

有機電気化学を活用した
ジアリールエーテル化合物の合成研究

2008 年度

田邊 貴將

目次

序論	．．．	3
本論	．．．	16
第1章 直接電解法を活用したジアリアルエーテル骨格構築法の開発 神経成長因子補助活性物質 verbenachalcone の全合成・構造活性相関研究	．．．	17
第1節 直接電解法を活用したジアリアルエーテルユニットの合成	．．．	20
第2節 Verbenachalcone・littorachalcone の全合成	．．．	26
第3節 PC12D 細胞分化促進活性に対する構造活性相関研究	．．．	29
結語	．．．	36
第2章 有機電解反応を活用したタリウム触媒酸化反応の開発研究	．．．	37
第1節 中性有機溶媒条件におけるタリウムイオンの電気化学的挙動と酸化力の 検討	．．．	41
第2節 中性有機溶媒中でのタリウムイオンの電気化学的挙動と酸化力の検討	．．．	47
第3節 陰イオン交換膜を活用した効率的タリウム活性化方法の検討	．．．	52
結語	．．．	66
実験項	．．．	67
引用文献	．．．	102
謝辞	．．．	108

序論

有機合成化学の分野において近年注目されている有機電解反応は2つの点で特徴的である¹。第一に極性転換など通常の試薬による反応では難しい活性種の発生が可能である点。第二に低環境負荷型反応である点である。特に後者は近年グリーンケミストリー分野の発展とともに注目されており、いくつかの成書にも述べられている通り、次に挙げる点が優れているとされる²。

- 1) 廃棄物を出さない。酸化還元反応が電子の直接移動により起こるため、試薬を必要とせず、酸化還元由来の廃棄物がない。
- 2) 安全性が高い。一般に酸化反応の場合、重金属や爆発性の酸化剤が多く、危険性を伴う。これら試薬の代替として電極反応を用いることができる。
- 3) コストパフォーマンスが良い。試薬を用いないという観点から経済効率が高い。現在工業レベルでの大量合成にも活用され始めている。

これら背景を踏まえ、当研究室ではこれまでに電極反応を活用したフェノール酸化による天然物の合成研究を行ってきた³。フェノール類は2電子酸化することにより本来求核性を有する芳香核が、カチオン活性種となり求電子性を帯びる。このような極性変換は天然物合成において強力な合成ツールとして活用できると考えられる。特にスピロ骨格の構築は当研究室により先駆的な研究がなされ⁴、その後、その応用として heliannuol 類⁵ および spirooxazole 類⁶ の生物活性天然物合成が展開された(Fig. 1)。

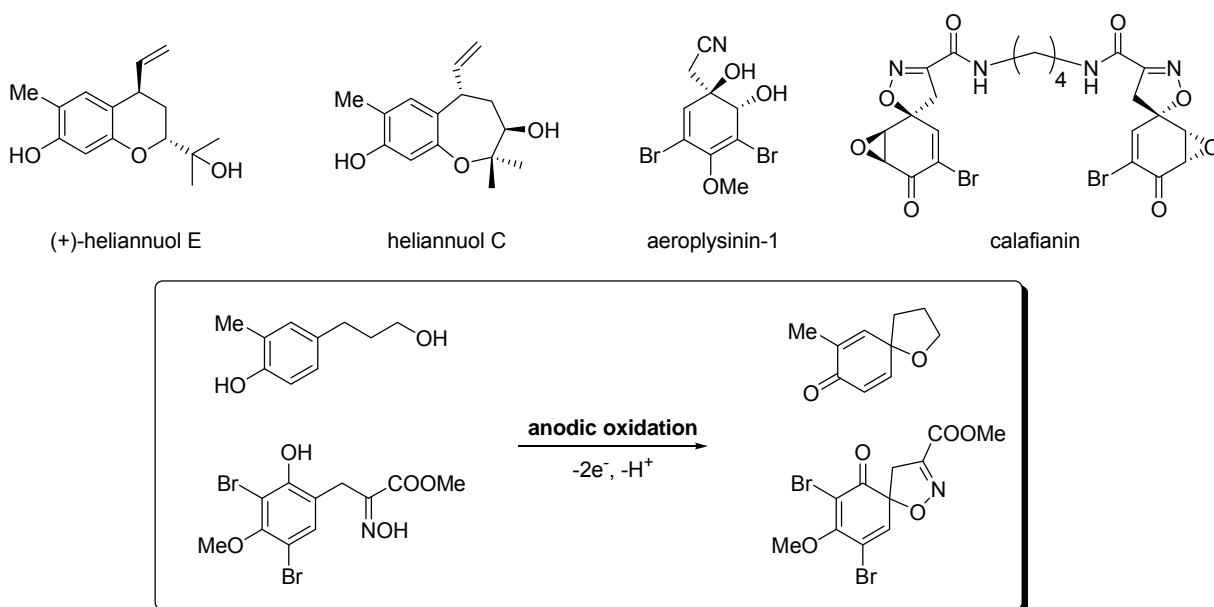


Fig 1 Heliannuols and spiro-oxazoles

一方、有機電極反応によるフェノール酸化反応において、1電子酸化反応を行う

と種々のカップリング生成物が得られる事がこれら研究から明らかとなった⁷。各種検討の結果、オルト位にハロゲン置換基を導入することで、カップリング位置および生成物の制御が可能であることが明らかとなった(Fig 2)⁸。

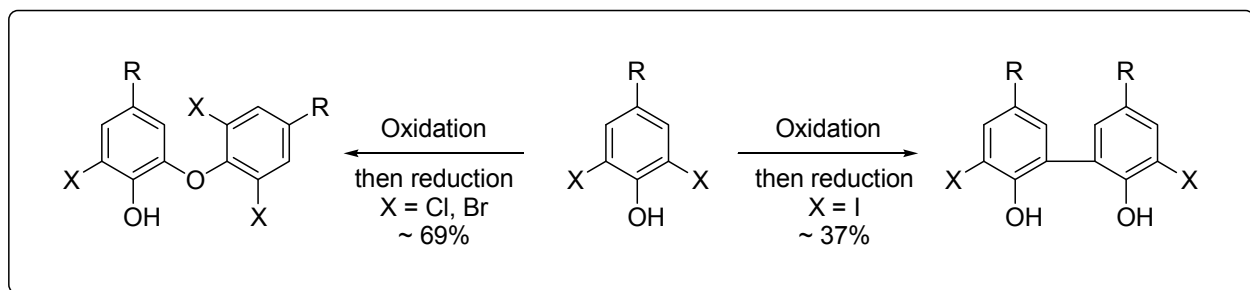


Fig 2. One electron oxidation of halogenated phenols

中でも、塩素基あるいは臭素基により制御され生成するジアリールエーテル骨格は、バンコマイシンをはじめとする多くの生物活性天然物に見られる特徴的骨格である(Fig 3)。

これらジアリールエーテル天然物は、その特異な構造や活性が注目され、多くの合成化学者により合成研究が行われている。山村・西山ら、ならびに Evans らは、それぞれ vancomycin の全合成研究においてジチロシンの硝酸タリウム(III) (以下 TTN)による酸化的閉環反応による合成研究を展開した(Fig. 5)⁹。本反応は、タリウム(III)によりフェノールが酸化され、またタリウムイオンのキレート効果により効率的に酸化的閉環反応が進行するものと考えられている(Fig. 4)。同様の手法により、K-13¹⁰、OF4949¹¹、eurypamide 類¹²が当研究室により合成されている。本手法は、容易に調製可能なチロシン誘導体を原料として用いる点、および温和な条件のためラセミ化等が進行しない点で優れている。しかし、毒性の強い TTN を化学量論量必要とする点で課題が残されている。

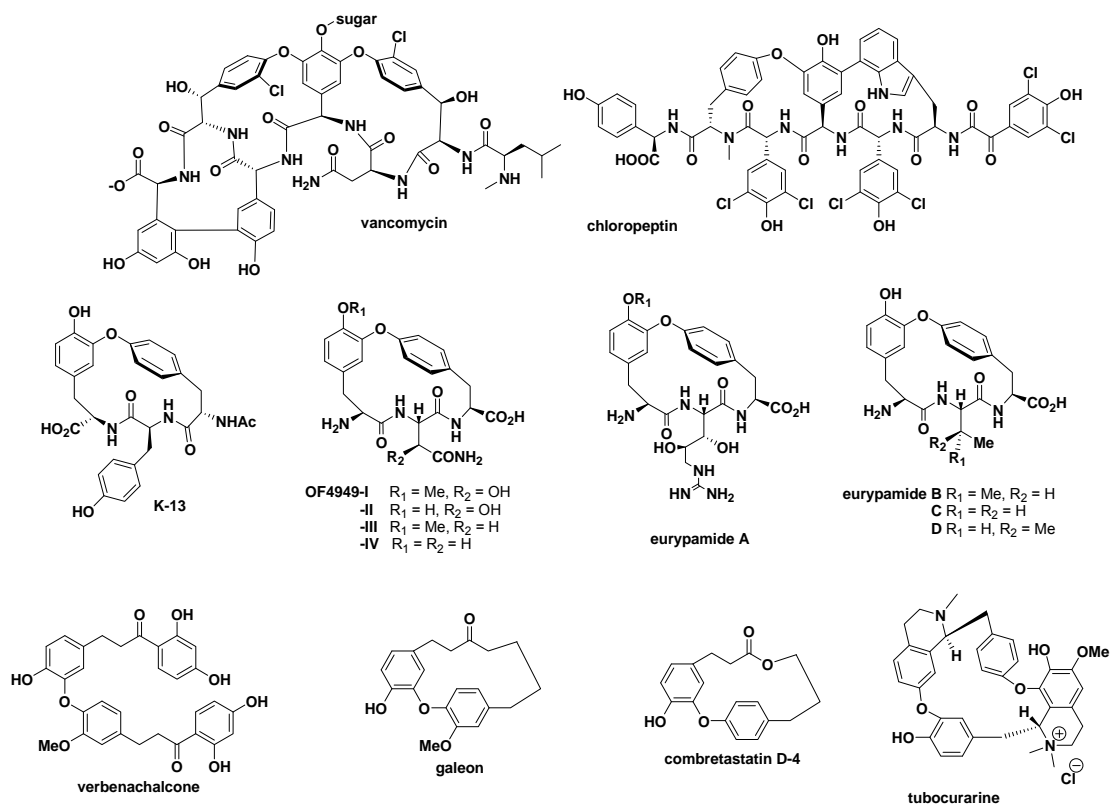


Fig. 3 Diaryl ether class natural products

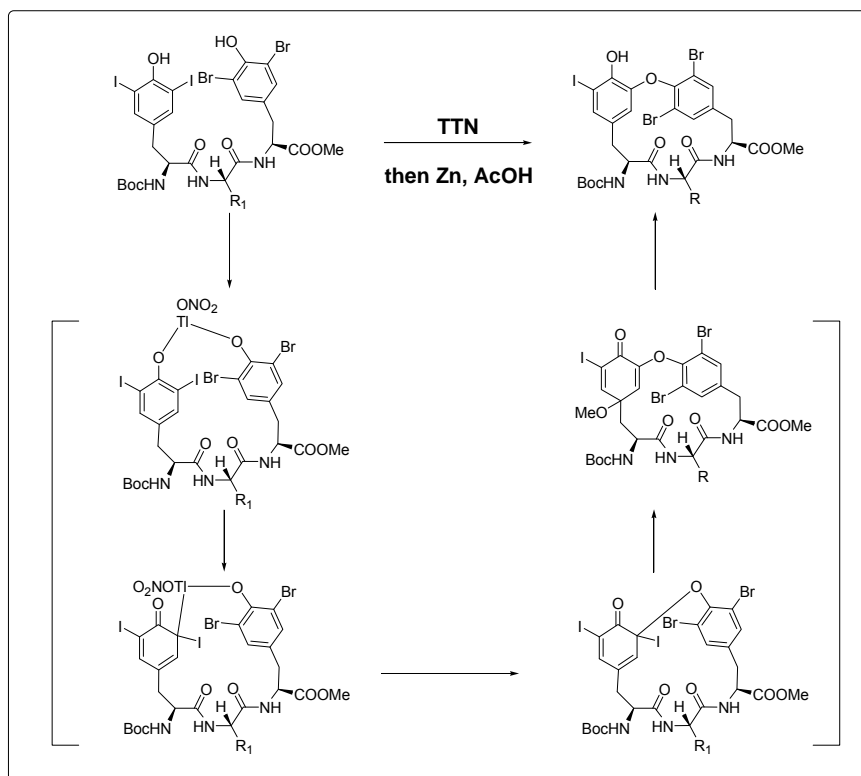


Fig 4. TTN oxidation mechanism

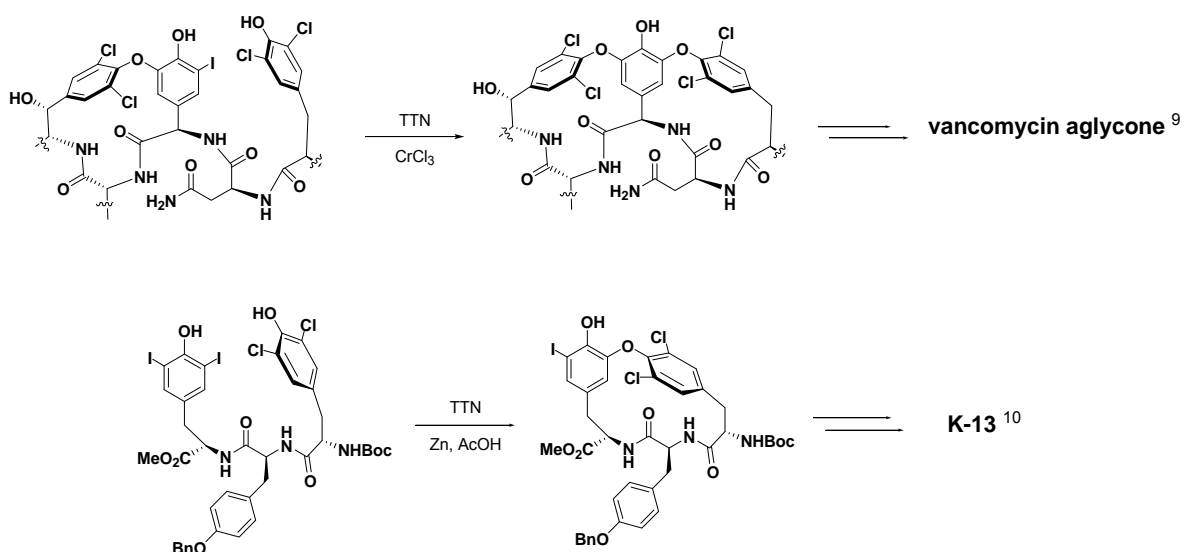


Fig. 5 Oxidative cyclization

一方、Evansらは芳香核求核置換反応($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 反応)によるジアリールエーテル骨格構築法を新たに展開した(Fig. 6-7)¹³。フッ化ニトロベンゼンは温和な塩基性条件下、芳香環上で求核置換反応が進行し、ジアリールエーテル骨格となる。Zhuらは精力的に $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 反応について検討を行い、diarylheptanoid類¹⁴、K-13¹⁵およびRP-66453¹⁶の全合成を達成している。本反応は、分子間・分子内反応のどちらにも活用可能であり収率も良い。しかしながら、フッ化ニトロベンゼンは大変高価であり、天然物骨格への誘導も煩雑である点に課題がある。また、クロロベンゼンに対し $\text{CpRu}(\text{MeCN})_3\text{PF}_6$ 存在下 $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 反応が進行することが発見され、現在新たな手法として注目されている¹⁷。

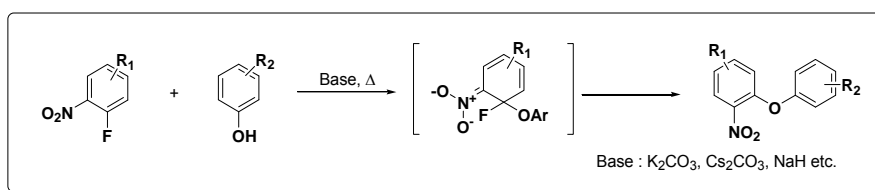


Fig 6. Expected mechanism of $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ reaction

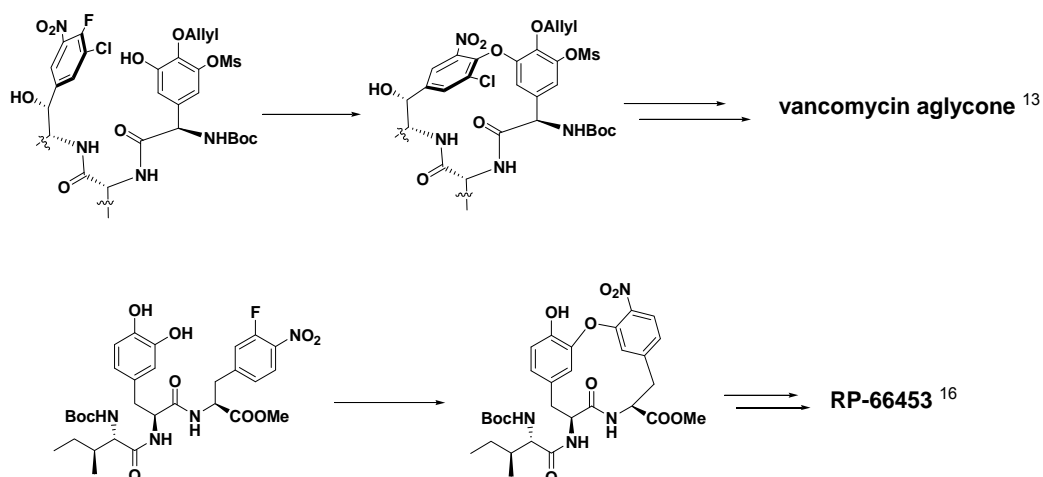


Fig. 7 S_NAr reaction

最も一般的に用いられるジアリールエーテル骨格構築法としてUllmann反応が知られている(Fig. 8)¹⁸。銅触媒を用い、塩基性条件下高温で長時間攪拌する過酷な条件ではあるが、電子密度の低い芳香環化合物においては良好な収率で反応が進行する。電子密度の高い場合有効であるフェノール酸化法とは、相補的な合成法といえる。チロシンなどのエピメリゼーションが懸念される原料は利用できない点で問題がある。近年、銅に対する配位子や、基質の設計により低温条件でも進行するUllmann改良法が報告されてきており、汎用性が徐々に高まってきている。

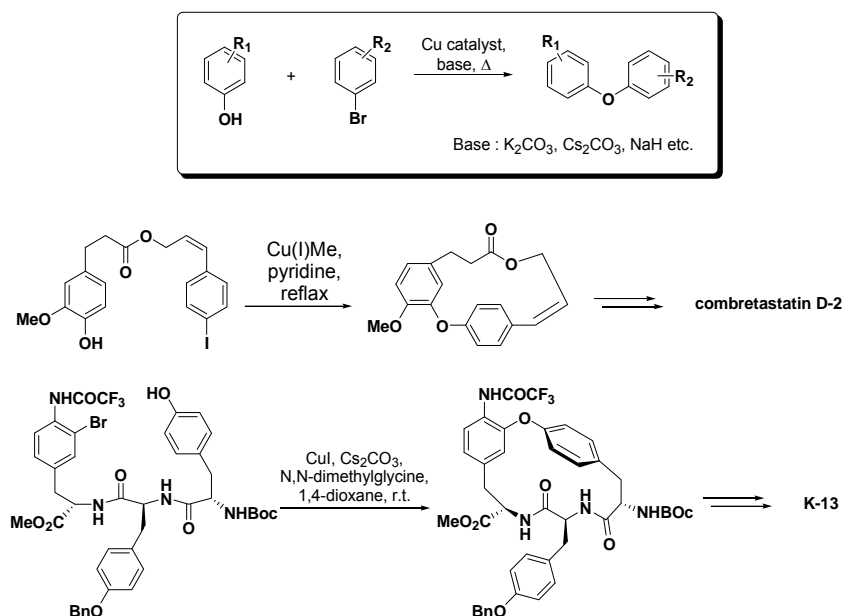


Fig. 8 Ullman reaction

これら手法に対して、有機電極反応によるフェノール酸化反応のメリットは以下の通りである。

- 1) 温和な条件下ジアリールエーテル化合物が得られる。有害な酸化剤を必要とせず、エピメリゼーション等の問題もない。
- 2) 調製容易なフェノール誘導体を原料として用いることができる。
- 3) ハロゲン置換基により反応後の化学修飾の展開が可能である。

筆者は、本手法の有効性を示すべく verbenachalcone および littorachalcone の全合成研究、ならびに構造活性相関研究を行った。

一方、vancomycin 類をはじめとするイソジチロシン類の合成研究で有効性が示された TTN 酸化反応をより安全に行うために、有機電解反応と TTN 酸化を組み合わせた新規触媒反応の開発研究を行った。

金属酸化剤を触媒利用した間接電解反応は、触媒に由来する高い反応選択性を有し、触媒の再利用に必要となる共酸化剤を電気化学に置き換えた環境調和型反応として近年精力的に研究が進められている。反応システムの概要を以下に示す(Fig. 9)。NMO や TBHP 等の酸化試薬を共酸化剤として利用可能な RuO_4 ¹⁹ や OsO_4 ²⁰ は、電極酸化反応による触媒反応が達成され共酸化剤由来の廃棄物減少に貢献している。有機酸化剤による触媒反応は多くの研究者により検討されており、代表的なものに DDQ や TEMPO を用いた間接電解反応などが展開されている²¹。

これら反応のメリットは以下の通りである。

共酸化剤 (NMO、 NaIO_4 、TBHP など) を共存させる必要がない。もしくは、触媒量の添加で反応が進行する。そのため、安全・安価である。

メディエーターに由来する高い反応選択性が期待できる。

しかし、次に挙げるような課題も存在する。一つ目は、金属イオンにより挙動が大きく異なる点である。間接電解法のみならず RuO_4 や OsO_4 の様なメタルオキサイドイオンの触媒化は達成されているが、TTN や $\text{Pd}(\text{OAc})_4$ 等の陰イオン対を持つ酸化剤は化学法・電解法共に触媒反応例が少ない²²。これら酸化剤は NMO や過酸による触媒化も達成されておらず、触媒化が困難な酸化剤として認識されている。現在までに酸性溶液中での非触媒電解酸化反応が報告されているが、その強酸性条件のため酸に敏感な官能基や保護基の共存下での反応は困難である。

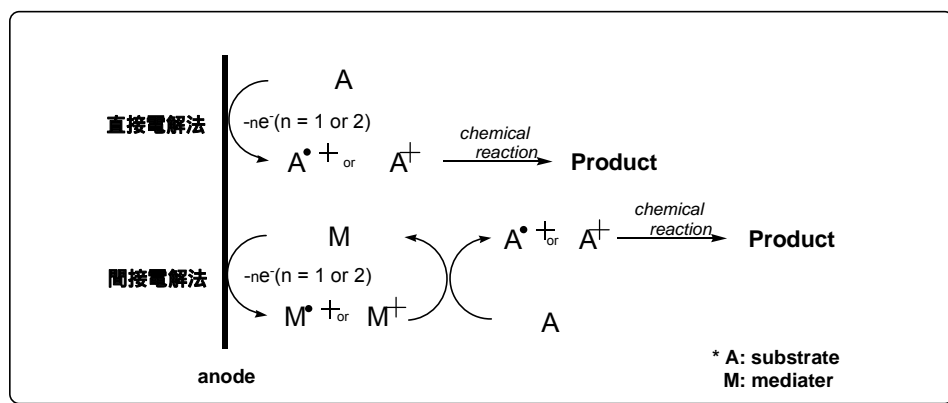


Fig. 9 Direct / indirect electrochemical oxidation

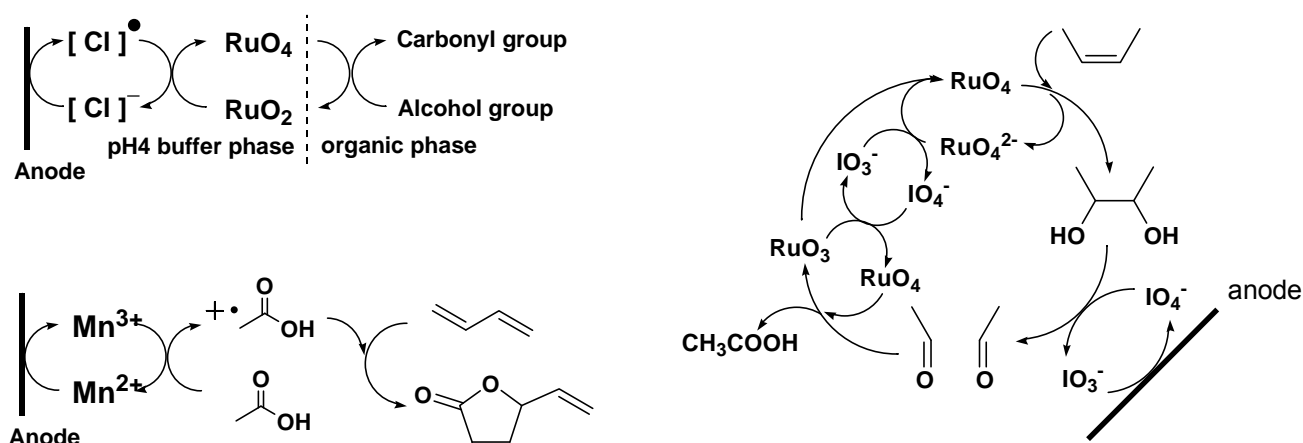


Fig. 10 Indirect electrochemical oxidation using metal mediators

間接電解法の最大の課題は、メディエーターの酸化電位が基質化合物の酸化電位よりも高い場合、基質・電極間の電子移動反応が優先するため触媒反応が成立しないことである。そのため、間接電解法は反応システムの一般性が乏しく、基質・メディエーターが変わるごとに反応の精査が必要となる。

今注目している TTN は、これまで触媒反応開発が困難であることが知られており触媒反応例が少ない。筆者は、ジアリールエーテル合成法として有用なタリウム酸化反応の触媒化を目標に、有機電解合成とタリウム酸化反応を組み合わせた間接電解法の研究開発を行った。はじめに直接電解反応により Tl(I)を Tl(III)へ活性化する手法の開発を行った。水溶液中、有機溶媒中での Tl(I)イオンの電気化学的挙動、反応装置の精査、溶媒および支持電解質の検討などを行った。その結果、中性有機溶媒条件下、高い効率での Tl(III)イオンの発生に成功した。

筆者は電気化学的手法によるジアリールエーテル天然有機化合物の合成研究、構造活性相関研究、さらにはタリウム酸化剤の触媒反応研究について研究を行った。本論文では以下の内容について詳細に述べる。

第 1 章では、神経成長因子補助活性物質 verbenachalcone の直接電解反応を活用した全合成研究²³⁻²⁴、ならびに構造活性相関研究²⁵について述べる。

第 1 節では、前述したハロゲン化クレゾールの陽極酸化反応によるジアリールエーテル合成法を応用し、verbenachalcone の合成へ向けた合成法開発を行った。その結果、フェノール誘導体 **a** より望む臭素位選択的カップリング反応が進行したジエノン-アリールエーテル化合物 **b** を良好な収率で得ることに成功した(Fig. 11)。

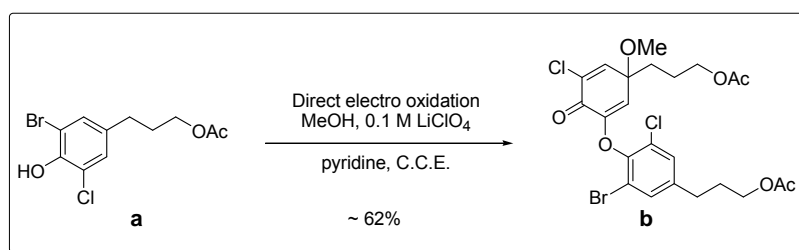


Fig. 11 Electrochemical synthesis of dinenone-aryl ether moiety

第 2 節では、本反応を活用して、verbenachalcone の全合成研究を行った。化合物 **b** の臭素基を選択的にハロゲンリチウム交換反応を経て酸素官能基化し、メチレン鎖末端へレゾルシノール基を導入することで verbenachalcone の全合成を達成した (Fig. 12)。

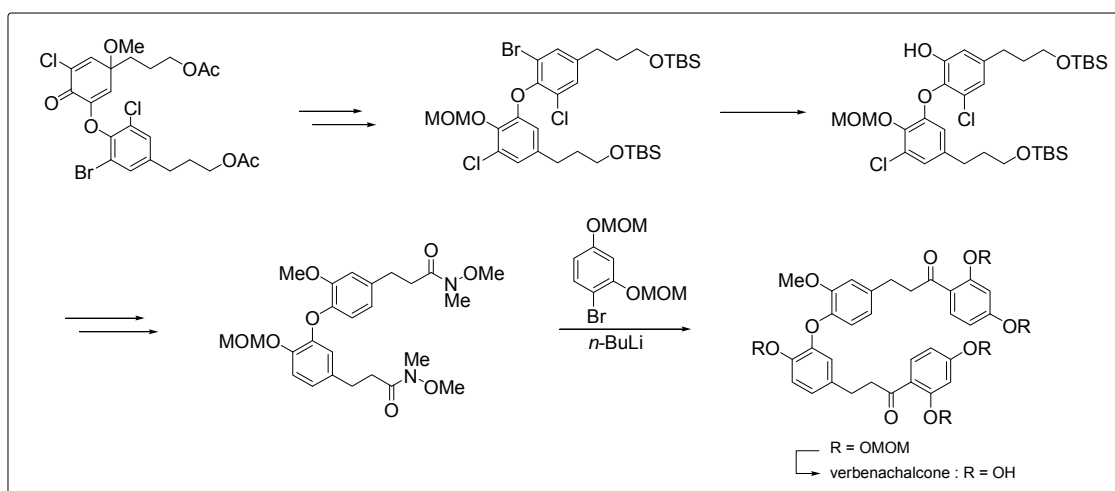


Fig. 12 Total synthesis of Verbenachalcone

第3節では verbenachalcone の全合成ルートを活用し、数種の誘導体の合成を行った(Fig. 13)。これら誘導体を PC12D 細胞を用いた細胞分化活性試験を行った結果、verbenachalcone よりも活性の強い化合物および、分化を強く抑制する化合物を見出す事が出来た。

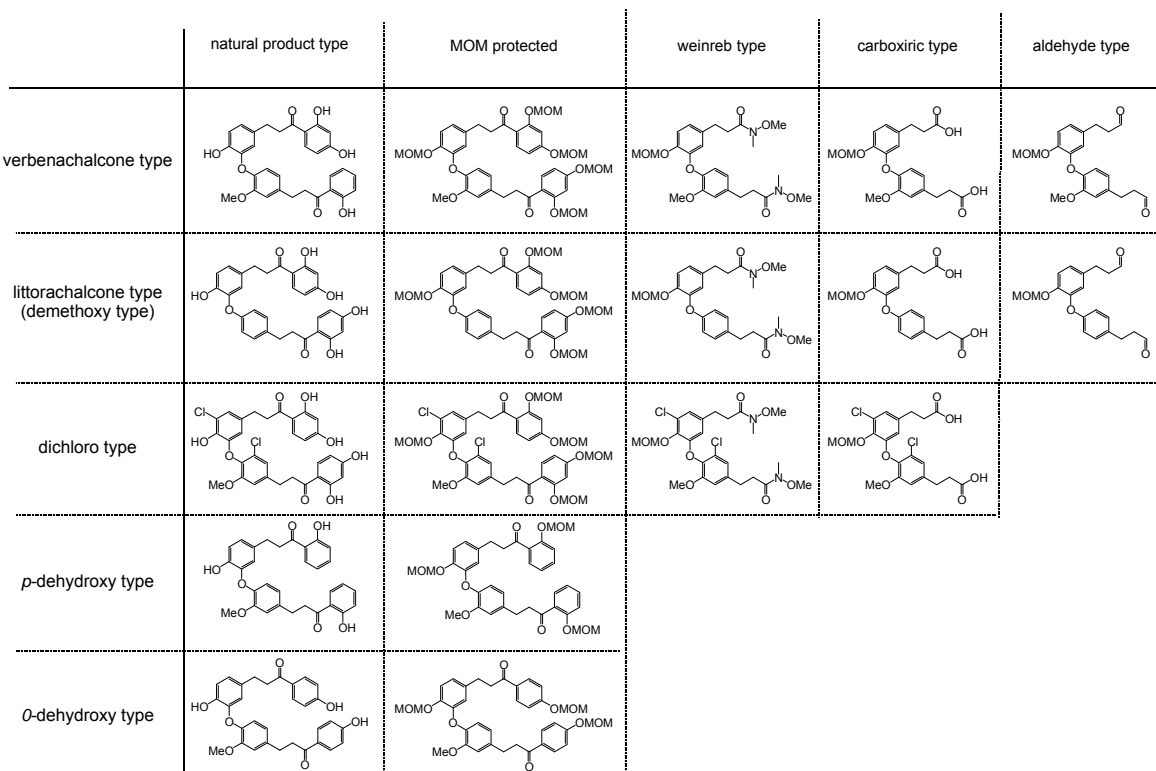


Fig. 13 Sample list for SAR study

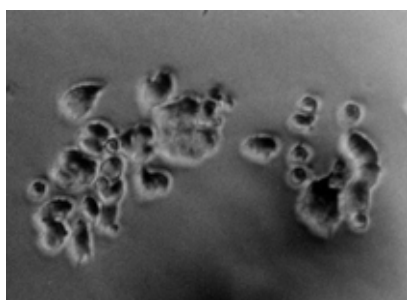


Photo 1. Ordinary PC12D cell

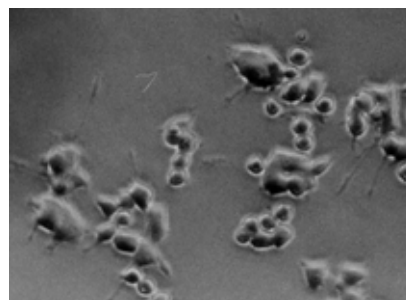


Photo 2. Treated by 5 μM NGF

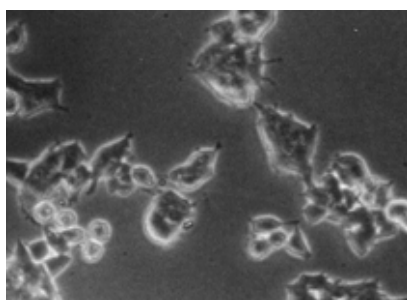


Photo 3. Added inhibitor

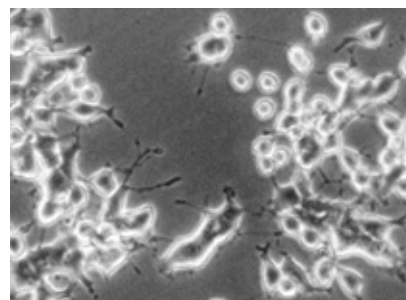


Photo 4. Added augmenting agent

Fig. 14 Enhancement of neurite growth by the samples in PC12D cells

第 2 章では、タリウム酸化反応の触媒化基礎研究について述べる。第 4 節では、無隔膜電解装置を用いた中性含水系条件における Tl^{1+} の電気化学的挙動と Tl_2O_3 の発生・反応について検討を行った。 Tl_2O_3 は中性溶媒(水・有機溶媒)には不要であるが酸化反応が進行することが明らかとなった。

第 5 節では、有機溶媒系による Tl^{1+} から Tl^{3+} の発生検討と euryпамide B 誘導体の合成検討について検討を行った(Fig. 15)²⁶。ガラスフィルターを用いた隔膜式電解反応装置を用い、有機溶媒中 Tl^{3+} の発生を検討し、さらに euryпамide B 誘導体の合成反応に対してその有効性を検討した。

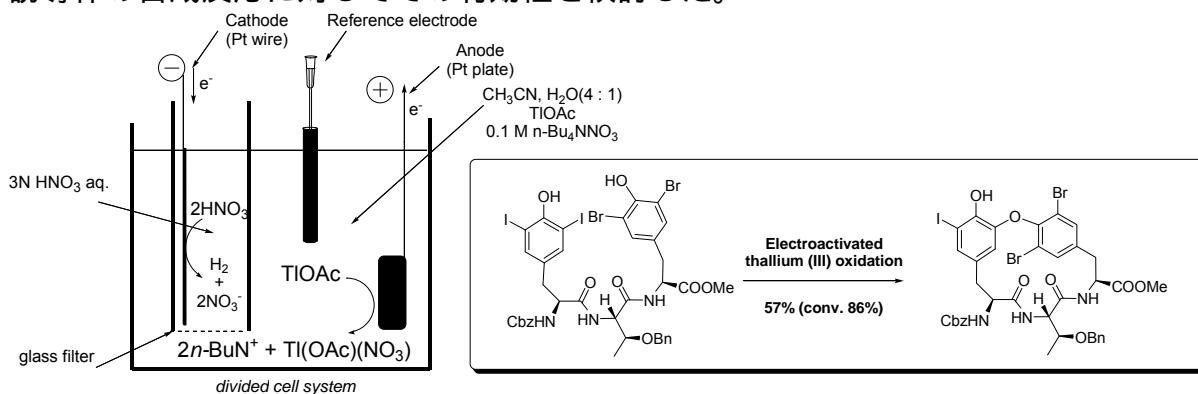


Fig. 15 Electro-generation of Tl^{3+} using glass filter system

第 6 節では、より高い効率での Tl^{3+} イオンの発生方法の精査を目的とし、有機溶媒中および水溶液中（酸性・中性）での Tl^{1+} イオンの挙動について検討を行った (Fig. 16)。酸性水溶液中では高い効率で Tl^{3+} が発生すること、中性水溶液中では効率が高いものの Tl_2O_3 が発生すること、有機溶媒中では Tl 塩の溶解性および支持電解質により酸化電位や電子移動速度が大きく変化することが明らかとなった。

