



Title	コバルトポルフィリン錯体を触媒とする共役オレフィンの還元的酸素付加反応
Author(s)	菅本, 和寛
Citation	大阪大学, 1999, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.11501/3155633
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

コバルトポルフィリン錯体を触媒とする 共役オレフィンの還元的酸素付加反応

(Cobalt(II) Porphyrin-Catalyzed Reductive Oxygenation of Conjugated Olefins)

1999

菅本 和寛

公表論文

- 1) Y. Matsushita, T. Matsui, and K. Sugamoto
Cobalt(II) Porphyrin-Catalyzed Oxidation of Olefins to Ketones with Molecular Oxygen and Triethylsilane in 2-Propanol
Chem. Lett., **1992**, 1381-1384.
- 2) Y. Matsushita, K. Sugamoto, and T. Matsui
Novel Method for Preparation of 4-Oxo-2-alkenoic Acid Derivatives from 2,4-Alkadienoic Acid Derivatives by Cobalt(II) Porphyrin-catalyzed Oxygenation
Chem. Lett., **1992**, 2165-2168.
- 3) Y. Matsushita, K. Sugamoto, and T. Matsui
One-Pot Preparation of Alcohols from Aromatic Olefins and Acrylic Acid Derivatives by Cobalt(II) Porphyrin-Catalyzed Reductive Oxygenation Followed by Reduction with Trimethyl Phosphite
Chem. Lett., **1993**, 925-928.
- 4) Y. Matsushita, K. Sugamoto, T. Nakama, and T. Matsui
Synthesis of γ -Hydroperoxy- α,β -unsaturated Carbonyl Compounds from $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -Unsaturated Carbonyl Compounds by Cobalt(II) Porphyrin-catalyzed Hydroperoxygenation
J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1995**, 567-568.
- 5) Y. Matsushita, K. Sugamoto, T. Nakama, T. Sakamoto, T. Matsui, and M. Nakayama
 γ -Selective Hydroxylation of $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -Unsaturated Carbonyl Compounds and Its Application to Syntheses of ($\pm$)-6-Hydroxyshogaol and Related Furanoids
Tetrahedron Lett., **36**, 1879-1882 (1995).
- 6) T. Sakai, Y. Matsushita, K. Sugamoto, and K. Uchida
Lipid Peroxidation-derived Hepatotoxic Aldehyde, 4-Hydroxy-2-hexenal, in Fish
Biosci. Biotech. Biochem., **61**, 1399-1400 (1997).

- 7) K. Sugamoto, Y. Matsushita, and T. Matsui
Facile and General Method for Preparation of (*E*)-4-Hydroxy-2-alkenals
Lipids, **32**, 903-905 (1997).
- 8) Y. Matsushita, K. Sugamoto, T. Nakama, T. Matsui, Y. Hayashi, and K. Uenakai
Enantioselective Syntheses of 10-Oxo-11(*E*)-octadecen-13-olide and Related Fatty Acid
Tetrahedron Lett., **38**, 6055-6058 (1997).
- 9) K. Sugamoto, Y. Matsushita, and T. Matsui
Direct hydroperoxygenation of conjugated olefins catalyzed by cobalt(II) porphyrin
J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, **1998**, 3989-3998.
- 10) K. Sugamoto, Y. Hamasuna, Y. Matsushita, and T. Matsui
A Synthesis of Oximes from Olefins by Cobalt(II) Porphyrin-Catalyzed Reduction-Nitrosation
Synlett, **1998**, 1270-1272.

目次

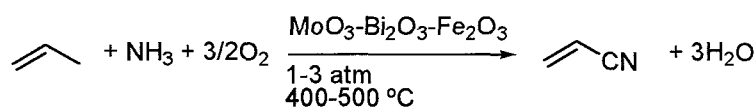
	ページ
緒論	1
参考文献	10
第1章 コバルトポルフィリン錯体を触媒とする共役オレフィンの 還元的酸素付加反応	
1-1 序論	12
1-2 結果と考察	16
1-2-1 還元的酸素付加反応による共役オレフィンのヒドロペルオキシ化	16
1-2-2 還元的酸素付加反応を経由する共役オレフィンのワンポット オキシ化反応	28
1-2-3 還元的酸素付加反応を経由する共役オレフィンのワンポット ヒドロキシ化反応	34
1-2-4 還元的酸素付加反応の反応機構の考察	38
1-3 実験	43
参考文献	63
第2章 還元的酸素付加反応を鍵反応とする生理活性天然有機化合物の 全合成	
2-1 序論	64
2-2 結果と考察	67
2-2-1 (<i>E</i>)-4-ヒドロキシ-2-アルケナールの合成	67
2-2-2 (±)-6-ヒドロキシショウガオールとそのフラノイド誘導体の 合成	72
2-2-3 抗癌性マクロリドの合成	76
2-3 実験	86
参考文献	103

第3章 コバルトポルフィリン錯体を触媒とする共役オレフィンの 還元的ニトロソ化反応

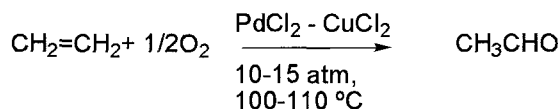
3-1 序論	105
3-2 結果と考察	107
3-2-1 共役オレフィンの還元的ニトロソ化反応	107
3-2-2 還元的ニトロソ化反応を利用した抗癌剤の合成	117
3-3 実験	120
参考文献	127
結語	128
謝辞	131

緒論

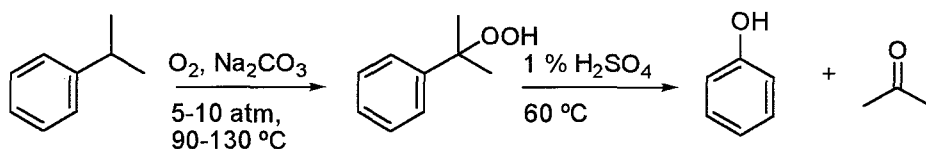
生命に不可欠な酸素分子は地表近くにおける大気の約 21% を占め安定に存在しているが、基底状態で三重項であり、ビラジカル性を有し、他の二原子分子である水素や窒素と比べると高い反応性を持っている。分子状酸素を用いる有機化合物の酸化反応は、古くから数多く開発されており、化学工業プロセスにも応用されている。例えば、プロピレンをアンモニア存在下に空気酸化してアクリロニトリルを合成する Sohio 法（スキーム 1）¹⁾、エチレンをパラジウム-銅の二元触媒を用いて空気酸化しアセトアルデヒドを合成するヘキスト-ワッカー法（スキーム 2）²⁾、クメンを空気酸化して得られるクメンヒドロペルオキシドを酸分解してフェノールを合成するクメン法（スキーム 3）³⁾ などがある。しかしそのほとんどが高温あるいは高压の条件下で進行する反応であり、適用できる基質が限定されるといった問題がある。そのため温和な条件下で進行する適用範囲の広い酸素酸化反応の開発が強く望まれている。



Scheme 1



Scheme 2



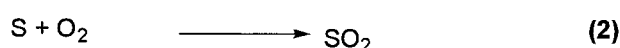
Scheme 3

生体ではこの酸素を巧みに利用し温和な条件下種々の酸化反応に利用している。生体内の酸化反応は、酸化還元酵素と総称される一群の酵素の作用によって行われる。これらの酵素はその作用様式によって次の三種に大別できる。

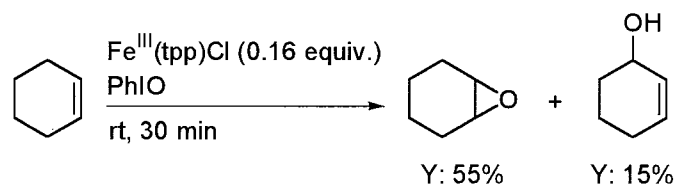
i) 脱水素酵素 ii) 酸化酵素 iii) 酸素添加酵素

酸素添加酵素は 1955 年、早石⁴⁾と Mason⁵⁾らにより、独立に発見された。早石らは、ピロカテラーゼによるカテコールの環開裂、Mason らは、フェノラーゼによる芳香族水酸化を見出し、分子状酸素を直接基質に添加する酵素である

ことを発見した。酸素添加酵素は、自然界に広く分布し、アミノ酸、脂質、糖、ビタミン、ホルモンなどの生体必須物質、あるいは薬物、毒物、発癌物質などの外来性物質の代謝に関係することが知られている。酸素添加酵素は、モノオキシゲナーゼとジオキシゲナーゼに分類される。モノオキシゲナーゼは、式 1 のように酸素一原子を基質に添加する酵素である。モノオキシゲナーゼは、水素供与体として NADH, NADPH, アスコルビン酸, α -ケト酸などを必要とする。ジオキシゲナーゼは、式 2 のように酸素二原子を基質に添加する酵素である。酸素添加酵素は、金属特に遷移金属を活性中心に含むものが多い。

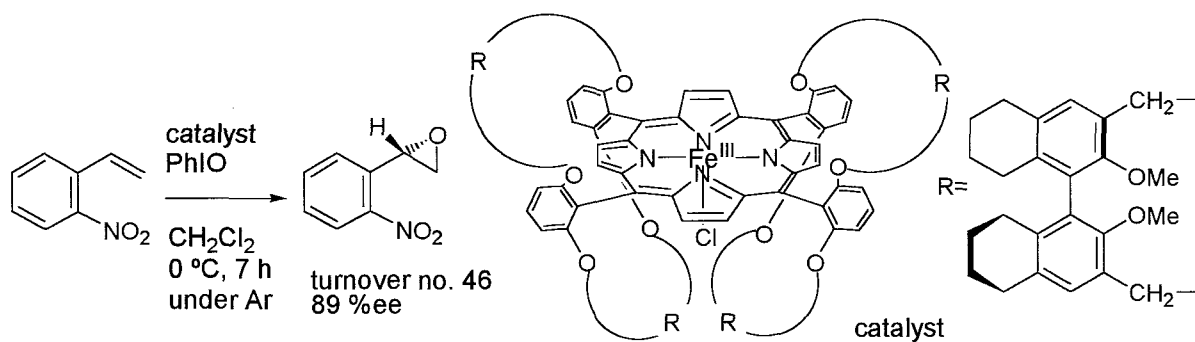


酸素添加酵素の反応モデルとして、金属ポルフィリン錯体を用いた酵素類似反応の研究が、1979 年に Groves らにより行われた。すなわち、5, 10, 15, 20-テトラフェニルポルフィナト鉄(III)クロリド錯体[Fe^{III}(tpp)Cl]を触媒、ヨードシルベンゼンを酸素に代わる酸素源として用いるスキーム 4 の反応が報告された⁶⁾。その後、1980 年代に入り数多くのモノオキシゲナーゼ、特にチトクロム P-450 のモデル反応が研究された。



Scheme 4

さらに最近になって、実際に有機合成反応として利用可能な効率を有する反応系が報告されるようになった。例えば化学酸化剤を酸素源とした反応で丸山、成田らはチトクロム P-450 をモデルとして、不斉な置換基を有する鉄ポルフィリン錯体を触媒とし非常に高い不斉収率で進行するオレフィンのエポキシ化反応を見出している(スキーム 5)⁷⁾。しかし、この反応は、触媒として利用するポルフィリンの合成が困難であり、また、高い不斉収率を実現できる基質も限られていた。



Scheme 5

1990 年, Jacobsen⁸⁾および香月ら⁹⁾は, それぞれ独立に, 不斉な置換基を有するシッフベースマンガン錯体を触媒, 化学酸化剤を酸素源とした, オレフィンの不斉エポキシ化反応を開発した。その後, 改良が進められ非常に高い不斉収率で進行する反応系を確立した (表 1)^{10,11)}。この反応は触媒のターンオーバー数は 30 弱と低い, 種々のオレフィンに適用でき, 高い光学収率でエポキシドの合成を実現できるので, 有機合成的にも非常に有用な反応である。

Table 1. Asymmetric epoxidation of 2,2-dimethylchromene using Jacobsen's catalyst **A** and Katsuki's catalyst **B**

Entry	Catalyst	Solvent	Oxidant	Temp.	Yield	ee	Config.
				$^\circ\text{C}$	%	%	
1	A	CH_2Cl_2	NaOCl	4	72	98	3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>
2 ^{a)}	B	CH_3CN	PhIO	-20	60	>99	3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>

a) Reaction was carried out in the presence of 4-phenylpyridine *N*-oxide.

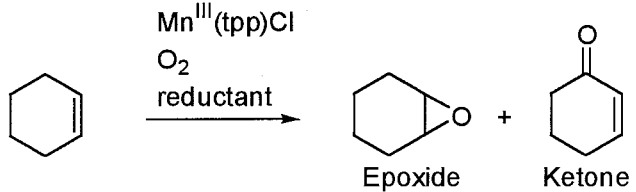
catalyst A structure:

catalyst B structure:

しかしながら、生体の酸素添加酵素と同様に酸素分子を直接利用できる反応例は少ない。酸素分子を直接利用するのが困難なのは、P-450 による酸素酸化反応サイクルの中で、P-450 へ電子を供給する NADPH の反応段階が人工的に再現しがたいためである。

NADH に代えて還元剤を用いたオレフィンの酸素酸化反応に関しては、幾つかの報告がある。Mn^{III}(tpp)Cl を触媒としたオレフィンのエポキシ化反応に関しては、田伏らが Pt-H₂ (1981 年)¹²⁾, Mansuy らがアスコルビン酸ナトリウム(1983 年)¹³⁾, Murray らが電解還元(1986 年)¹⁴⁾, Battioni らが亜鉛末(1987 年)¹⁵⁾を利用する反応系をそれぞれ報告している(表 2)。

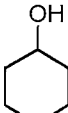
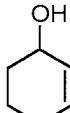
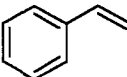
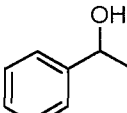
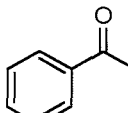
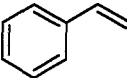
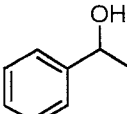
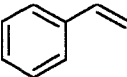
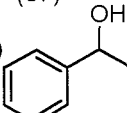
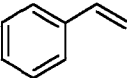
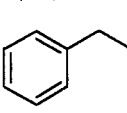
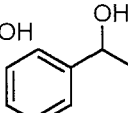
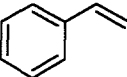
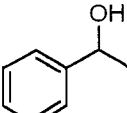
Table 2. Mn^{III}(tpp)Cl-catalyzed epoxidation of cyclohexene with reductant under O₂



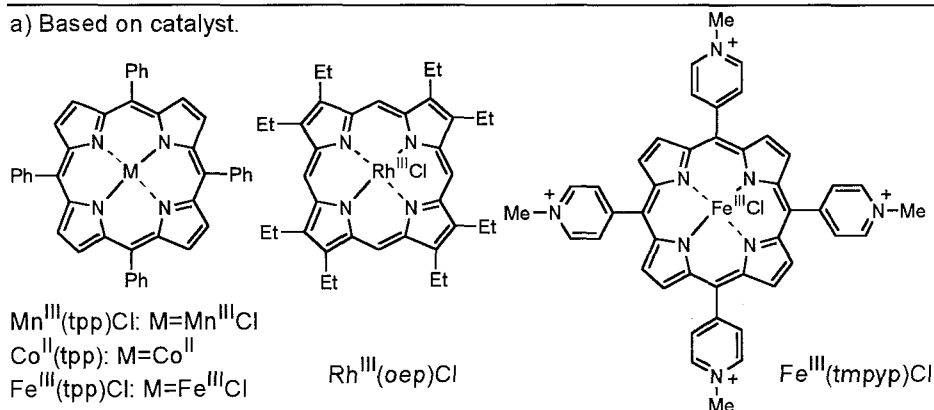
Entry	Mn ^{III} (tpp)Cl	Reductant	Conditions	Products / Yield(%) based on Mn ^{III} (tpp)Cl	
				Epoxide	Ketone
1	0.014 mmol	H ₂ / colloidal Pt	H ₂ - O ₂ (1:1 vol/vol), imidazole (0.37 mmol), PhH, 14 h, in the dark	1130	60
2	0.005 mmol	sodium ascorbate (0.5 mmol)	O ₂ (1 atm), trioctylmethylammonium chloride (0.01 mmol), PhH -tris-HCl buffer (pH 8), 20 °C, 10 h	230	0
3	0.5 mmol/dm ³	electrons (-0.4 V vs NaSCE)	O ₂ (1 atm), benzoic anhydride (0.44 mol/dm ³), 1-methylimidazole (20 mmol/dm ³), Bu ₄ NClO ₄ (0.2 mmol/dm ³) - CH ₂ Cl ₂ , glassy carbon plate electrode, 6 h	110	0
4	1.0 mmol/dm ³	Zn (150 equiv. for Mn ^{III} (tpp)Cl)	O ₂ (1 atm), AcOH (87 mmol/dm ³), 1-methylimidazole (50 mmol/dm ³), CH ₃ CN - CH ₂ Cl ₂ , 20 °C, 0.5 h	57	8

また、オレフィンのヒドロキシ化反応が水素化ホウ素化合物を還元剤として、ロジウム、マンガン、鉄、およびコバルトを中心金属として有するポルフィリン錯体を触媒として実現している（表 3）。これらの反応系は触媒のターンオーバー数は大きい、いずれも過剰の還元剤を必要とする点で問題がある。

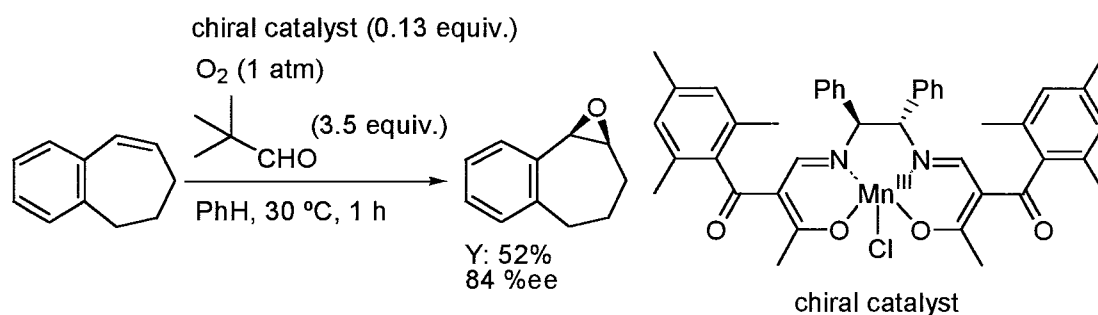
Table 3. Hydroxylation of olefin with borohydride catalyzed by metal porphyrin under O₂

Entry	Substrate	Catalyst	BH ₄ ⁻	Conditions	Products(Yield/%)	Ref.
1		Mn ^{III} (tpp)Cl (0.009 equiv.)	NaBH ₄	PhH - EtOH rt, under Air	 (80)  (20)	16
2		Mn ^{III} (tpp)Cl (0.05 mmol)	Bu ₄ NBH ₄	CH ₂ Cl ₂ rt, 24 h under Air	 (1700) ^a  (700) ^a	17
3		Co ^{II} (tpp) (0.009 equiv.)	NaBH ₄	DME - <i>i</i> -PrOH rt, 48 h under Air	 (87)	18
4		Fe ^{III} (tpp)Cl (0.025 equiv.)	NaBH ₄	PhH - MeOH Me ₄ NOH (1 equiv.) rt, overnight under Air	 (88)	19
5		Rh ^{III} (oep)Cl (0.006 mmol)	NaBH ₄	THF rt, 50 h under Air	 (3538) ^a  (2204) ^a	20
6		Fe ^{III} (tmpyp)Cl (0.005 equiv.)	NaBH ₄	pH 12 NaOH _{aq} . rt, 5 h under O ₂	 (100)	21

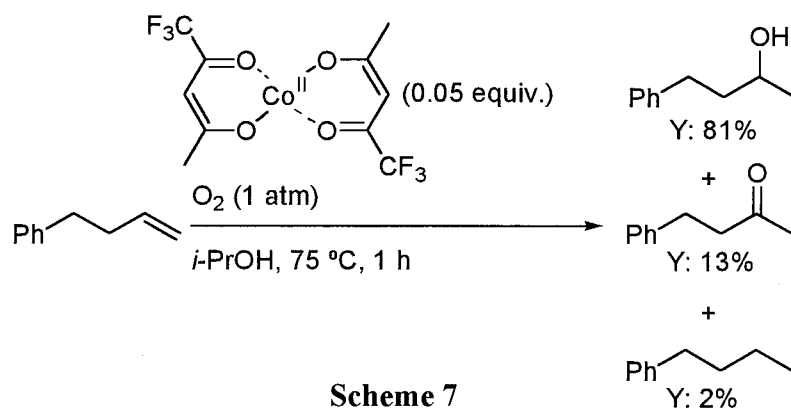
a) Based on catalyst.



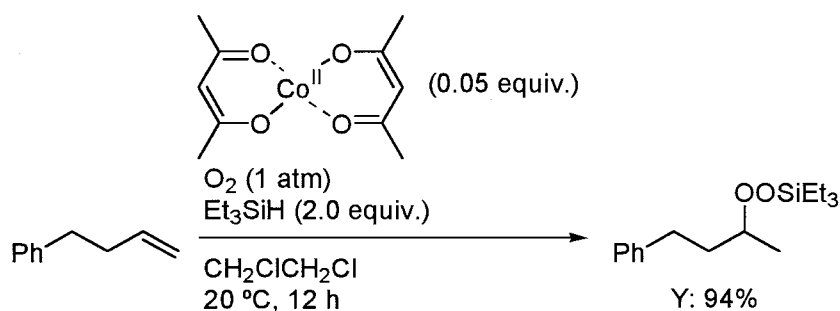
向山らは、1,3-ジケトナト金属錯体を触媒、アルデヒドを還元剤とするオレフィンのエポキシ化反応を数多く報告している²²⁻²⁶⁾。1,3-ジケトナト金属錯体の中心金属としては、オキソバナジウム²²⁾、ニッケル²³⁾、鉄²⁴⁾、コバルト²⁵⁾およびマンガン²⁶⁾等が用いられている。さらに、不斉な置換基を有するマンガン(III)シッフベース錯体を用いるオレフィンの不斉エポキシ化反応も実現している(スキーム 6)²⁷⁾。またアルコールあるいはフェニルシランを還元剤とすると、1,3-ジケトナトコバルト錯体を触媒として、分子状酸素を酸素源とするオレフィンのヒドロキシ化反応が起こる(スキーム 7)²⁸⁾。一方、アルキルシランを還元剤としたシリルペルオキシ化反応(スキーム 8)²⁹⁾も可能であった。



Scheme 6



Scheme 7

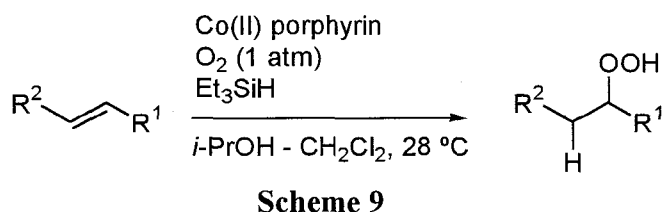


Scheme 8

以上のように、適当な還元剤と遷移金属錯体を組み合わせることによって、分子状酸素を酸素源とするオレフィンのエポキシ化反応やヒドロキシ化反応が報告されてきた。しかし、錯体触媒の調製の容易さ、十分なターンオーバー数、化学量論的な還元剤の使用可能性、生成物収率、生成物の付加価値などを勘案して、有機合成反応として有用に利用可能な反応は未だ少ない。新しい反応系の開発がさらに必要である。

向山らと同時期、著者は、遷移金属錯体、還元剤と分子状酸素の組み合わせによるオレフィンの変換反応のさらなる展開が可能と考え、金属ポルフィリン錯体を触媒とする反応の検索に着手した。

その結果、コバルトポルフィリン錯体を触媒、分子状酸素を酸素源、トリエチルシランを還元剤として組み合わせた反応系で共役オレフィン類をヒドロペルオキシドに直接変換できることを見出した（スキーム 9）。共役オレフィン類に水素と酸素が付加する様式で反応が起こる還元的酸素付加反応であり、不安定なヒドロペルオキシドの数少ない合成法の一つとなる新規な合成手法である。

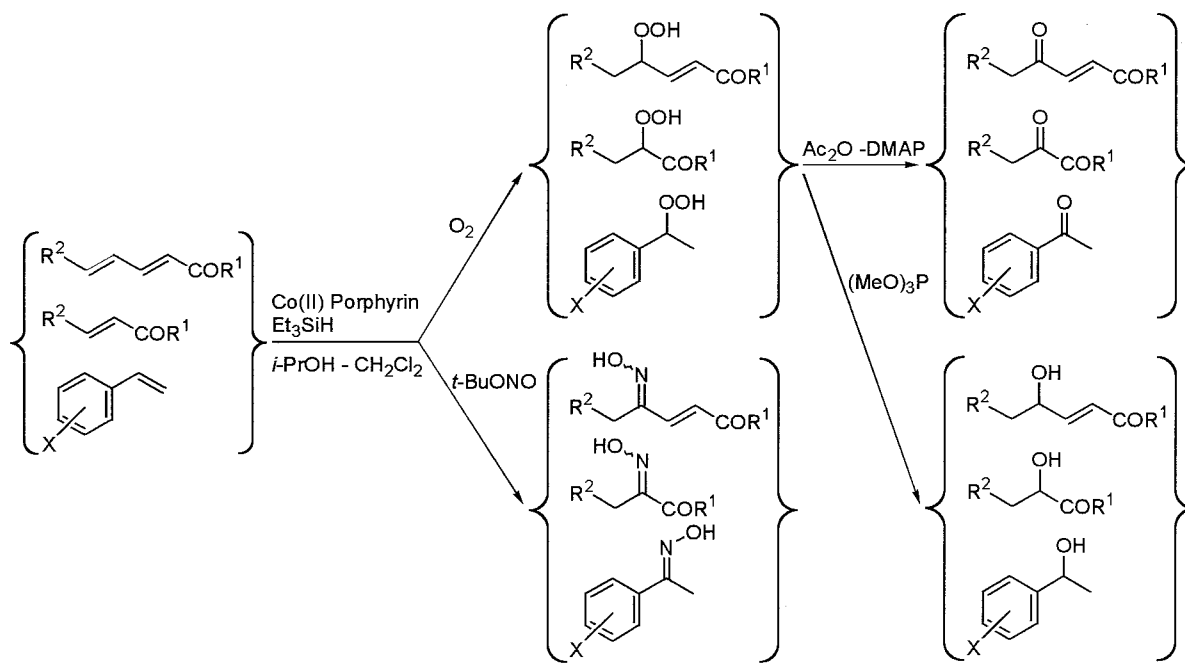


開発した還元的酸素付加反応は、通常合成が困難なヒドロペルオキシドを分子状酸素を酸素源として高収率で合成できる優れた反応である。

従来のヒドロペルオキシドの合成法としては、アルカンの自動酸化³⁰⁾、オレフィンの励起一重項酸素酸化³¹⁾、酸触媒を用いたオレフィンの過酸化水素での酸化³²⁾、塩基性条件下での過酸化水素のアルキル化³³⁾などがある。いずれの反応も、生成するヒドロペルオキシドが不安定なため収率が低い、酸化位置の選択性が低い、適用できる基質が限定される、などといった問題点がある。

一方、開発した還元的酸素付加反応は、温和な条件下（室温、酸素圧 1 気圧）で進行し、コバルトポルフィリン触媒のターンオーバー数は 10^3 以上と高い。 $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和カルボニル化合物では γ 位が位置選択的に、 α,β -不飽和カルボニル化合物、スチレン類では α 位が位置選択的にヒドロペルオキシ化が起こり、また非共役オレフィンとは反応しない基質特異性を有している。このような共役オレフィンのヒドロペルオキシ化反応は、今まで報告例はなく有用な反応系であり、学問的にも興味深く、工業的にも応用可能な方法論であると考えられる。

本論文は、還元的酸素付加反応の特徴と適用範囲や反応機構の解明、ケトンやアルコールのワンポット合成への還元的酸素付加反応の応用、還元的ニトロソ化反応への展開（スキーム 10）、および開発した一連の変換反応の生理活性天然有機化合物合成への応用など、基礎から応用にわたる広い範囲の研究成果についてまとめたものである。



Scheme 10

本論文は、本論 3 章から構成されている。

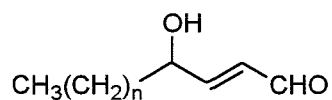
以下に各章の内容について簡単に記す。

第 1 章では、コバルトポルフィリン錯体を触媒とする共役オレフィンの還元的酸素付加反応の反応条件の最適化、基質適用範囲および反応の選択性などを詳細に述べた。本反応が非常に温和な条件下で進行し、かつ高い触媒効率を示すこと、また位置ならびに基質特異的な反応であること、および適当な後続反応と組み合わせることによりケトンやアルコールのワンポット合成が可能なことを明らかにした。さらに反応機構についても述べた。

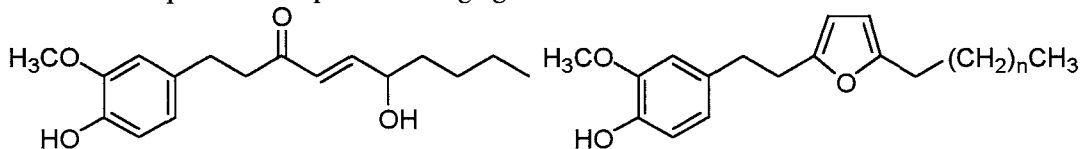
第 2 章では、開発した還元的酸素付加反応を生理活性天然有機化合物の全合成へ応用し、反応の有用性を確認した結果について述べた。生体内脂質過酸化生成物であり生体毒性の高い (*E*)-4-ヒドロキシ-2-アルケナール、ショウガより単離された 4 種類の抗酸化作用を示すフェノール誘導体、コーン胚芽の水抽出物から単離された抗癌性を有するマクロリドの *R* 体と *S* 体の両光学活性体を還元的酸素付加反応をキーステップとして利用して全合成した（図 1）。さらに合成した化合物の構造-生理活性相関評価や生化学的分析への応用について

述べた。

Cytotoxic and genotoxic compounds from lipid peroxidation



Antioxidative phenolic compounds from ginger



Cytotoxic fatty acid derivatives from corn germ

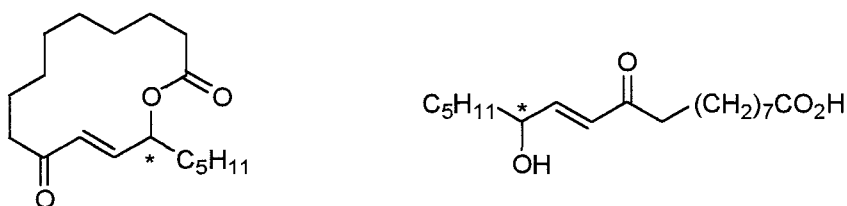


Figure 1. Biologically active natural products.

第 3 章では、還元的酸素付加反応を、分子状酸素に代え亜硝酸エステルを用いることで、還元的ニトロソ化反応へ展開した結果について述べた。反応の選択性や適用範囲を明らかにし、抗癌性ステロイドオキシム（図 2）の合成へ応用した結果をまとめた。

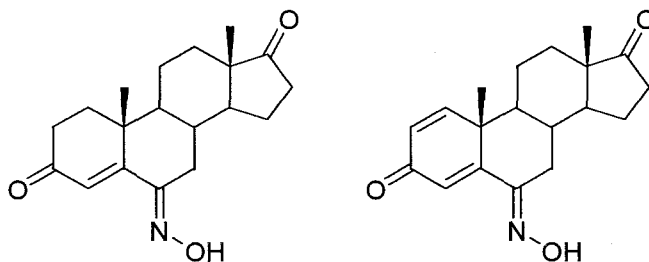


Figure 2. Anti-carcinogenic steroids acting as human placental aromatase inhibitor.

参考文献

- 1) (a) Annon., *Hydrocarbon Process.*, **53**, 99 (1973); (b) J. L. Callahan, R. K. Grasselli, E. C. Milberger, H. A. Strecker, *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.*, **6**, 134 (1970).
- 2) (a) F. C. Philips, *Am. Chem. J.*, **16**, 255 (1984); (b) J. Smidt, W. Hafner, R. Jira, J. Sieber, R. Rüttinger., H. Kojer, *Angew. Chem.*, **71**, 176 (1959); (c) J. Smidt, W. Hafner, R. Jira, R. Sieber, J. Sedlmeier, A. Sabel, *Angew. Chem.*, **74**, 93 (1959).
- 3) (a) C. P. Armstrong, *J. Chem. Soc.*, **1950**, 666; (b) H. Kropf, *Angew. Chem.*, **69**, 313 (1957).
- 4) O. Hayaishi, M. Katagiri, S. Rothberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 5450 (1955).
- 5) H. S. Mason, W. L. Fowlks, E. Peterson, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 2914 (1955).
- 6) J. T. Gloves, T. E. Nemo, R. S. Myers, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 1032 (1979).
- 7) Y. Naruta, F. Tani, N. Ishihara, K. Maruyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 6865 (1991).
- 8) W. Zhang, J. L. Loebach, S. R. Wilson, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 2801 (1990).
- 9) R. Irie, K. Noda, Y. Ito, N. Matsumoto, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.*, **50**, 7345 (1990).
- 10) E. N. Jacobsen, W. Zhang, L. C. Muci, J. R. Ecker, L. Deng., *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 7063 (1991).
- 11) H. Sasaki, R. Irie, T. Hamada, K. Suzuki, and T. Katshuki, *Tetrahedron*, **50**, 11827 (1994).
- 12) I. Tabushi, A. Yazaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 7371 (1981).
- 13) D. Mansuy, M. Fontecave, J. F. Bartoli, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 253.
- 14) S. E. Creager, S. A. Raybuck, R. W. Murray, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 4225 (1986).
- 15) P. Battioni, J. F. Bartoli, P. Leduc, M. Fontecave, D. Mansuy, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 791.
- 16) I. Tabushi, N. Koga, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 6456 (1979).
- 17) M. P. Fauvet, A. Gaudemer, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, 874.
- 18) T. Okamoto, S. Oka, *J. Org. Chem.*, **49**, 1589 (1984).
- 19) T. Santa, T. Mori, M. Hirobe, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 2175 (1985).
- 20) Y. Aoyama, Y. Tanaka, T. Fijisawa, T. Watanabe, H. Toi, H. Ogoshi, *J. Org. Chem.*, **52**, 2555 (1987).
- 21) K. Kano, H. Takagi, M. Takeuchi, S. Hashimoto, Z. Yoshida, *Chem. Lett.*, **1991**, 519.
- 22) T. Takai, T. Yamada, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **1990**, 1657.

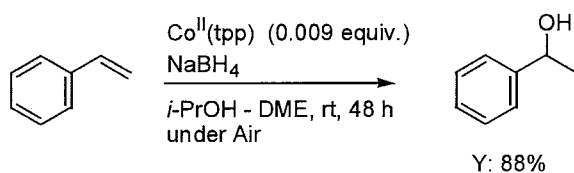
- 23) T. Mukaiyama, T. Takai, T. Yamada, O. Rhode, *Chem. Lett.*, **1990**, 1661.
- 24) T. Takai, E. Hata, T. Yamada, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **64**, 2513 (1991).
- 25) T. Takai, E. Hata, K. Yorozu, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **1992**, 2077.
- 26) T. Yamada, K. Imagawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **1992**, 2109.
- 27) (a) K. Imagawa, T. Nagata, T. Yamada, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **1994**, 527; (b) T. Nagata, K. Imagawa, T. Yamada, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **1994**, 1259; (c) T. Nagata, K. Imagawa, T. Yamada, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **68**, 1455 (1995).
- 28) (a) T. Mukaiyama, S. Isayama, S. Inoki, K. Kato, T. Yamada, T. Takai, *Chem. Lett.*, **1989**, 449; (b) S. Inoki, K. Kato, T. Takai, S. Isayama, T. Yamada, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **1989**, 515; (c) K. Kato, T. Yamada, T. Takai, S. Inoki, S. Isayama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **63**, 179 (1990); (d) S. Inoki, K. Kato, S. Isayama, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **1990**, 1869.
- 29) (a) S. Isayama, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **1989**, 573; (b) S. Isayama, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **1989**, 1071; (c) S. Isayama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **63**, 1305 (1990).
- 30) For a review see: W. Adam, A. J. Bloodworth, *Ann. Rep. Prog. Chem., Sec. B*, **75**, 342 (1978).
- 31) (a) H. A. J. Carless, R. J. Batten, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1987**, 1999; (b) H.-S. Dang, A. G. Davies, C. H. Schiesser, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1990**, 789; (c) B. B. Snider, Z. Shi, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 1790 (1992); (d) P. H. Dussault and K. R. Woller, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 3824 (1997); (e) R. J. Robbins, V. Ramamurthy, *Chem. Commun.*, **1997**, 1071.
- 32) (a) A. G. Davies, R. V. Foster, A. M. White, *J. Chem. Soc.*, **1953**, 1541; (b) A. G. Davies, R. Feld, *J. Chem. Soc.*, **1956**, 4669; (c) W. H. Richardson, J. W. Peters, W. P. Konopka, *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 5531; (d) K. R. Kopecky, J. H. van de Sande, C. Mumford, *Can. J. Chem.*, **46**, 25 (1968).
- 33) (a) H. R. Williams, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 2984 (1954); (b) H. R. Williams, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 2987 (1954); (c) A. A. Frimer, *J. Org. Chem.*, **42**, 3194 (1977); (d) P. Dussault, A. Sahli, *J. Org. Chem.*, **57**, 1009 (1992). (e) T. A. Foglia, L. S. Silbert, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **69**, 151 (1992).

第1章 コバルトポルフィリン錯体を触媒とする共役オレフィンの還元的酸素付加反応

1-1 序論

従来の金属ポルフィリン錯体による酸化反応は、酵素反応の再現に主点が置かれ、有機合成へ実際に応用した報告例は少ない。著者は、金属ポルフィリン錯体を触媒とする実用的酸化反応系の実現を試みた。

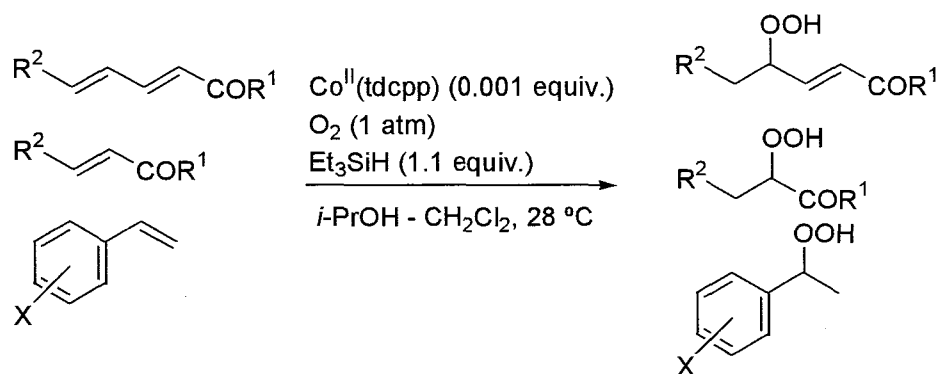
1979年の田伏らの報告に端を発し、金属ポルフィリン錯体を触媒、分子状酸素を酸素源、水素化ホウ素化合物を還元剤とするオレフィンのヒドロキシ化反応が数例報告されている¹⁻⁶⁾。例えば、岡本らは、5, 10, 15, 20-テトラフェニルポルフィナトコバルト(II)錯体 $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{tpp})]$ を触媒とするスチレン類の酸素酸化反応系を確立している (スキーム 1-1)³⁾。



Scheme 1-1

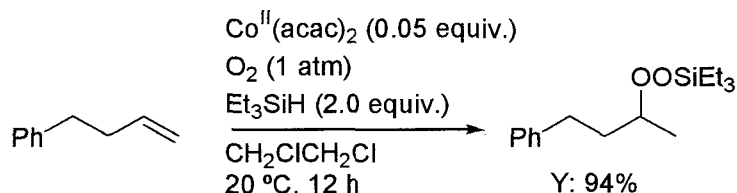
いずれの反応も生成物の選択性が高く、触媒のターンオーバー数も大きな反応系であったが、過剰の水素化ホウ素化合物を還元剤として用いているため、主生成物は、中間体として生成すると考えられるヒドロペルオキシドやケトンがさらに還元されたアルコール体であった。

著者は、水素化ホウ素化合物に代わる還元剤を用い、金属ポルフィリン錯体を触媒とする分子状酸素を酸素源とする反応を種々検討した。反応系の検索の結果、触媒として 5, 10, 15, 20-テトラキス(2, 6-ジクロロフェニル)ポルフィナトコバルト(II)錯体 $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{tdcpp})]$ 、還元剤としてトリエチルシランを用いる反応系でオレフィン類を分子状酸素で直接ヒドロペルオキシドに変換できる還元的酸素付加反応を見出した。還元的酸素付加反応は、温和な条件下で迅速に進行し、触媒のターンオーバー数も高い優れた反応であった。また、位置ならびに基質特異的な反応であり、 $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -不飽和カルボニル化合物では γ 位のみが、 α, β -不飽和カルボニル化合物およびスチレン類では α 位のみが位置選択的にヒドロペルオキシ化され、また非共役オレフィンとは反応しない基質特異性を有していた (スキーム 1-2)。



Scheme 1-2

スキーム 1-2 の反応について種々検討を加えて反応の最適化を図っている間に、類似した反応として向山らが、ビス（アセチルアセトナト）コバルト(II)錯体[Co^{II}(acac)₂]を触媒、トリエチルシランを還元剤として組み合わせ、分子状酸素を酸素源としてオレフィンからトリエチルシリルペルオキシドを合成できる反応系を報告していることがわかった（スキーム 1-3）⁷⁾。

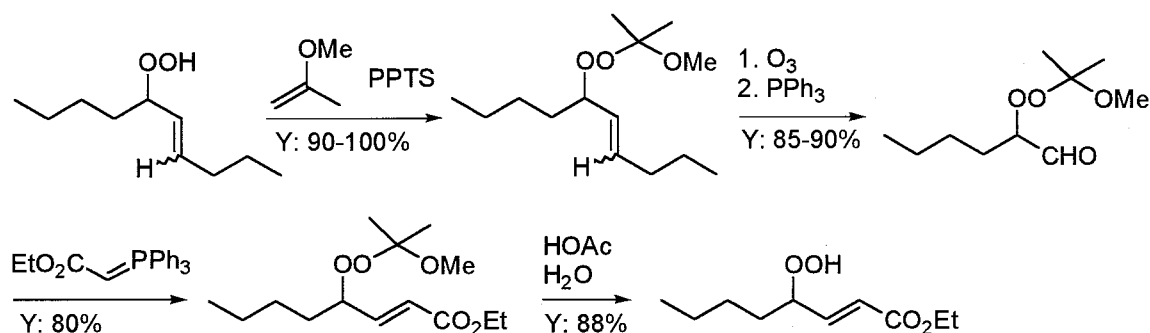


Scheme 1-3

しかしながら、著者の反応系は、ヒドロペルオキシドを直接生成し、非共役オレフィンでは反応が進行せず、共役オレフィンでのみ選択的に反応が進むなどの点で、向山らの反応系とは著しく異なる特徴があった。特に、 $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和カルボニル化合物の γ -ヒドロペルオキシ- α,β -不飽和カルボニル化合物への一段階かつ高選択的変換は、開発した還元的酸素付加反応において初めて達成できたもので、他に類を見ない反応である。

この γ -ヒドロペルオキシ- α,β -不飽和カルボニル化合物への新変換方法はヒドロペルオキシド合成の方法論としても画期的である。過去 Dussault らが、5-デセンの励起一重項酸素酸化と引き続くオゾン酸化によるペルオキシアルデヒドの合成とその Wittig 型反応による γ -ヒドロペルオキシ- α,β -不飽和エステルの合成方法を報告している（スキーム 1-4）⁸⁾。多段階とはなるものの、Dussault らの方法は、従来のヒドロペルオキシド合成法とその保護方法を効率的に組み

合わせた優れた方法論であると言える。しかしながら、著者が今回開発した $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和カルボニル化合物の還元的酸素付加反応を用いると、 $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和カルボニル化合物から、一段階で Dussault らが報告した不飽和ヒドロペルオキシドを合成できるようになる。さらに、基質の変更により多様な不飽和ヒドロペルオキシドが合成可能であることから、応用性の高い優れたヒドロペルオキシドの新合成法と言える。

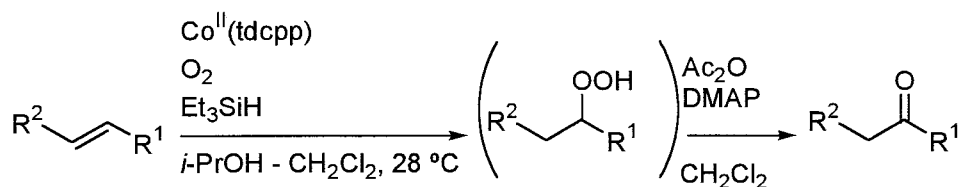


Scheme 1-4

本章では、この新たに開発した還元的酸素付加反応とその特徴などについて詳細に述べる。

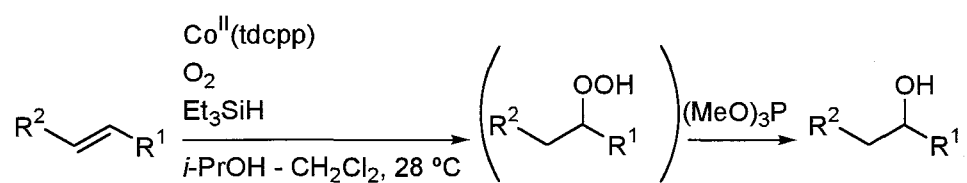
はじめに、還元的酸素付加反応の反応条件を検討し、基質の適用範囲と限界、反応の特異性について明らかにした結果を述べる (1-2-1 節)。

次いで、還元的酸素付加反応後、反応混合物をひき続いてアセチル化条件下でヒドロペルオキシドの分解を行うワンポット法により達成できた共役オレフィンのオキシ化反応 (スキーム 1-5) について述べる (1-2-2 節)。



Scheme 1-5

さらに、還元的酸素付加反応後、反応溶液に亜リン酸トリメチルを添加するワンポット法により達成できた共役オレフィンのヒドロキシ化反応 (スキーム 1-6) について述べる (1-2-3 節)。



Scheme 1-6

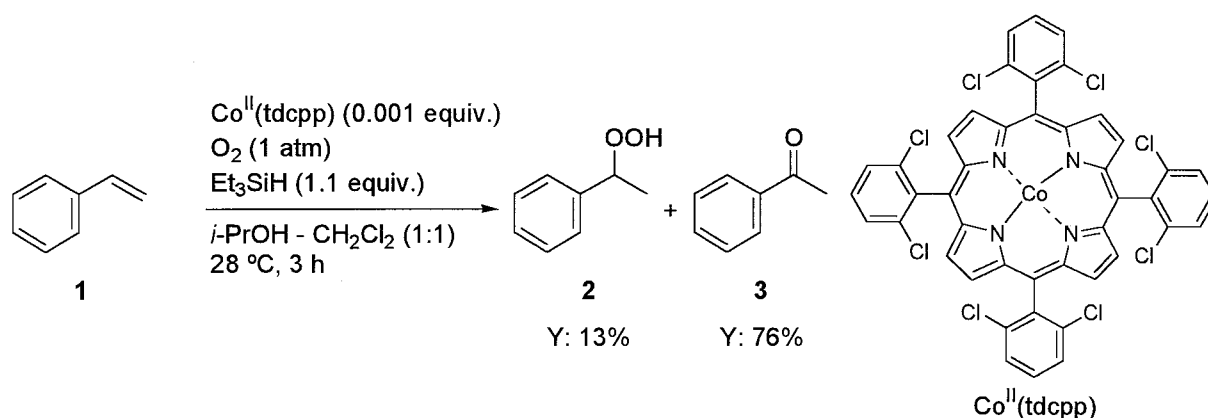
最後に、還元的酸素付加反応の反応機構の解明を目的に行った実験について述べ、反応機構を議論する（1-2-4 節）。

1-2 結果と考察

1-2-1 還元的酸素付加反応による共役オレフィンのヒドロペルオキシ化

反応溶媒の影響

還元剤存在下での金属ポルフィリン錯体を触媒とする分子状酸素でのオレフィン類の酸素酸化を種々検討した。スチレン **1** に対し、触媒として 0.001 当量の 5, 10, 15, 20-テトラキス(2, 6-ジクロロフェニル)ポルフィナトコバルト(II) 錯体[Co^{II}(tdcpp)], 還元剤として 1.1 当量のトリエチルシランを用い、2-プロパノール-ジクロロメタン(1:1)混合溶媒中、酸素雰囲気下 28 °C で 3 時間反応させると、1-フェニルエチルヒドロペルオキシド **2** を 13%とアセトフェノン **3** を 76%の収率で得ることができた (スキーム 1-7)。



Scheme 1-7

アルコール類を添加すると反応が迅速に進行することがわかったので、1 級～3 級のアルコールを添加し、原料である **1** の消失をガスクロマトグラフィー (GC) で追跡した (図 1-1)。ジクロロメタンだけでは反応はほとんど進行しない。しかし、アルコールを添加すると反応が迅速に進行し、特に 2-プロパノール-ジクロロメタン混合溶媒を使用すると原料が 30 分以内で消費されることがわかった。また、*t*-ブタノールでも反応が進行することから、 α 水素が水素原子またはヒドリドイオンとして働くようなアルコールを還元剤とする反応ではないことも明らかになった。

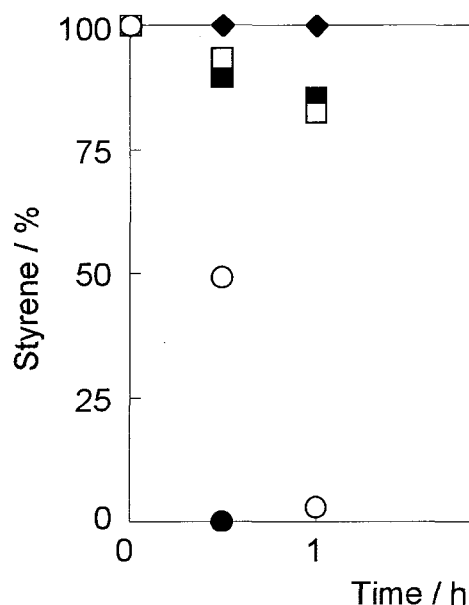


Figure 1-1. Time course of the reaction of styrene (0.5 mmol) with 1 atm of oxygen and Et_3SiH (1.1 equiv.) catalyzed by $\text{Co}^{\text{II}}(\text{tdcpp})$ (0.0025 equiv.) at 28 °C in alcohol - CH_2Cl_2 (5 cm^3 , 1:1):
 ◆ none; ■ MeOH; □ EtOH; ● *i*-PrOH; ○ *t*-BuOH.

