT}$ を用いた Sharpless 不斉エポキシ化に付し、エポキシアルコール *anti*-**141** を収率 42% で得た。⁵⁸ 得られたエポキシアルコール *anti*-**141** に対し、溶媒量 (0.2 M) のプロパン-1-オールを、それぞれ 20 mol% の $\text{La}(\text{OTf})_3/\text{DTBMP}$ 触媒下、60°C 加熱下で 24 時間反応に付すことにより、アルコリス成績体 *anti*-**140** とカラムでの分離が困難な副生成物と未反応エポキシアルコール *anti*-**141** の混合物が得られた。光学純度は後に決定した (Scheme 19)。



Scheme 19: Sharpless 不斉エポキシ化及びアルコリス

第 2 目: 反応性低下に関する考察

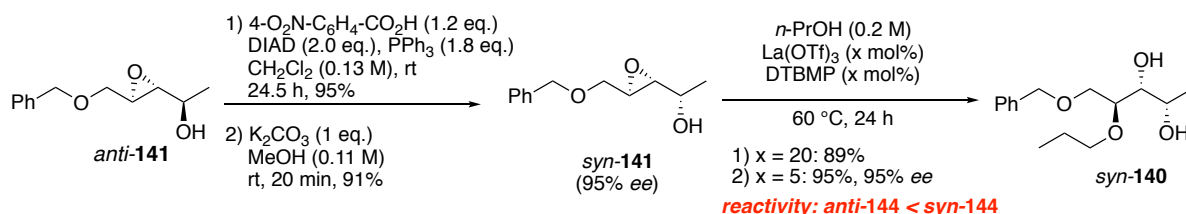
これは、Sharpless 不斉エポキシ化により得られるエポキシアルコール *anti*-**141** の 2 級アルコールとオキシラン環の立体配座が *anti*-体となることから、開環反応の際に 5 員環状のキレーションを形成しづらく、反応性の低下が惹起されたため、または、5 員環状キレーションを形成した際にエポキシアルコール末端のメチル基がオキシラン環と *syn* の立体配座をとることで、C3 位の反応中心近傍が立体的に混み合い、求核剤の近接が阻害されることに起因するものと考察した (Scheme 20)。



そこで、光延反応⁵⁹と続く加水分解⁶⁰により立体反転を行い、よりキレーション形成しやすく、反応点近傍の混み合いが解消されると予想される *syn*-エポキシアルコール *syn*-**141** へと誘導し、こちらを用いてアルコリスの検討を行うことにした。

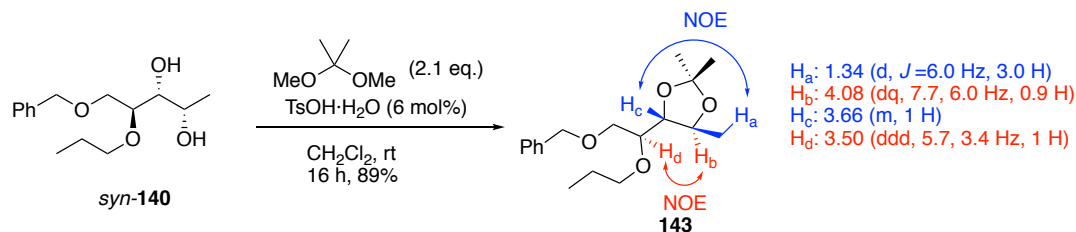
第 3 目: *syn*-エポキシアルコールでのアルコリス

anti-エポキシアルコール *anti*-**141** に対し、光延反応を行い、収率 95% で *syn*-エポキシエステルを得た後、加水分解により収率 91%、光学純度 95% *ee* で *syn*-エポキシアルコール *syn*-**141** を得た。この *syn*-エポキシアルコール *syn*-**141** に対し、*anti*-エポキシアルコール *anti*-**141** と同じ条件に付し、24 時間反応を行うことで、開環反応成績体のジオール *syn*-**140** を単離収率 89% で得た。この実験結果は、先に述べた反応性の差異についての仮説を支持する結果であり、光学活性 2 級エポキシアルコール類において、オキシラン環と 2 級水酸基の立体配座が反応性に大きく影響することを示唆するものである。また、アルコリスにおいて触媒量低減の検討を行なった。その結果、5 mol% に触媒量を低減しても単離収率 95% と高収率でジオール *syn*-**140** が得られた。なお、光学純度は 95% *ee* であり、アルコリスの前後での光学純度の低下は見られなかった。



第 3 項: 相対立体配置の決定

アルコリスで得られたジオール *syn*-**140** の相対立体配置は、ジオール *syn*-**140** に対し、アセタール化を行い、アセトニド **143** とした後、アセトニド **143** の NOESY 測定により決定した。アセタール化は 2,2-ジメトキシプロパンを TsOH 触媒下で作用させることで行い、収率 89% でアセトニド **143** が得られた。このアセトニド **143** を NOESY 測定した結果、Scheme 22 中で赤色で示した水素及び青色で示した水素間でそれぞれ相関が見られたことから、ジオール **140** の相対立体配置は *syn*-であると決定した。

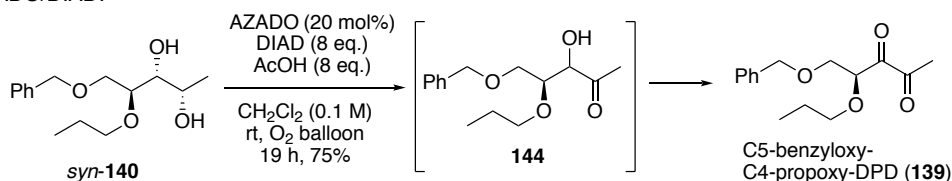


Scheme 22: 相対立体配置の決定

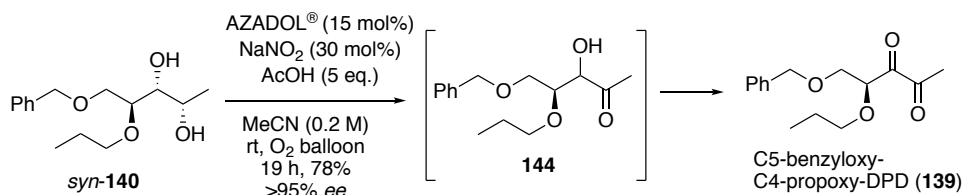
第 4 項: ジオールの酸化反応

次に、得られたジオール *syn*-**140** の C5-ベンジルオキシ-C4-プロポキシ-DPD (**139**) への酸化の検討を行った。本工程には、当研究室で見出された有機触媒 AZADO を用いた酸化を実施することとし、AZADO の再酸化剤として、 NaNO_2 ⁶¹を用いる条件および DIAD を用いる条件⁶²を検討した。DIAD を用いた条件では、AZADO を 20 mol% まで増量しても一段階目の酸化成績体であるケトアルコール **144** から C5-ベンジルオキシ-C4-プロポキシ-DPD (**139**) への完全な変換はできなかった。一方、 NaNO_2 を用いた条件では、AZADOL[®]を 10 mol%用いることでジオール *syn*-**140** はほぼ完全に消失し、その時点で 5 mol%の AZADOL[®]と 10 mol%の NaNO_2 を追加することでケトアルコール **144** から C5-ベンジルオキシ-C4-プロポキシ-DPD (**139**) へのほぼ完全な変換を達成し、単離収率 74%で C5-ベンジルオキシ-C4-プロポキシ-DPD (**139**)が得られた。この際光学純度は>95% *ee* であり、酸化反応の前後での光学純度の低下はみられなかった。

a) AZADO/DIAD:



b) AZADOL[®]/ NaNO_2 :

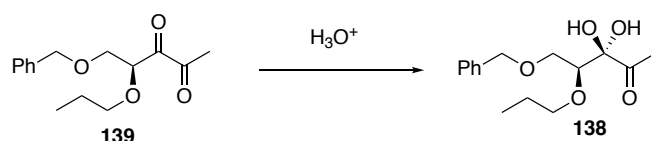


amount of catalyst: AZADOL[®]/ NaNO_2 < AZADO/DIAD

Scheme 23: 酸化反応

第 5 項: 水和の検討

脱ベンジル化に先立ち、得られた C5-ベンジルオキシ-C4-プロポキシ-DPD (**139**)を、室温下、酸性水溶媒中で攪拌し、水和体 **138** が得られるか試行した。結果、酢酸中、2 M 塩酸中および希硫酸中室温で攪拌し、TLC で反応追跡を行ったが、いずれの場合も TLC 上で変化は認められず、水和体の生成は確認されなかった。そこで、パラジウム触媒、水素雰囲気下での脱ベンジル化を行う際に水を添加し、脱ベンジル化と水和を一工程で実施することとした。



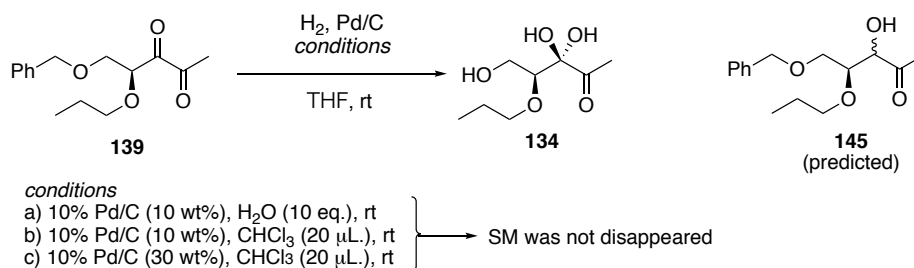
AcOH/ H_2O , H_2SO_4 / H_2O , 2 M HCl aq.: no reaction

Scheme 24: 水和の検討

第 6 項: 脱ベンジル化の検討

第 1 目: Pd/C での検討

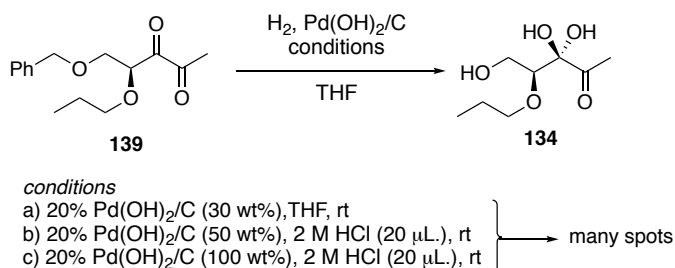
著者は C5-ベンジルオキシ-C4-プロポキシ-DPD (**139**) の脱ベンジル化について、まず、10%Pd/C を 10 wt%, 水を 10 当量用いて検討を行ったが、反応開始から 24 時間の時点で原料消失は確認されなかった。この際パラジウム触媒が被毒化されて反応停止したことが示唆された。そこで、被毒化されたパラジウムの塩化水素による賦活化を期待して 20 μ L のクロロホルムを添加し、室温下で終夜攪拌したが原料消失は確認されなかった。この後パラジウムを 30 wt%に増やして検討を実施したが、原料の消失は確認されなかった。これら粗生成物を NMR 測定を行なったところ、原料の他に脱ベンジル化していない副生成物が得られるのみであった。この分解物は脱ベンジル化が進行せず、カルボニル基の還元が主反応として進行し、ケトアルコール **145** と考えられる化合物が生じたと考察した (Scheme 25).



Scheme 25: Pd/C での検討

第 2 目: Pearlman 触媒での検討

次に、Pd/C より高活性な Pearlman 触媒を用いることで原料消失するのではないかと考え、Pearlman 触媒で検討を実施した (Scheme 26). まず、含水タイプの Pearlman 触媒を 30 wt%用いて水を添加しない条件で検討を実施した。結果、TLC 上で系中の多点化が確認された。次に、ケトンの水和および Pearlman 触媒の賦活化を期待し、2 規定塩酸を 20 μ L 添加して検討を実施した。基質の THF 溶液に塩酸を添加し、室温下で 3 時間攪拌しても水和体への変換は確認されなかった。この系中に Pearlman 触媒を 50 wt%加えたところ即座に原料は完全に消失したものの、3 時間後には TLC 上で系中の他点化が確認された。次に 2 M 塩酸 20 μ L と Pearlman 触媒を 100 wt%を用いる条件で行ったが、3 時間後には原料は消失したがこれまでの Pearlman 触媒での反応結果と同様に TLC 上で系中の多点化が確認された。

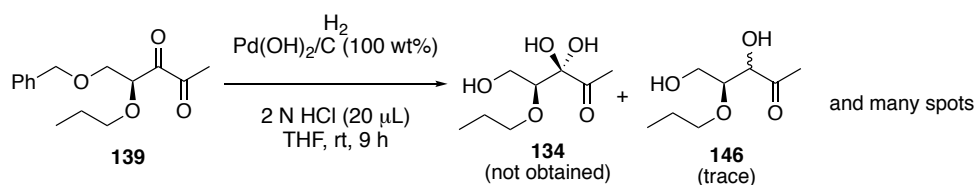


Scheme 26: Pearlman 触媒での検討

Pearlman 触媒を 100 wt%を用いる条件において、この多点化したスポット中に UV 蛍光を示さないスポットが 3 点存在したこと、および原料の消失が認められたことから、反応液をセライトろ過し、粗生成物の NMR 測定により最終成績体の有無の確認および最終成績体の帰属を行った。10%メタノール/クロロホルム溶液を用いて粗生成物を TLC 展開したところ、アニスステインで呈色したスポットは UV 蛍光を示さない 3 スポットのみであった。そこで、粗生成物の NMR を測定したところ、芳香環起因のピークは痕跡量程度しかみられず、脱ベンジル化が進行したと考えた。なお、この時点では、最終成績体の帰属はできなかった。そのことから、TLC を