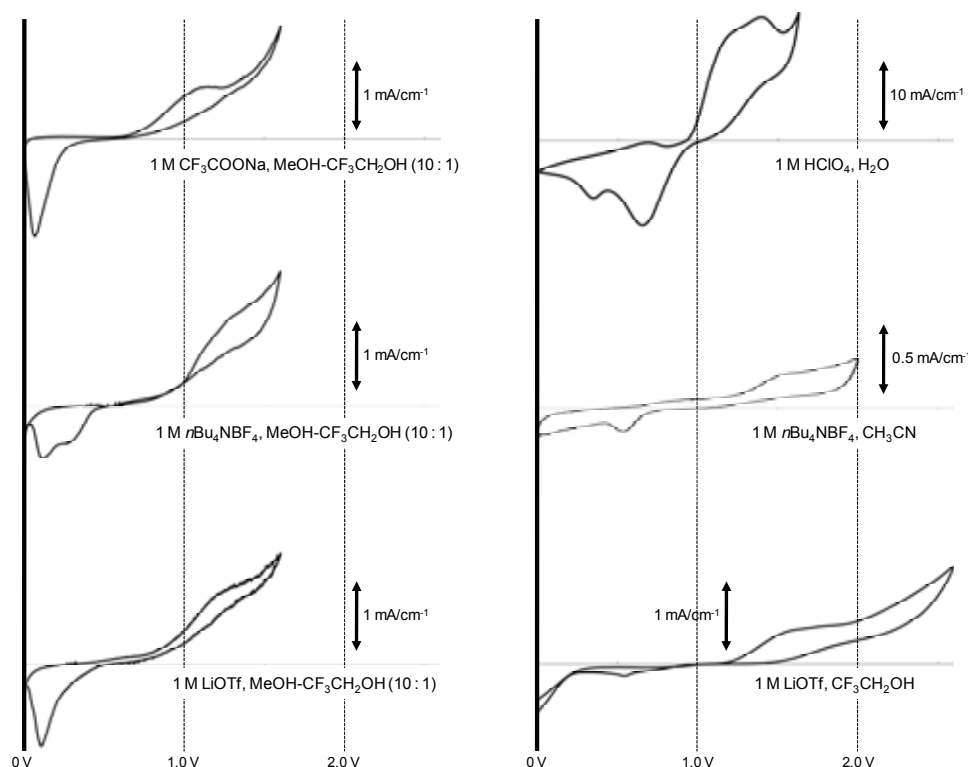


Fig. 16 Electrochemical behavior of Tl^{1+} ion under organic solvent conditions

第 6 節では、第 5 節で得られた情報から効率的電解反応システムの構築を行った (Fig. 17)。陰イオン交換膜を用いた隔膜式電解反応装置を用い、 $MeOH$ 溶媒を主溶媒とした反応系で良好な収率で Tl^{3+} が発生することを明らかとした。IR による定性分析、さらには発生した Tl^{3+} の有機合成への応用によりその有効性を調べた²⁷。

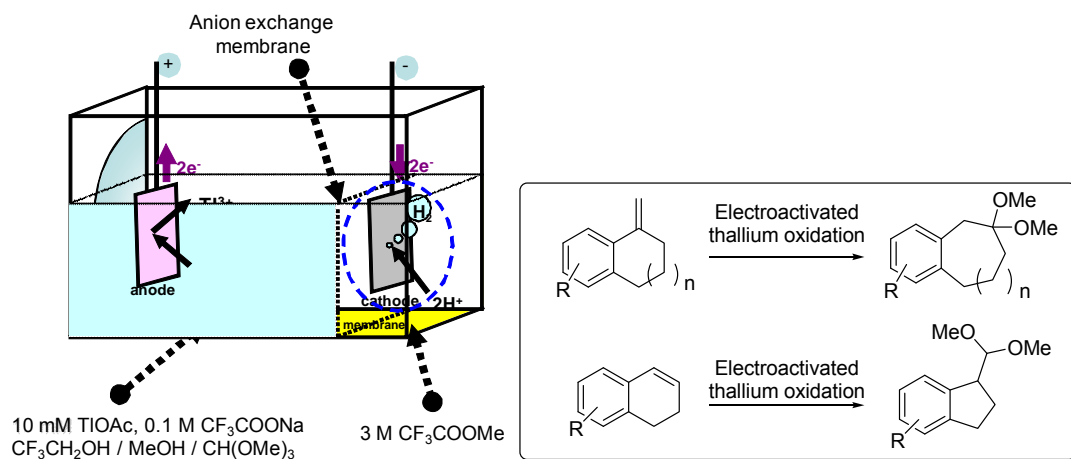


Fig. 17 Electro-generation of Tl^{3+} using anion exchange membrane system

本論

第1章 直接電解法を活用したジアリールエーテル骨格構築法の開発

神経成長因子補助活性物質 verbenachalcone の全合成・構造活性相関研究

・はじめに

Verbenachalcone 1 (ベルベナカルコン) は、2001 年大泉らにより *Verbena littoralis* より単離構造決定された新規ジカルコン化合物である²⁸。低濃度の神経成長因子 (NGF) 共存下、神経様モデル細胞 PC12D に作用させることで分化を強く促進することから、アルツハイマー病・パーキンソン病などの痴呆性疾患に対する治療剤のリード化合物として注目されている。

大泉らは植物抽出液より PC12D 細胞分化促進物質の探索を精力的に行っている²⁹。*Verbena littoralis* からは中でも強い PC12D 細胞分化促進活性を示す抽出液が得られ、その抽出液より新規のジヒドロカルコン類である verbenachalcone 1、littorachalcone 2³⁰ および特異的なイリドイド化合物である littoralisone 5³¹ が単離構造決定された。Verbenachalcone 1 および littorachalcone 2 と同時に、既知のフラボノイド 2 種が発見された(3・4)²⁹。これらフラボノイドとジヒドロカルコンは、共通のカルコンより生合成されていることが予想される。さらに verbenachalcone 1 および littorachalcone 2 はフェノールの一電子酸化反応によるジアリールエーテル骨格を構築しているものと予想された。

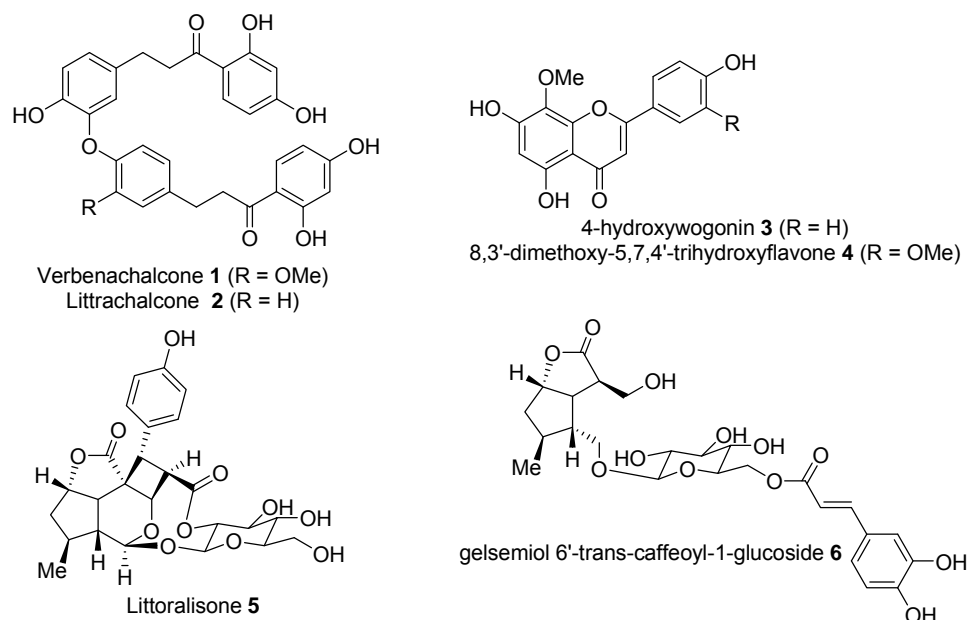


Fig. 18 NGF enhance-active compounds, isolated from *Verbena littoralis*

カルコン類ではこのジアリールエーテル骨格は珍しい骨格である。同様のフェ

ノールの一電子酸化によるジアリールエーテル骨格が構築される天然物として、galeon 7³² や combretastatin D-4 9³³ などのジアリールヘプタノイドが知られる。Galeon は、同じ抽出液より化合物 10 が単離されていることより、化合物 10 よりフェノール酸化により分子内ラジカルカップリングしているものと推定されている。

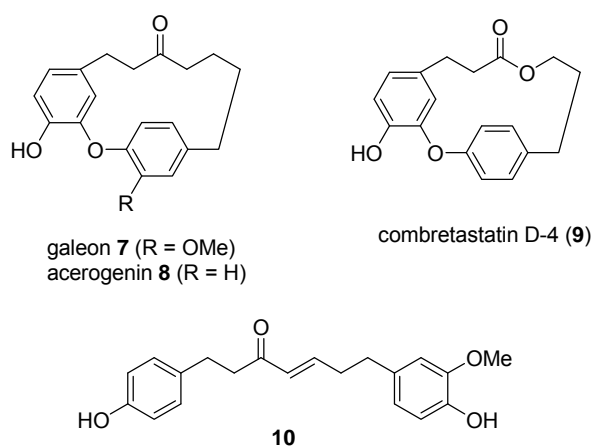
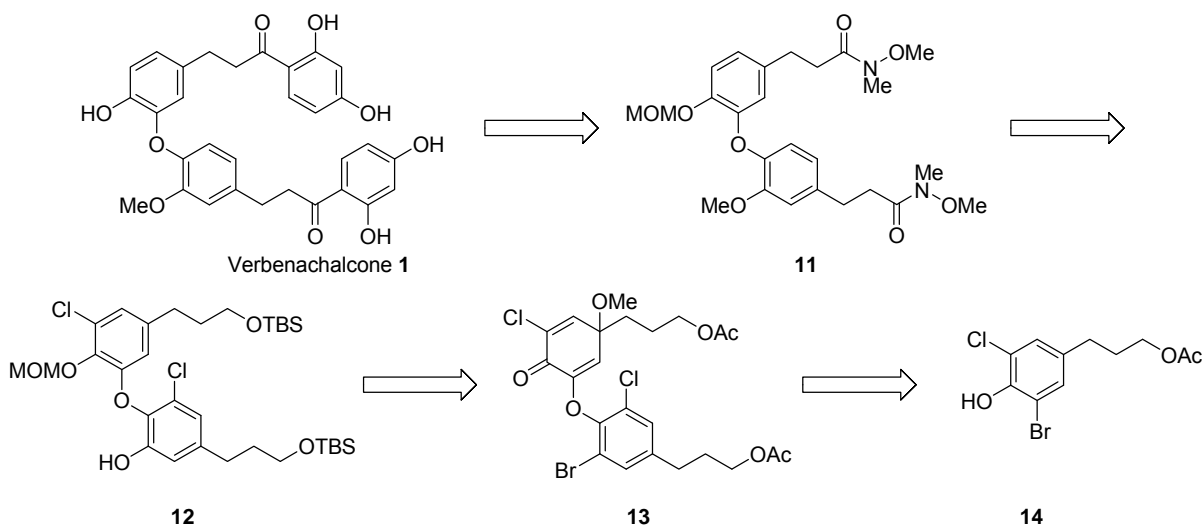


Fig. 19 Dialyheptanoides

これらジカルコン類およびジアリールヘプタノイド類は前述の通り、フェノールの 1 電子酸化反応により生合成されていることが予想された。筆者は、PC12D 細胞分化促進活性およびフェノール酸化による生合成に興味を持ち、verbenachalcone 1 の全合成研究、ならびに構造活性相関研究に着手した。

・逆合成解析



Scheme 1 Retro-synthetic analysis

ジヒドロカルコンの 2 量体である verbenachalcone 1 は、フェノールの酸化的 2 量化反応で容易に構築可能であると考えた。先の構造活性相関を志向し、部分ユニットごとに結合する収束的合成ルートを立案した。すなわち、末端レスルシノール部を除いたフェノール誘導体の 2 量化反応を鍵段階とした以下の逆合成解析を行った。

Verbenachalcone 1 の両末端に位置するレスルシノール部は、Weinreb アミド基への求核置換反応により構築するものとした。Weinreb アミド体 11 は、ジアリールエーテルおよびその 2 位のメトキシ基を有する化合物 12 の一級水酸基の酸化・縮合より合成するものとし、その前駆体 12 は、陽極酸化反応により調製される 13 の臭素置換基を 2 段階にて酸素官能基化することで得るものとした。ジエノン アリールエーテル体 13 は、容易に調製されるハロゲン化フェノール誘導体 14 の陽極酸化反応により合成するものとした。

高橋らは、クロロプロモフェノール 15d の陽極酸化反応により、1 つだけ臭素原子をもつジアリールエーテル化合物 18d が得られる事を見出している (Table 1)³⁴。本ストラテジーに則り、はじめに陽極酸化反応によるジアリールエーテル骨格の効率的構築法の開発を試みることにした。

第1節 直接電解法を活用したジアリールエーテルユニットの合成

高橋らは、オルトジハロゲン化したクレゾール 15 の電解反応について精査した⁸。その結果を以下に示す。ジクロロクレゾールよりジエノン-アリールエーテル体が高い選択性で得られること、クロロプロモクレゾールからはプロモ位選択的にジエノン-アリールエーテル骨格が構築されること、さらにヨードクレゾールからはヨード位選択的にビフェニル結合が形成されることを報告している。

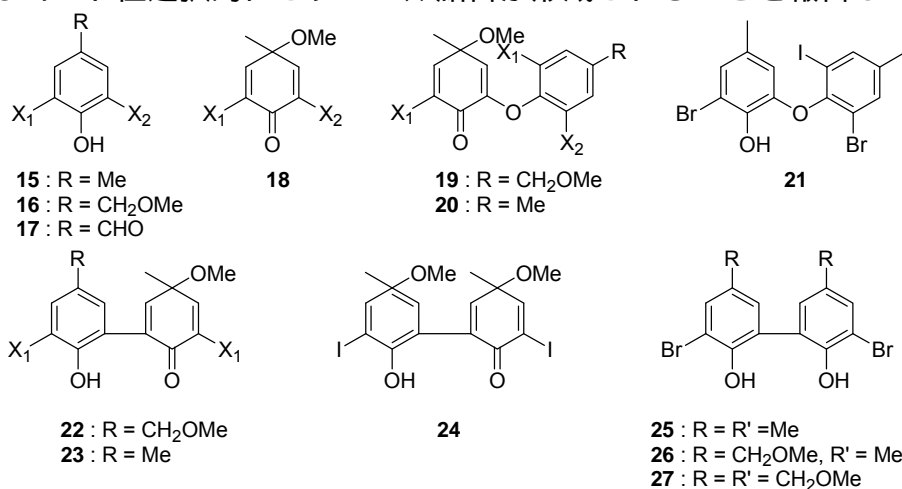


Table. 1 Electrochemical conversions of halogenated phenols

Entry	Substrates			Products (%)												
	X ₁	X ₂	Condition	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
a	Br	Br	A		28	37			28							
			N		27	33		3	13							
b	Cl	Cl	A		6	5		9	69							
			N		8	5		13	61							
c	I	I	A	23	23		4				16	24	9			
d	Cl	Br	A	13	26	3		5	48							
e	Br	I	A	21	19	2				3		20		2		
			A*	16	18	1				9	8	37		4	3	
			N	20	20	1				2		9		10	7	5

Conditions: Substrates (0.25 mmol) in a solvent [MeOH (22.5 ml) - 60% HClO₄ (2.5 ml) for acidic conditions; MeOH (25 ml) for neutral conditions] containing an electrolyte (ca. 540 mg, LiClO₄) was electrolyzed (C.C.E. at 0.13 mA / cm²:1.4 F / mol), using a glassy carbon beaker as an anode and a platinum wire as a cathode.

前述したように、臭素基を足がかりとした化学変換を行うことで、位置選択的に酸素官能基導入が可能である。そこで始めに、クレゾールのメチル基の代わりにメチレン鎖を有する化合物 14 でも同様にジエノン-アリールエーテル骨格

が構築されるか、またその反応の最適化を目的として検討を開始した。

Posner の報告に従い化合物 28 を合成し、塩素化および臭素化を順次行い、ブロモクロロフェノール誘導体 14 を調製した³⁵。電解反応装置は以下の図に示すとおりである。無隔膜反応装置を用い、陽極として白金ネット電極およびグラッシーカーボン電極を用いた。陰極には白金電極、参照電極として飽和カロメル電極を用いた。溶媒は、求核能を有し導電性の高い MeOH 溶媒を活用し、支持電解質として LiClO₄ を用いた。

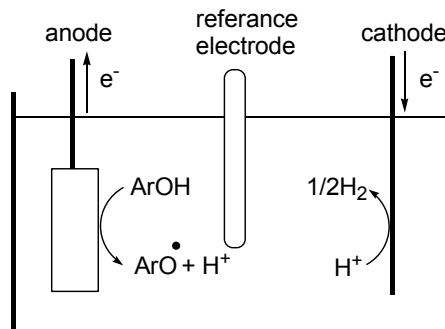


Fig. 20 無隔膜電解装置

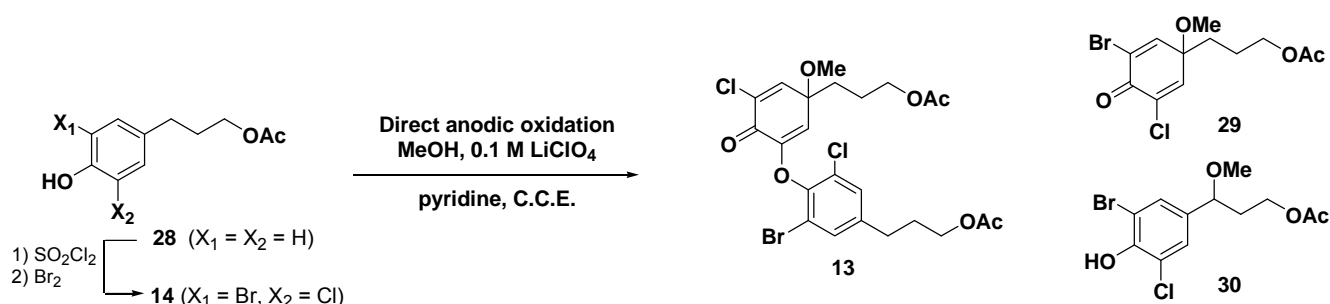
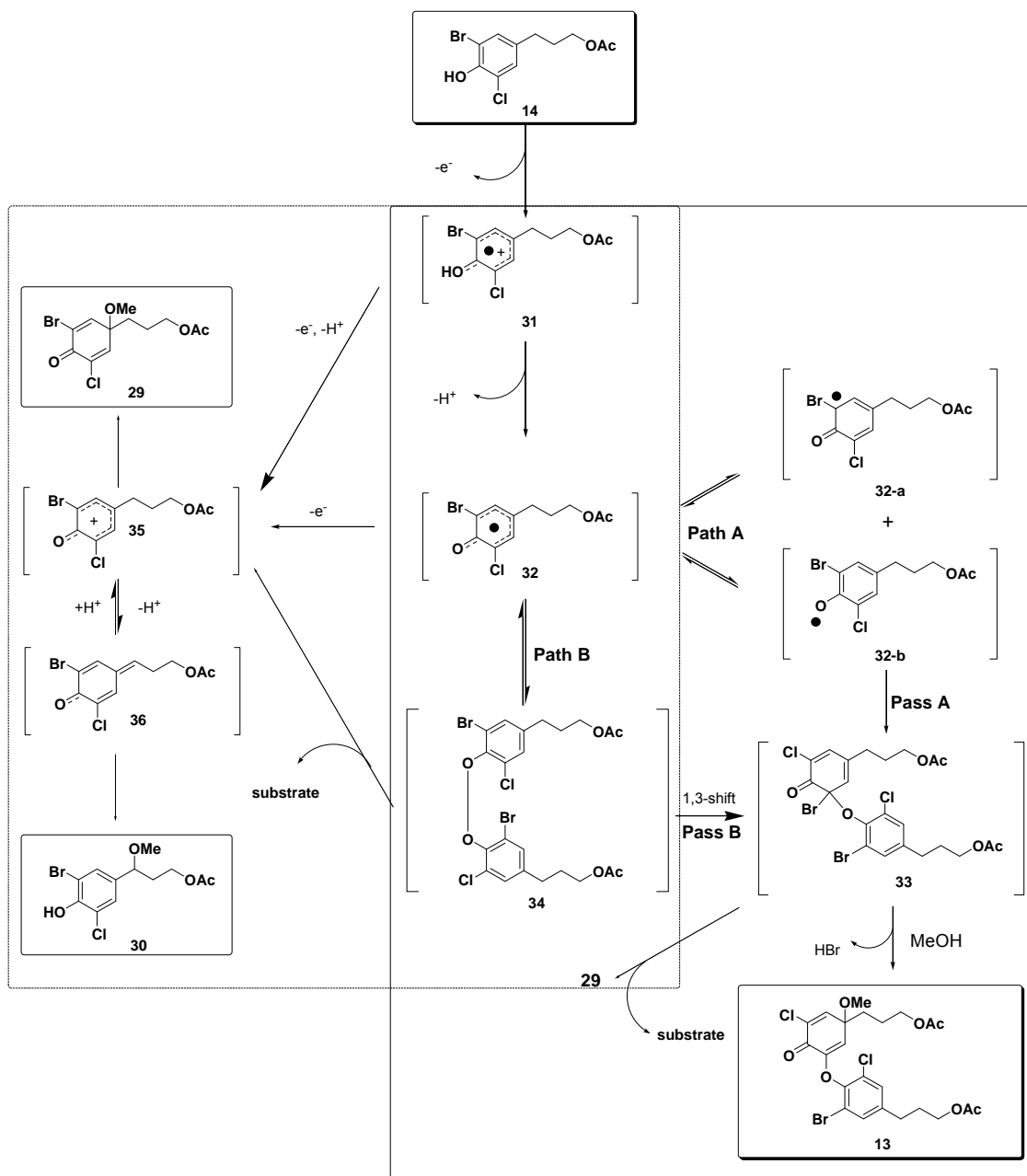


Table 2. Electrochemical synthesis of dienone-aryl ether compound 13

entry	solvent	anode	additive	conc.	electrochemical conditions	yield (%)	
						13	29 + 30
1	MeOH	Carbon		10	5 mA, 1.1-1.4 V	17	23
2	MeOH	Carbon		100	10 mA, 0.9-1.9 V		dec.
3	MeOH	Platinum		10	10 mA, 1.0-1.2 V	26	-
4	MeOH	Platinum	Py.	10	10 mA, 0.9-1.0 V	37	7
5	MeOH	Platinum	NaHCO ₃	10	10 mA, 0.7-1.2 V	9	3
6	MeOH	Platinum	Py.	50	10 mA, 0.9-1.2 V	25	5
7	MeOH	Platinum	Py.	2	5 mA, 1.1-1.4 V	51	8
8	MeOH	Platinum	Py.	0.5	5 mA, 1.0-1.4 V	50	12
9	MeOH	Boron doped Diamond	Py	10	10 mA, 2.1-2.5 V	10	30
10	CF ₃ CH ₂ OH	Platinum	Py.	10	10 mA, 0.9-1.0 V		dec.
11	CH ₃ CN	Platinum	Py.	10	10 mA, 0.7-0.8 V		dec.

高橋らの条件に従い、陽極としてグラッシーカーボン電極を用い、10mM の濃度条件下 10mM の定電流酸化反応を検討した。その結果、望むジエノン-アリールエーテル体 13 が 17%、2 電子酸化が進行したと考えられるジエノン体 29 およびベンジルエーテル体 30 が分離不能な混合物として 23%得られる事を見出した(entry 1)。反応機構は以下の通りであると考えられる。



Scheme 2 Mechanisms of one / two electron oxidation process

フェノールより陽極へ 1 電子移動が進行し、ラジカルカチオン中間体 31 が生成する。続いてプロトンの解離により中性ラジカル中間体 32 が生成する。ジエノ

ン-アリアルエーテル体 13 が生成する過程は 2 つの経路が考えられる。臭素置換された炭素原子上にラジカルが安定化した中間体 32-a と酸素原子上にラジカルが安定化した中間体 32-b が発生しカップリングするパス A と、パーフェノキサイド中間体 34 を経由し、1,3-シフトを経てカップリングするパス B が考えられている。パス A では原子半径の大きい臭素原子が C ラジカルを安定化する効果が考えられる。しかし、1,3-シフトを経由するパス B では、臭素原子の立体障害から、臭素位選択的に反応が進行するとは考えづらい。ラジカルカップリングにより発生した中間体 33 は、ハロゲン基への S_N2' 型で MeO の求核置換反応が進行し、目的とする 13 が生成し安定化すると考えられる。この 33 からの S_N2' 反応過程でフェノールが脱離基として機能すると 2 電子酸化中間体 29 が副生することが考えられる。しかし、ジクロロクレゾールからジエノン・アリアルエーテルが高収率で得られ、ジブromokレゾールからの反応収率が低い。すなわち脱離能の低い塩素原子の方が脱離能の高い臭素原子よりも収率が高い事から、中間体 33 から生成物 29 および 13 へ変化する段階が臭素位選択性を出しているとは考えづらい。

よって、中間体 32a および 32b を経由するパス A のラジカルカップリング過程において臭素位置の選択性は発生していると考えられる。したがって本反応の収率を高めるには、効率的に中間体 32 を発生させることが重要であると考えられる。

一方、2 電子酸化はラジカルカチオン中間体 31 および中性ラジカル中間体 32 から進行していると考えられる。31 からは 2 電子目の酸化が進行すると同時にプロトンが解離しカチオン中間体 35 が発生する。同様に、32 からは 2 電子目の電子移動が起こり 35 となる。中間体 35 へ MeOH の付加が進行し 29 が得られる。一方化合物 30 は、化合物 35 のベンジル位のプロトンの解離が早く進行することで得られる中性なキノンメチド中間体 36 を経由して、生成すると考えられる。

以上、反応機構を考察すると、選択的にジエノン・アリアルエーテル 13 を得るには、中性ラジカル活性種 32 を安定に発生させ、過剰酸化するのを防ぐ方法が重要であると考えられる。

この課題に対し、電極によるその効果を調べた。水の電気分解の際に水素過電圧が低い電極(白金など)は、カーボン電極などに比べフェノールなどの OH 結合を素早く切る効果があることが知られている。プロトン解離過程を促進することから、中性ラジカル中間体 32 の発生確率が高まると考えた。

陽極として白金ネット電極を用い、同濃度条件下検討を行ったところ望むジエノン・アリアルエーテル体 13 の収率が改善し、26%の収率で得られる事を見出し

た。同時に、2電子酸化体の収率も低下することが明らかとなった。

よりプロトン解離過程を促進し、1電子酸化過程を促進する目的で塩基の添加を試みた。

酸化されない塩基として pyridine を反応系に添加し、白金ネット条件下反応を試みたところ、13 が 37%の収率で得られた。より強力な塩基性条件下(NaOH、K₂CO₃ 等)では、Ac 基の脱保護に由来する複雑な反応系となった。NaHCO₃ では、かろうじて目的物を得ることは出来たが、収率は低下する結果となった。2 量反応であるため、高濃度条件で収率が改善すると考え、濃度条件について検討した。しかし、より濃度の高い 50 mM 条件では収率の低下がみられ、反応系は複雑となった。一方、2 mM および 0.5 mM 条件では収率が改善し 50-51% の収率で望む 13 が得られる事を見出した。電解反応は基質量依存的に反応時間が長くなるため、基質濃度を向上させる場合反応時間が長くなる。そのため、過剰酸化や液性の変化により副反応が問題となると考えた。そこで、フローセルを用いた連続電解反応について検討することとした。

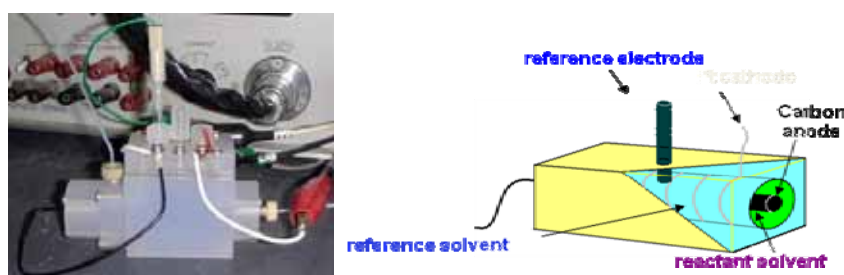


Fig. 21 Flow-cell system

Table 3 Dienone-aryl ether synthesis by flow system

entry	conditions	yield (%)	
		13	29 + 30
1	Carbon, 10 mM, 3 V, 0.4 mL/min.	62	0
2	Carbon, 2 mM, 1.9 V, 0.4 mL/min.	61	0

フローセルには2つの大きなメリットがある。1つは反応生成物を系外に放出するため過剰酸化が抑制される点、2つ目が連続運転することによる量的供給が容易となる点である³⁶。フローセルは網目状の電極カラム内へ送液ポンプにより基質溶液を送り込み、一定の流速で反応を行うものである(Fig. 21)。

本反応システムは流速の計算が重要となる。その計算方法を最適化したので以下に示す。

通常は無隔膜電解法により必要電気量(F/mol)を割り出しておく。基質 14 では 3 F/mol の電気量で原料が消失する。電流値・電位・流速値から、必要電気量が基

質へ印加され、系外に化合物が排出される条件を割り出す。この際、ガラスフィルターを用いた隔膜条件であり表示酸化電位は高い値となるため、目安として用いる。

電流値 $A \times$ 時間 $t =$ 電流量 C

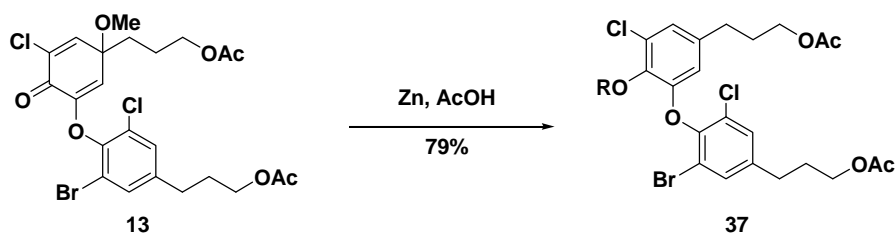
フローセルの容積は 2 cm^3 であるため、流速 (mL/sec.) は $2 \text{ cm}^3 \div X \text{ (sec.)}$ 。本反応は 3 F/mol の電気量で完結するため、 2 cm^3 の反応溶液に必要な電気量は化合物 (mol/L) $\times 0.002 \text{ (L)} \times 96500 \times 3 \text{ (F/mol)}$ となる。よって、

電流値 (A) $\times 2 \text{ (cm}^3) \div$ 流速 (mL/sec.) = 濃度 (mol/L) $\times 0.002 \text{ (L)} \times 96500 \times 3 \text{ (F/mol)}$

電位が異常値を示さない程度の電流値に固定することで流速を調整し条件を決定した。

反応条件として前述した $\text{MeOH} / \text{pyridine}$ 条件、基質濃度は 10 mM および 2 mM 条件にて検討を行った。その結果、連続的に行えることでグラムスケールでの電解反応を達成、さらに過剰酸化等の副反応を抑制したため収率が改善し、望む **13** が 62% と良好な収率で得られる事を見出した。

得られたジエノン-アリールエーテル体は、温和な還元条件である酢酸 - 亜鉛還元条件により芳香族化し、望みとするジアリールエーテル体 **37** が良好な収率で得られた。この様に、陽極酸化反応を活用した効率的ジアリールエーテル骨格構築法を確立した。

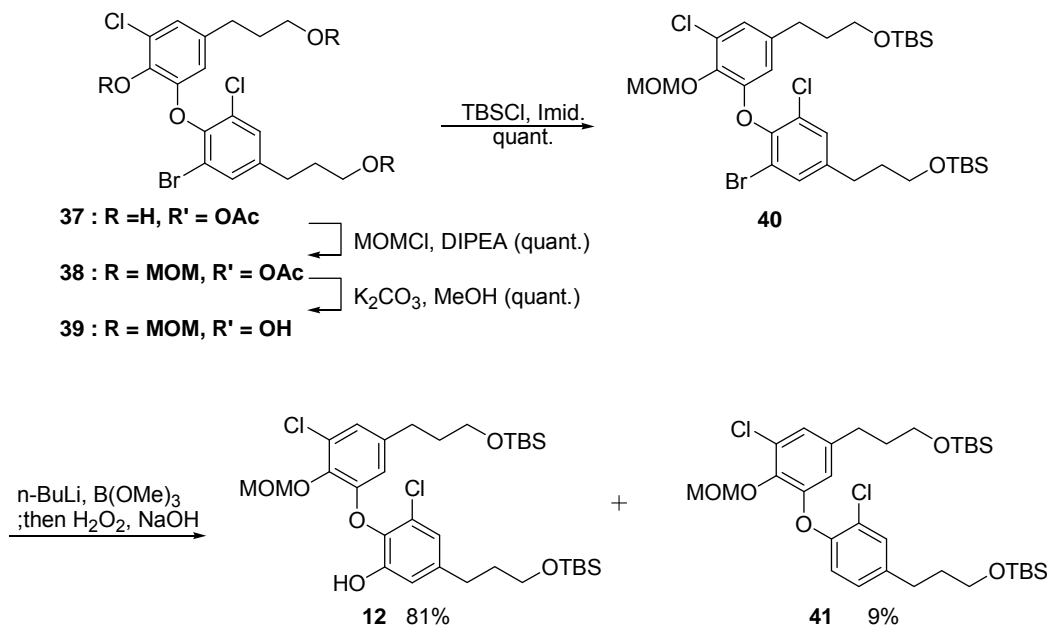


Scheme 3 Zinc reduction

第2節 Verbenachalcone・littorachalcone の全合成

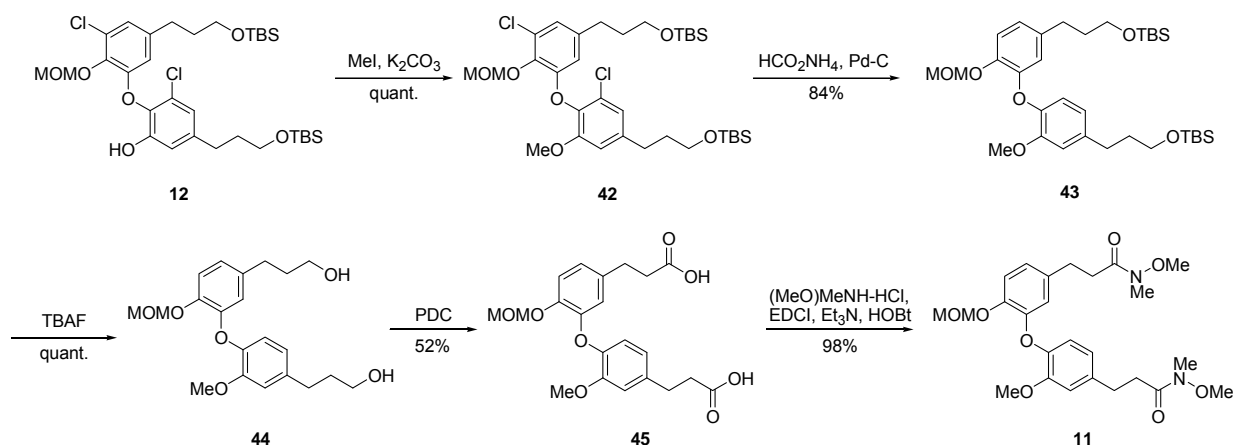
2-1. Verbenachalcone の全合成

ジアリールエーテル骨格の大量合成法を確立したため、verbenachalcone の全合成に着手した。ジアリールエーテル体 37 から逆合成解析に則り、標的化合物の全合成を行った。37 のフェノール水酸基を MOM 基により保護し、続いて Ac を脱保護した(Scheme 4)。1 級水酸基を TBS エーテルとして保護し、化合物 40 を調製した。続いて水酸基の導入を試みた。得られた化合物に対して、*n*-BuLi を作用させると白色沈殿を生成した。この溶液に B(OMe)₃ を作用させると白色沈殿は消失した。系中で発生していると考えられるほう酸エステル体に対して過酸化水素水、水酸化ナトリウムを加え攪拌することで、フェノール体 12 を 81% の収率で得た。同時に水素化した化合物 41 が 9% の収率で得られた。



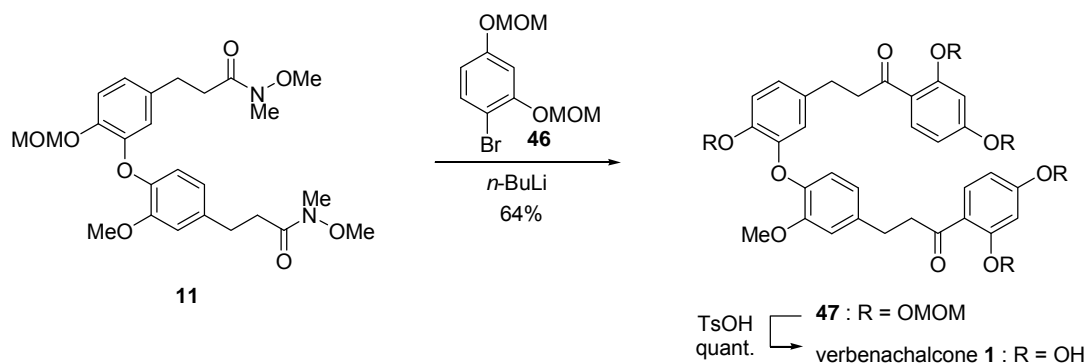
Scheme 4 Regio-selective conversion of the bromine group to the corresponding hydroxyl group.