反応溶媒の効果を明らかにするために、種々の溶媒を用いて反応を行い生成物の単離収率を求めた (表 1-1)。ジクロロメタン、テトラヒドロフラン (THF) を溶媒として用いた場合は、反応時間 24 時間でも原料が残存し、生成物の収率は 20% 弱であった (エントリー 1, 2)。これに対し、アルコールを添加すると数時間以内に基質が全て消費され 90% 近い収率で生成物を得ることができた。この場合、使用したアルコールにより主生成物が異なった。図 1-1 に示すように、メタノールを混合した溶媒では反応の進行が遅いが、ヒドロペルオキシ体 **2** が主に生成していた (エントリー 3)。一方、反応が迅速に進行する 2-プロパノール混合溶媒中ではケトン体 **3** が主に生成する結果となった (エントリー 4)。以上のことから推定すると、本還元的酸素付加反応では、まずヒドロペルオキシドが生成し、次いでこのヒドロペルオキシドがコバルトポルフィリン錯体によるレッドクス分解反応によりケトン体となると考えられる (式 1-1)。

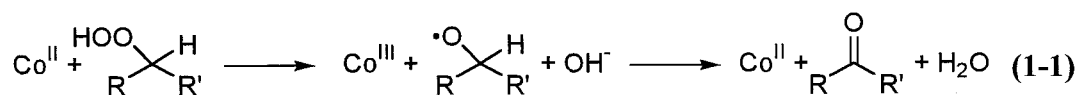
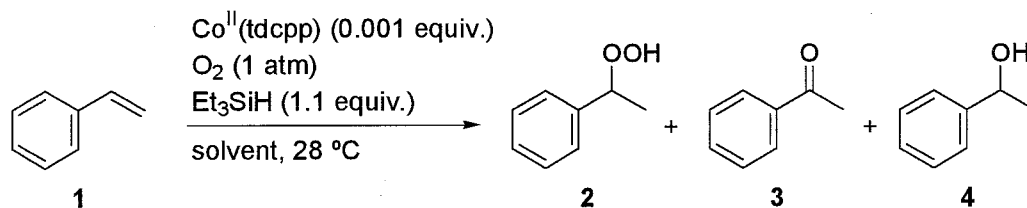


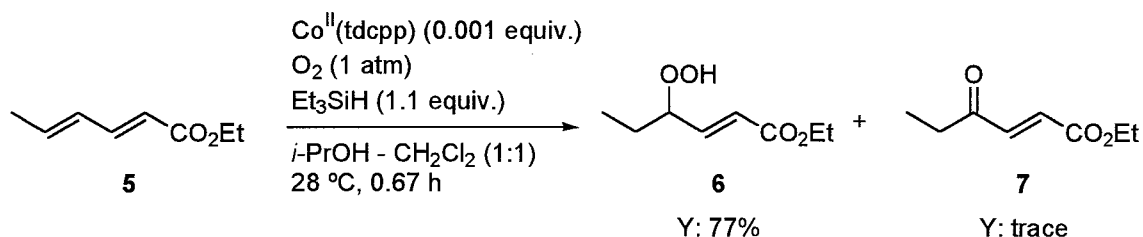
Table 1-1. Effect of solvent on the reductive oxygenation of styrene



Entry	Solvent	Time / h	Yield / % ^{a)}		
			2	3	4
1	CH ₂ Cl ₂	24	0	8	10
2	THF	24	0	7	9
3	MeOH - CH ₂ Cl ₂ (1:1)	4	63	27	0
4	<i>i</i> -PrOH - CH ₂ Cl ₂ (1:1)	3	13	76	0

a) Isolated yield.

同条件で、還元的酸素付加反応をソルビン酸エチル **5** に適用してみた。 γ 位位置選択的にヒドロペルオキシ化された(2*E*)-4-ヒドロペルオキシ-2-ヘキセン酸エチル **6** を収率 77%, また (2*E*)-4-オキシノ-2-ヘキセン酸エチル **7** を微量得ることができた。 γ 位以外の位置に酸素分子が導入された生成物は確認できなかった(スキーム 1-8)。 $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和カルボニル化合物への γ 位選択的酸素官能基の導入が可能な反応は、従来報告例のない新規な様式の反応である。



Scheme 1-8

以上のように、開発した還元的酸素付加反応は、ヒドロペルオキシドが直接合成可能で、しかも高い位置選択性を有していることがわかった。新しい有機合成反応として十分価値が高いと考えられた。そこで更に詳しく反応条件の最適化を行うことにした。

触媒の効果

ソルビン酸エチル **5** を基質として用い、触媒の効果調べる実験を行った。酸素雰囲気下 28 °C で 2-プロパノール-ジクロロメタン(1:1)混合溶媒中、1.1 当量のトリエチルシラン、0.0001 当量の金属錯体存在下で反応を行った。使用した金属錯体を図 1-2 に示す。反応溶液を経時的に採取し、亜リン酸トリメチルを加え、反応生成物をアルコール体 **8** に変換後、GC で分析を行った。基質消費量、アルコール体 **8** の生成量を GC により追跡した結果を図 1-3 に示す。亜リン酸トリメチルは、ヒドロペルオキシ体をアルコール体へ変換すると共に、コバルトポルフィリン錯体に配位して、触媒を失活させ反応を停止する目的で使用了。

$\text{Co}^{\text{II}}(\text{tpfpp})$ を除くコバルトポルフィリン錯体はいずれも触媒活性を示した。その中でも $\text{Co}^{\text{II}}(\text{tdcpp})$ は、基質に対して 0.0001 当量の使用で 60 分以内に反応が終結し、最も優れた触媒能を有することがわかった。一方、 $\text{Co}^{\text{II}}(\text{acac})_2$ や *N,N'*-ジサリチリデンエチレンジアミナトコバルト(II) [$\text{Co}^{\text{II}}(\text{salen})$]は、還元的酸素付加反応においては触媒活性を全く示さなかった。また $\text{Fe}^{\text{III}}(\text{tdcpp})\text{Cl}$, $\text{Mn}^{\text{III}}(\text{tdcpp})\text{Cl}$, $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{tdcpp})$ のようなコバルト以外の金属ポルフィリン錯体も全く触媒活性を示さなかった。以上の結果より、還元的酸素付加反応は、コバルトポルフィリン錯体を使用するときのみ進行する反応であることがわかった。

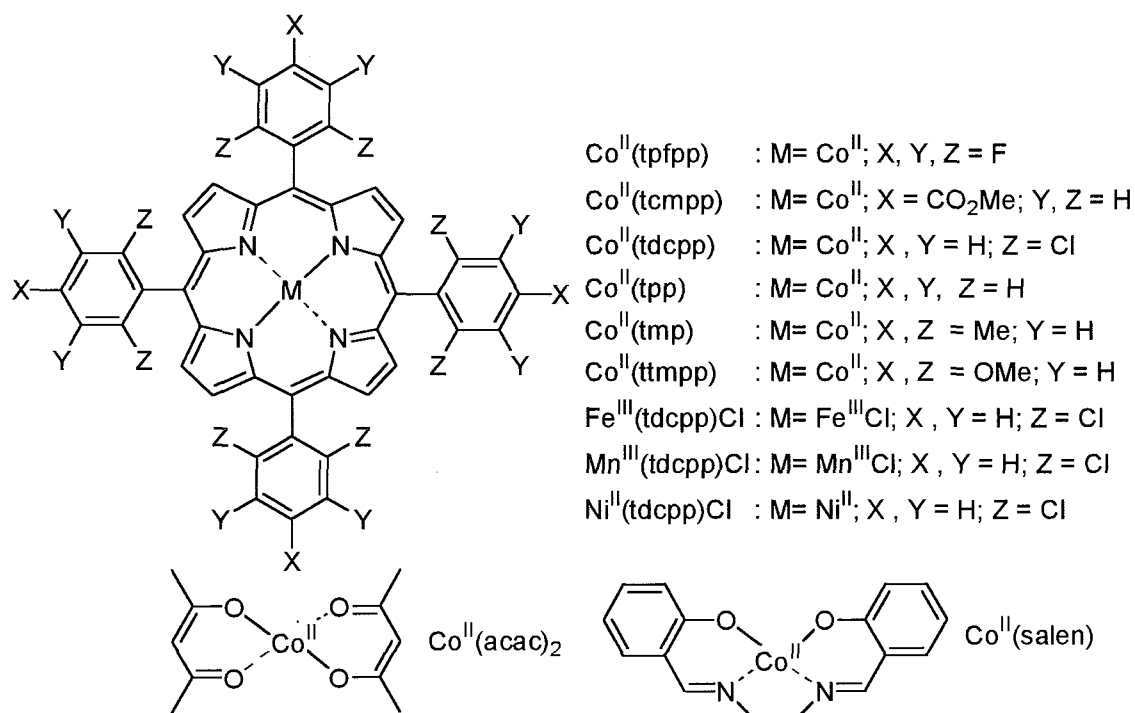


Figure 1-2. Metal complexes used on the reductive oxygenation.

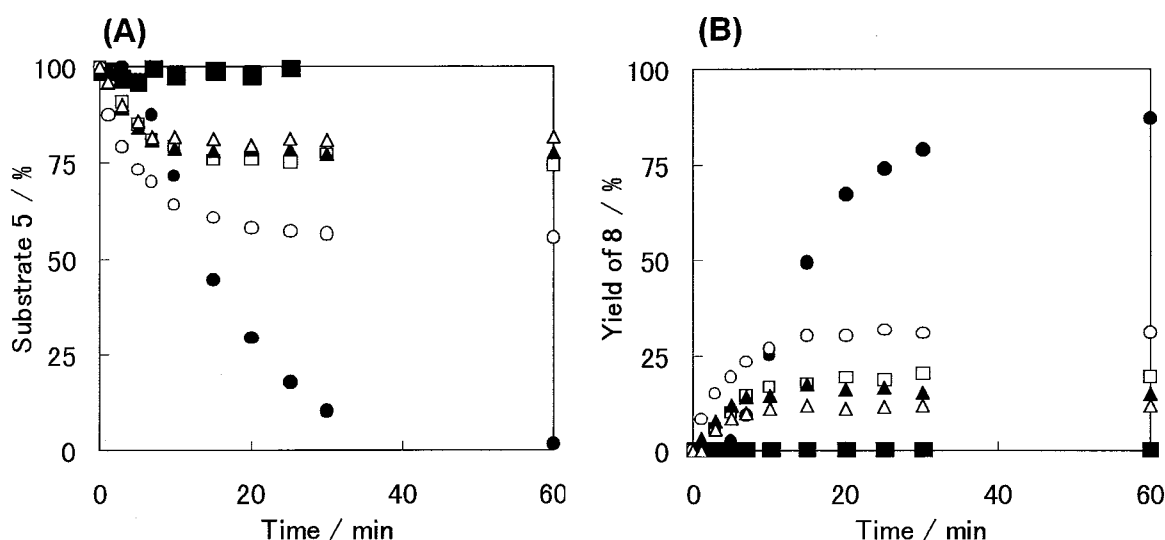


Figure 1-3. Time course of the reaction of ethyl sorbate **5** (1 mmol) with 1 atm of oxygen and Et₃SiH (1.1 mmol) catalyzed by cobalt(II) porphyrins (0.0001 mmol) at 28 °C in *i*-PrOH - CH₂Cl₂ (5 cm³, 1:1): **(A)** consumption of **5**, **(B)** production of **8**. ■ [Co^{II}(tpfpp)]; □ [Co^{II}(tcmpp)]; ● [Co^{II}(tdcpp)]; ○ [Co^{II}(tpp)]; ▲ [Co^{II}(tmpp)]; △ [Co^{II}(ttmpp)].

コバルトポルフィリン錯体の Co^{II}と Co^{III}間の酸化還元電位 (vs Ag/AgCl) を、DMF 中 0.1 mol/dm³ の過塩素酸テトラエチルアンモニウムの存在下で測定を行った (表 1-2)。触媒活性を有するコバルトポルフィリン錯体の酸化還元電位は 0.27 V から 0.38 V であり、触媒活性のない Co^{II}(tpfpp)の酸化還元電位は 0.48 V と高い結果となった。すなわち、Co^{II}(tpfpp)では、Co^{II}と Co^{III}間の酸化還元電位が高すぎるために Co^{II}と Co^{III}間のレドックス変化が起こらず、結果として反応が進行しなくなったと示唆される。一方、図 1-3 に示すように、酸化還元電位が低いほど触媒活性が低下したが、この原因としては、生成した活性酸素種によるポルフィリン環の分解が生起し、触媒活性が失活してしまうためと推察した。すなわち、0.27V から 0.38V 程度の酸化還元電位を有し、かつポルフィリン環が分解し難い構造を持つ触媒として、Co^{II}(tdcpp)が最も良い触媒であると判断した。

Table 1-2. Reversible half-wave potentials of cobalt(II) porphyrins^{a)}

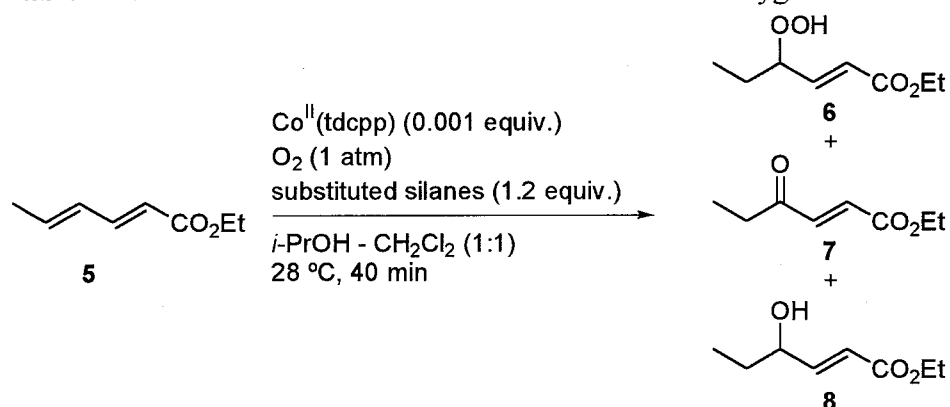
Entry	Cobalt Porphyrin	$E_{1/2}$ / V vs. Ag/AgCl
		Co ^{II} /Co ^{III}
1	Co ^{II} (tpfpp)	0.475
2	Co ^{II} (tcmpp)	0.380
3	Co ^{II} (tdcpp)	0.355
4	Co ^{II} (tpp)	0.325
5	Co ^{II} (tmpp)	0.295
6	Co ^{II} (ttmpp)	0.265

a) Conditions: cobalt^{II} porphyrin 1 mmol/dm³, electrode Pt–Pt, 0.1 mol/dm³ Et₄NClO₄ – DMF under Ar.

還元剤の効果

ソルビン酸エチル **5** を基質として各種のシランを用い還元剤の効果を検討した。1.1 当量のシラン誘導体を用い、酸素雰囲気下 28 °C で 2-プロパノール–ジクロロメタン (1:1) 混合溶媒中、0.001 当量の Co^{II}(tdcpp) を触媒として 40 分間反応を行った (表 1-3)。トリエチルシラン、エトキシジメチルシラン、メチルフェニルシランとヘキシルシランでは、反応は迅速に進行し、少量のケトン体 **7** を伴ってヒドロペルオキシ体 **6** が主に生成した (エントリー 1~4)。フェニルシランでは、還元力が強すぎたためか、**6** がさらに還元されたアルコール体 **8** が 35% の収率で生成した (エントリー 5)。一方、トリエトキシシランとトリフェニルシランでは全く反応が進行せず、還元力が弱すぎるのが原因と考えられる (エントリー 6, 7)。トリエチルシランが、目的とするヒドロペルオキシ体 **6** を得るために最も効果的とわかった。

Table 1-3. Effect of substituted silanes on the reductive oxygenation of **5**



Entry	Substituted Silane	Isolated Yield / %		
		6	7	8
1	Et ₃ SiH	77	Trace	0
2	Me ₂ (EtO)SiH	56	22	0
3	MePhSiH ₂	69	7	0
4	C ₆ H ₁₃ SiH ₃	65	20	0
5	PhSiH ₃	14	22	35
6	(EtO) ₃ SiH	No reaction		
7	Ph ₃ SiH	No reaction		

以上の反応条件を検討した結果から、触媒として Co^{II}(tdcpp)、還元剤として トリエチルシランを用い 2-プロパノール-ジクロロメタン(1:1)混合溶媒中酸素雰囲気下 28 °C で共役オレフィンを反応させる条件が最適であると判断した。以下全てこの条件下で検討した。

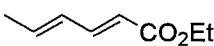
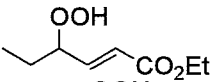
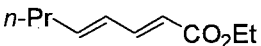
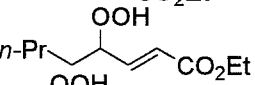
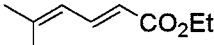
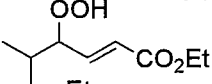
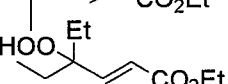
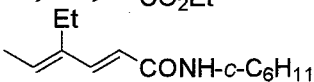
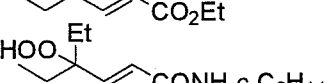
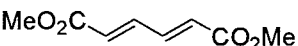
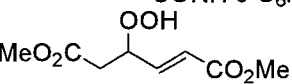
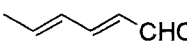
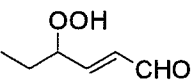
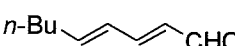
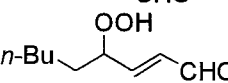
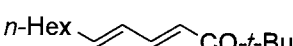
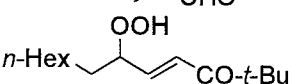
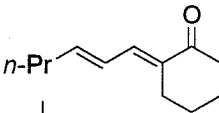
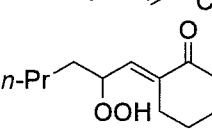
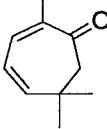
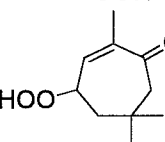
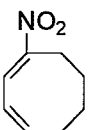
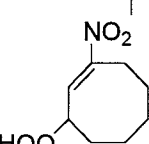
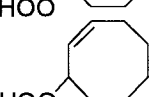
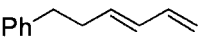
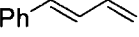
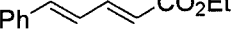
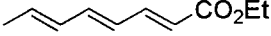
$\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和カルボニル化合物のヒドロペルオキシ化

0.001 当量の Co^{II} (tdcpp)を触媒とした還元的酸素付加反応を共役ジエン類に適用した結果を表 1-4 にまとめる。 $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和カルボン酸エステルや $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和アミドの反応は円滑に進行し、 γ 位位置選択的にヒドロペルオキシ化された化合物のみを良好な収率で与えた (エントリー 1~5)。 $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和アルデヒドや $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和ケトン⁹⁾の反応は多少反応性は劣るが γ 位位置選択的にヒドロペルオキシ化された化合物のみを与えた (エントリー 7~11)。二つのエステル基で挟まれたジエンの反応は遅かったが、0.005 当量の触媒を用いることにより収率 65%でヒドロペルオキシドを得ることができた (エントリー 6)。カルボニル化合物と同様に、1-ニトロ-1,3-シクロオクタジエンの反応で 3-ヒドロペルオキシ-1-ニトロシクロオクテンを収率 50%で得ることもできた (エントリー 12)。本反応は、還元や酸化反応に不安定なアルデヒド、ケトン、ニトロ基のような官能基を持つ基質に対しても問題なくヒドロペルオキシ化を行うことができる温和な反応であることがわかった。一方、エントリー 14~16 に示すジエン、エントリー 17 に示すトリエンは、ヒドロペルオキシ化反応は進行するものの位置選択性は失われ、生成物は酸化位置異性体の混合物となり、分離が不可能であった。

以上の結果より、ジエンが電子吸引基と共役していることが位置選択的ヒドロペルオキシ化を実現するため重要であることがわかった。

エントリー 7 および 8 に示すように、市販の (2*E*,4*E*)-アルカジエナールから、直接 (*E*)-4-ヒドロペルオキシ-2-ヘキセナールや(*E*)-4-ヒドロペルオキシ-2-ノネナールのような(*E*)-4-ヒドロペルオキシ-2-アルケナールを合成可能となった。これら化合物は、生体系における脂質の過酸化生成物であり非常に毒性が強く医薬学分野で注目されている化合物である⁹⁾。これらの化合物の 1 段階合成が、本法において初めて達成できた。

Table 1-4. The hydroperoxygation of conjugated dienes^{a)}

Entry	Substrate	Time / h	Product	Yield / % ^{b)}
1		0.67		77
2		1		68
3		1		70
4		2		74
5		2		90
6 ^{c)}		3		65
7		1.5		49
8		1.5		54
9		1		55
10		1		61
11		0.5		67
12		1		50
13		1		92
14		2	Unseparable mixture	
15		5	Unseparable mixture	
16		5	Unseparable mixture	
17		4	Unseparable mixture	

a) Conditions: substrate (1 mmol), [Co^{II}(tdcpp)] (0.001 equiv.), O₂ (1 atm), Et₃SiH (1.1 equiv.), *i*-PrOH - CH₂Cl₂ (5 cm³, 1:1) at 28 °C.

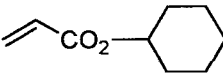
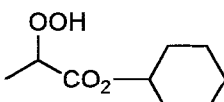
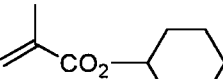
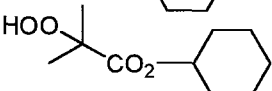
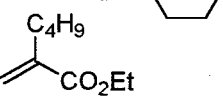
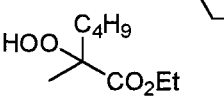
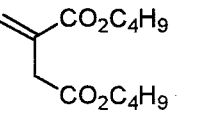
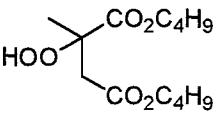
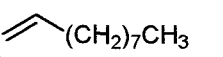
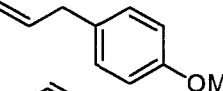
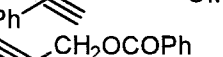
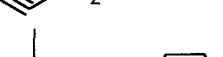
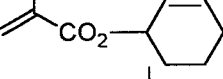
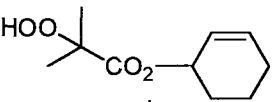
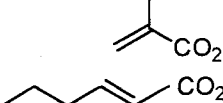
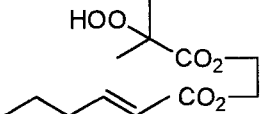
b) Isolated yield.

c) 0.005 equiv. of Co^{II}(tdcpp) was used.

α,β -不飽和カルボニル化合物のヒドロペルオキシ化

還元的酸素付加反応を α,β -不飽和カルボニル化合物に適用した結果を表 1-5 にまとめる。アクリル酸エステルおよび α -アルキルアクリル酸エステルではいずれも短時間で反応が進行し、 α 位のみが位置選択的にヒドロペルオキシ化された化合物を良好な収率で与えた (エントリー 1~4)。一方、1-デセンやアリルベンゼンなどの非共役オレフィン、フェニルアセチレンや安息香酸プロパギルなどのアセチレンは、全く反応しなかった (エントリー 5~8)。分子内に非共役オレフィンが存在してもメタクリル基だけがヒドロペルオキシ化された化合物を 89%と良い収率で得ることができた (エントリー 9)。また、 β -アルキル- α,β -不飽和エステル化合物の反応性は低く、分子内に β -アルケノイル基が存在してもメタクリル基部分だけがヒドロペルオキシ化できた (エントリー 10)。

Table 1-5. The hydroperoxygation of α,β -unsaturated carbonyl compounds^{a)}

Entry	Substrate	Time / h	Product	Yield / % ^{b)}
1		4		72
2		2		80
3		0.5		78
4		1		81
5		2		No reaction
6		2		No reaction
7		2		No reaction
8		2		No reaction
9		2		89
10		1.5		86

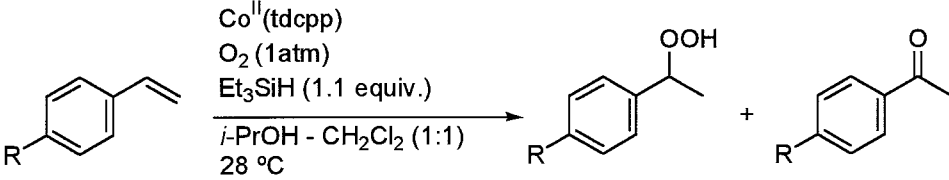
a) Conditions: substrate (1 mmol), $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{tdcpp})]$ (0.001 equiv.), O_2 (1 atm), Et_3SiH (1.1 equiv.), $i\text{-PrOH} - \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5 cm³, 1:1) at 28 °C.

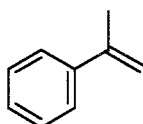
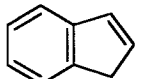
b) Isolated yield.

スチレン誘導体のヒドロペルオキシ化

スチレン **1** の反応は、0.001 当量の $\text{Co}^{\text{II}}(\text{tdcpp})$ を使用する条件ではケトン体 **3** が主に生成した (表 1-6: エントリー 1)。はじめに生成したヒドロペルオキシ体 **2** が $\text{Co}^{\text{II}}(\text{tdcpp})$ によるレドックス分解を容易に受けることが原因と考えられる。反応は、十分に速く進行しているので、触媒量を少なくして、レドックス分解を防ぐ試みを行った。同じ反応を触媒量 0.0001 当量と 1/10 に減らし、かつ原料である **1** が完全に消失してすぐ反応を終了 (1 時間) すると、ヒドロペルオキシ体 **2** の収率は 80% となり、ケトン体 **3** の生成はほとんどなくなった (エントリー 2)。触媒を減少させた条件で他のスチレン誘導体にも反応を試みた (エントリー 3~7)。いずれの場合においても反応は迅速に進行し、少量のケトン体は生成するものの、良好な収率で目的とするヒドロペルオキシ体を主生成物として得られるようになった。

Table 1-6. The hydroperoxygation of styrene derivatives



Entry	Substrate	Co ^{II} (tdcpp) equiv.	Time / h	Yield / % ^{a)}	
				Hydroperoxide	Ketone
1	R = H	0.001	3	13	76
2	R = H	0.0001	1	80	trace
3	R = OMe	0.0001	1	72	22
4	R = Me	0.0001	0.5	87	trace
5	R = Cl	0.0001	2	78	19
6		0.0001	1	72	-
7		0.0001	1.5	60	trace

a) Isolated yield.

還元的酸素付加反応の反応性と位置選択性

様々なオレフィンに還元的酸素付加反応を適用した結果を述べてきたが、還元的酸素付加反応での基質の反応性と位置選択性を図 1-4 にまとめた。

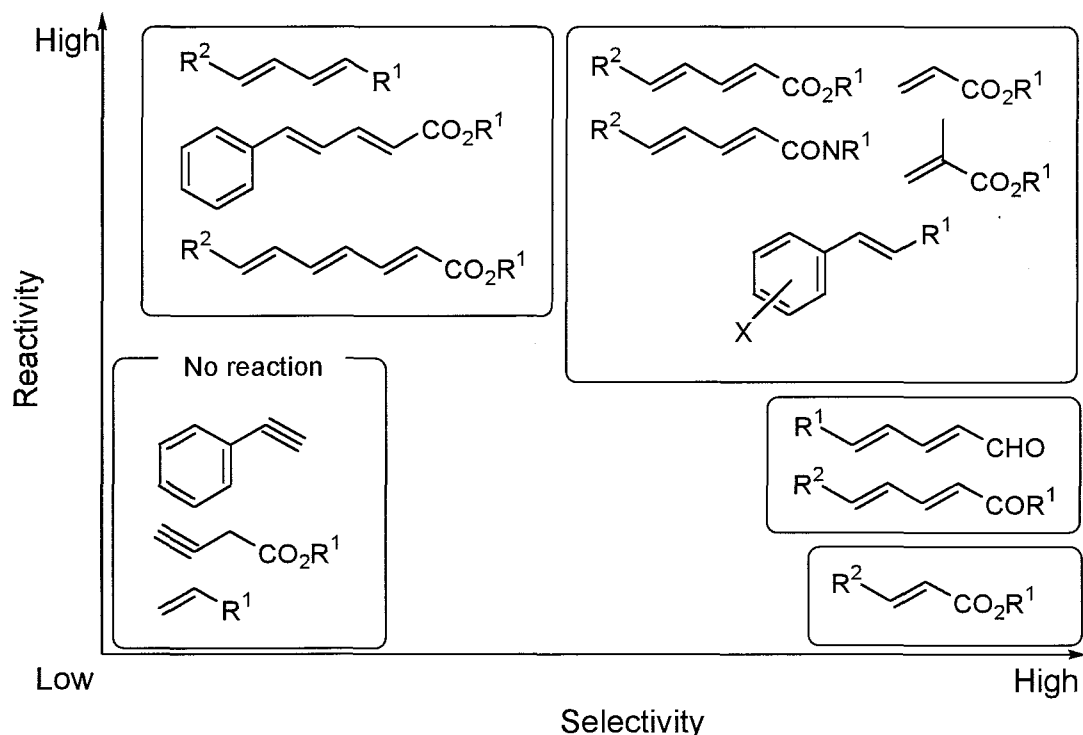


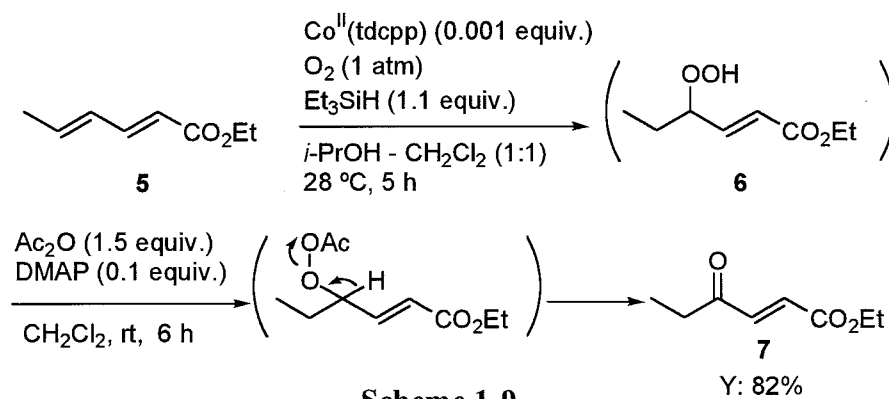
Figure 1-4. Selectivity and reactivity of substrate on the reductive oxygenation.

- $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -不飽和カルボン酸誘導体は高い反応性を示し、かつ γ 位位置選択的にヒドロペルオキシ化される。
- アクリル酸エステル、 α -アルキルアクリル酸エステル、スチレン類も、高い反応性を示す化合物であり、 α 位位置選択的にヒドロペルオキシ化される。
- 電子吸引基と共役するトリエンや電子吸引性の置換基を持たない共役ジエンなども反応性は高いが、酸素化の位置選択性は低下するため、生成物は、酸化位置異性体の混合物になる。
- $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -不飽和アルデヒドや $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -不飽和ケトン は反応性は多少劣るが、 γ 位位置選択的にヒドロペルオキシ化される。
- β -アルキル- α, β -不飽和カルボニル化合物は反応性が低い。
- アルキンや非共役オレフィンは全く反応性がない。

還元的酸素付加反応は、以上のような反応性と位置選択性を有する反応であることがわかった。

1-2-2 還元的酸素付加反応を経由する共役オレフィンのワンポットオキシソ化反応

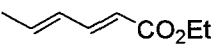
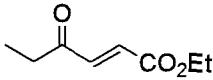
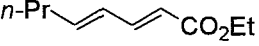
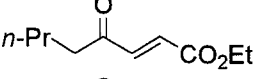
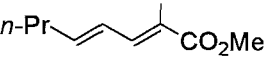
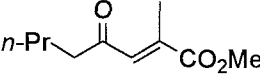
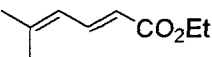
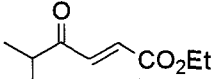
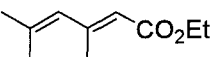
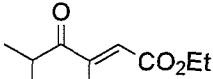
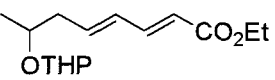
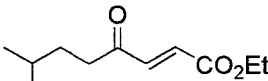
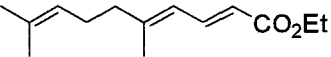
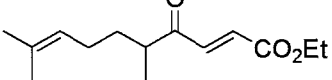
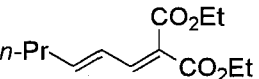
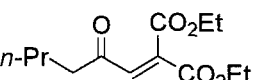
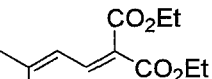
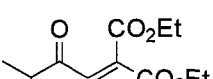
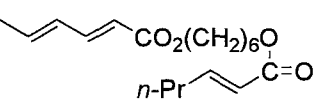
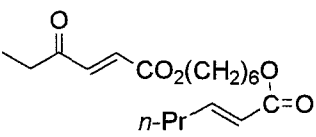
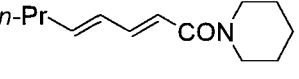
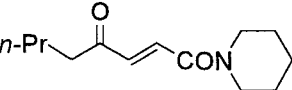
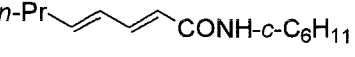
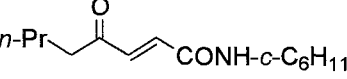
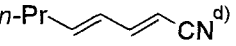
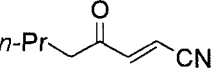
還元的酸素付加反応により共役オレフィンから高収率でヒドロペルオキシドを生成する条件が確立できた。既に述べたように、スチレン誘導体の反応では、レドックス分解を伴いヒドロペルオキシ体ではなくケトン体が主に生成する場合があった。レドックス分解は、副生成物も多いことがあるので、生成したヒドロペルオキシ体を適当なワンポット処理でケトン体へ変換する方法を検討した。還元的酸素付加反応後、反応溶液を濃縮し、次いで、ジクロロメタン溶媒中で 4-(*N,N*-ジメチルアミノ)ピリジン (DMAP) と無水酢酸でアセチル化する条件でヒドロペルオキシ体の強制分解を行った (スキーム 1-9)。ソルビン酸エチル **5** を基質として反応を行った結果、目的通り、高収率で γ 位がオキシソ化されたケトン体 **7** を得ることができた。



$\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和カルボニル化合物のオキシソ化

まず種々の $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和カルボン酸誘導体に還元的酸素付加反応後アセチル化処理するオキシソ化反応を適用した (表 1-7)。 $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和カルボニル基上の α 位、 β 位、 δ 位にアルキル置換基を有する化合物 (エントリー 1~5)、 α 位に二つのエステルを有する化合物は (エントリー 8, 9)、いずれも短時間で反応が進行し、高い収率で γ -オキシソ体を得ることができた。分子内にテトラヒドロピラニル (THP) のような不安定な官能基が存在しても目的のケトン体だけを収率良く得ることができた (エントリー 6)。また、分子内に他のオレフィンや β -アルケノイル基が存在しても $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和カルボニル基上の γ 位のみがオキシソ化された (エントリー 7, 10)。さらに、 $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和カルボン酸誘導体としてアミド、またニトリルを置換基として有する共役ジエンに反応を適用したが、いずれの化合物も高い収率で反応が進行した (エントリー 11~13)。

Table 1-7. The synthesis of γ -oxo compounds from $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated carboxylic acid derivatives^{a)}

Entry	Substrate	Time / h ^{b)}	Product	Yield / % ^{c)}
1		5		82
2		5		89
3		5		84
4		5		70
5		5		82
6		1.5		71
7		5		76
8		2		78
9		5		81
10		2		68
11		5		78
12		2		81
13		5		89 ^{e)}

a) Conditions: substrate (1 mmol), [Co^{II}(tdcpp)] (0.001 equiv.), O₂ (1 atm), Et₃SiH (1.1 equiv.), *i*-PrOH - CH₂Cl₂ (5 cm³, 1:1) at 28 °C; Ac₂O (1.5 equiv.), DMAP (0.1 equiv.), CH₂Cl₂, rt, 6 h.

b) Reaction time for the reductive oxygenation step.

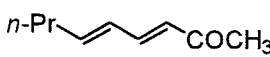
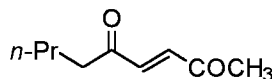
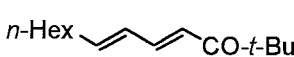
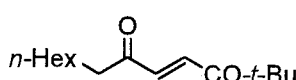
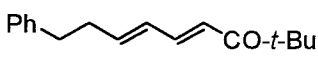
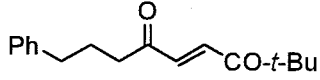
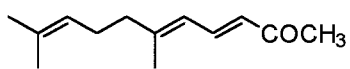
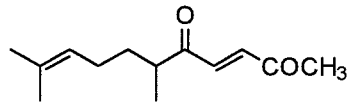
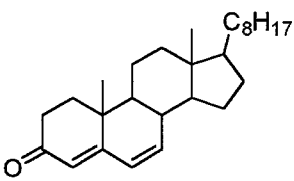
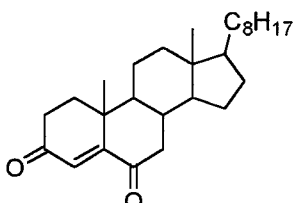
c) Isolated yield.

d) The mixture of geometrical isomers was employed; 2*E*,4*E* / 2*Z*,4*E* = 3/1.

e) Total yield of isomers; *E*- (67%) and *Z*-isomer (22%) as isolated.

次いでこの反応を $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和ケトン類に適用した (表 1-8)。単純な $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和ケトン類は高い収率で γ 位位置選択的にオキシ化された化合物を与えた (エントリー 1, 2)。しかしながら, 基質によっては反応性が劣り, 原料が残存してしまいケトン体の収率はあまり高くなかった (エントリー 3~5)。これらの基質に対しては, 今後更なる反応条件の再検討が必要であると考えられる。

Table 1-8. The synthesis of γ -oxo compounds from dienones^{a)}

Entry	Substrate	Time / h ^{b)}	Product	Yield / % ^{c)}
1		3		79
2		1		77
3		5		55
4		4		43
5		1.5		36

a) Conditions: substrate (0.5 or 1 mmol), $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{tdcpp})]$ (0.001 equiv.), O_2 (1 atm), Et_3SiH (1.1 equiv.), $i\text{-PrOH} - \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5 cm^3 , 1:1) at 28 °C; Ac_2O (1.5 equiv.), DMAP (0.1 equiv.), CH_2Cl_2 , rt, 6 h.

b) Reaction time for the reductive oxygenation step.

c) Isolated yield.

α,β -不飽和カルボニル化合物のオキシ化

オキシ化反応を α,β -不飽和カルボニル化合物に適用した (表 1-9)。単純なアクリル酸エステルは、良好な収率で α 位がオキシ化された生成物を与えた (エントリー 1)。しかしながら、還元的酸素付加反応の反応性が低い β -アルキル- α,β -不飽和エステルは、反応時間を長くしても原料が残存し、ケトン体の収率は低かった (エントリー 2, 3)。

Table 1-9. The synthesis of α -oxo carbonyl compounds from α,β -unsaturated carbonyl compounds^{a)}

Entry	Substrate	Time / h ^{b)}	Product	Yield / % ^{c)}
1		4		87
2		8		16
3		24		24

a) Conditions: substrate (1 mmol), $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{tdcpp})]$ (0.001 equiv.), O_2 (1 atm), Et_3SiH (1.1 equiv.), $i\text{-PrOH} - \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5 cm³, 1:1) at 28 °C; Ac_2O (1.5 equiv.), DMAP (0.1 equiv.), CH_2Cl_2 , rt, 6 h.

b) Reaction time for the reductive oxygenation step.

c) Isolated yield.

スチレン誘導体のオキシ化

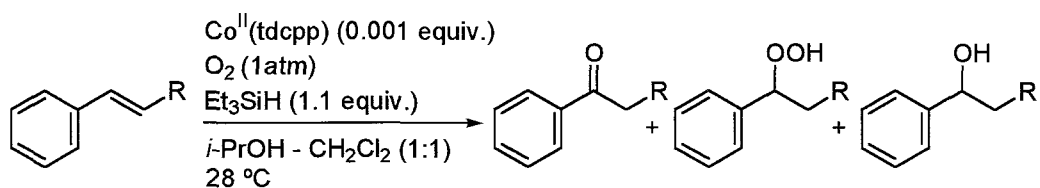
スチレン **1** は、既に述べたように、還元的酸素付加反応後主生成物としてケトン体 **3** を生成する (スキーム 1-7)。これは $\text{Co}^{\text{II}}(\text{tdcpp})$ の働きにより生成したヒドロペルオキシ体が主にケトン体へレッドックス分解するためである。スチレン誘導体を反応時間 2~3 時間として還元的酸素付加反応を行った (表 1-10)。p-置換基の異なるスチレン類でも、置換基の影響はほとんどなくいずれの場合も良好な収率でケトン体を得ることができた。また、エントリー 7~9 に示した、環状オレフィンでも高い収率でフェニル基の α 位がオキシ化された化合物を得ることができた。

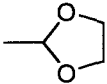
Table 1-10. The reductive oxygenation of styrene derivatives

		$\text{Co}^{\text{II}}(\text{tdcpp})$ (0.001 equiv.) O_2 (1atm) Et_3SiH (1.1 equiv.) $i\text{-PrOH} - \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1) 28 °C			
Entry	Substrate	Time / h	Yield / % ^{a)}		
			Ketone	Hydroperoxide	Alcohol
1	R = H	3	76	13	0
2	R = OMe	2	71	13	3
3	R = Me	3	62	26	0
4	R = Cl	3	73	0	8
5	R = CO ₂ Me	3	74	0	9
6	R = NO ₂	3	89	0	8
7		3	87	0	5
8		3	84	0	13
9		3	94	0	0

a) Isolated yield.

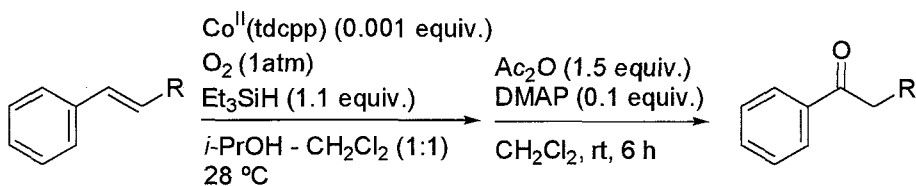
スチレンの β 位に種々の官能基を有するオレフィン類に対し同様に反応を行ったところ、ケトン体ではなくヒドロペルオキシ体とアルコール体の混合物が主に成した (表 1-11)。

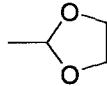
Table 1-11. The reductive oxygenation of β -substituted styrenes

Entry	Substrate R=	Time / h	Yield / % ^{a)}	
			Ketone	Hydroperoxide + Alcohol
1	-CH ₂ OMe	3	43	55
2	-CH(OAc)CH ₃	4	35	59
3		5	22	49

a) Isolated yield.

そこで、表 1-12 に示すように、還元的酸素付加反応後アセチル化処理するワンポットオキシ化反応を適用したところ、ケトン体を良好な収率で得ることができるようになった。

Table 1-12. The synthesis of ketones from β -substituted styrenes

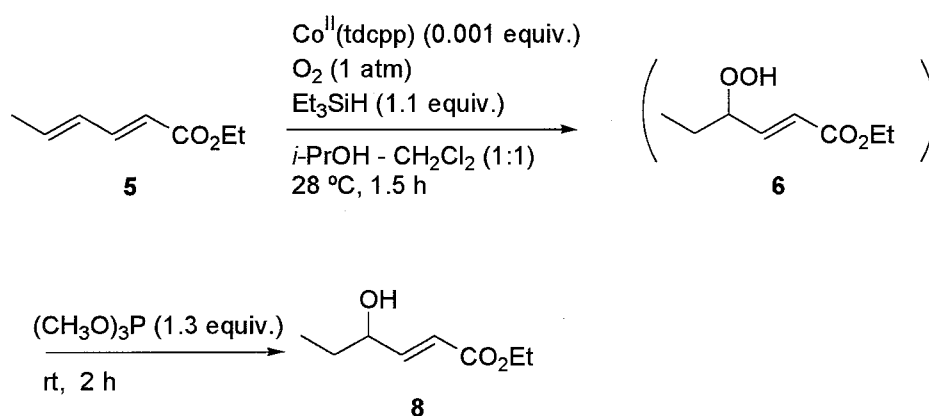
Entry	Substrate R=	Time / h ^{a)}	Yield / % ^{b)}
			Ketone
1	-CH ₂ OMe	3	83
2	-CH(OAc)CH ₃	4	90
3		5	62

a) Reaction time for the reductive oxygenation step.

b) Isolated yield.

1-2-3 還元的酸素付加反応を経由する共役オレフィンのワンポットヒドロキシ化反応

還元的酸素付加反応で生成するヒドロペルオキシ体は、亜リン酸トリメチルで還元するとアルコール体に変換できる。還元的酸素付加反応を経由して共役オレフィンをワンポットヒドロキシ化することを試みた。ソルビン酸エチル **5** に対し還元的酸素付加反応を行い、**5** が完全に消費されたことを TLC で確認した後、反応溶液に亜リン酸トリメチルを加えヒドロペルオキシ体を還元し、収率 77% で (*E*)-4-ヒドロキシ-2-ヘキセン酸エチル **8** を得ることができた (スキーム 1-10)。そこで種々の共役オレフィンにこの反応を適用した。



Y: 77%

Scheme 1-10

$\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和カルボニル化合物のヒドロキシ化

$\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和カルボニル化合物にヒドロキシ化反応を適用した結果を表 1-13 にまとめる。 $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和カルボン酸エステルおよびアミドから 70%以上の良好な収率で γ -ヒドロキシ化生成物を得ることができた(エントリー 1~8)。分子内にテトラヒドロピラニル (THP) 基のような不安定な保護基が存在しても全く問題がなかった(エントリー 4)。また、分子内に非共役オレフィンや β -アルキル- α,β -不飽和カルボニル基が存在しても $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和カルボニル基部分のみをヒドロキシ化できた(エントリー 7)。ヒドロキシ化反応の優れた基質選択性が実証できた。エステルやアミド以外にシアノ基、ケトン基およびアルデヒド基を持つジエンも同様に反応し、良好な収率で γ -ヒドロキシ体を与えた(エントリー 9~13)。

Table 1-13. Hydroxylation of $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated carbonyl compounds^{a)}

Entry	Substrate	Time / h ^{b)}	Product	Yield / % ^{c)}
1		1.5		77
2	<i>n</i> -Pr-CH=CH-CH=CH-CO ₂ Et	1	<i>n</i> -Pr-CH(OH)-CH=CH-CO ₂ Et	82
3	<i>n</i> -Pen-CH=CH-CH=CH-CO ₂ Et	1	<i>n</i> -Pen-CH(OH)-CH=CH-CO ₂ Et	79
4		1		87
5		2		81
6		2		87
7		3		71
8	<i>n</i> -Pr-CH=CH-CH=CH-CONH-c-C ₆ H ₁₁	2	<i>n</i> -Pr-CH(OH)-CH=CH-CONH-c-C ₆ H ₁₁	70
9 ^{d)}	<i>n</i> -Pr-CH=CH-CH=CH-CN	2	<i>n</i> -Pr-CH(OH)-CH=CH-CN	71 ^{e)}
10	<i>n</i> -Bu-CH=CH-CH=CH-CHO	3	<i>n</i> -Bu-CH(OH)-CH=CH-CHO	58
11	<i>n</i> -Hex-CH=CH-CH=CH-CO- <i>t</i> -Bu	0.5	<i>n</i> -Hex-CH(OH)-CH=CH-CO- <i>t</i> -Bu	73
12		0.5		70
13		1		59

a) Conditions: substrate (1 mmol), [Co^{II}(tdepp)] (0.001 equiv.), O₂ (1 atm), Et₃SiH (1.1 equiv.), *i*-PrOH - CH₂Cl₂ (5 cm³, 1:1) at 28 °C; (CH₃O)₃P (1.3 equiv.), rt, 2 h.

b) Reaction time for the reductive oxygenation step.

c) Isolated yield.

d) The mixture of geometrical isomers was employed; 2*E*,4*E* / 2*Z*,4*E* = 3/1.

e) Total yield of isomers; *E*- (55%) and *Z*-isomer (16%) determined by ¹H-NMR.

α,β -不飽和カルボニル化合物のヒドロキシ化

ヒドロキシ化反応を α,β -不飽和カルボニル化合物に適用した結果を表 1-14 にまとめる。アクリル酸エステルおよび α -アルキルアクリル酸エステルは短時間で反応が進行し、 α 位位置選択的にヒドロキシ化された化合物を良好な収率で与えた (エントリー 1~4)。それに対し、 β 位にアルキル基を持つ場合は、反応性が劣り、収率が低かった (エントリー 5)。この基質による反応性の大きな違いを利用すると、エントリー 7 に示すように選択的なヒドロキシ化を行うことができた。

Table 1-14. The hydroxylation of α,β -unsaturated carbonyl compounds^{a)}

Entry	Substrate	Time / h ^{b)}	Product	Yield / % ^{c)}
1		2		81
2		2		97
3		0.5		66
4		1.5		85
5		3		13
6		3		85
7		2		95

a) Conditions: substrate (1 mmol), [Co^{II}(tdcpp)] (0.001 equiv.), O₂ (1 atm), Et₃SiH (1.1 equiv.), *i*-PrOH - CH₂Cl₂ (5 cm³, 1:1) at 28 °C; (CH₃O)₃P (1.3 equiv.), rt, 2 h.

b) Reaction time for the reductive oxygenation step.

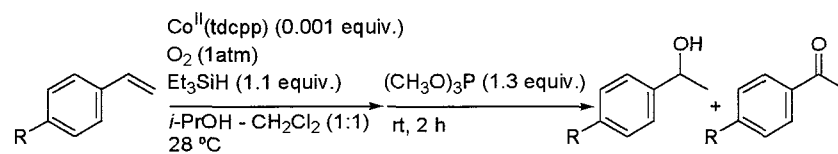
c) Isolated yield.

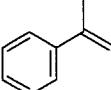
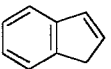
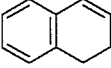
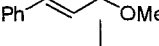
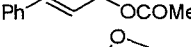
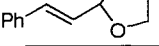
スチレン誘導体のヒドロキシ化

スチレン誘導体にヒドロキシ化を適用した。既に述べたように $\text{Co}^{\text{II}}(\text{tdcpp})$ を 0.001 当量使用し、1 時間以上反応させるとレドックス分解によりケトン体が主に生成するので、反応時間をできるだけ短縮する工夫がいる。すなわち、TLC で反応追跡を行い基質が完全に消費された時点で直ちに亜リン酸トリメチルを添加し、反応を停止した。表 1-15 に示すように、30 分以内の反応時間で、多くのスチレン誘導体を収率良く相当するアルコール体へ変換可能になった。唯一、*p*-ニトロスチレンは反応時間を 10 分と短くしてもケトン体が副生成（収率 30%）し、アルコール体の収率は 50%と低かった（エントリー 6）。*p*-ニトロスチレンから生成するヒドロペルオキシ体が不安定ですぐにケトン体にレドックス分解してしまうことが原因として考えられる。このような基質の場合は、 $\text{Co}^{\text{II}}(\text{tdcpp})$ を減量して反応を行うと収率が向上すると考えられる。

また、アセトキシ基やアセタール基などが存在してもこれらの官能基に影響を与えることなく反応は進行した（エントリー 11, 12）。

Table 1-15. The hydroxylation of styrene derivatives



Entry	Substrate	Time / min ^{a)}	Yield / % ^{b)}	
			Alcohol	Ketone
1	R = H	10	81	trace
2	R = OMe	30	79	15
3	R = Me	10	81	13
4	R = Cl	20	79	17
5	R = CO ₂ Me	30	75	24
6	R = NO ₂	10	50	30
7		30	90	—
8		30	75	22
9		30	74	10
10		30	80	12
11		30	90	7
12		30	59	10

a) Reaction time for the reductive oxygenation step.

b) Isolated yield.