用いた分取を試行した。10%メタノール/クロロホルム溶液を用いて粗生成物を TLC 展開し、アニスステインで一番強い呈色が確認された $R_f=0.2$ から原点までテーリングしたスポットを原点とそれ以外の部分でそれぞれ分取し、それぞれ分取したものについて重クロロホルムを用いて NMR を測定した。結果、いずれも同様のピークが確認されたが、最終成績体であるか否かの帰属はできなかった。そこで、Janda らの測定条件を参考に、それぞれ重水/重 DMSO = 4:1 混合溶媒で再測定した。その結果、Janda らの ^1H NMR と一致しないものの、**134** と帰属可能なスペクトルが見られ、 ^{13}C NMR によりカルボニル基に起因するピークが 206 ppm 付近に見られた。そこで、再現実験を実施したが、いずれの場合にも再現が取ることができず、精密質量の一致も見られなかった。現在著者はこのものについて、反応中間体由来の分解物ではないかと考察している。

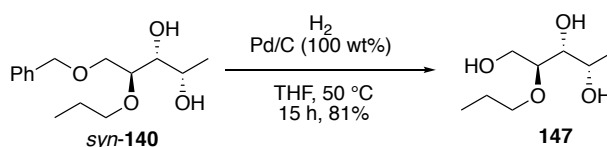
また、Pearlman 触媒を用いた際、UV 蛍光を示さないスポットの 1 つから C3-ジヒドロ-C4-プロポキシ-HDP (**146**) の副生が認められた。この実験事実と反応が多点化したことから著者は、Pearlman 触媒では活性が強く、脱ベンジル化とカルボニル基の還元が競合するほか、何らかの分解反応も進行するため反応系中が複雑化したのではないかと考えた (Scheme 27)。



Scheme 27: Pearlman 触媒での検討

第 3 目: ジオール **140** の脱ベンジル化

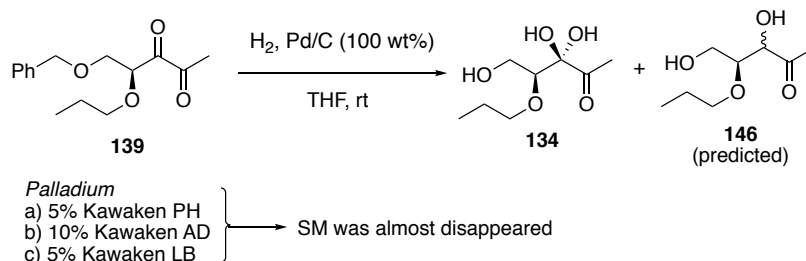
ケトンの存在が反応を複雑化していると考え、酸化に付す前のジオール *syn*-**140** での Pd/C を用いた脱ベンジル化を行なった。その結果、Pd/C を 100 wt% 用いて 50 °C に加熱することで反応時間 15 時間、収率 81% でトリオール **147** が得られた。このことから、**139** から **134** に至る脱ベンジル化において、**139** のカルボニル基が反応を複雑化させていると考察した (Scheme 28)。



Scheme 28: ジオール *syn*-**140** の脱ベンジル化

第 4 目: Pd/C での再検討

Pearlman 触媒では反応性が高過ぎてカルボニル基の還元やその他の副反応が惹起されたと考え、再度 Pd/C を用いて検討を実施した。川研ファインケミカル (株) 製の PH (5%), AD (10%), LB (5 %) の 3 グレードで検討を実施した結果、いずれの場合も原料はほぼ消失し、単一の UV 蛍光を示さないスポットが生じた。単離精製を行い、 ^1H NMR 測定した結果、Janda らの報告と化学シフトが一致するピークが見られ、C4-プロポキシ-HDP (**134**) の生成は確認できた。しかしながら、**134** の他に **146** と思しきピークが確認され、**134** は主成績体ではなかった。この検討では、AD (10%) が最も **134** の含有比率が多かった (Scheme 29)。

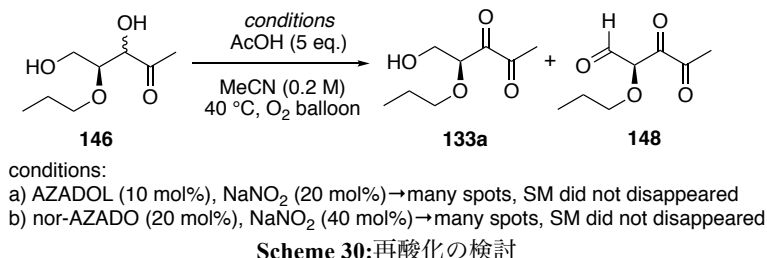


Scheme 29: Pd/C での再検討

以上の結果より著者は、脱ベンジル化と競合するカルボニル基の還元は抑制することが困難であると結論づけた。そこで、**134** と **146** を混合物で単離したのち、酸化反応に付し、**134** へと収束させることを試みた。

第 5 目: 脱ベンジル化/再酸化の検討

著者は、第 4 目での結果を基に、C4-プロポキシ-HDP (**134**)と C3-ジヒドロ-C4-プロポキシ-HDP (**146**) の混合物を酸化し、C4-プロポキシ-DPD (**133a**) へ収束させることとした。この際、ジケトンの酸化で用いた AZADOL[®] と亜硝酸ナトリウムを用いる条件で検討した。この際、気温の低下による反応性低下が懸念されたため、40 °C で反応を実施した。AZADOL[®] を 10 mol%, 亜硝酸ナトリウムを 20 mol% まで増量しても原料の残留が認められ、反応の多点化が認められた。この結果より著者は、長い反応時間に起因し過剰酸化等の副反応が惹起された結果多点化が生じたと考察し、ニトロキシルラジカルをより反応性の高い nor-AZADO に変更し、反応開始時に 20 mol% 用いる条件で検討を行った。この際も AZADOL[®] と同様、原料の残留が認められ、反応の多点化が認められた。これらの結果から、ニトロキシルラジカルを用いる系では C3 位の 2 級水酸基の酸化反応が遅いことおよび鎖状構造になった際に C5 位の 1 級水酸基についても酸化されることでアルデヒド **148** や望まない副生成物が生じることが示唆された (Scheme 30)。そこで著者は他の条件での検討を行うこととした。

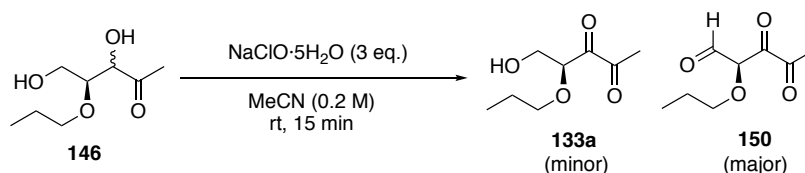


Scheme 30: 再酸化の検討

第 6 目: 次亜塩素酸ナトリウム 5 水和物 (SHC5[®]) を用いた酸化の検討

著者は、2 級水酸基選択的な酸化反応の文献調査を行い、平下らにより報告された条件を見出した。⁶³ 平下らは昨年、2 級水酸基と 1 級水酸基を有するジオールにおいて、アセトニトリル中、次亜塩素酸ナトリウム 5 水和物 (SHC5[®]) を用いると、2 級水酸基のみ酸化できることを報告している。⁶⁴ 著者は、この条件を検討することとした。当初 SHC5[®] はニトロキシルラジカルより酸化力が弱いことが考えられたため、初期検討として 3 当量用いて反応を行なった。結果、反応開始後 5 分で原料消失が認められ、C4-プロポキシ-DPD (**133a**) と思しきスポットが確認された。しかし、10 分経過時に TLC で反応追跡したところ、**133** と思しきスポットは消失し、分解物と思しき低極性のスポットへと収束したため、反応開始後 15 分で検討を打ち切った。この結果は、当初の著者の予想と逆の結果であり、更なる検討により **133a** への迅速な変換を達成しようと考えた。そこで、SHC5[®] の使用量について検討を実施した。0.5 当量から SHC5[®] を 0.5 当量ずつ増加させて検討を実施したが、反応は収束せず、**146** の残留が認められた。そこで、SHC5[®] を 3 当量用いて反応時間の検討を実施した。その結果、0 °C で SHC5[®] を加えた後、15 分で **146** の消失は認められ、TLC 上で **133a** と一致するスポットが確認された。しかしながら、この反応は再現性に乏しく、また、TLC 上で **133** と一致する化合物について、純度良く単離するには

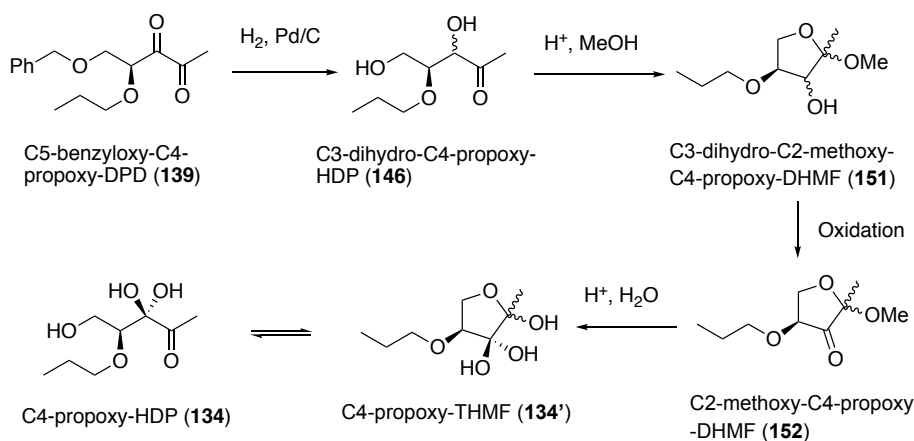
至らなかった (Scheme 31).



Scheme 31: 次亜塩素酸ナトリウム 5 水和物 (SHC5[®]) での酸化の検討

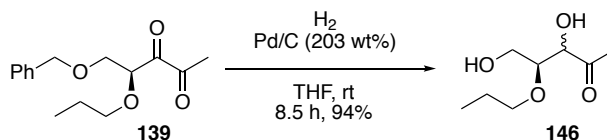
第 7 項: フラン環形成の検討

第 5 目および第 6 目で記したように、脱ベンジル化の後に酸化を行うと、非選択的に酸化反応が進行して、系中が複雑化する。そこで、C5-ベンジルオキシ-C4-プロポキシ-DPD (**139**) の脱ベンジル化の際に C3-ジヒドロ-C4-プロポキシ-HDP (**146**) へと変換した後、メタノール溶媒中、酸性条件で処理することでフラン環を形成させ、C3-ジヒドロ-C2-メトキシ-C4-プロポキシ-DHMF (**151**) へと到達できれば、2 級水酸基のみ酸化できるのではないかと考えた。この工程で得られる C2-メトキシ-C4-プロポキシ-DHMF (**152**) は、次いで 2 位メトキシ基を除去することで、C4-プロポキシ-HDP (**134**) へと到達できうる (Scheme 32).



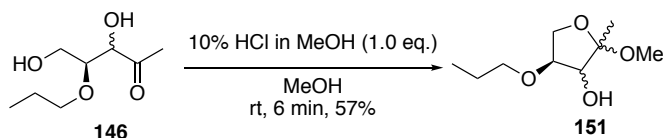
Scheme 32: C4-プロポキシ-HDP (**134**) の合成計画

まず、著者は、C5-ベンジルオキシ-C4-プロポキシ-DPD (**139**) から C3-ジヒドロ-C4-プロポキシ-HDP (**146**) を得ることとした。Pd/C 触媒として川研ファインケミカル (株) 製の AD (10%) を 200 wt% 用いて水素雰囲気下、脱ベンジル化および 3 位カルボニル基の還元を試みた。その結果、反応開始後 8.5 時間でほぼ完全な変換を達成し、C3-ジヒドロ-C4-プロポキシ-HDP (**146**) が収率 94% で得られた (Scheme 33).



Scheme 33: C3-ジヒドロ-C4-プロポキシ-HDP (**146**) の合成

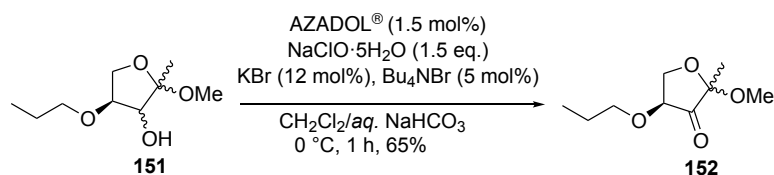
次に、得られた C3-ジヒドロ-C4-プロポキシ-HDP (**146**) から C3-ジヒドロ-C2-メトキシ-C4-プロポキシ-DHMF (**151**) への変換を検討した。まず著者は、濃塩酸を添加して反応を実施したが、TLC 上では環化生成体と思しきスポットの生成が確認されるものの、後処理を行うと **146** が再生された。濃塩酸中の水および水系で後処理を行うことで、平衡反応により **146** が再生すると考えられたため、塩酸ではなく塩化水素のメタノール溶液を用いて反応を行い、固体状の重曹を用いて系内を中和したのち後溶媒留去を行う後処理工程へと変更した。その結果、反応は円滑に進行し、中程度の収率で、C3-ジヒドロ-C2-メトキシ-C4-プロポキシ-DHMF (**151**) が得られた (Scheme 34).