得られた化合物 12 のフェノール水酸基を、MeI、K₂CO₃ によりメトキシ基へと変換した。これにより、2' 位へのメトキシ基の導入に成功した(Scheme 5)。続いて塩素基を接触水素添加により除去し、TBAF により化合物 42 の TBS 基の脱保護を行った。PDC 酸化により 2 つの 1 級水酸基をカルボン酸へ誘導し、さらに *N,O*-ジメチルアミン塩酸塩と縮合することで、Weinreb アミド体 11 へと誘導した。



Scheme 5 Regio-selective conversion of bromine group to hydroxyl group

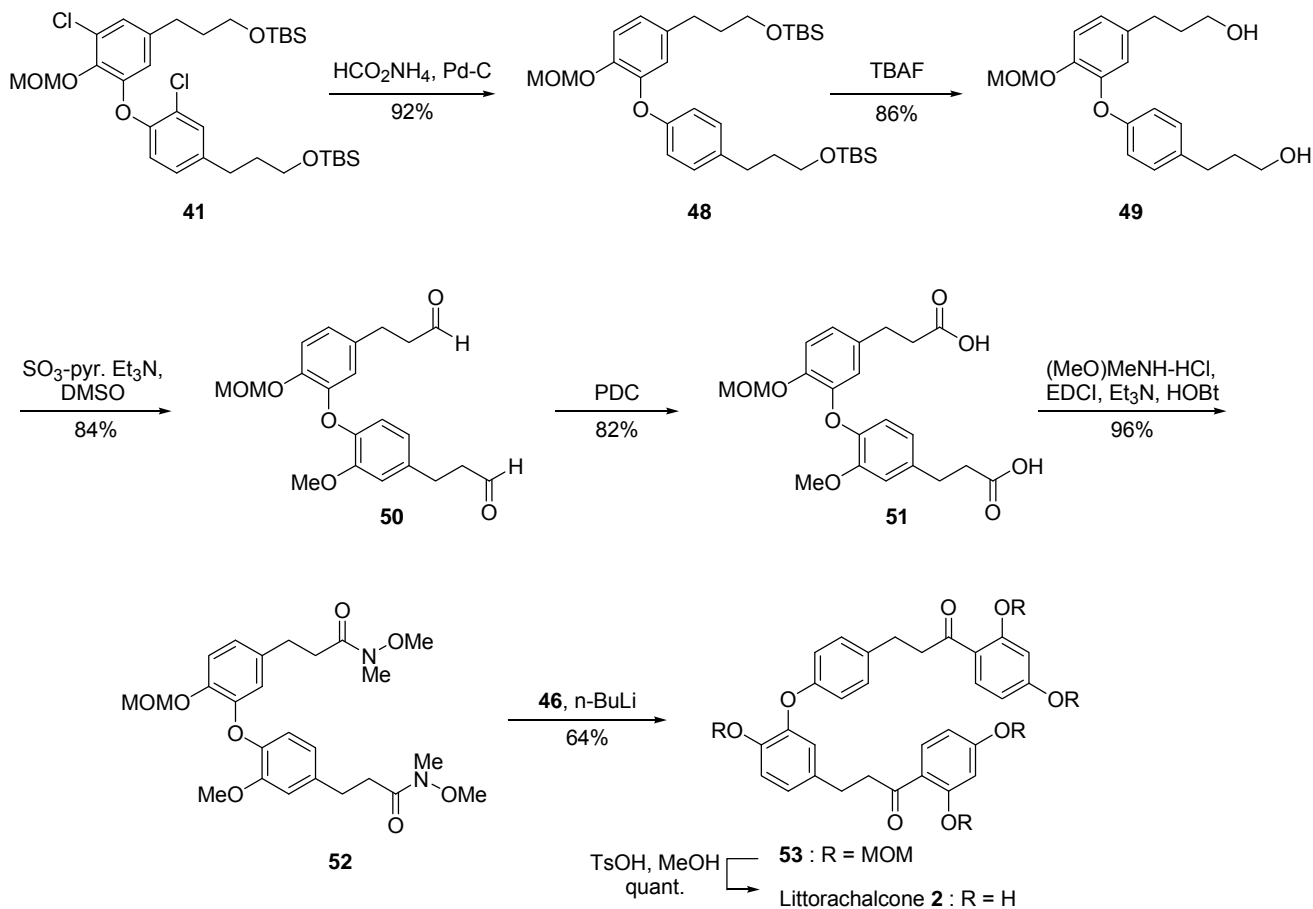
別途調製した 6-ブロモレゾルシノール 46 に対して n -BuLi を作用させハロゲンメタル交換反応を行い、それに対して Weinreb アミド体 11 を作用させることで、望むジカルコン誘導体 47 を合成した。得られた化合物 47 のすべての MOM 基を除去することで、verbenachalcone 1 の全合成を達成した。得られたサンプルの全スペクトルデータは報告された天然物と完全に一致した。



Scheme 6 Total synthesis of verbenachalcone

2-2. Littorachalcone の全合成

2-メトキシ基を有さない littorachalcone 2 も同様のルートにより合成を行った。すなわち、2 位水酸基の導入の際に副生した 41 を出発原料に各種変換を行った。接触水素添加反応により塩素基を除去し、得られた化合物 48 の一級水酸基を酸化し Weinreb アミド体 52 まで誘導した。プロモレゾルシノールをハロゲンメタル交換反応後、化合物 52 を作用させることで化合物 53 を得た。最後に、MOM 基の脱保護を行うことで littorachalcone 2 の全合成を達成した。



Scheme 7 Total synthesis of littorachalcone

第3節 PC12D 細胞分化促進活性に対する構造活性相関研究

3-1. 背景

神経成長因子 (NGF: nerve growth factor) は、神経軸索の伸長及び神経伝達物質の合成促進作用、神経細胞の維持作用、細胞損傷時の修復作用、脳神経の機能回復を促し老化を防止する作用等を持ち合わせた重要なタンパク質である。特に、樹状突起の機能低下を防ぐ働きがアルツハイマー病や痴呆症の予防・治療に有効であると注目されている。細胞表面に存在する TrkA が 2 量体化し NGF と結合することで TrkA のチロシンキナーゼ部分が活性化されシグナル伝達を開始すると考えられているが、それ以降の詳細なシグナル伝達系は未だ不明である。PC12D 細胞を用いたモデル実験は活発に検討されているが、低分子化合物を用いた実験を行っている例は少ない。大泉らは精力的に PC12D 細胞の分化促進に作用する低分子化合物の探索研究を行っている。前述の通り、verbenachalcone はその中でも強力な PC12D 細胞の分化を促進する。Cuny らは、初の verbenachalcone の全合成を達成し、数種の化合物の構造活性相関研究を報告している³⁷。その報告によると、verbenachalcone のすべての水酸基を Ac 基により保護した化合物は若干の PC12D 細胞の分化促進活性の改善がみられる事、verbenachalcone および Ac-verbenachalcone の濃度が上昇すると活性が弱くなること、すべての水酸基を Me 基により保護した化合物は verbenachalcone よりも強い分化促進活性があること、そしてベンジル位ケトンを除去すると分化増強活性がなくなることなどを報告している³⁸。一方、大泉らは verbenachalcone が濃度依存的に分化促進活性があることを報告しており、若干の矛盾がある。同時に、littorachalcone にも活性があることが報告されているが³⁰、その詳細については記されていない。

PC12D 細胞は、増殖段階での処理およびテクニカルな影響を受けやすい細胞であることが知られているために、他研究との絶対数値による直接比較は困難であるため、同一培養条件における化合物による比較・濃度による効果を比較することが効果的であると考えた。そこで複数種の化合物に関して同時に活性試験を行うことを念頭に構造活性相関研究を行うこととした。

3-2. 目標誘導体の設定

Cuny らの報告では、水酸基の Ac 保護および Me 保護により活性の強弱が出る
こと、ケトン部位がないと活性が発現しないことが明らかとなった³⁷。したが
ってケトン部は活性発現に必須官能基として保存し、水素結合可能なフェノ
ール性水酸基の効果について注目し構造活性相関研究を行った。前述した
verbenachalcone および littorachalcone の合成ルートを活用し、以下の化合物
群について誘導体合成を計画した。

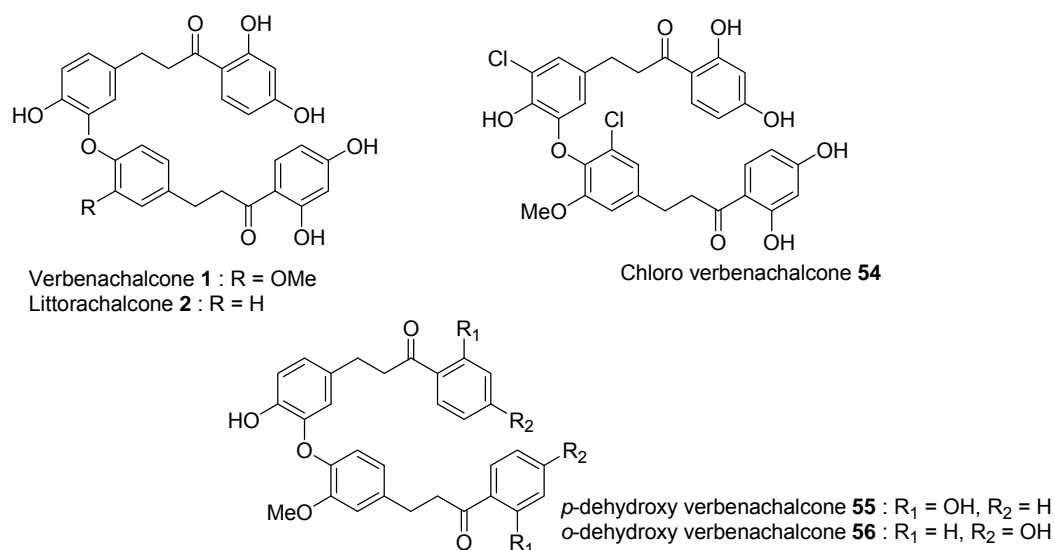


Fig. 22 合成誘導体

活性相関において注目した官能基は、末端レスルシノール部の水酸基、ジアリ
ールエーテル部のメトキシ基、およびジアリールエーテル芳香環プロトンであ
る。

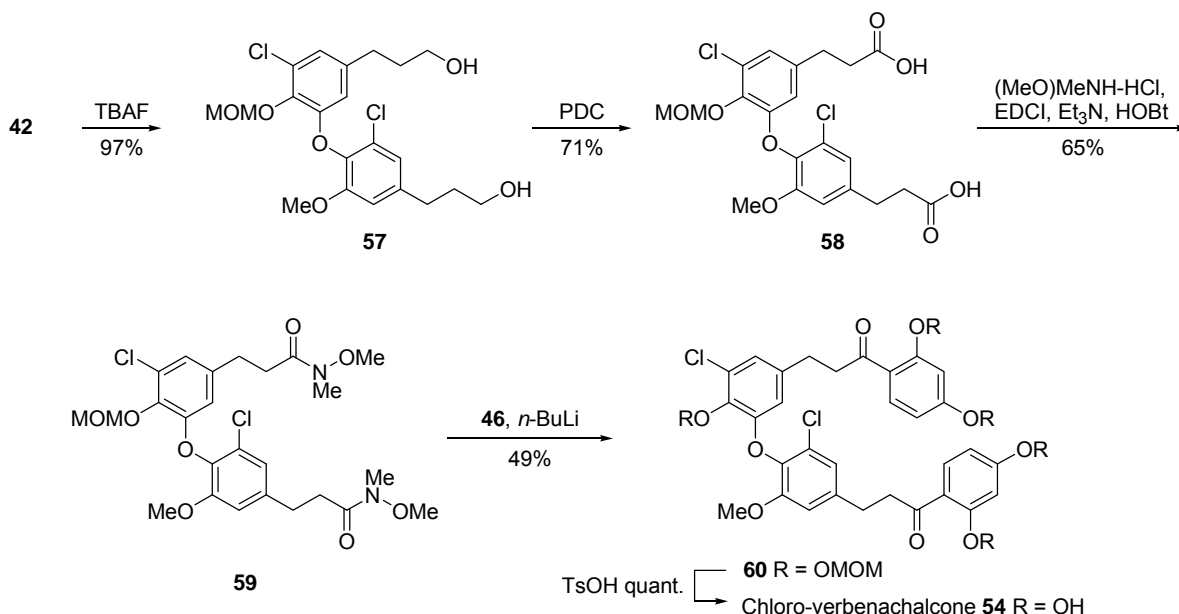
脱メトキシ基化された littorachalcone 2 は大泉らにより verbenachalcone 1 と
同じ植物より単離された天然物であり verbenachalcone 1 と同じ活性を示すこ
とが報告されているが、その活性の程度は未だ報告されていない。一方、レソ
ルシノール部の 2 位の水酸基はケトン部と水素結合しているため、その官能基
の有無は活性に何らかの影響があるものと予想された。同様に、レスルシノ
ール部 4 位の水酸基の有無は化合物外部との水素結合能を有していると考えら
れる。さらに塩素基により修飾されたジアリールエーテル化合物は、酸化活性な
オルト位を塩素基が保護する形となり、代謝耐性が期待されると同時に、ジア
リールエーテル部の疎水場の拡大に効果があると考えられる。

これら誘導体の合成を行うと共に、合成中間体も構造活性相関を行うこととし
た。

3-3. 各種誘導体の合成

3-3-1. Chloro-verbenachalcone 54 の合成

Verbenachalcone の合成ルートで得られるメトキシ体 42 の TBS 基を脱保護後、SO₃-py、PDC を用いた 2 段階酸化によりカルボン酸体へと誘導し、さらに Weinreb アミド体 59 へと誘導した。得られた 59 にリチオ化したレゾルシノールを反応させ chloro-verbenachalcone-MOM 保護体 60 とした後に、脱保護することで目的とする chloro-verbenachalcone 54 を合成した。

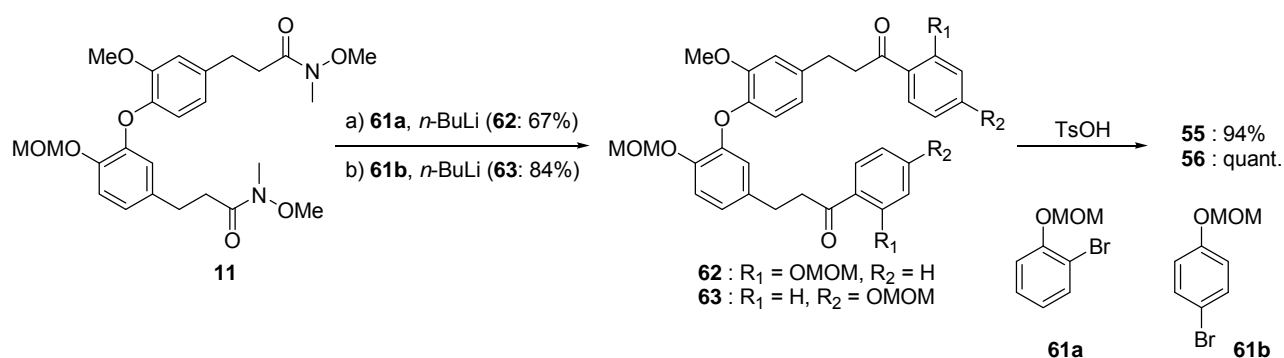


Scheme 8. Reagents and conditions:

3-3-2. *p*-Dehydroxy-verbenachalcone 55, および *o*-dehydroxy-verbenachalcone 56 の合成

Verbenachalcone の合成ルートで得られる Weinreb アミド体 11 に *o*-メトキシメトキシプロモベンゼンより調製したリチオ化フェノールを反応させ、*p*-dehydroxy-verbenachalcone-MOM 保護体 62 を合成した。得られた 62 を脱保護し、*p*-dehydroxy-verbenachalcone 55 を合成した。

同様に 11 に *p*-メトキシメトキシプロモベンゼンより調製したリチオ化フェノールを反応させ *o*-dehydroxy-verbenachalcone-MOM 保護体 63 を合成し、脱保護し *o*-dehydroxy-verbenachalcone 56 を合成した。



Scheme 9. *Reagents and conditions*:

3-4. サンプル一覧と活性試験結果

得られたサンプル群の内、構造活性相関を行ったサンプルを以下に示す。官能基および構造で分類し表とした。

	natural product type	MOM protected	weinreb type	carboxiric type	aldehyde type
verbenachalcone type					
littorachalcone type (demethoxy type)					
chloro type					
p-dehydroxy type					
O-dehydroxy type					

Table 4. 構造活性相関サンプル一覧

これらサンプルをそれぞれ MeOH および DMSO に溶解させた。PC12D 細胞を同一条件で培養させた後に、これらサンプルの濃度が $10\ \mu\text{M}$ および $30\ \mu\text{M}$ になるようサンプルを加え、NGF 濃度を $5\ \mu\text{M}$ になるよう NGF を加え、48 時間観察した後に神経用細胞へと分化した細胞数をカウントした。Control として、NGF をまったく溶解させず、PC12D 細胞のみ観察したもの、および NGF $5\ \mu\text{M}$ および $30\ \mu\text{M}$ と PC12D 細胞を共存させたものを観察した。すべての化合物は、NGF を共存させない場合まったく活性を示さなかった。また、1%DMSO および、1~3%MeOH では PC12D 細胞への細胞毒性は観察されなかった。

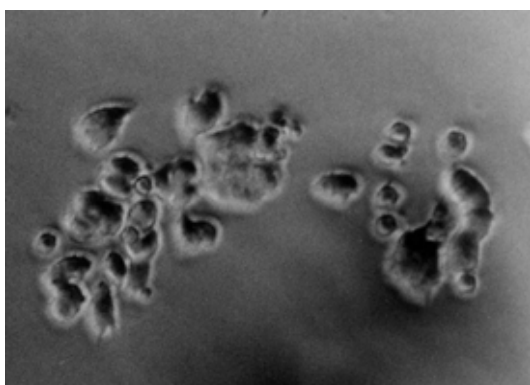


Photo 1. Ordinary PC12D cell

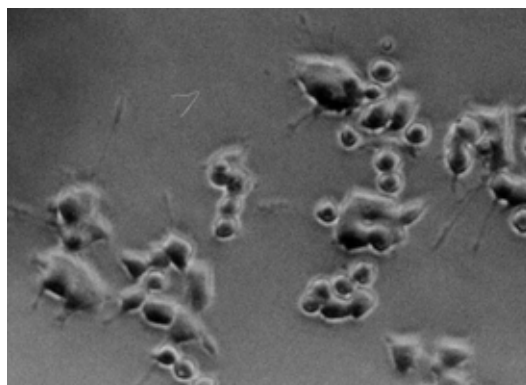


Photo 2. Treated by $5\ \mu\text{M}$ NGF

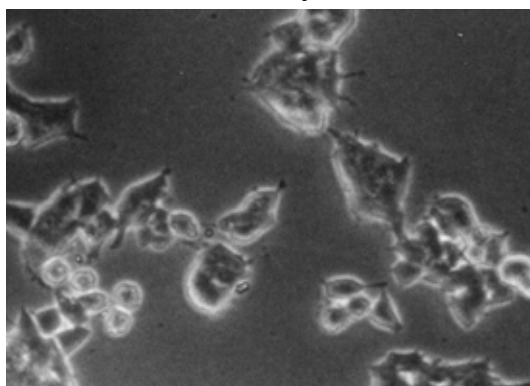


Photo 3. Added sample 59 ($10\ \mu\text{M}$)
(Inhibition)

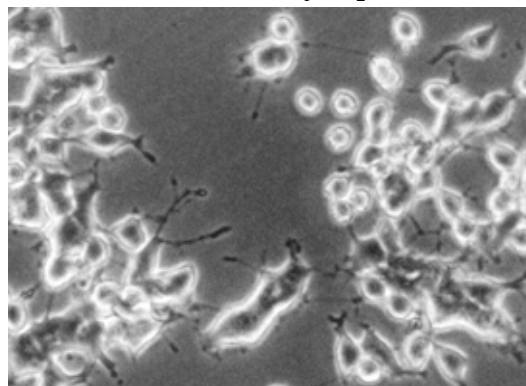


Photo 4. Added sample 2 ($30\ \mu\text{M}$)
(enhancement)

Fig. 23 PC12D 細胞と樹状突起の伸張した分化後 PC12D 細胞

以下に各サンプル $10\ \mu\text{M}$ および $30\ \mu\text{M}$ の活性を示す。コントロールとして NGF 非共存 PC12D 細胞、 $5\ \mu\text{M}$ NGF + PC12D 細胞、ならびに $30\ \mu\text{M}$ NGF + PC12D 細胞の分化細胞率を記載した (Table 5-6、メッシュカバー)。

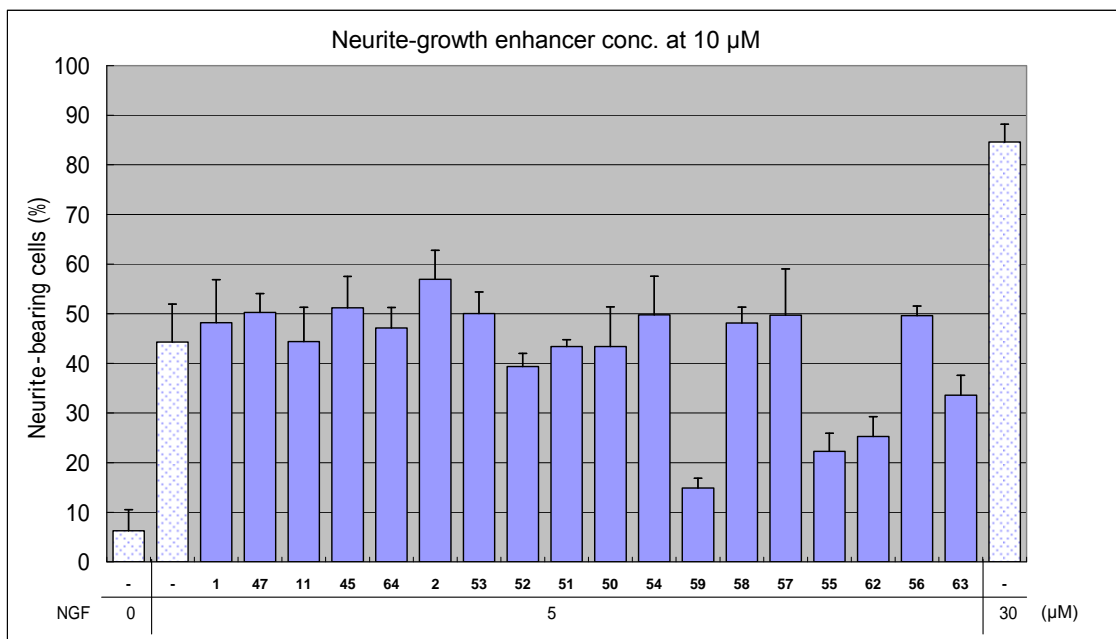


Table 5 サンプル濃度 10 μ M の活性値

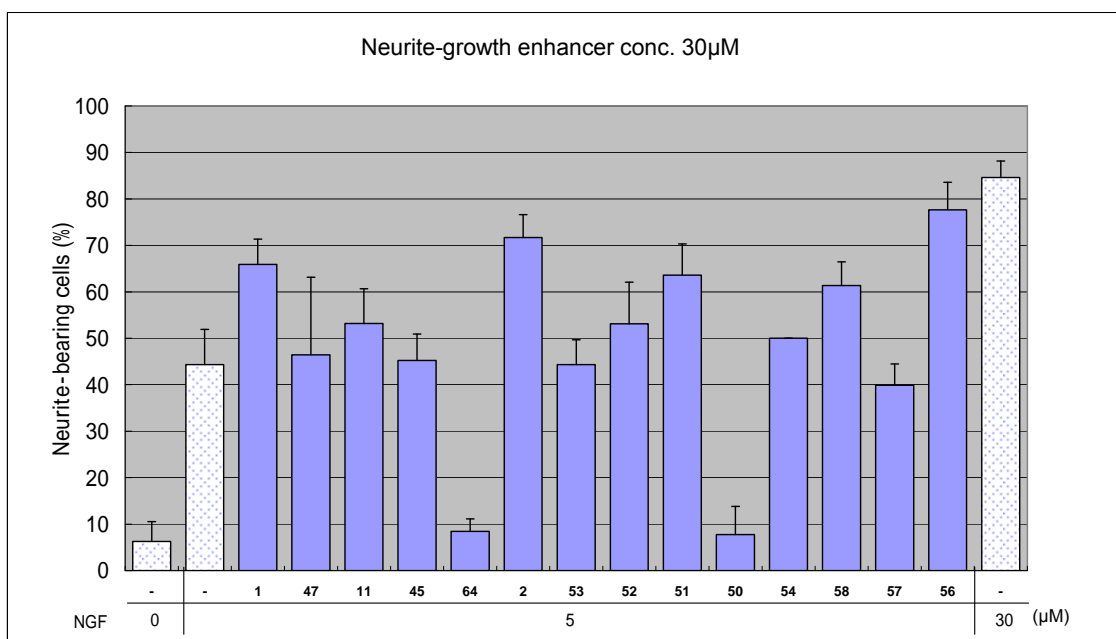


Table 6 サンプル濃度 30 μ M における活性値

10 μ M において、littorachalcone 2 がもっとも強い活性を示した。化合物 47, 45, 53, 54, 58, 57, 56 は天然物と同程度の活性を示した。11, 64, 52, 51, 50, 63 はほとんど活性を示さなかった。一方、興味深いことに、59, 55, 62 は強い阻害活性を示した。これら阻害活性を示した化合物群は、MeOH には溶解せず DMSO に

溶解させた。使用した DMSO 濃度で細胞毒性・分化阻害活性が出ていない点、およびこれら化合物群の活性試験において細胞毒性が出ていないことから、これら化合物が阻害活性を示したと結論付けた。これまでに、PC12D 細胞と NGF による細胞分化試験においてこのような阻害活性を示した化合物はないため、新規の活性化合物として興味深い。しかし、構造活性相関において法則性が確認されないため、その構造における阻害活性発動のメカニズムは不明である。10 μ M 試験において活性化合物の優位性は低く、構造活性相関における顕著な活性増強は確認できなかった。

一方、30 μ M における構造活性相関では優位な活性の差が確認された。化合物 1, 2, 51, 56 では、コントロールに対し顕著な活性増強が確認された。このことから以下の点が明らかとなった。

メトキシ基がないことにより若干活性が向上する。(Littorachalcone と verbenachalcone の活性値より)

2-デメトキシプロピオン酸型化合物 51 は 2-メトキシプロピオン酸型化合物 45 とは異なり、活性増強が確認された。メトキシ基が無い 51 の方が活性は強い。verbenachalcone 型および littorachalcone 型化合物のアルデヒド体 64 および 50 は 30 μ M で強力な阻害活性を発現した。10 μ M の低濃度条件ではコントロールとの対照実験で明らかな差がないが、30 μ M では顕著な差が確認された。本試験においても細胞毒性は観測されていない。

末端レゾルシノール部の 2 位の水酸基のない *o*-dehydroxy verbenachalcone 56 は特に強力な活性増強作用が確認された。*p*-dehydroxy verbenachalcone 55 は強力な阻害活性が確認された(10 μ M の試験より)ことより、これら末端レゾルシノール部の水酸基が活性発現に強く影響を及ぼしていることが明らかとなった。なお、DMSO に溶解した化合物 59, 55, 62, 63 は 3%DMSO 溶液となり細胞毒性が出てしまうため 30 μ M での活性試験は行わなかった。

結語

以上、著者は神経成長因子補助活性を有する verbanachalcone の誘導體合成および構造活性相関を実施した。有機電解酸化反応により、生合成を模倣したラジカルカップリング反応を達成した。さらにフローセルシステムを活用することで大量供給の問題点を解決した。さらに、臭素位選択的酸素官能基化、Weinreb アミドに対する求核置換反応を経て、verbenachalcone の全合成を達成した。本ルートを活用することで、littorachalcone、chloro-verbenachalcone、*o*-dehydroxy-verbenachalcone、*p*-hydroxy-verbenachalcone の合成を達成した。得られた化合物 18 種について構造活性相関を行い、新規の活性増強化合物を発見し、その活性発現においてレゾルシノール部の水酸基およびジアリールエーテル部 MeO 基が重要であることを明らかとした。一方、これまでにまったく報告ない神経成長因子阻害活性物質を発見した。これらサンプルには共通性が低く、今後の研究が必要であると考えられる。

これら発見は、今後の神経成長因子と神経細胞の活性発現メカニズムを解明するために重要な手がかりを与えるものと考えられる。これらサンプルが、活性発現時にどこに作用しているのかを解明することは、神経幹細胞の分化の際の神経伝達系を明らかにする手がかりを与えるものと考えられる。

第2章 有機電解反応を活用したタリウム触媒酸化反応の開発研究

・はじめに

前章にて述べたように、直接電解法によるフェノールの酸化により、1電子・2電子酸化反応を区別することが可能であること、またその方法論の天然物合成への応用を達成した。直接電解法は酸化試薬を用いない方法論として有用であることを示すことが出来たが、分子内ラジカル閉環反応への応用は困難であった。これは、電解反応では両方の芳香環を同時に酸化することが困難であるためである。

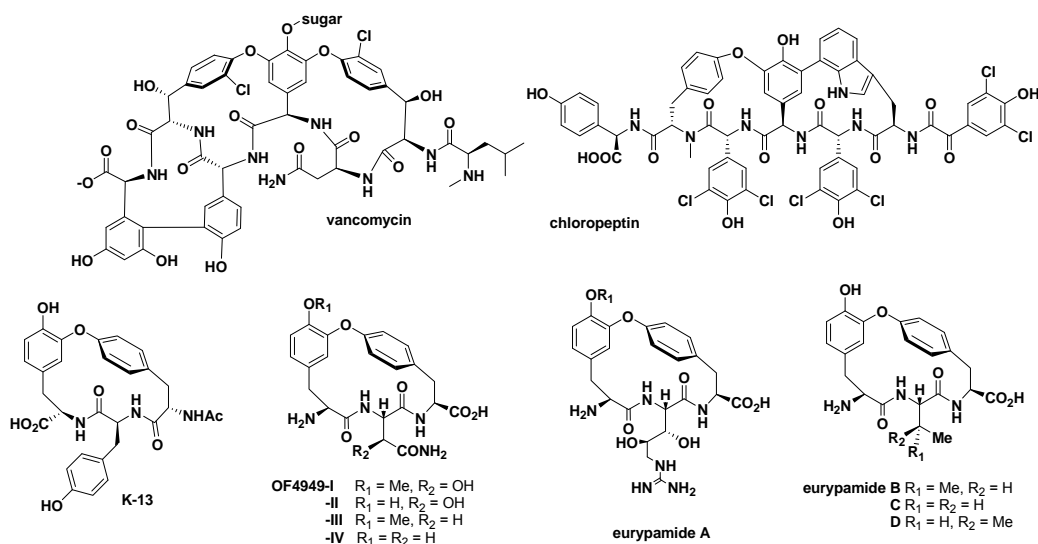
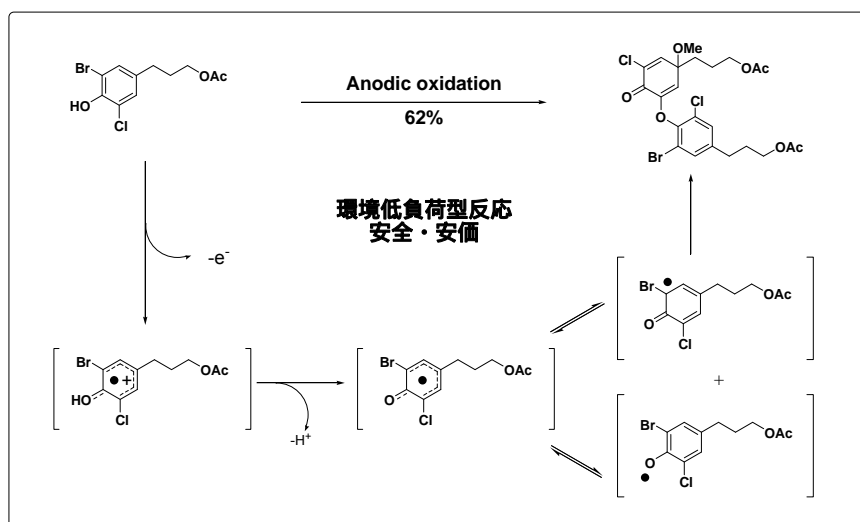
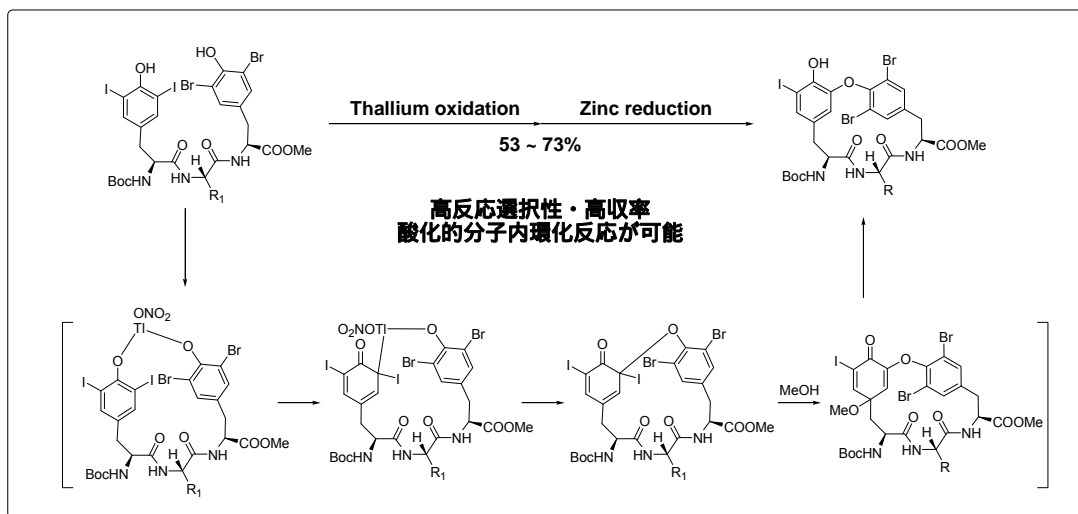


Fig. 24 イソジチロシン型生物活性天然物

上図に示すイソジチロシン類は、天然に多くみられる環状ジアリールエーテル化合物群であり、抗菌性・抗腫瘍活性、酵素阻害活性などを示すことが知られている³⁹。これまでに、ジアリールエーテル骨格の構築法としてTTNによる酸化法が当研究室により報告された⁴⁰。

このTTNによる酸化は、タリウムのキレーション効果により酸化的閉環反応が進行すると考えられており、さらに高い反応位置選択性および反応性を有する為、環状ジアリールエーテル骨格の有力な構築方法である。しかし、タリウム試薬は人体に深刻な影響を与える毒性化合物であることが知られており、さらに当反応では化学量論量必要とするという課題が残されていた。



Scheme 10 タリウム酸化と直接電解によるジアリールエーテル合成法の比較

筆者は、タリウム酸化反応と電極酸化反応を組み合わせた、間接電解反応による触媒反応の開発を目的として研究を行うこととした。すなわち、電解反応により失活したタリウム(I)を再活性化することができれば触媒として活用することができ、同時にタリウムのキレート効果により高い収率で環化反応が進行するものと考えた。