1-2-4 還元的酸素付加反応の反応機構の考察

金属ポルフィリン錯体を触媒とする反応系の反応機構は、複雑な酵素反応の理解のために、詳細に研究されている。コバルト(II)錯体を触媒とし還元剤を組み合わせたオレフィン類の酸素酸化反応の反応機構が既に提案されている。岡本らは、 $\text{Co}^{\text{II}}(\text{tpp})$ を触媒、水素化ホウ素ナトリウムを還元剤として用いたオレフィンのヒドロキシ化がチャート 1(A)のようにコバルト(I)ヒドリド種を経由する機構で進行すると提案している³⁾。また、Drago らは、ポルフィリン錯体ではないがビス(サリチリデンイミナト-3-プロピル)メチルアミノコバルト(II)錯体を触媒、アルコールを還元剤とするオレフィンの酸素酸化反応がチャート 1(B)のようにコバルト(III)ヒドロペルオキシド種を経由する機構で進行すると提案している¹⁰⁾。

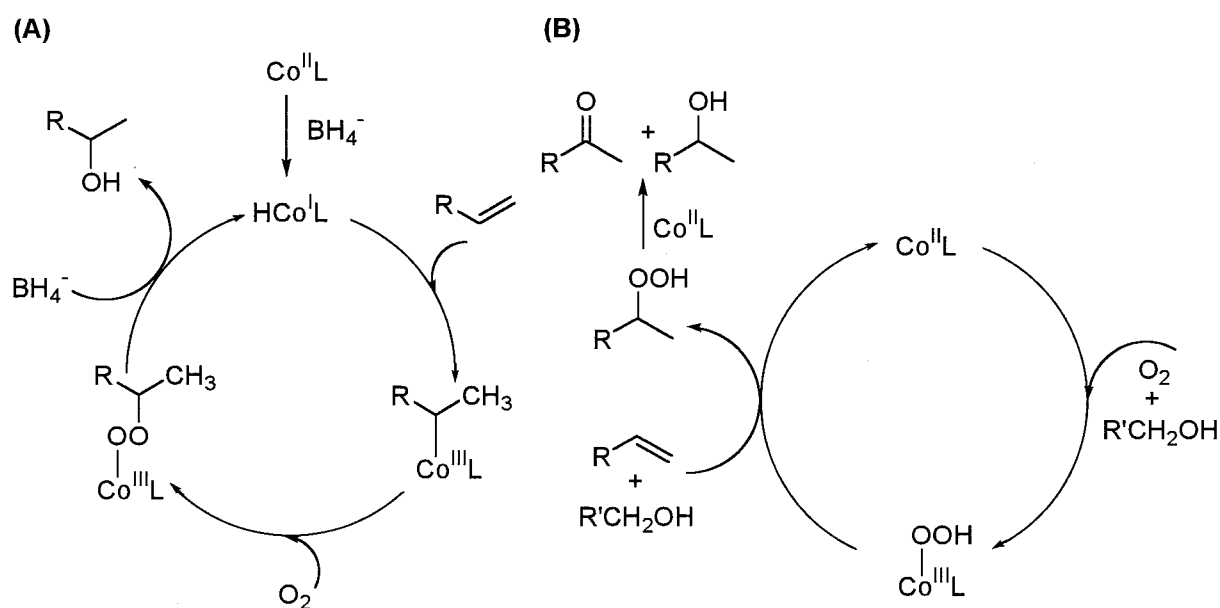


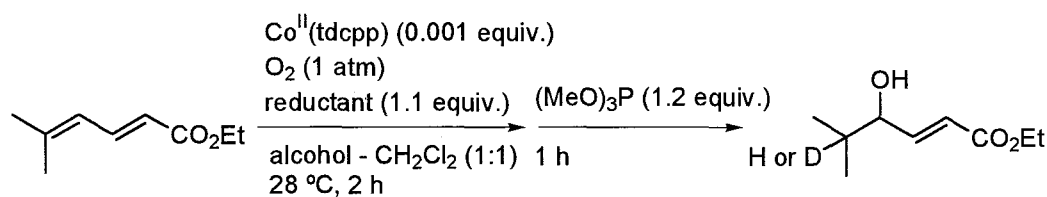
Chart 1. Proposed mechanisms of cobalt(II) complexes catalyzed oxygenation by Okamoto (A) and Drago (B).

著者は、開発した還元的酸素付加反応の場合どのような反応機構で進行しているかを解明するために種々の実験を実施した。

重水素化試薬を用いた実験

まずオレフィンに導入される水素の起源を重水素試薬を用いて調べた（表 1-16）。基質としては(2*E*, 4*E*)-5-メチル-2,4-ヘキサジエン酸エチル，還元剤としてトリエチルシランまたは重水素化トリエチルシラン，反応溶媒であるアルコールとして 2-プロパノールまたは 2-プロパノール-*O*-*d* を用いて還元的酸素付加反応を行った。反応後直ちに亜リン酸トリメチルを加えアルコール体に変換した。単離したアルコール体の重水素導入率を，¹H-NMR スペクトル測定により求めた。2-プロパノール-*O*-*d* 中で重水素化トリエチルシランを使用すると，生成物のδ位の重水素導入率は 100%であった（エントリー 4）。それに対し，2-プロパノール-*O*-*d* 中でトリエチルシランを使用した場合は，生成物には全く重水素が導入されなかった。一方，2-プロパノール中で重水素化トリエチルシランを使用すると，生成物の重水素導入率は 66%となった。この場合重水素導入率が低いのは，過剰に存在する 2-プロパノールの水酸基の水素と還元剤の重水素の間の交換が還元的酸素付加反応の反応条件下で起こっているためと考えられる。以上の結果より，還元的酸素付加反応でオレフィンに導入される水素の起源はトリエチルシランであることがわかった。

Table 1-16. Deuterium distribution in the product on the reductive oxygenation of ethyl (2*E*,4*E*)-5-methyl-2,4-hexadienoate in 2-propanol and 2-propanol-*O*-*d*



Entry	Reductant	Alcohol	Yield / % ^{a)}	D-distribution / % ^{b)}
1	Et ₃ SiH	<i>i</i> -PrOH	81	0
2	Et ₃ SiH	<i>i</i> -PrOD	78	0
3	Et ₃ SiD	<i>i</i> -PrOH	74	66
4	Et ₃ SiD	<i>i</i> -PrOD	74	100

a) Isolated yield.

b) Determined by ¹H-NMR.

ESR 測定による反応活性種の同定

2 価のコバルトポルフィリン錯体は常磁性であり、4~6 配位の錯体が存在する。典型的なコバルトポルフィリンの 6 配位錯体は、 $g_{\perp}$ と $g_{\parallel}$ は共に 2.233 付近で配位数が小さくなるにつれ $g_{\perp}$ は大きくなり $g_{\parallel}$ は小さくなる。そのためコバルトポルフィリン錯体は、ESR 測定によりその配位数がわかることが知られている¹¹⁾。Co^{II}(tdcpp)について種々の反応条件下で ESR 測定を行い、生成する錯体種を調べた。測定結果を図 1-5 に示した。測定結果より求めた g 値を表 1-17 にまとめる。

Co^{II}(tdcpp)は、ジクロロメタン中では $g_{\perp}$ =2.723, $g_{\parallel}$ =2.042 と 4 配位特有の g 値を示した。それに対して、2-プロパノール-ジクロロメタン中では $g_{\perp}$ =2.387, $g_{\parallel}$ =2.029 と 5 配位特有の g 値を示し、2-プロパノールが Co^{II}に配位していることがわかった。次に、Co^{II}(tdcpp)のジクロロメタン溶液にソルビン酸エチル **5** を加え測定を行った。この場合も $g_{\perp}$ =2.292, $g_{\parallel}$ =2.033 と 5 配位特有の g 値を示したが、2-プロパノールが配位した g 値 $g_{\perp}$ =2.387, $g_{\parallel}$ =2.029 とは異なる ESR スペクトルであった。2-プロパノール-ジクロロメタン中でもソルビン酸エチル **5** が存在する場合と同じ g 値($g_{\perp}$ =2.292, $g_{\parallel}$ =2.033)を示したので、2-プロパノール存在下でもソルビン酸エチル **5** が Co^{II}に配位していると考えられる。それに対し、還元的酸素付加反応をしない基質である 1-デセンは Co^{II}に配位せず、観察された g 値は $g_{\perp}$ =2.723, $g_{\parallel}$ =2.042 と 4 配位特有の g 値であった。

これらの結果から、還元的酸素付加反応で反応が進行する基質は、コバルトポルフィリン錯体に配位能力のある化合物であり、この配位種が反応の活性種であることが考えられる。

Table 1-17. ESR parameters of Co^{II}(tdcpp) under various conditions^{a)}

Entry	Solvent	Olefin	$g_{\perp}$	$g_{\parallel}$	Coordination Number
1	CH ₂ Cl ₂	none	2.723	2.042	4
2	CH ₂ Cl ₂		2.292	2.033	5
3	CH ₂ Cl ₂		2.723	2.042	4
4	<i>i</i> -PrOH - CH ₂ Cl ₂	none	2.387	2.029	5
5	<i>i</i> -PrOH - CH ₂ Cl ₂		2.292	2.033	5

a) ESR spectra were measured at 77 K *in vacuo* in solvent with 0.0005 mol/dm³ of Co^{II}(tdcpp) and 0.5 mol/dm³ of olefin.

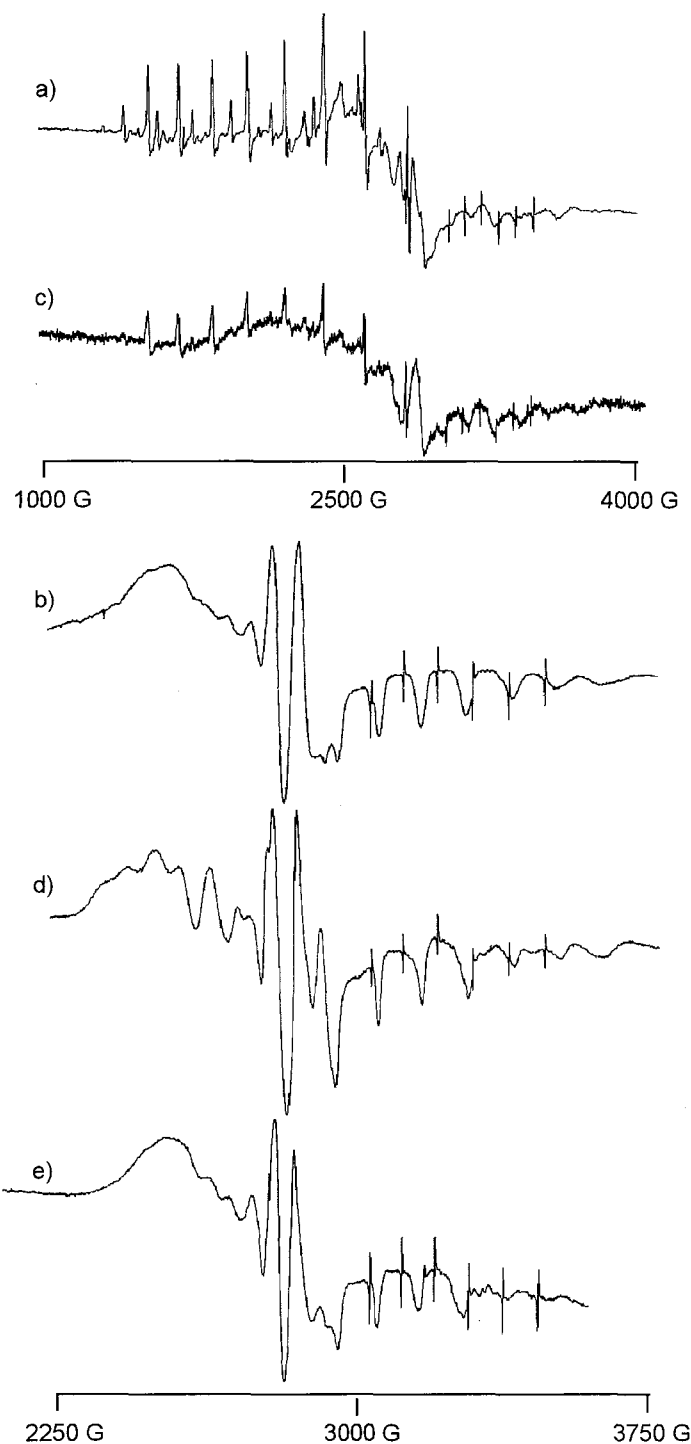


Figure 1-5. ESR spectra of $\text{Co}^{\text{II}}(\text{tdcpp})$ ($5.0 \times 10^{-4} \text{ mol/dm}^3$) at 77 K: a) in CH_2Cl_2 , b) in the presence of 1000 equiv. of ethyl sorbate **5** in CH_2Cl_2 , c) in the presence of 1000 equiv. of 1-decene in CH_2Cl_2 , d) in $i\text{-PrOH} - \text{CH}_2\text{Cl}_2$, e) in the presence of 1000 equiv. of ethyl sorbate **5** in $i\text{-PrOH} - \text{CH}_2\text{Cl}_2$.

還元的酸素付加反応の反応機構

以上のような反応機構に関する実験結果から、還元的酸素付加反応はチャート 2 に示した反応機構で進行していると考えられる。はじめに基質であるオレフィンがコバルト(II)に配位した後、トリエチルシランにより還元され、 σ -アルキル錯体 **A** を生成する。次いで、 σ -アルキル錯体 **A** は、分子状酸素と反応してアルキルペルオキシドコバルト錯体 **B** を生成する。更に、アルキルペルオキシドコバルト錯体 **B** は、2-プロパノールとの配位子交換によりヒドロペルオキシドとコバルト(III)アルコキシドを生成する。コバルト(III)アルコキシドはさらに還元剤由来のトリエチルシリルラジカルにより還元され、コバルト(II)に戻る。このような反応機構で反応の触媒サイクルが成立していると推察できる。

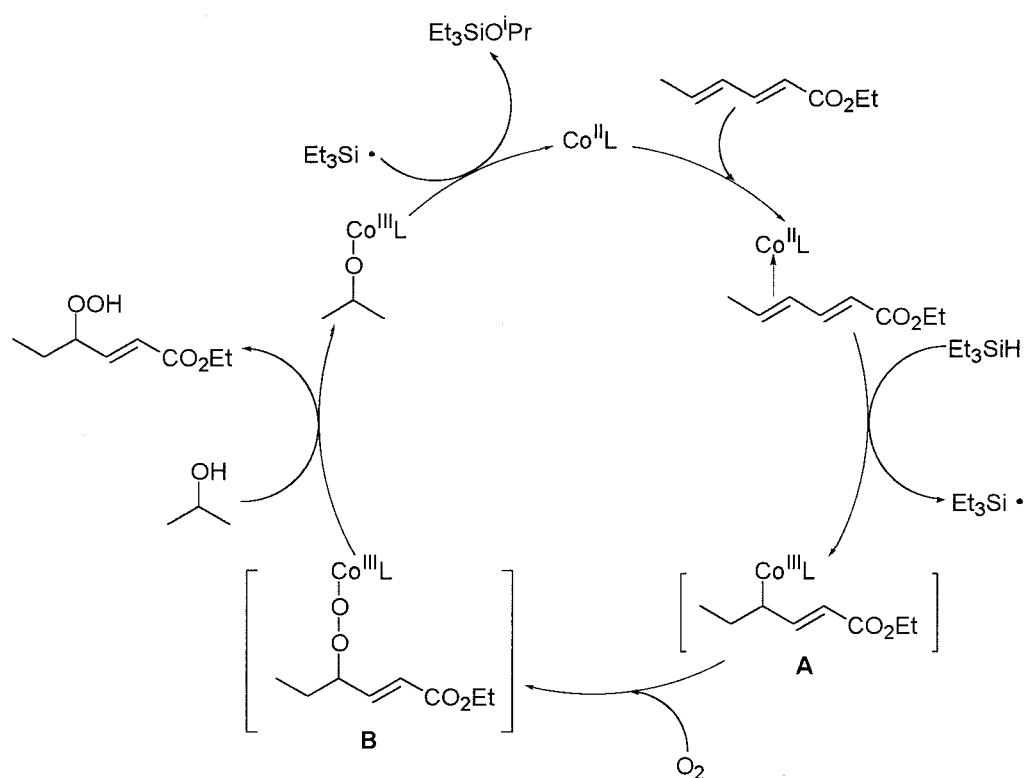


Chart 2. Proposed mechanism of cobalt(II) porphyrin-catalyzed reductive oxygenation.

1-3 実験

測定機器

^1H -および ^{13}C -NMR スペクトルは、ブルカー社製超伝導核磁気共鳴装置 AC-250P (^1H NMR: 250 MHz, ^{13}C NMR: 63 MHz), あるいは日立製作所製フーリエ変換高分解能核磁気共鳴装置 R-24FT (^1H NMR: 60 MHz) を用い, 重クロロホルム (CDCl_3) を溶媒, テトラメチルシラン (TMS: $\delta=0.00$) を内部標準として使用して測定を行った。IR スペクトルは, 日立製作所製赤外吸光度計 IR 270-30 を用い, クロロホルムを溶媒として使用して測定を行った。高分解能質量分析 (HRMS) は, イオン化電圧 70eV で電子衝撃法 (EI) により, また二次イオン質量分析 (SIMS) は, 3-ニトロベンジルアルコールをマトリックスとして使用し, 日立製作所製二重収束質量分析計 M-2000AM を用い測定した。融点は, 柳本製作所製融点測定器 MP-500 を用い測定した。酸化還元電位の測定は, BAS 社製サイクリックボルタンメトリー CV-27, GRAPHTECH 社製 X-Y プロッター WX1100 を用い測定した。ガスクロマトグラムは, 水素炎イオン化検出器 (FID) と Chromatopac C-R3A を接続した島津製作所製ガスクロマトグラフ GC-8A を用い測定した。電子スピン共鳴 (ESR) は, 日本電子製電子スピン共鳴装置 RE-1X を用い測定した。

使用溶媒

ジクロロメタン (CH_2Cl_2) は, 硫酸洗浄後, 水素化カルシウム存在下 4 時間還流した後, 蒸留した。2-プロパノール, メタノール, *t*-ブタノールは, 水素化カルシウム存在下 4 時間還流した後, 蒸留した。テトラヒドロフラン (THF) は, MS4A で乾燥後, LiAlH_4 存在下に蒸留した。他の溶媒は市販品をそのまま使用した。

使用試薬

重水素化トリエチルシラン (Et_3SiD) は, Kumada らの報告に従って合成した¹²⁾。カラムクロマトグラフィーには, 富士シリシア製のフラッシュクロマトグラフィー用シリカゲル BW-300 を使用した。薄層クロマトグラフィー (TLC) には, MERCK 製 TLC プレートシリカゲル 60F₂₅₄ を使用した。他の試薬は, 市販品をそのまま使用した。

ポルフィリンの合成

5, 10, 15, 20-テトラキス (2, 6-ジクロロフェニル) ポルフィン (tdcpp), 5, 10, 15, 20-テトラキス (ペンタフルオロフェニル) ポルフィン (tpfpp), 5, 10, 15, 20-テトラメチルポルフィン (tmp) は, Lindsey らの報告と同じ方法

で合成した¹³⁾。5, 10, 15, 20-テトラキス(4-カルボメトキシフェニル)ポルフィン(tcmpp), 5, 10, 15, 20-テトラフェニルポルフィン(tpp), 5, 10, 15, 20-テトラキス(4-メトキシフェニル)ポルフィン(t(OMe)pp)は, Adler の報告と同じ方法で合成した¹⁴⁾。

金属ポルフィリン錯体の合成

合成したポルフィンに Adler らの報告を適用して金属の導入を行った¹⁵⁾。

N,N'-ジサリチリデンエチレンジアミナトコバルト錯体[Co^{II}(salen)]の合成

Co^{II}(salen)は, West の報告に従って合成した¹⁶⁾。

還元的酸素付加反応による共役オレフィンのヒドロペルオキシ化

ソルビン酸エチル 5 の反応: 50 cm³ のナスフラスコに **5** 140 mg (1 mmol) と Co^{II}(tdcpp) 0.95 mg (0.001 mmol) を入れ, 5 cm³ の 2-プロパノール-ジクロロメタン(1:1)で溶かし, 3 方コックをつけた。5 分間酸素バブルした後, 3 方コックを通じて酸素風船で密封した。次いでトリエチルシラン 0.18 cm³ (1.1 mmol) を加え, 28 °C の水浴につけ攪拌した。反応は TLC で逐次追跡し, 基質が全て消費されるまで続けた。40 分後, 減圧下で溶媒を留去し, 残留物をシリカゲル(10 g)を充填剤とするカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル 20/1 – 10/1)で精製し無色オイルの (*E*)-4-ヒドロペルオキシ-2-ヘキセン酸エチル **6** 133 mg (収率 77%) を得た。

その他の基質においても同条件で反応を行った。

反応結果は表 1-1,3,4,5,6,10,11 にまとめた。

(*E*)-4-ヒドロペルオキシ-2-ヘキセン酸エチル **6**

R_f (hexane-EtOAc 4:1) 0.19; $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3550, 3400, 3050, 3000, 2975, 2900, 1720, 1670, 1470, 1375, 1320, 1300, 1260, 1200, 1140, 1110, 1040, and 990; δ_{H} (250 MHz, CDCl₃) 0.95 (3 H, t, J 7.5 Hz, CH₃), 1.30 (3 H, t, J 7.2 Hz, OCH₂CH₃), 1.56-1.70 (2 H, m, CH₂), 4.22 (2 H, q, J 7.2 Hz, OCH₂), 4.45 (1 H, dd, J 6.7 and 6.8 Hz, CHOOH), 6.04 (1 H, d, J 15.8 Hz, CH=CH-CO), 6.89 (1 H, dd, J 6.8 and 15.8 Hz, CH=CH-CO), and 9.34 (1 H, br s, OOH); δ_{C} (63 MHz, CDCl₃) 9.33, 14.02, 25.13, 60.69, 85.55 (C-OOH), 122.99, 146.60, and 175.37; m/z (HRMS) 175.0922 (MH⁺; C₈H₁₅O₄ requires MH , 175.0970).

(*E*)-4-ヒドロペルオキシ-2-オクテン酸エチル

R_f (hexane-EtOAc 4:1) 0.25; $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3550, 3400, 3030, 2960, 2940, 2860, 1720, 1660, 1475, 1375, 1320, 1270, 1180, 1040, and 980; δ_{H} (250 MHz, CDCl₃) 0.90 (3 H, t, J 7.2 Hz, CH₃), 1.30 (3 H, t, J 7.2 Hz, OCH₂CH₃), 1.30-1.68 (6 H, m, 3 × CH₂),

4.19 (2 H, q, J 7.3 Hz, OCH_2), 4.52 (1 H, dd, J 6.7 and 6.8 Hz, CHOOH), 6.04 (1 H, d, J 16.0 Hz, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}$), 6.90 (1 H, dd, J 6.8 and 16.0 Hz, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}$), and 8.84 (1 H, s, OOH); δ_{C} (63 MHz, CDCl_3) 13.87, 14.19, 22.56, 27.23, 31.84, 60.79, 84.64 ($\text{C}-\text{OOH}$), 123.14, 146.88, and 166.53; m/z (HRMS) 203.1280 (MH^+ ; $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_4$ requires MH , 203.1283).

(*E*)-4-ヒドロペルオキシ-5-メチル-2-ヘキセン酸エチル

R_f (hexane-EtOAc 4:1) 0.23; $\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)$ / cm^{-1} 3580, 3440, 3070, 3000, 2980, 2950, 2910, 1730, 1680, 1480, 1460, 1420, 1390, 1350, 1320, 1300, 1260, 1200, 1150, 1140, 1120, 1060, and 1000; δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 0.90 (3 H, d, J 6.9 Hz, CH_3), 0.98 (3 H, d, J 6.8 Hz, CH_3), 1.31 (3 H, t, J 7.2 Hz, OCH_2CH_3), 1.82-2.00 (1 H, m), 4.13-4.31 (3 H, m, OCH_2 and CHOOH), 6.06 (1 H, d, J 15.7 Hz, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}$), 6.90 (1 H, dd, J 7.3 and 15.7 Hz, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}$), and 9.14 (1 H, br s, OOH); δ_{C} (63 MHz, CDCl_3) 14.08, 18.02, 18.37, 30.69, 60.71, 89.43 ($\text{C}-\text{OOH}$), 124.02, 145.42, and 166.41; m/z (HRMS) 189.1116 (MH^+ ; $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}_4$ requires MH , 189.1127).

(*E*)-4-メチル-4-ヒドロペルオキシ-2-ヘキセン酸エチル

R_f (hexane-EtOAc 4:1) 0.30; $\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)$ / cm^{-1} 3550, 3400, 3050, 3000, 2975, 2900, 1710, 1660, 1460, 1380, 1320, 1300, 1230, 1200, 1160, 1140, 1110, 1050, and 1000; δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 0.88 (6 H, t, J 7.5 Hz, $2 \times \text{CH}_3$), 1.28 (3 H, t, J 7.1 Hz, OCH_2CH_3), 1.71 (4 H, q, J 7.5 Hz, CH_2), 4.21 (2 H, q, J 7.1 Hz, OCH_2), 5.95 (1 H, d, J 16.2 Hz, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}$), 6.89 (1 H, d, J 16.2 Hz, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}$), and 8.23 (1 H, s, OOH); δ_{C} (63 MHz, CDCl_3) 7.48, 12.31, 26.70, 60.69, 86.67 ($\text{C}-\text{OOH}$), 121.57, 149.82, and 166.77; m/z (HRMS) 203.1320 (MH^+ ; $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_4$ requires MH , 203.1283).

***N*-シクロヘキシル-(*E*)-4-エチル-4-ヒドロペルオキシ-2-ヘキセンアミド**

R_f (hexane-EtOAc 1:1) 0.35; mp 126.5-127.5 °C (decomp.); $\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)$ / cm^{-1} 3460, 3320, 3030, 2980, 2950, 2860, 1680, 1640, 1520, 1460, 1340, 1160, 1100, and 990; δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 0.86 (6 H, t, J 7.4 Hz, CH_3), 1.08-2.41 (14 H, m, $7 \times \text{CH}_2$), 3.80-3.83 (1 H, m, CH), 5.94 (1 H, d, J 15.8 Hz, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}$), 6.01 (1 H, br s, NH), 6.74 (1 H, d, J 15.8 Hz, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}$), and 9.43 (1 H, br s, OOH); δ_{C} (63 MHz, CDCl_3) 7.56, 24.84, 25.51, 26.66, 33.04, 48.41, 86.61 ($\text{C}-\text{OOH}$), 124.13, 145.43, 164.99, and 165.22; m/z (HRMS) 255.1812 (M^+ ; $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ requires M , 255.1834).

(*E*)-4-ヒドロペルオキシ-2-ヘキセン二酸ジメチル

R_f (hexane-EtOAc 4:1) 0.30; $\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)$ / cm^{-1} 3550, 3400, 3050, 3020, 2980, 2950, 2900, 1740, 1680, 1460, 1430, 1410, 1390, 1320, 1230, 1210, 1150, 1110, 1070, and 1040; δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 2.58-2.83 (2 H, m, CH_2), 3.73 (3 H, s, CH_3), 3.76 (3 H, s, CH_3), 5.00 (1 H, m, CHOOH), 6.13 (1 H, d, J 15.9 Hz, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}$), and 6.93 (1 H, dd,

J 6.1 and 15.9 Hz, $CH=CH-CO$), 9.67 (1 H, br s, OOH); δ_c (63 MHz, $CDCl_3$) 37.18, 51.83, 51.96, 80.22 (C-OOH), 123.35, 144.33, 166.58, and 170.76; m/z (SIMS) 205 (MH^+).

(*E*)-4-ヒドロペルオキシ-2-ヘキセナール

R_f (hexane-EtOAc 4:1) 0.12; $\nu_{max}(CHCl_3)$ / cm^{-1} 3550, 3400, 3030, 2980, 2950, 2880, 2830, 1700, 1640, 1465, 1390, 1220, 1120, 1090, and 980; δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 0.99 (3 H, t, J 7.5 Hz, CH_3), 1.59-1.78 (2 H, m, CH_2), 4.60 (1 H, q, J 6.4 Hz, $CHOOH$), 6.31 (1 H, dd, J 7.8 and 16.0 Hz, $CH=CH-CHO$), 6.83 (1 H, dd, J 6.4 and 16.0 Hz, $CH=CH-CHO$), 8.90 (1 H, br s, OOH), and 9.78 (1 H, d, J 7.8 Hz, CHO); δ_c (63 MHz, $CDCl_3$) 9.50, 25.23, 85.52 (C-OOH), 133.09, 155.45, and 193.91; m/z (HRMS) 131.0702 (MH^+ ; $C_6H_{11}O_3$ requires MH , 131.0708).

(*E*)-4-ヒドロペルオキシ-2-ノネナール

R_f (hexane-EtOAc 4:1) 0.15; $\nu_{max}(CHCl_3)$ / cm^{-1} 3550, 3400, 3030, 2970, 2950, 2850, 1700, 1650, 1475, 1390, 1340, 1230, 1140, 1120, and 990; δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 0.89 (3 H, t, J 6.5 Hz, CH_3), 1.21-1.73 (8 H, m, $4 \times CH_2$), 4.66 (1 H, dd, J 6.3 and 6.5, $CHOOH$), 6.32 (1 H, dd, J 7.8 and 15.8 Hz, $CH=CH-CHO$), 6.82 (1 H, dd, J 6.5 and 15.8 Hz, $CH=CH-CHO$), 8.51 (1 H, br s, OOH), and 9.59 (1 H, d, J 7.8 Hz, CHO); δ_c (63 MHz, $CDCl_3$) 15.79, 22.43, 24.79, 31.58, 32.02, 84.48 (C-OOH), 133.00, 155.51, and 193.72; m/z (HRMS) 173.1214 (MH^+ ; $C_9H_{17}O_3$ requires MH , 173.1178).

(*E*)-6-ヒドロペルオキシ-2,2-ジメチル-4-トリデセン-3-オン

R_f (hexane-EtOAc 4:1) 0.34; $\nu_{max}(CHCl_3)$ / cm^{-1} 3550, 3400, 3030, 2980, 2950, 2870, 1700, 1640, 1490, 1480, 1410, 1380, 1330, 1290, 1240, 1150, 1080, 1020, and 990; δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 0.88 (3 H, t, J 6.8 Hz, CH_3), 1.17 (9 H, s, $3 \times CH_3$), 1.26-1.66 (12 H, m, $6 \times CH_2$), 4.53 (1 H, dt, J 6.3 and 6.5 Hz, $CHOOH$), 6.71 (1 H, d, J 15.6 Hz, $CH=CH-CO$), 6.86 (1 H, dd, J 6.5 and 15.6 Hz, $CH=CH-CO$), and 9.22 (1 H, br s, OOH); δ_c (63 MHz, $CDCl_3$) 14.09, 22.63, 25.16, 26.04, 29.11, 29.44, 31.76, 32.23, 43.16, 85.07 (C-OOH), 125.57, 145.03, and 205.14; m/z (HRMS) 257.2136 (MH^+ ; $C_{15}H_{29}O_3$ requires MH , 257.2117).

2-(2'-ヒドロペルオキシヘキシリデン)シクロヘキサノン

R_f (hexane-EtOAc 4:1) 0.12; $\nu_{max}(CHCl_3)$ / cm^{-1} 3550, 3400, 3030, 2950, 2880, 1690, 1630, 1460, 1440, 1420, 1380, 1310, 1220, 1140, 1075, and 980; δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 0.89 (3 H, t, J 5.3 Hz, CH_3), 1.31-1.92 (10 H, m, $5 \times CH_2$), 2.41-2.76 (4 H, m, $2 \times CH_2$), 4.71 (1 H, dt, J 6.6 and 8.9 Hz, $CHOOH$), 6.45 (1 H, dt, J 2.0 and 8.9 Hz, $CH=C$), and 9.27 (1 H, br s, OOH); δ_c (63 MHz, $CDCl_3$) 13.91, 22.37, 22.66, 23.37, 23.66, 27.28, 27.44, 31.72, 40.46, 81.02 (C-OOH), 136.92, 139.41, and 212.29; m/z (HRMS) 213.1441 (MH^+ ; $C_{12}H_{21}O_3$ requires MH , 213.1491).

4-ヒドロペルオキシ-2,6,6-トリメチル-2-シクロペンテン

R_f (hexane-EtOAc 4:1) 0.21; $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3550, 3400, 3025, 2975, 2940, 2880, 1720, 1670, 1470, 1450, 1380, 1340, 1320, 1220, 1155, 1100, 1080, 1020, and 1005; $\delta_{\text{H}}(250 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 1.04 (3 H, s, CH_3), 1.15 (3H, s, CH_3), 1.40-1.63 (2 H, m, CH_2), 1.86 (3 H, s, CH_3), 2.34 and 2.53 (2 H, ABq, J 12.0 Hz, CH_2), 4.70-4.75 (1 H, m, CHOOH), 6.82 (1 H, br s, $\text{CH}=\text{C}$), and 8.69 (1 H, br s, OOH); $\delta_{\text{C}}(63 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 18.84, 29.72, 29.89, 45.66, 56.09, 80.93 ($\text{C}-\text{OOH}$), 138.04, 144.64, and 201.81; m/z (HRMS) 185.1159 (MH^+ ; $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_3$ requires MH , 185.1178).

3-ヒドロペルオキシ-1-ニトロ-1-シクロオクテン

R_f (hexane-EtOAc 4:1) 0.17; $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3550, 3450, 3030, 2950, 2850, 1700, 1600, 1520, 1450, 1340, 1280, 1220, 1040, and 960; $\delta_{\text{H}}(250 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 1.49-1.79 (6 H, m, $3 \times \text{CH}_2$), 1.95-2.07 (2 H, m, CH_2), 2.44 (1 H, ddd, J 5.5, 11.7 and 14.9, $\text{CH}=\text{C}(\text{NO}_2)-\text{C}(\text{H})\text{H}$), 3.05 (1 H, ddd, J 3.9, 4.0 and 14.9 Hz, $\text{CH}=\text{C}(\text{NO}_2)-\text{C}(\text{H})\text{H}$), 4.87 (1 H, m), 7.34 (1 H, d, J 7.1 Hz), and 8.72 (1 H, br s, OOH); $\delta_{\text{C}}(63 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 23.26, 25.35, 25.63, 27.94, 33.19, 82.95 ($\text{C}-\text{OOH}$), 137.26, and 150.47; m/z (SIMS) 205 (MH^+).

3-ヒドロペルオキシ-1-シクロオクテン

R_f (hexane-EtOAc 4:1) 0.14; $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3680, 3550, 3400, 3020, 2950, 2880, 1660, 1600, 1460, 1410, 1330, 1220, 1100, 1070, 1030, and 960; $\delta_{\text{H}}(250 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 1.07-1.69 (6 H, m, $3 \times \text{CH}_2$), 1.91-1.96 (2 H, m, CH_2), 2.11-2.18 (2 H, m, CH_2), 4.90-4.99 (1 H, m, CHOOH), 5.58-5.65 (1 H, m, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.70-5.80 (1 H, m, $\text{CH}=\text{CH}$), and 8.30 (1 H, br s, OOH); $\delta_{\text{C}}(63 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 23.38, 26.10, 26.38, 28.76, 32.75, 83.27 ($\text{C}-\text{OOH}$), 130.48, and 131.29; m/z (HRMS) 142.1005 (M^+ ; $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2$ requires M , 142.0994).

2-ヒドロペルオキシプロパン酸シクロヘキシル

R_f (hexane-EtOAc 4:1) 0.20; $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3450, 3050, 3000, 2950, 2860, 1730, 1460, 1390, 1360, 1340, 1290, 1220, 1160, 1120, 1090, 1040, 1010, and 995; $\delta_{\text{H}}(250 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 1.39 (3 H, d, J 7.0 Hz, CH_3), 1.45-1.84 (10 H, m, $5 \times \text{CH}_2$), 4.60 (1 H, q, J 7.0 Hz, CHOOH), 4.88 (1 H, m, CH), and 9.70 (1 H, s, OOH); $\delta_{\text{C}}(63 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 15.34, 23.58, 25.23, 31.43, 74.02, 79.47 ($\text{C}-\text{OOH}$), and 172.42; m/z (HRMS) 189.1118 (MH^+ ; $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}_4$ requires MH , 189.1127).

2-ヒドロペルオキシ-2-メチルプロパン酸シクロヘキシル

R_f (hexane-EtOAc 4:1) 0.32; $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3470, 3030, 3000, 2950, 2860, 1720, 1470, 1450, 1390, 1360, 1290, 1220, 1160, 1120, 1040, and 1010; $\delta_{\text{H}}(250 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 1.48 (6 H, s, $2 \times \text{CH}_3$), 1.36-1.87 (10 H, m, $5 \times \text{CH}_2$), 4.86 (1 H, m, CH), and 9.37 (1 H, br s, OOH); $\delta_{\text{C}}(63 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 22.52, 23.37, 25.21, 27.05, 73.72, 83.42 ($\text{C}-\text{OOH}$), and 173.92; m/z (HRMS) 203.1263 (MH^+ ; $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_4$ requires MH , 203.1283).

2-ヒドロペルオキシ-2-メチルヘキサン酸エチル

R_f (hexane-EtOAc 4:1) 0.44; $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ / cm^{-1} 3500, 3050, 3000, 2975, 2900, 1740, 1490, 1480, 1390, 1360, 1330, 1290, 1260, 1230, 1150, 1100, 1080, and 1030; δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 0.89 (3 H, t, J 7.0 Hz, CH_3), 1.37 (3 H, t, J 7.1 Hz, OCH_2CH_3), 1.22-1.93 (6 H, m, $3 \times \text{CH}_2$), 1.49 (3 H, s, CH_3), 4.25 (2 H, q, J 7.1 Hz, OCH_2), and 9.22 (1 H, s, OOH); δ_{C} (63 MHz, CDCl_3) 13.90, 14.22, 20.41, 22.83, 25.29, 36.00, 61.46, 86.13 (C-OOH), and 174.49; m/z (HRMS) 191.1297 (MH^+ ; $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{O}_4$ requires MH , 191.1283).

2-ヒドロペルオキシ-2-メチルブタン二酸ジブチル

R_f (hexane-EtOAc 4:1) 0.28; $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ / cm^{-1} 3480, 3050, 2975, 2950, 2880, 1740, 1730, 1460, 1350, 1300, 1220, 1185, 1120, 1060, 1020, 1000, and 960; δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 0.93 (3 H, t, J 7.3 Hz, CH_3), 0.95 (3 H, t, J 7.3 Hz, CH_3), 1.33-1.47 (4 H, m, $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_2$), 1.53 (3 H, s, CH_3), 1.56-1.71 (4 H, m, $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.79 and 3.02 (2 H, ABq, J 15.0 Hz, $\text{CH}_2\text{-CO}$), 4.10 (2 H, t, J 6.7 Hz, OCH_2), 4.22 (2 H, t, J 6.6 Hz, OCH_2), and 9.61 (1 H, s, OOH); δ_{C} (63 MHz, CDCl_3) 13.68, 19.07, 21.43, 30.42, 30.47, 41.07, 65.00, 65.75, 83.66 (C-OOH), 169.93, and 172.28; m/z (HRMS) 277.1621 (MH^+ ; $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{O}_6$ requires MH , 277.1651).

2-ヒドロペルオキシ-2-プロパン酸 2-シクロヘキセン-1-イル

R_f (hexane-EtOAc 4:1) 0.25; $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ / cm^{-1} 3470, 3040, 2990, 2950, 2840, 1720, 1650, 1600, 1470, 1450, 1440, 1380, 1360, 1340, 1280, 1220, 1150, 1040, 1010, and 1000; δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 1.48 (3 H, s, CH_3), 1.49 (3 H, s, CH_3), 1.54-2.08 (6 H, m, $3 \times \text{CH}_2$), 5.33 (1 H, m, CH), 5.71 (1 H, dt, J 1.6 and 10.2 Hz, CH=CH), 6.00 (1 H, dt, J 3.3 and 10.2 Hz, CH=CH), and 9.19 (1 H, br s, OOH); δ_{C} (63 MHz, CDCl_3) 18.67, 22.56, 24.80, 28.12, 69.32, 83.57 (C-OOH), 124.81, 133.51, and 174.21; m/z (HRMS) 201.1141 (MH^+ ; $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_4$ requires MH , 201.1127).

2-ヒドロペルオキシ-2-メチルプロパン酸 2-[(E)-ヘキセノイルオキシ]エチル

R_f (hexane-EtOAc 4:1) 0.18; $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ / cm^{-1} 3450, 3050, 3000, 2970, 2900, 1750, 1740, 1670, 1480, 1470, 1460, 1400, 1380, 1360, 1340, 1300, 1230, 1200, 1170, 1140, 1080, and 1000; δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 0.94 (3 H, t, J 7.3 Hz, CH_3), 1.38-1.59 (2 H, m, CH_2CH_3), 1.48 (6 H, s, $2 \times \text{CH}_3$), 2.20 (2 H, dt, J 7.0 and 7.1 Hz, CH=CHCH_2), 4.42 (4 H, br s, $2 \times \text{OCH}_2$), 5.83 (1 H, d, J 15.6 Hz, CH=CH-CO), 7.01 (1 H, dt, J 7.0 and 15.6 Hz, CH=CH-CO), and 9.35 (1 H, s, OOH); δ_{C} (63 MHz, CDCl_3) 13.65, 21.20, 22.57, 34.29, 61.70, 63.20, 83.75 (C-OOH), 120.50, 150.95, 166.64, and 174.01; m/z (HRMS) 261.1297 (MH^+ ; $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{O}_6$ requires MH , 261.1338).

1-フェニルエチルヒドロペルオキシド

R_f (hexane-EtOAc 10:1) 0.24; $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ / cm^{-1} 3675, 3550, 3100, 3075, 3040, 3000, 2960, 2950, 2920, 2900, 1600, 1500, 1460, 1380, 1360, 1330, 1300, 1280, 1220, 1130,

1080, 1040, 1020, 1040, and 995; δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 1.37 (3 H, d, J 6.7 Hz, CH_3), 5.09 (1 H, q, J 6.7 Hz, CHOOH), 7.31-7.41 (2 H, m, ArH), 7.31-7.41 (2 H, m, ArH), and 7.72 (1 H, s, OOH); δ_{C} (63 MHz, CDCl_3) 20.10, 83.60 (C-OOH), 126.50, 128.29, and 128.69; m/z (HRMS) 138.0724 (M^+ ; $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2$ requires M , 138.0681).

1-(4-メトキシ-フェニル)エチルヒドロペルオキシド

R_{f} (hexane-EtOAc 4:1) 0.20; ν_{max} (CHCl_3) / cm^{-1} 3675, 3550, 3050, 3025, 2995, 2975, 2950, 2920, 2850, 1610, 1580, 1505, 1460, 1440, 1420, 1380, 1360, 1330, 1300, 1290, 1250, 1220, 1180, 1140, 1100, 1080, 1040, and 1000; δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 1.44 (3 H, d, J 6.7 Hz, CH_3), 3.78 (3 H, s, OCH_3), 4.99 (1 H, q, J 6.7 Hz, CHOOH), 6.87-6.90 (2 H, m, ArH), 7.24-7.30 (2 H, m, ArH), and 8.43 (1 H, s, OOH); δ_{C} (63 MHz, CDCl_3) 19.65, 55.16, 83.04 (C-OOH), 113.79, 127.94, 133.21, and 159.29; m/z (HRMS) 168.0737 (M^+ ; $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3$ requires M , 168.0786).

1-(4-メチル-フェニル)エチルヒドロペルオキシド

R_{f} (hexane-EtOAc 9:1) 0.13; ν_{max} (CHCl_3) / cm^{-1} 3660, 3530, 3050, 3000, 2950, 1610, 1510, 1470, 1430, 1380, 1340, 1320, 1300, 1230, 1200, 1140, 1120, 1090, 1040, and 1020; δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 1.44 (3 H, d, J 6.7 Hz, CH_3), 2.35 (3 H, s, ArCH_3), 5.02 (1 H, q, J 6.7 Hz, CHOOH), 7.16-7.27 (4 H, m, ArH), and 7.99 (1 H, s, OOH); δ_{C} (63 MHz, CDCl_3) 19.70, 21.08, 83.49 (C-OOH), 126.53, 137.98, and 138.27; m/z (HRMS) 152.0845 (M^+ ; $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_2$ requires M , 152.0837).

1-(4-クロロ-フェニル)エチルヒドロペルオキシド

R_{f} (hexane-EtOAc 4:1) 0.23; ν_{max} (CHCl_3) / cm^{-1} 3600, 3540, 3050, 3000, 2900, 1900, 1600, 1490, 1460, 1450, 1410, 1380, 1340, 1300, 1280, 1220, 1135, 1300, 1280, 1220, 1135, 1100, 1080, 1020, and 1000; δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 1.41 (3 H, d, J 6.5 Hz, CH_3), 4.99 (1 H, q, J 6.5 Hz, CHOOH), 7.24-7.34 (4 H, m, ArH), and 8.54 (1 H, br s, OOH); δ_{C} (63 MHz, CDCl_3) 19.88, 82.85 (C-OOH), 127.86, 128.62, 133.72 and 139.87; m/z (HRMS) 172.0261 (M^+ ; $\text{C}_8\text{H}_9\text{ClO}_2$ requires M , 172.0291).

α , α -ジメチルベンジルヒドロペルオキシド

R_{f} (hexane-EtOAc 9:1) 0.13; ν_{max} (CHCl_3) / cm^{-1} 3550, 3100, 3075, 3020, 3000, 2950, 2870, 1610, 1500, 1460, 1380, 1370, 1330, 1270, 1220, 1160, 1105, 1080, and 1030; δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 1.60 (6 H, s, $2 \times \text{CH}_3$), and 7.16-7.48 (6 H, m, ArH and OOH); δ_{C} (63 MHz, CDCl_3) 26.03, 83.91 (C-OOH), 125.30, 127.41, 128.49 and 144.56; m/z (HRMS) 152.0842 (M^+ ; $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_2$ requires M , 152.0837).

1- ヒドロペルオキシインデン

R_{f} (hexane-EtOAc 4:1) 0.20; ν_{max} (CHCl_3) / cm^{-1} 3600, 3550, 3100, 3050, 2975, 2850, 1715, 1610, 1480, 1460, 1350, 1330, 1230, 1170, 1100, 1060, 1050, and 1035; δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 2.23-2.31 (2 H, m, ArCH_2CH_2), 2.81 (1 H, dt, J 6.2 and 16.0 Hz, ArCH_2),

3.07 (1 H, dt, J 8.0 and 16.0 Hz, ArCH_2), 5.45 (1H, t, J 4.7 Hz, CHOOH), 7.16-7.43 (3 H, m, ArH), 7.45 (1H, d, J 7.4 Hz, ArH) and 8.44 (1 H, br s, OOH); δ_{C} (63 MHz, CDCl_3) 29.93, 30.19, 89.14 (C-OOH), 123.85, 124.91, 125.96, 126.30, 139.69 and 145.40; m/z (HRMS) 150.0671 (M^+ ; $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2$ requires M , 150.0681).

ガスクロマトグラフ(GC)を用いた還元的酸素付加反応の経時変化追跡

50 cm^3 のナスフラスコに **5** 140 mg (1 mmol), Co^{II} (tdcpp) 0.095 mg (0.0001 mmol), GC の内部標準として 4-ブロモトルエン 85mg (0.5 mmol)を入れ, 5 cm^3 の 2-プロパノール-ジクロロメタン(1:1)で溶かし, 3 方コックをつけた。5 分間酸素バブルした後, 3 方コックを通じて酸素風船で密封した。0.1 cm^3 の反応溶液をサンプル管に計り取り, GC で分析を行い, **5** の初期量を求めた。次いでトリエチルシラン 0.18 cm^3 (1.1 mmol)を加え, 28 $^{\circ}\text{C}$ の水浴につけ攪拌し, 一定時間ごとに 0.1 cm^3 の反応溶液をサンプル管に計り取り, 0.01 cm^3 の重リン酸トリメチルをサンプル管に加え反応を停止させた後, GC で分析を行い, 消費した **5** の量と生成した (*E*)-4-ヒドロキシ-2-ヘキセン酸エチル **8** の量を求めた。

GC は, SE30 を充填剤としたガラスカラム (3.2 mm $\times$ 2 m)を使用し, 初期温度 70 $^{\circ}\text{C}$, 最終温度 270 $^{\circ}\text{C}$, 昇温速度 1 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$, インジェクション温度 300 $^{\circ}\text{C}$, ディテクター温度 300 $^{\circ}\text{C}$, キャリヤーガス (N_2) 1.1 kg/cm^2 の条件で測定した。

上記の方法で還元的酸素付加反応の経時変化を追跡した。

結果は図 1-3, 5 に示した。

酸化還元電位の測定

0.1 mol/dm^3 のテトラエチルアンモニウム過塩素酸塩を含む *N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) にコバルト (II) ポルフィリンを溶解し (0.001 mol/dm^3), アルゴン気流下, 白金を作用電極と対極, 銀・塩化銀電極 (Ag/AgCl) を参照電極として使用して測定を行った。

測定結果を表 1-2 にまとめた。

還元的酸素付加反応を経由する共役オレフィンのワンポットオキシ化反応

(2*E*,4*E*)-2,4-ヘキサジエン酸エチル 5 の反応: 50 cm^3 のナスフラスコに **5** 140 mg (1 mmol) と Co^{II} (tdcpp) 0.95 mg (0.001 mmol)を入れ, 5 cm^3 の 2-プロパノール-ジクロロメタン(1:1)で溶かし, 3 方コックをつけた。5 分間酸素バブルした後, 3 方コックを通じて酸素風船で密封した。次いでトリエチルシラン 0.18 cm^3 (1.1 mmol)を加え, 28 $^{\circ}\text{C}$ の水浴につけ攪拌した。反応は TLC で逐次追跡し, 基質が全て消費されるまで続けた。反応溶液にジエチルエーテル 30 cm^3 を加え, 蒸留水 10 cm^3 で 2 回, 飽和食塩水 10 cm^3 の順番で洗浄した。有機層は, 無水硫

酸ナトリウムで乾燥後，減圧下で溶媒を留去した。残留物にジエチルエーテル 10 cm³，無水酢酸 0.14 cm³ (1.5 mmol)，4-(*N,N*-ジメチルアミノ) ピリジン (DMAP) 12 mg (0.1 mmol)を加え，室温で 6 時間攪拌した。その後，減圧下で溶媒を留去し，残留物をシリカゲル(10 g)を充填剤とするカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル 20/1 – 10/1)で精製し無色オイルの(*E*)-4-オキソ-2-ヘキセン酸エチル **7** 128 mg (収率 82%)を得た。

その他の基質においても同条件で反応を行った。

反応結果は表 1-7,8,9,12 にまとめた。

(*E*)-4-オキソ-2-ヘキセン酸エチル **7**

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3050, 3000, 2950, 2920, 1730, 1710, 1650, 1630, 1470, 1400, 1380, 1310, 1280, 1240, 1190, 1110, 1040, and 980; $\delta_{\text{H}}(60 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 1.14 (3 H, t, *J* 7.6 Hz, CH₃), 1.33 (3 H, t, *J* 7.0 Hz, OCH₂CH₃), 2.70 (2 H, q, *J* 7.6 Hz, CH₂), 4.28 (2 H, q, *J* 7.0 Hz, OCH₂), 6.65 (1 H, d, *J* 15.8 Hz, CH=CH-COO), and 7.19 (1 H, d, *J* 15.8 Hz, CH=CH-COO).

(*E*)-4-オキソ-2-オクテン酸エチル

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3050, 3000, 2970, 2900, 1740, 1720, 1660, 1560, 1480, 1460, 1410, 1380, 1320, 1300, 1200, 1140, 1100, 1040, and 990; $\delta_{\text{H}}(60 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 0.93 (3 H, t, *J* 7.0 Hz, CH₃), 1.33 (3 H, t, *J* 7.0 Hz, OCH₂CH₃), 1.24-1.76 (4 H, m, 2 × CH₂), 2.65 (2 H, t *J* 7.0 Hz, CH₂), 4.28 (2 H, q, *J* 7.0 Hz, OCH₂), 6.64 (1 H, d, *J* 15.8 Hz, CH=CH-COO), and 7.11 (1 H, d, *J* 15.8 Hz, CH=CH-COO).

(*E*)-4-オキソ-2-メチル-2-オクテン酸メチル

$\delta_{\text{H}}(60 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 0.92 (3 H, t, *J* 6.2 Hz, CH₃), 1.14-1.64 (4 H, 2 × CH₂), 2.20 (3 H, d, *J* 1.2 Hz, CH₃), 3.82 (3 H, s, OCH₃), and 7.09 (1 H, d, *J* 1.2 Hz, CH=C).

(*E*)-4-オキソ-5-メチル-2-オクテン酸エチル

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3050, 3000, 2960, 2940, 2900, 1740, 1720, 1650, 1640, 1480, 1460, 1400, 1380, 1360, 1320, 1280, 1250, 1200, 1180, 1160, 1130, 1100, 1070, 1040, and 990; $\delta_{\text{H}}(60 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 1.16 (6 H, d, *J* 6.4 Hz, 2 × CH₃), 1.33 (3 H, t, *J* 7.0 Hz, OCH₂CH₃), 2.87 (1 H, q, *J* 6.4 Hz, CH), 4.27 (2 H, q, *J* 7.0 Hz, OCH₂), 6.68 (1 H, d, *J* 15.8 Hz, CH=CH-COO), and 7.22 (1 H, d, *J* 15.8 Hz, CH=CH-COO).