Scheme 34: C3-ジヒドロ-C2-メトキシ-C4-プロポキシ-DHMF (**151**) の合成

第 8 項: 水酸基の酸化

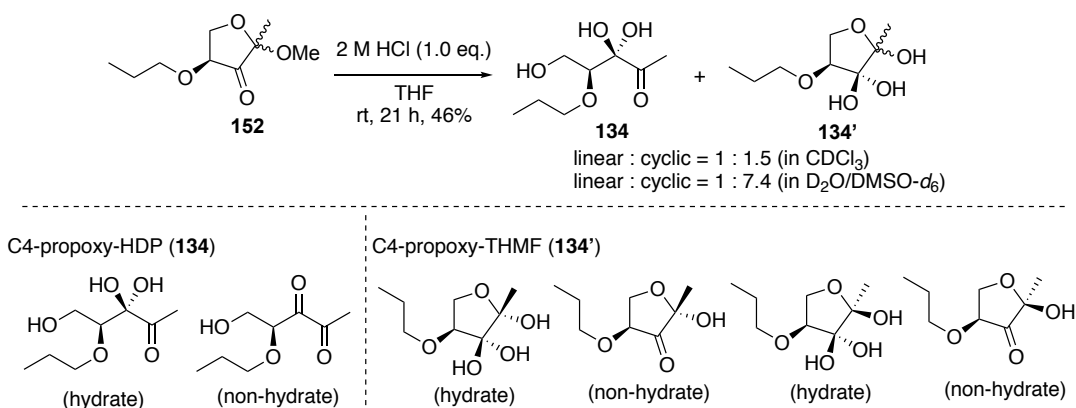
続いて著者は、C3-ジヒドロ-C2-メトキシ-C4-プロポキシ-DHMF (**151**) の 3 位水酸基について、酸化を行なった。当研究室で開発された、AZADO/NaClO での酸化条件は、糖の 2 級水酸基の酸化においても強力に酸化反応を触媒する。⁶⁵ この知見を基に、著者は AZADO/NaClO 系での酸化を実施した。C3-ジヒドロ-C2-メトキシ-C4-プロポキシ-DHMF (**151**) に対し、酸化剤として AZADOL[®] を 1.5 mol%，第 6 目で挙げた SHC5[®] (NaClO・5H₂O) を次亜塩素酸として 1.5 当量用いて空気酸化に付したところ、⁶⁶ 反応開始後 1 時間で原料の消失が見られ、収率 65% で C2-メトキシ-C4-プロポキシ-DHMF (**152**) が得られた (Scheme 35)。



Scheme 35: C2-メトキシ-C4-プロポキシ-DHMF (**152**) の合成

第 9 項: C4-プロポキシ-HDP (**134**) の合成

C2-メトキシ-C4-プロポキシ-DHMF (**152**) が得られたので、2 位メトキシ基を除去することとした。著者は、第 7 目で示した結果より、水の存在下、酸性条件で反応を行うことで、容易に 2 位メトキシ基の除去は達成できると着想した。そこで、第 7 目の条件において、溶媒を THF、酸を 2 M 塩酸へと変更し、反応を実施した。その結果、反応開始後 21 時間で **152** の消失が確認され、収率 46% で C4-プロポキシ-HDP (**134**) と C4-プロポキシ-THMF (**134'**) が、その非水和体との平衡混合物として得られた。この際得られた平衡混合物の構造として、Scheme 36 下段に示した C4-プロポキシ-HDP (**134**) の水和体および非水和体、C4-プロポキシ-THMF (**134'**) の水和体および非水和体および C4-プロポキシ-THMF (**134'**) の C2 位の立体化学に起因するジアステロマーの 6 種が想定される (Scheme 36)。



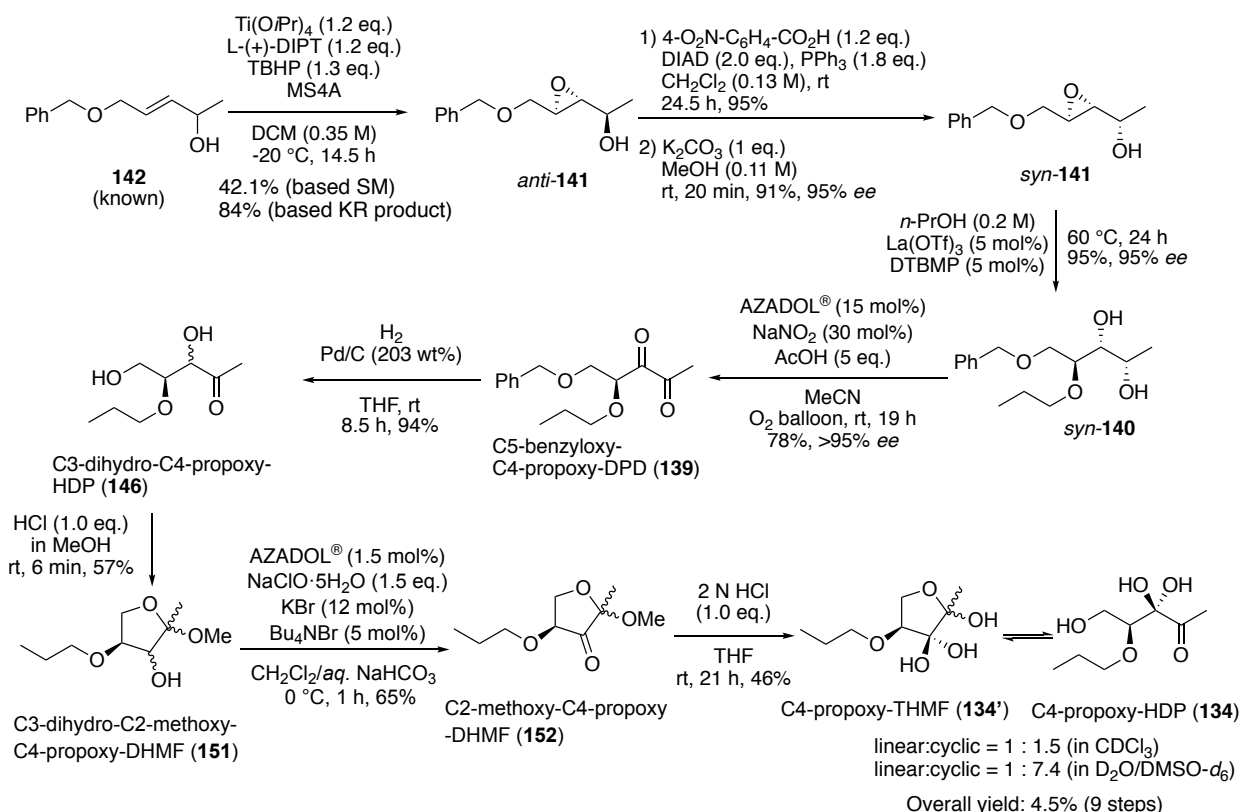
Scheme 36: C4-プロポキシ-HDP (**134**) の合成

この成績体の ¹H NMR 測定の結果、得られた成績体は少なくとも 4 つの異性体の混合物であることが示唆された。また、C4-プロポキシ-HDP (**134**) および非水和体の 1 位メチル基と C4-プロポキシ-THMF (**134'**) および非水和体の 2 位メチル基の積分比より鎖状異性体と環状異性体の存在比を算出した結果、CDCl₃ 中では鎖状異性体と環状異性体の存在比は 1 : 1.5 であり、D₂O/DMSO-*d*₆ 中では鎖状異性体と環状異性体の存在比は 1 : 7.4 であり、

Janda らが報告したスペクトルと良い一致が見られた。この結果から、水系溶媒中では環状異性体に平衡が偏ること、および非水系溶媒中では鎖状異性体のみに平衡を偏らせることは困難であることが示唆される。

第 5 節: 第 2 章の総括

著者は、今回見出したアルコリスを鍵工程とした C4-プロポキシ-HDP (**134**) の合成研究を実施した。その結果、文献既知のアリルアルコール **142** から 5 工程で C5-ベンジルオキシ-C4-プロポキシ-DPD (**139**) の合成に成功し、続く脱ベンジル化の検討では、水素雰囲気下、Pd/C および Pearlman 触媒で行うと C4-プロポキシ-HDP (**134**) の C3 位カルボニル基が還元された C3-ジヒドロ-C4-プロポキシ-HDP (**146**) が主成績体として得られた。この工程において、C3 位カルボニル基の還元を抑制できる脱ベンジル化の条件、およびジヒドロ-C4-プロポキシ-HDP (**146**) の無保護での 2 級水酸基選択的な酸化条件についてそれぞれ検討を実施したが、いずれの検討も満足できる結果は得られなかった。そこで、C3-ジヒドロ-C4-プロポキシ-HDP (**146**) を酸性条件で処理することで、C3-ジヒドロ-C2-メトキシ-C4-プロポキシ-DHMF (**151**) とし、C4-プロポキシ-HDP (**134**) に至る合成計画へと変更し、実施した。その結果、C3-ジヒドロ-C4-プロポキシ-HDP (**146**) から 3 工程で C4-プロポキシ-HDP (**134**) を C4-プロポキシ-THMF (**134'**) およびそれぞれの非水和体との平衡混合物として合成・単離することに成功した (Scheme 37)。最終成績体である平衡混合物について、¹H NMR 測定を行った結果、CDCl₃ 中および D₂O/DMSO-*d*₆ 中いずれの場合においても C4-プロポキシ-THMF (**134'**) が主要な異性体であった。この結果は、C4-プロポキシ-HDP (**134**) が容易に環化しやすく、純粋な C4-プロポキシ-HDP (**134**) として単離することは非常に困難であることを示唆する。



Scheme 37: C4-プロポキシ-HDP (**134**) の合成研究

この合成研究において、9 工程、通算収率 4.5% での C4-プロポキシ-HDP (**134**) の合成を達成した。本合成研究の鍵工程である、当研究室で見出され、著者により改良されたアルコリス反応は、立体障害のあるエポキシアルコール基質に対する適用性があること、およびフラン環に対する立体選択的な側鎖導入を達成することを示した。この結果より、La(OTf)₃ を用いたアルコリス反応は、生物活性物質の合成において有用性の高い反応で

あることを示せたと著者は考えている。

当合成研究で確立した C4-プロポキシ-HDP (**134**) の合成法は, Janda らおよび Ventura, Maycock らによって達成された既存の合成法と異なり, 最終成績体の保護基の除去の後, 単離精製を行えるため, 活性評価に用いる化合物サンプルへの保護基の除去に起因する夾雑物の混入を避けられる。また, 市販の試薬を用いて, 各工程とも簡便な操作かつ中程度以上の収率で進行し, C4-プロポキシ-HDP (**134**)へと到達できる。この点も探索研究で有用性の高い合成法になりうると著者は考えている。

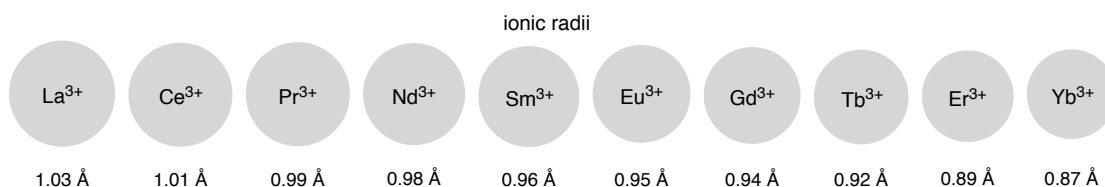
結論

今回著者は、2,3-エポキシアルコールのアルコリス反応におけるランタニドトリフラートの金属とアルコリスにおける反応性及び位置選択性との相関を明らかにすること及び触媒量の低減を達成することを目的として触媒のスクリーニングを実施した。その結果、著者は、2,3-エポキシアルコールのアルコリスにおいて、溶媒量の求核剤を用いた場合と 10 当量の求核剤を用いた場合で最適なランタノイド触媒が異なり、溶媒量の求核剤を用いた場合 La(OTf)₃ が、化学量論量の求核剤を用いた場合、Sm(OTf)₃, Eu(OTf)₃, Gd(OTf)₃ が最も良い収率及び位置選択性で 3 位付加体を与えるということを見出した。一方、3,4-エポキシアルコールのアルコリスにおいては、2,3-エポキシアルコールのアルコリスとは異なり、求核剤の量による最適触媒の差異はなく、Eu(OTf)₃ や Tb(OTf)₃ が 4 位付加体を与えることも見出した。2,3-エポキシアルコールのアルコリスの機構に関して、ランタニドイオンと 2,3-エポキシアルコールは球対称イオンとの静電相互作用に基づいて配位し、キレーションサイトとランタノイド金属のサイズが丁度良く合致する際に効率的に活性化と考察し、求核剤の量による最適触媒の差異に関しては化学量論量の求核剤を用いた際は 2 量体またはオリゴマーのランタニドトリフラートが、溶媒量の求核剤を用いた場合は単量体のランタニドトリフラートが反応を触媒するためと考えた。また、著者は触媒量の低減を検討し、ランタニドトリフラート及び DTBMP をそれぞれ 1mol%まで低減しても高収率かつ高い位置選択性で 3 位付加体が得られるという知見を得た。