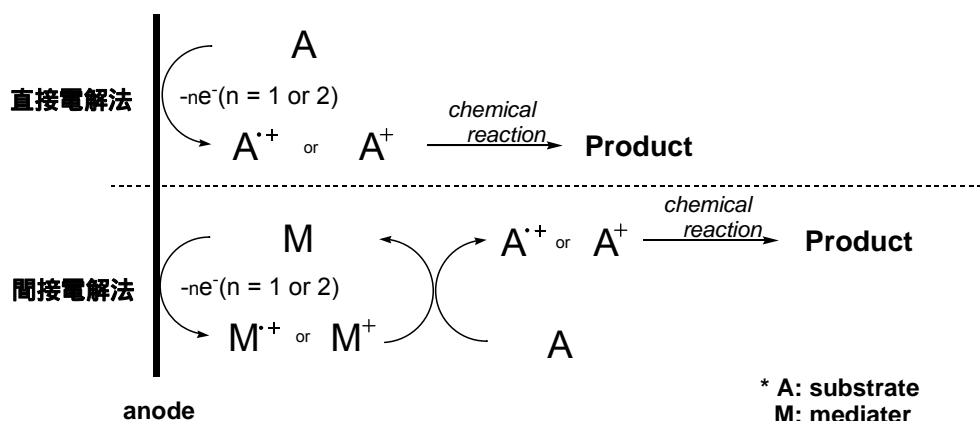


Fig. 25 直接電解反応と間接電解反応

間接電解反応は、メディエーターを用いた電解反応であり、メディエーターに由来する高い反応選択性や収率が特色である。これまでに多くの有機酸化剤 (DDQ・TEMPO・Br⁺)²¹ や金属酸化剤 (Ru, Os)¹⁹⁻²⁰ をメディエーターとした間接電解反応が報告されている。しかしながら、一般にこれらメディエーター酸化では、化合物とメディエーターの酸化電位の関係から適応可能な反応系が限定されてしまう問題点があった。また、多くの金属メディエーター反応の条件は酸性条件であり、適応基質をさらに限定している。より汎用性の高い新規のメディエーター酸化法の開発は、広範な触媒合成法を提供する有力な手法となると考えた。

そこで、タリウムを触媒量として用いるメディエーター酸化反応の開発に着手した。タリウムは酸化力の強い金属であり、電解酸化による再活性化は反応基質となるチロシンよりも酸化電位が高いことが予想され、同一電解系では競合酸化が懸念された。そこで、固相にチロシンを担持することで競合酸化の問題点を解決することとした。淵上らは、固相に担持した塩基を用いた無支持電解質電解反応を報告している⁴¹。すなわち、固相上に担持した化合物は電解酸化に不活性であることを活用するのである。概略を以下に示す。

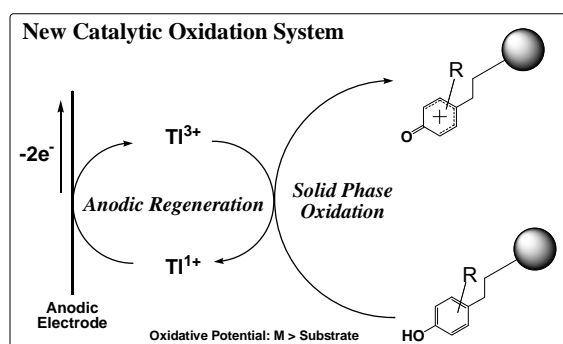


Fig. 26 タリウムメディエーター固相電解反応

・研究戦略

Kingらは、過塩素酸水溶液中 1 価の硝酸タリウムを用いて電解反応を行い、オレフィンの酸化反応を報告している⁴²。このとき、タリウム(I)から(III)への酸化電位は 2.2 V 以上であるとサイクリックボルタンメトリー実験より考察している。これまでの当研究室の実験データより、ハロゲン化チロシン類の酸化電位は 1.2~1.6 V であることが明らかとなっており、同一系内での電解反応は困難であると予想された。

一方、Breinbauerらは中性臭素塩をメディエーターとした固相に担持したフランの酸化反応を報告している⁴³。しかし、一般的な酸化剤による固相メディエーター電解反応はいまだ報告がない。一般にペプチド合成用の固相は酸性条件に不安定なものが多く、酸性条件での酸化剤の再酸化は行えないことが予想された。そのため、固相担体を用いる間接電解反応は中性条件で反応を行う必要があると考えられる。

以上問題点・情報を統合すると次の通りとなる。

酸化還元電位:タリウム(2 V 前後) > チロシン(1.4 V 前後) タリウム選択的に酸化する必要がある。そこでタリウムが電極表面で価数変化する過程と、タリウムにより化合物が酸化される過程を分離する電解-固相反応を活用することとする。

価数変化:多くの金属酸化剤の電解価数変化は、酸性水溶液で行われる。OsO₄ や RuO₄ 等のオキサイドメタルおよびフェロセンの様な配位子により安定化し溶解するものに限り中性条件で価数変化可能。タリウムが中性条件でも安定に存在できる条件を模索する必要がある。

金属酸化剤の有機溶媒中での価数変化例が少ない。有機酸化剤(DDQ や TEMPO)²¹ の例があるので同様の検証方法で検討を進める。導電性・溶解性・効率の検証と、発生した活性化タリウムの同定を行う必要がある。

上記問題点をそれぞれ克服すべく、以下の通り検討を行った。

第1節 中性有機溶媒条件におけるタリウムイオンの電気化学的挙動と酸化力の検討

1-1. 隔膜式電解反応装置の設計

Kingらは酸性水溶液中での電解反応により Tl^{1+} から Tl^{3+} が発生することを報告している⁴²。しかし、1 M $HClO_4$ という強酸性水溶液中では多くの官能基が影響を受けてしまうためより温和な条件での電解反応が望まれる。

タリウムに限らず、多くの金属酸化剤の電解発生法は酸性条件で行われるのが一般である。ではなぜ酸性条件でなければならないのか、酸化還元反応式と電解反応をあわせて考察した。

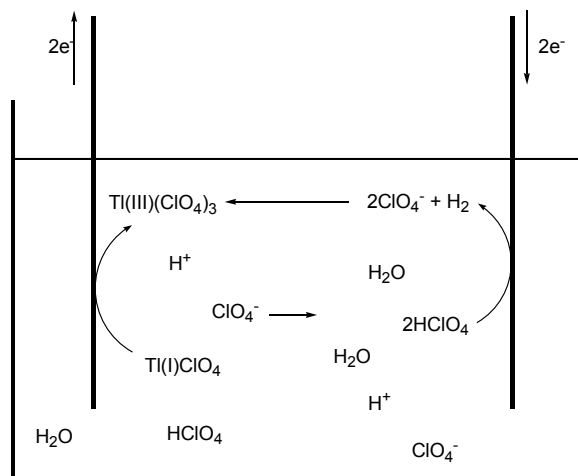


Fig. 27 酸性条件金属メディエーター反応装置

図に示すように、電子の収支とイオン価の収支を合わせるためには、何らかのカチオン種の還元とそれに伴うイオン価の保存が必須である。すなわち、この反応系における水素ガスの発生は、系中の電子数の不可逆過程の発生を意味する。このように、酸化段階の高い金属を調製するためには何らかの化学物質の酸化段階が下がり、且つ系から電子が出て行く必要があると考えた。一方、陽極は陰極より供給される陰イオンによりイオン価が保存される。そのため、酸性溶液である必要がないと考えられる。実際、吉田らはカチオンプール法において隔膜で隔てた陰極側に酸を、陽極側に基質を加え電解反応を行うことで低温下、カチオン活性種を保存できることを報告している⁴⁴。これと同様に、陰極側に酸を入れ、陽極は中性溶媒条件でも酸化活性なタリウム(III)を保存できると考えた。よって次のような反応装置を設計した。

ガラスフィルターにより分離された陰極室には、水素発生を促進する為今日酸性水溶液とした。一方、陽極室は中性の CH_3CN / H_2O 混合溶媒とした。安価

なタリウム(I)イオン源である TlOAc は水への溶解性は高いが、一般的な有機溶媒への溶解性が低いために H_2O を添加した。支持電解質として $n\text{-Bu}_4\text{NOAc}$ を用いた。反応装置は簡易で、廃棄液を少なく出来るよう 20 mL バイアル・50 mL バイアルを改良し用いた。大容量には 100 mL ビーカーおよび 500 mL ビーカーを用いた。本反応装置を基本コンポーネントに検討を行うこととした。

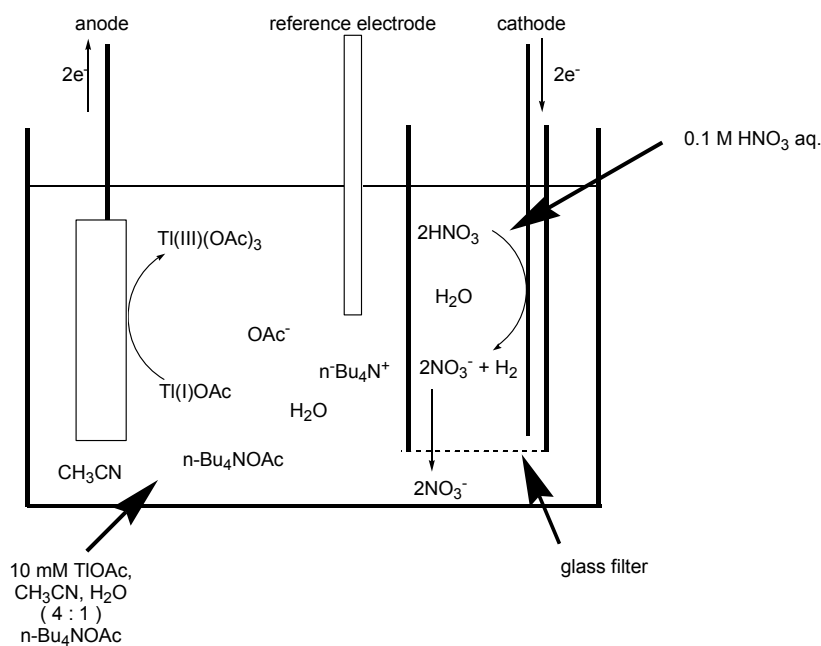


Fig. 28 酸分離型隔膜電解装置

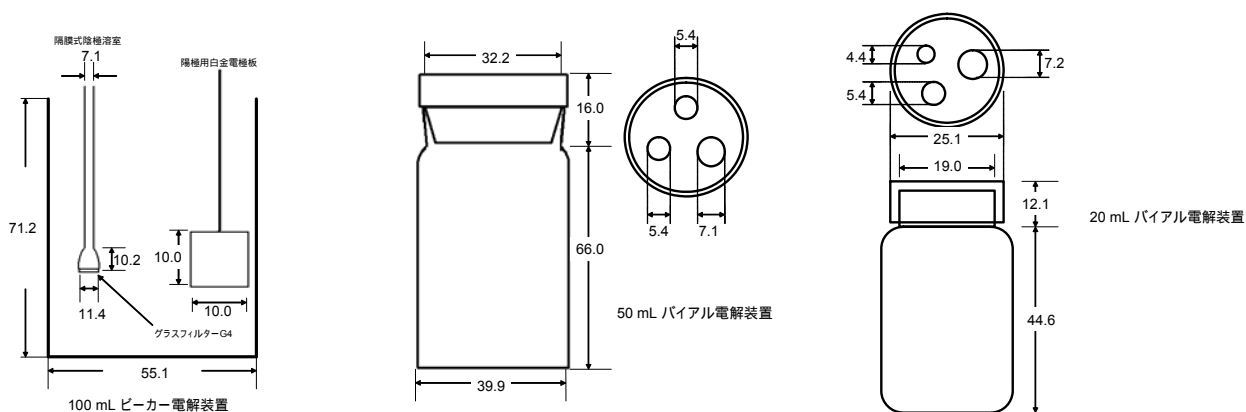


Fig. 29 各電解装置の寸法

1-2. 中性含水条件によるタリウムの電気化学的挙動と観察

陽極側電解溶媒は $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O} = 4 : 1$ 、支持電解質として 0.5 M $n\text{-Bu}_4\text{NOAc}$ を添加し、 Tl(OAc) を溶解させ 10 mM とした。陰極は 3 M HNO_3 水溶液を満

たした。陽極は 1×1cm 白金電極、陰極は白金線、参照電極は銀 / 塩化銀参照電極を用いた。

はじめに、本条件にてサイクリックボルタンメトリーを測定した。その結果、1.8V 付近に酸化波形を確認した(Fig. 30)。

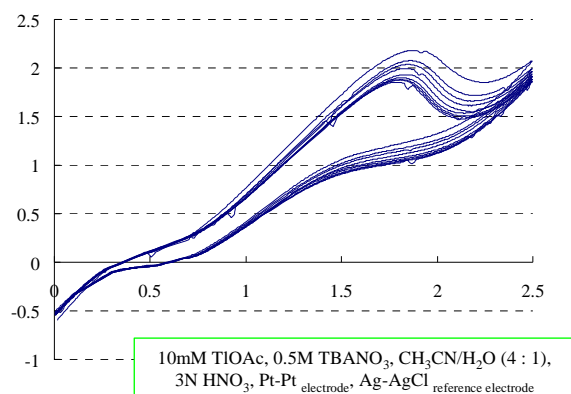


Fig. 30 TlOAc のサイクリックボルタンメトリー(CV 1)

上記反応条件で定電流酸化反応を行った。10mA に電流を固定し通電したところ、陽極表面上に茶褐色の析出物が付着した。この析出物は、水および中性の有機溶媒には不溶性であり、塩酸などの酸性水溶液にのみ溶解することがわかった。また、IR 測定を行ったが吸収波長はなく無波形であった。Tsirlina らは、中性水溶液中に電解反応を行うと茶褐色のタリウムオキサイドが発生することを報告している⁴⁵。

このように、含水中性条件では 1.8V 付近で Tl¹⁺が酸化され、Tl₂O₃ が発生することが明らかとなった。

1-3. Tl₂O₃ の酸化力について

このタリウムオキサイドの酸化力について検討を行った。2 F/mol の電気量を通電し、陰極・参照電極を取り除いたのちに各種フェノール誘導体を添加し TLC にて反応の進行を追跡し、亜鉛粉末を加え反応を終了した。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分取し、生成物を NMR および MS スペクトルにより同定した(Table 5)。

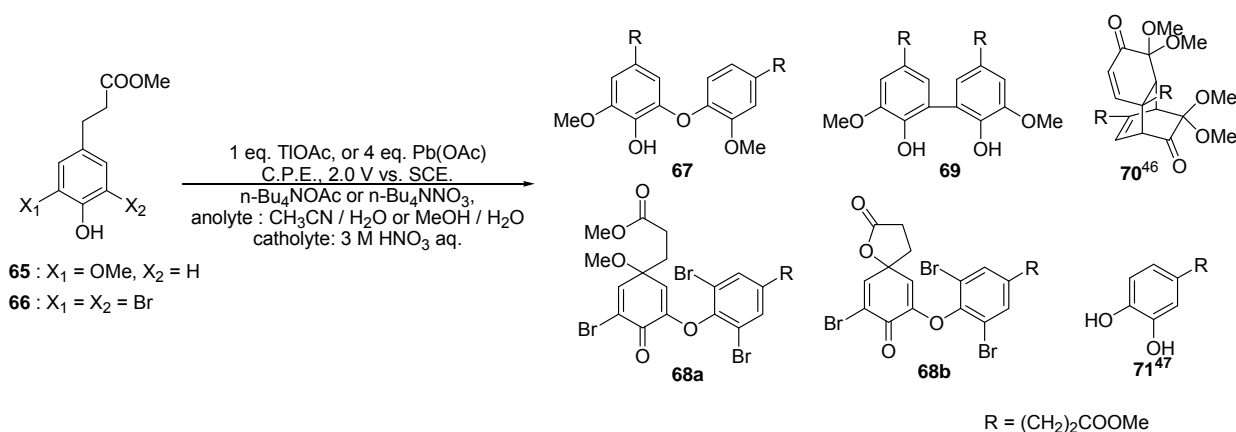


Table 5

entry	conditions	yield (%)				
		67	68	69	70	71
1	65 , TIOAc, <i>n</i> -Bu ₄ NOAc, MeOH / H ₂ O (4 : 1)	2		7	54	
2	65 , TIOAc, <i>n</i> -Bu ₄ NNO ₃ , MeOH / H ₂ O (4 : 1)					23
3	66 , TIOAc, <i>n</i> -Bu ₄ NNO ₃ , MeOH / H ₂ O (4 : 1)		60 (a : b = 51 : 9)			
4	66 , TIOAc, NaOMe / CF ₃ COOH (1 : 1), MeOH, / H ₂ O (4 : 1)		39			
5	65 , Pb(OAc) ₂ , <i>n</i> -Bu ₄ NNO ₃ , CH ₃ CN / H ₂ O (4 : 1)		44 (conv. 88%)			

Entry 1、2、5 ではオルトメトキシフェノール誘導体 **65** を、entry 3・4 ではオルトジブロモフェノール誘導体 **66** を原料として用いた。

Entry 1 では支持電解質に *n*-Bu₄NOAc を用いた。その結果、2 電子酸化ジエノン体のカップリングしたアサトン型化合物⁴⁵ が主生成物として得られた。この時、Ti₂O₃ は反応が進行するとともに減少し、反応終了段階では消滅していた。続いて、*n*-Bu₄NNO₃ を支持電解質として用いると、生成物が変化することが明らかとなった。

Entry 3 では、より 1 電子酸化反応が進行しやすい基質としてジブロモフェノール **66** を用いて反応を行った。Entry 2 と同様の反応条件で基質を加え反応を行ったところ、予想通り望むジアリールエーテル体 **68** が良好な収率で得られた。このことから析出している茶褐色の析出物がタリウムの酸化剤であることが証明されたといえる。

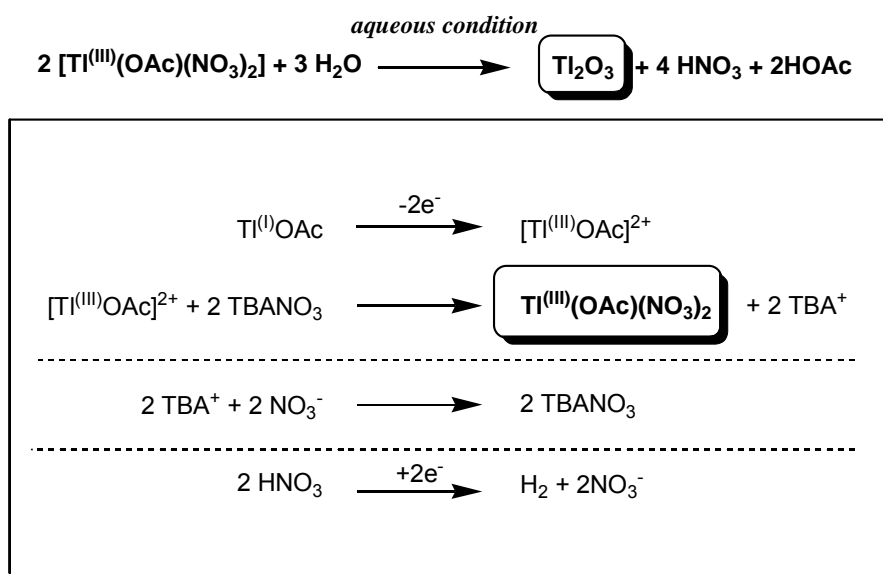
Entry 4 では、調製が易な支持電解質を用いて同様の反応が可能かどうか検討した。検討の結果、NaOMe と TFA を系内で混合させた後に通電しフェノールを入れたところ反応が進行し、望むジアリールエーテル体が低収率ながら得られた。検討の結果、ナトリウム塩やその他のアルカリ金属塩を支持電解質として用いると、陰極表面に金属様のものが析出してくることがわかった。そのため、

4 級アンモニウム塩の様に還元されにくいイオン種を用いた中性塩が支持電解質として適当であると考えられる。

Entry 5 では、二酢酸鉛を用いて同様の検討を行った。オルトメトキシフェノールを基質に、二酢酸鉛をイオン源とし同様に反応を行ったところ、選択的に 1 電子酸化反応が進行し高い選択性でビフェニル体を得られた。タリウムをイオン源としたときとはまったくことなる選択性が発現していることから、この酸化反応はそれぞれのイオンが反応を介して進行していることが明らかとなった。また二酢酸鉛でも同様に茶褐色の析出物が出てきており、この茶褐色析出物：酸化鉛(IV)も同様に水と反応してできていると考えられる。

この様に、酸分離型電解装置を用いることで中性条件でも 3 価のタリウムを貯めることに成功し、そのタリウムを用いてフェノールの酸化反応を行うことに成功した。その電流効率は高く、2 F/mol の電気量で基質となるフェノールが完全に消失することが明らかとなった。

しかし、本条件では決定的な問題点が挙げられる。固体状態での Tl_2O_3 では固相反応に用いることが不可能である点と、ジチロシンの酸化的閉環反応が全く進行しないという問題である。化合物 65 および 66 は TTN を用いて反応を行うと、1h で反応が完結するが、本 Tl_2O_3 条件では 10 h 以上の反応時間が必要となった。これは、 Tl_2O_3 での酸化力が低く、イオン交換を経て反応が進行していると考えられる。効率的な触媒反応として利用するには、反応速度が速い必要がある。これら問題点を解決するには、系中で TTN と同等の酸化力を有する Tl^{3+} を、均一に溶解する条件で発生させる必要があると考えられる。



Scheme 11 酸化還元反応

酸性水溶液中では Tl_2O_3 は溶解する。過塩素酸水溶液中では $Tl(III)(ClO_4)_3$ となり溶解していると考えられる。しかし、高濃度(0.5 M 以上)の酸性条件が必要であることが溶解実験の結果明らかとなった。この様な強酸性条件では多くの官能基および保護基に影響が出ることが容易に予想される。固相合成への応用を考慮すると、本条件では固相担体から化合物が切り出されてしまうことが予想される。

TTN やトリフルオロ酢酸タリウム(III) (以下 TTFA) は、中性有機溶媒中に均一に溶解する。すなわち、これら酸化剤と同様のタリウム(III)塩を、無水条件で発生出来れば、これら諸問題が解決されると考えた。

上記酸化還元式においても H_2O の必要性は陰極室における水素発生過程のみであり、それ以外の過程では必要がないと考えられる。

そこで、陽極室に水を含まない系で反応検討を行うこととした。

第2節 中性有機溶媒中でのタリウムイオンの電気化学的挙動と酸化力の検討

2-1. 無水溶媒系による反応検討

酸化還元反応式より考察された通り、水と活性タリウム(III)が反応したのならば、系内に水を含まない条件で行えば良いと考えた。はじめに各種溶媒への TIOAc の溶解性について精査した。その結果、エチレングリコールおよび $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (以下 TFE) に溶解性があることを見出した。その他の各種極性溶媒には溶解しなかった。

少量の TFE に TIOAc を溶解した後、THF / MeOH / TFE = 40 : 9 : 1 に溶媒を調製した。この際、TIOAc が析出することが懸念されたが、本条件での析出は観察されなかった。陰極側は先ほどと同様に 3 M 硝酸水溶液を入れた。陽極側溶液に支持電解質として $n\text{-Bu}_4\text{NNO}_3$ を添加した。この条件でサイクリックボルタンメトリーを測定したところ、 Tl^{1+} Tl^{3+} の酸化波形を確認することができなかった。定電流酸化反応を行ったところ、一時的に茶褐色の析出物は発生したが 0.2 F/mol 程度の電気量を通電したのちに析出物の量が減少していく事が明らかとなった。

電極表面でのイオンの変化を確認するために IR スペクトルによる同定を試みた。電極表面に対して反射型 IR 測定⁴⁸を行ったところ以下のようなスペクトル経時変化が観察された。

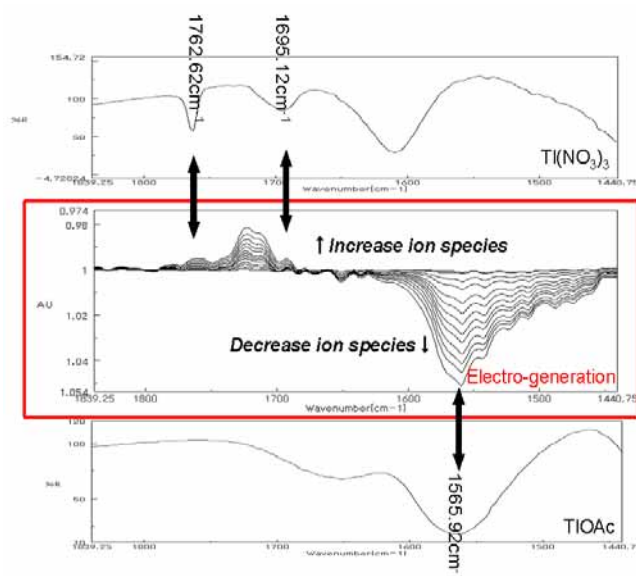


Fig. 31 電極表面 IR 測定

原料である TlOAc のイオンピーク(1566cm^{-1})の減少がまず確認され、微弱ながら増加イオンピークとして 3 本のピークが確認された。うち 1763cm^{-1} および 1695cm^{-1} のイオンピークは KBr 法にて測定した TTN にみられるピークと若干の類似性を示した。残る一つの増加イオンピーク(1730cm^{-1})は生成した 3 価のタリウムと結合する OAc のピークではないかと考えられるが、本測定では同定困難であった。

TlOAc を用いた条件では CV の測定結果が出ないことから、さらにタリウムのイオン源を検討した。多くの有機溶媒に溶解すると考えられる Tl(acac)を用いて条件検討を行った。その結果、 CH_3CN を溶媒に用い、支持電解質として $n\text{-Bu}_4\text{NNO}_3$ を用い行ったところ CV を測定することに成功した。以下のような計時変化を伴うサイクリックボルタンメトリーが測定された。

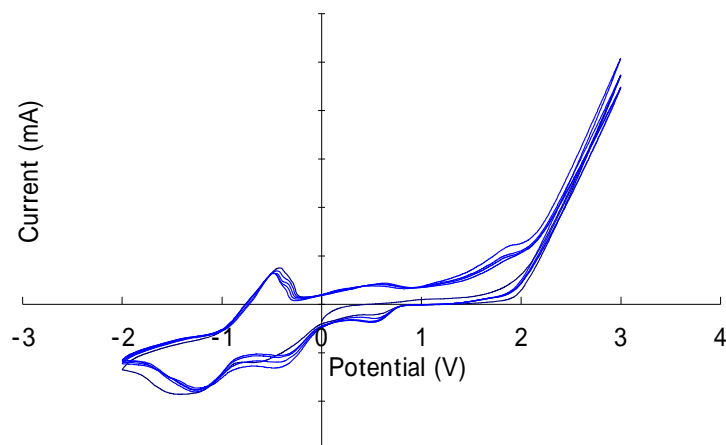


Fig. 32 Tl(acac)のサイクリックボルタンメトリー(CV 2)

Fig. 32 は、Tl(acac)を加えた直後に測定した CV である。図に示すように、 0.5 V 付近に電子移動の遅い酸化波が、 1.9 V 付近に小さな酸化波が確認された。これらはそれぞれ(I) (II)への酸化および(II) (III)への酸化を示す電子移動であると考えられる。同時に、折り返し後の波形をみると、 0.6 、 -0.5 、 -1.3 V に還元波を確認することができる。電位の相関からみて、上電位から(III) (II) (I) (0)と変化しているのではないかと考えられる。

しかし、 7 F/mol 通電後同様に CV を測定した結果、(II)への酸化波形は消滅し、含水系の際に測定した CV に似た(I) (III)への酸化波形のみ観察された。

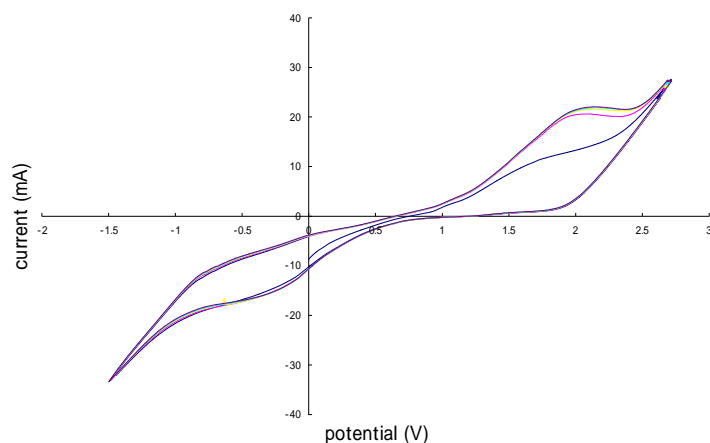
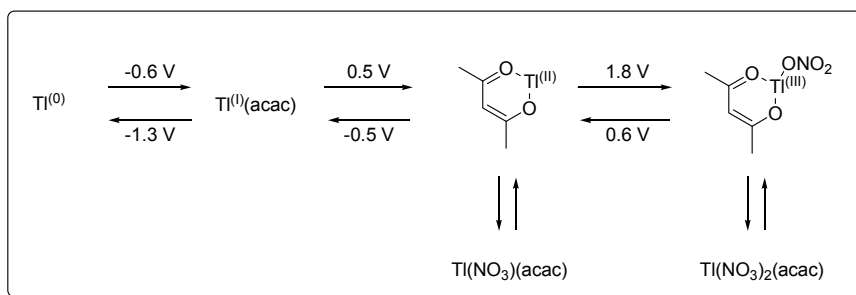


Fig. 33 Tl(acac)の CV(7 F/mol 通電後) (CV 3)



Scheme 12 Tl(acac)の電解酸化反応

これら経時変化を次のように考察した。上に示すように、アセチルアセトネートが2個のタリウムにキレートすることで分子を安定化するためにサイクリックボルタンメトリーに(I) (II)のピークが観測されたのではないかと考えた。時間が経過することで陰イオン対の交換反応が進行し、硝酸タリウム(III)へと変化し、その結果、含水系の CV と同様の波形になったと考えられる。TlOAc の CV が測定できなかった理由は、溶媒が原因であると考えられる。CH₃CN は溶媒の酸化電位(限界電位)が高いために、測定範囲が広い事が知られている。Tl(acac)を用いた条件で定電流酸化反応を行ったところ、Tl₂O₃ の発生は観測されなかった。これら情報を統合すると、Tl¹⁺は含水中でも有機溶媒中でも同程度の 1.8-1.9 V 程度で3価へ酸化すると考えられた。そして、含水系ではない場合(有機溶媒のみの条件)では Tl₂O₃ が発生しないことが明らかとなった。

2-2. 活性化タリウムによるチロシンの酸化的閉環反応検討

上記の条件検討では、均一に Tl^{3+} が発生していることを証明するには不十分な情報しか得られなかった。そこで、イソジチロシンの酸化的閉環反応へ応用することを検討した。

前述した通り、TFE に溶解させた $TlOAc$ を原料に THF および MeOH の混合溶媒中電解反応を行ったところ、電極表面への付着物は一時的に析出するが通電量を増やすと消え、電極表面 IR 測定の結果から 3 価のタリウム塩が発生している可能性が示された。この電解系にイソジチロシン類環化前駆対 **72** を加えたところ、望みとする環化反応が進行し 17 員環ジアリールエーテル化合物 **73** が生成することを見出した (table 6, entry 1)。すなわち、均一に溶解した Tl^{3+} が発生していることが証明された。

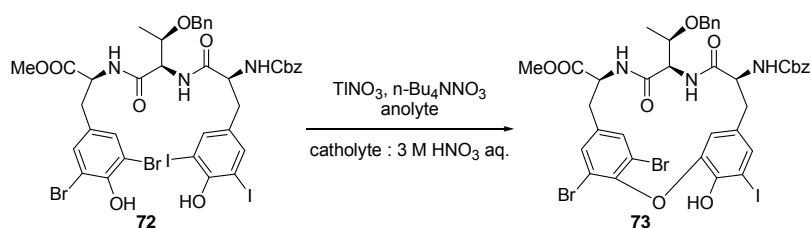


Table 6 Oxidative cyclization using electroactivated thallium (III)

entry	anolyte	Tl (eq.)	e- (F/mol)	yield % (conv. %)
1	THF, MeOH, TFE	6	20	47 (62)
2	THF, MeOH, TFE 18-crown-6	6	20	21 (51)
3	THF, MeOH, TFE	12	20	57 (86)
4	CH ₃ CN	6	6	49 (83)
5	CH ₃ CN	6	20	50 (74)

しかしながら、6 当量ものタリウムを用いているにもかかわらず原料が 40% 程度残存した。この原因はタリウムイオンの溶解性にあると考えた。タリウムイオンの溶解性が低いために電流効率が悪く反応が完結しないと考え、entry 2 ではクラウンエーテルでタリウムイオンを補足し溶解性を高めようと考えた。タリウムはカリウムの原子半径と近い大きさであるために、18-クラウン-6-エーテルにて補足可能であることが知られている⁴⁹。しかし結果は、逆に収率が低下した。これは補足されたタリウムがクラウンエーテル内に収まってしまい、立

体的要因により原料のイソジチロシン類環化前駆体 72 が接近しづらくなっているためだと考えられる。

Entry 3 では、より多くのタリウムイオンを溶存させた状態で検討するために、当量を増加させた。その結果、当量には比例しなかったが収率の改善と共に転換率に改善が見られた。

THF は導電率が低く電気抵抗が高いために、溶媒が電気を消費していると考え、entry 4 ではより導電率の高い溶媒である CH_3CN でタリウム活性化を行い、その後基質を溶解させた $\text{THF}:\text{MeOH} = 4:1$ 溶液に電解液を加えた。その結果、収率自体に変化はないものの当量を抑えても転換率が維持された。しかし、本条件で電流量を増やした entry 5 では収率の改善は見られなかった。

この様に、 $\text{MeOH} / \text{THF} / \text{TFE}$ 条件でも CH_3CN 条件でも水を含まない反応系では、均一に溶解した酸化力を有する Tl^{3+} が発生することが明らかとなった。

しかし、当量効率が低い点、電流効率が低い点が問題となった。含水溶媒では、ほぼ電流効率 100% で Tl^{3+} が発生したのに対し、最も電流効率が高いと考えられる entry 4 でも 6% 程度しか有効に使われていない。(総電気量 12 F/mol(基質に対して 6 当量)のうち 1 F/mol(基質に対して 0.5 当量)程度の電気量)

本条件では、触媒反応どころかタリウムイオンの当量が大幅に増加してしまっている。そこで、より効率的な反応系を再構築する必要があると考えられる。最も問題として考えられるのが、電流効率の低さと溶解性、そしてガラスフィルター隔膜が問題であると考えられた。

電流効率に最も影響している要素は、溶媒と溶解性であると考えられる。そして、溶解性を支配しているのはタリウムの陰イオン対 = 支持電解質の陰イオン対であると考えた。水は、溶解性および導電性において最適な選択ではあるが Tl_2O_3 の発生の問題がある。酸性水溶液とすれば Tl_2O_3 は溶解するが、高い酸性濃度が必要となる。そこで、溶媒・支持電解質で含水系と同程度の電気化学特性を示す溶媒および支持電解質を徹底的に探索することとした。

一方、ガラスフィルターは、拡散を抑えている隔膜であるために、イオンおよび溶媒がある程度自由に移動することが可能であると考えられる。すなわち、有機溶媒に溶解性の低いタリウムイオンは、より溶解容易な陰極室の水溶液の方へガラスフィルターを通過して移動しているのではないかと考えた。事実、陰極室を中性水溶液条件で通電すると活性化タリウムは発生せず、陰極に銀色の金属が析出することを見出している。溶解性の問題および電気泳動の影響を受けずにカチオンである Tl^{1+} を確実に陽極室に留めるためには、隔膜として陰イオン交換膜を用いるのが最適であると考えた。そこで上記仮説に従い、以下の通り高効率の Tl^{3+} の発生法をより詳細に検討することとした。

第3節 陰イオン交換膜を活用した効率的タリウム活性化方法の検討

効率が低い原因に対して、反応装置全体の徹底的な検討が必要と考えた。すなわち、溶媒・支持電解質、そして反応装置である。それぞれについて最適化を行うこととした。

3-1. 酸性水溶液中での電気化学的挙動

溶媒および支持電解質は、通電効率および化合物の酸化還元電位に大きく影響する因子である。また、活性化した化合物(本反応においてタリウム(III))が安定化される速度に支持電解質が大きく影響されることが考えられた。そこで、高い電流効率を示した含水系の CV を基に、それに類似する有機溶媒系 CV を模索し、最適な溶媒および支持電解質を調べることにした。

はじめに、酸性水溶液中での CV を測定した。これまでの King らにより酸化電位測定観測は行われているが、同一条件での比較検討のため改めて測定を行った。一般的な酸性溶液で酸化反応の影響を受けない酸(硝酸・過塩素酸水溶液)について検討を行った。(塩酸・臭化水素・ヨウ化水素は酸化を受けるため適切ではない)。

10 mM TlOAc、1.0 M 酸性水溶液を基本条件とし、電極として白金陽極-白金陰極、参照電極としてカロメル電極を用い検討を行った(Fig. 34)。

いずれの CV も大きな酸化ピークが観測された。1 M 硝酸条件では、1.05 V に酸化ピークが観測され、素早く電極表面の Tl^{3+} が酸化されピークが減少している。折り返し後、0.9 V を下回ると環元ピークが観測される。この時、2つの環元ピークが観測された。一方、1 M 過塩素酸水溶液中では異なった酸化還元挙動が観測された。一つ目の酸化ピークは硝酸水溶液同様 1.05 V に観測されるが、その後さらにもうひとつ酸化ピークが 1.4 V 程度に観測された。King らの報告とは全く異なる挙動を示しており、その理由は不明である。

$LiClO_4$ を支持電解質とした条件では、酸化ピークは1つのブロード化したピークとなった。前述した CH_3CN と H_2O の混合溶媒での CV よりも低電位ではあるが、1.4 V と高い酸化電位を示した。 CH_3CN を含む条件での CV がより高い電位(1.8 V 程度)を示したのは、 CH_3CN により導電性が低くなったためであると考えられる。また、 CH_3CN 条件では還元ピークが観測されなかったが、本条件では 0.6 V 程度に還元ピークが観測された。溶媒条件により電極表面への吸着の程度が変化しているために還元ピークが観測されるのではないかと考えられる。

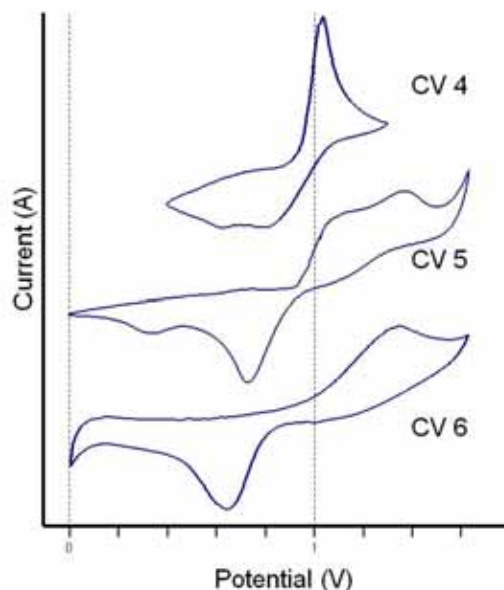


Fig. 34 Electrochemical behavior of thallium (I) under acidic / neutral aqueous conditions (CV 4-6)

All conditions used 10 mM TlOAc, and 1 M supporting salt. (CV 4) HNO₃ aq.; (CV 5) HClO₄ aq.; (CV 10) LiClO₄ aq.; potential sweep rate: 1 mV/sec, electrode: 1 x 1 cm⁻¹ Pt plate anode, Pt wire cathode, and calomel reference electrode were used.