(*E*)-4-オキソ-7-テトラヒドロピラニルオキシ-2-オクテン酸エチル

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3300, 2960, 2900, 2870, 1730, 1710, 1660, 1640, 1480, 1460, 1450, 1380, 1350, 1310, 1290, 1270, 1240, 1200, 1140, 1080, 1040, and 990; $\delta_{\text{H}}(60 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 1.14 (3 H, t, *J* 7.0 Hz, CH₃), 1.33 (3 H, t, *J* 7.0 Hz, OCH₂CH₃), 1.24-1.99 (8 H, m, 4 × CH₂), 2.72 (2 H, t *J* 7.0 Hz, CH₂), 3.56-3.94 (5 H, m, 2 × OCH₂ and CHO), 6.64 (1 H, d, *J* 16.4 Hz, CH=CH-COO), and 7.12 (1 H, d, *J* 16.4 Hz, CH=CH-COO).

(*E*)-4-オキソ-5,9-ジメチル-2,8-デカジエン酸エチル

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3050, 3000, 2950, 2900, 1720, 1700, 1640, 1620, 1460, 1380, 1310, 1280, 1220, 1190, 1100, 1030, and 990; $\delta_{\text{H}}(60 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 1.13 (3 H, d, J 7.0 Hz, CH_3), 1.33 (3 H, t, J 7.0 Hz, OCH_2CH_3), 1.41-1.65 (2 H, m, CH_2), 1.57 (3 H, s, CH_3), 1.68 (3 H, s, CH_3), 1.87-2.13 (2 H, m, CH_2), 2.80 (1 H, q, J 7.0 Hz, CH_2), 4.28 (2 H, q, J 7.0 Hz, OCH_2), 4.96-5.19 (1 H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.68 (1 H, d, J 15.8 Hz, $\text{CH}=\text{CH}-\text{COO}$), and 7.19 (1 H, d, J 15.8 Hz, $\text{CH}=\text{CH}-\text{COO}$).

(*E*)-2-エトキシカルボニル-4-オキソ-2-オクテン酸エチル

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3050, 3000, 2960, 2950, 2880, 1740, 1710, 1640, 1480, 1450, 1400, 1380, 1360, 1300, 1260, 1220, 1180, 1140, 1080, 1050, and 1020; $\delta_{\text{H}}(60 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 0.92 (3 H, t, J 7.0 Hz, CH_3), 1.34 (6 H, t, J 7.0 Hz, $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$), 1.41-1.75 (4 H, m, $2 \times \text{CH}_2$), 2.62 (2 H, t, J 7.0 Hz, CH_2), 4.31 (2 H, q, J 7.0 Hz, OCH_2), 4.37 (2 H, q, J 7.0 Hz, OCH_2), and 7.14 (1 H, s, $\text{CH}=\text{C}$).

(*E*)-2-エトキシカルボニル-4-オキソ-5-メチル-2-ヘキセン酸エチル

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3050, 3000, 2960, 2930, 2900, 1750, 1720, 1640, 1480, 1460, 1380, 1360, 1260, 1240, 1190, 1130, 1100, 1080, 1060, and 1030; $\delta_{\text{H}}(60 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 1.16 (6 H, d, J 7.0 Hz, $2 \times \text{CH}_3$), 1.33 (6 H, t, J 7.0 Hz, $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$), 2.76 (1 H, q, J 7.0 Hz, CH), 4.30 (2 H, q, J 7.0 Hz, OCH_2), 4.36 (2 H, q, J 7.0 Hz, OCH_2), and 7.25 (1 H, s, $\text{CH}=\text{C}$).

(*E*)-4-オキソ-2-ヘキセン酸 6-[(*E*)-2-ヘキセノイルオキシ]ヘキシル

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3040, 2980, 2950, 2900, 1730, 1720, 1660, 1460, 1440, 1420, 1360, 1310, 1280, 1220, 1180, 1120, 1060, and 990; $\delta_{\text{H}}(60 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 0.94 (3 H, t, J 7.6 Hz, CH_3), 1.13 (3 H, t, J 7.0 Hz, CH_3), 1.32-1.80 (10 H, m, $5 \times \text{CH}_2$), 2.02-2.36 (2 H, m, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$), 2.68 (2 H, q, J 7.0 Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}$), 4.17 (4 H, q, J 4.2 Hz, $2 \times \text{OCH}_2$), 5.81 (1 H, d, J 15.8 Hz, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 6.64 (1 H, d, J 15.8 Hz, $\text{COCH}=\text{CHCOO}$), 6.76-7.11 (1 H, m, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$), and 7.10 (1 H, d, J 15.8 Hz, $\text{COCH}=\text{CHCOO}$).

***N*-[(*E*)-4-オキソ-2-オクテノイル]ピペリジン**

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3050, 2970, 2900, 1750, 1710, 1650, 1630, 1460, 1420, 1380, 1280, 1270, 1230, 1200, 1050, and 1040; $\delta_{\text{H}}(60 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 0.92 (3 H, t, J 7.0 Hz, CH_3), 1.22-1.86 (10 H, m, $5 \times \text{CH}_2$), 2.62 (2 H, t, J 7.0 Hz, CH_2CO), 3.50-3.60 (4 H, m, CH_2NCH_2), 6.96 (1 H, d, J 15.2 Hz, $\text{COCH}=\text{CHCON}$), and 7.31 (1 H, d, J 15.2 Hz, $\text{COCH}=\text{CHCON}$).

***N*-シクロヘキシル-(*E*)-4-オキソ-2-オクテンアミド**

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3500, 3400, 3050, 2960, 2880, 1720, 1670, 1520, 1460, 1420, 1390, 1350, 1300, 1280, 1140, 1080, and 990; $\delta_{\text{H}}(60 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 0.92 (3 H, t, J 7.0 Hz, CH_3), 1.22-1.99 (14 H, m, $7 \times \text{CH}_2$), 2.62 (2 H, t, J 7.0 Hz, CH_2CO), 3.71-4.04 (1 H, br s,

NCH), 6.28 (1 H, br s, NH), 6.75 (1 H, d, J 15.8 Hz, COCH=CHCON), and 7.15 (1 H, d, J 15.8 Hz, COCH=CHCON).

(*E*)-4-オキソ-2-オクテンニトリル

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3030, 2960, 2950, 2880, 2240, 1710, 1620, 1480, 1410, 1380, 1350, 1320, 1310, 1260, 1220, 1180, 1140, 1100, 1080, and 960; $\delta_{\text{H}}(60 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 0.93 (3 H, t, J 7.0 Hz, CH₃), 1.19-1.76 (4 H, m, $2 \times \text{CH}_2$), 2.62 (2 H, t, J 7.0 Hz, CH₂CO), 6.31 (1 H, d, J 16.4 Hz, COCH=CHCN), and 7.00 (1 H, d, J 16.4 Hz, COCH=CHCN).

(*Z*)-4-オキソ-2-オクテンニトリル

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3050, 2980, 2950, 2880, 2250, 1720, 1620, 1480, 1400, 1360, 1270, 1220, 1140, 1110, 1080 and 980; $\delta_{\text{H}}(60 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 0.94 (3 H, t, J 7.0 Hz, CH₃), 1.21-1.79 (4 H, m, $2 \times \text{CH}_2$), 2.69 (2 H, t, J 7.1 Hz, CH₂CO), 5.80 (1 H, d, J 11.7 Hz, COCH=CHCN), and 6.88 (1 H, d, J 11.7 Hz, COCH=CHCN).

(*E*)-3-ノネン-2,5-ジオン

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3050, 3000, 2970, 2900, 1700, 1640, 1480, 1440, 1420, 1380, 1300, 1270, 1230, 1190, 1140, 1120, 1080, 1040, and 1000; $\delta_{\text{H}}(60 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 0.93 (3 H, t, J 6.2 Hz, CH₃), 1.23-1.87 (4 H, m, $2 \times \text{CH}_2$), 2.36 (3 H, s, COCH₃), 2.67 (2 H, d, J 6.4 Hz, COCH₂) and 6.84 (2 H, s, CH=CH).

(*E*)-2,2-ジメチル-4-トリデセン-3,6-ジオン

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3050, 3000, 2960, 2900, 1700, 1620, 1490, 1480, 1420, 1380, 1320, 1250, 1230, 1180, 1140, 1090, 1020, and 990; $\delta_{\text{H}}(60 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 0.89 (3 H, t, J 6.8 Hz, CH₃), 1.21-1.60 (10 H, m, $5 \times \text{CH}_2$), 2.63 (2 H, t, J 7.0 Hz, CH₂CO), 6.98 (1 H, d, J 14.6 Hz, CH=), and 7.40 (1 H, d, J 14.6 Hz, CH=).

(*E*)-9-フェニル-4-ノネン-3,6-ジオン

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3080, 3030, 2980, 2880, 1690, 1620, 1610, 1500, 1480, 1460, 1400, 1380, 1310, 1300, 1240, 1100, 1080, 1005, and 980; $\delta_{\text{H}}(60 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 1.18 (9 H, s, CH₃), 1.87-2.11 (2 H, m, CH₂), 2.50-2.74 (4 H, m, $2 \times \text{CH}_2$), and 7.08-7.23 (7 H, m, ArH and CH=).

(*E*)-6,10-ジメチル-3,9-ドデカジエン-2,5-ジオン

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3020, 2980, 2950, 2850, 1680, 1620, 1460, 1380, 1360, 1280, 1240, 1220, 1160, 1040, and 980; $\delta_{\text{H}}(60 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 1.13 (3 H, d, J 7.0 Hz, CH₃), 1.46-1.65 (2 H, m, CH₂), 1.58 (3 H, s, CH₃), 1.68 (3 H, s, CH₃), 1.84-2.09 (2 H, m, CH₂), 2.37 (3 H, s, CH₃CO), 2.65-2.90 (1 H, m, CH), 4.91 (1 H, m, CH=), and 6.91 (2 H, s, COCH=CHCO).

コレスタ-4-エン-3,6-ジオン

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3040, 2970, 2900, 1690, 1630, 1480, 1430, 1400, 1380, 1320, 1280, 1220, 1200, 1180, 1150, 1130, 1120, 1040, 1030, and 1000; $\delta_{\text{H}}(250 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 0.72

(3 H, s, CH₃), 0.86 (6 H, d, *J* 6.6 Hz, 2 × CH₃), 0.93 (3 H, d, *J* 6.5 Hz, CH₃), 0.98-1.60 (14 H, m), 1.16 (3 H, s, CH₃), 1.91-2.17 (8 H, m, 4 × CH₂), 2.47-2.70 (4 H, m, 2 × CH₂), 6.17 (1 H, s, CH=); δ_c(63 MHz, CDCl₃) 11.90, 17.52, 18.66, 20.91, 22.56, 22.80, 23.82, 23.98, 28.01, 33.98, 34.24, 35.57, 35.68, 36.09, 39.18, 39.82, 42.56, 46.81, 51.02, 56.00, 56.58, 125.45, 161.09, 199.46, and 202.28.

2-オキソ-プロパン酸シクロヘキシル

ν_{max}(CHCl₃) / cm⁻¹ 3050, 2950, 2880, 1750, 1730, 1460, 1430, 1370, 1330, 1310, 1290, 1230, 1150, 1120, 1040, and 1020; δ_H(60 MHz, CDCl₃) 1.19-1.95 (10 H, m, 5 × CH₂), 1.46-1.65 (2 H, m, CH₂), 1.58 (3 H, s, CH₃), 1.68 (3 H, s, CH₃), 1.84-2.09 (2 H, m, CH₂), 2.46 (3 H, s, CH₃), and 4.85 (1 H, m, OCH).

2-オキソ-ブタン酸ブチル

ν_{max}(CHCl₃) / cm⁻¹ 3050, 3000, 2970, 2900, 1750, 1740, 1480, 1420, 1400, 1370, 1300, 1230, 1160, 1120, 1080, 1060, and 1000; δ_H(60 MHz, CDCl₃) 1.05 (3 H, t, *J* 6.3 Hz, CH₃), 1.12 (3 H, t, *J* 7.0 Hz, CH₃), 1.29-1.82 (4 H, m, 2 × CH₂), 2.86 (2 H, q, *J* 7.0 Hz, CH₂), and 4.26 (2 H, t, *J* 6.5 Hz, OCH₂).

2-オキソ-オクタン酸メチル

ν_{max}(CHCl₃) / cm⁻¹ 3050, 2970, 2950, 2880, 1740, 1460, 1440, 1400, 1380, 1270, 1220, 1120, 1070, and 1020; δ_H(60 MHz, CDCl₃) 0.88 (3 H, t, *J* 6.3 Hz, CH₃), 1.11-1.63 (8 H, m, 4 × CH₂), 2.83 (2 H, t, *J* 7.0 Hz, CH₂), and 3.86 (3 H, s, OCH₃).

アセトフェノン

ν_{max}(CHCl₃) / cm⁻¹ 3080, 3020, 1980, 1900, 1820, 1680, 1600, 1580, 1460, 1440, 1360, 1330, 1300, 1270, 1220, 1180, 1100, 1080, 1020, and 960; δ_H(60 MHz, CDCl₃) 2.60 (3 H, s, CH₃), 7.42-7.54 (3 H, m, ArH), and 7.89-8.02 (2 H, m, ArH).

4-メトキシアセトフェノン

ν_{max}(CHCl₃) / cm⁻¹ 3010, 2950, 2930, 2850, 1670, 1600, 1580, 1510, 1460, 1440, 1420, 1360, 1300, 1260, 1200, 1170, 1120, 1080, and 1020; δ_H(60 MHz, CDCl₃) 2.54 (3 H, s, CH₃), 3.86 (3 H, s, OCH₃), 6.85-7.00 (2 H, m, ArH), and 7.82-8.01 (2 H, m, ArH).

4-メチルアセトフェノン

ν_{max}(CHCl₃) / cm⁻¹ 3050, 3000, 2950, 2900, 1690, 1620, 1590, 1440, 1420, 1370, 1320, 1280, 1250, 1190, 1140, 1120, and 1030; δ_H(60 MHz, CDCl₃) 2.40 (3 H, s, CH₃), 2.57 (3 H, s, CH₃), 7.19-7.31 (2 H, m, ArH), and 7.79-7.93 (2 H, m, ArH).

4-クロロアセトフェノン

ν_{max}(CHCl₃) / cm⁻¹ 3025, 1700, 1600, 1580, 1490, 1440, 1400, 1360, 1310, 1270, 1220, 1180, 1100, and 1020; δ_H(60 MHz, CDCl₃) 2.59 (3 H, s, CH₃), 7.35-7.50 (2 H, m, ArH), and 7.80-7.98 (2 H, m, ArH).

4-カルボメトキシアセトフェノン

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3050, 2960, 1960, 1730, 1700, 1620, 1580, 1510, 1440, 1410, 1360, 1320, 1280, 1260, 1240, 1220, 1200, 1120, 1020, and 960; $\delta_{\text{H}}(60 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 2.64 (3 H, s, CH_3), 3.95 (3 H, s, OCH_3), and 7.90-8.08 (4 H, m, ArH).

4-ニトロアセトフェノン

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3150, 3130, 3070, 1720, 1620, 1550, 1450, 1420, 1360, 1340, 1320, 1280, 1240, 1130, 1100, 1030, and 980; $\delta_{\text{H}}(60 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 2.69 (3 H, s, CH_3), and 8.03-8.43 (4 H, m, ArH).

1-インダノン

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3030, 2950, 2880, 1980, 1940, 1720, 1620, 1480, 1450, 1420, 1330, 1290, 1250, 1220, 1180, 1160, 1100, 1040, and 1020; $\delta_{\text{H}}(60 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 2.58-2.77 (2 H, m, CH_2), 3.05-3.24 (2 H, m, CH_2), and 7.21-7.82 (4 H, m, ArH).

3,4-ジヒドロ-1(2H)-ナフタレノン

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3100, 3040, 2960, 2900, 1960, 1850, 1680, 1620, 1490, 1460, 1440, 1420, 1360, 1330, 1290, 1220, 1200, 1190, 1160, 1140, 1120, and 1030; $\delta_{\text{H}}(60 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 2.01-2.33 (2 H, m, CH_2), 2.55-2.74 (2 H, m, CH_2), 2.97 (2 H, t, J 6.5 Hz, COCH_2), 7.13-7.51 (3 H, m, ArH), and 7.96-8.13 (1 H, m, ArH).

7-メトキシ-2,2-ジメチル-4-クロマノン

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3030, 3000, 2950, 2900, 1680, 1620, 1580, 1500, 1470, 1400, 1410, 1390, 1380, 1360, 1340, 1320, 1300, 1290, 1280, 1220, 1160, 1140, 1120, 1110, 1060, 1040, and 980; $\delta_{\text{H}}(60 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 1.46 (6 H, s, $2 \times \text{CH}_3$), 2.67 (2 H, s, CH_2), 3.83 (3 H, s, OCH_3), 6.36-6.63 (2 H, m, ArH), and 7.73-7.88 (1 H, m, ArH).

3-メトキシ-1-フェニル-1-プロパノン

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3090, 3030, 2950, 2900, 2850, 1980, 1920, 1700, 1610, 1590, 1460, 1400, 1370, 1340, 1220, 1180, 1120, 1080, 1000, and 970; $\delta_{\text{H}}(60 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 3.23 (2 H, t, J 6.5 Hz, CH_2), 3.38 (3 H, s, OCH_3), 3.83 (2 H, t, J 6.5 Hz, CH_2), 7.42-7.59 (3 H, m, ArH), and 7.89-8.06 (2 H, m, ArH).

3-アセトキシ-1-フェニル-1-ブタノン

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3040, 3100, 2950, 1720, 1700, 1620, 1580, 1460, 1380, 1300, 1260, 1220, 1180, 1140, 1070, 1050, 1020, 1000, and 960; $\delta_{\text{H}}(60 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 1.36 (3 H, d, J 6.4 Hz, CH_3), 1.99 (3 H, s, COCH_3), 3.13 and 3.33 (2 H, ABq, J 6.4 and 11.7 Hz, CH_2), 5.47 (1 H, q, J 6.4 Hz, CH), 7.43-7.61 (3 H, m, ArH), and 7.89-8.06 (2 H, m, ArH).

3-オキソ-3-フェニル-ブタナール エチレンアセタール

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3050, 3000, 2900, 1700, 1610, 1590, 1460, 1430, 1400, 1370, 1340, 1310, 1220, 1190, 1140, 1070, 1040, and 1000; $\delta_{\text{H}}(60 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 3.14 (2 H, d, J 4.7 Hz, CH_2), 3.96 (4 H, br s, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 5.45 (1 H, t, J 4.7 Hz, CH), 7.27-7.54 (3 H, m,

ArH), and 7.90-8.03 (2 H, m, ArH).

還元的酸素付加反応を経由する共役オレフィンのワンポットヒドロキシ化反応 (2*E*,4*E*)-2,4-ヘキサジエン酸エチル 5 の反応: 50 cm³ のナスフラスコに **5** 140 mg (1 mmol) と Co^{II}(tdecpp) 0.95 mg (0.001 mmol) を入れ, 5 cm³ の 2-プロパノール-ジクロロメタン(1:1)で溶かし, 3 方コックをつけた。5 分間酸素バブルした後, 3 方コックを通じて酸素風船で密封した。次いでトリエチルシラン 0.18 cm³ (1.1 mmol) を加え, 28 °C の水浴につけ攪拌した。反応は TLC で逐次追跡し, 基質が全て消費されるまで続けた。反応溶液を氷冷し, 亜リン酸トリメチル 0.15 cm³ (1.3 mmol) を加え, 室温に戻し 2 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し, 残留物をシリカゲル(10 g)を充填剤とするカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル 20/1 – 10/1)で精製し無色オイルの (*E*)-4-ヒドロキシ-2-ヘキセン酸エチル **8** 121 mg (収率 77%) を得た。

その他の基質においても同条件で反応を行った。

反応結果は表 1-13,14,15 にまとめた。

(*E*)-4-ヒドロキシ-2-ヘキセン酸エチル **8**

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3630, 3500, 3030, 3000, 2950, 2900, 1720, 1660, 1460, 1380, 1300, 1280, 1240, 1180, 1140, 1100, and 1040; $\delta_{\text{H}}(60 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 0.97 (3 H, t, J 7.0 Hz, CH₃), 1.29 (3 H, t, J 7.0 Hz, OCH₂CH₃), 1.52-1.75 (2 H, m, CH₂), 2.04 (1H, br s, OH), 4.21 (2 H, q, J 7.0 Hz, OCH₂), 4.15-4.28 (1 H, m, CHOH), 6.02 (1 H, dd, J 1.1 and 15.8 Hz, CH=CH-CO), and 6.96 (1 H, dd, J 5.3 and 15.8 Hz, CH=CH-CO).

(*E*)-4-ヒドロキシ-2-オクテン酸エチル

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3650, 3500, 3040, 2980, 2950, 2900, 1720, 1680, 1480, 1450, 1400, 1380, 1320, 1280, 1230, 1190, 1150, 1110, 1050, and 1000; $\delta_{\text{H}}(250 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 0.90 (3 H, t, J 7.1 Hz, CH₃), 1.29 (3 H, t, J 7.2 Hz, OCH₂CH₃), 1.29-1.60 (6 H, m, 3 × CH₂), 2.91 (1H, br s, OH), 4.19 (2 H, q, J 7.2 Hz, OCH₂), 4.25-4.31 (1 H, m, CHOH), 6.02 (1 H, dd, J 1.5 and 15.7 Hz, CH=CH-CO), and 6.94 (1 H, dd, J 5.0 and 15.7 Hz, CH=CH-CO); $\delta_{\text{C}}(63 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 13.99, 14.24, 22.61, 27.42, 36.34, 60.56, 71.02, 119.96, 150.79, and 166.94.

(*E*)-4-ヒドロキシ-2-デセン酸エチル

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3620, 3500, 3030, 2970, 2950, 2850, 1720, 1660, 1470, 1370, 1300, 1280, 1220, 1180, 1140, 1040, and 980; $\delta_{\text{H}}(60 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 0.89 (3 H, t, J 7.0 Hz, CH₃), 1.29 (3 H, t, J 7.0 Hz, OCH₂CH₃), 1.07-1.42 (10 H, m, 5 × CH₂), 1.93 (1H, br s, OH), 4.21 (2 H, q, J 7.0 Hz, OCH₂), 4.25-4.39 (1 H, m, CHOH), 6.02 (1 H, dd, J 1.1 and 15.5 Hz, CH=CH-CO), and 6.97 (1 H, dd, J 4.7 and 15.5 Hz, CH=CH-CO).

(*E*)-4-ヒドロキシ-7-テトラヒドロピラニルオキシ-2-オクテン酸エチル

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3620, 3450, 3030, 2950, 2875, 1720, 1660, 1460, 1440, 1380, 1320, 1280, 1220, 1180, 1120, 1080, 1040, and 990; $\delta_{\text{H}}(60 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 0.88 (3 H, d, J 7.0 Hz, CH_3), 1.19 (3 H, t, J 7.0 Hz, OCH_2CH_3), 1.07-1.62 (8 H, m, $4 \times \text{CH}_2$), 3.36-3.64 (1H, m, OCH_2CH_2), 3.64-3.93 [1H, m, $\text{CHO}(\text{THP})$], 4.20 (2 H, q, J 7.0 Hz, OCH_2), 4.55-4.75 (1 H, m, CHOH), 6.03 (1 H, d, J 15.8 Hz, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}$), and 6.95 (1 H, dd, J 4.7 and 15.8 Hz, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}$).

(*E*)-4-ヒドロキシ-5-メチル-2-ヘキセン酸エチル

R_{f} (Hexane-EtOAc 4:1) 0.18; $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3650, 3550, 3050, 3000, 2980, 2950, 2900, 1720, 1670, 1480, 1460, 1410, 1380, 1320, 1300, 1230, 1200, 1100, 1040, and 1000; $\delta_{\text{H}}(250 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 0.95 (6 H, d, J 7.0 Hz, CH_3), 1.29 (3 H, t, J 7.2 Hz, OCH_2CH_3), 1.77-1.90 (1 H, m), 2.37 (1H, br s, OH), 4.09 (1H, dd, J 4.8 and 7.2 Hz, CHOOH), 4.20 (2 H, q, J 7.2 Hz OCH_2), 6.04 (1 H, dd, J 1.7 and 15.7 Hz, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}$), and 6.96 (1 H, dd, J 4.8 and 15.7 Hz, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}$); $\delta_{\text{C}}(63 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 14.18, 17.40, 18.19, 33.61, 60.41, 75.88, 121.09, 148.88 and 166.52; m/z (HRMS) 172.1071 (M^+ ; $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3$ requires M , 172.1099).

(*E*)-4-ヒドロキシ-4-エチル-2-ヘキセン酸エチル

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3620, 3500, 2980, 2950, 2880, 1720, 1660, 1460, 1370, 1320, 1280, 1180, 1150, 1100, 1040, and 990; $\delta_{\text{H}}(60 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 0.88 (6 H, t, J 7.0 Hz, $2 \times \text{CH}_3$), 1.29 (3 H, t, J 7.1 Hz, OCH_2CH_3), 1.63 (4 H, q, J 7.0 Hz, $2 \times \text{CH}_2$), 2.12 (1H, br s, OH), 4.21 (2 H, q, J 7.1 Hz, OCH_2), 6.03 (1 H, d, J 15.8 Hz, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}$), and 6.91 (1 H, d, J 15.8 Hz, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}$).

(*E*)-4-ヒドロキシ-2-ヘキセン酸(*Z*)-4-[(*E*)-2-ヘキセノイルオキシ]-2-ブテニル

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3620, 3500, 3030, 2960, 2940, 2880, 1720, 1660, 1460, 1380, 1350, 1300, 1280, 1220, 1170, 1120, 1060, 1020, 1010, and 980; $\delta_{\text{H}}(60 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 0.94 (3 H, t, J 7.6 Hz, CH_3), 0.97 (3 H, t, J 7.6 Hz, CH_3), 1.21-1.78 (6 H, m, $3 \times \text{CH}_2$), 2.02-2.36 (3H, m, OH and $2 \times \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 4.12-4.39 (1 H, m, CHOH), 4.77 (4H, d, J 4.7 Hz, $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 5.68-6.18 (4 H, m, $2 \times \text{CH}=\text{CH}-\text{CO}$ and $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}$), and 6.77-7.30 (2 H, m, J 15.8 Hz, $2 \times \text{CH}=\text{CH}-\text{CO}$).

***N*-シクロヘキシル-(*E*)-4-エチル-4-ヒドロキシ-2-ヘキセンアミド**

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3640, 3450, 3350, 3020, 2950, 2870, 1680, 1640, 1520, 1480, 1460, 1390, 1360, 1340, 1270, 1160, 1140, 1100, 1080, 1060, 1040, 1020, and 990; $\delta_{\text{H}}(60 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 0.90 (3 H, t, J 7.0 Hz, CH_3), 1.20-1.89 (16 H, m, $8 \times \text{CH}_2$), 2.35 (1H, br s, OH), 3.67-4.00 (1 H, m, NCH), 4.20-4.29 (1H, m, CHOH), 5.59-5.84 (1H, br s, NH), 5.97 (1 H, d, J 15.2 Hz, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}$), and 6.83 (1 H, dd, J 4.3 and 15.2 Hz, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}$).

(E)-4-ヒドロキシ-2-オクテンニトリル

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3700, 3650, 3500, 3050, 3000, 2950, 2900, 2250, 1650, 1620, 1480, 1400, 1240, 1150, 1100, 1060, and 980; $\delta_{\text{H}}(60 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 0.92 (3 H, t, J 7.0 Hz, CH_3), 1.26-1.60 (6 H, m, $3 \times \text{CH}_2$), 2.33 (1H, br s, OH), 4.29 (1H, br s, CHOH), 5.66 (1 H, dd, J 2.3 and 16.4 Hz, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}$), and 6.78 (1 H, dd, J 4.1 and 16.4 Hz, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}$).

(E)-4-ヒドロキシ-2-ノネナール

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3620, 3500, 3050-2750, 1690, 1640, 1470, and 1390; $\delta_{\text{H}}(250 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 0.90(3 H, t, J 6.3 Hz, CH_3), 1.31-1.65(8 H, m, $4 \times \text{CH}_2$), 2.30(1 H, br s, OH), 4.44(1 H, dtd, J 1.6, 4.7, and 6.5 Hz, CHOH), 6.31(1 H, ddd, J 1.6, 7.9, and 15.6 Hz, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}$), 6.85(1 H, dd, J 4.7 and 15.6 Hz, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}$), and 9.58(1 H, d, J 7.9 Hz, CHO); $\delta_{\text{C}}(63 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 14.01, 22.54, 24.91, 31.62, 36.46, 71.11, 130.61, 159.36, and 193.79.

(E)-6-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-4-トリデセン-3-オン

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3600, 3500, 3020, 2970, 2950, 2850, 1700, 1640, 1480, 1470, 1400, 1380, 1320, 1280, 1220, 1140, 1080, 1010, and 980; $\delta_{\text{H}}(60 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 0.88 (3 H, t, J 6.8 Hz, CH_3), 1.16 (9 H, s, $3 \times \text{CH}_3$), 1.20-1.66 (10 H, m, $5 \times \text{CH}_2$), 2.34 (1H, br s, OH), 4.10-4.40 (1 H, m, CHOH), and 6.40-6.87 (2H, m, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}$).

4-ヒドロキシ-2,6,6-トリメチル-2-シクロペンテノン

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3610, 3500, 3020, 2950, 2930, 2860, 1670, 1470, 1450, 1440, 1400, 1370, 1360, 1300, 1240, 1140, 1100, 1070, 1040, 1010 and 960; $\delta_{\text{H}}(60 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 1.02 (3 H, s, CH_3), 1.12 (3 H, s, CH_3), 1.83 (3 H, t, J 1.7, CH_3), 2.13 and 2.28 (2 H, ABq, J 12.5 Hz, CH_2), 4.43-4.68 (1 H, m, CHOH), and 6.64 (1 H, br s, $\text{CH}=\text{C}$).

2-(2'-ヒドロキシヘキシリデン)シクロヘキサノン

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3620, 3500, 3020, 2950, 2870, 1690, 1620, 1460, 1440, 1420, 1380, 1320, 1220, 1140, 1080, 1020, and 1000; $\delta_{\text{H}}(250 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 0.92 (3 H, t, J 6.3 Hz, CH_3), 1.26-1.91 (8 H, m, $4 \times \text{CH}_2$), 2.34-2.68 (4 H, m, $2 \times \text{CH}_2$), 4.16 (1H, br s, OH), 4.40 (1H, dt, J 6.4 and 8.5 Hz, CHOH), and 6.43 (1 H, d, J 8.5 Hz $\text{C}=\text{CH}$); $\delta_{\text{C}}(63 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 13.89, 22.51, 23.27, 23.54, 27.19, 36.40, 40.31, 67.81, 136.66, 139.47 and 201.89.

2-ヒドロキシプロパン酸シクロヘキシル

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3550, 3000, 2950, 2850, 1730, 1460, 1380, 1320, 1260, 1120, 1100, 1040, and 1010; $\delta_{\text{H}}(60 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 1.40 (3 H, d, J 6.4 Hz, CH_3), 1.12-1.75 (10 H, m, $5 \times \text{CH}_2$), 2.96 (1 H, br s, OH), 4.18 (1 H, q, J 6.4 Hz, CHOH), and 4.90 [1H, br s, $\text{OCH}(\text{CH}_2)_2$].

2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸シクロヘキシル

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3700, 3550, 3020, 2950, 2850, 1720, 1470, 1460, 1390, 1360, 1260,

1220, 1180, 1120, 1040, and 1010; δ_{H} (60 MHz, CDCl_3) 1.43 (6 H, s, $2 \times \text{CH}_3$), 1.12-2.00 (10 H, m, $5 \times \text{CH}_2$), 3.27 (1 H, br s, OH), and 4.88 (1H, br s, OCH).

2-ヒドロキシ-2-ヘキサン酸エチル

$\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3630, 3560, 2980, 2880, 1730, 1480, 1380, 1300, 1260, 1220, 1180, 1100, 1070, and 1020; δ_{H} (60 MHz, CDCl_3) 0.89 (3 H, t, J 6.8 Hz, CH_3), 1.30 (3 H, t, J 7.0 Hz, OCH_2CH_3), 1.40 (3 H, s, CH_3), 1.18-1.39 (4 H, m, $2 \times \text{CH}_2$), 1.62-1.77 (2 H, m, CH_2), 3.18 (1 H, br s, OH), and 4.24 (2H, q, J 7.0 Hz, OCH_2).

2-ヒドロキシ-2-メチルブタン二酸ジブチル

$\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3700, 3550, 3050, 2980, 2950, 2900, 1740, 1730, 1470, 1400, 1350, 1300, 1280, 1270, 1220, 1200, 1120, 1070, 1020, and 980; δ_{H} (60 MHz, CDCl_3) 0.93 (6 H, t, J 6.4 Hz, $2 \times \text{CH}_3$), 1.23-1.78 (8 H, m, $4 \times \text{CH}_2$), 1.50 (3 H, s, CH_3), 2.61 and 3.01 (2 H, Abq, CH_2CO), 3.79 (1 H, br s, OH), and 4.15 (4H, q, $2 \times \text{OCH}_2$).

2-ヒドロキシブタン酸ブチル

$\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3550, 3025, 2970, 2950, 2880, 1730, 1470, 1380, 1240, 1140, and 1040; δ_{H} (60 MHz, CDCl_3) 0.96 (3 H, t, J 6.5 Hz, CH_3), 0.97 (3 H, t, J 6.4 Hz, CH_3), 1.23-1.76 (6 H, m, $3 \times \text{CH}_2$), 2.47 (1 H, br s, OH), 3.98-4.15 (1 H, m, CHOH), and 4.20 (2 H, t, J 6.5 Hz, OCH_2).

2-ヒドロペルオキシ-2-メチルプロパン酸 2-シクロヘキセン-1-イル

$\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3550, 3050, 3030, 3000, 2950, 2880, 2850, 1720, 1660, 1480, 1450, 1400, 1370, 1360, 1340, 1320, 1280, 1220, 1180, 1120, 1060, and 1010; δ_{H} (60 MHz, CDCl_3) 1.42 (6 H, s, $2 \times \text{CH}_3$), 1.59-2.10 (6 H, m, $3 \times \text{CH}_2$), 3.13 (1 H, br s, OH), 5.25-5.33 (1 H, m, OCH), and 5.74-5.93 (2 H, m, $\text{CH}=\text{CH}$).

2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸 2-[(E)-ヘキセノイルオキシ]エチル

$\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3700, 3580, 3050, 2980, 2950, 2900, 1740, 1660, 1480, 1400, 1380, 1350, 1320, 1260, 1220, 1180, 1130, 1070, and 980; δ_{H} (60 MHz, CDCl_3) 0.93 (3 H, t, J 6.7 Hz, CH_3), 1.44 (6 H, s, $2 \times \text{CH}_3$), 1.21-1.67 (2 H, m, CH_3CH_2), 2.03-2.37 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 3.11 (1 H, br s, OH), 4.39 (4 H, br s, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 5.81 (1 H, d, J 15.2 Hz, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}$), and 6.77-7.29 (1 H, m, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}$).

1-フェニルエタノール

$\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3630, 3500, 3100, 3050, 3000, 2950, 2900, 1620, 1500, 1460, 1390, 1340, 1320, 1300, 1260, 1200, 1110, 1080, 1040, 1020, and 1000; δ_{H} (60 MHz, CDCl_3) 1.49 (3 H, d, J 6.4 Hz, CH_3), 1.93 (1 H, br s, OH), 4.89 (1 H, q, J 6.4 Hz, CHOH), and 7.25-7.45 (5 H, m, ArH).

1-(4-メトキシ-フェニル)エタノール

$\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3620, 3500, 3020, 2980, 2940, 2920, 2850, 1900, 1620, 1590, 1520, 1470, 1450, 1430, 1380, 1310, 1250, 1180, 1120, 1080, 1040, and 1000; δ_{H} (60 MHz, CDCl_3)

1.45 (3 H, d, J 6.5 Hz, CH₃), 2.12 (1 H, br s, OH), 3.78 (3 H, s, OCH₃), 4.82 (1 H, q, J 6.5 Hz, CHOH), 6.78-6.96 (2 H, m, ArH), and 7.15-7.35 (2 H, m, ArH).

1-(4-メチル-フェニル)エタノール

$\nu_{\max}$ (CHCl₃) / 3640, 3500, 3050, 3000, 2950, 2900, 1920, 1630, 1530, 1460, 1430, 1390, 1320, 1290, 1260, 1190, 1100, 1030, and 1010; δ_{H} (60 MHz, CDCl₃) 1.47 (3 H, d, J 6.4 Hz, CH₃), 1.89 (1 H, br s, OH), 2.34 (3 H, s, CH₃), 4.85 (1 H, q, J 6.4 Hz, CHOH), and 7.22 (4 H, m, ArH).

1-(4-クロロ-フェニル)エタノール

$\nu_{\max}$ (CHCl₃) / 3650, 3500, 3050, 3000, 2950, 2900, 1920, 1620, 1510, 1470, 1420, 1400, 1320, 1280, 1250, 1200, 1100, 1030, and 1020; δ_{H} (60 MHz, CDCl₃) 1.46 (3 H, d, J 6.5 Hz, CH₃), 1.99 (1 H, br s, OH), 4.90 (1 H, q, J 6.5 Hz, CHOH), and 7.31 (4 H, m, ArH).

1-(4-カルボメトキシ-フェニル)エタノール

$\nu_{\max}$ (CHCl₃) / 3620, 3500, 2980, 2950, 2900, 1940, 1720, 1620, 1580, 1440, 1420, 1380, 1310, 1280, 1190, 1180, 1120, 1080, 1010, 1000, and 960; δ_{H} (60 MHz, CDCl₃) 1.43 (3 H, d, J 6.4 Hz, CH₃), 2.22 (1 H, br s, OH), 3.90 (3 H, s, CH₃), 4.94 (1 H, q, J 6.4 Hz, CHOH), 7.34-7.49 (2 H, m, ArH), and 7.98-8.07 (2 H, m, ArH).

1-(4-ニトロ-フェニル)エタノール

$\nu_{\max}$ (CHCl₃) / 3600, 3500, 3040, 3000, 2940, 2900, 1940, 1610, 1530, 1460, 1350, 1320, 1290, 1260, 1220, 1180, 1110, 1090, 1060, and 1020; δ_{H} (60 MHz, CDCl₃) 1.52 (3 H, d, J 6.4 Hz, CH₃), 2.31 (1 H, br s, OH), 5.02 (1 H, q, J 6.4 Hz, CHOH), 7.53 (2 H, d, J 8.8 Hz, ArH), and 8.19 (2 H, d, J 8.8 Hz, ArH).

1-インダノール

$\nu_{\max}$ (CHCl₃) / 3620, 3450, 3100, 3030, 2950, 2870, 1620, 1480, 1460, 1400, 1330, 1300, 1240, 1180, 1160, 1100, 1050, and 960; δ_{H} (60 MHz, CDCl₃) 1.61-3.10 (5 H, m, 2 × CH₂ and OH), 5.22 (1 H, t, J 6.2 Hz, CHOH), and 7.22-7.39 (4 H, m, ArH).

1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフトール

$\nu_{\max}$ (CHCl₃) / 3620, 3450, 3080, 3030, 2950, 1970, 1940, 1830, 1620, 1600, 1500, 1460, 1450, 1380, 1350, 1280, 1240, 1160, 1120, 1070, 1040, 1000, and 960; δ_{H} (60 MHz, CDCl₃) 1.66-2.04 (4 H, m, 2 × CH₂), 2.75-2.83 (2 H, m, CH₂), 4.74 (1 H, m, CHOH), and 7.11-7.41 (4 H, m, ArH).

3-メトキシ-1-フェニル-1-プロパノール

$\nu_{\max}$ (CHCl₃) / 3650, 3500, 3050, 2950, 2920, 2860, 1620, 1510, 1490, 1470, 1440, 1400, 1340, 1230, 1200, 1120, 1080, and 1040; δ_{H} (60 MHz, CDCl₃) 1.98 (2 H, dt, J 5.8 and 5.9 Hz, CH₂CH₂O), 3.30 (1 H, br s, OH), 3.56 (2 H, t, J 5.8 Hz, CH₂O), 4.89 (1 H, d, J 5.9 Hz, CHOH), and 7.20-7.44 (5 H, m, ArH).

3-アセトキシ-1-フェニル-1-ブタノール

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ / 3650, 3550, 3100, 3050, 3000, 2950, 1740, 1520, 1480, 1440, 1380, 1260, 1230, 1140, 1080, 1060, and 1030; $\delta_{\text{H}}(60 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 1.28 (3 H, d, J 6.4 Hz, CH_3), 1.59-2.10 (2 H, m, CH_2), 2.04 (3 H, s, OCH_3), 2.88 (1 H, br s, OH), 4.67 (1 H, t, J 5.3 Hz, CHOH), 5.22 (2 H, dt, J 6.4 and 6.5 Hz, CHOCO), and 7.32 (5 H, m, ArH).

3-ヒドロキシ-3-フェニル-ブタノール エチレンアセタール

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ / 3650, 3550, 3050, 3000, 2900, 1510, 1430, 1230, 1210, 1140, 1100, 1060, and 1040; $\delta_{\text{H}}(60 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 2.01-2.20 (2 H, m, CH_2), 3.32 (1 H, br s, OH), 3.93-4.04 (4 H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.85-5.11 (1 H, m, CHOH), and 7.21-7.45 (5 H, m, ArH).

重水素化試薬を用いた還元的酸素付加反応を経由するワンポットヒドロキシル化反応

重水素化トリエチルシランと重水素化 2-プロパノールを用いた反応: 50 cm^3 のナスフラスコに (2*E*, 4*E*)-5-メチル-2, 4-ヘキサジエン酸エチル 77 mg (0.5 mmol) と $\text{Co}^{\text{II}}(\text{tdcpp})$ 0.47 mg (0.0005 mmol) を入れ, 5 cm^3 の重水素化 2-プロパノール (2- PrOD)-ジクロロメタン (1:1) で溶かし, 3 方コックをつけた。5 分間酸素バブルした後, 3 方コックを通じて酸素風船で密封した。次いで重水素化トリエチルシラン (Et_3SiD) 0.09 cm^3 (0.55 mmol) を加え, 28 $^{\circ}\text{C}$ の水浴につけ 2 時間攪拌した。反応溶液を氷冷し, 亜リン酸トリメチル 0.07 cm^3 (0.6 mmol) を加え, 室温に戻し 2 時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し, 残留物をシリカゲル (10 g) を充填剤とするカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル 20/1 - 10/1) で精製し無色のアルコール体 64 mg を得た。得られたアルコール体の重水素化率を $^1\text{H-NMR}$ の積分比から求めたところ, 5 位に 100% 重水素が導入されている (*E*)-4-ヒドロキシ-5-メチル-2-[5- $^2\text{H}_1$]ヘキセン酸エチル (収率 74%) であることがわかった。

トリエチルシランと 2-プロパノール, 重水素化トリエチルシランと 2-プロパノール, あるいはトリエチルシランと重水素化 2-プロパノールを組み合わせ還元的酸素付加反応を上記と同じ方法で行った。

反応結果は表 1-16 にまとめた。

(*E*)-4-ヒドロキシ-5-メチル-2-[5- $^2\text{H}_1$]ヘキセン酸エチル

R_f (Hexane-EtOAc 4:1) 0.18; $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ / cm^{-1} 3650, 3550, 3050, 3000, 2980, 2950, 2900, 1720, 1670, 1480, 1460, 1410, 1380, 1320, 1300, 1230, 1200, 1100, 1030, and 950; $\delta_{\text{H}}(250 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 0.94 (6 H, s, CH_3), 1.29 (3 H, t, J 7.2 Hz, OCH_2CH_3), 2.34 (1H, brs, OH), 4.09 (1H, d, J 4.8 Hz, CHOOH), 4.20 (2 H, q, J 7.2 Hz OCH_2), 6.04 (1 H, dd, J 1.6 and 15.7 Hz, CH=CH-CO), and 6.95 (1 H, dd, J 4.8 and 15.7 Hz, CH=CH-CO); $\delta_{\text{C}}(63 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 14.18, 17.27, 18.08, 32.85, 33.16, 33.47, 60.41, 75.84 (C-OH),

121.12, 148.83, and 166.49; m/z (HRMS) 173.1152 (M^+ ; $C_9H_{15}D_1O_3$ requires M , 173.1161).

ESR の測定

0.0005 mol/dm³ の $Co^{II}(tdcpp)$ 溶液, あるいは 0.5 mol/dm³ の (2*E*, 4*E*)-2, 4-ヘキサジエン酸エチルまたは 1-デセンを含む 0.0005 mol/dm³ の $Co^{II}(tdcpp)$ 溶液を凍結-真空引き-融解を繰り返して溶存酸素を除去した後, 液体窒素 (77 K) で凍結して測定した。 g 値は, 標準物質として同時に測定した Mn^{2+} と比較することで求めた。

測定結果は図 1-5 に示し, 求めた g 値は表 1-17 にまとめた。

参考文献

- 1) I. Tabushi, N. Koga, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 6456 (1979).
- 2) M. P. Fauvet, A. Gaudemer, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, 874.
- 3) T. Okamoto, S. Oka, *J. Org. Chem.*, **49**, 1589 (1984).
- 4) T. Santa, T. Mori, M. Hirobe, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 2175 (1985).
- 5) Y. Aoyama, Y. Tanaka, T. Fijisawa, T. Watanabe, H. Toi, H. Ogoshi, *J. Org. Chem.*, **52**, 2555 (1987).
- 6) K. Kano, H. Takagi, M. Takeuchi, S. Hashimoto, Z. Yoshida, *Chem. Lett.*, **1991**, 519.
- 7) (a) S. Isayama, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **1989**, 573; (b) S. Isayama, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **1989**, 1071; (c) S. Isayama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **63**, 1305 (1990).
- 8) P. Dussault and A. Sahli, *J. Org. Chem.*, **57**, 1009 (1992).
- 9) (a) M. Yoshioka and T. Kaneda, *Yukagaku*, **21**, 316 (1972); (b) M. Yoshioka and T. Kaneda, *Yukagaku*, **23**, 321 (1974); (c) L. R. Tovar and T. Kaneda, *Yukagaku*, **26**, 169 (1977).
- 10) D. E. Hamilton, R. S. Drago, and A. Zombeck, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 374 (1987).
- 11) M. Kohno, H. Ohya-Nishiguchi, K. Yamamoto, and T. Sakurai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **57**, 932 (1974).
- 12) M. Kumada, M. Ishikawa, and S. Maeda, *J. Organometal. Chem.*, **2**, 478 (1964).
- 13) J. S. Lindsey and R. W. Wagner, *J. Org. Chem.*, **54**, 828 (1989).
- 14) A. D. Adler, *J. Org. Chem.*, **32**, 476 (1967).
- 15) A. D. Adler, F. R. Longo, F. Kampas, and J. Kim, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **32**, 2443 (1970).
- 16) B. O. West, *J. Chem. Soc.*, **1954**, 395.

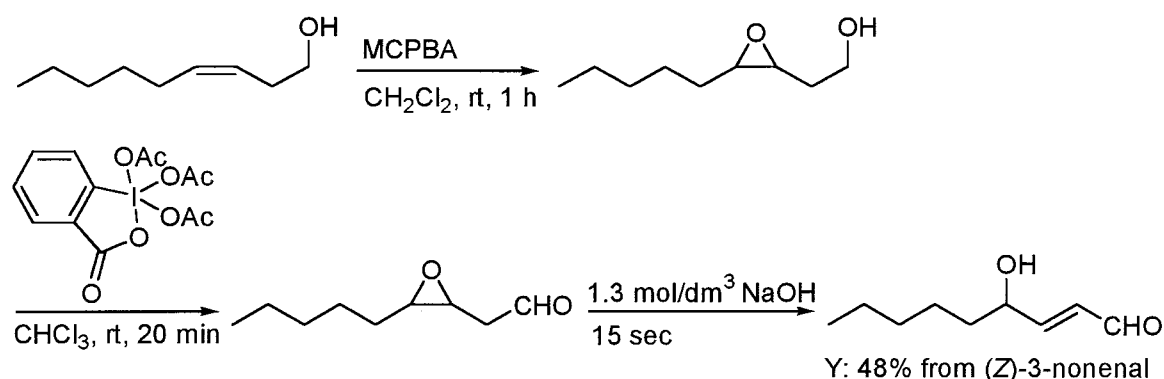
第2章 還元的酸素付加反応を鍵反応とする生理活性天然有機化合物の全合成

2-1 序論

コバルトポルフィリン錯体を触媒とする共役オレフィンの還元的酸素付加反応は、 γ -ヒドロペルオキシ-, γ -オキシ-, あるいは γ -ヒドロキシ- α,β -不飽和カルボニル化合物を直接あるいはワンポットで合成できる点で有機合成上、応用範囲が広く有用性の高い手段と考えられる。天然物として同部分構造を分子内に含み抗癌性や抗菌性などの生理活性を有する有機化合物が多数見出されており¹⁾, この部分構造を構築する研究が盛んに行われてきた²⁾。しかし、短い段階でかつ広い応用性を持つ方法となると未だに数少ないのが現状である。開発した還元的酸素付加反応は、これら化合物を構築する新規な方法になると考えられる。

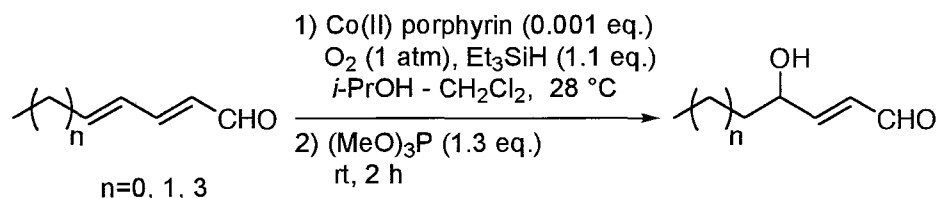
本章では、還元的酸素付加反応を生理活性天然有機化合物の全合成へ応用し、反応の有用性を確認した結果について述べる。

はじめに、(*E*)-4-ヒドロキシ-2-アルケナールの合成について 2-2-1 節で述べる。(*E*)-4-ヒドロキシ-2-ノネナール(HNE)は、生体内脂質過酸化の二次酸化生成物の主たる生成物の一つである。脂質過酸化反応は酸化ストレスに必ず付随する生体反応である。生化学・薬理学的研究のために HNE の簡便な合成方法の開発が望まれてきた。1992 年, Gardner らは, (*Z*)-3-ノネノールを出発物質として 3 段階で HNE を合成できる反応系を見出した (スキーム 2-1)³⁾。従来の合成方法⁴⁾に比べ簡便かつ新規な方法であるが、なお数段階の反応過程を必要とする。



Scheme 2-1

開発した還元的酸素付加反応を利用し、市販の(2*E*, 4*E*)-2, 4-アルケナールからワンポットで HNE (n=3) の合成が可能になった (スキーム 2-2)。同様に脂質過酸化により生成する可能性のある鎖長の異なる誘導体 (n=0, 1) と重水素化ラベルされた HNE の合成も容易であった。また、合成した(*E*)-4-ヒドロキシ-2-アルケナールを標品として保存魚肉中に生成する(*E*)-4-ヒドロキシ-2-アルケナールの含量を実際に定量した結果についても述べる。



Scheme 2-2

次いで、最近ショウガより単離された抗酸化作用を示すフェノール誘導体の全合成について述べる (2-2-2 節)。ショウガには抗酸化および抗炎症作用を有するフェノール類が多く含まれていることが知られている。最近ショウガの一種である *Zingiber officinale* Roscoe から抗酸化作用を有する 4 種のグアイアシル骨格を持つ新しいフェノール誘導体が見出された (図 2-1) ⁵⁾。

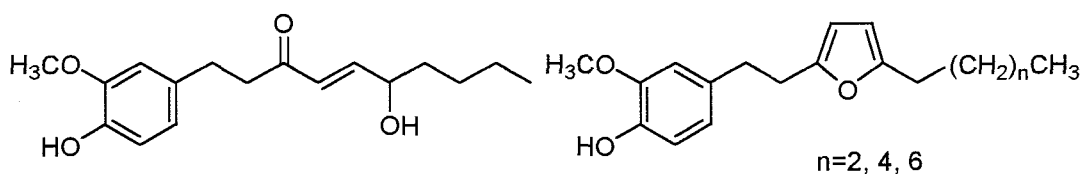


Figure 2-1. Antioxidative phenolic compounds from ginger.