Table 13: 種々の基質・求核剤における触媒のスクリーニング結果^{a)}

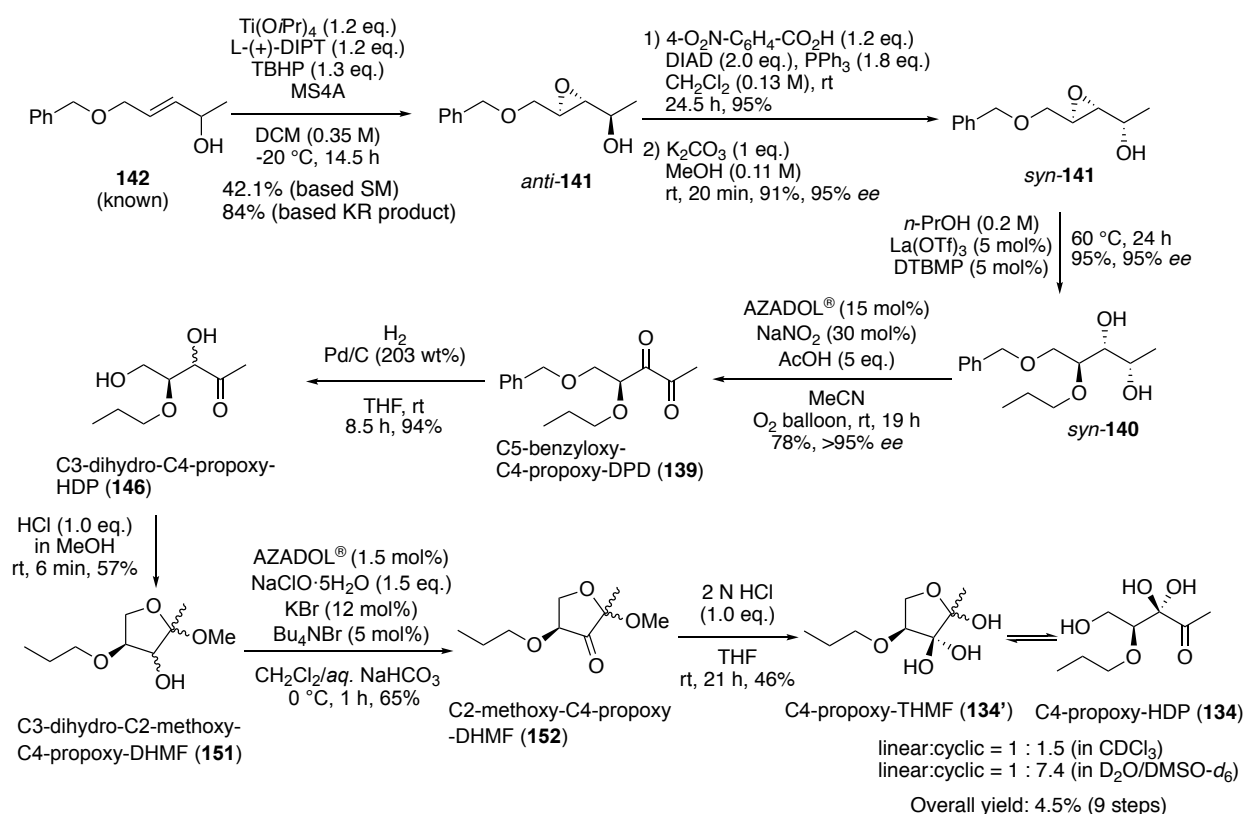
Entry ^{a)}	substrate	Nucleophile (x eq.)	Ln(OTf) ₃ (y mol%) ^{b)}	Yield of A/A'	Ratio of A/A'
1		MeOH (0.2 M)	La (5 mol%) ^{c)}	90 ^{d)}	25:1 ^{d)}
2		MeOH (10 eq.)	Sm (5 mol%)	68 ^{d)}	18:1 ^{d)}
3		Allyl alcohol (0.2 M)	La (10 mol%) ^{c)}	90 ^{d)}	31:1 ^{d)}
4		Allyl alcohol (10 eq.)	Gd (10 mol%)	79 ^{d)}	25:1 ^{d)}
5		MeOH (0.2 M)	La (5 mol%) ^{c)}	74 ^{e)}	9:1 ^{e)}
6		MeOH (0.2 M)	Eu (5 mol%) ^{c)}	88 ^{e)}	10:1 ^{e)}
7		MeOH (10 eq.)	Eu (5 mol%)	69 ^{e)}	6:1 ^{e)}
8		MeOH (0.2 M)	Tb (10 mol%) ^{c)}	71 ^{e)}	3:1 ^{e)}

a) Unless noted otherwise, reactions were performed by employing epoxy alcohol (**53**, **62**, **64**, **66**, 400 μmol), methanol (10 eq.), 2,6-di-tert-butyl-4-methylpyridine (y mol%), lanthanide(III) triflate (y mol%) and toluene (0.2 M) at 60 °C. b) The lanthanide affording the best regioselectivity is shown. c) without toluene d) determined by GC analysis obtained after treatment with Ac₂O (8.3 eq.) DMAP (0.2 eq.) in pyridine (0.8 M) at room temperature for 2 h. e) determined by ¹H NMR analysis, obtained after treatment with Ac₂O (8.3 eq.) DMAP (0.2 eq.) in pyridine (0.8 M) at room temperature for 2 h.



著者は、今回見出したアルコリスの最適条件は、低分子医薬合成における強力なツールになると考え、今回見出したアルコリスを鍵工程とした C4-プロポキシ-HDP (**134**) の合成研究を実施した。文献既知のアリールアルコール **139** から 9 工程、通算収率 4.5% で C4-プロポキシ-HDP (**134**) の合成に成功した。

この合成の途上、鍵工程となる 2 級水酸基を有するエポキシアルコールのアルコリスではオキシラン環と水酸基の立体配置が反応性の違いを惹起しており、*syn*-エポキシアルコールを用いた場合の方がアルコリスの反応性が良好であるということを見出した。また、用いるランタントリフラートおよび DTBMP の量を 5 mol% への低減を達成し、立体障害のあるエポキシアルコール基質に対する適用性を示すことに成功した (Scheme 38)。著者は、この合成研究において、アルコリス反応が複雑な基質においても少ない触媒量で進行することを示せたと考えている。



Scheme 38: C4-プロポキシ-DPD (**134**)の合成

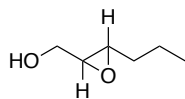
Experimental Section

General Remarks

Unless otherwise noted, all reactions were carried out under argon atmosphere with dehydrated solvents under anhydrous conditions. Dehydrated THF and CH_2Cl_2 were purchased from Kanto Chemical Co. Inc., dehydrated MeOH was purchased from Wako Pure Chemical Co. Ltd., and other solvents were distilled according to standard protocols. Lanthanide (III) triflates were purchased from Sigma-Aldrich Inc. (La, Pr, Nd, Sm, Eu, Gd, Er, Tb, Yb) and Tokyo Chemical Industry (Ce) and used without further purification. 2,6-di-*tert*-Butyl-4-methylpyridine (DTBMP) was purchased from Sigma-Aldrich Inc. and used without further purification. Palladium charcoal (AD, 10%) was obtained from Kawaken Fine Chemicals Co. Ltd. and used without further purification. Sodium hypochlorite pentahydrate (SHC5®) was obtained from Nippon Light Metal Company, Ltd. and used without further purification. Reactions were monitored by thin-layer chromatography (TLC) using E. Merck Kieselgel 60N F₂₅₄ precoated silica gel plates (0.25 mm thickness) and visualization was conducted UV lamp (254 nm) and *p*-anisaldehyde stain. Organic solutions were concentrated *in vacuo* with a rotary evaporator. Column chromatography was carried out using silica gel 60 N (spherical, neutral, 63-210 μm and 40-50 μm) of Kanto Chemical Co. Inc. Preparative TLC (PTLC) was performed on E. Merck Kieselgel 60N F₂₅₄ precoated silica gel plates (0.5 mm thickness and 0.25 mm thickness). ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded on JEOL JNM-ECA600 (597.17 MHz for ^1H NMR, 150.16 MHz for ^{13}C NMR; 594.17 MHz for ^1H NMR, 149.40 MHz for ^{13}C NMR; 600.17 MHz for ^1H NMR, 150.91 MHz for ^{13}C NMR) instruments. Data for ^1H NMR are reported as chemical shift (δ ppm), integration, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, sept = septet, br = broad) coupling constants (Hz). Data for ^{13}C NMR are reported as chemical shift (δ ppm). 1,3,5-trimethoxybenzene was used as internal standard for determine NMR yields. GC analyses were performed on an Agilent 7890A using Agilent HP-5 GC column (0.32 mm x 30 m, 0.25 μm) and dodecane was used as internal standard for determine GC yields. Optical rotations were measured on a Jasco P-2200 polarimeter with a Jasco CG3-50 cylindrical glass cell (ϕ 3.5 mm x 50 mm) High-resolution mass spectra analyses (HRMS) were carried out using JEOL JMS-DX303 EI-sector MS, JEOL JMS-T100GC EI-TOF MS, JEOL JMS-700 FAB-double-focusing MS, JEOL JMS-T100GCV ESI-TOF MS, and Bruker Daltonics solariX ESI-FT-ICR MS instruments. HPLC analysis was performed on a Hitachi Chromaster 5410 series HPLC system, UV detection monitored at 254 nm respectively, using Daicel Chiralpak AD-H (0.46 cm x 25 cm) and Chiralpak IE (0.46 cm x 25 cm).

Preparation of epoxy alcohols

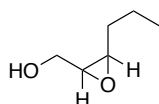
((2*S, 3*S**)-3-propyloxiran-2-yl)methanol (53)**^{24,67}



To a solution of (*E*)-hex-2-en-1-ol (2.00 g, 19.98 mmol) in dichloromethane (100 mL) was added vanadyl acetylacetonate (164.90 mg, 621.89 μ mol) and 2-hydroperoxy-2-methylpropane (1.60 M in CH₂Cl₂, 25.0 mL, 40.00 mmol) at 0 °C. The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for 3.5 h. The reaction was quenched with saturated aqueous Na₂S₂O₃, and then stirred for 30 min. The organic phase was extracted with CH₂Cl₂. Combined organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo gave crude material. The crude material was purified by column chromatography (Et₂O/hexane = 1:4 to 4:1) to afford ((2*S**,3*S**)-3-propyloxiran-2-yl)methanol (**53**, 1.84 g, 79 %) as a colourless oil.

Spectroscopic data is consistent with the literature.

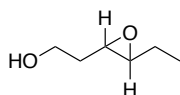
((2*S,3*R**)-3-propyloxiran-2-yl)methanol (62)**^{24,68}



To a solution of (*Z*)-hex-2-en-1-ol (2.00 g, 20.01 mmol) in dichloromethane (100 mL) was added vanadyl acetylacetonate (267.00 mg, 1.01 mmol) and 2-hydroperoxy-2-methylpropane (2.74 M in CH₂Cl₂, 14.6 mL, 40.0 mmol) at 0 °C. The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for 2.5 h. The reaction was quenched with saturated aqueous Na₂S₂O₃, and then stirred for 30 min. The organic phase was extracted with CH₂Cl₂. Combined organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo gave crude material. The crude material was purified by column chromatography (Et₂O/hexane = 1:4 to 4:1) to afford ((2*S**,3*R**)-3-propyloxiran-2-yl)methanol (**62**, 1.82 g, 78 %) as a colourless oil.

Spectroscopic data is consistent with the literature.

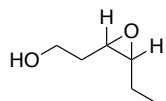
2-((2*S,3*S**)-3-ethyloxiran-2-yl)ethan-1-ol (64)**^{24,69}



To a solution of (*E*)-hexen-1-ol (1.36 g, 13.55 mmol) in CH₂Cl₂ (27.0 mL) was added 3-chlorobenzoperoxoic acid (5.01 g, 20.00 mmol) at 0 °C and stirred for 1 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ and organic phase was washed with saturated aqueous NH₄Cl. The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂, combined organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo gave crude material. The crude material was purified by column chromatography (Et₂O/hexane = 1:4 to 4:1) to afford 2-((2*S**,3*S**)-3-ethyloxiran-2-yl)ethan-1-ol (**64**, 900 mg, 57 %) as a colourless oil.

Spectroscopic data is consistent with the literature.

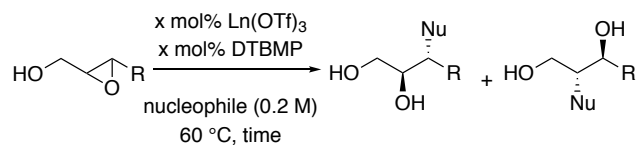
2-((2*S,3*R**)-3-ethyloxiran-2-yl)ethan-1-ol (66)**^{24,70}



To a solution of (*Z*)-hexen-1-ol (2.01 g, 20.08 mmol) in CH₂Cl₂ (40.0 mL) was added 3-chlorobenzoperoxoic acid (7.39 g, 30.00 mmol) at 0 °C and stirred for 1 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ and organic phase was washed with saturated aqueous NH₄Cl. The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂, combined organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo gave crude material. The crude material was purified by Kugelrohr distillation (3 Torr, 95-130 °C) to afforded 2-((2*SR*,3*RS*)-3-ethyloxiran-2-yl)ethan-1-ol (**66**, 1.36 g, 58.%) as a colourless oil.

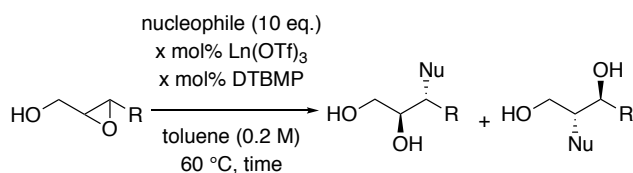
Spectroscopic data is consistent with the literature.

Typical procedure for Ln(OTf)₃-catalyzed epoxy ring opening reaction (solvent amount)



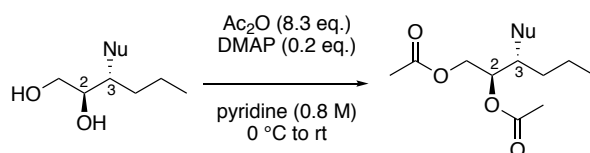
To a solution of epoxy alcohol (400 μ mol in nucleophile (0.2 M) was added 2,6-di-*tert*-butyl-4-methylpyridine (x mol%) and Lanthanide(III) triflate (x mol%) sequentially. The mixture was stirred for indicated time at 60 °C. The mixture was allowed to cooled to room temperature, and concentrated under reduced pressure gave crude material. The crude material was purified by column chromatography to afford ring opening products.