これら情報より以下の点が明らかとなった。

導電性の高い溶媒を用いると酸化ピークの電流値が大きくなる（電流効率が高いと予想される）。

支持電解質により酸化還元電位がある程度コントロールされる。またその挙動も大きく異なってくる可能性がある。

中性条件(Tl₂O₃が発生する条件)では酸化還元電位の差が大きく開く（不可逆的挙動を示す）。

3-2. 有機溶媒中での電気化学的挙動

有機溶媒中では均一に溶解したタリウムが得られる事が前述の通り明らかとなっているがその効率が低い。よって、水系と同程度の効率で有機溶媒中に均一に溶解したタリウムが発生出来れば触媒化へ大きく前進すると考えた。

すなわち、水溶液中での CV と同程度の酸化還元電位や電流値を示す有機溶媒・支持電解質をスクリーニングすることで、その効率を上げられると考え以下検討を行った。

導電性溶媒および支持電解質の組み合わせをスクリーニングした。最も安価で入手容易な TlOAc を中心に検討を行うこととした。TlOAc は TFE のみに溶解するため、TFE と有機溶媒を適当に混合することで溶解可能であると考えた。また、支持電解質は TlOAc と陰イオン交換を行っても有機溶媒に溶解し続けられることが条件となった。

有機溶媒は MeOH、TFE、CH₃CN、CH₃NO₂、プロピレンカーボネート、DMF について検討を行った。一方、支持電解質は入手容易な CF₃COONa、*n*-Bu₄NNO₃、*n*-Bu₄NOAc、*n*-Bu₄NBF₄、LiOTf、ピコリン酸、ドデカン酸ナトリウムなどで検討を行った。

溶解性実験の結果、MeOH、TFE、CH₃CN が TlOAc / TFE と混合させても TlOAc が均一に溶解することを見出した。一方、支持電解質として CF₃COONa、LiOTf、*n*-Bu₄NBF₄ はこれら溶媒に溶解し、且つ TlOAc と混合しても沈殿が発生する等の問題は見られなかった。それ以外の支持電解質は、支持電解質の溶解性や TlOAc / TFE を添加した際に白色沈殿を生成したために除外した。これら残された溶媒・支持電解質条件を組み合わせ以下の通り CV 実験を行った。(Fig. 35)

TlOAc が均一に溶解する TFE を溶媒とし、支持電解質として LiOTf を用いて CV を測定したところ、酸化ピークは 1.6 V に確認された(CV 12)。前述の Tl(acac) の CV(Fig. 32) よりも低い酸化電位となったが、酸化ピークは一つのみ観測された。すなわち、Tl¹⁺ より Tl³⁺ へ一度に 2 電子分の電子移動が起こっているものと考えられる。一方、CH₃CN 中支持電解質として *n*-Bu₄NBF₄ を用いたところ、同程度の酸化電位を示し (1.55 V) 酸化ピーク電流値の減少が観測された(CV 11)。電流効率の低下が懸念される結果となった。

一方、MeOH を主溶媒とした条件とし検討を行ったところ大幅な低電位シフトおよび酸化ピーク電流値の改善がみられた(CV 8-10)。LiOTf を支持電解質とし、MeOH / TFA 混合溶媒とした条件(CV 10)では、1.25 V に酸化ピークが観測され、その電流値も CV 11-12 よりも高い値を示した。さらに *n*-Bu₄NBF₄ を支持電解質とし同溶媒条件で検討を行ったところ、若干の高電位側に酸化ピークがシフトするものの高い酸化ピーク電流値が観測された(CV 9)。さらに支持電解質の検討を行った結果、CF₃COONa を支持電解質とした条件で最も低い酸化電位：1.1 V で Tl¹⁺ が酸化されることが明らかとなった(CV 8)。

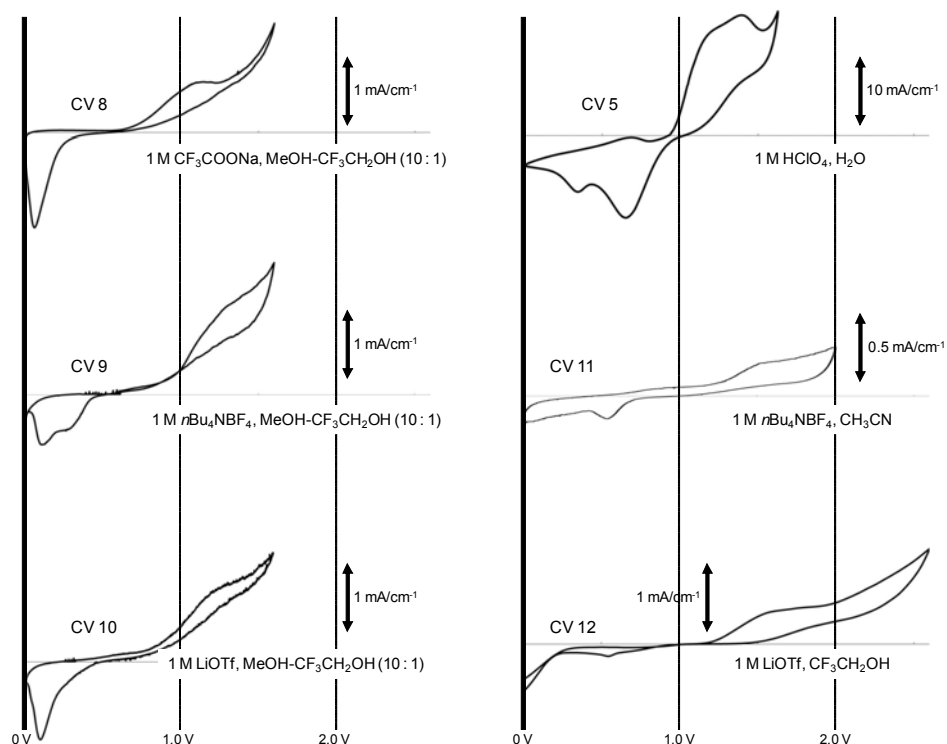


Fig. 35 Electrochemical behavior of thallium under organic solvent conditions

All conditions used 10 mM TlOAc, and 1 M supporting salt; (CV 8) CF_3COONa , $\text{MeOH-CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (10 : 1); (CV 9) $n\text{Bu}_4\text{NBF}_4$, $\text{MeOH-CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (10 : 1); (CV 10) $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Li}$, $\text{MeOH-CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (10 : 1); (CV 5) HClO_4 , H_2O ; (CV 11) $n\text{Bu}_4\text{NBF}_4$, CH_3CN ; (CV 12) $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Li}$, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$; potential sweep rate: 1 mV/sec, electrode: $1 \times 1 \text{ cm}^{-1}$ Pt plate anode, Pt wire cathode, and calomel reference electrode were used.

以上の結果より次のことが考察される。

有機溶媒によりその導電性や導電効率が大きく影響されることが明らかとなった。MeOH を主溶媒とする条件で、最も低電位で効率よく Tl^{1+} を酸化できることが明らかとなった。

支持電解質により酸化還元電位がコントロールされることがわかった。MeOH との組み合わせから CF_3COONa および $n\text{-Bu}_4\text{NBF}_4$ が良好な導電性を示し、 CF_3COONa の方がより低電位で Tl^{1+} を酸化できることが明らかとなった。また、 $n\text{-Bu}_4\text{NBF}_4$ とは異なり分液操作により除去容易で、かつ大変安価な CF_3COONa が今後の検討で有用な支持電解質であると考えた。

3-3. 陰イオン交換膜の利用とモデル反応の変更

グラスフィルターを用いた反応装置では、過剰量の TlOAc を用いたにもかかわらずその変換率は低い結果となった。反応装置で最も問題であると考えられたのが隔膜である。微細孔を利用したガラス隔膜では、その隔膜を挟む溶液が同一であれば浸透圧等の問題を除けばイオンの流出はある程度抑制できる。しかし、グラスフィルターを用いた時の装置では塩濃度が全く異なる上に、溶解性の低い有機溶媒と溶解性の高い水溶液を隔離しているために陰極室への Tl⁺ イオンの流出が防げないと考えた。そこで、陰イオンのみを選択的に透過する陰イオン交換膜を用いて反応装置を組むことでその問題を解決できるものと考えた。一般的に市販されているイオン交換膜は水溶液中かつ強酸・強塩基・強酸化・強還元条件を想定して作成されていないため、その利用は不明な点が多い。耐久性の観点から、膜厚・機械的強度の高いアストム社ネオセプタ AHA 陰イオン交換膜を利用することとした。反応装置は以下のような装置を組んだ。

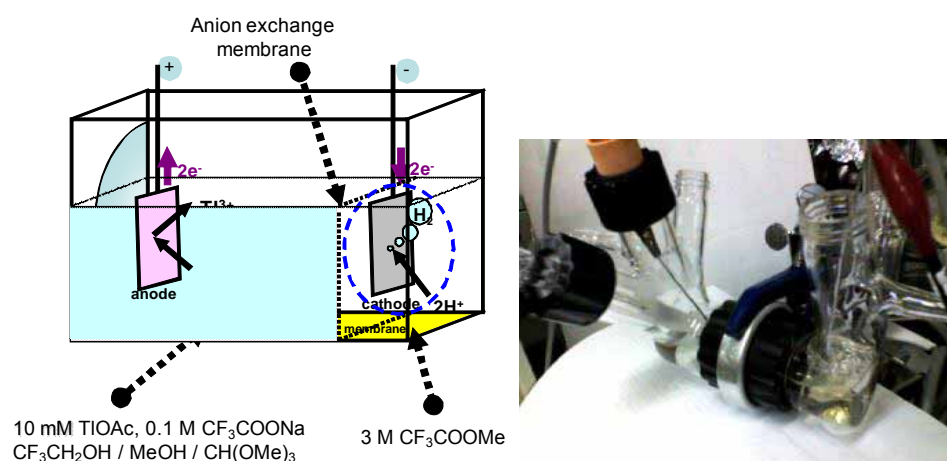
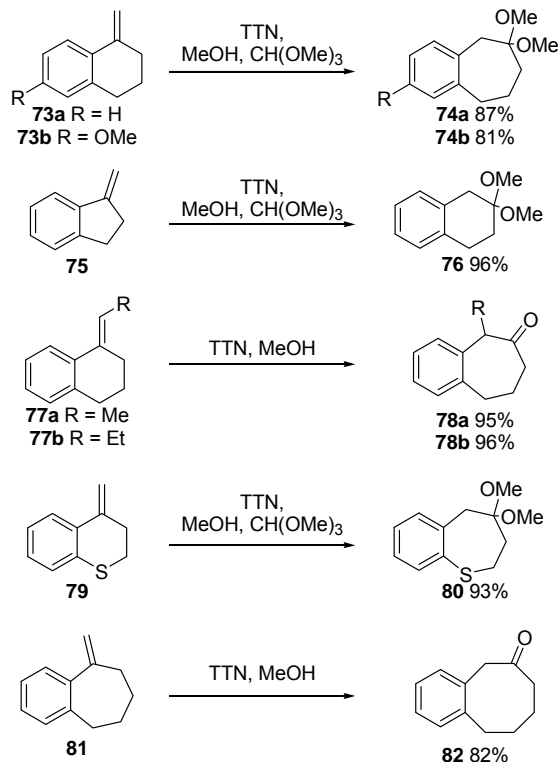


Fig. 36 Electro-generation of Tl³⁺ under organic solvent conditions (using an anion exchange membrane)

一方、モデル反応についても変更を行った。活性化したタリウムを定量分析する場合、1 当量のタリウム酸化剤で反応が定量的に進行する反応が望ましい。そこで、特徴的なタリウム酸化反応の一つであるオレフィン化合物の酸化を選択した⁵⁰。Tayler らは、テトラロンより合成容易なエキソオレフィンに対してメタノール中 TTN を作用させると、芳香環の 1,2-シフトを経て環拡大反応が進行しアセタール化合物が良好な収率で得られる事を報告している⁵¹。Tayler らは同時にいくつかのエキソオレフィン化合物に対して検討を行っている。

Table 7 Ring expansion reactions with *exo*-olefin compounds⁵¹



本反応は次のような反応機構で進行していると考えられている。すなわち、オレフィンに対して Tl^{3+} が配位し、マルコフニコフ則に従い 3 級カルボカチオンが発生する。そのカチオンに対してメタノールが付加し $C-Tl^{2+}$ を有する中間体が生成する。酸化力を持つ Tl^{2+} により電子密度が低下した炭素に対して芳香環が 1,2-シフトすることで環拡大反応が進行し、オキソニウム中間体をへてアセタール骨格が生成する。

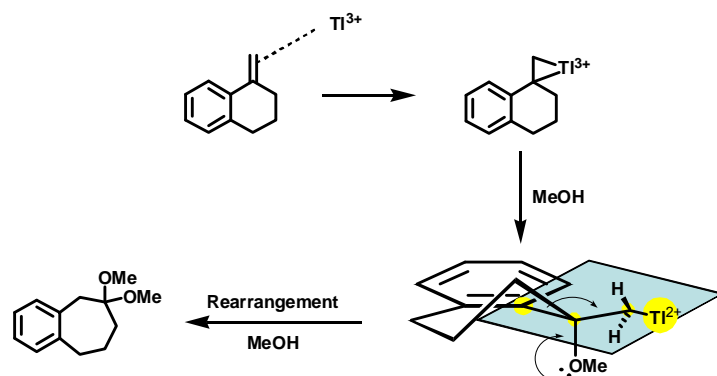
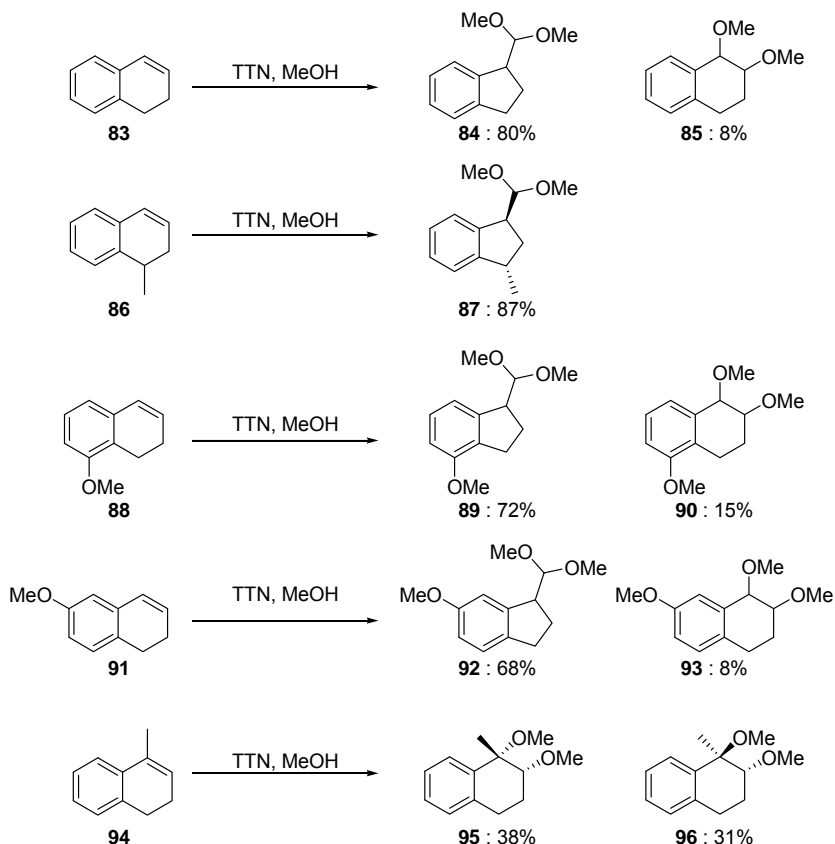


Fig. 37 Expected mechanisms of ring expansion reaction

一方、Ferraz らは対称的な環縮小反応を報告している⁵²。

Table 8 Ring contraction reactions with *endo*-olefin compounds⁵²



本反応も、前述の C-Ti 結合に続く芳香核の 1,2-シフトによって反応が進行する。これら 2 つの反応は反応時間が短く、且つ反応収率が高いため触媒反応検討を行う上で最適なモデル反応であると考えた。本反応を活用し、以下タリウム(III)酸化剤の発生および定量評価を行った。

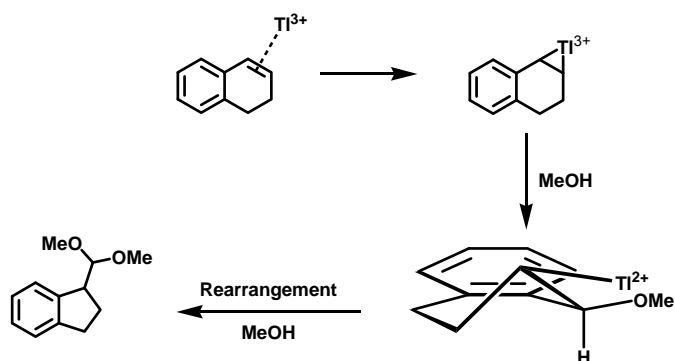


Fig. 38 Expected mechanism of ring contraction reaction

3-4. 有機溶媒中におけるタリウムの活性化および環拡大反応を活用した評価

CV 検討の結果、溶媒として MeOH・CH₃CN が良好な結果を示していた。支持電解質として CF₃COONa が良好な導電性・酸化電位を示していた。これら条件を基に、上記陰イオン交換膜を用いた電解反応装置にて電解反応を検討した。実験方法は以下のとおりである。

1) 10 mM TlOAc および Tl(acac) を溶解させた溶媒 15 mL に対して 10 mA/cm² で 3 F/mol 分の電気量を通電した。

2) エキソオレフィンの溶解した反応溶液 10 mL (支持塩を含まない溶液) に対して、通電後の反応液(1)を 1.5 当量相当分を添加し 1h 攪拌する。

3) 反応溶液(2)を重層水溶液にて希釈し、分液・カラムクロマトグラフィーにより精製した。

結果を以下に示す。

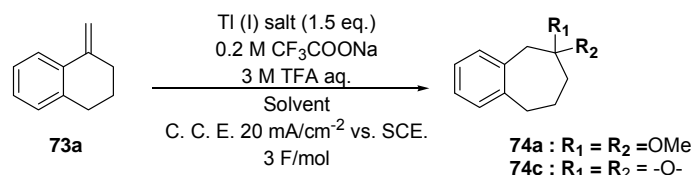


Table 9 Optimization of electro-generation Tl³⁺ conditions

entry	Tl salt	solvent	yield (%)	
			74a	74c
1	TlNO ₃	CH ₃ CN, TFE (2 : 1)		36
2	TlOAc	CH ₃ CN, TFE (2 : 1)		72
3	Tl(acac)	CH ₃ CN, TFE (2 : 1)		74
4	Tl(acac)	MeOH	31	62
5	Tl(acac)	CH ₃ CN		70
6	Tl(acac)	CH ₃ CN, CH ₃ NO ₂ (3 : 1)		65
7	TlOAc (1.4 eq.)	MeOH, CH(OMe) ₃ , TFE (14 : 14 : 1)	100	

初めにタリウム(I)塩による収率の変化について検討を行った。TlNO₃ は有機溶媒への溶解性が低く白色沈殿を形成してしまい、収率は 36%であった(entry 1)。一方、TFE に溶解する TlOAc および有機溶媒への溶解性の高い Tl(acac)では収率よく環拡大反応が進行することが明らかとなり、それぞれ 72%・74%(entry 2・3)。本条件では、TFE のアセタール体は得られなかった。これは TFE の求

核性の低さに原因があると考えられる。

溶解性の高い Tl(acac)を中心に各種溶媒について検討を行った。DMF や THF でも反応検討を行ったが収率は低下した。(entry に示していない)一方、MeOH 溶媒では収率は高く、アセタール体およびケトン体の2種の生成物合わせて93%の収率で目的環拡大体が得られる事が明らかとなった(entry 4)。CH₃CN 溶媒では収率の改善は認められなかった(entry 5)。系中の微量の水によりケトン体が副生すると考え、CH(OMe)₃を溶媒として添加した。また、安価な TlOAc をタリウム源として用いた。その結果、定量的に環拡大反応が進行しアセタール体を選択的に得られる事を見出した(entry 7)。陰イオン交換膜および CV による検討の結果、ガラスフィルターを用いた反応系に比べ電気量・タリウムの当量効率が大幅に改善した。

3-5. 活性化タリウムの定量分析および定性分析、ならびに適法範囲の検討

どの程度の電流効率で Tl¹⁺が Tl³⁺へ変換されているのか定量分析を行った。エキソオレフィンに対して、各通電量時に 1 当量の電解活性化タリウムを作用させることで定量分析を行った。

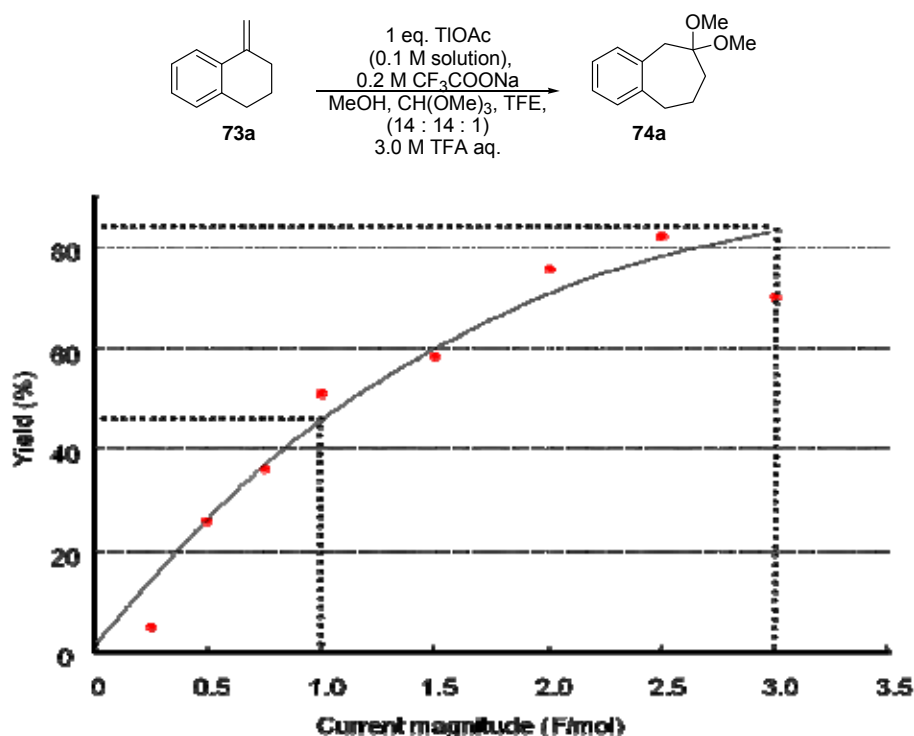


Fig. 39 Current Efficiency of electro-generation of Tl³⁺

0.5 F/mol ~ 1.0 F/mol においては電気量に比例するように活性化されたタリウム(III)塩が発生していることが確認できる。1 F/mol において 50%程度のタリウム(I)塩がタリウム(III)塩になっていることが明らかとなった。さらに通電を続けると緩やかにその効率は低下し、3 F/mol において約 80%のタリウム(I)塩が(III)へ変換していることがわかった。

0.01 M において同様の検討を行ったところ、同程度の効率となることが判明した。これは濃度に依存して電流効率が変化しているのではなく、何らかの経時変化する原因によりその効率が減少していくと推察される。しかしながら、その原因については現時点で不明である。

この様に陰イオン交換膜により、活性なタリウムを効率的に発生・貯蔵することに成功したが、どの様な活性種となっているか不明であった。そこで、分光学的にその組成を調べることにした。

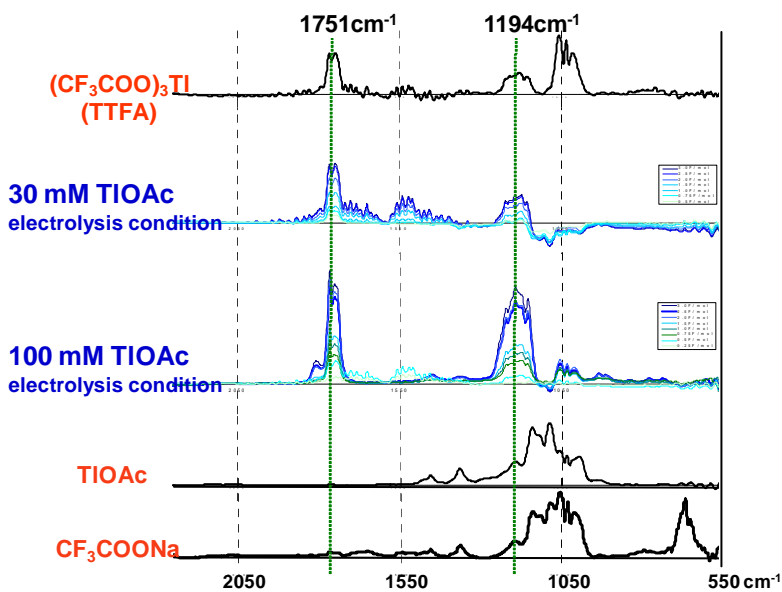


Fig. 40 IR spectrum of the electrochemical solution

TTN および TTFA などのタリウム酸化剤は、吸湿性があり空気中の水分を吸収し Tl₂O₃ へ分解することが知られている。そのため、錠剤成型法およびフィルム法による IR 分析は困難であった。実際、KBr 錠剤法での IR 測定では、KBr と TTFA および TTN を混合した瞬間に茶褐色へ色が変化した。そこでガラスセルを用い、反応溶液状態で IR 分析を行うことを試みた。一般に液相 IR は、溶媒の吸収ピークが重なってしまうために測定が困難であることが知られている。しかし、適切な溶媒を活用することで吸収ピークの重ならないエリアに対して

は通常通り測定が行える。さらに差スペクトルを利用することで溶媒の吸収ピークと重なっていたとしても、増加イオンピークおよび減少イオンピークを確認することができるため、反応系の経時変化を追跡する上で便利である。

各溶媒(MeOH、CH(OMe)₃、TFE)の吸収強度の強い IR ピークの文献値は以下の通りである。

CH₃OH: 3347, 3336, 1460, 1030, 662 cm⁻¹

CH(OMe)₃: 2998, 1453, 1358, 1225, 1197, 1099, 985 cm⁻¹

CF₃CH₂OH: 3374, 1280, 1166, 1088, 947, 830, 664 cm⁻¹

反応溶媒をバックグラウンドとし、原料としている各塩 TlOAc、CF₃COONa の IR スペクトルを測定したところ、1050cm⁻¹ 付近に特徴的な吸収ピークが観測された。一方、市販の TTFA を同条件にて IR 測定したところ、1050cm⁻¹ 以外に 1194cm⁻¹ および 1751cm⁻¹ に特徴的なピークが観測された。これらを指標に、IR 分析を行うこととした。

通電前の反応溶液をバックグラウンドとし、各通電量において IR 分析を行ったところ、予想通り TTFA と完全に一致する 1194cm⁻¹ および 1751cm⁻¹ に吸収ピークが観測された。1050cm⁻¹ 付近のピークが増加イオンピークとして観測されないのは原料として入っている TlOAc および CF₃COONa の吸収ピークに重なっているため増減が観測されないと考えられる。

このことから、本電解反応により発生するタリウム(III)塩は、支持電解質の陰イオンを取り込んだ TTFA であることを明らかとした。

3-6. 適応範囲の精査

電解反応で得られた TTFA が、どの様な反応基質に対して適応可能か精査することを目的に、各種エキソオレフィン化合物およびエンドオレフィン化合物に対して検討を行った。主に、置換基(電子吸引性・供与性)の効果、ならびに環員数に変化に対して検討を行った(Table 10)。

化合物 73a を用いたデータを中心に検討を行った。はじめに環員数による収率の変化についても検討を行った(entries 2-3)。5員環化合物では良好な収率で環拡大反応が進行した。7員環化合物では、同様の反応条件にて検討を行ったにもかかわらずアセタール体・ケトン体が5:2程度の比率で生成することが判明した。これは、転移後のオキシニウム中間体に対して MeOH の付加が立体的要因により遅くなりケトン体が副生したものと考えられる。一方、エキソオレフィンに共役する位置に電子供与性・吸引性置換基を導入した場合について検討を行った。(entries 4-7) その結果、電子供与性である OMe 基および OTBS 基を有する基質では収率の低下がみられ、それぞれ 81%、68%で環拡大アセタール

体が得られた。OTf 基を有する基質では定量的に反応が進行したことから、電子吸引性置換基が共役する位置に入っても収率に影響を与えないことが明らかとなった(entry 5)。この際、電子供与性・吸引性基共に反応速度の急速な加速・減速は確認されなかった。続いて、共役しない位置にある酸素原子の効果調べた(entry 6)。その結果、良好な収率で環拡大アセタール体 103 が得られた。このことから、液性の変化などによる TBS 基の脱離は本反応系では確認されず、entry 4 で観測された収率の低下は、電子的要因による副反応が進行しているためであると考えられた。

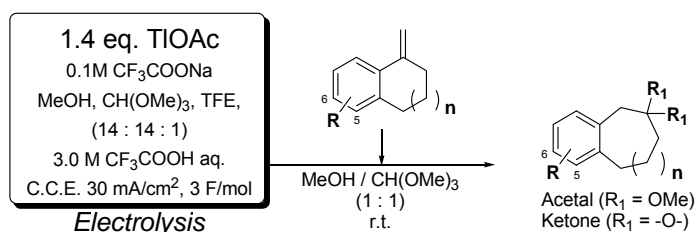


Table 10 Ring expansion reaction of *exo*-olefin compounds using electro-generated Tl³⁺

entry	entry
<p>1</p> <p>73a → 74a (quant.)</p>	<p>5</p> <p>100 → 101 (quant.)</p>
<p>2</p> <p>75 → 76 (85%)</p>	<p>6</p> <p>102 → 103 (93%)</p>
<p>3</p> <p>81 → 82 (R = -O-, 20%) 108 (R = OMe, 54%)</p>	<p>6</p> <p>104 → 105 (52%)</p>
<p>4</p> <p>73b (R = OMe), 98 (R = OTBS) → 74b (R = OMe, 81%), 99 (R = OTBS, 68%)</p>	<p>7</p> <p>106 → 107 (35%)</p>

化合物 104 を用いた場合、C1,2 位にオレフィンをもつ化合物 105 が得られた (entry 6)。これはオキソニウム中間体になった際、ベンジル位プロトンの酸性度が高いためにオレフィン化したものと考えられる。収率低下の原因として 5 員環であること、オキソニウム中間体から複数の反応パスが存在することなどが想定される。

電子密度の高いピロール環を有するエキソオレフィン化合物 106 を反応に付したところ、反応系は複雑となり目的とする環拡大体 107 は 35%と低収率となった。ピロール環のアミン基・オレフィン部分の酸化が副反応として進行してい

るものと考えられる。

さらに、エンドオレフィン化合物の環縮小反応についても同様に検討を行った。本反応も同様の反応機構で進行するものと考えられている。

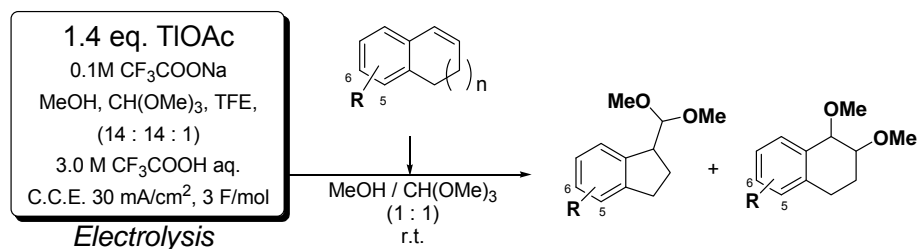


Table 11 Ring contraction reaction of *endo*-olefin compounds using electro-generated Tl³⁺

entry	substrate	yield (%)
1		 84 77% 85 23% (trans : cis = 15 : 8)
2		 110 59% (trans : cis = 25 : 34)
3	 111 R = Bn 113 R = TBS	 112 R = Bn quant, 114 R = TBS quant.
4		no reaction
5		 117 59% 118 40% (trans : cis = 27 : 13)
6		 120 65% 121 33% (trans : cis = 18 : 15)
7		no reaction

88 を基質に、電解で発生した TTFA を作用させたところ目的とする環縮小反応 84 が 77% の収率で進行することが明らかとなった。同時に、ジメトキシ化した化合物 85 が分離可能な trans / cis 異性体としてそれぞれ 15%、8% で得られた。

環員数による影響について検討を行ったところ、5員環化合物 109 では環縮小反応が進行せず、ジメトキシ体 110 のみが得られることが明らかとなった。これは、環縮小反応に際して C-Tl と C-Ar の結合がアンチペリプラナーの関係にならないことが原因であると考えられる。

エンドオレフィンに共役する酸素原子について検討を行った(entry 3-4)。電子供与性を示す OBn 基および OTBS 基は、反応速度・反応収率が大幅に向上し定量的に目的物 112 および 114 が得られる事が明らかとなった。一方、電子吸引力を有する TfO 基では反応が全く進行しない結果となった。

一方、共役しない酸素原子による置換基効果についても検討を行った(entry 5-6)。これら反応は反応時間が大幅に長くなり、24 時間反応を行うことで反応が完結した。さらに環縮小反応の収率も低下し、それぞれ 59%、65%という結果となった。ジメトキシ体の収率是对称的に増加し、OBn 体 118 が 40%(trans : cis = 2 : 1)、OTBS 体 119 が 33%(trans : cis = 18 : 15)それぞれ得られる結果となった。6 位 TfO 体 122 では全く反応が進行しなかった。

これら結果より以下のことが考察される。エンドオレフィンの環縮小反応は、エキソオレフィン化合物とは異なり芳香環置換基による電子密度の変化により大きく影響を受けることが明らかとなった。Endo オレフィンに対して電子供与性のある化合物では、オレフィン部位の電子密度の差が大きくなり、タリウム酸化されやすくなる。同時に、電子密度の差が大きくなる為に Markovnikov 則に従い反応選択性が高くなる。よって収率よく環縮小反応が進行した。逆に電子密度の低下する TfO 基を有する化合物や電子誘起効果により電子密度の低下したオレフィン化合物では、酸化反応が遅くなると同時に電子密度の差が小さいために反応選択性が低下したものと考えられる。

また、5員環化合物の結果から 1,2-転移の際の位置関係により、転移反応が全く起こらないことが明らかとなった。Exo-オレフィン化合物の環拡大反応同様の反応メカニズムを考えると、C-Tl 結合と C-Ar 結合がアンチペリプラナーとならないと転移反応が進行しないことが予想された。

結論

電解反応により活性化した $(CF_3COO)_3Tl(III)$ により、エキソ-エンドオレフィン化合物の環拡大・環縮小反応について精査した。両反応において、電解反応で発生した $(CF_3COO)_3Tl(III)$ は十分な酸化力を示した。

同時に両反応について、環員数および電子吸引性・供与性による反応性の変化について精査した。エキソオレフィン化合物においては、電子供与基は反応収率を若干低下させた。一方電子吸引基は収率への影響は少なかった。環員数による影響は、6員環が最も収率がよく、5員環・7員環ともに反応収率に若干の減少が確認された。エキソオレフィン化合物の環拡大反応は置換基・環員数ともに反応収率への影響は小さく一般性の高い反応であるといえる。

一方、エンドオレフィン化合物の環縮小反応は環員数および置換基効果が強く出た。共役系に存在する電子供与基は反応収率・反応速度ともに向上した。一方、共役系に存在する電子吸引性基（共役系に存在する OTf 基および電子誘起効果により電子吸引性を示すアリールエーテル基）では反応時間および反応収率に大きな影響を与えた。

Experimental Section

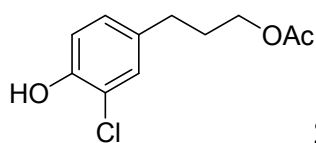
第1章 直接電解法を活用したジアリールエーテル骨格構築法の開発神経成長因子補助活性物質 verbenachalcone の全合成・構造活性相関研究

General

IR spectra were recorded on a JASCO Model A-202 spectrophotometer. ^1H -NMR and ^{13}C -NMR spectra were obtained on JEOL JNM EX-270 and JEOL JNM GX-400 spectrometers in CDCl_3 using tetramethylsilane as an internal standard, unless otherwise stated. High-resolution mass spectra were obtained on a Hitachi M-80 B GC-MS spectrometer operating at an ionization energy of 70 eV. Melting points were measured on a Yanaco MP-S3 and were uncorrected. Silica gel column chromatography was carried out using Kanto Chemical silica 60N (spherical, neutral, 63-210 μm). Preparative and analytical thin-layer chromatography (TLC) were carried out on silica gel plates (Kieselgel 60 F₂₅₄, E. Merck AG, Germany). The reaction was monitored by UV (254 nm) light and/or stained with 5 % phosphomolybdic acid in ethanol as a colorizing agent, followed in the latter case by heating on an electric plate. A flow cell apparatus of HX-201 (Hokuto-Denko) was used.