これらの化合物について、安価に入手出来るバニリンを出発物質として全合成を検討した。バニリンの炭素鎖を伸長して合成したジエノン誘導体に還元的酸素付加反応を行うことによりγ-ヒドロキシ-α,β-不飽和カルボニル部分を構築した。さらに加水分解または酸触媒環化反応を経て目的の 4 種のフェノール誘導体を全合成した結果について述べる。

最後に、コーン胚芽の水抽出物から見出されて強い抗腫瘍活性を有する脂肪酸誘導体である (*E*)-10-オキソ-11-オクタデセン-13-オライドおよびその開環体であるヒドロキシケト酸の *R* 体と *S* 体の両エナンチオマー (図 2-2) ⁶⁾ の全合成を検討した (2-2-3 節)。

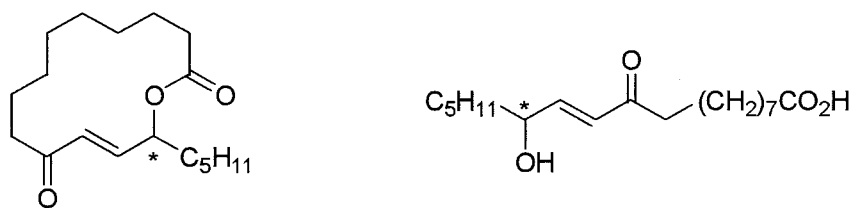


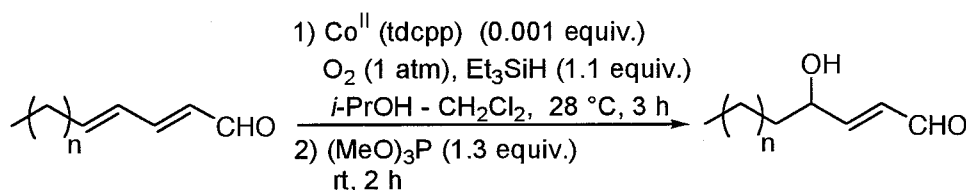
Figure 2-2. Cytotoxic fatty acid derivatives from corn germ.

リノール酸を原料としてリポキシゲナーゼ酸素酸化と還元的酸素付加反応を組み合わせ、脂肪酸誘導体の両エナンチオマーを全合成できた。合成した脂肪酸誘導体の殺細胞活性を評価した結果についても述べる。

2-2 結果と考察

2-2-1 (*E*)-4-ヒドロキシ-2-アルケナールの合成

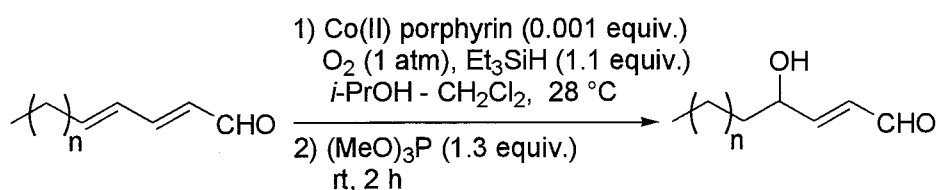
第1章で述べた還元的酸素付加反応を経由する共役オレフィンのヒドロキシ化反応を利用し、市販の(2*E*, 4*E*)-2, 4-アルカジエナールから4-ヒドロキシ-2-アルケナールの合成を試みた(スキーム 2-3)。



Scheme 2-3

(2*E*, 4*E*)-2, 4-アルカジエナール ($n = 3, 1, 0$) に対し、 $\text{Co}^{\text{II}}(\text{tpp})$ あるいは $\text{Co}^{\text{II}}(\text{tdcpp})$ を 0.001 当量使用し、還元的酸素付加反応を経由するヒドロキシ化反応を行った(表 2-1)。 $\text{Co}^{\text{II}}(\text{tpp})$ を使用した場合(*E*)-4-ヒドロキシ-2-アルケナールを合成できたが収率は低かった(エントリー 1~3)。反応時間 1 時間以内に $\text{Co}^{\text{II}}(\text{tpp})$ が分解するため、反応が不完全に終わるのが原因である。一方、 $\text{Co}^{\text{II}}(\text{tdcpp})$ を触媒として使用した場合は、基質は全て消費され、(*E*)-4-ヒドロキシ-2-アルケナールを良好な収率で合成できた(エントリー 4~6)。アルキル鎖長が $n = 3$ で収率 58%, $n = 1$ で収率 54%, $n = 0$ で収率 61%であった。

Table 2-1. Synthesis of (*E*)-4-hydroxy-2-alkenals from (2*E*, 4*E*)-2,4-alkadienals

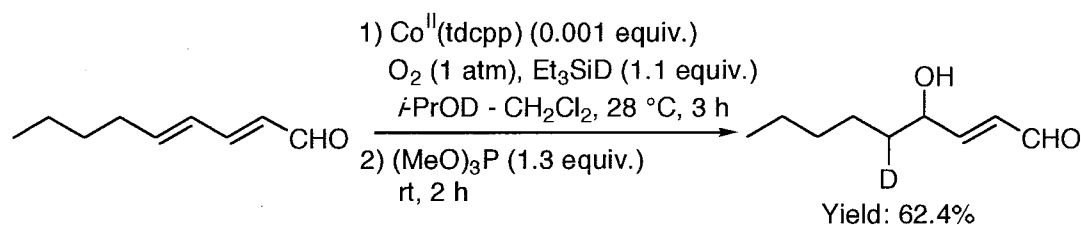


Entry	Alkadienal $n =$	Co(II) porphyrin	Time ^{a)} h	Yield ^{b)} %
1	3	$\text{Co}^{\text{II}}(\text{tpp})$	1	39
2	1	$\text{Co}^{\text{II}}(\text{tpp})$	1	28
3	0	$\text{Co}^{\text{II}}(\text{tpp})$	1	34
4	3	$\text{Co}^{\text{II}}(\text{tdcpp})$	3	58
5	1	$\text{Co}^{\text{II}}(\text{tdcpp})$	3	54
6	0	$\text{Co}^{\text{II}}(\text{tdcpp})$	3	61

a) Reaction time for the reductive oxygenation step.

b) Isolated yield.

HNE のラベル化合物は、生体内脂質過酸化物の代謝・排泄などの動態を研究するために重要である。1995 年, Bravais らは、トリチウムや重水素でラベル化された (*E*)-4-ヒドロキシ-2-[4- $^3\text{H}_1$]ノネナール-ジエチルアセタールと (*E*)-4-ヒドロキシ-2-[4- $^2\text{H}_1$]ノネナール-ジエチルアセタールの合成を報告したが、多段階を要する合成経路で実用的とは言えないものであった⁷⁾。第 1 章(p. 39)でも述べたように、2,4-アルカジエン酸エステルの還元的酸素付加反応を重水素化トリエチルシランと 2-プロパノール-*O-d* を使用して行くと、 δ 位が重水素ラベルされた 4-ヒドロキシアルケン酸エステルが合成できる。(2*E*, 4*E*)-2,4-ノナジエナールを基質として用いて、同条件での反応を試みた (スキーム 2-4)。その結果、 δ 位が重水素ラベルされた (*E*)-4-ヒドロキシ-2-[5- $^2\text{H}_1$]ノネナール (^2H HNE) が収率 62.4% で合成できた。HNE の ^1H -NMR が 4.44 (dtd, $J = 1.6, 4.7, 6.5$ Hz, 1H, C-4), 6.31 (ddd, $J = 1.6, 7.9, \text{and } 15.6$ Hz, 1H, C-2), 6.85 (dd, $J = 4.7 \text{ and } 15.6$ Hz, 1H, C-3), 9.58 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, C-1) の化学シフトと結合定数を示すのに対し, ^2H HNE は, 4.44 (ddd, $J = 1.5, 5.0, 6.4$ Hz, 1H, C-4), 6.31 (ddd, $J = 1.5, 7.9, \text{and } 15.6$ Hz, 1H, C-2), 6.83 (dd, $J = 5.0 \text{ and } 15.6$ Hz, 1H, C-3), 9.58 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, C-1) の化学シフトと結合定数を示した。また, ^{13}C -NMR で 36.07 (t, $J = 19.5$ Hz, C-5) の ^{13}C -D のスピン結合も確認できた。また, 2,4-ジニトロフェニルヒドラゾンに誘導後, 質量分析を行うと分子イオンピークとして (m/z , EI-MS) : 337 (M^+ , $\text{C}_{15}\text{D}_1\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_5$) が確認できた。以上の結果より, 生成物は, δ 位に 100% 重水素が導入された ^2H HNE であると確認した。以上のように, 重水素化した還元剤と溶媒を使用し, 重水素ラベル HNE の 1 段階合成に成功した。この反応を適用することでトリチウムラベル化 HNE も同様に合成可能と考えられる。HNE の薬理や代謝研究に重要なラベル化合物を合成する簡便な手段を確立できたことになる。



Scheme 2-4

市販魚肉中の 4-ヒドロキシ-2-アルケナールの含量測定

脂質過酸化により生じる 4-ヒドロキシ-2-アルケナールには、 ω -3 系不飽和脂肪酸より生じる 4-ヒドロキシ-2-ヘキセナール(HHE)と ω -6 系不飽和脂肪酸より生じる HNE が知られ、両者とも強い肝臓毒性および変異原性を有するので、食品衛生上問題となっている。HHE と HNE は化学反応性に富み、タンパク質の変性や栄養の低下にも関与すると考えられている。日本での主な蛋白源である魚肉は ω -3 系不飽和脂肪酸を多く含み、食肉に見られる ω -6 系不飽和脂肪酸はあまり含有していない。よって、魚肉の脂質過酸化で生成する 4-ヒドロキシ-2-アルケナールとしては、HNE よりも HHE が多いと考えられるが、魚肉中の HHE 濃度を測定した報告はほとんどない⁸⁾。そこで、還元的酸素付加反応で合成した HHE と HNE を標品として魚肉中の 4-ヒドロキシ-2-アルケナール含量の定量分析を試みた。

まず、ブリ(*Seriola quinqueradiata*)、マアジ(*Trachurus japonicus*)、サバ(*Scomber japonicus*)、およびコイ(*Cyprinus carpio*)の 4 種類の魚肉について HHE の含量を測定した。試料は分析に用いるまで-80 °C で保存した。分析は HNE を 2,4-ジニトロフェニルヒドラゾン (DNPH) 誘導体に変換後、定量する Goldring らの報告の方法に従った⁹⁾。魚肉を DNPH 誘導体化の処理を行いジクロロメタンで抽出したものを、HHE の DNPH 誘導体(HHE-DNPH)を標品とし、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で分析した。Goldring らの条件[カラム Ultrasphere C18 (25 cm × 4.6 mm, Beckman); 移動相 クエン酸ナトリウム-酢酸緩衝液 (pH 4.75) : メタノール=25:75 ; 流速 1 ml/min; 温度 40 °C; 検出 365 nm(UV)]では、HHE-DNPH は他の抽出成分のピークと重なり分析不可能であった[図 2-3 A) , A')]。HHE-DNPH は HNE の DNPH 誘導体 (HNE-DNPH) に比べ極性が高いため、短い時間で溶出し、他の成分と重なったためである。そこで、HHE-DNPH が分析可能な条件の検討を行った。図 2-3 B) および B')に示したように、移動相のメタノールの比を 75%から 65%に減少すると HHE-DNPH のピークが他の成分ピークから分離し、分析が可能になった。この溶出条件下で 0.25 ~3.0 mmol の HHE-DNPH 濃度での検量線を作成すると相関係数は 0.999 となった。また、測定限界は 10 pmol であった。

確立した分析条件で市販魚肉の HHE の含有量を測定した。いずれの魚肉からも HHE-DNPH が検出された。ブリには 4.1-4.3 nmol/g, マアジには 1.5-1.9 nmol/g, サバには 3.7-3.9 nmol/g, およびコイには 9.1-39.3 nmol/g の HHE-DNPH がそれぞれ含まれていることがわかった (表 2-2)。

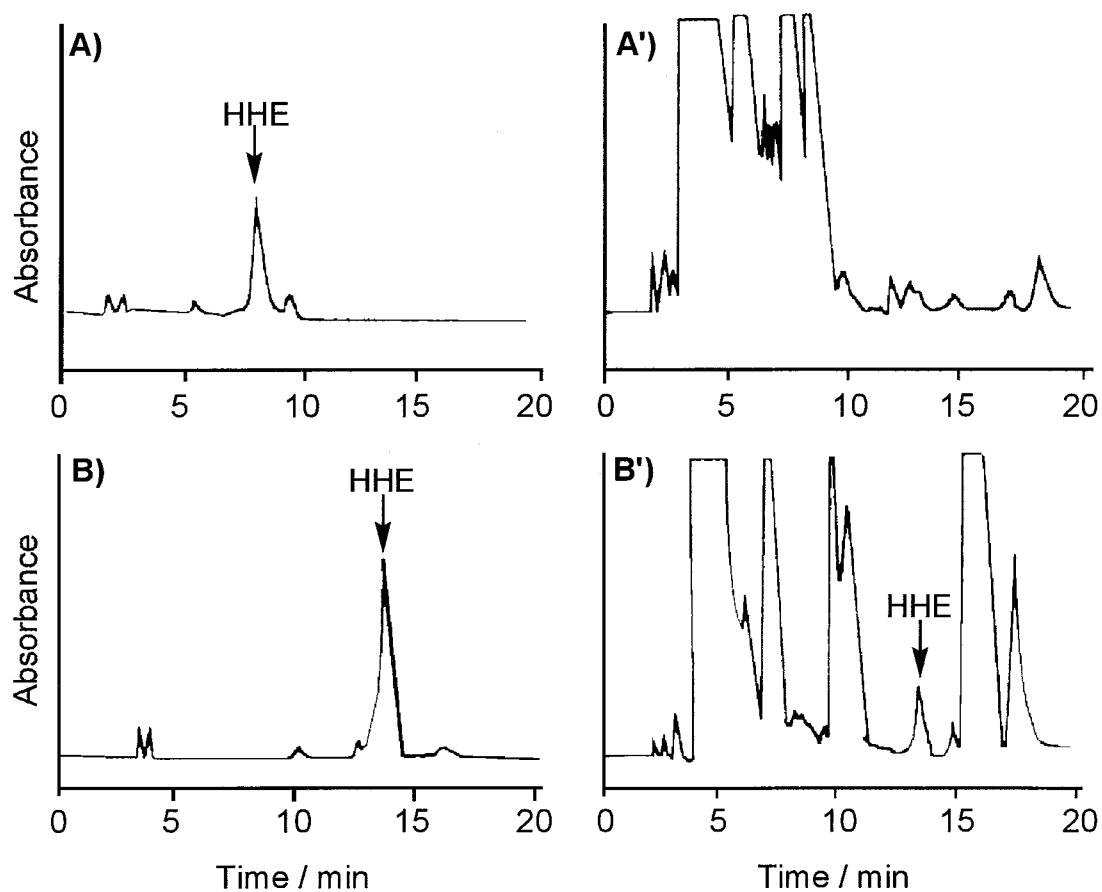


Figure 2-3. HPLC traces of authentic HHE-DNPH (A and B) and DNPH-treated CH_2Cl_2 extract of yellowtail meat (A' and B') with 70 % (A and A') and 65 % (B and B') aqueous methanol as eluents.

Table 2-2. HHE concentrations in several fish meat samples

Entry	Species	Number	HHE (nmol/g) ^{a)}
1	Yellowtail	2	4.1 - 4.3
2	Horse mackerel	2	1.5 - 1.9
3	Mackerel	2	3.7 - 3.9
4	Carp	9	9.1 - 39.3

a) Determined by HPLC.

また、ブリに含まれている HHE と HNE の含量を調べた結果を比較する。HHE はどのサンプルにも含まれていたが、HNE はほとんど検出されなかった（表 2-3）。すなわち、魚肉が ω -3 系不飽和脂肪酸を多く含み ω -6 系不飽和脂肪酸はあまり含有していないことを反映する結果となった。

Table 2-3. HHE and HNE concentrations in 3 yellowtail meat samples

Entry	HHE (nmol/g)	HNE (nmol/g) ^{a)}
1	7.43	0.35
2	6.99	nd ^{b)}
3	5.57	nd ^{b)}

a) Analyzed by HPLC.

b) <0.1 nmol/g of meat.

次いで、0 °C で 13 日間保管したブリの HHE, HNE, マロンジアルデヒド (MA) の濃度変化を調べた（図 2-4）。ここで調べた MA は、脂質過酸化の指標とされている化合物であり、Suda らの報告している条件で測定を行った¹⁰⁾。HNE はほとんど検出されなかったが、HHE と MA の濃度はいずれも保存日数が長くなるにつれ増加した。これらの結果は、HHE が MA と同様に魚肉の脂質過酸化の指標となりうることを示唆している。

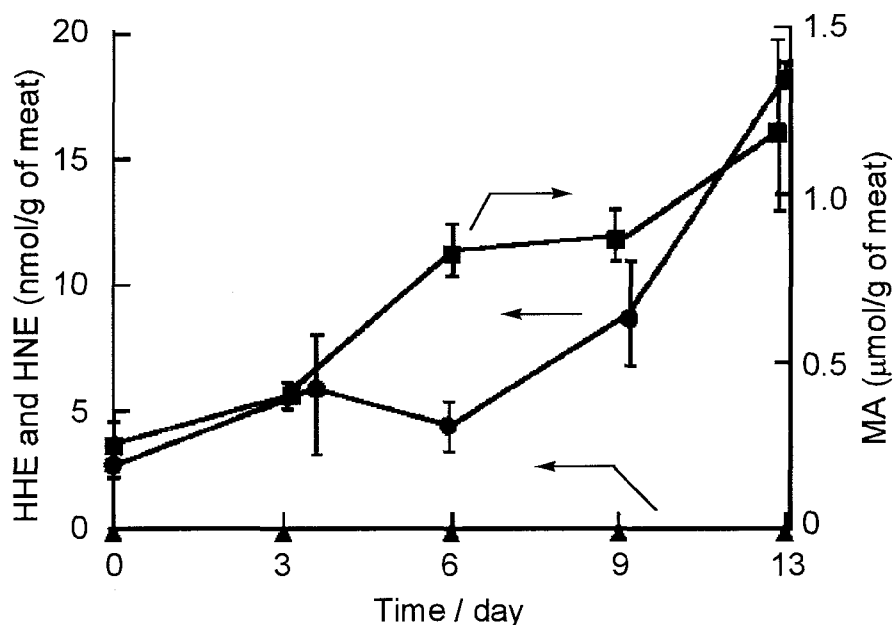


Figure 2-4. Changes in HHE, HNE and MA concentrations in yellowtail meat samples stored at 0 °C determined by HPLC: ● HHE; ▲ HNE; ■ MA.

2-2-2 (±)-6-ヒドロキシショウガオールとそのフラノイド誘導体の合成

最近ショウガの一種である *Zingiber officinale* Roscoe から抗酸化作用を有する 4 種の新しいフェノール誘導体 **9** および **10** が見出された (図 2-5)⁵⁾。

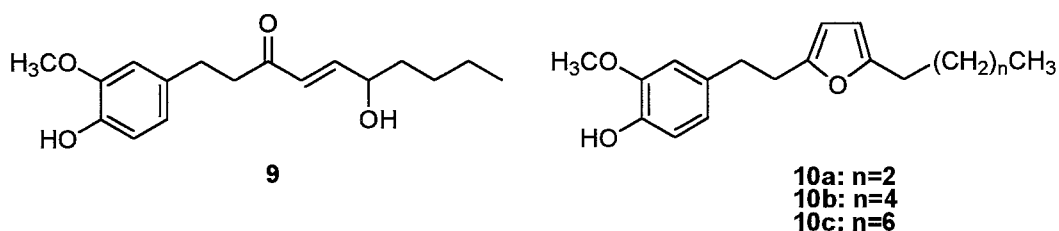
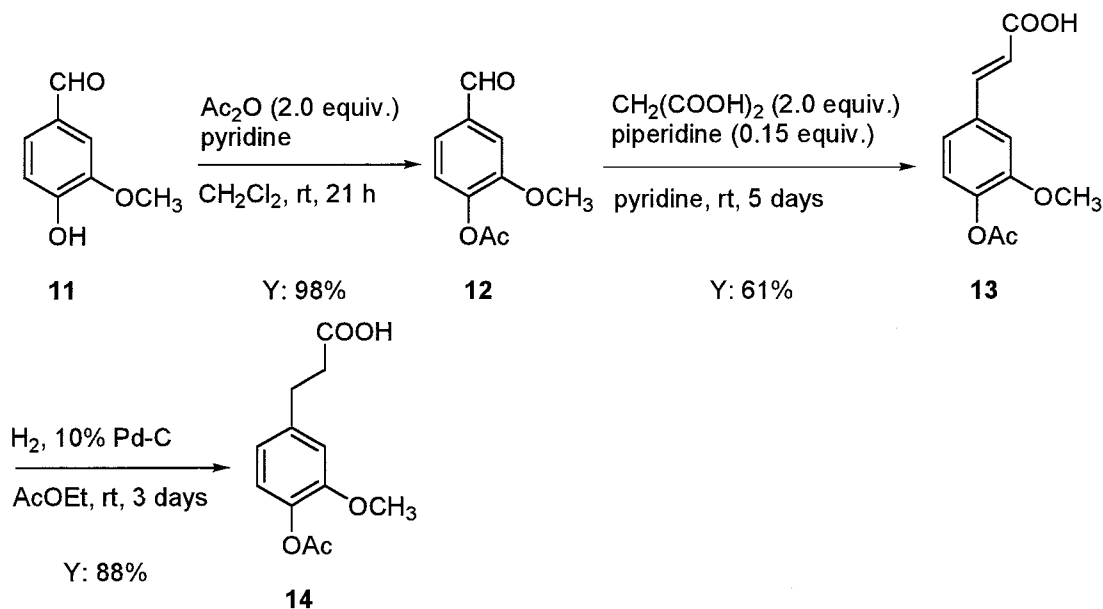


Figure 2-5. New phenolic compounds from ginger.

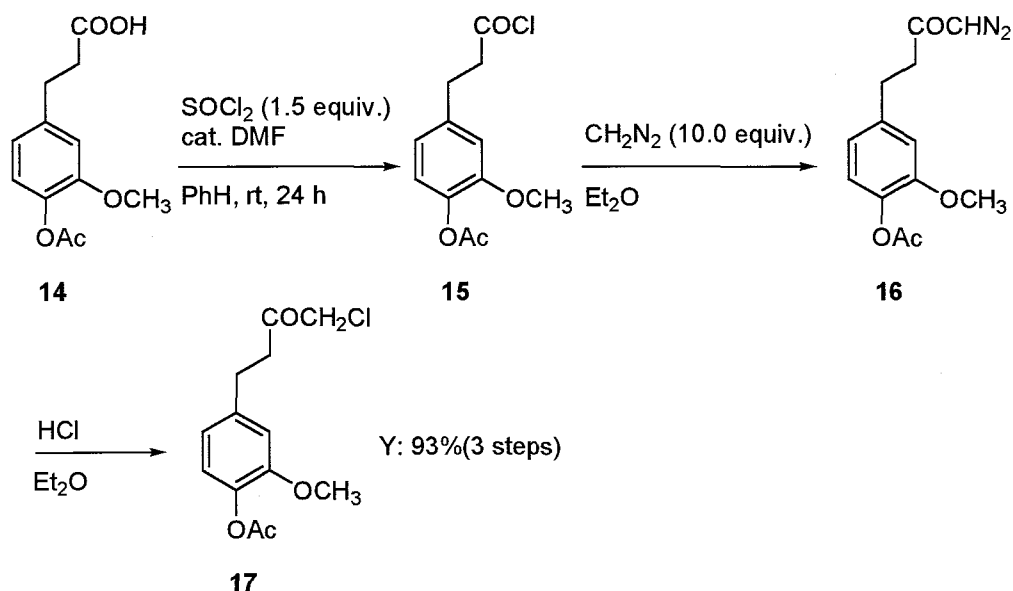
9 は、 γ -ヒドロキシ- α,β -不飽和カルボニル骨格を有しており相当する $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和カルボニル化合物から還元的酸素付加反応を利用して合成可能であり、フラン化合物 **10** も **9** から変換できると考え合成を試みた。

バニリン **11** のフェノール性水酸基をアセチル保護した化合物 **12** を、マロン酸との Knoevenagel 縮合により炭素鎖を伸長しケイ皮酸誘導体 **13** に変換した。さらに Pd 炭素触媒存在下、水素添加を行いジヒドロケイ皮酸誘導体 **14** を合成した (スキーム 2-5)。



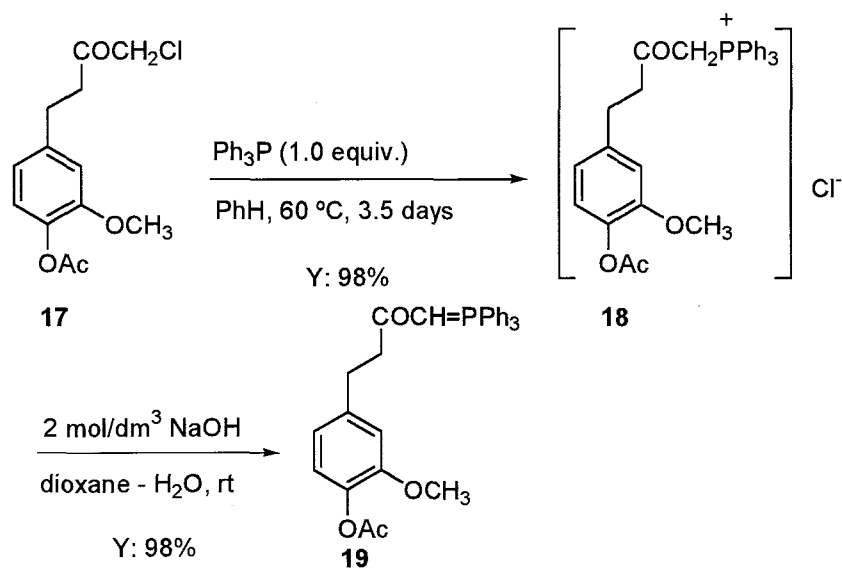
Scheme 2-5

次に、**14** を触媒量の DMF 存在下、塩化チオニルで酸塩化物 **15** とし、更にジアゾメタンと反応させることによりジアゾケトン **16** を得た。このジアゾケトン **16** を、エーテル溶媒中で塩化水素ガスと処理しクロロメチルケトン **17** に変換した。この経路により、**14** から **17** への 3 段階反応は収率 93% と高収率で行うことができた (スキーム 2-6)。



Scheme 2-6

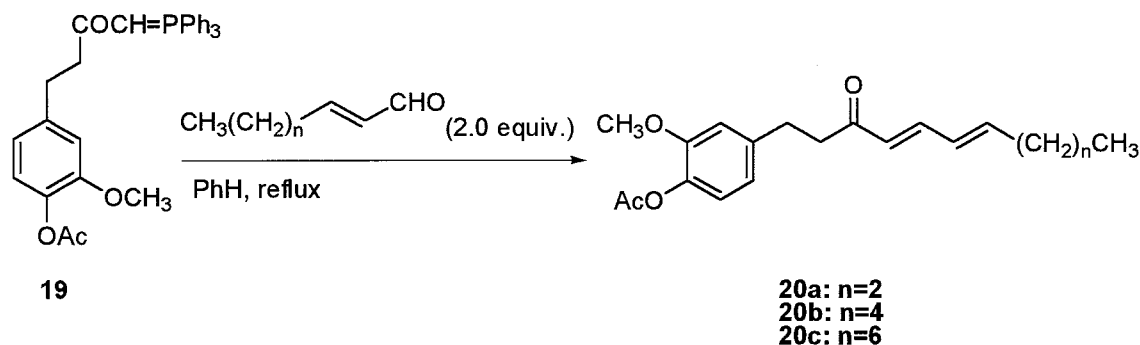
17 とトリフェニルホスフィンベンゼンをベンゼン中 60 °C で反応させホスホニウム塩 **18** を得た。水酸化ナトリウムと処理して Wittig イリド **19** に変換した (スキーム 2-7)。



Scheme 2-7

19 を 2-ヘキセナール, 2-オクテナール, 2-デセナールの 3 種のアルデヒドと Wittig 反応を行い, $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和カルボニル化合物 **20** を合成した (表 2-4)。

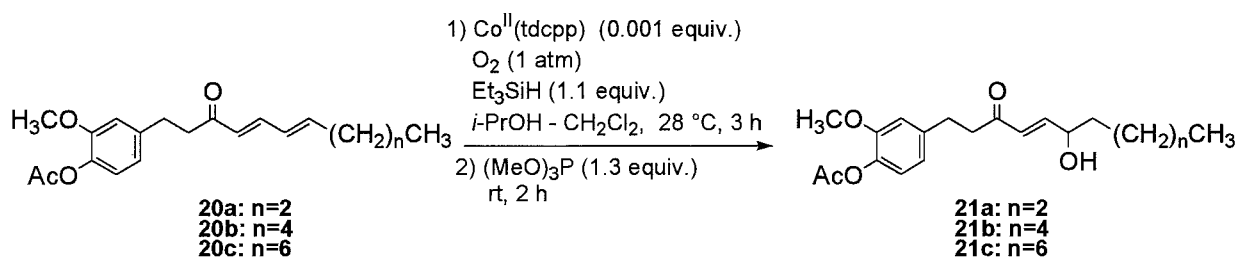
Table 2-4. Wittig reaction of **19** and 2-alkenals



Entry	2-Alkenal n=	Time h	Yield of 20 %
1	2	19	81
2	4	44	89
3	6	46	81

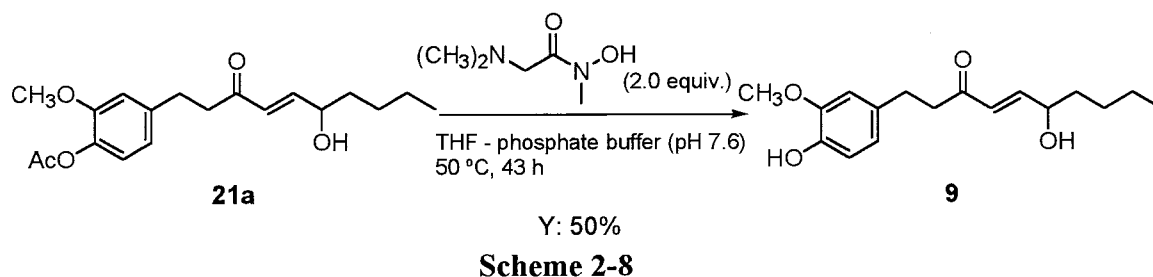
20 に還元酸素付加反応を経由するヒドロキシ化反応を適用することにより γ -ヒドロキシ体 **21** を合成した (表 2-5)。

Table 2-5. Hydroxylation of **20** by using the reductive oxygenation

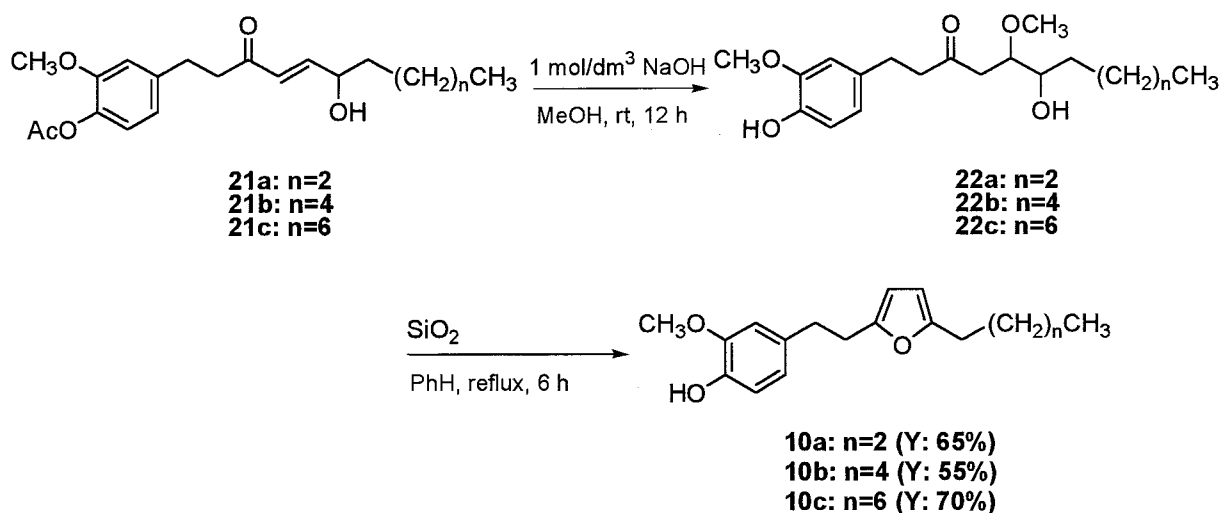


Entry	Dienone	Time min	Yield of 21 %
1	20a	45	80
2	20b	60	66
3	20c	150	54

スキーム 2-8 に示すヒドロキサム酸を触媒として，**21a** を中性条件下で加水分解し目的のフェノール誘導体 **9** を合成することができた（スキーム 2-8）。



また，**21** をメタノール中，水酸化ナトリウムで加水分解すると加水分解と同時に α,β -不飽和カルボニル部へのメタノールの付加も同時に進行し化合物 **22** を生成した。**22** を引き続いてシリカゲルの存在下ベンゼン中で還流すると環化し目的のフラン化合物 **10a-c** を合成することができた（スキーム 2-9）。



Scheme 2-9

以上のように，還元的酸素付加反応を用いることで(±)-6-ヒドロキシショウガオール **9** をバニリン **11** から通算収率 15%で，フラン化合物 **10a-c** を通算収率 20%，15%，17%でそれぞれ合成することができた。

2-2-3 抗癌性マクロリドの合成

幾つかの脂肪酸およびその誘導体が抗腫瘍性活性を有することが近年明らかになり注目されている¹¹⁾。1993年、上中居らは、コーン胚芽の水抽出物からリノール酸に比べ数十倍活性の強い(*E*)-10-オキソ-11-オクタデセン-13-オライド **23** およびその開環体(*E*)-13-ヒドロキシ-10-オキソ-11-オクタデセン酸 **24** を見出した(図 2-6)⁶⁾。これらの化合物は13位に不斉炭素を有するが、抽出単離化合物の立体配置は明らかにされていない。そこで両エナンチオマーを合成し、その立体配置を明らかにすると共に殺細胞活性に及ぼす立体配置の影響を調べることを目的に研究を行った。

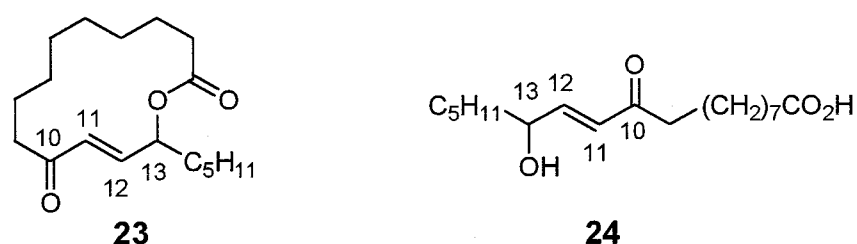
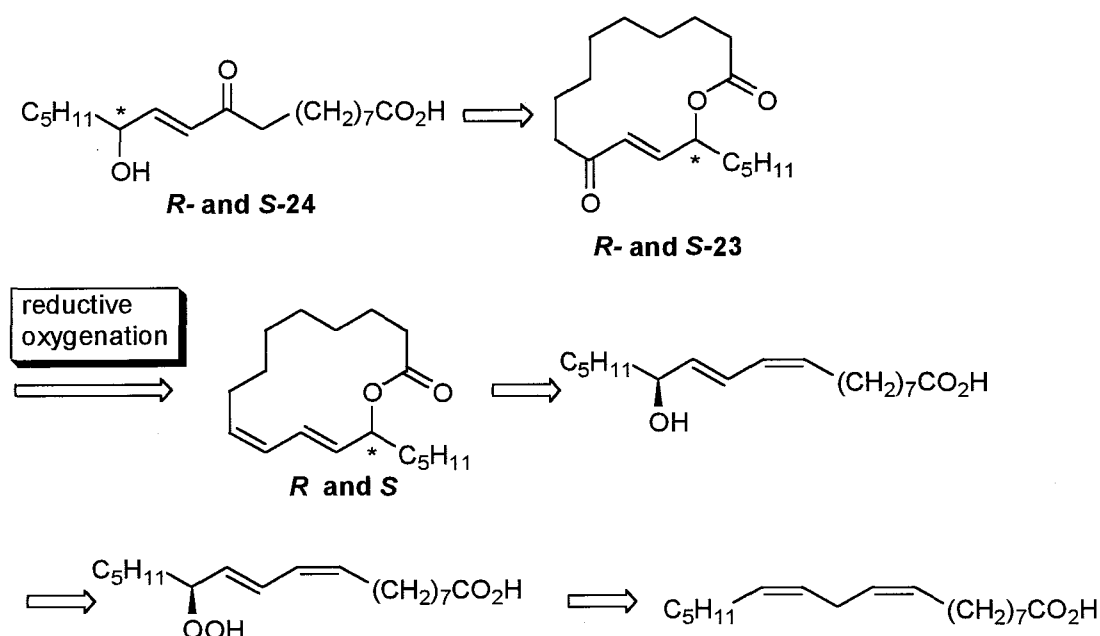


Figure 2-6. Cytotoxic fatty acid derivatives from corn germ.

23 と **24** の両エナンチオマーは、スキーム 2-10 に示すレトロ合成経路で全合成できると考えた。**24** は、**23** を加水分解して合成する。**23** は、相当するジエンラクトンから第 1 章で述べた還元的酸素付加反応を経由するワンポットオキシソ化反応を利用して合成する。ジエンラクトンの両エナンチオマーは、(13*S*)-ヒドロキシ脂肪酸のラクトン化を立体配置を保持する環化と立体配置を反転する環化を使い分けることで合成する。(13*S*)-ヒドロキシ脂肪酸は、(13*S*)-ヒドロペルオキシ脂肪酸を還元し合成する。(13*S*)-ヒドロペルオキシ脂肪酸は、大豆由来のリポキシゲナーゼを触媒とする酵素酸化を利用することでリノール酸から合成する経路である。



Scheme 2-10

リノール酸の大豆リポキシゲナーゼを触媒とする酸素酸化反応は、98%ee 以上のエナンチオ選択性で(13*S*)-ヒドロペルオキシ脂肪酸が生成することが知られている。反応はリノール酸が水に溶解しないので基質濃度を非常に低くするか、界面活性剤を添加する条件で行われてきた¹²⁾。最近、4 気圧の酸素下で反応させるグラムスケール合成が報告されたが¹³⁾、反応容器に耐圧容器を使用する不便さが残る。そこで、まず実験室で手軽にグラムスケールの合成が出来る方法の開発を試みた。酸素（気相）、リノール酸（油相）、およびリポキシゲナーゼ（水相）を効率的に攪拌する方法としてバイブロミキサーを使用した合成方法を検討した。

バイブロミキサー法によるリノール酸のリポキシゲナーゼ酵素酸化は、図 2-7 に示す方法で行った。酸素導入用側管を有する 100 ml 試験管に、リノール酸 1 ~2 g (4~8 mmol), ホウ酸緩衝液(pH 9.0; 0~4 °C) 40 ml, リポキシゲナーゼ 80 mg (2 mg/ml) を加え、酸素気流下(100 ml/min), 氷浴中で 1 時間バイブロミキサーで攪拌することにより目的とする (9*Z*, 11*E*, 13*S*)-13-ヒドロペルキシ-9, 11-オクタデセン酸[(13*S*)-HPODE]を合成できた。

酸素気流下におけるバイブロミキサーおよびマグネチックスターラー(500 rpm)攪拌によるリノール酸のリポキシゲナーゼ酵素酸化の反応の経時変化を UV スペクトルを用いて追跡した (図 2-8)。バイブロミキサーによる攪拌では、約 5 分で 50%の目的物が生成し、約 20 分程で反応が終結した。しかし、反応溶液と酸素の接触が溶液表面のみのスターラーによる攪拌では、ゆっくりと直線

的に生成物量が増加し、1 時間でも反応は完結しなかった。このようにバイブロミキサーによる攪拌は、反応溶液と酸素との混合が効率的に行えるため、短時間で反応を完結可能となった。

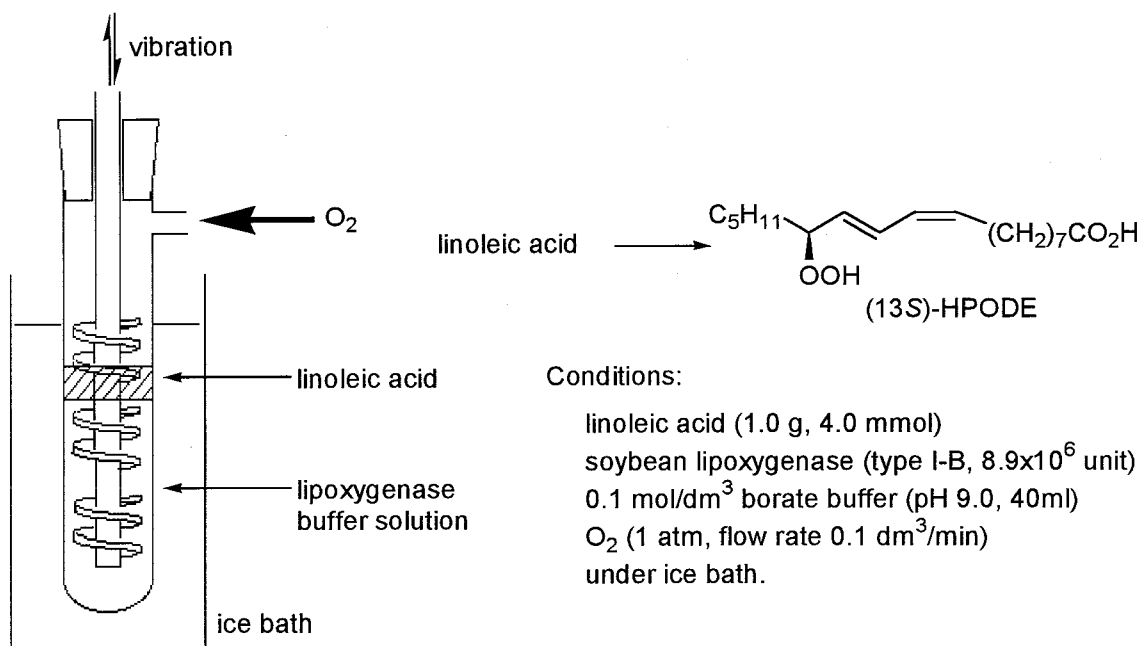


Figure 2-7. Vibromixing reactor for lipoxigenase-catalyzed oxygenation.

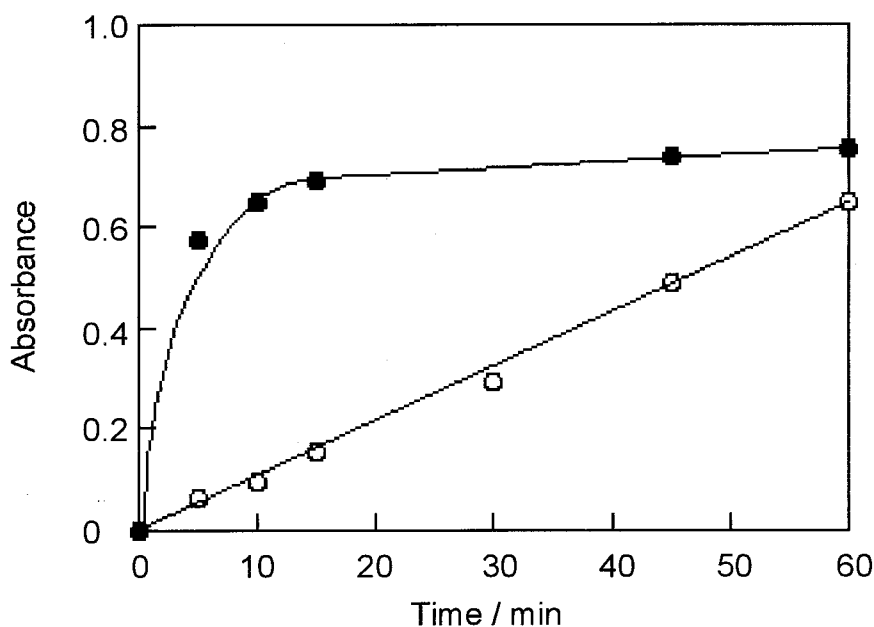
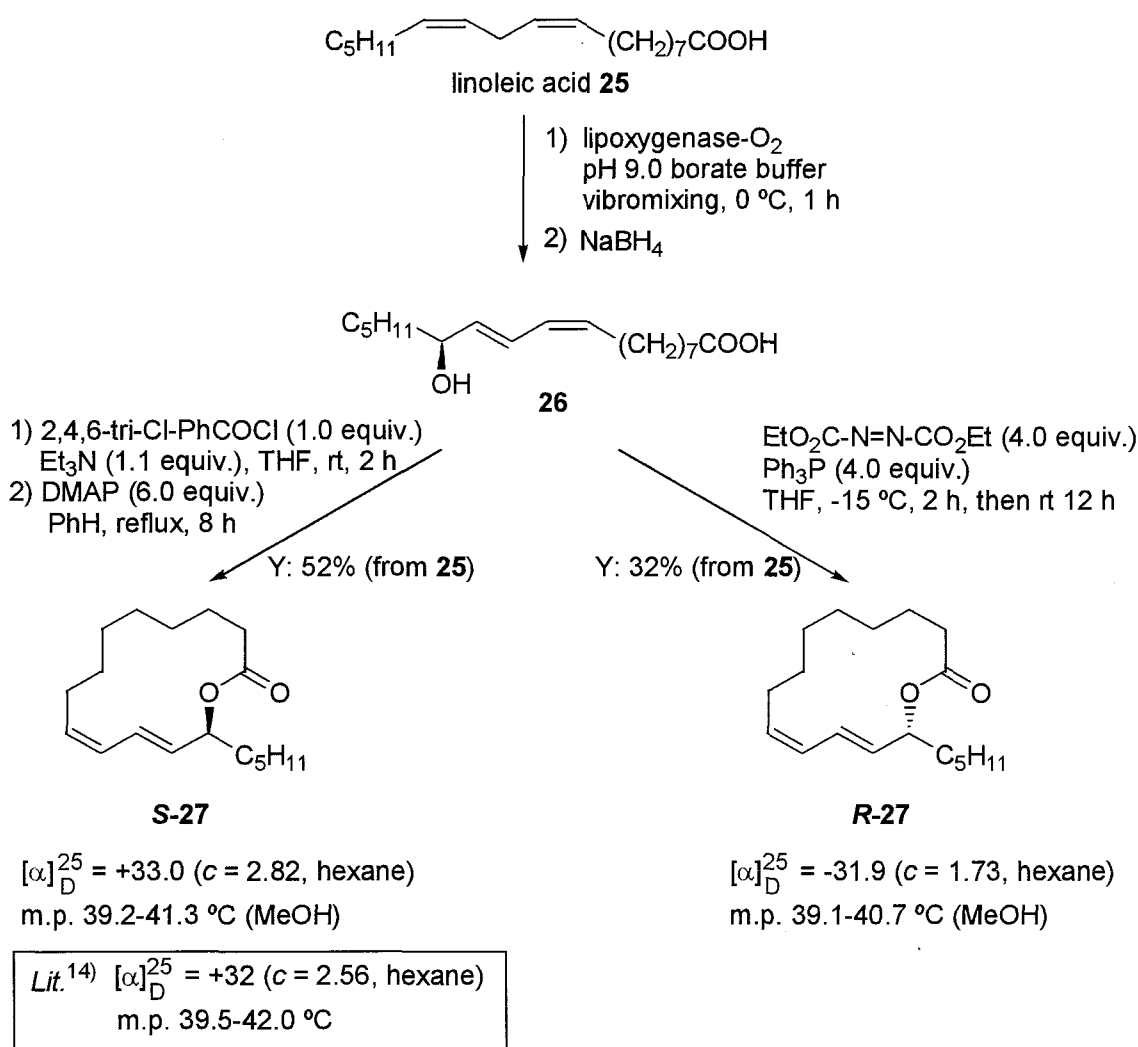


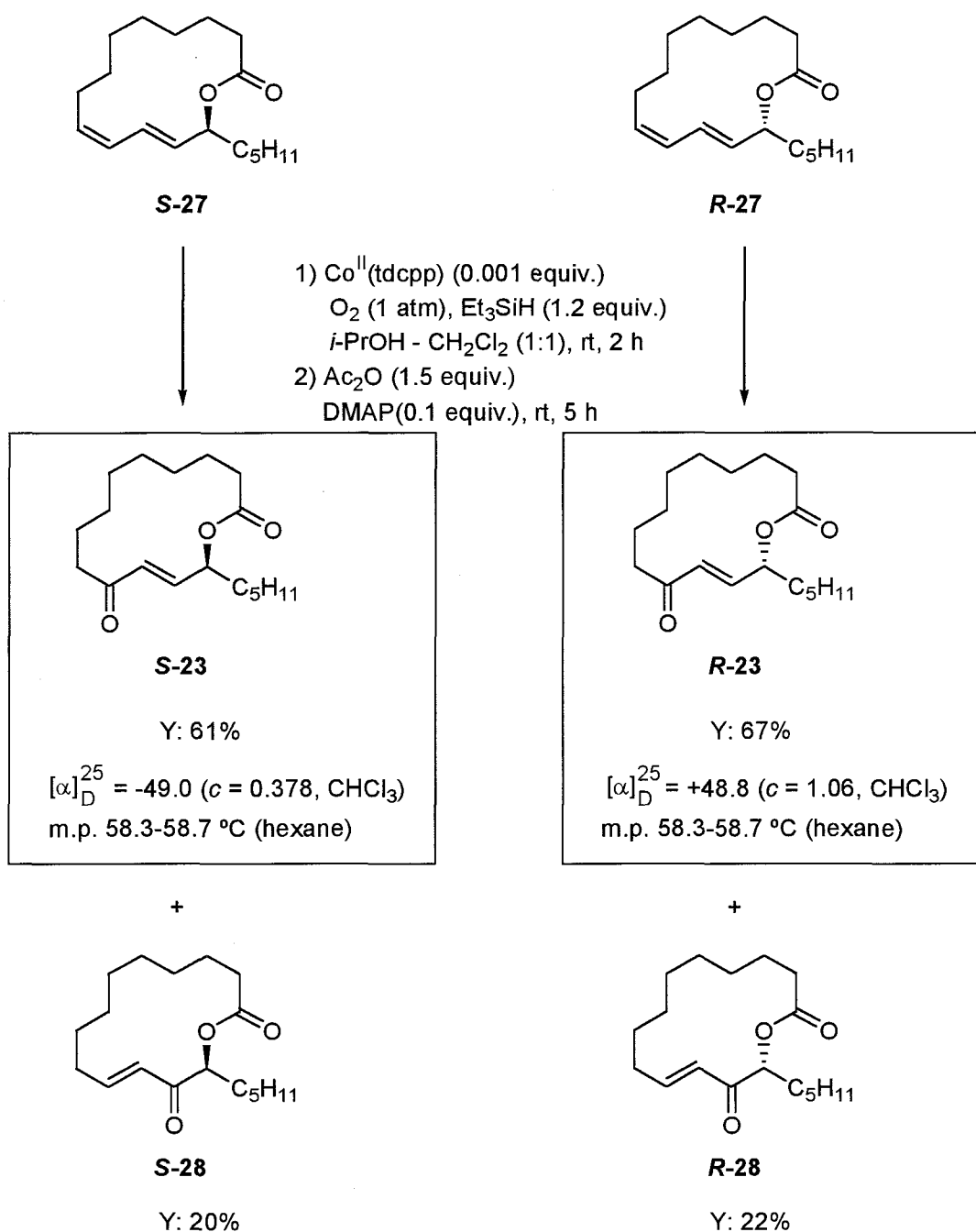
Figure 2-8. Time course for the formation of (13S)-HPODE in the lipoxigenase-catalyzed oxygenation of linoleic acid (init. 0.0375 mol/dm³) monitored by absorbance at 234 nm: ● vibromixing method; ○ magnetic stirring method.
lit. : (13S)-HPODE; λ_{max} 236nm (ϵ_{max} 2.5×10^4)¹³⁾.