Typical procedure for Ln(OTf)₃-catalyzed epoxy ring opening reaction (stoichiometric amount)



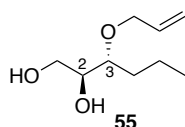
To a solution of epoxy alcohol (400 μ mol) in toluene (0.2 M) was added nucleophile (10 eq.), 2,6-di-*tert*-butyl-4-methylpyridine (x mol%) and Lanthanide(III) triflate (x mol%) sequentially. The mixture was stirred for indicated time at 60 °C. The mixture was allowed to cooled to room temperature, and concentrated under reduced pressure gave crude material. The crude material was purified by column chromatography (AcOEt/hexane = 1:5~2:1) to afford corresponding diols.

Typical procedure for acetylation



To a crude material of diol (theoretical: 400 μmol) in pyridine (0.8 M) was added acetic anhydride (8.3 eq.) and *N,N*-dimethylpyridin-4-amine (0.2 eq.) at $0\text{ }^\circ\text{C}$ and then the reaction was allowed to warm to room temperature and stirred 2 h. The reaction was quenched by 2 M of aqueous HCl, and then extract with Et_2O . Combined organic phase was washed with saturated aqueous NaHCO_3 , dried over MgSO_4 and concentrated in vacuo gave crude material. The crude material was purified by column chromatography ($\text{AcOEt/hexane} = 1:10$) to afforded corresponding diacetate.

(2*S,3*R**)-3-(allyloxy)hexane-1,2-diol (55)**²⁴



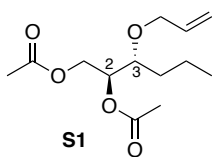
Solvent amount: Following the typical procedure for solvent amount of nucleophile, 2,6-di-*tert*-butyl-4-methylpyridine (5 mol%) and La(OTf)₃ (5 mol%) gave (2*S**,3*R**)-3-(allyloxy)hexane-1,2-diol (**55**, 90%, yield, C3/C2=31:1) as a colourless oil.

Stoichiometric amount: Following the typical procedure for stoichiometric amount of nucleophile, 2,6-di-*tert*-butyl-4-methylpyridine (5 mol%), Gd(OTf)₃ (5 mol%) and toluene gave (2*SR*,3*RS*)-3-(allyloxy)hexane-1,2-diol (**55**, 79%, **55**/**55'**=25:1) as a colourless oil.

Spectroscopic data consistent with that previously reported.²⁴

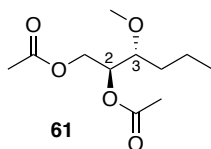
To determine yield and ratio of regio isomer, corresponding diol was converted to diacetate **S1**.

(2*S,3*R**)-3-(allyloxy)hexane-1,2-diyl diacetate (S1)**



¹H NMR (597.17 MHz, CDCl₃) δ : 5.93-5.84 (m, 1 H), 5.26 (dq, J = 17.1, 1.7 Hz, 1 H), 5.16 (dq, J = 10.3, 1.4 Hz, 1 H), 5.15-5.11 (m, 1 H), 4.38 (dd, J = 12.0, 3.1 Hz, 1 H), 4.16 (dd, J = 13.0, 7.5 Hz, 1 H), 4.13-4.07 (m, 1 H), 4.04-3.98 (m, 1.0 H), 3.50 (dt, J = 8.2, 4.1 Hz, 1 H), 2.09 (s, 3 H), 2.05 (s, 3 H), 1.59-1.42 (m, 3 H), 1.42-1.31 (m, 1 H), 0.93 (t, 6.8 Hz, 3 H).

(2*S,3*R**)-3-methoxyhexane-1,2-diyl diacetate (61)**

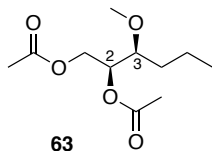


Solvent amount: Following the typical procedure for solvent amount of nucleophile and typical procedure for acetylation, 2,6-di-*tert*-butyl-4-methylpyridine (5 mol%) and La(OTf)₃ (5 mol%), gave (2*S**,3*R**)-3-methoxyhexane-1,2-diyl diacetate (**61**, 90%, yield, **61**/**61'**=25:1) as a colourless oil.

Stoichiometric amount: Following the typical procedure for stoichiometric amount of nucleophile and typical procedure for acetylation, 2,6-di-*tert*-butyl-4-methylpyridine (5 mol%), Eu(OTf)₃ (5 mol%), and toluene gave (2*S**,3*R**)-3-methoxyhexane-1,2-diyl diacetate (**61**, 68%, **61**/**61'**=18:1) as a colourless oil.

^1H NMR (597.17 MHz, CDCl_3) δ : 5.15-5.12 (m, 1 H), 4.37 (dd, $J = 11.97, 3.1$ Hz, 1H), 4.15 (dd, $J = 12.31, 7.52$ Hz, 1 H), 3.40 (s, 3 H), 3.33 (dt, $J = 8.2, 4.1$ Hz, 1 H), 2.09 (s, 3 H), 2.06 (s, 3 H), 1.58-1.41 (m, 3 H), 1.41-1.31 (m, 1 H), 0.93 (t, $J = 6.8$ Hz, 3 H).

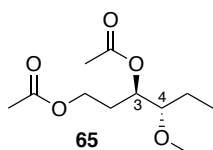
(2*S,3*S**)-3-methoxyhexane-1,2-diyl diacetate (63)**²⁴



Solvent amount: Following the typical procedure for solvent amount of nucleophile and typical procedure for acetylation, 2,6-di-*tert*-butyl-4-methylpyridine (5 mol%), $\text{La}(\text{OTf})_3$ (5 mol%) gave (2*S**,3*S**)-3-methoxyhexane-1,2-diyl diacetate (**63**, 74%, **63/63'**=9:1) as a colourless oil.

^1H NMR (597.17 MHz, CDCl_3) δ : 5.21 (dt, $J = 7.5, 3.8$ Hz, 1 H), 4.34 (dd, $J = 11.97, 3.8$ Hz, 1 H), 4.15 (dd, $J = 12.0, 7.9$ Hz, 1 H), 3.43 (s, 3 H), 3.32 (dt, $J = 8.2, 4.1$ Hz, 1 H), 2.11 (s, 3 H), 2.06 (s, 3 H), 1.55-1.46 (m, 1 H), 1.45-1.39 (m, 2 H), 1.39-1.30 (m, 1 H), 0.93 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H).

(3*R,4*S**)-4-methoxyhexane-1,3-diyl diacetate (65)**²⁴

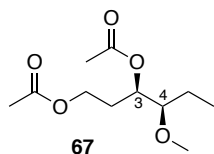


Solvent amount: Following the typical procedure for solvent amount of nucleophile and typical procedure for acetylation, 2,6-di-*tert*-butyl-4-methylpyridine (5 mol%) and $\text{Eu}(\text{OTf})_3$ (5 mol%) gave (3*R**,4*S**)-4-methoxyhexane-1,3-diyl diacetate (**65**, 88%, yield, **65/65'**=10:1) as a colourless oil.

Stoichiometric amount: Following the typical procedure for stoichiometric amount of nucleophile and typical procedure for acetylation, 2,6-di-*tert*-butyl-4-methylpyridine (5 mol%), $\text{Eu}(\text{OTf})_3$ (5 mol%) and toluene gave (3*R**,4*S**)-4-methoxyhexane-1,3-diyl diacetate (**65**, 69%, **65/65'**=6:1) as a colourless oil.

^1H NMR (597.17 MHz, CDCl_3) δ : 5.08-5.04 (m, 0.94 H), 5.04-5.00 (m, 0.06 H), 4.26-4.19 (m, 0.06 H), 4.19-4.13 (m, 0.06 H), 4.15-4.06 (m, 1.88 H), 3.41 (s, 2.82 H), 3.39 (s, 0.18 H), 3.33-3.28 (m, 0.08 H), 3.26-3.15 (m, 0.94 H), 2.08 (s, 0.18 H), 2.07 (s, 2.82 H), 2.06 (s, 0.18 H), 2.04 (s, 2.82 H), 1.98-1.89 (m, 1.88 H), 1.87-1.73 (m, 0.06 H), 1.54-1.46 (m, 1.88 H), 0.97 (t, $J = 7.5$ Hz, 2.82 H), 0.92 (t, $J = 7.5$ Hz, 0.18 H).

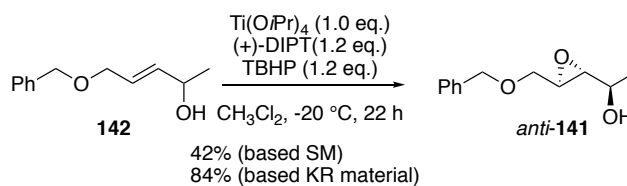
(3*R,4*R**)-4-methoxyhexane-1,3-diyl diacetate (67)**²⁴



Solvent amount: Following the typical procedure for solvent amount of nucleophile, 2,6-di-*tert*-butyl-4-methylpyridine (10 mol%) and Tb(OTf)₃ (10 mol%) gave (3*R**,4*R**)-4-methoxyhexane-1,3-diyl diacetate (**67**, 71%, yield, C4/C3=3:1) as a colourless oil.

¹H NMR (597.17 MHz, CDCl₃) δ: 5.14 (dt, *J* = 8.5, 4.3 Hz, 0.7 H), 4.93 (dt, *J* = 8.2, 4.3 Hz, 0.3 H), 4.24-4.13 (m, 0.6 H), 4.10 (t, *J* = 6.5 Hz, 1.4 H), 3.44 (s, 3 H), 3.35 (dt, *J* = 8.2, 4.1 Hz, 0.3 H), 3.15-3.10 (m, 0.7 H), 2.09 (s, 0.9 H), 2.08 (s, 2.1 H), 2.06 (s, 0.9 H), 2.05 (s, 2.1 H), 2.03-1.90 (m, 1.4 H), 1.85-1.74 (m, 0.6 H), 1.74-1.65 (m, 0.3 H), 1.64 (s, 0.3 H), 1.63-1.57 (m, 0.3 H), 1.57-1.44 (m, 1.4 H), 1.00-0.90 (m, 3 H).

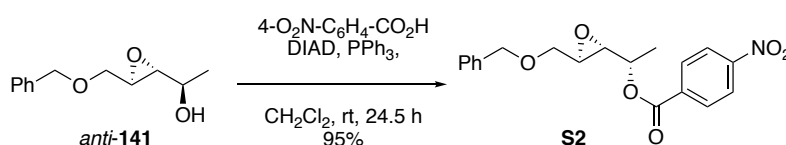
(R)-1-((2R,3R)-3-((benzyloxy)methyl)oxiran-2-yl)ethan-1-ol (*anti*-141)



MS4A (449 mg) was activated by microwave and then CH_2Cl_2 (8.0 mL) was added. The slurry was cooled to -20°C , the mixture was stirred for 30 min at -20°C , tetraisopropoxytitanium (1.11 mL, 3.75 mmol) and diisopropyl (2S,3S)-2,3-dihydroxysuccinate (940 μL , 4.50 mmol) was added. The mixture was stirred for 30 min, 2-hydroperoxy-2-methylpropane (1.08 M in CH_2Cl_2 , 4.27 mL, 4.61 mmol) was added dropwise for 10 min. After the mixture was stirred for 30 min, (*E*)-5-(benzyloxy)pent-3-en-2-ol (**142**, 720.39 mg, 3.75 mmol) in CH_2Cl_2 (3.0 mL) was added to the reaction mixture and stirred for 22 hour at -20°C . The reaction was quenched by 10% NaOH in brine and stirred at room temperature. the precipitate was filtered through Celite[®] 545 pad, and the precipitate was washed with AcOEt. The filtrate was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure gave crude material. The crude material was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/hexane = 1:2) to afforded 1-((2R,3R)-3-((benzyloxy)methyl)oxiran-2-yl)ethan-1-ol (*anti*-**141**, 328.81 mg, 42 % yield, *anti*-**141**/*syn*-**141** = 12:1) as colourless oil.

^1H NMR (597.17 MHz, CDCl_3) δ : 7.41-7.25 (m, 5 H), 4.58 (q, J = 12.1 Hz, 2 H), 3.98 (brs, 0.92 H), 3.83-3.74 (m, 1 H), 3.72-3.67 (m, 0.08 H), 3.50 (ddd, J = 11.6, 5.5, 3.4 Hz, 1.4 H), 3.31-3.23 (m, 0.92 H), 3.23-3.17 (m, 0.08 H), 3.01-2.93 (m, 0.92 H), 2.93-2.89 (m, 0.08 H), 1.98 (s, 1 H), 1.25 (dd, 6.8, 1.4 Hz, 3 H); ^{13}C NMR (150.16 MHz, CDCl_3) δ : 137.7, 128.4, 127.7, 127.6, 73.2, 69.6, 67.0, 64.7, 59.6, 58.8, 55.1, 53.6, 21.9, 19.8, 18.7; HRMS (EI): $[\text{M}]^+$ calcd for $[\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_4]^+$ 268.1675, found: 268.1677.; $[\alpha]_D^{27}$ -1.2 (c 0.67, CHCl_3).