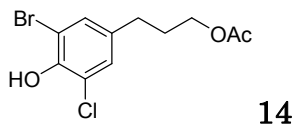
Workup procedure: a mixture was partitioned between EtOAc or CHCl_3 and H_2O . The organic layer was washed with brine, dried (Na_2SO_4), and then evaporated.

第1節 直接電解法を活用したジアリールエーテルユニットの合成

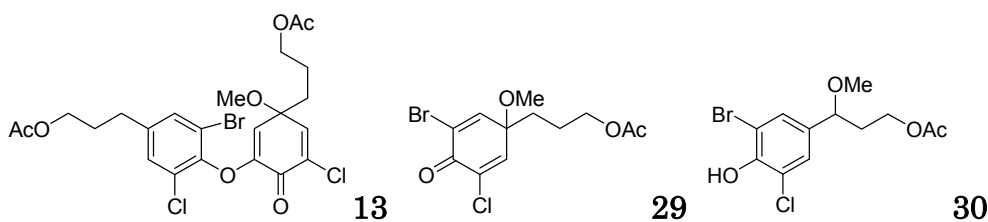


A mixture of **28**³⁵ (21 mg, 0.11 mmol) and SO_2Cl_2 (41 mL, 0.53 mmol) was stirred at 0 °C for 5 h under an Ar atmosphere. After the addition of sat. aq. NaHCO_3 , the mixture was worked up. Purification by preparative TLC (Hex / EtOAc = 3:1) afforded **28-Cl** (15.6 mg, 64%) as a colorless oil: IR (film) 3402, 2956, 1714 cm^{-1} ; ^1H NMR δ 1.90 (dt, 2H, $J = 6.4, 7.7$ Hz), 2.06 (s, 3H), 2.60 (t, 2H, $J = 7.7$ Hz), 4.07 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 5.73 (s, 1H), 6.92 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.96 (dd, 1H, $J = 8.4, 1.5$ Hz), 7.13 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz); ^{13}C NMR δ 21.0, 30.2, 31.1, 63.6, 116.1, 119.6, 128.1, 128.5, 134.2, 149.5, 171.1; HRMS calcd

for $C_{11}H_{13}^{35}ClO_3$ (M^+) 228.0552, found m/z 228.0592.



A mixture of the **28-Cl** (62 mg, 0.27 mmol) and $\text{Pyr}\cdot\text{HBr}_3$ (148 mg, 0.46 mmol) in CHCl_3 (3 mL) - pyridine (2 mL) was stirred at 0 °C for 3 h. The mixture was worked up, and the residue was purified by silica gel column chromatography (Hex / EtOAc = 3:1) to give **14** (88.1 mg, 100%) as colorless needles: mp 79.5 - 80 °C (Et_2O); IR (KBr) 3367, 1714 cm^{-1} ; ^1H NMR δ 1.91 (dt, 2H, $J = 6.4, 7.7$ Hz), 2.06 (s, 3H), 2.59 (t, 2H, $J = 7.7$ Hz), 4.07 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 5.76 (br, 1H), 7.12 (d, 1H, $J = 1.7$ Hz), 7.24 (d, 1H, $J = 1.7$ Hz); ^{13}C NMR δ 21.0, 30.0, 30.9, 63.4, 110.0, 120.4, 128.6, 130.9, 135.0, 146.7, 170.9; HRMS calcd for $C_{11}H_{12}^{79}\text{Br}^{35}\text{ClO}_3$ (M^+) 305.9658, found m/z 305.9616.



Anodic oxidation of **14**

A mixture of **14** (31 mg, 0.1 mmol) and LiClO_4 (0.1 M) in MeOH (200 mL) was electrolyzed (CCE at 10 mA, in an undivided cell using a glassy carbon beaker or a platinum net as anodes, a platinum wire as a cathode, 3 F/mol), under an Ar atmosphere. After evaporation and work-up, the residue was separated by silica gel column chromatography using (Hex / EtOAc = 3 : 1) to afford **13** (14 mg, 50%), and a 3:1 mixture of 3-(5-bromo-3-chloro-4-hydroxyphenyl)-3-methoxypropyl acetate **29** and 3-(3-bromo-5-chloro-1-methoxy-4-oxocyclohexa-2,5-dienyl)propyl acetate **30** (4 mg, 12%, 3 : 1 = **29** / **30**, determined by ^1H NMR).

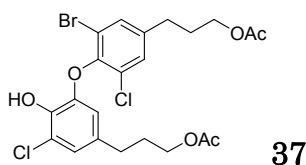
13: IR (film) 2939, 1738, 1693 cm^{-1} ; ^1H NMR δ 1.59 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 2.00 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz), 2.03 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.70 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz), 3.22 (s, 3H), 4.00 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 4.13 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 5.31 (d, 1H, $J = 2.9$ Hz), 6.95 (d, 1H, $J = 2.9$ Hz), 7.28 (d, 1H, 2.0 Hz), 7.40 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz); ^{13}C NMR δ 20.86, 20.89, 23.0, 29.6, 31.3, 36.7, 53.1, 63.3, 63.7, 117.3, 121.0, 128.1,

129.8, 130.1, 132.0, 133.4, 141.7, 144.5, 147.0, 148.4, 170.7, 170.8, 172.7; HRMS calcd for $C_{23}H_{25}^{79}Br^{35}Cl_2O_7$ (M-Cl) 527.0470, found m/z 527.0450. **29**: 1H NMR δ 1.68 (t, 2H, $J=6.4$ Hz), 1.85 (t, 2H, $J=6.4$ Hz), 2.06 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 4.06 (t, 2H, $J=6.4$ Hz), 6.97 (d, 1H, $J=2.8$ Hz), 7.23 (d, 1H, $J=2.8$ Hz). **30**: 1H NMR δ 1.90 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 4.11-4.22 (complex, 3H), 5.91 (s, 1H), 7.25 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 7.36 (d, 1H, $J=2.0$ Hz).

Anodic oxidation under flow cell conditions

A mixture of **14** (2.94 g, 9.6 mmol), pyridine (0.78 mL, 9.6 mmol) and $LiClO_4$ (51.9 g, 0.49 mol) in MeOH (960 mL) was electrolyzed (CCE at 20 mA, flow rate: 0.4 mL/min., 3.0 V, 3.0 F/mol) by using a flow cell apparatus. After the addition of aq. $NaHCO_3$ and $CHCl_3$, the mixture was evaporated to give a residue, which was worked up. A crude was separated by a silica gel column (Hex / EtOAc = 3:1) to afford **13** (1.67 g, 62%) as a colorless oil:

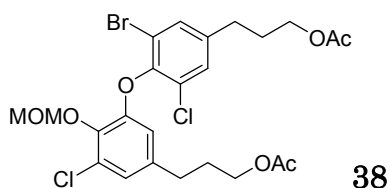
第 2 節 Verbenachalcone・littorachalcone の全合成



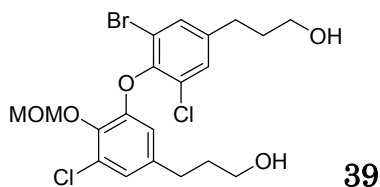
A mixture of **13** (1.91 g, 3.4 mmol) and Zn powder (8.9g) in THF (34 mL) - AcOH (11 mL) was stirred at 0 °C overnight. The mixture was filtered through a Celite pad, and the filtrate was evaporated. Purification by a silica gel column (Hex / EtOAc = 3:1) afforded **37** (1.26 g, 70%) and unreacted **13** (0.145 g, 8%).

37: mp 97-98 °C (colorless needles from Hex / EtOAc): IR (KBr) 3531, 3519, 2960, 1732 cm^{-1} ; 1H NMR δ 1.80 (dt, 2H, $J=6.5, 7.7$ Hz), 2.01 (dt, 2H, $J=6.3, 7.8$ Hz), 2.01 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.48 (t, 2H, $J=7.7$ Hz), 2.70 (t, 2H, $J=7.8$ Hz), 4.00 (t, 2H, $J=6.5$ Hz), 4.12 (t, 2H, $J=6.3$ Hz), 6.04 (s, 1H), 6.12 (d, 1H, $J=1.4$ Hz), 6.88 (d, 1H, $J=1.4$ Hz), 7.28 (d, 1H, $J=1.7$ Hz), 7.41 (d, 1H, $J=1.7$ Hz); ^{13}C NMR δ 21.0 (x2), 29.7, 30.0, 31.3, 31.4, 63.35, 63.42, 112.0, 118.1, 120.4, 123.4, 128.9, 129.7, 132.0, 133.1, 140.0, 141.2, 144.2, 145.7, 170.81, 170.84; HRMS calcd for $C_{22}H_{24}^{79}Br^{35}Cl_2O_6$ (M+H) 533.0132, found m/z

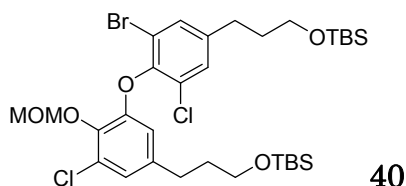
533.0164.



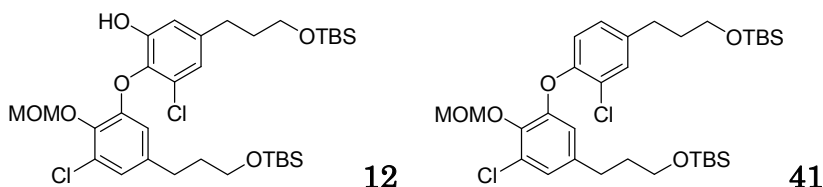
A mixture of **37** (29.2 mg, 0.055 mmol), MOMCl (0.01 mL, 0.11 mmol), and DIPEA (0.04 mL, 0.22 mmol) in CH₂Cl₂ (0.5 mL) was stirred under an Ar atmosphere overnight. The reaction was quenched by the addition of NH₄Cl, and the mixture was worked up. A crude was purified by a silica gel column (Hex / EtOAc = 3:1) to afford a MOM-ether **38** (36.5 mg, 100%) as a colorless oil: IR (film) 2956, 1738 cm⁻¹; ¹H NMR δ 1.80 (dt, 2H, *J* = 6.5, 7.7 Hz), 2.01 (dt, 2H, *J* = 6.4, 7.8 Hz), 2.01 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.49 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz), 2.71 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz), 3.71 (s, 3H), 4.00 (t, 2H, *J* = 6.5 Hz), 4.12 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz), 5.35 (s, 2H), 6.04 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 6.91 (d, 1H, *J* = 1.7 Hz), 7.28 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 7.41 (d, 1H, *J* = 1.7 Hz); ¹³C NMR δ 20.97, 21.00, 29.8, 29.9, 31.3, 31.6, 57.9, 63.3, 63.4, 98.9, 112.1, 118.2, 123.4, 129.0, 129.8, 132.0, 137.8, 139.9, 141.0, 145.3, 149.9, 170.8 (x2); HRMS calcd for C₂₄H₂₇⁷⁹Br³⁵Cl₂O₇ (M) 576.0315, found *m/z* 576.0296.



A mixture of the ether **39** (308 mg, 0.53 mmol) and K₂CO₃ (221 mg, 1.6 mmol) in MeOH (5 mL) was stirred at room temperature overnight; the reaction mixture was filtered, and the filtrate was evaporated. The residue was worked up. Purification by silica gel column chromatography (Hex / EtOAc = 1:1) afforded diol **40** (270 mg, 100%) as a colorless oil: IR (film) 3375, 2939 cm⁻¹; ¹H NMR δ 1.67 (dt, 2H, *J* = 6.2, 7.1 Hz), 1.84 (dt, 2H, *J* = 6.2, 7.1 Hz), 2.30 (br, 2H), 2.44 (t, 2H, *J* = 7.1 Hz), 2.66 (t, 2H, *J* = 7.1 Hz), 3.51 (t, 2H, *J* = 6.2 Hz), 3.61 (t, 2H, *J* = 6.2 Hz), 3.67 (s, 3H), 5.30 (s, 2H), 6.03 (br, 1H), 6.87 (br, 1H), 7.25 (br, 1H), 7.36 (br, 1H); ¹³C NMR δ 31.0, 31.4, 33.5, 33.7, 57.8, 61.3, 61.5, 98.8, 112.0, 118.0, 123.3, 128.7, 129.8, 132.0, 138.5, 139.5, 141.8, 144.9, 149.8; HRMS calcd for C₂₀H₂₃⁷⁹Br³⁵Cl₂O₅(M) 492.0104, found *m/z* 492.0082.



A mixture of the diol **39** (236 mg, 0.48 mmol), imidazole (487 mg, 7.2 mmol), and TBSCl (360 mg, 1.2 mmol) in DMF (5 mL, 0.1 M) was stirred for 6 h under an Ar atmosphere. After the addition of H₂O, the mixture was worked up. The residue was purified by silica gel column chromatography (Hex / EtOAc = 20:1) to afford siloxy ether **40** (375 mg, 100%) as a colorless oil: IR (film) 2929, 2858 cm⁻¹; ¹H NMR δ 0.00 (s, 6H), 0.07 (s, 6H), 0.85 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 1.67 (dt, 2H, *J* = 6.1, 7.8 Hz), 1.84 (dt, 2H, *J* = 6.1, 7.8 Hz), 2.47 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz), 2.69 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz), 3.53 (t, 2H, *J* = 6.1 Hz), 3.64 (t, 2H, *J* = 6.1 Hz), 3.71 (s, 3H), 5.35 (s, 2H), 6.05 (d, 1H, *J* = 1.7 Hz), 6.90 (d, 1H, *J* = 1.3 Hz), 7.26 (d, 1H, *J* = 1.3 Hz), 7.39 (d, 1H, *J* = 1.7 Hz); ¹³C NMR δ -5.19 (x2), 18.38, 18.40, 25.8, 26.0, 31.2, 31.5, 33.8, 34.1, 57.9, 61.7, 61.8, 98.9, 112.2, 118.1, 123.5, 128.71, 128.74, 129.9, 132.2, 138.8, 139.6, 142.0, 145.0, 149.9; HRMS calcd for C₃₂H₅₁⁷⁹Br³⁵Cl₂O₅Si₂ (M-Br) 641.2649, found *m/z* 641.2692.

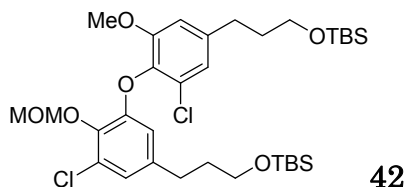


To a solution of the siloxy ether **40** (390 mg 0.54 mmol) in dry THF (2 mL) was added *n*-BuLi (0.41 mL, 1.58 M solution in hexane, 0.65 mmol) under an Ar atmosphere at -78 °C. After 3 min, B(OMe)₃ (0.6 mL, 5.4 mmol) was added to the mixture. After being stirred for 2h, the reaction mixture was treated with 3 M NaOH (1.0 mL, 13 mmol) and 30% H₂O₂ (1.0 ml, 35 mmol) at 0 °C, and further stirred overnight. The reaction was quenched with NH₄Cl aq., and worked up. Purification by a silica gel column (Hex / EtOAc= 8:1) afforded **12** (226 mg, 64%) as a colorless oil, along with **41** (89 mg, 14%) as a colorless oil.

12: IR (film) 3336, 2929, 2858 cm⁻¹; ¹H NMR δ 0.05 (s, 6H), 0.06 (s, 6H), 0.86 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 1.68 (dt, 2H, *J* = 6.1, 7.7 Hz), 1.84 (dt, 2H, *J* = 6.1, 7.7 Hz), 2.49 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz), 2.63 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz), 3.54 (t, 2H, *J* = 6.1 Hz), 3.64 (t, 2H, *J* = 6.1 Hz), 3.64 (s, 3H), 5.26 (s, 2H), 6.28 (d, 1H, *J* = 1.7 Hz), 6.77 (d, 1H,

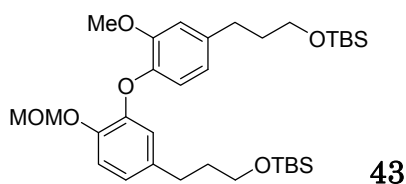
$J = 2$ Hz), 6.84 (d, 1H, $J = 1.7$ Hz), 6.93 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 7.39 (s, 1H); ^{13}C NMR δ -5.21, -5.17, 18.36, 18.40, 26.00, 26.03, 31.5, 31.7, 33.9, 34.0, 57.5, 61.8, 62.0, 98.8, 113.3, 116.2, 121.1, 123.9, 128.0, 135.8, 139.6, 141.5, 149.7, 150.4; HRMS calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{52}^{35}\text{Cl}_2\text{O}_6\text{Si}_2$: (M+H), 659.2755, found m/z 659.2772.

41: IR (film) 2929, 2858 cm^{-1} ; ^1H NMR δ 0.00 (s, 6H), 0.04 (s, 6H), 0.86 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.71 (dt, 2H, $J = 6.6, 7.7$ Hz), 1.80 (dt, 2H, $J = 6.6, 7.7$ Hz), 2.52 (t, 2H, $J = 7.7$ Hz), 2.64 (t, 2H, $J = 7.7$ Hz), 3.55 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 3.59 (s, 3H), 3.61 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 5.19 (s, 2H), 6.5 (br, 1H), 6.77 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 6.98 (br, 1H), 7.00 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.24 (br, 1H); ^{13}C NMR δ -5.21, -5.18, 18.4 ($\times 2$), 26.00, 26.02, 31.2, 31.4, 34.0, 34.2, 57.7, 61.8, 61.9, 99.0, 117.6, 119.2, 124.3, 125.0, 128.0, 128.6, 130.4, 138.9, 139.3, 141.8, 149.8, 149.9; HRMS calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{52}^{35}\text{Cl}_2\text{O}_5\text{Si}_2$: (M-Cl), 607.3039, found m/z 607.3083.

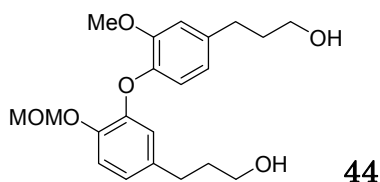


To a solution of **12** (10.4 mg, 0.016 mmol) in DMF (500 μL , 30 mM) were added K_2CO_3 (21.8 mg, 0.16 mmol) and MeI (10 μL , 0.16 mmol) under Ar atmosphere at 0 $^\circ\text{C}$. After being stirred overnight, reaction mixture was quenched with H_2O and extracted with EtOAc (20 mL \times 3). The organic layer was washed with brine, dried (NaSO_4), and evaporated. The residue was separated by column chromatography on silica gel using Hex / EtOAc (40 : 1) to afford **42** (10.7 mg, quant.) as a colorless oil.

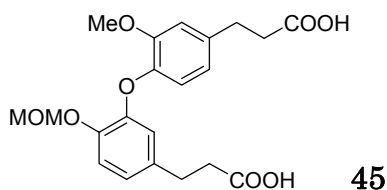
IR (film) 2928, 2857 cm^{-1} ; ^1H NMR δ 0.00 (s, 6H), 0.07 (s, 6H), 0.86 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 1.66 (dt, 2H, $J = 6.2, 7.6$ Hz), 1.86 (dt, 2H, $J = 6.2, 7.6$ Hz), 2.45 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 2.68 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 3.53 (t, 2H, $J = 6.2$ Hz), 3.66 (t, 2H, $J = 6.2$ Hz), 3.72 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 5.35 (s, 2H), 6.11 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz), 6.72 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz), 6.85 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz), 6.90 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz); ^{13}C NMR δ -5.28, -5.24, 18.3 ($\times 2$), 25.9, 26.0, 31.4, 31.9, 34.0, 34.0, 56.0, 57.7, 61.7, 61.8, 98.8, 111.5, 112.2, 121.6, 122.8, 128.2, 128.2, 136.8, 138.5, 139.6, 140.7, 150.8, and 152.8; HRMS calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{51}^{35}\text{Cl}_2\text{O}_5\text{Si}_2$: (M-OMe), 641.2598, found m/z 641.2623.



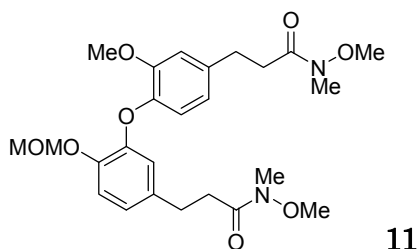
A mixture of **42** (232 mg, 0.34 mmol), Pd-C (100 mg), and HCO₂NH₄ (200 mg, 3.4 mmol) in EtOH (50 mL, 7 mM) was stirred at 60 °C for 5 h under an Ar atmosphere. The reaction mixture was filtered and the filtrate was evaporated. The residue was worked up, and purified by silica gel column chromatography (Hex / EtOAc = 10:1) to afford **43** (174 mg, 84%) as a colorless oil: IR (film) 2929, 2856 cm⁻¹; ¹H NMR δ 0.00 (s, 6H), 0.04 (s, 6H), 0.86 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.71 (dt, 2H, *J* = 6.3, 7.7 Hz), 1.82, (dt, 2H, *J* = 6.3, 7.7 Hz), 2.52 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz), 2.64, (t, 2H, *J* = 7.7 Hz), 3.44 (s, 3H), 3.56 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz), 3.63 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz), 3.82 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 6.63 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 6.66 (dd, 1H, *J* = 1.7, 8.6 Hz), 6.72 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz), 6.79 (d, 1H, *J* = 1.7 Hz), 6.81 (dd, 1H, *J* = 2.0, 7.9 Hz), 7.08 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz); ¹³C NMR δ -5.15, -5.14, 18.4 (×2), 26.0, 31.4, 31.9, 34.5, 34.5, 55.9, 56.1, 62.3, 95.7, 112.8, 117.6, 118.7, 118.9, 120.4, 123.8, 136.9, 137.9, 143.8, 145.6, 147.0, 150.1; HRMS calcd for C₃₂H₅₀O₄Si₂: (M-OMe), 537.3447, found *m/z* 573.3438.



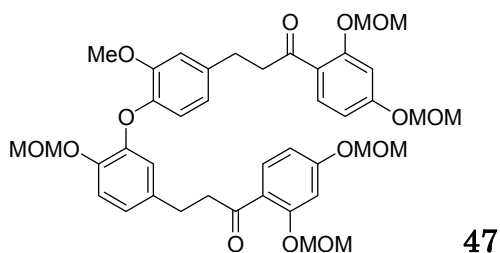
A mixture of **43** (65.6 mg, 0.110 mmol) and TBAF (1 M in THF, 0.325 ml, 0.330 mmol) in THF (1 mL) was stirred at 0 °C for 3 h under an Ar atmosphere. After evaporation and work-up, a crude product was purified by a silica gel column (CHCl₃ / MeOH = 15:1) to afford a diol **44** (48.4 mg, quant.) as a colorless oil: IR (film) 3367, 2937 cm⁻¹; ¹H NMR δ 1.59 (brs, 2H), 1.76 (dt, 2H, *J* = 6.4, 7.7 Hz), 1.90 (dt, 2H, *J* = 6.4, 7.7 Hz), 2.56 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz), 2.69 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz), 3.46 (s, 3H), 3.60 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz), 3.68 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz), 3.83 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 6.64 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 6.86 (dd, 1H, *J* = 1.7, 8.1 Hz), 6.75 (d, 1H, *J* = 1.7 Hz), 6.81 (d, 1H, *J* = 1.7 Hz), 6.83 (dd, 1H, *J* = 2.0, 8.2 Hz), 7.11 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz); ¹³C NMR δ 31.4, 31.9, 34.2, 34.3, 56.0, 56.2, 62.1, 62.2, 95.6, 112.8, 117.7, 118.7, 118.9, 120.4, 123.2, 136.4, 137.6, 143.8, 145.7, 147.0, 150.2; HRMS calcd for C₂₀H₂₅O₅: (M), 345.1751, found *m/z* 346.1726.



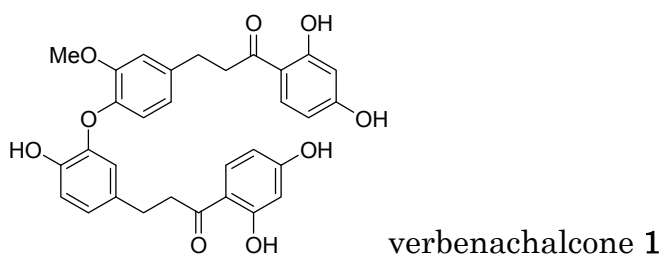
A mixture of **44** (70.6 mg, 0.19 mmol) and PDC (708 mg, 1.9 mmol) in DMF (2 mL, 0.1 M) was stirred at room temperature overnight. After the addition of H₂O, the mixture was worked up. Purification by a silica gel column (CHCl₃/ MeOH = 15:1) to afford **45** (39.4 mg, 52%) as a colorless oil: IR (film) 3300-3000 (br), 2933, 1709 cm⁻¹; ¹H NMR δ 2.55 (t, 2H, *J*=6.9 Hz), 2.71 (2H, *J*=7.3 Hz), 2.81 (t, 2H, *J*=6.9 Hz), 2.95 (t, 2H, *J*=7.3 Hz), 3.48 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 5.21 (s, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.72 (d, 1H, *J*= 8.4 Hz), 6.80-6.82 (complex, 3H), 7.11 (d, 1H, *J*= 8.2 Hz), 10.0 (br, 2H); ¹³C NMR δ 29.9, 30.6, 35.7, 35.7, 55.9, 56.2, 95.6, 113.0, 117.6, 117.6, 120.0, 120.6, 122.9, 134.9, 136.1, 140.3, 143.7, 145.7, 150.5, 178.9, 178.9;



Compound **45** (16.4 mg, 0.041 mmol) was treated at room temperature with Et₃N (0.25 mL), HOBT (60 mg, 0.45 mmol), WSCI (86 mg, 0.22 mmol), and (MeO)MeNH•HCl (43.6 mg, 0.22 mmol) in CH₂Cl₂ (0.8 mL, 50 mM). After being stirred overnight, the reaction mixture was treated with 0.5M HCl, and then the mixture was worked up. The residue was purified by a silica gel column (EtOAc) to give **11** (19.0 mg, 96%) as a colorless oil: IR (film) 2937, 1662 cm⁻¹; ¹H NMR δ 2.64 (t, 2H, *J*= 7.6 Hz), 2.75 (t, 2H, *J*= 7.6 Hz), 2.82 (t, 2H, *J*= 7.8 Hz), 2.94 (t, 2H, *J*= 7.8 Hz), 3.15 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 6.68 (d, 1H, *J*= 2.0 Hz), 6.72 (dd, 1H, *J*= 2.5, 7.8 Hz), 6.75 (d, 1H, *J*= 7.8 Hz), 6.86 (d, 1H, *J*= 1.5 Hz), 6.88 (dd, 1H, *J*= 2.0, 8.3 Hz), 7.12 (d, 1H, *J*= 8.3 Hz); ¹³C NMR δ 30.0, 30.5, 32.2, 33.8, 56.0, 56.1, 61.2, 61.2, 95.6, 112.9, 117.8, 118.8, 118.9, 120.4, 123.3, 135.9, 137.2, 144.0, 145.9, 147.0, 150.2, 173.4;

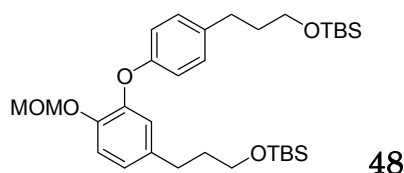


To a stirring solution of **46** (168 mg, 0.61 mmol) in dry THF (1.5 mL, 0.4 M) was added *n*-BuLi (1.58 M solution in hexane, 0.35 mL, 0.55 mmol) under an Ar atmosphere at -78 °C. A solution of **11** (19.0 mg, 0.0388 mmol) in dry THF was added (1 mL, 7 mM), and the mixture was stirred for further 30 min. After the addition of aq. NH₄Cl, the mixture was worked up, and purified by a silica gel column (Hex / EtOAc = 5:1) to afford **47** (19.2 mg, 64%) as a colorless oil: IR (film) 2933, 1666 cm⁻¹; ¹H NMR δ 2.88 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz), 2.99 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz), 3.14 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz), 3.30 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz), 3.43 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.48 (s, 9H), 3.83 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 6.69-6.74 (complex, 4H), 6.81 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 6.82 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 6.86 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 6.88 (dd, 1H, *J* = 2.0, 8.4 Hz), 7.11 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.70 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 7.75 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz); ¹³C NMR δ 30.0, 30.3, 45.3, 55.9, 56.2, 56.3, 56.5, 56.6, 94.1, 94.3, 94.5, 95.6, 102.7, 102.8, 108.8, 108.9, 112.9, 117.7, 118.8, 120.3, 122.3, 122.4, 123.3, 132.1, 132.2, 136.4, 137.6, 143.9, 145.8, 147.0, 150.1, 157.8, 161.5, 199.4, 199.5;

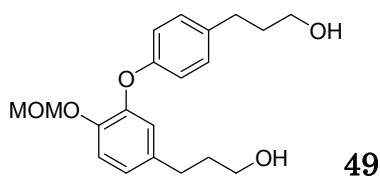


A solution of **47** (8.4 mg, 0.0011 mmol) in MeOH (0.5 mL, 22 mM) in the presence of TsOH·H₂O (18 mg) was stirred at room temperature overnight. After evaporation, the mixture was worked up, and purified by preparative TLC (Hex / EtOAc = 3:2) to afford verbenachalcone **1** (6.8 mg, quant.) as a yellow oil: IR (film) 3353, 2925, 1712, 1633 cm⁻¹; ¹H NMR δ 2.89 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz), 3.06 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz), 3.12 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz), 3.22 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz), 3.80 (s, 3H), 5.97 (s, 2H), 6.33 (complex, 4H), 6.58 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 6.75 (dd,

1H, $J = 2.0, 8.3$ Hz), 6.81 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 6.84 (dd, 1H, $J = 2.0, 8.3$ Hz), 6.90 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.55 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.59 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 12.61 (s, 1H), 12.76 (s, 1H); ^{13}C NMR δ 29.9, 30.3, 39.4, 39.6, 55.8, 103.3, 103.3, 108.0, 108.0, 112.8, 113.0, 113.1, 115.8, 117.8, 120.4, 120.6, 123.7, 132.0, 132.7, 137.9, 143.4, 144.6, 145.4, 150.4, 163.9, 163.9, 165.1, 165.1, 203.1, 203.4.;

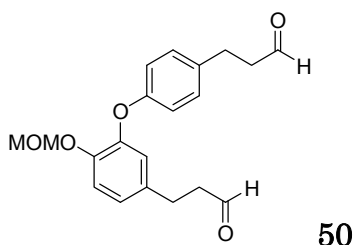


A mixture of **41** (267 mg, 0.42 mmol), Pd-C (100 mg), and HCO_2NH_4 (78.4 mg, 1.3 mmol) in EtOH (5 mL) was stirred at 60 °C for 5 h under an Ar atmosphere. The reaction mixture was filtered and the filtrate was evaporated. The residue was worked up, and purified by silica gel column chromatography (Hex / EtOAc = 10 : 1) to afford **48** (220 mg, 92%) as a colorless oil: IR (film) 2929, 2857 cm^{-1} ; ^1H NMR δ 0.00 (s, 6H), 0.06 (s, 6H), 0.86 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 1.71-1.84 (complex, 4H), 2.52-2.64 (complex, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.55-3.62 (complex, 4H), 5.11 (s, 2H), 6.78 (d, 1H, $J = 1.7$ Hz), 6.83 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 6.87 (dd, 1H, $J = 1.7, 8.2$ Hz), 7.07 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.09 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz); ^{13}C NMR δ -5.21, -5.18, 18.4 ($\times 2$), 26.0 ($\times 2$), 31.27, 31.30, 34.4, 34.6, 56.1, 62.1, 62.2, 95.5, 117.0, 117.7, 121.0, 124.2, 129.2, 136.0, 137.0, 146.1, 146.5, 155.8; HRMS calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{54}\text{O}_5\text{Si}_2$: (M-C₄H₉), 517.2803, found m/z 517.2843

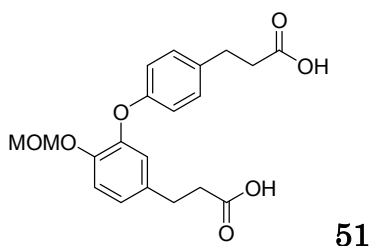


A mixture of **48** (219 mg, 0.63 mmol) and TBAF (1 M in THF, 1.9 ml, 1.9 mmol) in THF (5 mL) was stirred at 0 °C for 3 h under an Ar atmosphere. After evaporation and work-up, a crude product was purified by a silica gel column ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 15 : 1$) to afford a diol **49** (113 mg, 86%) as a colorless oil: IR (film) 3348, 2935 cm^{-1} ; ^1H NMR δ 1.53 (br, 2H), 1.76-1.92 (complex, 4H), 2.60 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz), 2.67 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz), 3.42 (s, 3H), 3.63 (t, 2H, $J = 6.5$ Hz), 3.66 (t, 2H, $J = 6.5$ Hz), 5.13 (s, 2H), 6.80 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 6.86 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 6.90 (dd, 1H, $J = 1.8, 8.4$ Hz), 7.11 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.13

(d, 1H, $J = 8.6$ Hz); ^{13}C NMR δ 31.3 (x2), 34.2, 34.3, 56.2, 62.1, 62.2, 95.5, 117.2, 117.8, 120.9, 124.2, 129.3, 135.8, 136.7, 146.1, 146.6, 155.9; HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_5$: (M), 346.1777, found m/z 346.1737

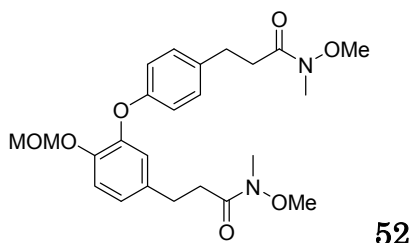


A mixture of the diol **49** (22.1 mg, 0.064 mmol), Et_3N (0.29 mL), and $\text{SO}_3\text{-Pyr}$ (162 mg, 1 mmol) in a 1 : 1 mixture of DMSO and CH_2Cl_2 (1 mL) was stirred at room temperature for 2 h. After the addition of H_2O , the mixture was worked up. The residue was separated by a silica gel column (Hex / EtOAc = 3 : 1) to afford **50** (18.4 mg, 84%) as a colorless oil: IR (film) 2924, 1721 cm^{-1} ; ^1H NMR: δ 2.69-2.79 (complex, 4H), 2.83-2.95 (complex, 4H), 3.41 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 6.80 (br, 1H), 6.86 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 6.91 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.11 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.14 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 9.78 (s, 1H), 9.81 (s, 1H); ^{13}C NMR δ 27.4 (x2), 45.2, 45.4, 56.2, 95.4, 117.3, 117.8, 120.9, 124.3, 129.2, 134.3, 135.1, 146.0, 147.0, 156.1, 201.1, 201.4; HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_5$: (M), 342.1465, found m/z 342.1422.

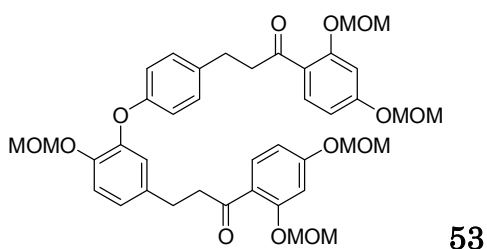


A mixture of **50** (54.1 mg, 0.16 mmol) and PDC (476 mg, 1.3 mmol) in DMF (2 mL, 0.1 M) was stirred at room temperature overnight. After the addition of H_2O , the mixture was worked up. Purification by a silica gel column ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 15 : 1$) to afford **51** (48.2 mg, 82%) as a colorless oil: IR (film) 3300-3000 (br), 2925, 2854, 1711 cm^{-1} ; ^1H NMR δ 2.60-2.65 (complex, 4H), 2.82-3.00 (complex, 4H), 3.41 (s, 3H), 5.14 (s, 2H), 6.79 (br, 1H), 6.86 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 6.90 (br, 1H), 7.12 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 10.1 (br, 2H); ^{13}C NMR δ 29.8, 30.0, 35.7, 35.9, 56.2, 95.4, 117.5, 117.7, 120.7, 124.1, 129.3, 134.2, 135.0,

146.3, 146.9, 156.1, 178.7, 178.8; HRMS calcd for $C_{20}H_{22}O_7$: (M), 374.1363, found m/z 374.1342.