次に、(13*S*)-HPODE から (9*Z*, 11*E*)-9, 11-オクタデカジエン-13-オライド (**S-27** および **R-27**) への環化を検討した (スキーム 2-11)。(13*S*)-HPODE をリポキシゲナーゼ反応後、直ちに水素化ホウ素ナトリウムによりワンポットで還元し、(13*S*)-ヒドロキシ体 **26** へと変換した。引き続き山口法を用いる立体保持タイプの環化を適用し、*S*配置を有する **S-27** (白色結晶, 収率 52%) を得た。一方、光延法を用いる立体反転タイプの環化を適用し、*R*配置を有する **R-27** (白色結晶, 収率 32%) を得た。合成した **S-27** および **R-27** は、いずれも既に天然物として単離報告されている。**S-27** は *Monnina emarginata* の種子油¹⁴⁾ から、また **R-27** は亜熱帯産の蝶¹⁵⁾ から得られており、これらのデータとの比較から合成した化合物の構造を確認した。



Scheme 2-11

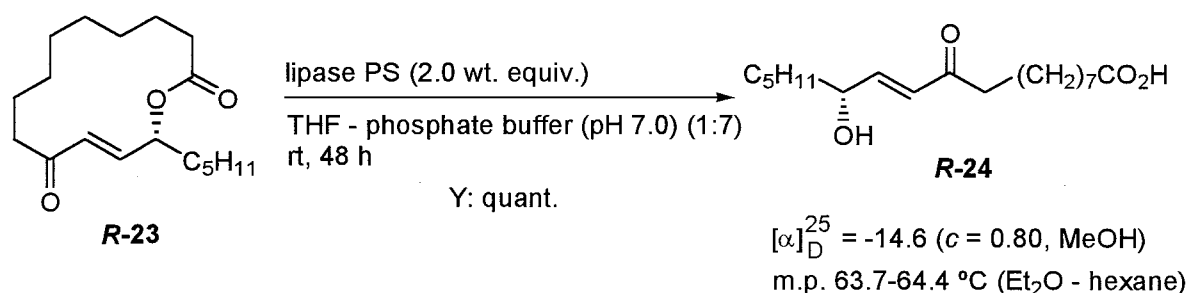
合成した **27** の両エナンチオマーに開発した還元的酸素付加反応を経由するワンポットオキシ化反応を適用した。**S-27** を基質として、0.001 当量の $\text{Co}^{\text{II}}(\text{tdcpp})$ 、1.1 当量のトリエチルシランを用い、2-プロパノール-ジクロロメタン (1:1) 混合溶媒中、酸素雰囲気下、28 °C で反応を行った。反応は 1 時間で速やかに進行し、アセチル化処理でケトン体へ変換した。得られた粗生成物をシリカゲルを充填剤とするカラムクロマトグラフィーにより精製し、二種類の生成物を得た。Hexane:EtOAc=75:1 で初めに溶出した無色液体は、12 位に酸素が導入された 14 員環ケトラクトン **S-28** (収率 20%) であり、次に溶出した白色結晶は、10 位に酸素が導入された 14 員環ケトラクトン **S-23** (収率 61%) であると同定した。**R-27** に同様の条件で還元的酸素付加反応を適用すると、10 位がオキシ化された 14 員環ケトラクトン **R-23** (白色結晶, 収率 67%) と 12 位がオキシ化された 14 員環ケトラクトン **R-28** を得ることができた。**S-23** および **R-23** の NMR, IR スペクトルは全く一致したが、旋光度は **S-23** が -49.0, **R-23** がその全く逆の +48.8 を示した。以上のように 14 員環ケトラクトン **23** の両エナンチオマーをリノール酸から短段階で好収率に合成することができた (スキーム 2-12)。なお、抽出単離化合物 **23** は、ほとんど旋光度を持たないと報告されており、合成品の旋光度との比較からラセミ体であると判定した。



Scheme 2-12

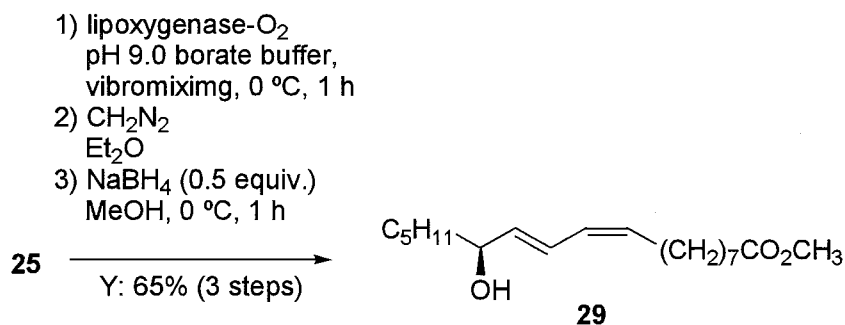
(*E*)-13-ヒドロキシ-10-オキソ-11-オクタデセン酸 **24** もまた殺細胞活性を有する脂肪酸としてコーン胚芽水抽出物から単離された。**24** はラクトン体 **23** の開環体であるので、加水分解反応により容易に合成できると考えられた。しかし、生成物が不安定であるため一般的な酸や塩基の加水分解は適用できなかった。そこで、中性条件でリパーゼによる加水分解を適用して合成した。

14 員環ケトラクトン化合物 **R-23** を THF-リン酸緩衝液 (1:7) 中、リパーゼ PS 2.0 重量当量により中性加水分解をし、(11*E*, 13*R*)-13-ヒドロキシ-10-オキソ-11-オクタデセン酸 **R-24** を定量的に合成することができた (スキーム 2-13)。しかし、14 員環ケトラクトン化合物 **S-23** は同様の条件で加水分解を行ってもリパーゼの高い基質特異性のために反応は進行せず開環体を得ることができなかった。**S-24** については、別の合成系路を検討した。



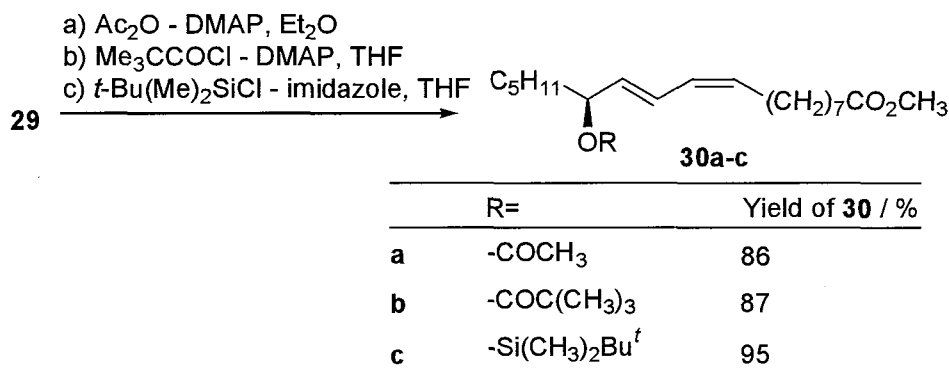
Scheme 2-13

リノール酸 **25** のリポキシゲナーゼ酵素酸化, 引き続くジアゾメタンによるメチルエステル化, さらに水素化ホウ素ナトリウムにより還元処理して, (13*S*)-ヒドロキシ酸メチル **29** をリノール酸より 65%の収率で合成した (スキーム 2-14)。



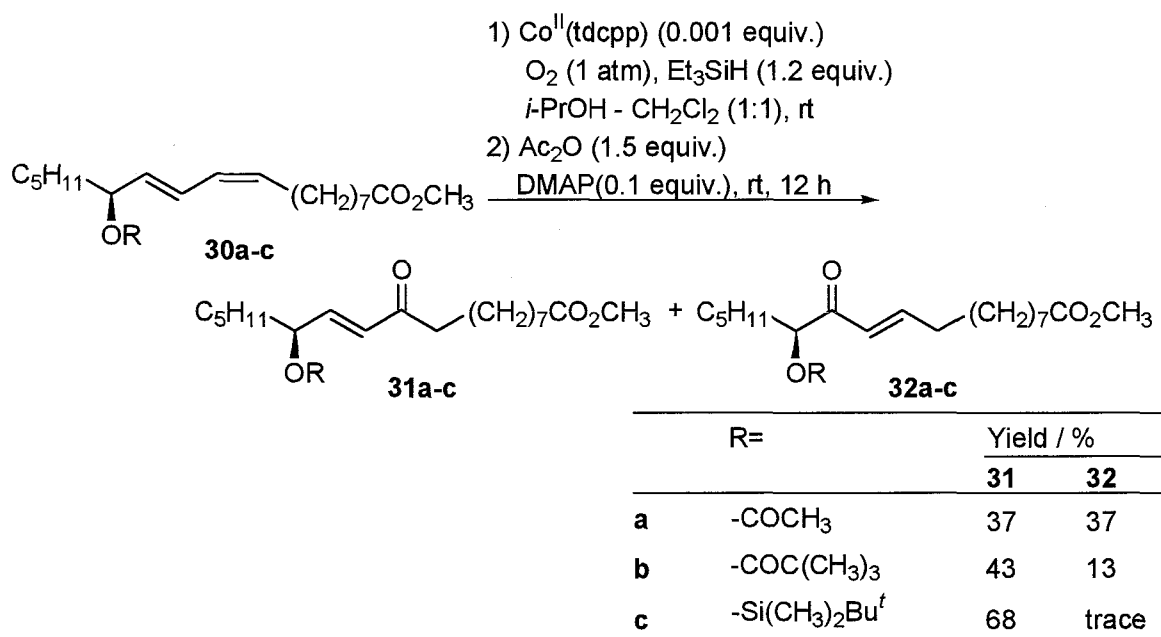
Scheme 2-14

次に **29** の 13 位の水酸基を 3 種類の保護を行い, **30a** (収率 86%, 無色液体), **30b** (収率 87%, 無色液体), **30c** (収率 95%, 無色液体), を得た (スキーム 2-15)。



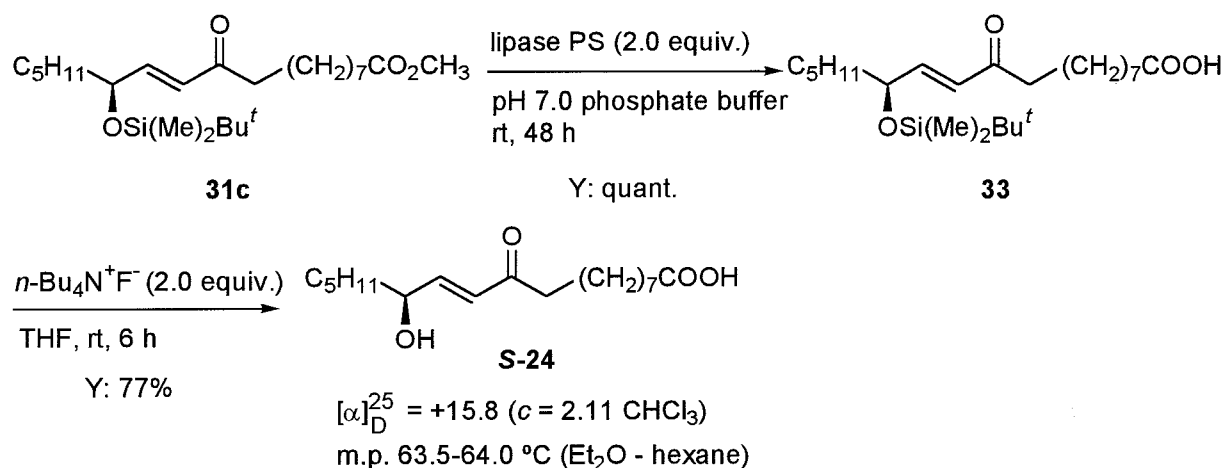
Scheme 2-15

この 13 位を保護したジエン化合物に還元的酸素付加反応を経由するオキシ化反応をした。アセチル基で保護したジエン化合物 **30a** は、目的とする 10-オキシソ体 **31a** が収率 37%，副生成物として 12-オキシソ体 **32a** が収率 37% で得られた。ピバロイル基で保護した **30b** は、10-オキシソ体 **31b** が収率 43%，12-オキシソ体 **32b** が収率 13% で得られた。 t -ブチルジメチルシリル基で保護した **30c** は、10-オキシソ体 **31c** が収率 68% で得られ、12-オキシソ体 **32c** はほとんど得られなかった（スキーム 2-16）。還元的酸素付加反応の 10 位選択性は、13 位の水酸基の保護基がアセチル基くピバロイル基く t -ブチルジメチルシリル基の順に高くなっている。還元的酸素付加反応の位置選択性は、13 位の水酸基の保護基の嵩高さによって制御できることがわかった。



Scheme 2-16

10-オキソ体 **31c** をリン酸緩衝液 (pH 7) 中、リパーゼ PS 2.0 重量当量によりメチルエステルの加水分解を行い、続いてテトラブチルアンモニウムフルオリドにより脱保護を行い、(11*E*, 13*R*)-13-ヒドロキシ-10-オキソ-11-オクタデセン酸 **S-24** (白色結晶, 収率 72%) を合成することができた (スキーム 2-17)。



Scheme 2-17

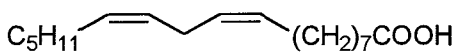
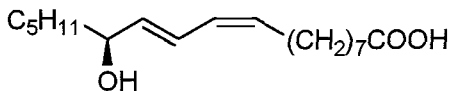
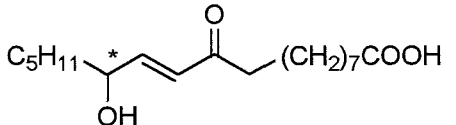
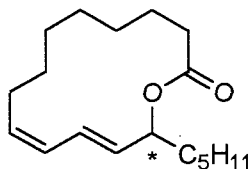
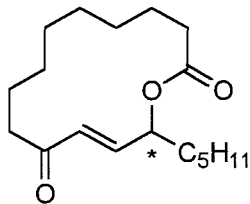
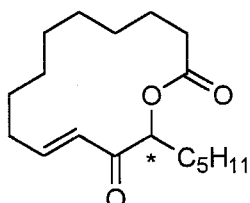
合成した **R-24** と **S-24** の ^1H -, ^{13}C -NMR, IR スペクトルおよび融点は完全に一致した。旋光度は **R-24** が -14.6, **S-24** が +15.8 を示した。

P388 マウス白血病細胞に対する殺細胞活性試験

合成した脂肪酸誘導体を用い、P388 マウス白血病細胞に対する殺細胞活性試験を行った結果を表 2-6 にまとめた。殺細胞活性試験は、DMSO に溶解したサンプルを培地に添加し、培養 3 日目に血球計算盤にてセルカウントを行った後、生育率を測定し算出した。セルカウント時に、細胞をトリパンブルーで染色し、青く染まった死細胞は除外してカウントした。脂肪酸では **24** の活性が高かった (エントリー 3)。ラクトン体の活性は相当する脂肪酸よりも高くなる傾向にあった (エントリー 4~6)。14 員環ラクトン **27** の両光学対掌体の IC_{50} 値は、共に 6.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり相当する開環体 **29** に比べ活性が上昇した。ラクトン体 **27** をオキシ化したエノン化合物 **23** は、さらに約 10 倍殺細胞活性が高くなった。また **23** のオキシ化異性体 **28** も **23** と同程度の強い活性を示した。殺細胞活性は、エノン構造を持つと増大し、またラクトン化によりさらに増大する傾向が認められた。また、いずれの化合物においてもラセミ体と両光学対掌体の間に活性の違いはあまり見られなかった。殺細胞活性には、13 位の立体配置が

ほとんど影響しないことを示唆している。**S-23** の IC_{50} 値 $0.58 \mu\text{g/ml}$ は、現在制癌剤として臨床で使用されている 5-フルオロウラシルの値 $0.23 \mu\text{g/ml}$ に近い殺細胞活性を示すことから、今後の更なる研究が期待される。

Table 2-6. Cytotoxic activity of fatty acid derivatives against P388

Entry	Compound	IC_{50} ($\mu\text{g/ml}$)	
1	 25	34.0	
2	 29	S	11.3
3	 24	<i>rac</i>	4.5
		S	5.2
		R	4.5
4	 27	S	6.4
		R	6.4
5	 23	<i>rac</i>	0.67
		S	0.58
		R	0.74
6	 28	S	0.95
		R	0.90

2-3 実験

測定機器

^1H -および ^{13}C -NMR スペクトルは、ブルカー社製超伝導核磁気共鳴装置 AC-250P (^1H NMR: 250 MHz, ^{13}C NMR: 63 MHz), あるいは日立製作所製フーリエ変換高分解能核磁気共鳴装置 R-24FT (^1H NMR: 60 MHz) を用い, 重クロロホルム (CDCl_3) を溶媒, テトラメチルシラン (TMS: $\delta=0.00$) を内部標準として使用して測定を行った。IR スペクトルは, 日立製作所製赤外吸光度計 IR 270-30 を用い, クロロホルムを溶媒として使用して測定を行った。質量分析は, イオン化電圧 70eV で電子衝撃法 (EI) により, 日立製作所製二重収束質量分析計 M-2000AM を用い測定した。融点は, 柳本製作所製融点測定器 MP-500 を用い測定した。旋光度は, 日本分光製旋光計 DIP-100 を用い, 光路長 10 cm, 内径 0.35 cm, 光束 0.3 cm のセルを使用して測定した。紫外スペクトルは, 日立製作所製紫外可視吸光度計 U-3200 を用い, 光路長 1 cm の石英セルを使用して測定した。高速液体クロマトグラム (HPLC) は, 日本分光社製ポンプ VIP-1, 検出器 875UV, 島津製作所製 Chromatopac C-R4A を用いて測定した。

使用溶媒

ジクロロメタンは, 硫酸洗浄後, 水素化カルシウム存在下 4 時間還流した後, 蒸留した。2-プロパノールは, 水素化カルシウム存在下 4 時間還流した後, 蒸留した。テトラヒドロフラン (THF) は, MS4A で乾燥後, LiAlH_4 存在下に蒸留した。ベンゼンは, LiAlH_4 存在下に蒸留した。他の溶媒は市販品をそのまま使用した。

使用試薬

重水素化トリエチルシラン (Et_3SiD) は, Kumada らの報告に従って合成した¹⁶⁾。トリエチルアミンは, 蒸留した。カラムクロマトグラフィーには, 富士シリシア製のフラッシュクロマトグラフィー用シリカゲル BW-300 を使用した。薄層クロマトグラフィー (TLC) には, MERCK 製 TLC プレートシリカゲル 60F₂₅₄ を使用した。他の試薬は, 市販品をそのまま使用した。

(*E*)-4-ヒドロキシ-2-アルケナールの合成

(*E*)-4-ヒドロキシ-2-ノネナールの合成: 50 cm³ のナスフラスコに (2*E*, 4*E*)-2, 4-ノナジエナール 277 mg (2 mmol) と Co^{II} (tdcpp) 1.9 mg (0.002 mmol) を入れ, 10 cm³ の 2-プロパノール-ジクロロメタン (1:1) で溶かし, 3 方コックをつけた。5 分間酸素バブルした後, 3 方コックを通じて酸素風船で密封した。次いでトリエ

チルシラン 0.35 cm³ (2.2 mmol)を加え, 28 °C の水浴につけ 3 時間攪拌した。反応溶液を氷冷し, 亜リン酸トリメチル 0.3 cm³ (2.6 mmol)を加え, 室温に戻し 2 時間攪拌した。その後, 減圧下で溶媒を留去し, 残留物をシリカゲル(15 g)を充填剤とするカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル 16/1-4/1)で精製し(*E*)-4-ヒドロキシ-2-ノネナール(HNE) 180 mg (収率 57.7%)を得た。

その他の基質においても同条件で反応を行った。

反応結果は表 2-1 にまとめた。

重水素ラベル HNE, (*E*)-4-ヒドロキシ-2-[5-²H₁]ノネナール([²H]HNE)の合成は, 還元剤として重水素化トリエチルシラン(Et₃SiD), アルコールとして重水素化2-プロパノール(2-PrOD)を使用した以外は全て上記と同じ方法で合成した。

得られた(*E*)-4-ヒドロキシ-2-アルケナールは, 不安定なため全て 2,4-ジニトロフェニルヒドラゾン誘導体(DNPH)にして質量分析, 元素分析, 融点の測定を行った。

(*E*)-4-ヒドロキシ-2-アルケナールの 2,4-ジニトロフェニルヒドラゾン誘導体化

HNE の誘導体化: HNE 156 mg (1 mmol)を 2 cm³ エタノールに溶解して, 20 cm³ の 2,4-ジニトロフェニルヒドラジン試薬(2,4-ジニトロフェニルヒドラジン 2 g を 98%硫酸 5 cm³, 蒸留水 15 cm³, エタノール 20 cm³ の混合溶媒に溶かした試薬)を加え, 30 分室温で攪拌した。析出したオレンジ色の結晶をろ別し, 10 cm³ の 50%エタノール水溶液で洗浄した。得られた結晶は, 真空乾燥を行った。この操作で(*E*)-4-ヒドロキシ-2-アルケナールの 2,4-ジニトロフェニルヒドラゾン誘導体(HNE-DNPH)を定量的に得た。

HNE

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3620, 3500, 3030, 2950, 2940, 2850, 2750, 1690, 1640, 1470, 1380, 1210, 1120, 1060, 1000, and 980; $\delta_{\text{H}}(250 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 0.90(3 H, t, J 6.3 Hz, CH₃), 1.31-1.65(8 H, m, 4 × CH₂), 2.30(1 H, br s, OH), 4.44(1 H, dtd, J 1.6, 4.7, and 6.5 Hz, CHOH), 6.31(1 H, ddd, J 1.6, 7.9, and 15.6 Hz, CH=CH-CO), 6.85(1 H, dd, J 4.7 and 15.6 Hz, CH=CH-CO), and 9.58(1 H, d, J 7.9 Hz, CHO); $\delta_{\text{C}}(63 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 14.01, 22.54, 24.91, 31.62, 36.46, 71.11, 130.61, 159.36, and 193.79.

DNPH; m/z (EI-MS) 336(M^+); mp. 154-155 °C; Anal. Calcd. for C₁₅H₂₀N₄O₅: C: 53.56, H: 5.99, N: 16.65; Found: C: 53.50, H: 5.98, N: 16.63.

(*E*)-4-ヒドロキシ-2-ヘプテナール

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3650, 3500, 3050, 2990, 2960, 2900, 2850, 2750, 1700, 1640, 1480, 1390, 1220, 1120, 1080, 1020, and 980; $\delta_{\text{H}}(250 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 0.96(3 H, t, J 7.0 Hz, CH₃), 1.40-1.69(4 H, m, 2 × CH₂), 2.58(1 H, br s, OH), 4.45(1 H, dtd, J 1.6, 4.8, and 6.2 Hz, CHOH), 6.31(1 H, ddd, J 1.6, 7.9, and 15.6 Hz, CH=CH-CO), 6.86(1 H, dd, J

4.8 and 15.6 Hz, $CH=CH-CO$), and 9.56(1 H, d, J 7.9 Hz, CHO); δ_c (63 MHz, $CDCl_3$) 13.85, 18.48, 38.47, 70.76, 130.48, 159.72, and 193.96.

DNPH; m/z (EI-MS) 308(M^+); mp. 179-180 °C; Anal. Calcd. for $C_{13}H_{16}N_4O_5$: C: 50.65, H: 5.23, N: 18.17; Found: C: 50.67, H: 5.23, N: 18.03.

HHE

$\nu_{max}(CHCl_3)$ / cm^{-1} 3620, 3500, 3050, 3010, 2970, 2920, 2860, 2780, 1700, 1640, 1480, 1400, 1230, 1130, 1060, 1020, and 990; δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 0.98(3 H, t, J 7.4 Hz, CH_3), 1.59-1.75(2 H, m, CH_2), 2.63(1H, br s, OH), 4.38(1 H, dtd, J 1.5, 4.7, and 6.7 Hz, $CHOH$), 6.31(1 H, ddd, J 1.5, 7.9, and 15.7 Hz, $CH=CH-CO$), 6.85(1 H, dd, J 4.7 and 15.7 Hz, $CH=CH-CO$), and 9.57(1 H, d, J 7.9 Hz, CHO); δ_c (63 MHz, $CDCl_3$) 9.50, 29.45, 72.22, 130.82, 159.27, 193.90.

DNPH; m/z (EI-MS) 294(M^+); mp. 196-197 °C; Anal. Calcd. for $C_{12}H_{14}N_4O_5$: C: 48.98, H: 4.80, N: 19.04; Found: C: 48.94, H: 4.81, N: 18.82.

[2H]HNE

$\nu_{max}(CHCl_3)$ / cm^{-1} 3620, 3500, 3030, 2950, 2930, 2850, 2750, 1690, 1640, 1470, 1380, 1220, 1140, 1110, 1090, 1010, and 980; δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 0.90(3 H, t, J 6.5 Hz, CH_3), 1.31-1.61(7 H, m, $CHCD$ and $3 \times CH_2$), 2.12(1 H, brs, OH), 4.44(1 H, ddd, J 1.5, 5.0, 6.4 Hz, $CHOH$), 6.31(1 H, ddd, J 1.5, 7.9, and 15.6 Hz, $CH=CH-CO$), 6.83(1 H, dd, J 5.0 and 15.6 Hz, $CH=CH-CO$), and 9.58(1 H, d, J 7.9 Hz, CHO); δ_c (63 MHz, $CDCl_3$) 13.91, 22.46, 24.72, 31.53, 35.76, 36.07, 36.37, 71.03, 130.61, 158.99, and 193.54.

DNPH; m/z (EI-MS) 337(M^+); mp. 146-147 °C; Anal. Calcd. for $C_{15}D_1H_{19}N_4O_5$: C: 53.41, H: 5.97, N: 16.61; Found: C: 52.77, H: 5.93, N: 16.40.

魚肉中の HHE, HNE, と MA の定量

HHE と HNE は Goldring⁹⁾, MA は Suda¹⁰⁾らの報告に従い定量した。

ただし, HHE のジニトロフェルニヒドラゾン誘導体の HPLC での分析は, カラム Ultrasphere C18 (25 cm $\times$ 4.6 mm, Beckman); 移動相 クエン酸ナトリウム-酢酸緩衝液 (pH 4.75): メタノール=35:65; 流速 1ml/min; 温度 40 °C; 検出 365 nm(UV)の条件で行った。

分析結果は図 2-3,4 と表 2-2,3 にまとめた。

4-アセトキシ-3-メトキシベンズアルデヒド 12 の合成

11 4.7 g (31 mmol)と無水酢酸 6.32 g (62 mol)をジクロロメタン 15 cm^3 に溶解し, ピリジン 1 滴を加えて室温で 21 時間攪拌した。氷水 5 cm^3 を加え, 氷冷下, 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を中性になるまで加えた。酢酸エチルで抽出し, 有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し **12** 5.89 g(収

率 98%)を得た。

mp 71.0-73.5 °C (Hexane - EtOAc); $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ / cm^{-1} 3040, 3000, 2950, 2850, 2750, 1780, 1710, 1610, 1510, 1480, 1430, 1400, 1380, 1340, 1280, 1200, 1160, 1120, 1040, and 1020; δ_{H} (60 MHz, CDCl_3) 2.33 (3 H, s, COCH_3), 3.90 (3 H, s, OCH_3), 7.31-7.51 (3 H, m, ArH), and 9.95 (1 H, s, CHO).

3-(4-アセトキシ-3-メトキシフェニル)-2-プロペン酸 **13** の合成

12 11 g (56.6 mmol) とマロン酸 11.77 g (113 mmol) をピリジン 23 cm^3 に溶解し、ピペリジン 723 mg (8.5 mmol) を加え、窒素雰囲気下遮光して室温で 5 日間攪拌した。反応溶液に 230 cm^3 の冷水を加え、pH 2 になるまで濃塩酸を加え 3 時間放置した。析出した結晶をろ別し、蒸留水で洗浄を行った後、減圧下乾燥し **13** 8.08 g (収率 61%) を得た。

mp 200-206 °C; $\nu_{\max}(\text{KBr})$ / cm^{-1} 3500, 3000, 2600, 1760, 1690, 1640, 1600, 1520, 1480, 1430, 1380, 1340, 1280, 1230, 1200, 1160, 1130, 1040, 1020, and 1000; δ_{H} (60 MHz, CD_3OD) 2.27 (3 H, s, COCH_3), 3.86 (3 H, s, OCH_3), 6.46 (1 H, d, J 15.8 Hz, $\text{CH}=\text{CHCO}$), 7.11-7.30 (3 H, m, ArH), and 7.67 (1 H, d, J 15.8 Hz, $\text{CH}=\text{CHCO}$).

3-(4-アセトキシ-3-メトキシフェニル)-プロパン酸 **14** の合成

13 1.45 g (6.6 mmol) を酢酸エチル 100 cm^3 に溶解し、10% Pd-C 40 mg を加え、水素雰囲気下室温で 3 日間攪拌した。反応溶液をろ別し、減圧下溶媒を留去した。得られた結晶をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒で再結晶を行い **14** 1.19 g (収率 88%) を得た。

mp 103-104 °C (hexane - EtOAc); $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ / cm^{-1} 3050, 3000, 2950, 2800, 1780, 1720, 1620, 1520, 1480, 1470, 1430, 1380, 1290, 1280, 1220, 1160, 1130, 1040, and 1020; δ_{H} (60 MHz, CDCl_3) 2.29 (3 H, s, COCH_3), 2.60-3.10 (4 H, m, $2 \times \text{CH}_2$), 3.80 (3 H, s, OCH_3), 6.70-6.90 (3 H, m, ArH), and 9.0 (1 H, br s, OH).

4-(4-アセトキシ-3-メトキシフェニル)-1-クロロブタン-2-オン **17** の合成

14 4.53 g (19 mmol) をベンゼン 85 cm^3 に溶解し、氷冷下、塩化チオニル 3.15 g (27.5 mmol) を滴下した。次いで DMF を 1 滴加え 24 時間室温で攪拌した。減圧下溶媒を留去し、粗油状物の **15** 5.03 g を得た。

一方、水酸化カリウム水溶液 (KOH 63 g/ H_2O 250 cm^3) にエーテル 250 cm^3 を加え、更に *N*-ニトロソ-*N*-メチルウレア 23 g を加え 10 分間攪拌してジアゾメタンを発生させた。ジアゾメタンのエーテル溶液をデカンテーションにより取り出した。エーテル溶液に **15** 5.03 g をエーテル 20 cm^3 に溶解した溶液をゆっくり滴下した。室温で 3 時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去し、粗油状物の **16**

5.38 g を得た。

16 5.38 g をエーテル 30 cm³ に溶解した溶液に 30 分間塩化アンモニウム 12.5 g (233 mmol) と濃硫酸から塩化水素を発生させた塩化水素を通した。TLC で原料の消失を確認した後、60 cm³ のジクロロメタンと冷水 50 cm³ を加えた。分液し、水層をジクロロメタン 30 cm³ × 3 で抽出した。有機層を合わせ飽和炭酸ナトリウムを中和するまで加えた。有機層を分液し、蒸留水 50 cm³ で水洗した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた油状物をシリカゲルを充填剤とするカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル 4/1）で精製し **17** 4.80 g (**14** から 3 段階で収率 93%) を得た。

mp 63.0-63.5 °C (hexane - EtOAc); $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ / cm⁻¹ 3050, 3000, 2980, 1780, 1760, 1740, 1620, 1530, 1480, 1440, 1380, 1330, 1280, 1220, 1170, 1140, 1050, and 1020; δ_{H} (60 MHz, CDCl₃) 2.30 (3 H, s, COCH₃), 2.93 (4 H, s, 2 × CH₂), 3.82 (3 H, s, OCH₃), 4.04 (2 H, s, CH₂Cl), and 6.68-7.03 (3 H, m, ArH).

[4-(4-アセトキシ-3-メトキシフェニル)-2-オキソブチル]トリフェニルホスフィンクロライド **18** の合成

17 873 mg (323 mmol) をベンゼン 15 cm³ に溶解し、トリフェニルホスフィン 847 mg (323 mmol) を加え、アルゴン下 55~60 °C で 3.5 日間攪拌した。沈殿物をろ別し、ベンゼン 30 cm³ で洗浄し、減圧下乾燥し **18** 1.68 g (収率 98%) を得た。

mp 210-211 °C (hexane - EtOAc); $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ / cm⁻¹ 3030, 2950, 2800, 2700, 2500, 1770, 1720, 1620, 1520, 1490, 1480, 1440, 1420, 1380, 1290, 1270, 1240, 1200, 1160, 1120, 1080, 1040, 1020, and 1000; δ_{H} (60 MHz, CDCl₃) 2.29 (3 H, s, COCH₃), 2.87-3.37 (4 H, m, 2 × CH₂), 3.75 (3 H, s, OCH₃), 6.03 (2 H, d, $J_{\text{H-P}}$ 11.7 Hz, CH₂P), 6.73-6.87 (3 H, m, ArH), and 7.35-8.00 (15 H, m, ArH).

[4-(4-アセトキシ-3-メトキシフェニル)-2-オキソブチル]トリフェニルホスホラン **19** の合成

18 1.10 g (2.06 mmol) をジオキサン 5 cm³, 蒸留水 15 cm³ の混合溶媒に溶解し、pH 指示薬としてフェノールフタレイン 1 滴を加え、氷冷中攪拌しながら 2 mol/dm³ 水酸化ナトリウム水溶液を赤色が消えるまで加えた (1.6 cm³)。酢酸エチル 50 cm³ × 1, 20 cm³ × 2 で抽出した。有機層を合わせ、減圧下溶媒を留去した後、減圧下乾燥し **19** 1.0 g (収率 98%) を得た。

mp 128-129 °C (hexane - EtOAc); $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ / cm⁻¹ 3080, 3040, 2980, 1770, 1620, 1540, 1520, 1440, 1400, 1380, 1320, 1280, 1270, 1200, 1160, 1130, 1110, 1040, and 1020; δ_{H} (60 MHz, CDCl₃) 2.30 (3 H, s, COCH₃), 2.66-3.00 (4 H, m, 2 × CH₂), 3.78 (3 H, s, OCH₃), 6.88 (3 H, m, ArH), and 7.41-7.77 (16 H, m, CH=P and ArH).

Wittig 反応による 20 合成

20a の合成: 2.3 g (4.6 mmol) をベンゼン 60 cm³ に溶解し, (*E*)-2-ヘキセナール 602 mg (9.2 mmol) を加え, 窒素下 19 時間乾留した。減圧下溶媒を留去し, 得られた油状物をシリカゲルを充填剤とするカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ヘキサン/酢酸エチル 4/1) で精製し (4*E*, 6*E*) 1-(4-アセトキシ-3-メトキシフェニル)-4, 6-デカジエン-3-オン **20a** 1.19 g (収率 81%) を得た。

20b と **20c** の合成も同条件で行った。

結果は表 2-4 にまとめた。

(4*E*, 6*E*)-1-(4-アセトキシ-3-メトキシフェニル)-4, 6-デカジエン-3-オン **20a**

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3050, 3030, 2980, 2950, 2900, 1770, 1690, 1670, 1640, 1600, 1520, 1470, 1430, 1380, 1280, 1240, 1200, 1160, 1130, 1100, 1040, and 1000; $\delta_{\text{H}}(60 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 0.92 (3 H, t, *J* 7.6 Hz, CH₃), 1.28-1.63 (2 H, m, CH₂CH₂), 2.03-2.22 (2 H, m, =CHCH₂), 2.29 (3 H, s, COCH₃), 2.89 (4 H, s, ArCH₂CH₂), 3.80 (3 H, s, OCH₃), 5.94-6.25 (3 H, m, COCH=CHCH=CH), and 6.80-7.26 (4 H, m, COCH=CH and ArH).

(4*E*, 6*E*)-1-(4-アセトキシ-3-メトキシフェニル)-4, 6-ドデカジエン-3-オン **20b**

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3050, 3000, 2960, 2900, 1780, 1700, 1680, 1640, 1620, 1520, 1480, 1440, 1380, 1280, 1240, 1200, 1160, 1130, 1100, 1040, and 1000; $\delta_{\text{H}}(60 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 0.90 (3 H, t, *J* 6.3 Hz, CH₃), 1.22-1.63 (6 H, m, 3 × CH₂), 2.04-2.30 (2 H, m, =CHCH₂), 2.29 (3 H, s, COCH₃), 2.90 (4 H, s, ArCH₂CH₂), 3.81 (3 H, s, OCH₃), 5.94-6.26 (3 H, m, COCH=CHCH=CH), and 6.80-7.26 (4 H, m, COCH=CH and ArH).

(4*E*, 6*E*)-1-(4-アセトキシ-3-メトキシフェニル)-4, 6-テトラデカジエン-3-オン **20c**

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3050, 3000, 2950, 2900, 1780, 1700, 1680, 1650, 1620, 1520, 1480, 1440, 1380, 1280, 1240, 1200, 1160, 1130, 1100, 1040, and 1000; $\delta_{\text{H}}(60 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 0.88 (3 H, t, *J* 6.3 Hz, CH₃), 1.20-1.60 (10 H, m, 5 × CH₂), 2.03-2.30 (2 H, m, =CHCH₂), 2.29 (3 H, s, COCH₃), 2.90 (4 H, s, ArCH₂CH₂), 3.81 (3 H, s, OCH₃), 5.94-6.21 (3 H, m, COCH=CHCH=CH), and 6.82-7.26 (4 H, m, COCH=CH and ArH).

還元的酸素付加反応を経由するワンポットヒドロキシ化反応による 21 の合成

21a の合成: 50 cm³ のナスフラスコに **20a** 200 mg (0.63 mmol) と Co^{II}(tdcpep) 0.60 mg (0.00063 mmol) を入れ, 4 cm³ の 2-プロパノール-ジクロロメタン (1:1) で溶かし, 3 方コックをつけた。5 分間酸素バブルした後, 3 方コックを通じて酸素風船で密封した。次いでトリエチルシラン 0.12 cm³ (0.76 mmol) を加え, 28 °C の水浴につけ攪拌した。反応は TLC で逐次追跡し, 基質が全て消費されるまで続けた (45 分)。反応溶液を氷冷し, 亜リン酸トリメチル 0.09 cm³ (0.76 mmol) を加え, 室温に戻し 2 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し, 残留物をシリカゲルを充填剤とするカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル

3/2)で分離で精製し(*E*)-1-(4-アセトキシ-3-メトキシフェニル)-6-ヒドロキシ-4-デセン-3-オン **21a** 168 mg (収率 80%)を得た。

21b と **22c** の合成も同条件で行った。

結果は表 2-5 にまとめた。

(*E*)-1-(4-アセトキシ-3-メトキシフェニル)-6-ヒドロキシ-4-デセン-3-オン 21a

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3550, 3450, 3050, 3000, 2950, 2900, 1780, 1700, 1680, 1640, 1620, 1520, 1480, 1440, 1380, 1280, 1210, 1160, 1140, 1110, 1050, 1020, and 1000; δ_{H} (60 MHz, CDCl_3) 0.91 (3 H, t, J 6.2 Hz, CH_3), 1.13-1.43 (4 H, m, $2 \times \text{CH}_2$), 2.04-2.10 (2 H, m, $=\text{CHCH}_2$), 2.30 (3 H, s, COCH_3), 2.90 (4 H, s, ArCH_2CH_2), 3.81 (3 H, s, OCH_3), 3.95-4.31 (1 H, m, CHCOH), 6.23 (1 H, d, J 15.8 Hz, $\text{COCH}=\text{CH}$), and 6.61-7.02 (4 H, m, $\text{COCH}=\text{CH}$ and ArH).

(*E*)-1-(4-アセトキシ-3-メトキシフェニル)-6-ヒドロキシ-4-ドデセン-3-オン 21b

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3550, 3450, 3050, 3000, 2950, 2900, 1780, 1720, 1700, 1650, 1620, 1520, 1480, 1440, 1380, 1280, 1210, 1160, 1140, 1050, 1020, and 1000; δ_{H} (60 MHz, CDCl_3) 0.88 (3 H, t, J 6.2 Hz, CH_3), 1.07-1.52 (8 H, m, $4 \times \text{CH}_2$), 2.04-2.12 (2 H, m, CH_2), 2.30 (3 H, s, COCH_3), 2.90 (4 H, s, ArCH_2CH_2), 3.81 (3 H, s, OCH_3), 3.95-4.31 (1 H, m, CHCOH), 6.23 (1 H, d, J 15.2 Hz, $\text{COCH}=\text{CH}$), and 6.61-7.02 (4 H, m, $\text{COCH}=\text{CH}$ and ArH).

(*E*)-1-(4-アセトキシ-3-メトキシフェニル)-6-ヒドロキシ-4-テトラデセン-3-オン 21c

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3550, 3450, 3060, 2970, 2900, 1780, 1720, 1700, 1650, 1620, 1520, 1480, 1440, 1380, 1280, 1210, 1160, 1140, 1050, 1020, and 1000; δ_{H} (60 MHz, CDCl_3) 0.88 (3 H, t, J 6.2 Hz, CH_3), 1.07-1.52 (12 H, m, $6 \times \text{CH}_2$), 1.98-2.13 (2 H, m, CH_2), 2.29 (3 H, s, COCH_3), 2.90 (4 H, s, ArCH_2CH_2), 3.81 (3 H, s, OCH_3), 4.21-4.31 (1 H, m, CHCOH), 6.22 (1 H, d, J 15.2 Hz, $\text{COCH}=\text{CH}$), and 6.61-7.02 (4 H, m, $\text{COCH}=\text{CH}$ and ArH).

(*E*)-1-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-6-ヒドロキシ-4-デセン-3-オン 9 の合成

21a 79 mg (0.24 mmol)をテトラヒドロフラン 3 cm^3 に溶解し, N-メチル-2-ジメチルアミノアセトヒドロキサム酸 4.76 mg (0.36 mmol), リン酸緩衝液 (pH 7.6) 1.5 cm^3 を加え窒素下, 45~50 $^{\circ}\text{C}$ で43時間攪拌した。反応液に蒸留水 10 cm^3 , 飽和食塩水 10 cm^3 を加え, 酢酸エチル 20×3 cm^3 で抽出した。有機層は硫酸ナトリウムで乾燥後, 減圧下溶媒を留去した。得られた油状物を TLC で分取し(*E*)-1-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-6-ヒドロキシ-4-デセン-3-オン **9** 35 mg (収率 50%)を得た。

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3620, 3550, 3500, 3050, 3000, 2970, 2900, 1720, 1690, 1650, 1630, 1530, 1480, 1470, 1450, 1380, 1280, 1250, 1200, 1160, 1140, 1050, and 1000; δ_{H} (250

MHz, CDCl_3) 0.92 (3 H, t, J 6.5 Hz, CH_3), 1.34 (4 H, m, $2 \times \text{CH}_2$), 1.53-1.58 (2 H, m, $=\text{CHCH}_2$), 2.00 (1 H, br s, OH), 2.86 (4H, s, ArCH_2CH_2), 3.86 (3 H, s, OCH_3), 4. (1 H, q, J 5.6 Hz, CHCOH), 5.06 (1 H, s, OH), 6.29 (1 H, d, J 15.9 Hz, $\text{COCH}=\text{CH}$), 6.67 (1 H, d, J 8.0 Hz, ArH), 6.70 (1 H, s, ArH), 6.79 (1 H, dd, J 4.9 and 15.9 Hz, $\text{COCH}=\text{CH}$), and 6.82 (1 H, d, J 8.0 Hz, ArH); δ_c (63 MHz, CDCl_3) 13.95, 22.53, 27.36, 29.73, 36.38, 42.58, 55.87, 71.23, 111.15, 114.38, 120.79, 127.99, 133.00, 143.87, 146.44, 148.44, and 199.97.

10 の合成

10b の合成: **21b** 80 mg (0.24 mmol) をメタノール 2 cm^3 に溶解し, 1 mol/ dm^3 水酸化ナトリウム水溶液 0.48 cm^3 を加え 12 時間攪拌した。反応液に 1 mol/ dm^3 塩酸水溶液で pH 6 に調整 (0.32 cm^3) し, 蒸留水 5 cm^3 を加えジクロロメタン 10 $\text{cm}^3 \times 5$, 酢酸エチル 50 cm^3 で抽出した。有機層を合わせ硫酸ナトリウムで乾燥後, 減圧下溶媒を留去した。得られた油状物をベンゼン 15 cm^3 に溶解し, 70 mg のシリカゲルを加え 9 時間還流した。反応溶液をろ別し減圧下溶媒を留去し, 得られた油状物を TLC で分取し 2-ヘキシル-5-[2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)エチル]フラン **10b** 37 mg (**21b** からの 2 段階収率 55%) で得た。

10a と **10c** の合成も同条件で行った。

結果はスキーム 2-9 にまとめた。

2-ブチル-5-[2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)エチル]フラン **10a**

$\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3600, 3050, 3000, 2970, 2900, 1640, 1580, 1540, 1480, 1470, 1450, 1390, 1280, 1230, 1200, 1170, 1140, 1050, and 1040; $\delta_{\text{H}}(250 \text{ MHz}, \text{CDCl}_3)$ 0.93 (3 H, t, J 7.4 Hz, CH_3), 1.37 (2 H, m, CH_2CH_3), 1.61 (2 H, quint, J 7.4 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.58 (2 H, t, J 7.5 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.85 (4H, s, ArCH_2CH_2), 3.84 (3 H, s, OCH_3), 5.47 (1 H, s, OH), 5.83 (2 H, s, $2 \times =\text{CH}$), 6.63 (1 H, s, ArH), 6.67 (1 H, d, J 8.0 Hz, ArH), and 6.82 (1 H, d, J 8.0 Hz, ArH); $\delta_c(63 \text{ MHz}, \text{CDCl}_3)$ 13.85, 22.30, 27.91, 30.35, 30.41, 34.27, 55.83, 104.96, 105.58, 111.02, 114.19, 120.97, 133.43, 143.81, 146.30, 153.43, and 154.89.

2-ヘキシル-5-[2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)エチル]フラン **10b**

$\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3590, 3050, 2950, 2880, 1630, 1580, 1520, 1480, 1470, 1440, 1380, 1280, 1230, 1190, 1160, 1120, 1040, and 1030; $\delta_{\text{H}}(250 \text{ MHz}, \text{CDCl}_3)$ 0.89 (3 H, t, J 6.6 Hz, CH_3), 1.31 (6 H, m, $3 \times \text{CH}_2$), 1.60 (2 H, quint, J 7.2 Hz, CH_2), 2.57 (2 H, t, J 7.2 Hz, CH_2), 2.85 (4H, s, ArCH_2CH_2), 3.83 (3 H, s, OCH_3), 5.49 (1 H, s, OH), 5.83 (2 H, s, $2 \times =\text{CH}$), 6.63 (1 H, s, ArH), 6.68 (1 H, d, J 8.0 Hz, ArH), and 6.82 (1 H, d, J 8.0 Hz, ArH); $\delta_c(63 \text{ MHz}, \text{CDCl}_3)$ 14.03, 22.55, 28.07, 28.14, 28.87, 30.37, 31.57, 34.22, 55.79, 104.91, 105.54, 111.00, 114.17, 120.93, 133.39, 143.79, 146.27, 153.38, and 154.88.

2-オクチル-5-[2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)エチル]フラン 10c

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3590, 3050, 2950, 2880, 1630, 1580, 1520, 1480, 1470, 1440, 1380, 1280, 1230, 1200, 1160, 1120, 1040, and 1030; $\delta_{\text{H}}(250 \text{ MHz}, \text{CDCl}_3)$ 0.88 (3 H, t, J 6.7 Hz, CH_3), 1.27-1.31 (10 H, m, $5 \times \text{CH}_2$), 1.58-1.61 (2 H, m, CH_2), 2.57 (2 H, t, J 7.6 Hz, CH_2), 2.85 (4H, s, ArCH_2CH_2), 3.82 (3 H, s, OCH_3), 5.50 (1 H, s, OH), 5.83 (2 H, s, $2 \times =\text{CH}$), 6.63 (1 H, s, ArH), 6.66 (1 H, d, J 8.2 Hz, ArH), and 6.82 (1 H, d, J 8.2 Hz, ArH); $\delta_{\text{C}}(63 \text{ MHz}, \text{CDCl}_3)$ 14.12, 22.69, 28.11, 28.22, 29.26, 29.37, 30.43, 31.89, 34.26, 55.79, 104.95, 105.58, 110.99, 114.20, 120.95, 133.40, 143.80, 146.28, 153.40, and 154.90.

UV を用いたリポキシゲナーゼ酸素酸化反応の反応追跡

100 cm^3 ナスプラスチックにリノール酸 420 mg (1.5 mmol), 0.1 mol/dm³ ホウ酸緩衝液 (pH 9.0) 40 cm^3 を入れ氷冷した。反応溶液を 5 cm^3 計り取り, エタノール 5 cm^3 で希釈して 234 nm の吸収を分光光度計で測定し, これをブランクとした。次いで, 反応溶液にリポキシゲナーゼ 80 mg を加え, スターラー (500 rpm) あるいはバイブロミキサーを用いて氷冷下, 酸素気流中で攪拌した。一定時間おきに反応溶液を 5 cm^3 サンプルングし, エタノール 5 cm^3 で希釈して 234 nm の吸収変化を追跡した。

反応の追跡結果は図 2-8 に示した。

(9Z,11E,13S)-9,11-オクタデカジエン-13-オライド S-27 の合成

酸素導入用側管を有する 100 cm^3 試験管に, リノール酸 1120 mg (4 mmol), 0.1 mol/dm³ ホウ酸緩衝液 (pH 9.0) 40 cm^3 , リポキシゲナーゼ 80 mg を加え酸素気流中 (100 ml/min), 氷冷下バイブロミキサーを用い 1 時間攪拌した。次いで, 反応溶液にエタノール 5 cm^3 , 水素化ホウ素ナトリウム 100 mg (2.6 mmol) を加え, 室温で攪拌した。1 時間後, 2 mol/dm³ 塩酸で pH 4 に調製し, 飽和食塩水で希釈した後, ジエチルエーテル 40 $\text{cm}^3 \times 2$ で抽出した。有機層は, 硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して油状物 1320 mg を得た。

得られた油状物をテトラヒドロフラン 10 cm^3 に溶解し, トリエチルアミン 0.67 cm^3 (4.8 mmol), 2,4,6-トリクロロベンゾイルクロリド 0.69 cm^3 を加え, アルゴン下, 室温で 24 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し, ジエチルエーテル 30 cm^3 を加え, 蒸留水 15 cm^3 , 飽和食塩水 15 cm^3 で洗浄した後, 硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し, 黄色固体 2500 mg を得た。

1000 cm^3 三口フラスコに, 4-(*N,N*-ジメチルアミノ)ピリジン 2932 mg (24 mmol) を加え, ベンゼン 300 cm^3 に溶解し, 還流下, 上記操作で得られた黄色固体 2500 mg をベンゼン 200 cm^3 に溶解した溶液を 4 時間かけて滴下し, 更に 4 時間還流

した。溶媒を減圧下留去し、ジエチルエーテル 40 cm³を加え、5%塩酸水溶液 15 cm³、蒸留水 15 cm³、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 15 cm³、飽和食塩水 15 cm³で洗浄した後硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた黄色固体をシリカゲルを充填剤としたカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル 100/1）で精製し(9*Z*,11*E*,13*S*)-9,11-オクタデカジエン-13-オライド **S-27** 583 mg（収率 52%）を得た。

mp 39.2-41.3 (MeOH); $[\alpha]_D^{25} = +33.0$ ($c = 2.82$, hexane); $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3050, 2960, 2890, 1740, 1600, 1480, 1460, 1380, 1360, 1290, 1260, 1230, 1190, 1170, 1130, 1060 and 1000; $\delta_{\text{H}}(250 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 0.88 (3 H, t, J 6.3 Hz, CH₃), 1.29-1.61 (16 H, m, 8 × CH₂), 1.86-1.90 (2 H, m, 14-H), 2.39-2.54 (4 H, m, 2-H and 8-H), 5.45 (1 H, m, 13-H), 5.52 (1 H, dt, J 6.7 and 10.2 Hz, 9-H), 5.73 (1 H, dd, J 3.6 and 15.4 Hz, 12-H), 6.03 (1 H, dd, J 10.2 and 11.1 Hz, 10-H), and 6.51 (1 H, dd, J 11.1 and 15.4 Hz, 11-H); $\delta_{\text{C}}(63 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 14.03, 22.53, 24.75, 24.83, 25.10, 25.39, 26.33, 26.68, 27.02, 31.61, 32.94, 35.10, 72.28, 123.71, 128.35, 131.21, 131.98, and 172.84.