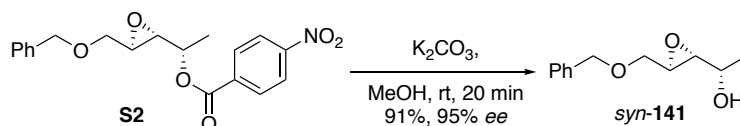
(S)-1-((2R,3R)-3-((benzyloxy)methyl)oxiran-2-yl)ethyl 4-nitrobenzoate (S2**)**



To a solution of (*R*)-1-((2R,3R)-3-((benzyloxy)methyl)oxiran-2-yl)ethan-1-ol (*anti*-**141**, 296.58 mg, 1.42 mmol), 4-nitrobenzoic acid (287.47 mg, 1.72 mmol) and triphenylphosphane (674.04 mg, 2.57 mmol) in THF (11.0 mL) was added dropwise diisopropyl (*E*)-diazene-1,2-dicarboxylate (570 μL , 2.89 mmol) at 0°C . The reaction was allowed to warm to room temperature and then stirred for 24.5 h at room temperature. The reaction mixture was diluted with Et_2O and washed by saturated aqueous NaHCO_3 , and back-extracted with Et_2O . The combined organic phase was dried over MgSO_4 and excess solvent was removed under reduced pressure. Resulting residue was diluted with 25% (v/v) AcOEt in hexane and white solid was removed by filtration. Resulting filtrate was concentrated under reduced pressure gave crude material. The crude material was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/hexane = 1:10) to afforded (*S*)-1-((2R,3R)-3-((benzyloxy)methyl)oxiran-2-yl)ethyl 4-nitrobenzoate (**S2**, 484.06 mg, 95 %) as a yellow oil.

^1H NMR (597.17 MHz, CDCl_3) δ : 8.29 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 8.21 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.39-7.27 (m, 5 H), 5.10 (quint, J = 6.2 Hz, 1 H), 4.58 (dd, J = 19.8, 12.3 Hz, 2 H), 3.78 (dd, J = 11.6, 2.7 Hz, 1 H), 3.56 (dd, J = 11.6, 4.8 Hz, 1 H), 3.23-3.17 (m, 2 H), 1.47 (d, J = 6.8 Hz, 2.8 H), 1.43 (d, J = 6.2 Hz, 0.2 H); ^{13}C NMR (150.16 MHz, CDCl_3) δ : 163.9, 150.6, 137.6, 135.4, 130.8, 128.5, 127.9, 127.7, 123.5, 73.4, 71.9, 69.2, 65.8, 56.8, 54.9, 16.7, 15.3; HRMS (EI): $[\text{M}]^+$ calcd for $[\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_6]^+$ 357.1212, found: 357.1209.; $[\alpha]_{\text{D}}^{24}$ -30.4 (c 0.47, CHCl_3).

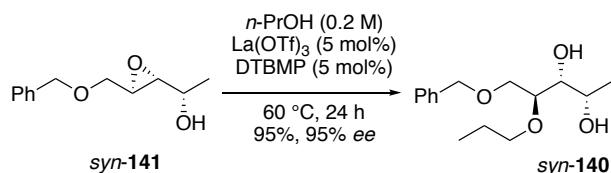
(S)-1-((2R,3R)-3-((benzyloxy)methyl)oxiran-2-yl)ethan-1-ol (syn-141)



To a solution of (S)-1-((2R,3R)-3-((benzyloxy)methyl)oxiran-2-yl)ethyl 4-nitrobenzoate (**S2**, 484.06 mg, 1.35 mmol) in MeOH (12.00 mL) was added Potassium carbonate (189.17 mg, 1.37 mmol) at 0 °C. and The reaction was allowed to warm to room temperature and then stirred for 20 min. The reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl and organic phase was extract with Et_2O . Combined organic phase was washed with brine and dried over MgSO_4 gave crude material. The crude material was purified by silica gel column chromatography (AcOEt /hexane = 1:2) to afforded (S)-1-((2R,3R)-3-((benzyloxy) methyl)oxiran-2-yl)ethan-1-ol (**syn-141**, 256.47 mg, 91 %, 95% *ee*, **syn-141/anti-141** = 15.1:1) as a colourless oil.

^1H NMR (597.17 MHz, CDCl_3) δ : 7.39-7.24 (m, 5 H), 4.57 (dq, J = 12.1, 2.7 Hz, 2 H), 4.02-3.96 (m, 0.06 H), 3.76 (dt, J = 11.6, 3.1 Hz, 1 H), 3.73-3.67 (m, 0.94 H), 3.50 (ddd, J = 11.6, 5.8, 3.4 Hz, 1 H), 3.28-3.25 (m, 0.06 H), 3.18 (dq, J = 5.8, 2.9 Hz, 0.94 H), 2.96 (dd, J = 5.5, 3.4 Hz, 0.06 H), 2.93-2.88 (m, 0.94 H), 1.93 (s, 0.94 H), 1.29 (dd, J = 6.8, 3.4 Hz, 2.8 H), 1.25 (dd, 6.2, 3.4 Hz, 0.2 H); ^{13}C NMR (150.16 MHz, CDCl_3) δ : 137.8, 128.4, 127.8, 127.7, 73.3, 69.6, 66.7, 59.6, 55.1, 20.0; $[\alpha]_{\text{D}}^{28}$ -14.3 (c 0.96, CHCl_3); Enantiomeric excess of major diastereomer (*syn* isomer) was determined by HPLC with a Chiralpak AD-H column (PrOH /hexane = 5 : 95), 0.5 mL/min, t_r = 41.73 (major enantiomer), 44.81 min (minor enantiomer).

(3R,4S)-5-(benzyloxy)-4-propoxypentane-2,3-diol (syn-140)



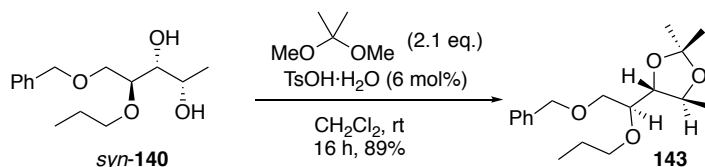
To a solution of 1-((2R,3R)-3-((benzyloxy)methyl)oxiran-2-yl)ethan-1-ol (**syn-141**, 524.92 mg, 2.52 mmol) in propan-1-ol (12.6 mL, 168.30 mmol) was added 2,6-di-*tert*-butyl-4-methylpyridine (26.20 mg, 127.59 μmol) and tris(((trifluoromethyl) sulfonyl)oxy)lanthanum (73.71 mg, 123.02 μmol) sequentially. The mixture was stirred for 24 h at 60 °C. The mixture was allowed to cooled to room temperature, the reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 and extracted with AcOEt . The organic phase was washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure gave crude material. The crude material was purified by silica gel column chromatography

(AcOEt/hexane = 1:4) to afford (3*R*,4*S*)-5-(benzyloxy)-4-propoxypentane-2,3-diol (*syn*-**140**, 642.73 mg, 95 %, 95% *ee*) as a colourless oil.

¹H NMR (597.17 MHz, CDCl₃) δ: 7.38-7.28 (m, 5 H), 4.55 (s, 2 H), 3.98 (brs, 1 H), 3.72-3.57 (m, 4 H), 3.52 (t, *J* = 4.8 Hz, 1 H), 3.49-3.40 (m, 1 H), 2.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 2.78 (d, *J* = 4.1 Hz, 1 H), 1.66 (brs, 1H), 1.59 (sextet, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 1.23 (d, 6.8 Hz, 3 H), 0.91 (t, *J*=7.5 Hz, 3 H); ¹³C NMR (150.16 MHz, CDCl₃) δ: 137.7, 128.5, 127.9, 127.7, 79.9, 74.7, 73.6, 72.9, 69.7, 66.8, 23.2, 19.6, 10.5; HRMS (EI): [M]⁺ calcd for [C₁₅H₂₄O₄]⁺ 268.1675, found: 265.1677; [α]_D²⁵ -22.4 (c 0.42, CHCl₃); Enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralpak AD-H column (PrOH/hexane = 5 : 95), 0.5 mL/min, t_r = 31.76 (major enantiomer), 37.83 min (minor enantiomer).

The relative configuration of alcoholysis product *syn*-**137** was determined by NOESY experiment after conversion of the into the acetal derivative **140**, which was prepared according to bellow procedure.

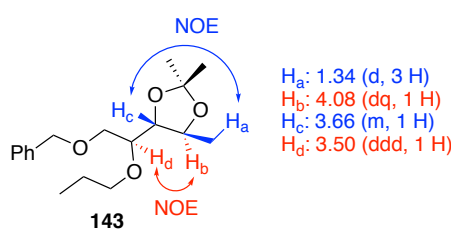
(4*R*,5*S*)-4-((*S*)-2-(benzyloxy)-1-propoxyethyl)-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxolane (143**)**



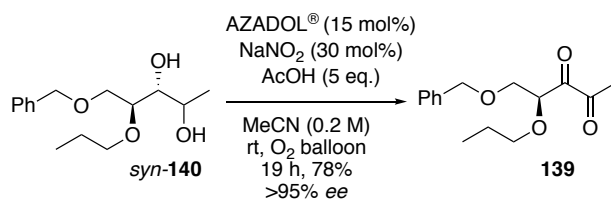
To a solution of (2*S*,3*R*,4*S*)-5-(benzyloxy)-4-propoxypentane-2,3-diol (*syn*-**140**, 41.13 mg, 153.3 μmol) in CH₂Cl₂ (250 μL) was added 2,2- dimethoxypropane (40 μL, 0.33 mmol) and 4-methylbenzenesulfonic acid (1.77 mg, 9.31 μmol) at 0 °C, and then the reaction mixture was stirred for 16 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ and the organic phase was extracted with CH₂Cl₂. The organic phase was dried with brine, dried over MgSO₄ and the solvent was concentrated under reduced pressure gave crude material. The crude material was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/hexane = 1:20) to afford (4*R*,5*S*)-4-((*S*)-2-(benzyloxy)-1-propoxyethyl)-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxolane (**143**, 42.05 mg, 89 %) as colourless oil.

¹H NMR (597.17 MHz, CDCl₃) δ: 7.33 (d, *J* = 4.4 Hz, 4 H), (4.2 Hz, 1 H), 4.56 (s, 2 H), 4.08 (dq, 7.7, 6.0 Hz, 1 H), 3.72 (dd, *J* = 10.3, 3.3 Hz, 1 H), 3.69-3.63 (m, 2 H), 3.55 (dd, *J* = 10.4, 5.4 Hz, 1 H), 3.50 (ddd, *J* = 5.7, 3.4 Hz, 1 H) 3.43 (td, *J* = 9.2, 6.8 Hz, 1 H), 1.62-1.54 (m, 2 H), 1.39 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 1.33 (d, *J* = 6.0 Hz, 3 H), 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 3.0 H); ¹³C NMR (150.16 MHz, CDCl₃) δ: 138.3, 128.3, 127.6, 127.5, 108.2, 81.2, 80.0, 75.4, 73.4, 72.9, 70.3, 27.4, 26.9, 23.3, 19.3, 10.6; HRMS (EI): [M]⁺ calcd for [C₁₇H₂₆O₄]⁺ 294.1831, found 294.1826; [α]_D²⁹ -4.44 (c 0.66 , CHCl₃).

NOE was observed as bellow



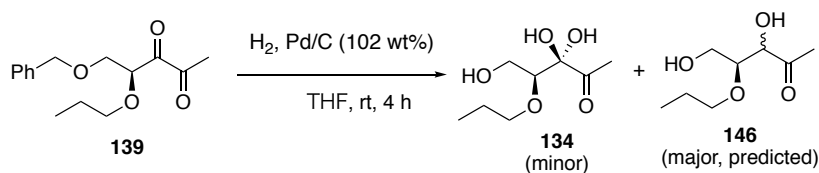
(S)-5-(benzyloxy)-4-propoxypentane-2,3-dione (139)



A solution of (2*S*,3*R*,4*S*)-5-(benzyloxy)-4-propoxypentane-2,3-diol (*syn*-**140**, 185.81 mg, 692.42 μ mol), acetic acid (198 μ L, 3.46 mmol), AZADOL[®] (6.09 mg, 39.74 μ mol) and sodium nitrite (5.21 mg, 75.52 μ mol) in MeCN (3.46 mL) was stirred under O₂ atmosphere at room temperature for 3.5 h. And then AZADOL[®] (5.73 mg, 37.40 μ mol) and sodium nitrite (5.52 mg, 80.0 μ mol) were added to the reaction mixture and stirred under O₂ atmosphere for 7 h, and then AZADOL[®] (5.60 mg, 36.55 μ mol) and sodium nitrite (5.58 mg, 80.88 μ mol) were added to the reaction mixture and stirred under O₂ atmosphere for another 8.5 h. The reaction was quenched by saturated aqueous NaHCO₃, extracted with Et₂O and washed with brine. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure gave crude material. The crude material was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/hexane = 1:10) to afford (S)-5-(benzyloxy)-4-propoxypentane-2,3-dione (**139**, 143.56 mg, 78 %, 95% ee) as yellow oil.

¹H NMR (594.17 MHz, CDCl₃) δ : 7.34-7.28 (m, 5 H), 4.77 (t, *J* = 4.8 Hz, 1 H), 4.54 (d, *J* = 11.7 Hz, 1 H), 4.46 (d, *J* = 11.7 Hz, 1 H), 3.90 (dd, *J* = 10.3, 5.5 Hz, 1 H), 3.73 (dd, *J* = 10.3, 4.1 Hz, 1 H), 3.52 (dt, *J* = 8.9, 6.9 Hz, 1 H), 3.39 (dt, *J* = 8.9, 6.9 Hz, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 1.61 (sextet, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 0.91 (t, *J* = 7.6 Hz, 3 H); ¹³C NMR (150.16 MHz, CDCl₃) δ : 199.2, 198.0, 137.4, 128.4, 127.8, 127.8, 79.5, 73.6, 73.2, 70.0, 24.2, 23.0, 10.39; HRMS (FAB): [M+H]⁺ calcd for [C₁₅H₂₁O₄]⁺ 265.1440, found: 265.1433. ; [α]_D²³ -20.3 (c 0.50, CHCl₃); Enantiomeric excess of major diastereomer (*anti* isomer) was determined by HPLC with a Chiralpak IE column (PrOH/hexane = 5 : 95), 0.5 mL/min, *t*_r = 31.76 (major enantiomer), 9.34 min (minor enantiomer).