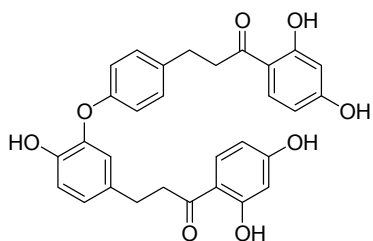


Compound **51** (48.2 mg, 0.13 mmol) was treated at room temperature with Et_3N (0.22 mL), HOBt (214 mg, 1.3 mmol), WSCI (121 mg, 0.52 mmol), and (MeO)MeNH \cdot HCl (61.7 mg, 0.52 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL). After the addition of 0.5 M HCl, the mixture was worked up. The residue was purified by a silica gel column (EtOAc) to give **52** (35.7 mg, 60%) as a colorless oil: IR (film) 2937, 2825, 1662 cm^{-1} ; 1H NMR δ 2.67 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 2.72 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 2.86 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz), 2.92 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz), 3.16 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 6.83 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 6.87 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 6.95 (dd, 1H, $J = 2.0, 8.3$ Hz), 7.14 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.15 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz); ^{13}C NMR δ 29.7, 29.9, 32.2 (x2), 33.7, 33.8, 56.1 (x2), 61.2, 95.5, 117.2, 117.8, 120.9, 124.3, 129.3, 135.3, 136.1, 146.0, 146.8, 156.0, 173.5 (x2); HRMS, calcd for $C_{24}H_{32}N_2O_7$: (M), 460.2207, found m/z 460.2160.



To a stirring solution of **46** (138 mg, 0.5 mmol) in dry THF (2 mL) was added *n*-BuLi (1.58 M solution in hexane, 0.3 mL, 0.48 mmol) under an Ar atmosphere at -78 $^{\circ}C$. A solution of **52** (21.7 mg, 0.047 mmol) in dry THF was added (1 mL), and the mixture was stirred for further 30 min. After the addition of aq. NH_4Cl , the mixture was worked up, and purified by a silica gel column (Hex / EtOAc = 5 : 1) to afford **53** (22.2 mg, 64%) as a colorless oil: IR (film) 2929, 1666 cm^{-1} ; 1H NMR δ 2.92 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz), 2.99

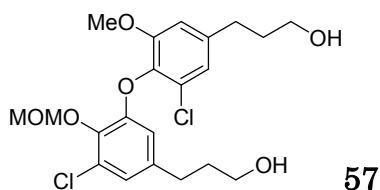
(t, 2H, $J = 7.4$ Hz), 3.22 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz), 3.27 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz), 3.42 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 5.20 (complex, 4H), 5.24 (s, 2H), 6.70 (dd, 1H, $J = 2.0, 8.8$ Hz), 6.73 (dd, 1H, $J = 2.0, 8.8$ Hz), 6.80 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 6.82 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 6.84 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 6.86 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 6.95 (dd, 1H, $J = 2.0, 7.6$ Hz), 7.13 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.15 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.70 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.74 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz); ^{13}C NMR δ 29.76, 29.85, 45.1, 45.3, 56.0, 56.2, 56.3, 56.47, 56.52, 94.1, 94.4, 94.46, 94.50, 95.53, 102.7, 102.8, 108.9, 117.2, 117.8, 120.9, 122.4, 122.5, 124.3, 129.3, 132.12, 132.14, 135.8, 136.6, 146.1, 146.7, 155.9, 157.8, 157.9, 161.47, 161.49, 199.3, 199.5; HRMS calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{O}_{13}$: (M), 734.2938. found m/z 734.2931.



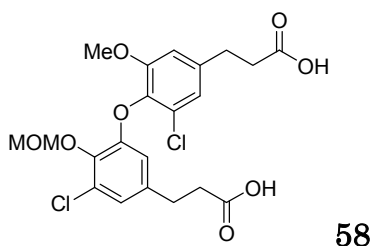
Littorachalcone 2

A solution of **53** (11.1 mg, 0.0015 mmol) in MeOH (1 mL) in the presence of TsOH (20 mg) was stirred at room temperature overnight. After evaporation, the mixture was worked up, and purified by preparative TLC (Hex / EtOAc = 3 : 2) to afford littorachalcone **2** (6.8 mg, 88%) as a colorless oil: IR (film) 3348, 2925, 1707 cm^{-1} ; ^1H NMR δ 2.82 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 2.85 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 3.13 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 3.18 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 6.20 (s, 2H), 6.28 (dd, 1H, $J = 2.0, 8.8$ Hz), 6.30 (dd, 1H, $J = 2.0, 8.8$ Hz), 6.65 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 6.67 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 6.76 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 6.79 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 6.86 (dd, 1H, $J = 2.0, 7.6$ Hz), 7.11 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.11 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.67 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.72 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz); ^{13}C NMR δ 40.03, 40.05, 60.5 ($\times 2$), 103.4, 108.57, 108.62, 113.7, 113.8, 117.3, 117.7, 121.8, 125.8, 130.2, 133.48, 133.54, 133.8, 135.8, 143.6, 148.0, 157.1, 165.2, 165.3, 166.00, 166.02, 204.6, 204.7; HRMS calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{O}_8$: (M), 514.1625, found m/z 514.1625.

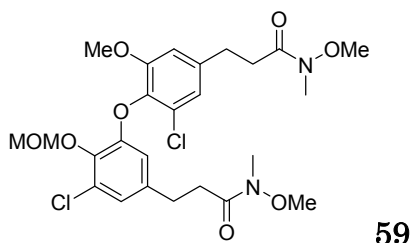
第 3 節 PC12D 細胞分化促進活性に対する構造活性相関研究



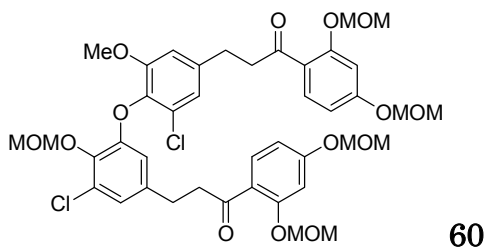
A mixture of **41** (99.2 mg, 0.15 mmol) and TBAF (1 M in THF solution, 0.44 mL, 0.45 mmol) in THF (3 mL) was stirred for 2 h, and then evaporated. The residue was worked up and purified by a silica gel column (EtOAc) to afford a diol **57** (63.6 mg, 97%) as a colorless oil: IR (film) 3365, 2937 cm^{-1} ; ^1H NMR δ 1.71 (dt, 2H, $J = 6.3, 7.4$ Hz), 1.91 (dt, 2H, $J = 6.3, 7.4$ Hz), 2.07 (br, 2H), 2.47 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz), 2.71 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz), 3.56 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 3.70 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 3.70 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 5.35 (s, 2H), 6.13 (br, 1H), 6.74 (br, 1H), 6.86 (br, 1H), 6.91 (br, 1H); ^{13}C NMR δ 31.4, 31.9, 33.77, 33.81, 56.1, 57.8, 61.7 ($\times 2$), 98.8, 111.4, 112.2, 121.6, 122.7, 128.26, 128.31, 136.8, 138.2, 139.7, 140.5, 150.8, 152.9; HRMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}^{35}\text{Cl}_2\text{O}_6$: (M), 444.1104, found m/z 444.1101.



The diol **57** (9 mg, 0.02 mmol) was treated with PDC (76 mg, 0.2 mmol) in DMF (0.5 mL) for 3.5 h. After the addition of H_2O , the mixture was worked up and purified by silica gel column chromatography (EtOAc) to afford **58** (6.8 mg, 71%) as a colorless oil: IR (film) 3300-3000 (br), 2929, 1709 cm^{-1} ; ^1H NMR δ 2.50 (t., 2H, $J = 6.6$ Hz), 2.75 (complex, 4H), 2.97 (t, 2H, $J = 7.1$ Hz), 3.70 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 5.35 (s, 2H), 6.11 (br, 1H), 6.74 (br, 1H), 6.85 (br, 1H), 6.93 (s, 1H); ^{13}C NMR δ 29.7, 30.6, 35.2, 35.3, 56.1, 57.9, 98.9, 111.7, 111.9, 121.7, 123.1, 128.49, 128.51, 136.9, 137.5, 138.4, 140.3, 151.2, 152.8, 178.6, 178.8; HRMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}^{35}\text{Cl}_2\text{O}_8$: (M), 472.0689, found m/z 472.0687.

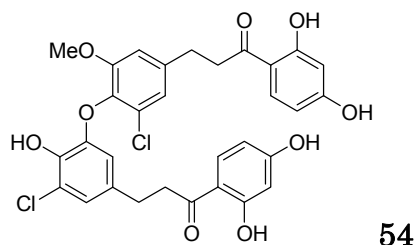


Compound **58** (29.8 mg, 0.063 mmol) was treated with Et₃N (0.4 mL), HOBt (94 mg, 0.69 mmol), WSCI (132 mg, 0.25 mmol), and MeONHMe•HCl (67.6 mg, 0.25 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL), as described in the case of **52** to afford **59** (23 mg, 65%) as a colorless oil: IR (film) 2937, 1731 cm⁻¹; ¹H NMR δ 2.61 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz), 2.73 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz), 2.79 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 2.99 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 3.14 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 5.35 (s, 2H), 6.17 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 6.79 (d, 1H, *J* = 1.2 Hz), 6.89 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 6.94 (d, 1H, *J* = 1.2 Hz); ¹³C NMR δ 30.1, 30.4, 32.2 (x2), 33.3, 33.4, 56.1, 57.8, 61.2, 61.3, 98.8, 111.6, 112.3, 121.5, 122.8, 128.38, 128.44, 137.0, 137.7, 140.0, 140.1, 150.9, 153.0, 173.0 (x2); HRMS calcd for C₂₅H₃₂³⁵Cl₂N₂O₈: (M), 558.1633, found *m/z* 558.1531.

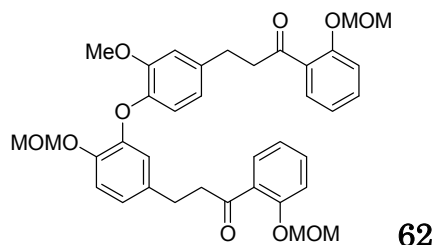


Compound **59** (23.9 mg, 0.043 mmol) was reacted with a lithiated **46** (190 mg, 0.69 mmol) in dry THF (2 mL), essentially the same procedure as in the case of **47** to afford **60** (17.6 mg, 49%) as a colorless oil: IR (film) 2954, 1666 cm⁻¹; ¹H NMR δ 2.79 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz), 3.03 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz), 3.13 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz), 3.33 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz), 3.45 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 5.35 (s, 2H), 6.18 (br, 1H), 6.71 (dd, 1H, *J* = 2.0, 8.8 Hz), 6.74 (dd, 1H, *J* = 2.0, 8.8 Hz), 6.90 (br, 1H), 6.94 (br, 1H), 7.69 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 7.76 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz); ¹³C NMR δ 30.1, 30.2, 44.7, 44.9, 56.0, 56.1, 56.3, 56.5, 56.6, 57.9, 94.1, 94.3, 94.5, 94.6, 98.9, 102.7, 102.8, 108.7, 108.86, 108.94, 111.7, 112.3, 121.5, 122.1, 122.2, 122.8, 128.30, 128.33, 128.4, 129.7, 132.2, 138.2, 139.9, 140.6, 150.9, 153.0, 157.9, 161.6, 161.7, 198.8, 198.9; HRMS calcd for

$C_{41}H_{46}O_{14}^{35}Cl_2Na$: (M + Na), 855.2162, found m/z 855.2187.

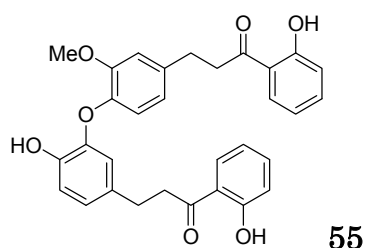


A mixture of **60** (8 mg, 0.01 mmol) and TsOH (30 mg) in MeOH (0.4 mL) was stirred at room temperature overnight to afford **54** (6.2 mg, 100%) as a yellow oil: IR (film) 3355, 2927, 1699 cm^{-1} ; 1H NMR δ 2.69 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 2.77 (br, 2H), 2.93 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 3.06 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 3.29 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 3.62 (s, 3H), 6.19 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 6.20 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 6.21 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 6.28 (dd, 2H, $J = 2.4, 8.8$ Hz), 6.32 (dd, 2H, $J = 2.4, 8.8$ Hz), 6.84 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 6.96 (br, 1H), 6.97 (br, 1H), 7.64 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.75 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 12.57 (s, 1H), 12.62 (s, 1H); ^{13}C NMR δ 29.4, 29.6, 38.9, 39.2, 56.1, 103.27, 103.33, 108.05, 108.10, 111.5, 112.8, 113.0, 114.7, 120.0, 121.5, 123.0, 128.2, 131.89, 131.93, 132.6, 139.8, 140.5, 145.4, 152.9, 164.00, 164.05, 165.1, 202.6, 202.9; HRMS, calcd for $C_{31}H_{26}O_9^{35}Cl_2$: (M), 612.0954, found m/z 612.0955.

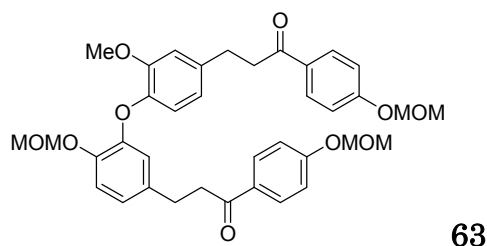


Compound **11** (24.9 mg, 0.051 mmol) was reacted with a lithiated **61a** (117 mg, 0.54 mmol) in dry THF (2 mL), essentially the same procedure as in the case of **47** to afford **62** (21.9 mg, 67%) as a colorless oil: IR (film) 2933, 1674 cm^{-1} ; 1H NMR δ 2.89 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 3.02 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 3.21 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 3.33 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 3.43 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 6.70 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 6.72 (br, 1H), 6.73 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 6.85 (br, 1H), 6.88 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.03-7.07 (complex, 2H), 7.11 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.16 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.18 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.39-7.44 (complex, 2H), 7.59 (d, 1H, $J = 6.3$ Hz), 7.63 (d, 1H, $J = 6.3$ Hz); ^{13}C NMR δ 29.8, 30.2, 45.3, 45.4, 55.9, 56.2, 56.38, 56.44, 94.3, 94.5, 95.6,

112.9, 114.7, 114.8, 117.7, 118.81, 118.84, 120.3, 121.70, 121.75, 123.3, 129.0, 129.1, 129.9, 130.0, 133.1, 133.2, 136.1, 137.4, 143.9, 145.8, 147.0, 150.2, 155.8, 201.6, 201.7; HRMS calcd for C₃₇H₄₁O₁₀: M + H, 645.2700, found *m/z* 645.2700.

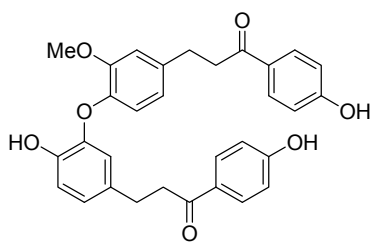


Protecting groups of **62** (10.6 mg, 0.016 mmol) were removed with TsOH (20 mg) in MeOH (1 mL) as in the case of **1** to afford **55** (7.9 mg, 94%) as a yellow oil: IR (film) 3423, 2927, 1639 cm⁻¹; ¹H NMR δ 2.92 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 3.06 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 3.23 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 3.35 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 3.85 (s, 3H), 6.06 (s, 1H), 6.73 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 6.79 (dd, 1H, *J* = 1.5, 6.4 Hz), 6.84-7.00 (complex, 8H), 7.44-7.49 (complex, 2H), 7.70 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz), 7.76 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz), 12.28 (s, 1H), 12.29 (s, 1H); ¹³C NMR δ 29.5, 29.9, 40.1, 40.2, 56.0, 112.9, 115.9, 118.0, 118.46, 118.53, 118.8, 118.9, 119.2, 120.7, 120.8, 123.9, 129.7, 129.8, 132.6, 136.3, 136.4, 137.9, 143.5, 144.7, 145.5, 150.6, 162.3, 205.0, 205.3; HRMS calcd for C₃₁H₂₈O₇: (M), 512.1832, found *m/z* 512.1829.



Compound **11** (24.9 mg, 0.051 mmol) was reacted with a lithiated **61b** (123 mg, 0.57 mmol) in dry THF (2 mL), essentially the same procedure as in the case of **47** to afford **63** (27.4 mg, 84%) as a colorless oil: IR (film) 2933, 2827, 1678cm⁻¹; ¹H NMR δ 2.91 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz), 3.03 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 3.15 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz), 3.26 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 3.46 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.70 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 6.74 (complex, 2H), 6.86 (br, 1H), 6.90 (dd, 1H, *J* = 2.0, 8.3 Hz), 7.05 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 7.07 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 7.13 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz), 7.89 (d, 1H, *J* = 8.8

Hz), 7.95 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz); ^{13}C NMR δ 29.7, 30.1, 40.16, 40.24, 55.9, 56.2, 56.3 ($\times 2$), 94.0 ($\times 2$), 95.6, 112.8, 115.6, 115.7, 117.7, 118.8, 118.9, 120.3, 123.3, 130.08, 130.11, 130.66, 130.70, 135.9, 137.2, 143.9, 145.9, 147.0, 150.2, 160.88, 160.91, 197.69, 197.74; HRMS calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{41}\text{O}_{10}$: $M + H$, 645.2700, found m/z 645.2690.



Protecting groups of **63** (15.8 mg, 0.025 mmol) were removed with TsOH (23 mg) in MeOH (1 mL) to afford **56** (13.9 mg, 100%) as a yellow oil: IR (film) 3334, 2927, 1660 cm^{-1} ; ^1H NMR δ 2.89 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz), 3.04 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 3.14 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz), 3.24 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 3.80 (s, 3H), 6.27 (br, 1H), 6.65 (br, 1H), 6.76 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 6.83-6.91 (complex, 7H), 7.84 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.86 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 8.34 (br, 1H), 8.43 (br, 1H); ^{13}C NMR δ 29.9, 30.6, 39.7, 40.1, 55.9, 112.9, 115.3, 115.7, 117.6, 120.5, 120.7, 123.6, 129.0, 129.2, 130.5, 133.1, 138.3, 143.3, 144.6, 145.2, 150.4, 161.19, 161.24, 198.3, 198.5; HRMS calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{O}_7$: ($M+H$), 513.1911, found m/z 513.1938.

Bioassay

PC12D cells were trypsinized for dissociation, and seeded on 48-well culture plates (2×10^4 cells/well). After 24 h, the medium was replaced with fresh medium containing 12% FBS and 2% CS. NGF at final concentration of 5 ng/mL, and verbenachalcone or its congeners at 10 and 30 M were added to the medium. After 48 h, the morphology of PC12D cells was observed by microscope. Cells with processes with length of more than twice the diameter of a cell body were scored as neurite-bearing cells.

第2章 有機電解反応を活用したタリウム触媒酸化反応の開発研究

第1節 中性有機溶媒条件におけるタリウムイオンの電気化学的挙動と酸化力の検討

CV 1: CV experiments under aqueous condition using TlOAc, and *n*-Bu₄NOAc. The undivided electrode system consisted of a Pt plate electrode as an anode, and Pt wire as a cathode, Ag/AgCl as a reference electrode respectively. The 0.01 M TlOAc in acetonitrile / H₂O (4 : 1) with 0.5 M *n*-Bu₄NOAc as supporting salts was used, and the potential was swept between 0.0 and +2.5 V at a rate of 200 mV/sec.

General procedure for phenolic oxidation, by the electrogenerated trivalent thallium under aqueous condition.

The 100 mL beaker and divided cell with 4G grass filter were used. The anodic compartment was charged with a solution of TlOAc (75 mg, 0.29 mmol), and *n*-Bu₄NOAc (754 mg, 2.5 mmol) in organic solvent / H₂O (4 : 1, 25 mL). The cathodic compartment was charged with 3 M HNO₃ aq. (0.5 mL). A platinum disk (1 cm²) electrode, a platinum wire electrode, and a Ag/AgCl electrode were used as the working anode, cathode, and reference electrode, respectively. The electrolysis was performed at 20 mA at room temperature and was stopped when the cell current passed 60 C. After anodic oxidation, the solution was added the phenol derivatives **65** or **66** (0.29 mol) solved in acetonitrile or MeOH (3 mL). After being stirred for 5 - 10 h, the reaction was quenched. The solution was evaporated, and then the residue was separated by silica gel column chromatography.

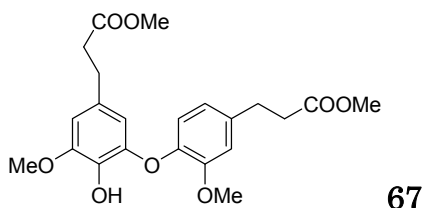
Entry 1

Substrate: **65**

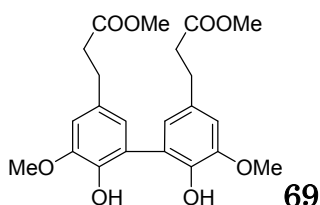
Thallium salt: TlOAc

Solvent: MeOH / H₂O (4 : 1) Supporting salt: *n*-Bu₄NOAc

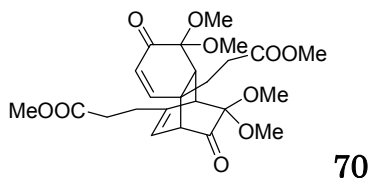
After being stirred for 5 h, the reaction was quenched with Zn powder (500 mg), filtered, and evaporated. The residue was separated by silica gel column chromatography using EtOAc / Hex (4 : 1) to afford **67** (2.2 mg, 2%), **69** (8 mg, 7%), and **70** (31 mg, 54%).



IR (film) 3436, 2952, 1734, 1598, 1511 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.54 (t, 2H, $J=7.8$ Hz), 2.63 (t, 2H, $J=7.7$ Hz), 2.81 (t, 2H, $J=7.8$ Hz), 2.93 (t, 2H, $J=7.7$ Hz), 3.63 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 5.83 (br, 1H), 6.37 (br, 1H), 6.50 (br, 1H), 6.71 (d, 1H, 8.5 Hz), 6.81 (s, 1H), 6.86 (d, 1H, $J=8.5$ Hz); ^{13}C (CDCl_3) δ 30.7, 30.8, 35.7, 36.0, 51.6, 51.6, 56.0, 56.2, 107.0, 111.3, 112.8, 119.6, 120.5, 131.6, 135.3, 137.0, 144.2, 147.8, 150.4, 173.2, 173.3.;



IR (film) 3448, 2951, 1733; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.64 (t, 2H, $J=7.6$ Hz), 2.92 (t, 2H, $J=7.6$ Hz), 3.64 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.13 (s, 1H), 6.74 (s, 2H); ^{13}C NMR δ 30.7, 36.0, 51.6, 56.0, 110.4, 122.6, 124.3, 132.3, 140.8, 147.0, 173.2;



^1H NMR (CDCl_3) δ 1.97 (t, 2H, $J=7.8$ Hz), 2.38 (complex, 5H), 2.66 (q, 1H, $J=6.1$ Hz), 2.89 (complex, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 5.48 (d, 1H, $J=6.4$ Hz), 6.01 (d, 1H, $J=10.4$ Hz), 6.23 (d, 1H, $J=9.6$ Hz); ^{13}C NMR δ 29.4, 30.3, 30.7, 34.5, 43.8, 45.3, 47.6, 48.8, 49.9, 50.0, 50.6, 51.5, 51.6, 58.9, 94.2, 97.7, 120.7, 127.9, 145.9, 149.9, 172.8, 173.2, 192.6, 200.9;

Entry 2:

Substrate: **65**

Thallium salt: TIOAc

Solvent: MeOH / H_2O (4 : 1) Supporting salt: *n*-Bu₄NNO₃

After being stirred for 5 h, the reaction was quenched with Zn powder (500 mg), filtered, and evaporated. The residue was separated by silica gel column

chromatography using EtOAc / Hex (4 : 1) to afford dihydroxyphenyl product **71** (9.4 mg, 22%).

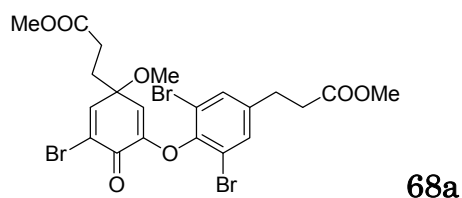
Entry 3

Substrate: **66**

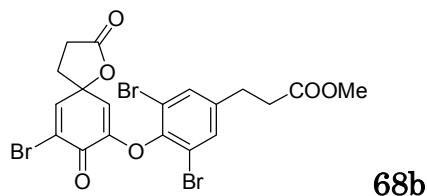
Thallium salt: TIOAc

Solvent: MeOH / H₂O (4 : 1) Supporting salt: *n*-Bu₄NNO₃

After being stirred for 10 h, the reaction was quenched with Na₂SO₃ (200 mg), filtered, and evaporated. The residue was separated by silica gel column chromatography using EtOAc / Hex (4 : 1) to afford **68a** (mg, 51 %) and **68b** (mg, 9%).



IR (film) 2950, 1735, 1691cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.98 (multi, 1H), 2.14 (multi, 1H), 2.28 (complex, 2H), 2.67 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 2.94 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 3.22 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 5.24 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz), 7.18 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz), 7.45 (s, 2H); ¹³C NMR δ 28.5, 29.7, 34.7, 34.99, 51.9, 52.0, 53.4, 77.8, 117.2, 120.6, 124.9, 132.9, 141.4, 141.5, 142.0, 151.2, 172.6



IR (film) 2950, 1786, 1733, 1691; ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.37 (multi, 1H), 2.47 (multi, 1H), 2.64 (complex, 4H), 2.94 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz), 3.42 (s, 3H), 5.48 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz), 7.30 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz), 7.45 (s, 2H); ¹³C NMR δ 27.8, 29.7, 32.8, 34.8, 51.9, 80.8, 113.0, 117.1, 117.9, 124.3, 131.0, 133.0, 135.5, 141.5, 145.9, 171.7, 174.3

Entry 4

Substrate: **66**

Thallium salt: TIOAc

Solvent: MeOH / H₂O (4 : 1) Supporting salt: 2.5 mmol NaOMe / 2.5 mmol

CF₃COOH

After being stirred for 10 h, the reaction was quenched with Na₂SO₃ (200 mg), filtered, and evaporated. The residue was separated by silica gel column chromatography using EtOAc / Hex (4 : 1) to afford **68a** (33.0 mg, 51 %) and **68b** (6.3 mg, 9%).

Entry 5

Substrate: **65**

Thallium salt: Pb(OAc)₂

Solvent: acetonitrile / H₂O (4 : 1)

Supporting salt: *n*-Bu₄NNOAc

After being stirred for 10 h, the reaction was quenched with Na₂SO₃ (200 mg), filtered, and evaporated. The residue was separated by silica gel column chromatography using EtOAc / Hex (4 : 1) to afford **68** (26.7 mg, 44 %), and recovered **65** (30.1 mg, 50%).

第 2 節 中性有機溶媒中でのタリウムイオンの電気化学的挙動と酸化力の検討

IR recorded of anode surface under non-aqueous condition using TlOAc, and *n*-Bu₄NNO₃.

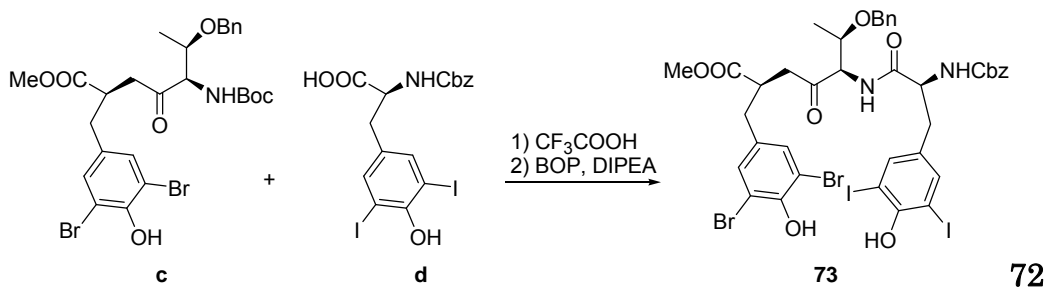
A platinum disk (1 cm²) electrode, a platinum wire (0.1 mm diameter) electrode, and a Ag/AgCl electrode were used as the working anode, counter cathode, and reference electrode, respectively. The TlOAc concentration of 0.01M in THF / MeOH / TFE (40 : 9 : 1, 20 mL) with 0.5 M *n*-Bu₄NNO₃ as supporting salts was used. IR spectra were recorded between 1050 cm⁻¹ and 4000 cm⁻¹ by a JASCO Model A-202 spectrophotometer.

CV 2 - 3: CV experiments under non-aqueous condition using Tl(acac), and *n*-Bu₄NNO₃.

A platinum disk (1 cm²) electrode, a platinum wire (0.1 mm diameter) electrode, and a Ag/AgCl electrode were used as the working anode, counter cathode, and reference electrode, respectively. The anodic compartment was charged Tl(acac) (20 mg, 0.066 mmol), and *n*-Bu₄NNO₃ (401 mg, 1.3 mmol) in acetonitrile (6.6 mL). The cathodic compartment was charged 3 M HNO₃ aq. (0.5 mL). The potential was swept between -2.0 and +3.0 V at a

rate of 200 mV/sec.

Tl cyclization of Isodityrosine compounds



To a solution of **c** (1.7 g, 2.6 mmol) in TFA (15 mL)- CH₂Cl₂ (30 mL) was stirred at 0 °C for 3h. After evaporation, the residue was diluted with NaHCO₃ aq., and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried (Na₂SO₄), and evaporated. The residue was dissolved in THF (30 mL), containing **d** (1.5 g, 2.6 mmol), BOP reagent (1.2 g, 2.7 mmol), and Et₃N (4 mL, 29 mmol) were added at 0 °C. After being stirred overnight, the reaction was quenched by the addition of NH₄Cl aq., extracted with EtOAc, and washed with brine. The organic layer was dried (Na₂SO₄), and evaporated. The residue was separated by silica gel column chromatography (CHCl₃/ EtOAc = 20 : 1) to afford **72** as an amorphous solid (810mg, 30% in 2steps):

IR (film) 3276, 1731, 1691, 1637 cm⁻¹; ¹H NMR (*d*-DMSO) δ 1.08 (d, 3H, *J* = 5.6 Hz), 2.88 (complex, 4H), 3.51 (s, 3H), 3.90 (t, 1H, *J* = 4.4 Hz), 4.44 (complex, 4H), 4.93 (s, 2H), 7.25 (complex, 10H), 7.40 (s, 2H), 7.50 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.76 (s, 2H), 8.15 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz), 8.38 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz), 9.37 (s, 1H), 9.77 (s, 1H); ¹³C NMR δ 16.4, 35.1, 51.8, 53.4, 56.0, 56.4, 65.2, 70.4, 75.2, 86.7, 111.6, 124.7, 126.6, 127.2, 127.46, 127.53, 128.0, 128.4, 131.2, 132.6, 134.4, 136.9, 138.5, 139.7, 149.2, 153.5, 155.8, 169.5, 171.3, 171.4, 195.3;

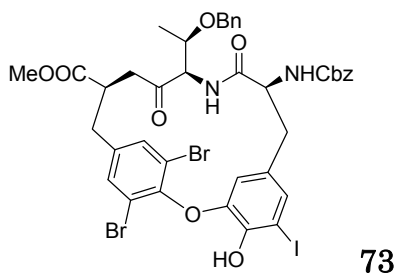


Table 6 Oxidative cyclization of tripeptide by the electrogenerated of trivalent thallium under non-aqueous conditions.

Condition A (entry 1)

The 20mL bial and divided cell with 4G grass filter were used. The cathodic compartment was charged 3M HNO₃ aq. (0.5 mL). A platinum disk (1 cm²) electrode, a platinum wire (0.1 mm diameter) electrode, and an Ag/AgCl electrode were used as the working anode, counter cathode, and reference electrode, respectively.

The anodic compartment was charged with TlNO₃ (25 mg, 0.093 mmol), and *n*-Bu₄NNO₃ (350 mg, 1.2 mmol) in THE / MeOH / CF₃CH₂OH (40 : 9 : 1, 12.5 mL). The electrolysis was performed at 10 mA at room temperature and was stopped when the current passed 360 C. After anodic oxidation, a solution of tirpeptide **72** (17 mg, 0.016 mmol) in THF / MeOH (4 : 1, 25 mL) was added the anolyte solution. After being stirred for 45 min., the reaction was quenched with Na₂SO₃. After being stirred overnight, the mixture was evaporated. The residue was separated by silica gel column chromatography using EtOAc / Hex (1 : 3 ~ 2 : 3) to afford cyclic isodityrosine derivative **73** (7.2 mg, 47% conv. 62%) and recoverd s.m. **72** (4.1 mg, 24%).:

IR (film) 3325, 3018, 1714, 1658 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.10 (d, 3H, *J* = 6.85 Hz), 1.86 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 3.29 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.41 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.86 (complex, 2H), 5.20 (m, 2H), 5.66 (m, 1H), 6.13 (br, 1H), 6.39 (br, 1H), 6.93 (br, 1H), 7.37 (complex, 12H), 7.61 (m, 1H); ¹³C NMR δ 14.4, 29.7, 37.3, 39.1, 52.5, 52.9, 53.7, 54.1, 54.2, 66.7, 71.5, 74.7, 113.5, 127.5, 127.7, 127.9, 128.0, 128.5, 128.7, 133.7, 134.2, 134.9, 136.8, 136.9, 137.0, 137.2, 137.4, 137.5, 167.9, 168.4, 170.0, 170.5; Anal. Calcd for C₃₈H₃₆N₃O₉Br₂I·H₂O: C, 46.41; H, 3.89; N, 4.27. Found: C, 46.43; H, 3.85; N, 4.16.

Entry 2

The anodic compartment was charged with TlNO₃ (25 mg, 0.093 mmol), 18-crown-6 etyher (49.1 mg, 0.186 mmol), and *n*-Bu₄NNO₃ (350 mg, 1.2 mmol) in THE / MeOH / CF₃CH₂OH (40 : 9 : 1, 12.5 mL). The electrolysis was performed at 10 mA at room temperature and was stopped when the current passed 360 C. After anodic oxidation, the solution was added a solution of tirpeptide **73** (17 mg, 0.016 mmol) in THF / MeOH (4 : 1, 25 mL). After being stirred for 45 min., the reaction was quenched with Na₂SO₃. After being stirred overnight, the mixture was evaporated. The residue was

separated by silica gel column chromatography using EtOAc / Hex (1 : 3 ~ 2 : 3) to afford cyclic isodityrosine derivative **74** (3.1 mg, 21% conv. 51%) and recoverd s.m. **73** (10.2 mg, 59%).:

Entry 3

The anodic compartment was charged with TlNO₃ (50 mg, 0.193 mmol) and *n*-Bu₄NNO₃ (350 mg, 1.2 mmol) in THE / MeOH / CF₃CH₂OH (40 : 9 : 1, 12.5 mL). The electrolysis was performed at 10 mA at room temperature and was stopped when the current passed 360 C. After anodic oxidation, the solution was added a solution of tirpeptide **73** (17 mg, 0.016 mmol) in THF / MeOH (4 : 1, 25 mL). After being stirred for 45 min., the reaction was quenched with Na₂SO₃. After being stirred overnight, the mixture was evaporated. The residue was separated by silica gel column chromatography using EtOAc / Hex (1 : 3 ~ 2 : 3) to afford cyclic isodityrosine derivative **74** (8.7 mg, 57% conv. 86%) and recoverd s.m. **73** (5.9 mg, 34%).:

Entry 4

The anodic compartment was charged with TlNO₃ (25 mg, 0.093 mmol), and *n*-Bu₄NNO₃ (350 mg, 1.2 mmol) in acetonitrile (12.5 mL). The electrolysis was performed at 10 mA at room temperature and was stopped when the current passed 108 C. After anodic oxidation, the solution was added a solution of tirpeptide **73** (17 mg, 0.016 mmol) in THF / MeOH (4 : 1, 25 mL). After being stirred for 45 min., the reaction was quenched with Na₂SO₃. After being stirred overnight, the mixture was evaporated. The residue was separated by silica gel column chromatography using EtOAc / Hex (1 : 3 ~ 2 : 3) to afford cyclic isodityrosine derivative **74** (7.5 mg, 49% conv. 83%) and recoverd s.m. **73** (6.9 mg, 40%).

Entry 5

The anodic compartment was charged with TlNO₃ (25 mg, 0.093 mmol), and *n*-Bu₄NNO₃ (350 mg, 1.2 mmol) in acetonitrile (12.5 mL). The electrolysis was performed at 10 mA at room temperature and was stopped when the current passed 216 C. After anodic oxidation, the solution was added a solution of tirpeptide **73** (17 mg, 0.016 mmol) in THF / MeOH (4 : 1, 25 mL). After being stirred for 45 min., the reaction was quenched with Na₂SO₃. After being stirred overnight, the mixture was evaporated. The residue was separated by silica gel column chromatography using EtOAc / Hex (1 : 3 ~ 2 :

3) to afford cyclic isodityrosine derivative **74** (7.7 mg, 50% conv. 74%) and recovered s.m. **73** (5.5 mg, 32%).