(9*Z*,11*E*,13*R*)-9,11-オクタデカジエン-13-オライド **R-27** の合成

酸素導入用側管を有する 100 cm³試験管に、リノール酸 1120 mg (4 mmol), 0.1 mol/dm³ ホウ酸緩衝液 (pH 9.0) 40 cm³, リポキシゲナーゼ 80 mg を加え酸素気流中 (100 ml/min), 氷冷下バイブロミキサーを用い 1 時間攪拌した。次いで、反応溶液にエタノール 5 cm³, 水素化ホウ素ナトリウム 100 mg (2.6 mmol) を加え、室温で攪拌した。1 時間後、2 mol/dm³ 塩酸で pH 4 に調製し、飽和食塩水で希釈した後、ジエチルエーテル 40 cm³ × 2 で抽出した。有機層は、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して油状物 1200 mg を得た。

500 cm³三口フラスコに、アゾジカルボン酸ジエチル(DEAD) 1 cm³ (6.5 mmol), トリフェニルホスフィン(Ph₃P) 1705 mg (6.5 mmol)を加え、テトラヒドロフラン 200 cm³で溶解し、-15 °C まで冷却した。この溶液に上記操作で得られた油状物 1200 mg をテトラヒドロフランに溶解した溶液を 1 時間かけて滴下した。滴下後さらに冷却下で 1 時間攪拌した。次いで、室温に戻し更に 12 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得た油状物をシリカゲルを充填剤としたカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル 100/1）で精製し(9*Z*,11*E*,13*R*)-9,11-オクタデカジエン-13-オライド **R-27** 286.3 mg（収率 32%）を得た。

mp 39.1-40.7 (MeOH); $[\alpha]_D^{25} = -31.9$ ($c = 1.73$, hexane); $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3050, 2960, 2890, 1740, 1600, 1480, 1460, 1380, 1360, 1290, 1260, 1230, 1190, 1170, 1130, 1060 and 1000; $\delta_{\text{H}}(250 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 0.88 (3 H, t, J 6.5 Hz, CH₃), 1.20-1.61 (16 H, m, 8 × CH₂), 1.84-1.94 (2 H, m, 14-H), 2.33-2.54 (4 H, m, 2-H and 8-H), 5.45 (1 H, m, 13-H),

5.52 (1 H, dt, J 6.7 and 10.2 Hz, 9-H), 5.73 (1 H, dd, J 3.6 and 15.4 Hz, 12-H), 6.06 (1 H, dd, J 10.2 and 11.1 Hz, 10-H), and 6.50 (1 H, dd, J 11.1 and 15.4 Hz, 11-H); δ_c (63 MHz, CDCl_3) 14.03, 22.54, 24.79, 24.86, 25.10, 25.43, 26.35, 26.72, 27.04, 31.62, 33.00, 35.12, 72.30, 123.78, 128.35, 131.23, 132.03, and 172.88.

還元的酸素付加反応を経由するワンポットオキシ化反応による(*E*)-10-オキソ-11-オクタデセン-13-オライド **23** の合成

S-23 の合成: 50 cm^3 のナスフラスコに **S-27** 278 mg (1 mmol) と Co^{II} (tdcpp) 0.95 mg (0.001 mmol) を入れ, 5 cm^3 の 2-プロパノール-ジクロロメタン (1:1) で溶かし, 3 方コックをつけた。5 分間酸素バブルした後, 3 方コックを通じて酸素風船で密封した。次いでトリエチルシラン 0.18 cm^3 (1.1 mmol) を加え, 28 $^{\circ}\text{C}$ の水浴につけ 1 時間攪拌した。その後, 反応溶液にジエチルエーテル 30 cm^3 を加え, 蒸留水 10 cm^3 で 2 回, 飽和食塩水 10 cm^3 の順番で洗浄した。有機層は, 無水硫酸ナトリウムで乾燥後, 減圧下で溶媒を留去した。残留物にジエチルエーテル 7 cm^3 , 無水酢酸 0.14 cm^3 (1.5 mmol), 4-(*N,N*-ジメチルアミノ) ピリジン (DMAP) 12 mg (0.1 mmol) を加え, 室温で 12 時間攪拌した。その後, 減圧下で溶媒を留去し, 残留物をシリカゲルを充填剤とするカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル 75/1) で精製し目的物の (*11E*, *13S*)-10-オキソ-11-オクタデセン-13-オライド **S-23** 180 mg (収率 61%) を得た。副生成物として酸化位置の異性体である (*10E*, *13S*)-12-オキソ-10-オクタデセン-13-オライド **S-28** 65 mg (収率 22%) を得た。

(*11E*, *13R*)-10-オキソ-11-オクタデセン-13-オライド **R-23** の合成は, 原料として **R-27** を用いた以外は, 上記と同じ方法で行った。

(*11E*, *13S*)-10-オキソ-11-オクタデセン-13-オライド **S-23**

mp 58.3-58.7 (hexane); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -49.0$ ($c = 0.378$, CHCl_3); ν_{max} (CHCl_3) / cm^{-1} 3040, 2950, 2860, 1730, 1700, 1640, 1470, 1360, 1340, 1260, 1240, 1180, 1140, 1080 and 980; δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 0.88 (3 H, t, J 6.6 Hz, CH_3), 1.26-1.76 (18 H, m, $9 \times \text{CH}_2$), 2.28-2.60 (6 H, m, 2-H, 9-H, and 14-H), 5.49 (1 H, dd, J 6.1 and 6.7 Hz, 13-H), 6.44 (1 H, dd, J 0.8 and 15.6 Hz, 11-H), and 6.72 (1 H, dd, J 6.1 and 15.6 Hz, 12-H); δ_c (63 MHz, CDCl_3) 13.98, 22.43, 24.44, 24.84, 25.33, 25.78, 26.17, 26.36, 31.74, 33.51, 34.43, 41.29, 72.11, 128.71, 143.33, 173.02, and 201.81.

(*10E*, *13S*)-12-オキソ-10-オクタデセン-13-オライド **S-28**

ν_{max} (CHCl_3) / cm^{-1} 3040, 2950, 2860, 1740, 1700, 1620, 1460, 1440, 1420, 1380, 1350, 1320, 1290, 1250, 1240, 1180, 1140, 1080, 1060, 1020, and 980; δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 0.88 (3 H, t, J 6.4 Hz, CH_3), 1.25-1.73 (18 H, m, $9 \times \text{CH}_2$), 2.27-2.36 (4 H, m, 9-H and 14-H), 2.54-2.64 (1 H, m, 2-H), 5.03 (1 H, t, J 7.2 Hz, 13-H), 6.44 (1 H, d, J 15.7 Hz,

11-H), and 7.00 (1 H, dt, J 7.3 and 15.7 Hz, 10-H); δ_c (63 MHz, CDCl_3) 13.96, 22.40, 24.35, 24.74, 25.10, 25.93, 26.73, 30.43, 31.24, 31.39, 34.26, 78.76, 123.76, 149.79, 172.93, and 197.28.

(11*E*,13*R*)-10-オキソ-11-オクタデセン-13-オライド **R-23**

mp 62.4-62.8 (hexane); $[\alpha]_D^{25} = +48.8$ ($c = 1.06$, CHCl_3); $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3040, 2950, 2860, 1730, 1700, 1640, 1460, 1420, 1340, 1260, 1240, 1180, 1140, 1080 and 980; δ_H (250 MHz, CDCl_3) 0.88 (3 H, t, J 6.6 Hz, CH_3), 1.23-1.73 (18 H, m, $9 \times \text{CH}_2$), 2.25-2.65 (6 H, m, 2-H, 9-H, and 14-H), 5.49 (1 H, dd, J 6.1 and 6.7 Hz, 13-H), 6.44 (1 H, dd, J 0.8 and 15.7 Hz, 11-H), and 6.72 (1 H, dd, J 6.1 and 15.7 Hz, 12-H); δ_c (63 MHz, CDCl_3) 13.99, 22.46, 24.43, 24.84, 25.32, 25.77, 26.16, 26.35, 31.47, 33.50, 34.42, 41.29, 72.09, 128.69, 143.33, 173.00, and 201.80.

(10*E*,13*R*)-12-オキソ-10-オクタデセン-13-オライド **R-28**

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3040, 2950, 2860, 1740, 1700, 1620, 1460, 1440, 1420, 1380, 1350, 1320, 1290, 1250, 1240, 1180, 1140, 1080, 1060, 1020, and 980; δ_H (250 MHz, CDCl_3) 0.88 (3 H, t, J 6.4 Hz, CH_3), 1.25-1.73 (18 H, m, $9 \times \text{CH}_2$), 2.27-2.36 (4 H, m, 9-H and 14-H), 2.54-2.64 (1 H, m, 2-H), 5.03 (1 H, t, J 7.2 Hz, 13-H), 6.44 (1 H, d, J 15.7 Hz, 11-H), and 7.00 (1 H, dt, J 7.3 and 15.7 Hz, 10-H); δ_c (63 MHz, CDCl_3) 13.96, 22.40, 24.35, 24.74, 25.10, 25.93, 26.73, 30.43, 31.24, 31.39, 34.26, 78.76, 123.76, 149.79, 172.93, and 197.28.

(11*E*,13*R*)-13-ヒドロキシ-10-オキソ-11-オクタデセン酸 **R-24** の合成

R-23 76 mg (0.26 mmol) をテトラヒドロフラン 1 cm^3 , リン酸緩衝液 (pH 7) 8 cm^3 , に溶解し, リパーゼ PS 150 mg を加えて室温で 48 時間攪拌した。反応溶液に飽和食塩水を加え, ジエチルエーテル 20 $\text{cm}^3 \times 3$ で抽出した。有機層は, 無水硫酸ナトリウムで乾燥後, 減圧下で溶媒を留去し, 固体 83 mg を得た。得られた固体はエーテル-ヘキサンで再結晶を行い (11*E*,13*R*)-13-ヒドロキシ-10-オキソ-11-オクタデセン酸 **R-24** 66 mg (収率 81%) を得た。

mp 63.7-64.4 (Et_2O - hexane); $[\alpha]_D^{25} = -14.6$ ($c = 0.80$, MeOH); $\nu_{\max}(\text{KBr}) / \text{cm}^{-1}$ 3520, 2960, 2880, 1740, 1720, 1690, 1660, 1640, 1480, 1420, 1300 and 1090; δ_H (250 MHz, CD_3OD) 0.91 (3 H, t, J 6.5 Hz, CH_3), 1.32-1.60 (20 H, m, $10 \times \text{CH}_2$), 2.26 (2 H, t, J 7.4 Hz, 2-H), 2.60 (2 H, t, J 7.4 Hz, 9-H), 4.23 (1 H, dt, J 1.4 and 6.6 Hz, 13-H), 6.27 (1 H, dd, J 1.4 and 16.0 Hz, 11-H), and 6.86 (1 H, dd, J 5.0 and 16.0 Hz, 12-H); δ_c (63 MHz, CDCl_3) 14.42, 23.68, 25.41, 26.06, 26.19, 30.18, 30.27, 30.40, 32.90, 34.93, 37.57, 41.04, 71.76, 128.86, 150.96, 177.67, and 203.50.

(9*Z*,11*E*,13*S*)-13-ヒドロキシ-9,11-オクタデカジエン酸メチル **29** の合成

酸素導入用側管を有する 100 cm³ 試験管に、リノール酸 880 mg (3.14 mmol), 0.1 mol/dm³ ホウ酸緩衝液 (pH 9.0) 40 cm³, リポキシゲナーゼ 80 mg を加え酸素気流中 (100 ml/min), 氷冷下バイブロミキサーを用い 1 時間攪拌した。次いで、反応溶液にエタノール 5 cm³, 水素化ホウ素ナトリウム 100 mg (2.6 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応溶液を、2 mol/dm³ 塩酸で pH 4 に調整し、飽和食塩水で希釈した後、ジエチルエーテル 40 cm³ × 2 で抽出した。有機層は、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して油状物 942 mg を得た。

一方、水酸化カリウム水溶液 (KOH 8 g/H₂O 60 cm³) にエーテル 60 cm³ を加え、更に *N*-ニトロソ-*N*-メチルウレア 1.5 g を加え 10 分間攪拌してジアゾメタンを発生させた。ジアゾメタンのエーテル溶液をデカンテーションにより取り出した。このエーテル溶液を上記の操作で得られた油状物 942 mg をエーテル 40 cm³ に溶解した溶液に加えた。反応溶液は減圧下溶媒を留去して油状物 928 mg を得た。

得られた油状物 928 mg をメタノール 10 cm³ に溶解し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム 60 mg (1.6 mmol) を加えアルゴン雰囲気下で 30 分攪拌した。TLC で原料の消失を確認した後、減圧下溶媒を留去し、エーテル 30 cm³ を加え、蒸留水 10 cm³ × 2, 飽和食塩水 10 cm³ で洗浄した。有機層は、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた油状物をシリカゲルを充填剤とするカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル 25/1) により精製し (9*Z*, 11*E*, 13*S*)-13-ヒドロキシ-9, 11-オクタデカジエン酸メチル **29** 630 mg (収率 65%) を得た。

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3550, 3450, 3050, 2970, 2900, 1740, 1620, 1480, 1460, 1430, 1380, 1260, 1240, 1190, 1030, and 1000; $\delta_{\text{H}}(250 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 0.87 (3 H, t, *J* 6.5 Hz, CH₃), 1.22-1.61 (18 H, m, 9 × CH₂), 2.12-2.20 (2 H, m, 8-H), 2.30 (2 H, t, *J* 7.6 Hz, 2-H), 3.66 (3 H, s, OCH₃), 4.14 (1 H, dt, *J* 6.3 and 6.4 Hz, 13-H), 5.42 (1 H, dt, *J* 7.7 and 10.8 Hz, 9-H), 5.66 (1 H, dd, *J* 6.8 and 15.1 Hz, 12-H), 5.97 (1 H, dd, *J* 10.8 and 11.1 Hz, 10-H), and 6.47 (1 H, dd, *J* 11.1 and 15.1 Hz, 11-H); $\delta_{\text{C}}(63 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 14.08, 22.64, 24.89, 25.16, 27.67, 28.97, 29.07, 29.50, 31.82, 34.05, 37.32, 51.49, 72.77, 125.59, 127.94, 132.54, 136.12, and 174.39.

30a の合成

29 359 mg (1.16 mmol) をジエチルエーテル 10 cm³ に溶解し、無水酢酸 0.16 cm³ (1.74 mmol), DMAP 15 mg (0.12 mmol) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応溶液にジエチルエーテル 30 cm³ を加え、蒸留水 15 cm³, 飽和炭酸水素ナトリウム

水溶液 15 cm³×2, 飽和食塩水 15 cm³ で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後, 減圧下溶媒を留去し、無色油状物 374 mg を得た。油状物をシリカゲルを充填剤とするカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル 25/1)により精製し目的物である **30a** 352 mg (収率 86%)を得た。

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3030, 2940, 2860, 1730, 1460, 1440, 1380, 1250, 1220, 1180, 1020 and 980; $\delta_{\text{H}}(250 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 0.88 (3 H, t, J 6.5 Hz, CH₃), 1.20-1.32 (14 H, m, 7 × CH₂), 1.62 (4 H, m, 2 × CH₂), 2.09 (3 H, m, COCH₃), 2.12-2.18 (2 H, m, 8-H), 2.30 (2 H, t, J 7.6 Hz, 2-H), 3.66 (3 H, s, OCH₃), 5.28 (1 H, dt, J 6.8 and 7.6 Hz, 13-H), 5.46 (1 H, dt, J 7.5 and 10.8 Hz, 9-H), 5.66 (1 H, dd, J 6.8 and 15.2 Hz, 12-H), 5.94 (1 H, dd, J 10.8 and 11.1 Hz, 10-H), and 6.50 (1 H, dd, J 11.1 and 15.2 Hz, 11-H); $\delta_{\text{C}}(63 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 14.00, 21.36, 22.53, 24.85, 24.94, 27.77, 29.04, 29.11, 29.50, 31.58, 34.10, 34.53, 51.43, 74.85, 127.58, 128.04, 131.00, 133.69, 170.41, and 174.28.

30b の合成

29 700 mg (2.25 mmol)をテトラヒドロフラン 10 cm³ に溶解し、トリエチルアミン 1.3 cm³ (9 mmol), DMAP 24 mg (0.2 mmol)を加え、氷浴下撹拌した。この溶液に、テトラヒドロフラン 20 cm³ に溶解した塩化ピバロイル 543 mg (4.5 mmol)を 30 分かけて滴下した。滴下後, 室温に戻し更に 36 時間撹拌した。反応溶液をろ別し, ろ液にジエチルエーテル 30 cm³ を加え, 飽和炭酸水素ナトリウム溶液 10 cm³, 飽和食塩水 10 cm³ で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後, 溶媒を留去し, 油状物 1.1 g を得た。油状物をシリカゲルを充填剤とするカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル 75/1)により精製し目的物である **30b** 770 mg (収率 87%)を得た。

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 2960, 2880, 1750, 1490, 1470, 1450, 1430, 1410, 1380, 1300, 1250, 1180, 1060, 1040, 1020, and 1000; $\delta_{\text{H}}(250 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 0.88 (3 H, t, J 6.5 Hz, CH₃), 1.21 (9 H, s, 3 × CH₃), 1.23-1.30 (14 H, m, 7 × CH₂), 1.56-1.63 (4 H, m, 2 × CH₂), 2.11-2.19 (2 H, m, 8-H), 2.30 (2 H, t, J 7.4 Hz, 2-H), 3.66 (3 H, s, OCH₃), 5.28 (1 H, dt, J 6.8 and 6.9 Hz, 13-H), 5.44 (1 H, dt, J 7.6 and 10.8 Hz, 9-H), 5.57 (1 H, dd, J 6.8 and 15.2 Hz, 12-H), 5.94 (1 H, dd, J 10.8 and 11.2 Hz, 10-H), and 6.48 (1 H, dd, J 11.2 and 15.2 Hz, 11-H); $\delta_{\text{C}}(63 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 14.01, 22.54, 24.80, 24.92, 25.63, 26.50, 27.17, 27.76, 29.11, 29.51, 31.55, 34.06, 34.59, 38.84, 51.42, 67.94, 74.02, 127.00, 127.72, 131.29, 133.16, 174.26 and 177.68.

30c の合成

29 1120 mg (3.6 mmol)をテトラヒドロフラン 15 cm³ に溶解し, イミダゾール 735 mg (10.8 mmol), *t*-ブチルジメチルクロシラン 814 mg (5.4 mmol)を加

え、アルゴン雰囲気下、室温で 20 時間攪拌した。20 時間後、さらにイミダゾール 245 mg (3.6 mmol), *t*-ブチルジメチルクロロシラン 217 mg (1.8 mmol) を添加して計 60 時間攪拌した。反応溶液を留去し、ジエチルエーテル 30 cm³ を加えて蒸留水 15 cm³×2, 飽和食塩水 15 cm³ で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、油状物 2100 mg を得た。油状物をシリカゲルを充填剤とするカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル 100/1)により精製し目的物である **30c** 1450 mg(収率 95%)を得た。

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3020, 2950, 2850, 1740, 1470, 1440, 1420, 1400, 1370, 1260, 1190, 1180, 1080, 1100 and 990; $\delta_{\text{H}}(250 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 0.03 (3 H, s, SiCH₃), 0.05 (3 H, s, SiCH₃), 0.89 (3 H, t, *J* 6.5 Hz, CH₃), 0.90 (9 H, s, 3 × CH₃), 1.23-1.39 (14 H, m, 7 × CH₂), 1.56-1.63 (4 H, m, 2 × CH₂), 2.04-2.18 (2 H, m, 8-H), 2.30 (2 H, t, *J* 7.6 Hz, 2-H), 3.66 (3 H, s, OCH₃), 4.13 (1 H, dt, *J* 6.0 and 6.1 Hz, 13-H), 5.40 (1 H, dt, *J* 7.8 and 10.6 Hz, 9-H), 5.60 (1 H, dd, *J* 6.1 and 15.1 Hz, 12-H), 5.96 (1 H, dd, *J* 10.6 and 11.1 Hz, 10-H), and 6.42 (1 H, dd, *J* 11.1 and 15.1 Hz, 11-H); $\delta_{\text{C}}(63 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 14.04, 18.22, 22.50, 24.89, 25.19, 25.85, 27.63, 29.06, 29.18, 29.33, 29.39, 31.41, 34.03, 38.32, 51.37, 73.12, 124.39, 128.00, 131.77, 136.60, and 174.25.

還元的酸素付加反応を経由するワンポットオキシ化反応による **31** の合成

31c の合成: 50 cm³ のナスフラスコに **30c** 190 mg (0.45 mmol) と Co^{II}(tdecpp) 0.43 mg (0.00045 mmol) を入れ、2.6 cm³ の 2-プロパノール-ジクロロメタン(1:1) で溶かし、3 方コックをつけた。5 分間酸素バブルした後、3 方コックを通じて酸素風船で密封した。次いでトリエチルシラン 0.1 cm³ (0.6 mmol) を加え、28 °C の水浴につけ 1.5 時間攪拌した。その後、反応溶液にジエチルエーテル 30 cm³ を加え、蒸留水 10 cm³ で 2 回、飽和食塩水 10 cm³ の順番で洗浄した。有機層は、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残留物にジエチルエーテル 7 cm³, 無水酢酸 0.07 cm³ (0.75 mmol), 4-(*N,N*-ジメチルアミノ)ピリジン(DMAP) 6 mg (0.05 mmol) を加え、室温で 24 時間攪拌した。その後、減圧下で溶媒を留去し、残留物をシリカゲルを充填剤とするカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル 75/1 – 50/1)で精製し目的物の **31c** 135 mg (収率 68%) を得た。

31a と **31b** の合成は、上記と同じ操作で行った。

結果はスキーム 2-16 に示す。

31a

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3060, 2980, 2900, 1750, 1720, 1700, 1660, 1480, 1460, 1390, 1260, 1230, 1190, 1040, and 1000; $\delta_{\text{H}}(250 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 0.88 (3 H, t, *J* 6.6 Hz, CH₃), 1.20-1.64 (20 H, m, 10 × CH₂), 2.10 (3 H, m, COCH₃), 2.30 (2 H, t, *J* 7.5 Hz, 2-H), 2.54 (2 H,

t, J 7.5 Hz, 9-H), 3.66 (3 H, s, OCH₃), 5.36-5.43 (1 H, m, 13-H), 6.38 (1 H, dd, J 1.4 and 16.0 Hz, 11-H), and 6.68 (1 H, dd, J 5.5 and 16.0 Hz, 12-H); δ_c (63 MHz, CDCl₃) 13.94, 21.02, 22.45, 23.99, 24.67, 24.95, 29.09, 29.19, 31.50, 33.92, 34.11, 40.76, 51.40, 72.77, 129.37, 142.98, 170.11, 174.25, and 200.10.

31b

$\nu_{\max}$ (CHCl₃) / cm⁻¹ 3050, 2960, 2900, 1740, 1720, 1690, 1650, 1500, 1480, 1460, 1420, 1380, 1300, 1250, 1170, 1040, and 1000; δ_H (250 MHz, CDCl₃) 0.88 (3 H, t, J 6.4 Hz, CH₃), 1.26 (9 H, s, 3 × CH₃), 1.29-1.86 (20 H, m, 10 × CH₂), 2.30 (2 H, t, J 7.6 Hz, 2-H), 2.54 (2 H, t, J 7.5 Hz, 9-H), 3.66 (3 H, s, OCH₃), 5.36-5.45 (1 H, m, 13-H), 6.17 (1 H, dd, J 1.4 and 16.0 Hz, 11-H), and 6.70 (1 H, dd, J 5.2 and 16.0 Hz, 12-H); δ_c (63 MHz, CDCl₃) 13.94, 22.44, 23.94, 24.59, 24.91, 27.19, 29.08, 31.43, 33.85, 34.07, 38.93, 40.75, 51.47, 72.20, 128.83, 143.47, 174.29, 177.55, and 200.17.

31c

$\nu_{\max}$ (CHCl₃) / cm⁻¹ 3030, 2950, 2860, 1740, 1700, 1680, 1640, 1470, 1440, 1360, 1260, 1220, 1210, 1200, 1100 and 980; δ_H (250 MHz, CDCl₃) 0.02 (3 H, s, SiCH₃), 0.05 (3 H, s, SiCH₃), 0.82 (3 H, t, J 6.8 Hz, CH₃), 0.85 (9 H, s, 3 × CH₃), 1.24-1.55 (20 H, m, 10 × CH₂), 2.24 (2 H, t, J 7.6 Hz, 2-H), 2.48 (2 H, t, J 7.3 Hz, 9-H), 3.60 (3 H, s, OCH₃), 4.20-4.50 (1 H, m, 13-H), 6.18 (1 H, dd, J 1.2 and 15.8 Hz, 11-H), and 6.70 (1 H, dd, J 4.9 and 15.8 Hz, 12-H); δ_c (63 MHz, CDCl₃) -4.87, -4.56, 14.04, 18.21, 22.52, 24.28, 24.59, 24.90, 25.83, 28.96, 29.07, 29.15, 29.39, 31.64, 31.78, 34.04, 37.04, 40.68, 51.40, 71.84, 127.91, 148.74, 148.85, 174.22, and 200.90.

(11*E*,13*S*)-13-ヒドロキシ-10-オキソ-11-オクタデセン酸 **S-24** の合成

31c 478 mg (1.08 mmol), リン酸緩衝液 (pH 7) 10 cm³, リパーゼ PS 1000 mg を加えアルゴン雰囲気下, 室温で 24 時間攪拌した。反応溶液をジエチルエーテル 30 cm³ × 2 で抽出を行った。有機層を蒸留水 15 cm³、飽和食塩水 15 cm³ で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥後, 溶媒を留去し粗生成物の **33** 475 mg を得た。

33 427 mg (1.00 mmol) をテトラヒドロフラン 10 cm³ に溶解し, テトラヒドロフラン 2 cm³ に溶解した *t*-ブチルアンモニウムフルオライド 565 mg (2.16 mmol) を加え, アルゴン雰囲気下, 室温で 24 時間攪拌した。反応溶液の溶媒を減圧下留去し, ジエチルエーテル 30 cm³ を加え, 蒸留水 15 cm³, 飽和食塩水 15 cm³ で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後, 減圧下溶媒を留去し, 固体 395 mg を得た。これをジエチルエーテル-ヘキサンで再結晶を行い, 目的物である (11*E*,13*S*)-13-ヒドロキシ-10-オキソ-11-オクタデセン酸 **S-24** 243 mg (収率 77%) を得た。

mp 63.5-64.0 (Et₂O - hexane); $[\alpha]_D^{25} = +15.8$ ($c = 2.11$, MeOH); $\nu_{\max}$ (KBr) / cm⁻¹ 3500,

2960, 2880, 1740, 1720, 1690, 1660, 1640, 1480, 1420, 1300 and 1080; δ_{H} (250 MHz, CD_3OD) 0.91 (3 H, t, J 6.4 Hz, CH_3), 1.30-1.62 (20 H, m, $10 \times \text{CH}_2$), 2.27 (2 H, t, J 7.5 Hz, 2-H), 2.60 (2 H, t, J 7.3 Hz, 9-H), 4.24 (1 H, dt, J 1.4 and 6.6 Hz, 13-H), 6.27 (1 H, dd, J 1.4 and 15.8 Hz, 11-H), and 6.86 (1 H, dd, J 5.0 and 15.8 Hz, 12-H); δ_{C} (63 MHz, CDCl_3) 14.40, 23.63, 25.39, 26.03, 26.14, 30.15, 30.23, 30.36, 32.87, 34.91, 37.57, 41.04, 71.74, 128.86, 150.88, 177.58, and 203.39.

殺細胞活性試験

合成した脂肪酸誘導体の P388 マウス白血病細胞に対する殺細胞活性試験は、林らの報告に従った^{6b)}。

参考文献

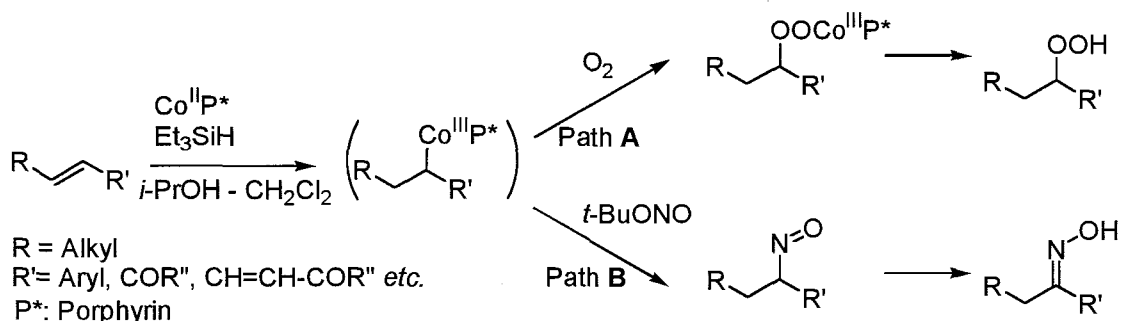
- 1) For example: (a) V. L. Singleton, N. Ohonos, A. L. Ulstrup, *Nature*, **181**, 1072 (1958); (b) S. Nozoe, K. Hirai, T. Tsuda, K. Ishibashi, M. Shiraska, J. F. Grove, *Tetrahedron Lett.*, **1965**, 1476; (c) R. K. Boeckman, J. Fayos, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 5954 (1974); (d) K. H. Michel, P. V. Demarco, R. Nagarajan, *J. Antibiotics*, **30**, 571 (1977); (e) M. Nukina, M. Ikeda, T. Sassa, *J. Agric. Biol. Chem.*, **44**, 2761 (1980); (f) M. Nukina, M. Ikeda, T. Sassa, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 301 (1980); (g) J. Sekiguchi, H. Kuroda, Y. Yamada, H. Okada, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 2341 (1985). (h) D. Rodphaya, J. Sekiguchi, Y. Yamada, *J. Antibiotics*, **39**, 629 (1986).
- 2) For example: (a) M. Nakayama, S. Shinke, Y. Matsushita, S. Ohira, S. Hayashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **52**, 184 (1979); (b) J. Tsuji, K. Sasaki, H. Nagashima, I. Shimizu, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 131 (1981); (c) S. N. Suryawanshi and P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 4201 (1981); (d) J. B. P. A. Wijnberg, G. Jongedijk, A. de Groot, *J. Org. Chem.*, **50**, 2650 (1985); (e) H. J. Bestmann, R. Schobert, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **24**, 791 (1985); (f) G. Kirsch, R. Golde, G. Neef, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 4497 (1989).
- 3) H. W. Gardner, R. J. Bartelt, D. Weisleder, *Lipids*, **27**, 686 (1992).
- 4) For example: (a) H. Esterbauer, W. Weger, *Monatsh. Chem.* **98**, 1994 (1967); (b) H. Esterbauer, *Monatsh. Chem.* **102**, 824 (1971). (c) R. Gree, H. Tourbah, R. Carrie, *Tetrahedron Lett.* **27**, 4983 (1986); (d) D. Ma, X. Lu, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 890. (e) R. Iriye, A. Konishi, T. Uno, I. Ohwa, *Agric. Biol. Chem.* **54**, 1303 (1990).
- 5) N. Nakatani, H. Kikuzaki, *Chemistry Express*, **7**, 221 (1992).
- 6) (a) H. Kuga, A. Ejima, I. Mitui, K. Sato, N. Ishihara, K. Fukuda, F. Saito, K. Uenakai, *Biosci. Biotech. Biochem.*, **57**, 1020 (1993); (b) Y. Hayashi, N. Ishihara, M. Takahashi, E. Fujii, K. Uenakai, S. Masada, I. Ichimoto, *Biosci. Biotech. Biochem.*, **60**, 1115 (1996).
- 7) F. Bravais, D. Rao, J. Alary, R. C. Rao, L. Debrauwer, G. Bories, *J. Labeled Compd. Radiopharm.*, **36**, 471 (1995).
- 8) F. J. G. M. Van Kujik, L. L. Holte, E. A. Dratz, *Biochim. Biophys. Acta*, **1043**, 116 (1990).
- 9) C. Goldring, A. F. Casini, E. Maellaro, B. Del Bello, M. Comporti, *Lipids*, **28**, 141 (1993).
- 10) I. Suda, S. Furuta, Y. Nishiba, *Biosci. Biotech. Biochem.*, **58**, 14 (1994).

- 11) For example: (a) Y. Nishikawa, K. Yoshimoto, M. Okabe, F. Fukumoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **24**, 756 (1976); (b) M. E. Bégin, U. N. Das, G. Ells, D. F. Horrobin, *Prostagl. Leukotr. Med.*, **19**, 177 (1985); (c) M. E. Bégin, G. Ells, U. N. Das, *Anticancer Reseach*, **6**, 291 (1985); (d) H. Kawagishi, M. Ando, T. Mizuno, H. Yokota, S. Konishi, *Agric. Biol. Chem.*, **54**, 1329 (1990).
- 12) S. Laakso, *Lipids*, **17**, 667 (1982).
- 13) G. Iacazio, G. Langrand, J. Baratti, G. Buono, C. Triantaphylidès, *J. Org. Chem.*, **55**, 1690 (1990).
- 14) B. E. Phillips, C. R. Smith Jr., L. W. Tjarks, *J. Org. Chem.*, **56**, 1916 (1970).
- 15) M. Miyakada, *Experientia*, **45**, 1006 (1989).
- 16) M. Kumada, M. Ishikawa, and S. Maeda, *J. Organometal. Chem.*, **2**, 478 (1964).

第3章 コバルトポルフィリン錯体を触媒とする共役オレフィンの還元的ニトロソ化反応

3-1 序論

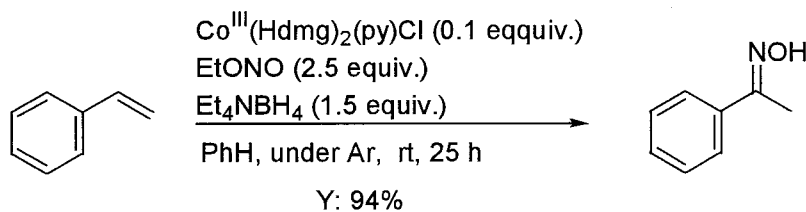
第1章で述べた還元的酸素付加反応は、中間に存在するアルキルコバルト錯体に分子状酸素が挿入されて反応が進行する反応機構であると推定した（スキーム 3-1 経路 A）。本章ではオレフィン類の新しい変換反応を開発するために、酸素に代わる反応剤として亜硝酸 *t*-ブチルを用いる反応を検討した。コバルトポルフィリンを触媒とし、トリエチルシランと亜硝酸 *t*-ブチルを反応剤として組み合わせると還元的ニトロソ化反応が起こりオレフィンを相当するオキシムに変換できた（スキーム 3-1 経路 B）。この反応で、はじめに生成するのはニトロソ化合物であるが、互変異性化によりオキシムへ変化するものと考えられる。



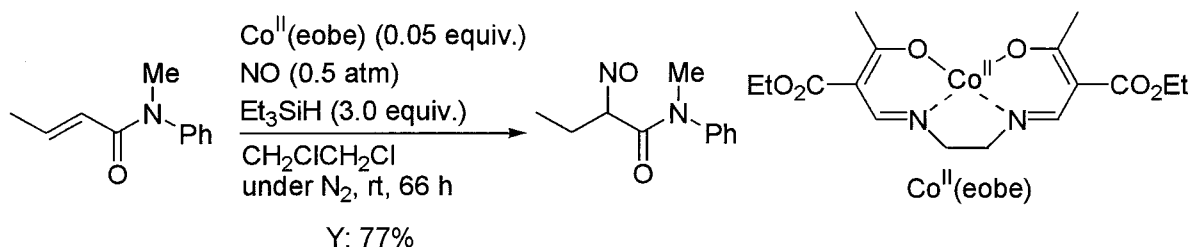
Scheme 3-1

ニトロソ化合物あるいはオキシムの合成は、アミノ酸や複素環式化合物のような窒素を含む化合物合成の手段として有機合成において非常に重要な反応の一つである。オキシム誘導体の一般的合成方法としては、ケトンやアルデヒドをヒドロキシルアミンと反応させる方法¹⁾あるいは強酸または強塩基存在下に亜硝酸エステルと反応させる方法²⁾が広く用いられてきた。最近になって新しい方法として、コバルト錯体を触媒とする共役オレフィンのオキシムへの変換反応がいくつか開発されている。1987年、岡本らは、ビス（ジメチルグリオキシマト）ピリジナトコバルト(III)塩化物錯体 $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{Hdmg})_2(\text{py})\text{Cl}]$ を触媒、水素化ホウ素テトラエチルアンモニウムを還元剤、一酸化窒素を窒素化剤として組み合わせスチレン類を相当するオキシムに変換できる反応系を見出した³⁾。1988年には、一酸化窒素の代わりに亜硝酸エチルを窒素源とすることでオキシムの収率を向上できると報告している（スキーム 3-2）⁴⁾。1990年、向山らは *N,N'*-

ビス (2-エトキシカルボニル-3-オキソブチリデン) エチレンジアミナトコバルト (II) 錯体[Co^{II}(eobe)]を触媒, シラン誘導体を還元剤, 一酸化窒素あるいは亜硝酸ブチルを窒素化剤として組み合わせ α , β -不飽和カルボニル化合物を相当するニトロソ化合物あるいはオキシムに変換する反応系を見出している (スキーム 3-3)⁵⁾。いずれも温和な条件下で進行しオキシム生成物の収率も良い反応である。しかし, 報告中に見られる反応の適用できる基質は, それぞれスチレン類と α , β -不飽和カルボニル化合物だけに限定されている。



Scheme 3-2



Scheme 3-3

それに対し, コバルトポルフィリンを触媒とする還元的ニトロソ化反応はスチレン類, α , β -不飽和カルボニル化合物, α , β , γ , δ -不飽和カルボニル化合物と幅広い基質に適用でき, しかも反応は位置選択的に進行した。

本章では, 還元的ニトロソ化反応について詳しく述べる。

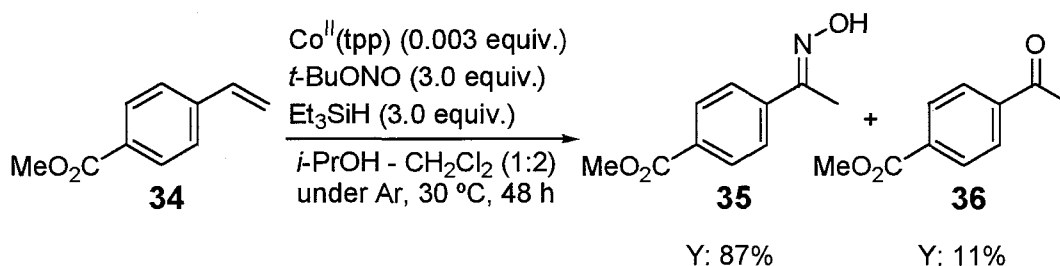
はじめに, 還元的ニトロソ化反応の反応条件の検討, 基質の適用範囲と限界, 反応の特異性について述べた (3-2-1 節)。

また, 還元的ニトロソ化反応を利用して, 抗癌剤として開発が進められているステロイドオキシム化合物を従来の合成方法に比べ大幅に短縮して合成することができた結果について述べる (3-2-2 節)。

3-2 結果と考察

3-2-1 共役オレフィンの還元的ニトロソ化反応

4-カルボメトキシスチレン **34** を基質とし、基質に対して 0.003 当量の $\text{Co}^{\text{II}}(\text{tpp})$ 、3.0 当量のトリエチルシラン、3.0 当量の亜硝酸 *t*-ブチル用い、2-プロパノール-ジクロロメタン(2:1)の混合溶媒中、アルゴン雰囲気下、室温で 48 時間反応させると、 α 位がニトロソ化され生成する 4-カルボメトキシアセトフェノンオキシム **35** を収率 87%で、アセトフェノン **36** を収率 11%で与えた(スキーム 3-4)。



Scheme 3-4

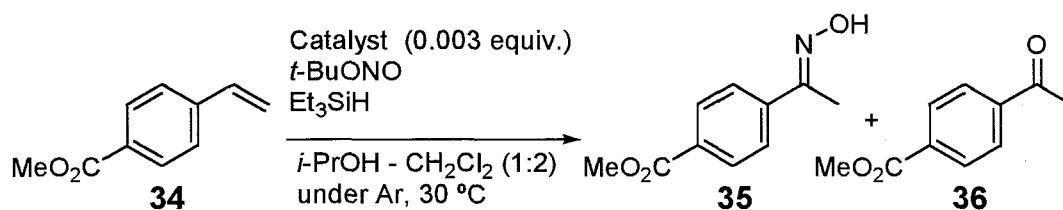
本反応は、オレフィンに水素とニトロソ基が導入される還元的ニトロソ化反応であり、従来のコバルト触媒を使用する反応系³⁻⁵⁾に比べ少ない触媒量で反応が進行することがわかった。そこで、まずこの反応の最適化を行った。

反応条件の最適化

還元的ニトロソ化反応の最適な試薬量を調べるために、4-カルボメトキシスチレン **34** を基質として用い、2-プロパノール-ジクロロメタン(2:1)の混合溶媒中、0.003 当量の $\text{Co}^{\text{II}}(\text{tpp})$ 存在下、亜硝酸 *t*-ブチルとトリエチルシランの使用量を変え還元的ニトロソ化反応を行った(表 3-1, エントリー 1~4)。生成物収率は、ガスクロマトグラフィー分析により求めた。第 1 章で述べた還元的酸素付加反応に比べると還元的ニトロソ化反応は反応の進行が遅く、反応時間 24 時間で基質 **34** が完全に消費されるには、亜硝酸 *t*-ブチルとトリエチルシランがそれぞれ 3 当量必要であることがわかった(エントリー 4)。基質は 24 時間で完全に消費され、収率 91%でオキシム **35** と収率 2%でケトン体 **36** を与えた。次に、触媒の効果を調べるために、エントリー 4 に示す反応条件下、種々の金属錯体を用いて反応を行った(エントリー 5~13)。コバルトポルフィリンを触媒とした場合は、いずれも反応が進行し目的とする **35** が生成した。しかし、ポルフィリンのフェニル置換基の違いによってオキシムの収率が大きく

異なった。使用した触媒の中では、 $\text{Co}^{\text{II}}[\text{t}(\text{OMe})\text{pp}]$ と無置換の $\text{Co}^{\text{II}}(\text{tpp})$ が優れた触媒能力を示した。(エントリー 4,5)。 $\text{Co}^{\text{II}}(\text{tmp})$ は、触媒能力が低い結果となった。ポルフィリンのフェニル置換基がメシチル基と嵩高いため反応が進行しにくかったと考えられる(エントリー 6)。また、 $\text{Co}^{\text{II}}(\text{tdcpp})$ や $\text{Co}^{\text{II}}(\text{tcmpp})$ のようにフェニル基上に電子吸引基を有する場合はいずれも触媒能力が低かった(エントリー 7,8)。ただし、 $\text{Co}^{\text{II}}(\text{tdcpp})$ を用いる場合、反応時間を 48 時間に長くすると、収率は向上した(エントリー 9)。還元的酸素付加反応では第 1 章(p. 20)に示したように Co^{II} と Co^{III} 間の酸化還元電位の低いポルフィリンは、生成した酸素活性種によりポルフィリン環が酸化分解されるため触媒活性が失活していたが、還元的ニトロソ化反応はアルゴン雰囲気下の反応であるため触媒の失活が起こらず、酸化電位が低い $\text{Co}^{\text{II}}[\text{t}(\text{OMe})\text{pp}]$ や $\text{Co}^{\text{II}}(\text{tpp})$ のようなポルフィリンほど反応が迅速に進行することがわかった。鉄やマンガンのポルフィリン錯体、他の配位子のコバルト錯体を用いた場合は、反応はほとんど進行しなかった(エントリー 10~13)。この条件での還元的ニトロソ化反応は、コバルトポルフィリン錯体の場合のみ起こることが明らかになった。

Table 3-1. The reductive nitrosation of 4-carbomethoxystyrene **34** under various conditions



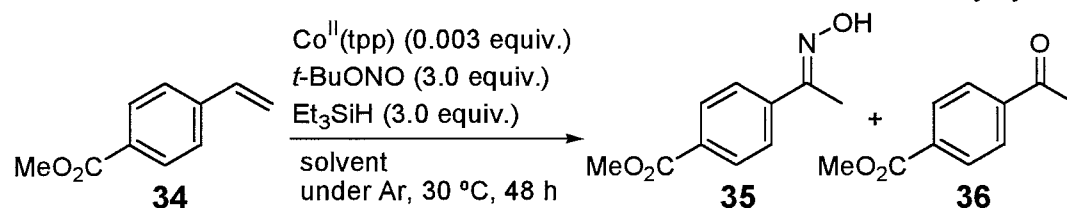
Entry	Catalyst ^{a)}	Time h	<i>t</i> -BuONO equiv.	Et ₃ SiH equiv.	Yield / % ^{b)}		Recov. % ^{b)}
					35	36	
1	Co ^{II} (tpp)	24	1.5	1.5	23	2	62
2	Co ^{II} (tpp)	24	3.0	1.5	35	2	50
3	Co ^{II} (tpp)	24	1.5	3.0	35	1	57
4	Co ^{II} (tpp)	24	3.0	3.0	91	2	0
5	Co ^{II} [<i>t</i> (OMe)pp]	24	3.0	3.0	96	1	0
6	Co ^{II} (tmp)	24	3.0	3.0	18	1	62
7	Co ^{II} (tdcpp)	24	3.0	3.0	33	2	55
8	Co ^{II} (tcmpp)	24	3.0	3.0	39	3	59
9	Co ^{II} (tdcpp)	48	3.0	3.0	85	7	1
10	Mn ^{III} (tpp)Cl	24	3.0	3.0	0	1	78
11	Fe ^{III} (tpp)Cl	24	3.0	3.0	0	0	85
12	Co ^{II} (acac) ₂	24	3.0	3.0	2	1	86
13	Co ^{II} (salen)	24	3.0	3.0	0	0	85

a) tpp: 5,10,15,20-tetraphenylporphine; *t*(OMe)pp: 5,10,15,20-tetrakis(4-methoxyphenyl)porphine; tmp: 5,10,15,20-tetramesitylporphine; tcmpp: 5,10,15,20-tetrakis(4-carbomethoxyphenyl)porphine; tdcpp: 5,10,15,20-tetrakis(2,6-dichlorophenyl)porphine; acac: acetylacetone; salen: *N,N'*-disalicylideneethylenediamine.

b) Determined by GC.

次に、溶媒の効果を調べるために、**34** を基質、0.003 当量の $\text{Co}^{\text{II}}(\text{tpp})$ 、3.0 当量の亜硝酸 *t*-ブチル、3.0 当量のトリエチルシランを使用し還元的ニトロソ化反応を種々の溶媒を用いて行った。48 時間反応を行った結果を表 3-2 にまとめる。ジクロロメタンのみを使用した場合は、基質は消費されるものの、生成物は、構造不明物との混合物となった（エントリー 1）。テトラヒドロフランを用いると目的とする **35** の収率は 57%と向上したが、この場合も構造不明物が生成し反応の選択性は低かった（エントリー 2）。ジクロロメタンのみに比べジクロロメタンにアルコールを添加するとオキシムの収率は向上し、特に 2-プロパノールを添加すると反応は完全に進行し **35** を収率 87%で得ることができた（エントリー 3~6）。しかし、テトラヒドロフランに 2-プロパノールを添加した場合は、物質収支は向上したがオキシムの収率は低下した（エントリー 7）。

Table 3-2. Effect of solvent on the reductive nitrosation of 4-carbomethoxystyrene **34**



Entry	Solvent	Yield / % ^{a)}		Recov. % ^{a)}
		35	36	
1	CH_2Cl_2	8	10	16
2	THF	57	4	9
3	$\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$ (2:1)	14	26	37
4	$\text{CH}_2\text{Cl}_2 - i\text{-PrOH}$ (2:1)	87	11	0
5	$\text{CH}_2\text{Cl}_2 - t\text{-BuOH}$ (2:1)	67	24	0
6	$\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl} - i\text{-PrOH}$ (2:1)	50	6	42
7	THF - <i>i</i> -PrOH (2:1)	21	11	66

表 3-2 のエントリー 4 の反応条件下で、4-カルボメトキシスチレン **34** を基質として反応を行い経時変化をガスクロマトグラフィーにより追跡した（図 3-1）。基質の消費に伴ってオキシムが生成し、反応時間 24 時間で基質は完全に消費され目的のオキシムの収率は 91%であった。副生成物であるケトン体の生成は少なかったが、反応の進行に従って増加する傾向が見られたのでこの原因について考察した。

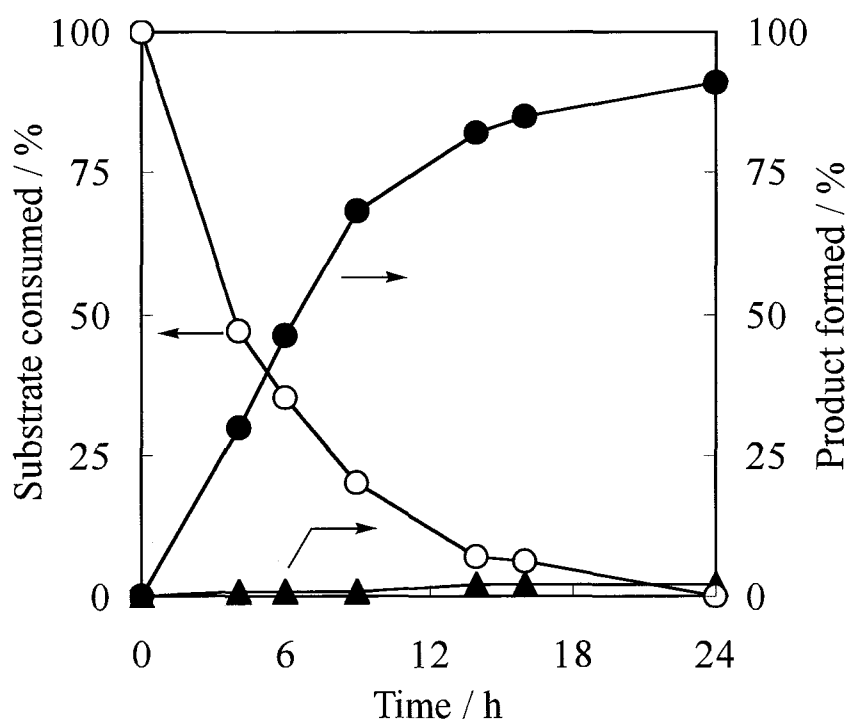
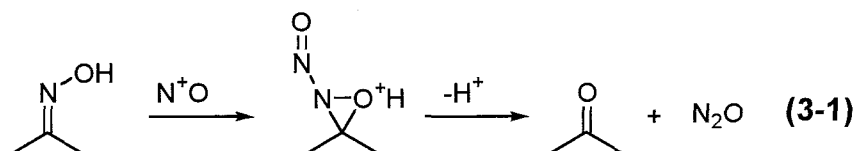
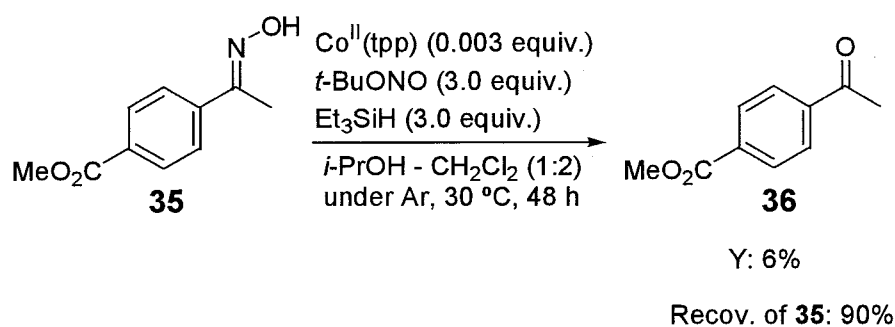


Figure 3-1. Time course of the reductive nitrosation of 4-carbomethoxystyrene **1** (1 mmol) with *t*-BuONO (3.0 equiv.) and Et₃SiH (3.0 equiv.) catalyzed by Co^{II}(tpp) (0.003 equiv.) under Ar at room temperature in *i*-PrOH - CH₂Cl₂ (1:2) analyzed by GC: 4-carbomethoxystyrene **34** (○); 4-carbomethoxyacetophenoxime **35** (●); 4-carbomethoxyacetophenone **36** (▲).