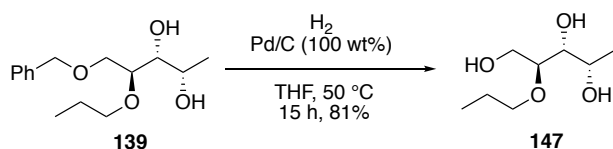
(S)-3,3,5-trihydroxy-4-propoxypentan-2-one (134) and (4S)-3,5-dihydroxy-4-propoxypentan-2-one (146)



To a solution of (S)-5-(benzyloxy)-4-propoxypentane-2,3-dione (**139**, 18.30 mg, 69.23 μ mol) in THF (740 μ L) was added 10% Pd/C (18.70 mg, 102 wt%) and stirred for 4 h at room temperature under hydrogen atmosphere. The mixture was then filtered through Celite and concentrated under reduced pressure gave crude material. The crude material was purified by silica gel chromatography (AcOEt/hexane = 1 : 3) to afford a mixture of (S)-3,3,5-trihydroxy-4-propoxypentan-2-one **134**, and (4*S*)-3,5-dihydroxy-4-propoxypentan-2-one **146** (2.40 mg).

¹H NMR (600.17 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O=1:4) δ : 4.50-3.30 (m, 8 H), 2.35 (s, 1 H), 1.64-1.61 (m, 2 H), 1.49 (s, 1 H), 1.45 (s, 0.6 H), 1.42-1.41 (m, 0.7 H), 1.00-0.93 (m, 3 H), 0.89-0.86 (m, 1 H).

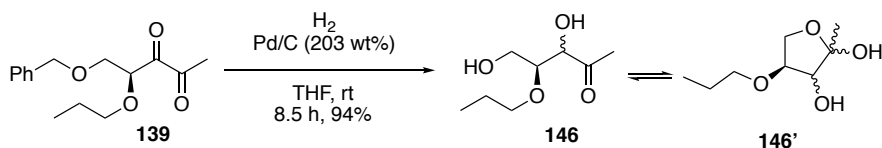
(2*S*, 3*R*, 4*S*)-2-propoxypentane-1,3,4-triol (147)



To a solution of (2*S*, 3*R*, 4*S*)-5-(benzyloxy)-4-propoxypentane-2,3-diol (**139**, 200.43 mg, 746.90 μmol) in THF (8.0 mL) was added 10% Pd/C (200.59 mg, 100 wt%) and stirred for 15 h at 50 °C under hydrogen atmosphere. The mixture was then filtered through Celite and concentrated under reduced pressure gave crude material. The crude material was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/hexane = 1 : 2 - 5 : 1) to afford (2*S*, 3*R*, 4*S*)-5-(benzyloxy)-4-propoxypentane-2,3,4-triol (**147**, 107.74 mg, 81%) as colourless oil.

¹H NMR (597.17 MHz, CDCl₃) δ: 3.98 (d, *J* = 4.1 Hz, 1 H), 3.85-3.71 (m, 2 H), 3.61-3.54 (m, 2 H), 3.53-3.48 (m, 1 H), 3.43 (dd, *J* = 5.0 Hz, 1 H), 2.80 (brs, 1 H), 2.54 (brs, 1 H), 2.45 (brs, 1 H), 2.29 (s, 7 H), 1.61 (sextet, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 1.27 (d, *J* = 6.2 Hz, 3 H), 0.94 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H); ¹³C NMR (150.16 MHz, CDCl₃) δ: 80.3, 74.3, 72.3, 67.0, 61.1, 23.2, 19.9, 10.5.; HRMS (FAB): [M+H]⁺ calcd for [C₈H₁₉O₄]⁺ 179.1283, found 179.1276; [α]_D¹⁷ -19.1 (c 0.45, CHCl₃).

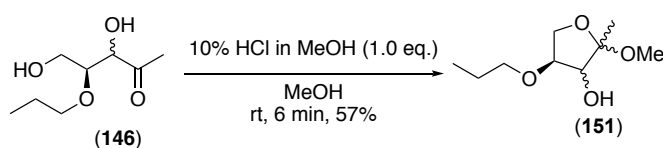
(4*S*)-3,5-dihydroxy-4-propoxypentan-2-one (146)



To a solution of (S)-5-(benzyloxy)-4-propoxypentane-2,3-dione (**139**, 98.51 mg, 372.9 μmol) in THF (4.0 mL) was added 10% Pd(OH)₂/C (200.38 mg, 203 wt%) and stirred for 8.5 h at room temperature under hydrogen atmosphere. The mixture was then filtered through Celite and concentrated under reduced pressure gave crude material. The crude material was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/hexane = 1 : 7) to afford (4*S*)-3,5-dihydroxy-4-propoxypentan-2-one (**146**, 61.84 mg, 94.2%) as yellow oil.

¹H NMR analysis indicated that **146** was likely to be a mixture of **146'** and their diastereomers exists as *ca.* **146**_{major} : **146'**_{major} : **146'**_{minor} : **146**_{minor} = 7 : 2 : 2 : 1 equilibrium mixture; HRMS (FAB): [M+K]⁺ calcd for [C₈H₁₆KO₄]⁺ 215.0686, found: 215.0668.

(4*S*)-2-methoxy-2-methyl-4-propoxytetrahydrofuran-3-ol (151)

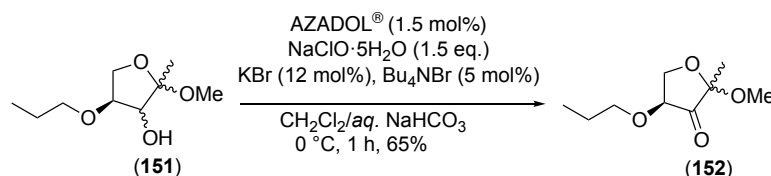


To a solution of (4*S*)-3,5-dihydroxy-4-propoxypentan-2-one (**146**, 41.47 mg, 235.3 μmol) in THF (2.9 mL) was added 10% HCl in MeOH (80 μL, 105 wt%) and stirred for 6 min at room temperature. The reaction was quenched with solid

NaHCO₃ (22.74 mg) and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved into AcOEt and brine and the organic layer was extracted with AcOEt. Combined organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure gave crude material. The crude material was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/hexane = 1 : 7) to afford (4*S*)-2-methoxy-2-methyl-4-propoxytetrahydrofuran-3-ol (**151**, 25.38 mg, 56.6%) as colourless viscous oil.

¹H NMR analysis indicated that **151** was likely to be a mixture of diastereomers exists as *ca.* 18 : 14 : 6 : 1 equilibrium mixture; HRMS (ESI): [M+Na]⁺ calcd for [C₉H₁₈NaO₄]⁺ 213.1103, found: 213.1097; HRMS (FAB): [M+K]⁺ calcd for [C₉H₁₈KO₄]⁺ 229.0842, found: 229.0854.

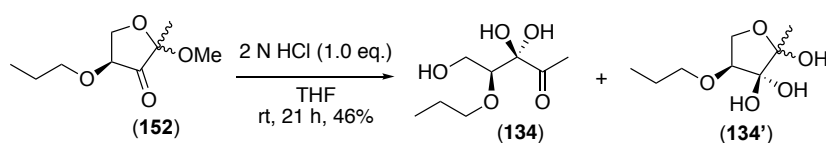
(4*S*)-2-methoxy-2-methyl-4-propoxytetrahydrofuran-3-one (**152**)



To a solution of (4*S*)-2-methoxy-2-methyl-4-propoxytetrahydrofuran-3-ol (**151**, 33.42 mg, 175.68 μmol), AZADOL[®] (0.41 mg, 2.7 μmol) and potassium bromide (2.59 mg, 21.8 μmol) in CH₂Cl₂ (4.6 mL) was added tetrabutylammonium bromide (2.92 mg, 9.06 μmol) in saturated aqueous NaHCO₃ (2.5 mL) and the mixture was cooled to 0 °C. Sodium hypochlorite pentahydrate (44.71 mg, 271.8 μmol) saturated aqueous NaHCO₃ (3.9 mL) was added dropwise to the reaction mixture over 30 min and then the mixture was stirred for 1 h at 0 °C. The reaction was quenched with saturated aqueous Na₂S₂O₃ and the organic layer was extracted with AcOEt. Combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure gave crude material. The crude material was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/hexane = 1 : 7) to afford (4*S*)-2-methoxy-2-methyl-4-propoxytetrahydrofuran-3-one (**152**, 21.55 mg, 65.2%) as colourless oil.

¹H NMR analysis indicated that **152** was likely to be a mixture of **146'** and their diastereomers exists as *ca.* 20 : 10 : 1 equilibrium mixture; HRMS (ESI): [M+Na]⁺ calcd for [C₉H₁₆NaO₄]⁺ 211.0946 (ketone form) and [C₉H₁₈NaO₅]⁺ 229.1052 (hydrate form), found: 211.0941 (ketone form) and 229.1047 (hydrate form); HRMS (FAB): [M+K]⁺ calcd for [C₉H₁₈KO₅]⁺ 245.0791 (hydrate form), found: 245.0772 (hydrate form).

(*S*)-3,3,5-trihydroxy-4-propoxypentan-2-one (**134**)



To a solution of (4*S*)-2-methoxy-2-methyl-4-propoxytetrahydrofuran-3-one (**152**, 13.88 mg, 73.74 μmol) in THF (920 μL) was added 2 M HCl (37 μL) and stirred for 21 h at room temperature. The reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ and the organic layer was extracted with AcOEt. Combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure gave crude material. The crude material was purified by silica gel

column chromatography (AcOEt/hexane = 1 : 7) to afford (*S*)-3,3,5-trihydroxy-4-propoxypentan-2-one (**134**, 6.51 mg, 45.9%) as yellow oil.

^1H NMR (594.17 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{D}_2\text{O}=1:4$, added a drop of D_2SO_4) δ : 4.25-4.10 (m, 3 H), 3.91-3.82 (m, 2 H), 3.80-3.48 (m, 5 H), 2.39 (s, 0.18 H, likely to non-hydrate linear form), 2.36 (s, 0.54 H, hydrate cyclic form), 1.70-1.48 (m, 7 H), 1.45 (s, 0.3 H, likely to non-hydrate cyclic form), 1.44 (s, 0.66 H likely to non-hydrate cyclic form), 1.41 (s, 2.34 H, hydrate cyclic form), 1.38 (s, 1.98 H, hydrate cyclic form), 1.00-0.79 (m, 9 H). The ratio of linear/cyclic isomer was estimated to be approximately 1 : 7.4; ^{13}C NMR (149.40 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{D}_2\text{O}=1:4$, added a drop of D_2SO_4) δ : 105.0, 104.7, 82.7, 82.1, 74.2, 70.1, 68.9, 23.7, 23.6, 21.0, 20.8, 11.2; HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $[\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NaO}_5]^+$ 215.0895 (hydrate form) and $[\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NaO}_4]^+$ 197.0790 (non-hydrate form), found: 197.0784 (non-hydrate form); HRMS (EI): $[\text{M}]^+$ calcd for $[\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_4]^+$ 174.0892 (non-hydrate form), found: 174.0882 (non-hydrate form).