Wieland らの報告でオキシムが亜硝酸エステルと反応しケトンを生成することが分かっている (式 3-1) ⁶⁾。



そこで 4-カルボメトキシアセトフェノンオキシム **35** を基質として還元的ニトロソ化反応と同条件で反応を行った (スキーム 3-5)。6%の収率で 4-カルボメトキシアセトフェノン **36** が生成した。この結果より、ケトン体の生成はオキシム体が更に過剰に存在する亜硝酸 *t*-ブチルと反応することが原因であることがわかった。



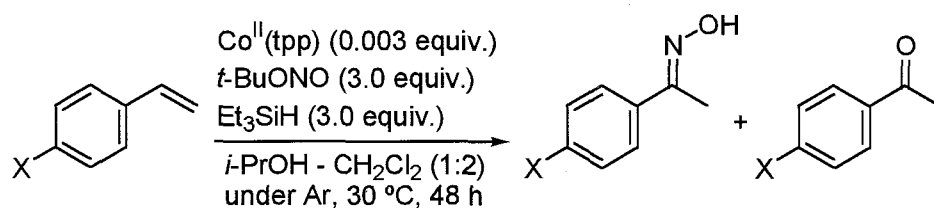
Scheme 3-5

以上の反応条件の検討により，還元的ニトロソ化反応は $\text{Co}^{\text{II}}(\text{tp})$ を基質に対して 0.003 当量，還元剤としてトリエチルシランを 3.0 当量，ニトロソ化剤として亜硝酸 *t*-ブチルを 3.0 当量使い 2-プロパノール-ジクロロメタン(2:1)の混合溶媒中，アルゴン雰囲気下での反応が最適条件であることがわかった。以下に述べる還元的ニトロソ化反応は全てこの条件下で検討を行った。

スチレン誘導体の還元的ニトロソ化反応

還元的ニトロソ化反応をスチレン類に適用した結果を表 3-3 にまとめる。オキシム体の収率は，フェニル基の電子密度と関係があるようで，より電子吸引性の強い置換基を有するスチレン類ほど高収率でオキシム体を得ることができ，4-ニトロスチレンを基質として使用した場合オキシム体の収率は 93%に達した（エントリー 1）。電子供与性基が置換したスチレンでは，分離不能の副生成物や溶媒として用いたアルコールの付加体等が生成し，目的のオキシム体の収率は低下した（エントリー 6）。また，インデン等の環状オレフィンにも還元的ニトロソ化反応が適用できることがわかった（エントリー 7）。

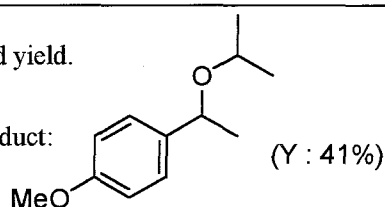
Table 3-3. The reductive nitrosation of styrene derivatives



Entry	Olefin	Yield / % ^{a)}		Recov. % ^{a)}
		Oxime	Ketone	
1	X = NO ₂	93	0	0
2	X = CO ₂ Me	87	11	0
3	X = Cl	70	14	0
4	X = H	67	7	0
5	X = Me	57	4	0
6 ^{b)}	X = OMe	49	3	7
7		57	4	0

a) Isolated yield.

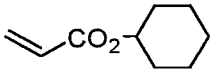
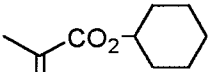
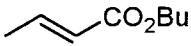
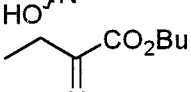
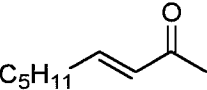
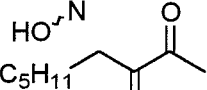
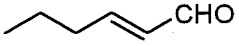
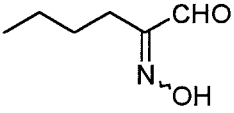
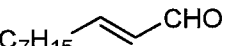
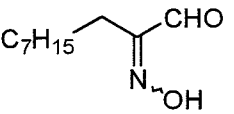
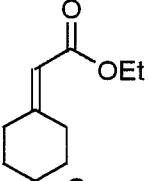
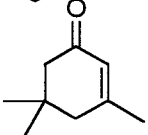
b) By-product:



α,β-不飽和カルボニル化合物の還元的ニトロソ化反応

還元的ニトロソ化反応をα,β-不飽和カルボニル化合物に適用した結果を表 3-4 にまとめる。反応が進行する基質においては、位置選択的にα位のみがニトロソ化された生成物を与えた（エントリー 1～5）。ケトンやアルデヒドといった不安定な置換基を有する基質においても高い収率で目的のオキシム体を得ることができており、反応が温和な条件で進行していることが分かる（エントリー 3～5）。しかし、β位が二置換のオレフィンを基質として使用した場合、反応は全く進行しなかった（エントリー 6, 7）。これは、β位の立体障害のため反応中間体と考えられるアルキルコバルト錯体が生成しないためと推定される。

Table 3-4. The reductive nitrosation of α,β -unsaturated carbonyl compounds^{a)}

Entry	Substrate	Product	Yield % ^{b)}	Recov. % ^{b)}
1			94	0
2			64	14
3			92	0
4			69	0
5			61	38
6		No Reaction		
7		No Reaction		

a) Conditions: substrate (1 mmol), $\text{Co}^{\text{II}}(\text{tpp})$ (0.003 equiv.), Et_3SiH (3.0 equiv.), $t\text{-BuONO}$ (3.0 equiv.), $i\text{-PrOH} - \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (7.5 cm^3 , 1:2) under Ar at room temperature for 48 h.

b) Isolated yield.

$\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和カルボニル化合物の還元的ニトロソ化反応

$\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和カルボニル化合物に還元的ニトロソ化反応を適用した結果を表 3-5 にまとめる。2,4-オクタジエン酸エチルを基質として使用した場合、 γ 位位置選択的にオキシム化された 4-ヒドロキシイミノ-2-オクテン酸エチルが生成した。しかし、その収率は、33%と低かった。反応時間 48 時間後にも基質が 23% 残存していた。また、4-ヒドロキシイミノ-2-オクテン酸エチルがさらにオキシム化された生成物と考えられる 2,4-ビス(ヒドロキシイミノ)オクタン酸エチルが収率 6%で副生成していた(エントリー 1)。そこで、オキシムの収率の改良を目的とし、オクタジエン酸の種々のエステル類に還元的ニトロソ化反応を適用した(エントリー 2~5)。電子吸引性の置換基がついたエステルほど選

択的にオキシム化が進行する傾向があり、特に、*N*-フェニルベンズアミジルエステルとスクシンイミジルエステルを基質として用いたときには、いずれも90%以上の高い収率で4-ヒドロキシイミノ-2-オクテン酸エステルを得ることができた(エントリー4,5)。アミド基やオキソ基などと共役したジエン類を基質とした場合でも、原料が残存したが、目的オキシムを得ることができた(エントリー6,7)。比較的電子吸引性の強いアルデヒドやニトリルを置換基として有するジエン類は、目的とする γ 位のみオキシム化された化合物を良好な収率で得ることができた(エントリー8,9)。

以上のように、基質によりオキシムの収率は異なるが、還元的ニトロソ化反応は、 $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和カルボニル化合物から γ -ヒドロキシイミノ- α,β -不飽和カルボニル化合物を一段階で合成できる初めての反応例である。

Table 3-5. The reductive nitrosation of $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated carbonyl compounds^{a)}

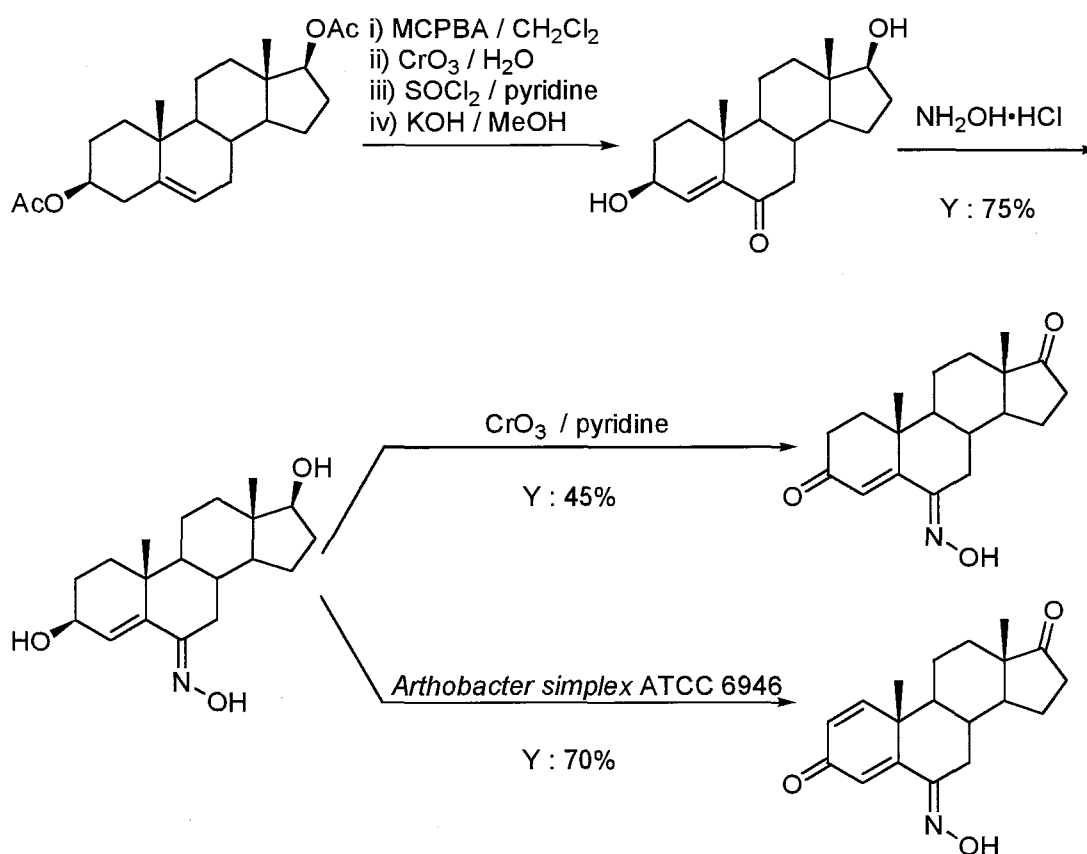
Entry	Substrate	Product	Yield % ^{b)}	Recov. % ^{b)}
1			33	23
2			54	0
3			69	0
4			92	0
5			94	0
6			38	28
7			39	12
8			55	0
9			69	0

a) Conditions: substrate (1 mmol), $\text{Co}^{\text{II}}(\text{tpp})$ (0.003 equiv.), Et_3SiH (3.0 equiv.), $t\text{-BuONO}$ (3.0 equiv.), $i\text{-PrOH} - \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (7.5 cm³, 1:2) under Ar at room temperature for 48 h.

b) Isolated yield.

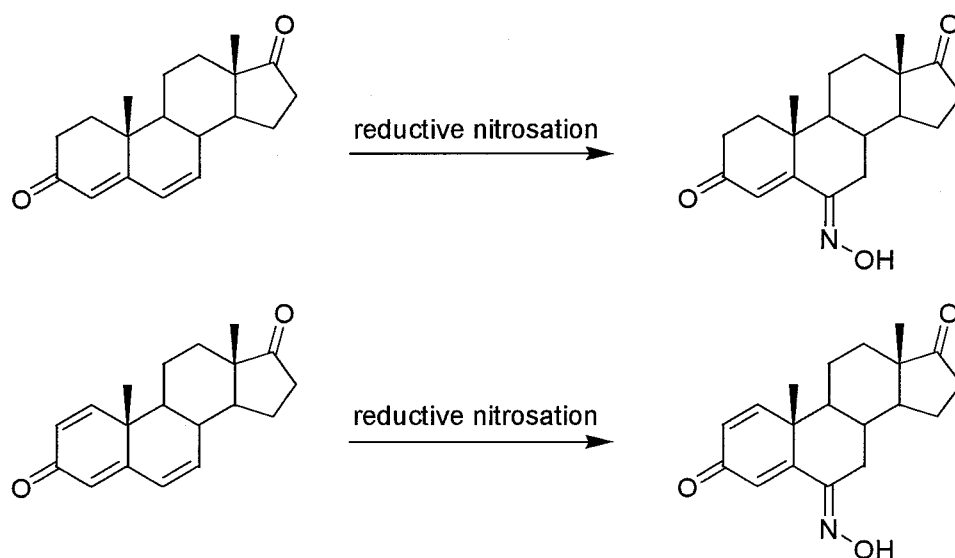
3-2-2 還元的ニトロソ化反応を利用した抗癌剤の合成

アロマターゼ阻害活性を有し、乳癌や子宮癌などの治療薬として開発が進められている2種類のオキシム型ステロイドが報告されている⁷⁾。Holland らは、 Δ^5 -アンドロステン-3 β , 17 β -ジアセタートから多段階で複雑な経路を経てこれらを合成しているが、通算収率も低く改良が必要である (スキーム 3-6)⁸⁾。



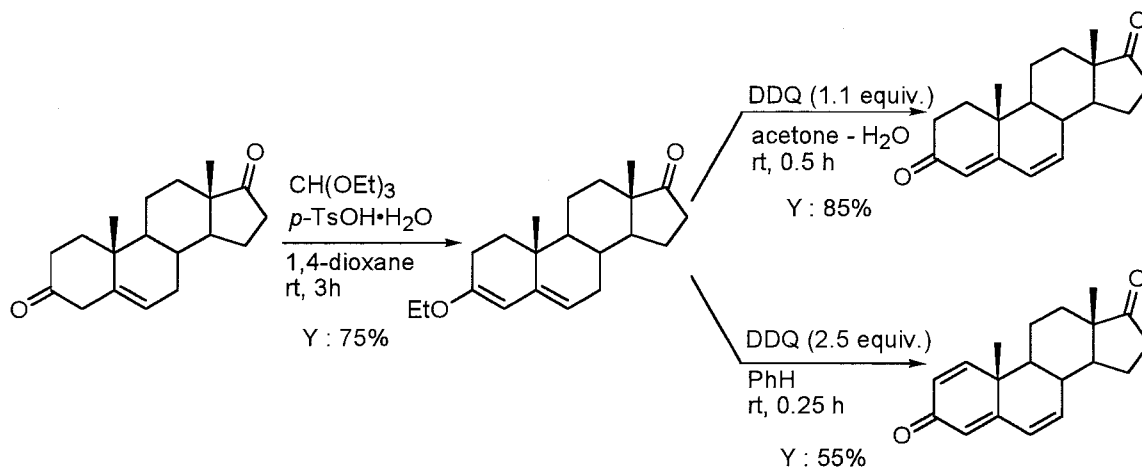
Scheme 3-6

2 種類のオキシム型ステロイドはいずれも部分構造として γ -ヒドロキシイミノ- α,β -不飽和カルボニル構造を有しており、相当する $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和カルボニル化合物への還元的ニトロソ化反応を適用すると容易に合成できると考えた (スキーム 3-7)。



Scheme 3-7

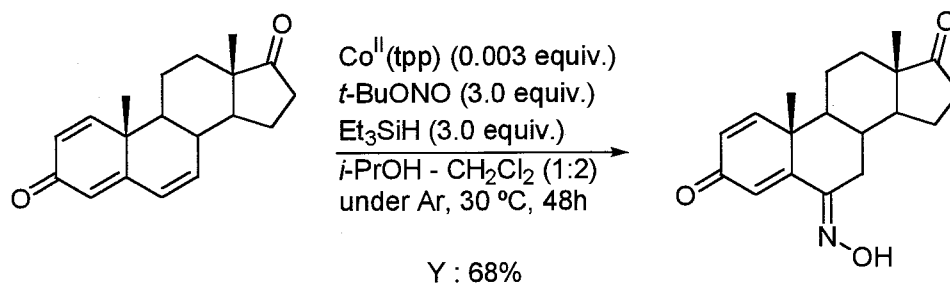
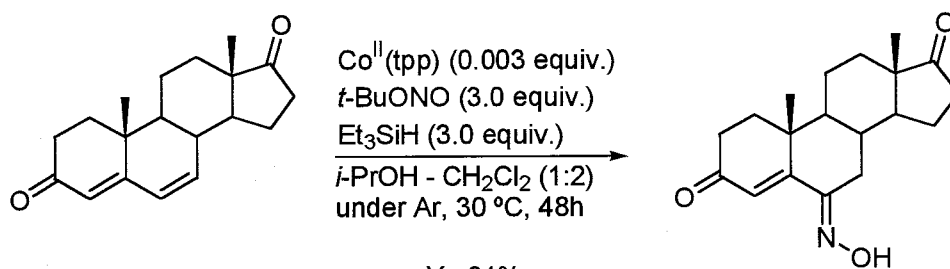
まず基質とする共役ジエノンと共役トリエノンを既報に従いスキーム 3-8 に示した経路で合成した⁹⁾。市販の Δ^4 -アンドロステン-3,17-ジオンを *p*-トルエンスルホン酸触媒存在下にオルトギ酸トリエチルと反応させて得られる 3-エトキシ- Δ^4 -アンドロステン-3,17-ジオンをアセトン水溶液あるいは無水ベンゼン中、ジクロロジシアノベンゾキノンにより脱水素し、共役ジエノンと共役トリエノンをそれぞれ二段階収率 64%, 41% で合成できた。



Scheme 3-8

得られたアンドロスタ-4,6-ジエン-3,17-ジオンとアンドロスタ-1,4,6-トリエン-3,17-ジオンに還元的ニトロソ化反応を適用し、目的とするオキシム型ステロイド (*E*)-6-ヒドロキシイミノアンドロスト-4-エン-3,17-ジオンと (*E*)-6-ヒドロキシイミノアンドロスト-1,4-ジエン-3,17-ジオンをそれぞれ収率 31%, 68% で合成することができた (スキーム 3-9)。いずれの化合物も還元的ニトロ

ソ化反応を用いることで市販の Δ^4 -アンドロステン-3, 17-ジオンから通算 3 段階の短い経路で収率良く合成できた。



Scheme 3-9

3-3 実験

測定機器

^1H -および ^{13}C - NMR スペクトルは、ブルカー社製超伝導核磁気共鳴装置 AC-250P (^1H NMR: 250 MHz, ^{13}C NMR: 63 MHz), あるいは日立製作所製フーリエ変換高分解能核磁気共鳴装置 R-24FT (^1H NMR: 60 MHz) を用い, 重クロロホルム (CDCl_3) を溶媒, テトラメチルシラン (TMS: $\delta=0.00$) を内部標準として使用して測定を行った。IR スペクトルは, 日立製作所製赤外吸光度計 IR 270-30 を用い, クロロホルムを溶媒として使用して測定を行った。融点は, 柳本製作所製融点測定器 MP-500 を用い測定した。ガスクロマトグラムは, 水素炎イオン化検出器 (FID) と Chromatopac C-R3A を接続した島津製作所製ガスクロマトグラフ GC-8A を用い測定した。

使用溶媒

ジクロロメタンは, 硫酸洗浄後, 水素化カルシウム存在下 4 時間還流した後, 蒸留した。2-プロパノール, メタノール, *t*-ブタノール, ジクロロエタンは, 水素化カルシウム存在下 4 時間還流した後, 蒸留した。テトラヒドロフラン (THF) は, MS4A で乾燥後, LiAlH_4 存在下に蒸留した。ベンゼンは, LiAlH_4 存在下 4 時間還流した後, 蒸留した。1, 4-ジオキサンは, モレキュラシーブス 4A で乾燥したものを使用した。他の溶媒は市販品をそのまま使用した。

使用試薬

カラムクロマトグラフィーには, 富士シリシア製のフラッシュクロマトグラフィー用シリカゲル BW-300 を使用した。薄層クロマトグラフィー (TLC) には, MERCK 製 TLC プレートシリカゲル 60F₂₅₄ を使用した。他の試薬は, 市販品をそのまま使用した。

共役オレフィンの還元的ニトロソ化反応

4-カルボメキシスチレン 34 の反応: 50 cm³ のナスフラスコに **34** 160 mg (1 mmol) を入れ 3 方コックをつけた。一方, 25 cm³ のサンプル管に $\text{Co}^{\text{II}}(\text{tpp})$ 2.0 mg (0.003 mmol) を入れ 7.5 cm³ の 2-プロパノール-ジクロロメタン (1:2) で溶解し, 亜硝酸 *t*-ブチル 0.36 cm³ (3 mmol), トリエチルシラン 0.48 cm³ (3 mmol) を加え氷冷した。ナスフラスコとサンプル管をテフロンチューブでつなぎ, 両者を共に 15 分間アルゴン置換を行った。その後, テフロンチューブを通じてサンプル管の溶液をナスフラスコに送液して混合しアルゴン風船で密封し, 30 °C の水浴につけ 48 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し, 残留物をシリカゲル (10 g)

を充填剤とするカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル 20/1 – 9/1)で精製し 4-カルボメトキシアセトフェノンオキシム **35** 169 mg (収率 87%) と 4-カルボメトキシアセトフェノン **36** 19 mg (収率 11%) を得た。

その他の基質においても同条件で反応を行った。

結果は表 3-2,3,4,5 にまとめた。

4-カルボメトキシアセトフェノンオキシム **35**

mp 127.5-128.5 °C (hexane - CH₂Cl₂); $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3620, 3350, 3050, 2980, 2880, 1740, 1720, 1640, 1620, 1580, 1460, 1420, 1380, 1300, 1260, 1200, 1120, 1020, and 980; $\delta_{\text{H}}(60 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 2.31 (3 H, s, CH₃), 3.94 (3 H, s, OCH₃), 7.69 (2H, d, *J* 8.2 Hz, ArH), 8.07 (2 H, d, *J* 8.2 Hz, ArH), and 8.92 (1 H, s, OH).

4-ニトロアセトフェノンオキシム

mp 175.8-176.6 °C (hexane – EtOAc); $\nu_{\max}(\text{KBr}) / \text{cm}^{-1}$ 3030, 3150, 3100, 3070, 2950, 1610, 1520, 1340, 1300, 1200, 1120, and 1020; $\delta_{\text{H}}(60 \text{ MHz, CD}_3\text{COCD}_3)$ 2.30 (3 H, s, CH₃), 7.93 (2H, d, *J* 9.4 Hz, ArH), 8.24 (2 H, d, *J* 9.4 Hz, ArH) and 10.86 (1 H, s, OH).

4-クロロアセトフェノンオキシム

mp 98.0-99.0 °C (hexane); $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3630, 3350, 3100, 3070, 3050, 2950, 1920, 1750, 1620, 1510, 1420, 1320, 1300, 1280, 1230, 1110, and 1020; $\delta_{\text{H}}(60 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 2.28 (3 H, s, CH₃), 7.34 (2H, d, *J* 8.8 Hz, ArH), 7.59 (2 H, d, *J* 8.8 Hz, ArH), and 9.40 (1 H, br s, OH).

アセトフェノンオキシム

mp 57.7-59.2 °C (hexane); $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3620, 3350, 3100, 3040, 2950, 1970, 1900, 1750, 1620, 1510, 1460, 1380, 1310, 1290, 1220, 1090, and 1010; $\delta_{\text{H}}(60 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 2.31 (3 H, s, CH₃), 7.31-7.77 (5 H, m, ArH), and 9.35 (1 H, br s, OH).

4-メチルアセトフェノンオキシム

mp 88.5-89.5 °C (hexane - EtOAc); $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3630, 3350, 3050, 2950, 1930, 1750, 1640, 1530, 1460, 1440, 1380, 1320, 1300, 1240, 1140, and 1020; $\delta_{\text{H}}(60 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 2.28 (3 H, s, CH₃), 2.36 (3 H, s, CH₃), 7.18 (2H, d, *J* 8.2 Hz, ArH), 7.53 (2 H, d, *J* 8.2 Hz, ArH), and 9.10 (1 H, br s, OH).

4-メトキシアセトフェノンオキシム

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3620, 3350, 3050, 3000, 2970, 2880, 1900, 1740, 1620, 1590, 1530, 1480, 1460, 1410, 1380, 1320, 1300, 1260, 1230, 1190, 1130, 1100, 1040, and 1020; $\delta_{\text{H}}(60 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 2.28 (3 H, s, CH₃), 3.83 (3 H, s, OCH₃), 6.90 (2H, d, *J* 8.8 Hz, ArH), 7.60 (2 H, d, *J* 8.8 Hz, ArH), and 8.30 (1 H, br s, OH).

1-ヒドロキシイミノインダン

mp 146.2-148.0 °C (hexane - CH₂Cl₂); $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3620, 3300, 3120, 3050, 2970, 1680, 1620, 1580, 1490, 1480, 1460, 1350, 1320, 1260, 1230, 1170, 1120, and 1080;

δ_{H} (60 MHz, CDCl_3) 3.04 (4 H, s, $2 \times \text{CH}_2$), 7.15-7.80 (4H, m, ArH), and 9.20 (1 H, br s, OH).

2-ヒドロキシイミノプロパン酸シクロヘキシル

mp 114.5-115.5 °C (hexane - CH_2Cl_2); ν_{max} (CHCl_3) / cm^{-1} 3620, 3350, 3070, 3000, 2900, 1740, 1660, 1650, 1470, 1440, 1390, 1340, 1320, 1280, 1260, 1190, 1140, 1040, and 1000; δ_{H} (60 MHz, CDCl_3) 1.33-1.77 (10 H, m, $5 \times \text{CH}_2$), 2.11 (3H, s, CH_3), 4.93 (1 H, m, CH), and 10.48 (1 H, br s, OH).

2-ヒドロキシイミノブタン酸ブチル

ν_{max} (CHCl_3) / cm^{-1} 3600, 3300, 3050, 3000, 2970, 2900, 1740, 1650, 1480, 1450, 1390, 1320, 1260, 1220, 1170, 1060, and 1010; δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 0.95 (3 H, t, J 7.2 Hz, CH_3), 1.12 (3 H, t, J 7.6 Hz, CH_3), 1.34-1.50 (2 H, m, CH_2), 1.65-1.80 (2H, m, CH_2), 2.64 (2 H, q, J 7.6 Hz, CH_2), 4.25 (2 H, t, J 6.6 Hz, OCH_2), and 10.60 (1 H, br s, OH); δ_{C} (63 MHz, CDCl_3) 10.26, 13.68, 18.27, 19.14, 30.56, 65.64, 153.82, and 163.68.

3-ヒドロキシイミノ-2-ノナノン

ν_{max} (CHCl_3) / cm^{-1} 3600, 3400, 3070, 3000, 2970, 2900, 1720, 1650, 1480, 1460, 1440, 1400, 1240, 1200, 1160, 1090, and 990; δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 0.84-0.96 (3 H, m, CH_3), 1.19-1.44 (6 H, m, $3 \times \text{CH}_2$), 2.37 (3 H, s, COCH_3), 2.53 (2H, t, J 7.2 Hz, COCH_2), and 8.67 (1 H, s, OH); δ_{C} (63 MHz, CDCl_3) 14.06, 22.55, 25.37, 25.90, 29.49, 31.53, 160.83, and 197.12.

2-ヒドロキシイミノヘキサナール

ν_{max} (CHCl_3) / cm^{-1} 3600, 3400, 3070, 3000, 2970, 2900, 1720, 1640, 1480, 1470, 1450, 1410, 1400, 1360, 1290, 1240, 1200, 1100, and 1020; δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 0.91 (3 H, t, J 7.2 Hz, CH_3), 1.25-1.53 (4 H, m, $2 \times \text{CH}_2$), 2.52 (2 H, t, J 7.2 Hz, CH_2), 9.47 (1 H, s, CHO), and 10.11 (1 H, br s, OH); δ_{C} (63 MHz, CDCl_3) 13.04, 13.71, 21.73, 22.87, 27.61, 161.74, and 191.55.

2-ヒドロキシイミノデカナール

ν_{max} (CHCl_3) / cm^{-1} 3600, 3350, 3070, 3000, 2960, 2890, 1720, 1640, 1480, 1450, 1410, 1400, 1360, 1240, 1180, 1120, and 1020; δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 0.88 (3 H, t, J 6.3 Hz, CH_3), 1.01-1.51 (12 H, m, $6 \times \text{CH}_2$), 2.50 (2 H, t, J 7.3 Hz, CH_2), 9.47 (1 H, s, CHO), and 9.68 (1 H, br s, OH); δ_{C} (63 MHz, CDCl_3) 14.08, 21.96, 22.66, 25.52, 29.15, 29.24, 29.75, 31.85, 161.78, and 191.22.

(E)-4-ヒドロキシイミノ-2-オクテン酸エチル

ν_{max} (CHCl_3) / cm^{-1} 3620, 3350, 3080, 3000, 2970, 2900, 1730, 1660, 1480, 1460, 1410, 1380, 1320, 1280, 1190, 1110, 1050, and 1000; δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 0.93 (3 H, t, J 7.1 Hz, CH_3), 1.33 (3 H, t, J 7.0 Hz, CH_3), 1.32-1.54 (4 H, m, $2 \times \text{CH}_2$), 2.55 (2 H, t, J 7.1 Hz, CH_2), 4.26 (2 H, q, J 7.0 Hz, OCH_2), 6.21 (1 H, d, J 16.2 Hz, =CH), 7.27 (1 H, d, J

16.2 Hz, =CH), and 10.20 (1 H, br s, OH); δ_c (63 MHz, CDCl₃) 13.84, 14.22, 22.97, 24.06, 28.32, 60.97, 122.62, 140.93, 158.97, and 166.63.

(*E*)-4-ヒドロキシイミノ-2-オクテン酸フェニル

$\nu_{\max}$ (CHCl₃) / cm⁻¹ 3620, 3350, 3050, 3000, 2970, 2900, 1750, 1650, 1610, 1510, 1480, 1470, 1400, 1320, 1280, 1250, 1210, 1180, 1160, 1100, and 1000; δ_H (60 MHz, CDCl₃) 0.95 (3 H, t, *J* 7.6 Hz, CH₃), 1.25-1.63 (4 H, m, 2 × CH₂), 2.61 (2 H, t, *J* 7.1 Hz, CH₂), 6.39 (1 H, d, *J* 16.4 Hz, =CH), and 7.05-7.62 (6 H, m, =CH and ArH).

(*E*)-4-ヒドロキシイミノ-2-オクテン酸 2,6-ジメチルフェニル

$\nu_{\max}$ (CHCl₃) / cm⁻¹ 3600, 3330, 3050, 3000, 2980, 2950, 2900, 1740, 1640, 1480, 1460, 1390, 1310, 1270, 1220, 1160, 1100, and 980; δ_H (250 MHz, CDCl₃) 0.95 (3 H, t, *J* 7.2 Hz, CH₃), 1.34-1.58 (4 H, m, 2 × CH₂), 2.16 (6 H, s, CH₃), 2.60 (2 H, t, *J* 7.3 Hz, CH₂), 6.44 (1 H, d, *J* 16.2 Hz, =CH), 7.02 (3 H, br s, ArH), 7.51 (1 H, d, *J* 16.2 Hz, =CH), and 9.87 (1 H, br s, OH).

(*E*)-4-ヒドロキシイミノ-2-オクテン酸 *N*-フェニルベンズアミジルエステル

$\nu_{\max}$ (CHCl₃) / cm⁻¹ 3600, 3320, 3080, 3040, 2980, 2950, 2880, 1770, 1680, 1640, 1600, 1500, 1460, 1350, 1300, 1260, 1200, 1120, and 980; δ_H (60 MHz, CDCl₃) 0.90 (3 H, t, *J* 6.2 Hz, CH₃), 1.24-1.43 (4 H, m, 2 × CH₂), 2.49 (2 H, t, *J* 7.2 Hz, CH₂), 6.23 (1 H, d, *J* 15.8 Hz, =CH), and 7.24-7.65 (11 H, m, =CH and ArH).

(*E*)-4-ヒドロキシイミノ-2-オクテン酸スクシンイミジルエステル

$\nu_{\max}$ (CHCl₃) / cm⁻¹ 3620, 3400, 3050, 3000, 2980, 1820, 1800, 1760, 1650, 1480, 1450, 1380, 1310, 1280, 1210, 1100, 1080, 1060, and 1000; δ_H (250 MHz, CDCl₃) 0.86 (3 H, t, *J* 7.0 Hz, CH₃), 1.27-1.42 (4 H, m, 2 × CH₂), 2.45-2.63 (2 H, t, CH₂), 2.82 (4 H, s, COCH₂CH₂CO), 6.26 (1 H, d, *J* 16.2 Hz, =CH), 7.42 (1 H, d, *J* 16.2 Hz, =CH), and 8.45 (1 H, br s, OH). ; δ_c (63 MHz, CDCl₃) 13.78, 22.90, 23.89, 25.62, 28.10, 115.69, 146.29, 158.62, 161.57, and 169.77.

***N*-[(*E*)-4-ヒドロキシイミノ-2-オクテノイル]ピペリジン**

$\nu_{\max}$ (CHCl₃) / cm⁻¹ 3630, 3300, 3050, 3000, 2900, 1680, 1470, 1380, 1370, 1280, 1160, 1140, 1040, and 1000; δ_H (250 MHz, CDCl₃) 0.92 (3 H, t, *J* 7.0 Hz, CH₃), 1.33-1.64 (10 H, m, 5 × CH₂), 2.54 (2 H, t, *J* 7.2 Hz, CH₂), 3.52-6.34 (4 H, m, CH₂), 6.62 (1 H, d, *J* 16.4 Hz, =CH), 7.22 (1 H, d, *J* 16.4 Hz, =CH), and 11.50 (1 H, br s, OH); δ_c (63 MHz, CDCl₃) 13.89, 22.91, 24.21, 24.50, 25.53, 26.64, 28.38, 43.48, 47.29, 121.44, 138.85, 154.53, and 165.42.

(*E*)-3-オキソ-6-ヒドロキシイミノ-2,2-ジメチル-4-デセン

mp 82.5-83.5 °C (hexane - CH₂Cl₂); $\nu_{\max}$ (CHCl₃) / cm⁻¹ 3620, 3350, 3050, 3000, 2970, 2900, 1700, 1620, 1500, 1480, 1410, 1380, 1320, 1300, 1250, 1230, 1100, 1020, and 1000; δ_H (250 MHz, CDCl₃) 0.95 (3 H, t, *J* 7.1 Hz, CH₃), 1.21 (9 H, s, 3 × CH₃), 1.33-

1.55 (4 H, m, $2 \times \text{CH}_2$), 2.58 (2 H, t, J 7.2 Hz, CH_2), 6.88 (1 H, d, J 15.9 Hz, $=\text{CH}$), 7.26 (1 H, d, J 15.9 Hz, $=\text{CH}$), and 9.80 (1 H, br s, OH); δ_c (63 MHz, CDCl_3) 13.87, 22.83, 24.22, 26.14, 28.39, 43.33, 124.67, 139.03, 159.14, and 204.17.

(E) -4-ヒドロキシイミノ-2-ヘキセナール

$\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3620, 3350, 3060, 3020, 2990, 2920, 2870, 1700, 1640, 1480, 1400, 1380, 1350, 1300, 1230, 1140, 1090, 1080, 1020, and 980; δ_H (250 MHz, CDCl_3) 1.13 (3 H, t, J 7.7 Hz, CH_3), 2.61 (2 H, q, J 7.7 Hz, CH_2), 6.49 (1 H, dd, J 7.5 and 16.1 Hz, $\text{CH}=\text{CHCHO}$), 7.12 (1 H, d, J 16.1 Hz, $\text{CH}=\text{CHCHO}$), and 9.68 (1 H, d, J 7.5 Hz, CHO); δ_c (63 MHz, CDCl_3) 10.44, 17.69, 131.75, 148.00, 160.41, and 193.85.

(E) -4-ヒドロキシイミノ-2-オクテンニトリル

$\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3610, 3380, 3050, 3000, 2970, 2900, 2250, 1630, 1480, 1400, 1350, 1320, 1270, 1230, 1100, 1040, and 980; δ_H (250 MHz, CDCl_3) 0.94 (3 H, t, J 7.1 Hz, CH_3), 1.30-1.54 (4 H, m, $2 \times \text{CH}_2$), 2.51 (2 H, t, J 7.1 Hz, CH_2), 5.72 (1 H, dd, J 16.9 Hz, $\text{CH}=\text{}$), 7.0 (1 H, d, J 16.9 Hz, $\text{CH}=\text{}$), and 9.69 (1 H, br s, OH); δ_c (63 MHz, CDCl_3) 13.78, 22.87, 23.53, 28.11, 100.86, 117.24, 146.90, and 158.61.

GC を用いた還元的ニトロソ化反応の反応追跡

50 cm^3 のナスフラスコに **34** 81 mg (0.5 mmol) を入れ 3 方コックをつけた。一方, 25 cm^3 のサンプル管に $\text{Co}^{\text{II}}(\text{tpp})$ 1.0 mg (0.0015 mmol), GC の内部標準としてドデカン 15 mg を加え, 3.75 cm^3 の 2-プロパノール-ジクロロメタン(1:2) で溶解し, 亜硝酸 *t*-ブチル 0.18 cm^3 (1.5 mmol), トリエチルシラン 0.24 cm^3 (1.5 mmol) を加え氷冷した。ナスフラスコとサンプル管をテフロンチューブでつなぎ, 両者を共に 15 分間アルゴン置換を行った。その後, テフロンチューブを通じてサンプル管の溶液をナスフラスコに送液して混合しアルゴン風船で密封し, 30 $^{\circ}\text{C}$ の水浴につけ 24 時間攪拌した。24 時間後, 反応溶液を GC で分析し, 消費した **34** の量と生成した **35** と **36** を求めた。

GC は, OV-17 を充填剤としたガラスカラム(3.2 mm $\times$ 2 m)を使用し, 初期温度 80 $^{\circ}\text{C}$, 最終温度 270 $^{\circ}\text{C}$, 昇温速度 10 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$, インジェクション温度 300 $^{\circ}\text{C}$, ディテクター温度 300 $^{\circ}\text{C}$, キャリアーガス (N_2) 1.1 kg/cm^2 の条件で測定した。

上記の方法で還元的ニトロソ化反応の反応条件の最適化を行った。

結果は表 **3-1** にまとめた。

また, 同条件で一定時間おきに GC 分析を追跡した結果を図 3-1 に示した。

スキーム 3-5 には, 基質として **35** を用い上記と同じ方法で行った結果を示した。

アンドロスタ-4,6-ジエン-3,17-ジオンとアンドロスタ-1,4,6-トリエン-3,17-ジオンの合成

両化合物は市販の Δ^4 -アンドステン-3,17-ジオンから Pradhan らの方法に従って合成した⁹⁾。

(*E*)-6-ヒドロキシミノアンドロスト-4-エン-3,17-ジオンの合成

50 cm³ のナスフラスコにアンドロスタ-4,6-ジエン-3,17-ジオン 284 mg (1 mmol) を入れ 3 方コックをつけた。一方, 25 cm³ のサンプル管に Co^{II}(tpp) 2.0 mg (0.003 mmol) を入れ 7.5 cm³ の 2-プロパノール-ジクロロメタン(1:2) で溶解し, 亜硝酸 *t*-ブチル 0.36 cm³ (3 mmol), トリエチルシラン 0.48 cm³ (3 mmol) を加え氷冷した。ナスフラスコとサンプル管をテフロンチューブでつなぎ, 両者を共に 15 分間アルゴン置換を行った。その後, テフロンチューブを通じてサンプル管の溶液をナスフラスコに送液して混合しアルゴン風船で密封し, 30 °C の水浴につけ 48 時間攪拌した。その後, 減圧下で溶媒を留去し, 残留物をシリカゲル(10 g)を充填剤とするカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル 10/1 – 2/1)で精製し目的の(*E*)-6-ヒドロキシミノアンドロスト-4-エン-3,17-ジオン 98 mg (収率 31%)を得た。また, 原料を 152 mg (回収率 53%) 回収した。

mp 264 °C (decomp); $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ / cm⁻¹ 3300, 3050, 2950, 2850, 2830, 1730, 1670, 1660, 1560, 1440, 1400, 1380, 1340, 1280, 1260, 1220, 1180, 1120, 1100, 1060, 1040, and 1020; δ_{H} (250 MHz, CDCl₃) 0.85 (3 H, s, CH₃), 1.10 (3 H, s, CH₃), 1.18-2.57 (16 H, m, 6 × CH₂, 3 × CH and 7 α -H), 3.52 (1 H, dd, *J* 4.7 and 16.2 Hz, 7 β -H), 6.53 (1 H, s, =CH), and 10.90 (1 H, s, OH); δ_{C} (63 MHz, CDCl₃) 13.67, 16.60, 20.15, 21.65, 28.37, 31.01, 32.17, 33.48, 34.68, 35.69, 38.64, 47.56, 51.03, 51.52, 122.67, 154.45, 162.06, 201.45, and 219.90; Anal. Calcd. for C₁₉H₂₅NO₃: C: 72.35, H: 7.99, N: 4.44; Found: C: 72.25, H: 7.90, N: 4.74.

(*E*)-6-ヒドロキシミノアンドロスト-1,4-ジエン-3,17-ジオンの合成

50 cm³ のナスフラスコにアンドロスタ-1,4,6-トリエン-3,17-ジオン 141 mg (0.5 mmol) を入れ 3 方コックをつけた。一方, 25 cm³ のサンプル管に Co^{II}(tpp) 1.0 mg (0.0015 mmol) を入れ 3.75 cm³ の 2-プロパノール-ジクロロメタン(1:2) で溶解し, 亜硝酸 *t*-ブチル 0.18 cm³ (1.5 mmol), トリエチルシラン 0.24 cm³ (1.5 mmol) を加え氷冷した。ナスフラスコとサンプル管をテフロンチューブでつなぎ, 両者を共に 15 分間アルゴン置換を行った。その後, テフロンチューブを通じてサンプル管の溶液をナスフラスコに送液して混合しアルゴン風船で密封し, 30 °C の水浴につけ 48 時間攪拌した。その後, 減圧下で溶媒を留去し, 残

留物をシリカゲル(10 g)を充填剤とするカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル 10/1 - 1/1)で精製し目的の(*E*)-6-ヒドロキシイミノアンドロスト-1,4-ジエン-3,17-ジオン 106 mg (収率 68%)を得た。また,原料を 30 mg (回収率 21%) 回収した。

mp 264 °C (decomp); $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3) / \text{cm}^{-1}$ 3250, 3050, 3020, 2980, 2950, 2920, 1760, 1680, 1650, 1620, 1480, 1420, 1390, 1320, 1280, 1230, 1180, 1100, 1050, 1040, and 1000; $\delta_{\text{H}}(250 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 0.96 (3 H, s, CH_3), 1.25 (3 H, s, CH_3), 1.30-2.58 (12 H, m, $4 \times \text{CH}_2$, $3 \times \text{CH}$ and $7\alpha\text{-H}$), 3.52 (1 H, dd, J 5.1 and 16.2 Hz, $7\beta\text{-H}$), 6.36 (1 H, dd, J 1.9 and 10.1, 2-H), 6.80 (1 H, d, J 1.9, 4-H), 7.20 (1 H, d, J 10.1, 4-H), and 11.38 (1 H, s, OH); $\delta_{\text{C}}(63 \text{ MHz, CDCl}_3)$ 13.80, 19.47, 21.78, 22.15, 28.76, 30.98, 32.69, 35.60, 43.69, 47.68, 48.37, 51.10, 124.12, 127.56, 154.11, 155.40, 161.07, 187.46, and 219.58; Anal. Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_3$: C: 72.82, H: 7.40, N: 4.47; Found: C: 72.72, H: 7.53, N: 4.78.

参考文献

- 1) W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 475 (1959).
- 2) D. Caunt, *J. Chem. Soc.*, **1950**, 1631.
- 3) T. Okamoto, K. Kobayashi, S. Oka, S. Tanimoto, *J. Org. Chem.*, **52**, 5089 (1987).
- 4) T. Okamoto, K. Kobayashi, S. Oka, S. Tanimoto, *J. Org. Chem.*, **53**, 4897 (1988).
- 5) (a) K. Kato, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **1990**, 1395; (b) K. Kato, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **1990**, 1917; (c) K. Kato, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **64**, 2948 (1991); (d) T. Mukaiyama, K. Yorozu, K. Kato, T. Yamada, *Chem. Lett.*, **1992**, 181. (e) K. Kato, T. Mukaiyama *Chem. Lett.*, **1992**, 1137.
- 6) T. Wieland, D. Grimm, *Ber.*, **96**, 275 (1963).
- 7) L. Tan, V. C. O. Njar, S. Kumaresan, H. L. Holland, presented at the International Symposium on Cytochrom P-450, Moscow, July 1991.
- 8) H. L. Holland, S. Kumaresan, L. Tan, V. C. O. Njar, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1992**, 585.
- 9) S. K. Pradhan, H. J. Ringold, *J. Org. Chem.* **29**, 601 (1964).

結語

本論文は、コバルトポルフィリン錯体を触媒、トリエチルシランを還元剤とし、分子状酸素を利用する共役オレフィンの還元的酸素付加反応によりヒドロペルオキシドを合成する新規な変換反応について記述した。

緒論では、本研究の背景、目的と意義、ならびに研究内容の概要について述べた。まず、工業的に確立されている酸素酸化反応の例とその問題点を述べた。次いで、生体モデル反応の研究から発展して実現された有機合成的に有用な反応の例を述べ、生体と同じように分子状酸素を酸素源とする温和な反応の研究例が少ないことを示した。また、ヒドロペルオキシドの合成方法の種類が少なく、かつ収率が低いなどの問題点が多いため、さらに簡便な合成方法が必要とされていることを述べた。以上のような背景から、本研究で開発した還元的酸素付加反応がヒドロペルオキシドの簡便で有用な新合成法であることを示した。

第 1 章では、まず、還元的酸素付加反応の反応条件の最適化、基質適用範囲および反応の選択性などを詳細に調査した結果を示した。還元的酸素付加反応が分子状酸素を酸素源として、通常不安定で合成が困難なヒドロペルオキシドを高収率で合成できる反応であり、かつ温和な反応条件下（室温、酸素圧 1 気圧）に高いターンオーバー数で進行することを明らかにした。また、 $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和カルボニル化合物は γ 位が、 α,β -不飽和カルボニル化合物およびスチレン類は α 位がヒドロペルオキシ化される高い酸素化位置選択性を示すことがわかった。さらに、非共役オレフィンとは全く反応しない基質特異性も有していた。本研究で達成した共役オレフィンのヒドロペルオキシ化反応は、従来報告例のない新規な反応で、ヒドロペルオキシドの新合成方法として価値が高いことを示した。

次いで、還元的酸素付加反応後、引き続いて反応混合物をアセチル化条件で処理するワンポット法により共役オレフィンのオキシ化反応を達成し、詳細に検討した結果を示した。 $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和カルボニル化合物から γ -オキシ- α,β -不飽和カルボニル化合物を、またスチレン類からアセトフェノン類を位置選択的に収率良く合成できることなどを明らかにした。

さらに、還元的酸素付加反応後、亜リン酸トリメチルを添加するワンポット法により、共役オレフィンからヒドロキシ体へ直接変換する反応を詳細に検討した結果を示した。 $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和カルボニル化合物、 α,β -不飽和カルボニル化合物、スチレン類から相当するヒドロキシ体を収率良く合成する最適条件についてまとめた。

最後に、還元的酸素付加反応の反応機構を考察した。重水素化したトリエチ

ルシランを用いた重水素ラベル位置に関する実験、コバルトポルフィリン錯体の ESR 測定による基質オレフィンの配位構造に関する実験から σ -アルキルコバルト種を経由するオレフィンの酸素化反応機構を提案した。

第 2 章では、開発した還元的酸素付加反応を生理活性天然有機化合物の全合成へ応用し、還元的酸素付加反応の有用性を確認した結果について述べた。

まず、生体内脂質過酸化生成物で生体毒性の高い (*E*)-4-ヒドロキシ-2-アルケナールを市販の 2,4-アルカジエナールから還元的酸素付加反応により一段階で合成できることを示した。また、重水素化トリエチルシランの使用により重水素ラベル化合物も合成可能となった。さらに、合成した (*E*)-4-ヒドロキシ-2-アルケナールを標品として用い、魚肉に含まれる (*E*)-4-ヒドロキシ-2-アルケナールの含有量を定量する高速液体クロマトグラフィーによる分析法を確立した。魚肉には、 ω -3 系不飽和脂肪酸より生じる 4-ヒドロキシ-2-ヘキセナールが多く含まれるのに対し、 ω -6 系不飽和脂肪酸より生じる 4-ヒドロキシ-2-ノネナールはほとんど含有しないことを明らかにした。

次いで、ショウガより単離された 4 種類の抗酸化作用を示すフェノール誘導体の全合成について述べた。バニリンを出発物質とし、炭素鎖を伸長して合成した $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和カルボニル化合物に還元的酸素付加反応を利用することにより、短段階でかつ高い全収率で全合成できる経路を確立できた。

さらに、コーン胚芽の水抽出物から見出された強い殺細胞活性を有するマクロリドおよびその開環体のそれぞれの両エナンチオマーを全合成できたことを示した。リノール酸を出発物質として用い、リボキシゲナーゼ酵素酸化を利用し光学活性なヒドロキシジエン酸を得、これを山口法または光延法を用いてマクロリドへ環化する方法で *S*-および *R*-マクロリドの両者を合成した。還元的酸素付加反応によりジエン部分をエノンへ変換する方法を経由して光学活性なマクロリドおよびその開環体を全合成することができた。P388 マウス白血病細胞に対する合成した化合物の 50%生育阻害濃度 (IC_{50}) を調べた結果、殺細胞活性は、エノン構造を持つと増大し、またラクトン化によりさらに増大する傾向があることを明らかにした。

第 3 章では、還元的酸素付加反応を、分子状酸素に代えて亜硝酸エステルを用いることで、還元的ニトロソ化反応へ展開できた結果について述べた。触媒、還元剤および溶媒などについて種々検討し、還元的ニトロソ化反応の最適条件を見出した。 $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和カルボニル化合物は γ 位が、 α,β -不飽和カルボニル化合物およびスチレン類は α 位が位置選択的にヒドロキシイミノ化された化合物が生成することを明らかにした。特に、 γ -ヒドロキシイミノ- α,β -不飽和カ

ルボニル化合物への変換は新規な方法であり価値が高いことを示した。

さらに開発した還元的ニトロソ化反応を利用すると、従来多段階の反応で合成されていた抗癌性ステロイドオキシム化合物を短段階でかつ良好な収率で合成する方法も確立した。

以上のように、新規に見出したコバルトポルフィリンを触媒とする共役オレフィンの還元的酸素付加反応について、反応の適用範囲、反応機構および反応の応用について詳しく議論した。本反応が今後有機合成の新しい変換方法として広く利用され、またファインケミカルズ製造などに応用されるようになることを期待する。

謝辞

本研究をまとめるにあたりましては、大阪大学工学部 井上佳久教授に終始ご指導とご鞭撻を賜りました。ここに衷心より感謝の意を表し厚く御礼申し上げます。また、多数の適切なご助言を頂きました大阪大学工学部 池田 功教授，馬場章夫教授に厚く御礼申し上げます。

本研究を遂行するにあたり，常にご指導とご鞭撻に加え暖かい励ましを与えて私を支えて頂きました宮崎大学工学部 松井隆尚教授に心から感謝いたします。また，常に適切で有益なご助言とご指導に加え化学のすばらしさを教えて頂きました宮崎大学工学部 松下洋一助教授に心から感謝いたします。

さらに，本研究を遂行するにあたり，ご指導とご鞭撻に加え様々な便宜をはかって頂きました科学技術振興事業団 井上光不斉反応プロジェクト グループリーダー 石田 斉先生に心から感謝いたします。

共同研究者として，本研究にご協力およびご助言を頂きました宮崎大学農学部 境 正教授，タマノイ酢株式会社 林 芳樹氏に厚く御礼申し上げます。

また，機器分析測定，特に NMR の測定をはじめ公私ともどもお世話になりました宮崎大学工学部 貝掛勝也技官に心から感謝いたします。

本研究において様々な御協力を頂きました坂本俊史氏，濱砂 豊氏，名嘉真 剛氏および宮崎大学工学部物質工学科分子変換化学講座の卒業生および学生の皆様に心から感謝いたします。

最後になりましたが，終始多くの愛で私を包んで支えてくれた父 菅本國博，母 菅本美代子に感謝します。