- ¹ Cooper, T. W.; Campbell, I. B.; Macdonald, S. J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 8082.
- ² Brown, D. G.; Boström, J. *Med. Chem.* **2016**, 59, 4443.
- ³ Lovering, F.; Bikker, J.; Humblet, C. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 6752.
- ⁴ Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5974.
- ⁵ (a) Zhang, W.; Loebach, J. L.; Wilson, S. R.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 2801; (b) Jacobsen, E. N.; Zhang, W.; Muci, A. R.; Ecker, J. R.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7063; (c) Irie, R.; Noda, K.; Ito, Y.; Matsumoto, N.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7345.
- ⁶ Schaus, S. E.; Brandes, B. D.; Larrow, J. F.; Tokunaga, M.; Hansen, K. B.; Gould, A. E.; Furrow, M. E.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 124, 1307.
- ⁷ (a) Murase, N.; Hoshino, Y.; Oishi, M.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 338; (b) Makita, N.; Hoshino, Y.; Yamamoto, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 941; (c) Zhang, W.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 129, 286; (d) Wang, C.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 1222.
- ⁸ Page, P. C. B.; Rayner, C. M.; Sutherland, I. O. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 356.
- ⁹ Sasaki, M.; Tanino, K.; Hirai, A.; Miyashita, M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1789.
- ¹⁰ Rogers, E. W.; Molinski, T. F. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 7660.
- ¹¹ Liu, J.; Yao, H.; Wang, C. *ACS Catal.* **2018**, 8, 9376.
- ¹² Sharpless, K. B.; Caron, M. J. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1557.
- ¹³ Chini, M.; Crotti, M.; Gardelli, C.; Glovani, E.; Maccia, F.; Pineschi, M. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1221.
- ¹⁴ Vougioukas, A. E.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6065.
- ¹⁵ Chini, M.; Crotti, P.; Favero, L.; Macchia, F.; Pineschi, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 35, 433.
- ¹⁶ a) Meguro, M.; Asao, N.; Yamamoto, Y. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 2597; b) Meguro, M.; Asao, N.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron* **1994**, 35, 7395.
- ¹⁷ a) Fujiwara, K.; Tokiwano, T.; Murai, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 36, 8063; b) Fujiwara, K.; Mishima, H.; Amano, A.; Tokiwano, T.; Murai, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 393.
- ¹⁸ Saitoh, T.; Suzuki, T.; Onodera, N.; Sekiguchi, H.; Hagiwara, H.; Hoshi, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2709.
- ¹⁹ Yamamoto, H.; Wang, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 6888.
- ²⁰ (a) Watanabe, T.; Imaizumi, T.; Chinen, T.; Nagumo, Y.; Shibuya, M.; Usui, T.; Kanoh, N.; Iwabuchi, Y. *Org. Lett.* **2010**, 12, 1040. (b) Uesugi, S.; Watanabe, T.; Imaizumi, T.; Ota, Y.; Yoshida, K.; Ebisu, H.; Chinen, T.; Nagumo, Y.; Shibuya, M.; Kanoh, N.; Usui, T.; Iwabuchi, Y. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 12333.
- ²¹ Imaizumi, T. MS Thesis **2006**, Tohoku University
- ²² Watanabe, T. MS Thesis **2010**, Tohoku University
- ²³ Uesugi, S. Ph. D. Thesis **2016**, Tohoku University
- ²⁴ Uesugi, S.; Watanabe, T.; Imaizumi, T.; Shibuya, M.; Kanoh, N.; Iwabuchi, Y. *Org. Lett.* **2014**, 16, 4408.
- ²⁵ Jia, Y. Q. *Solid State Chem.* **1991**, 95, 184.
- ²⁶ Tsuruta, H.; Yamaguchi, K.; Imamoto, T. *Tetrahedron* **2003**, 59, 10419
- ²⁷ Tsuruta, H.; Imamoto, T.; Yamaguchi, K. *Chem. Commun.*, **1999**, 1703.
- ²⁸ 例えば, Eu(OTf)₃ (Sigma Aldrich: cat No. 425680) は 5 g で 13,200 円である.
- ²⁹ Sigma Aldrich (cat No. 249505) は 5 g で 16,500 円, 東京化成工業 (cat No. D2419) は 5 g で 14,000 円である.
- ³⁰ Sharpless, K. B.; Caron, M. J. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1557.
- ³¹ 著者はスクリーニングに先立ち, 各開環成績体の GC 用サンプルの取得を目的として TfOH を用いてアルコールを実施したが, その際の開環成績体の位置異性体比はおおよそ C3/C2=3:1 であった.
- ³² Smith, K. F.; Goldberg, M.; Rosenthal, S.; Carlson, L.; Chen, J.; Chen, C.; Ramachandran, S. *J. R. Soc. Interface* **2014**, 11, 20140950.
- ³³ (a) Nealson, K.; Platt, T.; Hastings, W. J. *Bacteriol.* **1970**, 104, 313. (b) Kaiser, D.; Losick, R.; *Cell* **1993**, 73, 873; (c) Losick, R.; Kaiser, D. *Sci. Am.* **1997**, 276, 68; Losick, R.; Kaiser, D. *日経サイエンス* **1997**, 27, 28.
- ³⁴ Chen, X.; Schauder, S.; Potier, N.; Van Dorsselaer, A.; Pelczar, I.; Bassler, B. L.; Hughson, F. M. *Nature* **2002**, 415, 545.
- ³⁵ (a) Vendeville, A.; Winzer, K.; Heurlier, K.; Tang, C. M.; Hardie, K. R. *Nat. Rev. Microbiol.* **2005**, 3, 383; (b) Miller, M. B.; Bassler, B. L. *Ann. Rev. Microbiol.* **2001**, 55, 165; (c) Federie, M. J. *Contrib. Microbiol.* **2009**, 16, 18; (d) Atkinson, S.; Williams, P. *J. R. Soc. Interface* **2009**, 6, 959; (e) Ng, W. -L.; Bassler, B. L. *Ann. Rev. Genet.* **2009**, 43, 197; (f) Higgins, D. A.; Pomianek, M. E.; Kraml, C. M.; Taylor, R. K.; Semmelhack, M. F.; Bassler, B. L. *Nature* **2007**, 450, 883.
- ³⁶ Soularieh, F.; Williams, P.; Stocks, M. J.; Cámara, M. *J. Med. Chem.* **2018**, 61, 10385.
- ³⁷ Soularieh, F.; Williams, P.; Stocks, M. J.; Cámara, M. *J. Med. Chem.* **2018**, 61, 10385. Soularieh らの解析を参考に SciFinder で 1992 年~2018 年の文献数を集計した.
- ³⁸ (a) Galloway, W. R.; Hodgkinson, J. T.; Bowden, S. D.; Welch, M.; Spring, D. R. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 28; (b) Smith, K. M.; Bu, Y.; Suga, H. *Chem. Biol.* **2003**, 10, 81; (c) Smith, K. M.; Bu, Y.; Suga, H. *Chem. Biol.* **2003**, 10, 563; (d) Schaefer, A. L.; Hanzelka, B.

- L.; Eberhard, A.; Greenberg, E. P. *J. Bacteriol.* **1996**, 178, 2897; (e) Olsen, J. A.; Severinsen, R.; Rasmussen, T. B.; Hentzer, M.; Givskov, M.; Nielsen, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 325; (f) Reverchon, S.; Chantegrel, B.; Deshayes, C.; Doutheau, A.; Cotte-Pattat, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 1153; (g) Castang, S.; Chantegrel, B.; Deshayes, C.; Dolmazon, R.; Gouet, P.; Haser, R.; Reverchon, S.; Nasser, W.; Hugouvieux-Cotte-Pattat, N.; Doutheau, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 5145; (h) Geske, G. D.; O'Neill, J. C.; Blackwell, H. E. *ACS Chem. Biol.* **2007**, 2, 315; (i) Praneenararat, T.; Geske, G. D.; Blackwell, H. E. *Org. Lett.* **2009**, 11, 4600; (j) Frezza, M.; Soulere, L.; Reverchon, S.; Guilian, N.; Jerez, C.; Queneau, Y.; Doutheau, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 3550.
- ³⁹ Wenner, M. *Sci. Am.* **2009**, 300, 19.
- ⁴⁰ Meijler, M. M.; Hom, L. G.; Kaufmann, G. F.; McKenzie, K. M.; Sun, C.; Moss, J. A.; Matsushita, M.; Janda, K. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2106.
- ⁴¹ Semmelhack, M. F.; Campagna, S. R.; Federle, M. J.; Bassler, B. L. *Org. Lett.* **2005**, 7, 569.
- ⁴² De Keersmaecker, S. C.; Varszegi, C.; van Boxel, N.; Habel, L. W.; Metzger, K.; Daniels, R.; Marchal, K.; De Vos, D.; Vanderleyden, J. *J. Biol. Chem.* **2005**, 280, 19563.
- ⁴³ Frezza, M.; Balestrino, D.; Soulere, L.; Reverchon, S.; Queneau, Y.; Forestier, C.; Doutheau, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 20, 4731.
- ⁴⁴ Smith, J. A. I.; Wang, J. X.; Nguyen-Mau, S. M.; Lee, V.; Sintim, H. O. *Chem. Commun.* **2009**, 45, 7033.
- ⁴⁵ Ganin, H.; Tang, X.; Meijler, M. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 3941.
- ⁴⁶ Kadirvel, M.; Fanimarvasti, F.; Forbes, S.; McBain, A.; Gardiner, J. M.; Brown, G. D.; Freeman, S. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 5000.
- ⁴⁷ (a) Lowery, C. A.; Salzameda, N. T.; Sawada, D.; Kaufmann, G. F.; Janda, K. D. *J. Med. Chem.* **2009**, 53, 7467; (b) Collins, K. C.; Tsuchikama, K.; Lowery, C. A.; Zhu, J.; Janda, K. D. *Tetrahedron* **2016**, 72, 3593.
- ⁴⁸ (a) Lowery, C. A.; Park, J.; Kaufmann, G. F.; Janda, K. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 9200; (B) Lowery, C. A.; Abe, T.; Park, J.; Eubanks, L. M.; Sawada, D.; Kaufmann, G. F.; Janda, K. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 15584.
- ⁴⁹ Tsuchikama, K.; Zhu, J.; Lowery, C. A.; Kaufmann, G.; Janda, K. D.; *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 13562.
- ⁵⁰ Tsuchikama, K.; Lowery, C. A.; Janda, K. D. *J. Org. Chem.* **2011**, 77, 6981.
- ⁵¹ Collins, K. C.; Tsuchikama, K.; Lowery, C. A.; Zhu, J.; Janda, K. D. *Tetrahedron* **2016**, 72, 3593.
- ⁵² Lowery, C. A.; McKenzie, K. M.; Qi, L. W.; Meijler, M. M.; Janda, K. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 2395.
- ⁵³ Ascenso, O. S.; Torcato, I. M.; Miguel, A. S.; Marques, J. C.; Xavier, K. B.; Ventura, M. R.; Maycock, C. D. *Bioorg. Chem.* **2019**, 85, 75.
- ⁵⁴ 第1章参照
- ⁵⁵ Barker, G.; Johnson, D. G.; Young, P. C.; Macgregor, S. A.; Lee, A.-L. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 13748.
- ⁵⁶ Krishna, P. R.; Ramana, D. V. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 674.
- ⁵⁷ **134'**: clogP=-1.32, **134**: clogP=-1.03, **138**: clogP=1.27, **139**: clogP=1.50, **140**: clogP=1.32, **141**: clogP=1.17, **138**: clogP=1.63. ChemDrawにて算出した.
- ⁵⁸ Martin, V. S.; Woodward, S. S.; Katsuki, T.; Yamada, Y.; Ikeda, M.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 6237.
- ⁵⁹ (a) Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1.; (b) Dodge, J. A.; Nissen, J. S.; Presnell, M. *Org. Synth.* **1996**, 73, 110.
- ⁶⁰ DeGuire, S. M. Ma, S. Sulikowski, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 9940.
- ⁶¹ Shibuya, M.; Osada, Y.; Sasano, Y.; Tomizawa, M.; Iwabuchi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 6497.
- ⁶² Hayashi, M.; Shibuya, M.; Iwabuchi, Y. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 3005.
- ⁶³ Hirashita, T.; Sugihara, Y.; Ishikawa, S.; Naito, Y.; Matsukawa, Y.; Araki, S. *Synlett* **2018**, 29, 2404.
- ⁶⁴ 高濃度かつ酸化力が高いことを特徴とし、開発元である日本軽金属の研究グループがTEMPO/AZADO酸化でSHCS[®]を再酸化剤に用いることで迅速に効率よくアルコールの酸化が達成されることを報告している (Okada, T.; Asawa, T.; Sugiyama, Y.; Kirihara, M.; Iwai, T.; Kimura, Y. *Synlett* **2014**, 25, 596; Okada, T.; Asawa, T.; Sugiyama, Y.; Iwai, T.; Kirihara, M.; Kimura, Y. *Tetrahedron* **2016**, 72, 2818.). なお、平下らはニトロキシラジカルを添加せず、2級水酸基選択的な酸化を達成している.
- ⁶⁵ Shibuya, Y.; Tomizawa, M.; Suzuki, I.; Iwabuchi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8412.
- ⁶⁶ Okada, T.; Asawa, T.; Sugiyama, Y.; Kirihara, M.; Iwai, T.; Kimura, Y. *Synlett* **2014**, 25, 596.
- ⁶⁷ Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Masamune, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5765.
- ⁶⁸ Bourhani, Z.; Malkov, A. V. *Chem. Commun.* **2005**, 4592.
- ⁶⁹ Kamata, K.; Hirano, T.; Kuzuya, S.; Mizuno, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 6997.
- ⁷⁰ Zhang, W.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 286.

謝辞

本研究に際し、終始ご指導、ご鞭撻を賜りました東北大学大学院薬学研究科 合成制御化学分野 岩渕 好治 教授に謹んで感謝致します。また、本研究の計画、実施、考察の細部にわたりご指導を賜りました東北大学大学院薬学研究科 合成制御化学分野 笹野 裕介 助教に深く感謝致します。また、本研究の前任者であります、今泉 貴充 修士、渡辺 翼 修士、上杉 惇一郎 博士に心から敬意を表します。

本研究に関し、多大なる御力添えを頂きました東北大学大学院薬学研究科 合成制御化学分野 叶 直樹 准教授に感謝致します。長澤 翔太 博士、真野 昂裕 博士、川又 綾乃 博士、森崎 敬介 博士、寺嶋 優太 修士、小暮 直貴 修士、福田 宙央 修士、川口 里紗 修士、田中 卓 修士、星野 吉彦 修士、村上 弘晃 修士、栗山 佑世 修士、小山 純平 修士、高田 拓実 修士、松井 将吾 修士、寺島 隆世 修士、鈴木 花奈 修士、黒田 麻由 修士、岡本 健寛 学士、笠畑 洸希 学士、藤木 翔吾 学士、山一 蒼仁 学士、佐々木 稜太 学士、鈴木 裕崇 学士、奈良 佑樹 学士、李 智成 学士、佐藤 由紀氏、門脇 真理氏に感謝致します。

質量スペクトルの測定を行っていただきました東北大学大学院薬学研究科 中央機器室 鈴木 恵 助手、猪俣 敬娥氏、元中央機器室 川村 一善氏ならびに東北大学大学院理学研究科附属 巨大分子解析研究センター 門馬 洋行 助手に厚く御礼申し上げます。

最終成績体の ^1H および ^{13}C NMRおよびCOSYスペクトルの測定を行っていただきました東北大学大学院薬学研究科 分子変換化学分野 熊田 佳菜子 助教に厚く御礼申し上げます。

本論文の審査にあたり主査、副査を引き受けていただき、有益なご助言を賜りました東北大学大学院薬学研究科 反応制御化学分野 土井 隆行 教授、分子変換化学分野 根東 義則 教授に深く感謝致します。

また、6年間に亘り仙台で研究生生活を行うきっかけを頂いた東北大学大学院理学研究科 有機分析化学研究室 林 雄二郎 教授及び理学研究科時代にご指導いただいた安井 祐介 博士、向山 貴祐 博士、岩崎 浩太郎 博士、千葉 浩亮 博士に心より感謝致します。