第 3 節 陰イオン交換膜を活用した効率的タリウム活性化方法の検討

General procedure of CV under organic / aqueous conditions

Hokuto-denko HX-100 galvanostatic & potentiostatic was used to perform cyclic voltammetric measurement. The undivided electrode system consisted of a saturated calomel reference electrode, Pt plate electrode as an anode, and Pt wire as a cathode, respectively. The solvent (19 mL) was passed N₂ gas for 15min., then supporting salts (20 mmol) and TIOAc / CF₃CH₂OH solution (0.2 mmol / 1mL) were added. The potential range was measured properly in each condition and sweep speed was set in 6 mVsec⁻¹.

CV 4: solvent : H₂O, supporting salt: 0.02 mol HNO₃

CV 5: solvent : H₂O, supporting salt: 0.02 mol HClO₄

CV 6: solvent: H₂O, supporting salt: 0.02 mol LiClO₄

CV 7: solvent: MeOH, supporting salt: 0.02 mol CF₃COONa

CV 8: solvent: MeOH, supporting salt, 0.02 mol *n*-Bu₄NBF₄

CV 9: solvent: MeOH, supporting salt: 0.02 mol LiOTf

CV 10: solvent: CH₃CN, supporting salt: 0.02 mol *n*-Bu₄NBF₄

CV 11 solvent: CF₃CH₂OH, supporting salt: 0.02 mol LiOTf

General procedure of electro-generation of thallium(III) under non-aqueous conditions carrying an anion exchange membrane.

Electrolysis was carried out galvanostatically in an H-type cell and cathodic and anodic chambers were separated with an anion exchange membrane (Neosepta AHA). Pt plate (1 cm²), Pt wire and saturated calomel electrode were used as an anode, a cathode, and a reference electrode, respectively.

The anolyte was a solution of 0.1 M thallium (I) salt and 0.1 M CF₃COONa in solvent, and the catholyte was a solution of 3 M CF₃COOH aq. Electrolysis was done under constant current conditions (30 mA/cm²) and passed 3 F/mol.

Organic reactions

To a solution of substrate in MeOH / CH(OMe)₃ (1 : 1) was added 1.4 eq. of

electro-generated thallium (III) solution. After being stirred 10 min. ~ 24 h, the mixture was quenched sat. NaHCO₃ aq., and then extracted with EtOAc. The organic layer was washed by brine, dried over by Na₂SO₄, and concentrated in *vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography to afford acetal / ketone compounds.

Table 9

Entry 1: solvent: CF₃CH₂OH / CH₃CN (2 : 1); thallium salt: TlNO₃

Entry 2: solvent: CF₃CH₂OH / CH₃CN (2 : 1); thallium salt: TlOAc

Entry 3: solvent: CF₃CH₂OH / CH₃CN (2 : 1); thallium salt: Tl(acac)

Entry 4: solvent: CH₃CN; thallium salt: Tl(acac)

Entry 5: solvent: MeOH; thallium salt: Tl(acac)

Entry 6: solvent: CH₃CN / CH₃NO₂ (1 : 1); thallium salt: Tl(acac)

Entry 7: solvent: MeOH / CH(OMe)₃ / CF₃CH₂OH(10 : 10 : 1), thallium salt: TlOAc

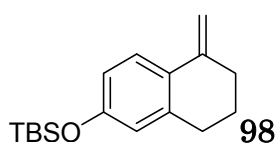
Table 10 & 11

Electrolysis was carried out galvanostatically in an H-type cell and cathodic and anodic chambers were separated with an anion exchange membrane (Neosepta AHA). Pt plate (1 cm²), Pt wire and saturated calomel electrode were used as an anode, a cathode, and a reference electrode, respectively.

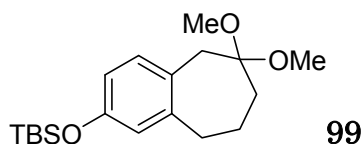
The anolyte was a solution of 0.1 M TlOAc and 0.1 M CF₃COONa in MeOH / CH(OMe)₃ / CF₃CH₂OH (20 mL, 10 : 10 : 1), and the catholyte was a solution of 3 M CF₃COOH aq. Electrolysis was done under constant current conditions (30 mA/cm²) and passed 3 F/mol.

Organic reactions

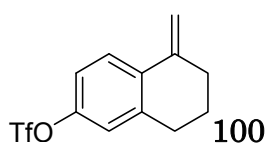
To a solution of substrate in MeOH / CH(OMe)₃ (1 : 1) was added 1.4 eq. of electro-generated thallium (III) solution. After being stirred 10 min. ~ 24 h, the mixture was quenched sat. NaHCO₃ aq., and then extracted with EtOAc. The organic layer was washed by brine, dried over by Na₂SO₄, and concentrated in *vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography to afford ring expanded / contracted compound.



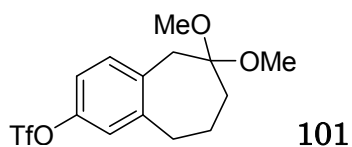
IR (film) : 2930, 1604, 1494, 1290 cm^{-1} ; ^1H NMR (C_6D_6) δ 0.00 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 1.45 (br, 2H), 2.21 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 2.39 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 4.73 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.57 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.42 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz); ^{13}C NMR δ -4.1, 23.6, 26.0, 31.0, 33.8, 106.2, 118.6, 119.9, 120.3, 126.1, 139.0, 143.4, 155.6; HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{OSi}$: (M^+) 274.1752, found m/z 274.1753.;



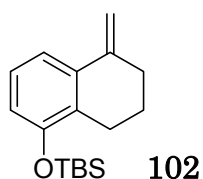
IR (film) : 2930, 1600, 1255 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.00 (s, 6H), 0.79 (s, 9H), 1.52 (br, 2H), 1.76 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 2.51 (t, 2H, $J = 5.5$ Hz), 2.81 (s, 2H), 2.99 (s, 6H), 6.40 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 6.40 (s, 1H), 6.80 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz); ^{13}C NMR δ -4.3, 18.2, 23.2, 25.8, 35.8, 38.2, 42.1, 47.9, 99.7, 116.8, 120.5, 128.2, 131.6, 143.8, 153.8; HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}$: (M^+) 336.2119, found m/z 336.2111.



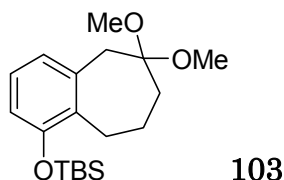
IR (film) : 2933, 1631, 1486, 1423 cm^{-1} ; ^1H NMR (C_6D_6) δ 1.38 (dt, 2H, $J = 6, 6.4$ Hz), 2.14 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 2.20 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 4.82 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 6.64 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 6.69 (dd, 1H, $J = 2.4, 8.4$ Hz), 7.22 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz); ^{13}C NMR δ 23.4, 30.3, 32.9, 109.8, 118.8, 121.0, 121.7, 126.4, 135.2, 139.9, 142.0, 148.9; HRMS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_3\text{S}$: ($\text{M}^+ - \text{H}$) 291.0302, found m/z 291.0284.;



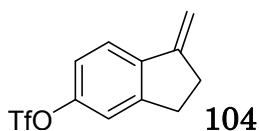
IR (film) : 2947, 1422, 1212, 1141, 1108, 919 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.65 (br, 2H), 1.90 (br, 2H), 2.72 (t, 2H, $J = 5.6$ Hz), 2.99 (s, 2H), 3.10 (s, 6H), 6.93 (s, 1H), 6.94 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.13 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz); ^{13}C NMR δ 22.7, 35.5, 38.0, 42.2, 47.9, 99.2, 118.3, 121.3, 132.3, 136.4, 145.2, 147.8; HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_5\text{S}$: (M^+) 354.0747, found m/z 354.0735.



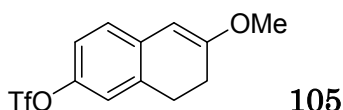
IR (film) : 2933, 1572, 1469 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.01 (s, 6H), 0.79 (s, 9H), 1.64 (dt, 2H, $J=6, 6.4$ Hz), 2.26 (t, 2H, $J=6$ Hz), 2.51 (t, 2H, $J=6.4$ Hz), 4.71 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 6.45 (d, 1H, $J=8$ Hz), 6.79 (dd, 1H, $J=8, 8.4$ Hz), 7.03 (d, 1H, $J=8.4$ Hz); ^{13}C NMR δ 18.4, 23.5, 24.8, 25.8, 33.1, 108.0, 116.9, 117.0, 125.7, 128.6, 136.4, 143.9, 153.4; HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{OSi}$: (M^+) 274.1751, found m/z 274.1756.;



IR (film) : 2938, 1584, 1463 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.00 (s, 6H), 0.81 (s, 9H), 1.45 (br, 2H), 1.74 (t, 2H, $J=6.1$ Hz), 2.66 (t, 2H, $J=5.3$ Hz), 2.85 (s, 2H), 3.00 (s, 6H), 6.49 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 6.58 (d, 1H, $J=7.3$ Hz), 6.76 (dd, 1H, $J=7.3, 8.1$ Hz); ^{13}C NMR δ -4.3, 18.2, 22.3, 25.3, 25.8, 37.9, 42.9, 47.9, 99.8, 117.5, 124.0, 125.8, 133.1, 137.8, 152.2; HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}$: (M^+) 336.2119, found m/z 336.2142.

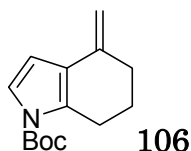


IR (film) : 2933, 1644, 1608, 1476, 1424 cm^{-1} ; ^1H NMR (C_6D_6) δ 2.28 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 4.90 (d, 1H, $J=2.4$ Hz), 5.26 (dd, 1H, $J=2, 2.4$ Hz), 6.67 (s, 1H), 6.70 (d, 1H, $J=8$ Hz), 6.95 (d, 1H, $J=8$ Hz); ^{13}C NMR δ 29.9, 31.3, 104.5, 118.6, 119.7, 121.0, 122.1, 141.4, 148.8, 149.1, 149.7; HRMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{F}_3\text{O}_3\text{S}$: (M^+-H) 277.0146, found m/z 277.0163.;

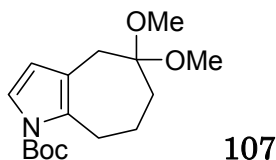


IR (film) : 2958, 1607, 1490, 1424 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.34 (t, 2H, $J=8.2$ Hz), 2.82 (t, 2H, $J=8.2$ Hz), 3.63 (s, 3H), 5.46 (s, 6H), 6.87-6.92 (complex, 3H);

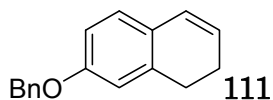
^{13}C NMR δ 26.9, 28.5, 55.0, 95.1, 104.6, 119.1, 119.8, 125.4, 134.1, 136.1, 146.1, 161.5; HRMS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_4\text{S}$: ($\text{M}^+\text{-F}$) 289.0345, found m/z 289.0326.



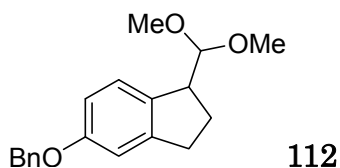
IR (film) : 2936, 1739, 1369 cm^{-1} ; ^1H NMR (C_6D_6) δ 1.00 (s, 9H), 1.38 (dt, 2H, $J=5.8, 6$ Hz), 2.00 (t, 2H, $J=5.8$ Hz), 2.60 (t, 2H, $J=6$ Hz), 4.56 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 6.09 (d, 1H, $J=3.4$ Hz), 6.98 (d, 1H, $J=3.4$ Hz); ^{13}C NMR δ 24.2, 27.9, 31.9, 82.7, 104.6, 107.4, 120.7, 124.0, 132.0, 139.8, 149.4; HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: (M^+) 233.1415, found m/z 233.1435.;



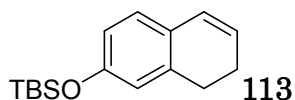
IR (film) : 2946, 1738, 1370 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.49 (s, 9H), 1.76 (br, 2H), 1.90 (t, 2H, $J=5.5$ Hz), 2.76 (s, 2H), 3.05 (t, 2H, $J=5.7$ Hz), 3.10 (s, 3H), 5.86 (d, 1H, $J=3.2$ Hz), 6.99 (d, 1H, $J=3.2$ Hz); ^{13}C NMR δ 21.9, 27.4, 28.1, 34.0, 37.3, 48.0, 83.0, 102.2, 113.0, 119.0, 119.1, 132.3, 149.5; HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_4$: ($\text{M}-t\text{Bu}$) 238.1077, found m/z 238.1058.



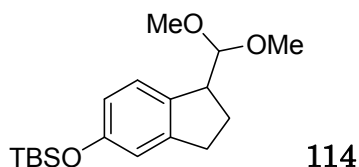
IR (film) 2929, 1604, 1498, 1250 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.19 (dt, 2H, $J=4.0, 8.0$ Hz), 2.68 (t, 2H, $J=8.0$ Hz), 4.96 (s, 2H), 5.81 (dt, 1H, $J=4.4, 10.0$ Hz), 6.32 (d, 1H, $J=10.0$ Hz), 6.66 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 6.68 (s, 1H), 6.85 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.21-7.35 (complex, 5H).; HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) 237.1279, found m/z 237.1303.



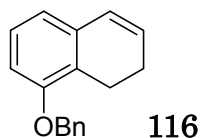
^1H NMR (C_6D_6) δ 1.53 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.97 (dt, 1H, $J=7.2, 8.0$ Hz), 3.76 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 4.32 (s, 1H), 6.38 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 6.62 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 6.69 (m, 1H), 6.72 (complex, 2H), 6.83 (d, 2H, $J=7.2$ Hz), 7.05 (d, 1H, $J=8.4$ Hz); ^{13}C NMR δ 28.3, 32.0, 32.0, 47.0, 52.4, 53.5, 70.2, 107.4, 107.6, 111.0, 113.6, 126.5, 135.7, 138.0, 141.7, 146.4, and 159.0; HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_3$ (M-H) 297.1491, found m/z 297.1519.



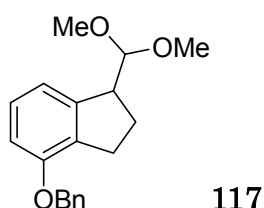
IR (film) 2929, 1605, 1497, 1255 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.00 (s, 6H), 0.79 (s, 9H), 2.08 (dt, 2H, $J=4.4, 8.4$ Hz), 2.54 (t, 2H, $J=8.4$ Hz), 5.70 (dt, 1H, $J=4.4, 10.0$ Hz), 6.20 (d, 1H, $J=10.0$ Hz), 6.40 (s, 1H), 6.41 (d, 1H, $J=7.2$ Hz), 6.68 (d, 1H, $J=7.2$ Hz); ^{13}C NMR (C_6D_6) δ -4.33, 18.4, 23.2, 25.8, 28.1, 115.4, 118.0, 120.0, 122.3, 124.1, 126.1, 127.4, 128.5; HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{OSi}$ (M+H) 261.1675, found m/z 261.1657.



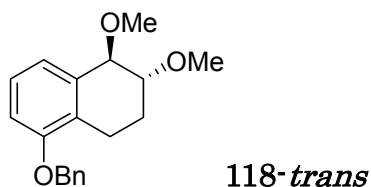
^1H NMR (C_6D_6) δ 0.00 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 1.81 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 3.27 (dt, 1H, $J=7.6, 8.0$ Hz), 4.05 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 6.68 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 6.69 (s, 1H), 7.34 (d, 1H, $J=8.0$ Hz); ^{13}C NMR δ -4.16, 18.5, 26.0, 28.4, 31.9, 47.1, 52.4, 53.4, 107.5, 116.4, 118.4, 126.5, 128.6, 136.3, 146.5, and 155.4; HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{Si}$ (M-OMe) 291.1780, found m/z 291.1751.



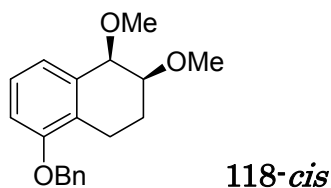
IR (film) 2929, 1572, 1460, 1265 cm^{-1} ; ^1H NMR (C_6D_6) δ 1.67 (m, 2H), 2.54 (t, 2H, $J= 8.6$ Hz), 4.32 (s, 2H), 5.44 (dt, 1H, $J= 4.4, 10.0$ Hz), 6.04 (d, 1H, $J= 10.0$ Hz), 6.25 (d, 1H, $J= 8.4$ Hz), 6.30 (d, 1H, $J= 7.6$ Hz), 6.62 (dd, 1H, $J= 7.6, 8.4$ Hz), 6.68-6.88 (complex, 5H).; ^{13}C NMR (C_6D_6) δ 20.2, 22.9, 70.1, 115.5, 119.8, 123.9, 126.9, 127.5, 127.9, 128.2, 128.6, 128.8, 135.7, 138.0, 155.9.; HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) 237.1279, found m/z 237.1281.



IR (film) 2933, 1588, 1463, 1261, 1063 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.93 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.42 (dt, 1H, $J= 7.4, 7.6$ Hz), 4.26 (d, 1H, $J= 7.6$ Hz), 5.01 (s, 2H), 6.69 (d, 1H, $J= 8.0$ Hz), 6.99 (d, 1H, $J= 7.8$ Hz), 7.06 (dd, 1H, $J= 7.8, 8.0$ Hz), 7.22-7.37 (complex, 5H).; ^{13}C NMR (C_6D_6) δ 27.6, 28.7, 48.5, 52.4, 53.7, 69.8, 107.4, 110.3, 118.7, 127.4, 127.8, 128.6, 132.9, 133.3, 138.0, 145.5, 155.5.; HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (M^+) 298.1569, found m/z 298.1568.

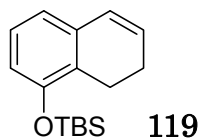


IR (film) 2928, 1724, 1587, 1461, 1260 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.88 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 2.70 (complex, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.65 (m, 1H), 4.19 (d, 1H, $J= 4.8$ Hz), 4.99 (s, 2H), 6.72 (d, 1H, $J= 8.4$ Hz), 6.93 (d, 1H, $J= 7.2$ Hz), 7.09 (dd, 1H, $J= 7.2, 8.4$ Hz), 7.24-7.37 (complex, 5H).; HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (M^+) 298.1569, found m/z 298.1588.

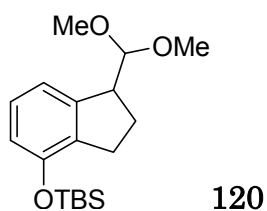


IR (film) 2924, 1718, 1458, 1260 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.90 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.54 (m, 1H),

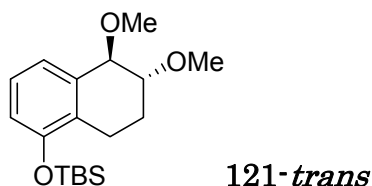
4.29 (d, 1H, J= 2.8 Hz), 5.00 (s, 2H), 6.78 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 6.87 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 7.09 (dd, 1H, J= 7.6, 7.6 Hz), 7.23-7.37 (complex, 5H).; HRMS calcd for C₁₈H₁₉O₂ (M - OMe) 267.1385, found *m/z* 267.1407.



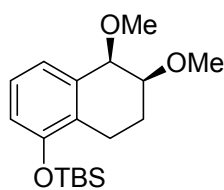
IR (film) 2929, 1571, 1464, 1265 cm⁻¹; ¹H NMR (C₆D₆) δ 0.00 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 1.98 (m, 2H), 2.75 (t, 2H, J= 8.4 Hz), 5.73 (dt, 1H, J= 4.4, 9.2 Hz), 6.32 (d, 1H, J= 9.2 Hz), 6.58 (d, 1H, J= 7.2 Hz), 6.62 (d, 1H, J= 8.4 Hz), 6.87 (dt, 1H, J= 7.2, 8.4 Hz).; ¹³C NMR (C₆D₆) δ -4.19, 18.4, 21.1, 23.0, 25.9, 118.7, 120.2, 125.9, 126.8, 128.4, 128.5, 136.1, 152.7.; HRMS calcd for C₁₆H₂₅OSi (M+H) 261.1675, found *m/z* 261.1694.



IR (film) 2930, 1587, 1471, 1266 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.00 (s, 6H), 0.80 (s, 9H), 1.76 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.26 (m, 1H), 4.12 (d, 1H, J= 7.2), 6.43 (d, 1H, J= 8.8 Hz), 6.82-6.85 (complex, 2H).; ¹³C NMR (CDCl₃) δ -4.27, 18.2, 25.7, 27.0, 28.5, 27.0, 28.5, 48.1, 53.1, 54.1, 107.3, 117.2, 118.4, 127.3, 135.3, 145.0, 151.7.; HRMS calcd for C₁₈H₃₀O₃Si (M⁺) 322.1964, found *m/z* 322.1955.

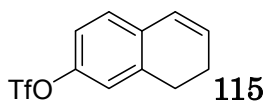


IR (film) 2929, 1728, 1585, 1466, 1271 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.00 (s, 6H), 0.80 (s, 9H), 1.70 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.46 (complex, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.48 (m, 1H), 4.02 (d, 1H, J= 5.2 Hz), 6.48 (d, 1H, J= 8.0 Hz), 6.76 (d, 1H, J= 7.2 Hz), 6.86 (dd, 1H, J= 7.2, 8.0 Hz).; HRMS calcd for C₁₈H₃₀O₃Si (M⁺) 322.1964, found *m/z* 322.1950.



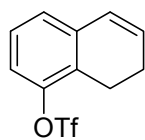
121-cis

IR (film) 2928, 1727, 1584, 1466, 1260 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.15 (s, 6H), 0.93 (s, 9H), 1.92 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.41 (3H, s), 3.51 (m, 1H), 4.25 (s, 1H), 6.65 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 6.83 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 6.98 (dd, 1H, $J=7.6, 8.0$ Hz).; HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{Si}$ (M - OMe) 291.1780, found m/z 291.1784.



115

IR (film) 2940, 1489, 1422, 1214 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.25 (dt, 2H, $J=4.6, 8.2$ Hz), 2.74 (t, 2H, $J=8.2$ Hz), 6.02 (dt, 1H, $J=4.6, 10.0$ Hz), 6.37 (d, 1H, $J=10.0$ Hz), 6.93-6.98 (complex, 3H).; ^{13}C NMR (C_6D_6) δ 22.5, 27.1, 119.2, 120.7, 126.5, 127.2, 130.1, 134.4, 138.1, 148.2.; HRMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}_3\text{F}_3^{32}\text{S}$ (M^+) 278.0225, found m/z 278.0242.



122

IR (film) 3041, 1421, 1213, 1140 cm^{-1} ; ^1H NMR (C_6D_6) δ 1.66 (m, 2H), 2.54 (t, 2H, $J=8.2$ Hz), 5.54 (dt, 1H, $J=4.6, 10.0$ Hz), 6.00 (dt, 1H, $J=2.0, 10.0$ Hz), 6.43 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 6.55 (dd, 1H, $J=7.6, 8.4$ Hz), 6.71 (d, 1H, $J=8.4$ Hz).; HRMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}_3\text{F}_3^{32}\text{S}$ (M^+) 278.0225, found m/z 278.0237.

引用文献

1. **Electroorganic chemistry**: 長哲郎, 庄野達哉, 本田健一, *Electroorganic chemistry*, 化学増刊 86, 化学同人, 1980; 鳥居滋, 有機電解合成, 講談社, 1981; *Organic Electrochemistry*; M. M. Baizer, H. Lund, Eds.: Marcel Dekker Inc.: New York, 1983; T. Shono, In *Electroorganic Chemistry as a New Tool in Organic Synthesis*; Spinger Verlag Publishers: New York, 1984; S. Torii, In *Electroorganic Synthesis: Methods and Applications, Part 1.: Oxidation*; Kodansha Ltd.: Tokyo, 1985; *Electroorganic synthesis : Festschrift for manual M. Baezer*; R. D. Little.; Weinberg, N. L. Eds.; Marcel Dekker Inc.: New York, 1991; T. Shono, In *Electroorganic synthesis*; Academic press: London / New York, 1991; *Novel Trends in Electrochemistry*; T. Osa, Ed.; Springer-Verlag: Tokyo, 1998; *New Challenges in Organic Electrochemistry*; T. Osa, Ed.; Gordon and Breach Science Publishers: Amsterdam, 1998; *New Directions in Organic Electrochemistry*; A. J. Fly, Y. Matsumura, Eds.; The Electrochemical Society, Inc.: Pennington, 2000; 淵上寿雄, 有機電解合成の新展開, CMC 出版社, 2004
2. **Green chemistry**: M. Lancaster, '*Green Chemistry: An Introductory Text*', Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2002; K. Scott, '*Electrochemical Process For Clean Technology*', Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1995; グリーンケミストリー, 日本化学会, 丸善, 1999.
3. **Phenolic oxidation**: S. Yamamura, 'Oxidation of Phenols'. In *The chemistry of Phenols*; Z. Rappoport, Ed.; John Wiley & Sons, Ltd.: New York, 2003; S. Yamamura, S. Nishiyama, In *Studies in Natural Products Chemistry*; Atta-ur-Rahman, Ed.; Elsevier.: Amsterdam, 1992; S. Yamamura, S. Nishiyama, *Synlett*, 2002, 533-543.; 山村庄亮, 電気化学, 1984, 52, 2-7.; 西山繁, 山村庄亮, 有機合成化学協会誌, 1988, 46, 192-204.; 淵上寿雄, 西山 繁, 電気化学, 1997, 65, 626-630.; 山村庄亮, 化学と工業, 1990, 43, 51-56.
4. **Two electron oxidation toward dienone derivatives**: K. Mori, S. Yamamura, S. Nishiyama, *Tetrahedron*, 2001, 57, 5527-5532.; K. Mori, S. Yamamura, S. Nishiyama, *Tetrahedron*, 2001, 57, 5533-5541.
5. **Heliannuol**: F. Doi, T. Ogamino, T. Sugai, S. Nishiyama, *Synlett*, 2003, 3, 411-413.; F. Doi, T. Ogamino, T. Sugai, S. Nishiyama, *Tetrahedron Lett.*, 2003, 44, 4877-4880.; F. Doi, T. Ogamino, T. Sugai, S. Nishiyama, *Proceedings-Electrochemical Society*, 2003, 12, 117-120.; F. Doi, T. Ohara, T. Ogamino, T. Sugai, K. Higashinakasu, K. Yamada, H. Shigemori, K. Hasegawa, S. Nishiyama, *Phytochemistry*, 2004, 65, 1405-1411.; F. Doi, T. Ohara, T. Ogamino, T. Sugai, K. Higashinakasu, K. Hasegawa, S. Nishiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, 2004, 77, 2257-2263.
6. **Spiro-oxazole**: T. Ogamino, Y. Ishikawa, S. Nishiyama, *HETEROCYCLES*, 2003, 61, 73-78.; T. Ogamino, S. Nishiyama,

- Tetrahedron*, **2003**, *59*, 9419-9423.; T. Ogamino, S. Nishiyama, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 1083-1086.; T. Ogamino, R. Obata, S. Nishiyama, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 727-731.; T. Ogamino R. Obata, H. Tomoda, S. Nishiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2006**, *79*, 134-139.
7. **One electron oxidation**: S. Yamamura, S. Nishiyama, *Synlett*, **2002**, 533-543.; S. Yamamura, S. Nishiyama, *J. Syn. Org. Chem.*, Japan **1997**, *55*, 1029-1039.; S. Yamamura, S. Nishiyama, *Studies in Natural Products Chemistry*, (Atts-ur-Rahman Ed.), Elsevier, **1992**, *10F*, 629-669.; M. Iguchi, A. Nishiyama, Y. Terada, S. Yamamura, *Chem. Lett.*, 1978, 451-454; H. Ito, Y. Terada, M. Iguchi, S. Yamamura, *Chem. Pharm. Bull.*, **1983**, *31*, 2820-2833.
 8. **Anodic oxidation of halogenated cresol**: M. Takahashi, H. Konishi, S. Iida, K. Nakamura, S. Yamamura, S. Nishiyama, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 5295-5302.
 9. **Vancomycin (TTN)**: Y. Suzuki, S. Nishiyama, S. Yamamura *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 6043-6046.; David A. Evans, Jonathan A. Ellman, Keith M. DeVries, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 8912-8914.; David A. Evans, Christopher J. Dinsmore, Ia and Andrew M. Ratz, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 3189-3192.; David A. Evans, Christopher J. Dinsmore, Andrew M. Ratz, Deborah A. Evrard, James C. Barrow, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 3417-3418.
 10. **K-13 (TTN)**: S. Nishiyama, Y. Suzuki, S. Yamamura, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 379-382.
 11. **OF4949**: S. Nishiyama, Y. Suzuki, S. Yamamura, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 559-562.
 12. **Eurypamide(TTN)**: M. Venkata Rami Reddy, Mary Kay Harper, D. John Faulkner, *Tetrahedron*, 1998, *54*, 10649- 10656.; M. Ito, M. Yamanaka, N. Kutsumura, S. Nishiyama, *Tetrahedron Lett.*, 2003, *44*, 7949-7952.; M. Ito, M. Yamanaka, N. Kutsumura, S. Nishiyama, *Tetrahedron*, 2004, *60*, 5623-5634.; R. Obata, T. Ohshiro, H. Tomoda, S. Nishiyama, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2005, *15*, 4189-4191.
 13. **S_NAr reaction**: David A. Evans,* Michael R. Wood, B. Wesley Trotter, Timothy I. Richardson, James C. Barrow, Jeffrey L. Katz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2700-2708;
 14. **Diarylheptanoide (S_NAr)**: J. Zhu, *Syntett*, **1997**, *2*, 133-144; G. I. Gonzalez, J. Zhu, *Synlett*, **2000**, *3*, 412-414.
 15. **K-13 (S_NAr)**: R. Beugelmans, A. Bigot, J. Zhu, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 5649-5652.; P. Cristau, J. P. Vors, J. Zhu, *Tetrahedron Lett.*, 2008, *44*, 5575-5578.
 16. **RP-66453 (S_NAr)**: S. Boissnard, A.-C. Carbonnelle, J. Zhu, *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 2061-2064.; S. Boissnard, J. Zhu, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 2577-2580.; M. B. Choussy, P. Cristau, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 4238-4241.
 17. **Ru mediated S_NAr reaction**: A. J. Pearson,; J.-Y. Heo, , *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 5991-5996; A. J. Pearson, J. -Y. Heo, *Org. Lett.*, **2000**, *2*,

- 2987–2990; A. J. Pearson, S. Zigmantas, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 8765–8768.; A. J. Pearson, D. V. Ciurea, A. Velankar, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 1922–1926.
18. **Ullmann reaction**: J. F. Bunnett, R. E. Zahler, *Chem. Rev.*, **1951**, *49*, 273-412.; A. A. Moroz, M. S. Shvartsberg, *Russ. Chem. Rev.*, **1974**, *43*, 1443-1461.; J. Lindley, *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 1433-1456.; S. Scott, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 5045-5065.; K. Kunz, U. Scholz, D. Ganzer, *Synlett*, **2003**, 2428-2439.; S. V. Ley, A. W. Thomas, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **2003**, *42*, 5400-5449.; S. V. Ley, A. W. Thomas, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 1043.; D. L. Boger, S. M. Sakya, D. Yohannes, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 4204-4207.; Q. Cai, B. Zou, D. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 1276–1279.
19. **RuO₄ mediated reactions**: S. Torii, T. Inokuchi, T. Sugiura, *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 155-161.; U. -St. Bäumer, H. J. Schäfer, *Electrochimica Acta*, **2003**, *48*, 489-495.
20. **OsO₄ mediated reactions**: S. Torii, P. Liu, N. Bhuvaneshwari, C. Amatori, A. Jutand, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 3055.; J. S. Mayell, *Ind. Eng. Chem., Prod. Res. Develop.*, **1968**, *7*, 129. **MnO₂ mediated reaction**: J. P. Coleman, R. C. Hallcher, D. E. McMackins, T. E. Rogers, J. H. Wagenknecht, *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 809-829.
21. **DDQ**: K. Chiba, T. Arakawa, M Tada, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1.*, **1998**, 2939-2942.; **TEMPO**: W. Suemmermann, U. Deffner, *Tetrahedron*, **1975**, *31*, 593-6.; M. Schämamm, H. J. Schäfer, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 351-358.; R. Barhdadi, C. Comminges, A. P. Doherty, J. Y. Nedelec, S. O'Toole, M. Troupel, *J. Appl. Electrochem.*, **2007**, *37*, 723–728.; T. Yoshida, M. Kuroboshi, J. Oshitani, K. Gotoh, H. Tanaka, *SYNLETT*, **2007**, *17*, 2691–2694.
22. J. A. Walder, U. S. Pat., **1979**, *4*, 135051.
23. **Diaryl ether synthesis**: T. Tanabe, F. Doi, T. Ogamino, S. Nishiyama, *Electrochemical Society Proceedings*, **2004**, *10*, 157-160.
24. **Total synthesis of verbenachalcone**: T. Tanabe, F. Doi, T. Ogamino, S. Nishiyama, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 3477-3480.
25. **SAR study**: T. Tanabe, T. Ogamino, Y. Shimizu, M. Imoto, S. Nishiyama, *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 2753-2762.
26. **TTN mediated oxidation**: T. Tanabe, R. Obata, S. Nishiyama, *HETEROCYCLES*, **2008**, *75*, 291-296.
27. **TTFA mediated oxidation**: T. Tanabe, Y. Ishikawa, S. Nishiyama, *ECS Transactions*, **2008**, *13*, in press
28. Y. Li, K. Matsunaga, R. Kato, and Y. Ohizumi, *J. Nat. Prod.*, **2001**, *64*, 806-808.;

29. Y. Li and Y. Ohizumi, *YAKUGAKU ZASSHI*, **2004**, *124*, 417-424.
30. Y. Li, M. Ishibashi, X. Chen, Y. Ohizumi, *Chem. Pharm. Bull.*, **2003**, *51*, 872-874.
31. Y. Li, K. Matunaga, M. Ishibashi, Y. Ohizumi, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 2165-2167.
32. K. E. Malterud, T. Anthonsen, J. Hjortas, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, *35*, 3069-3072.; K. -S. Lee, G. Li, S. H. Kim, C. -S. Lee, M. -H. Woo, S. -H. Lee, Y. -D. Jhang, J. -K. Son, *J. Nat. Prod.*, **2002**, *65*, 1707-1708.
33. N. Vongvanich, P. Kittakooop, P. Charoenchai, S. Intamas, K. Danwisetkanjana, Y. Thebraranonth, *Planta Med.*, **2005**, *71*, 191.; P. E. Thorpe, D. J. Chaplin, D. C. Blakey, *The First International Conference on Vascular Targeting: Meeting Overview, Cancer Res.*, **2003**, *63*, 1144.
34. M. Takahashi, H. Konishi, S. Iida, K. Nakamura, S. Yamamura, S. Nishiyama, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 5295-5302.
35. G. H. Posner, M. Oda, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 5003-5006.
36. 合成用カラム型フローセル (HX-201、北斗電工): 隔膜として孔径が約 50 のピンホールを有する多孔質パイコールガラス管(内容量 2 mL)で、密に充填したカーボン繊維を作用電極、白金線を対極、Ag/AgCl 参照電極を用いている。(使用例)楠文代, 玉之内啓満, 佐藤尚之, 荒井健介, 高橋喜代子, 末岡徹朗, *電気化学*, **1997**, *65*, 51-56.
37. X. Xing, D. Padmanaban, L. -A. Yeh, G. D. Cuny, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 7903-7910
38. L. -A. Yeh, D. Padmanaban, P. Ho, X. Xing, P. Rowley, L. J. Morse, R. V. Jensen, G. D. Cuny, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, *15*, 1193-1196.
39. Vancomycin: Atkinson, B. A. in *Antibiotics in Laboratory Medicine*; V. Lorian, Ed. *Williams and Wilkins: Baltimore*, **1986**, 995-1162.; *Glycopeptide Antibiotics*; R. Nagarajan, Ed.; Marcel Dekker: New York, **1994**.; P. Groves, M. S. Searle, J. P. Waltho, D. H. Williams, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 7958-7964 and references cited therein.; Walsh, C. T.; Fisher, S. L.; Park, I-S.; Prahalad, M.; Wu, *Z. Chemistry & Biology*, **1996**, *3*, 21-28, and references cited therein.; Chloropectine : H. Seto, T. fujioka, K. Furihata, I. Kaneko, S. Takahashi, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 4987 - 4990; I. Kaneko, K. Kamoshida, S. Takahashi, *J. Antibiot.*, **1989**, *42*, 236 - 241.; K. Matsuzaki, H. Ikeda, T. Ogino, A. Matsumoto, H. B. Woodruff, H. Tanaka, S. Omura, *J. Antibiot.*, **1994**, *47*, 1173-1174.; K-13 : H. Kase, M. Kaneko, and K. Yamada, *J. Antibiot.*, **1987**, *40*, 450.; T. Yasuzawa, K. Shirahata, and H. Sano, *J. Antibiot.*, **1987**, *40*, 455.; OF4949 : S. Sano, K. Ikai, H. Kuroda, T. Nakamura, A. Obayashi. Y. Ezure, and H. Enomoto, *J. Antibiot.*, **1986**, *39*, 1674.; S. Sano, K. Ikai, K. Katayama, K. Takesako, T. Nakamura. A. Obayashi, Y. Ezure, and H. Enomoto, *ibid.*, **1986**, *39*, 1685.; S. Nishiyama, Y. Suzuki, and S. Yamamura, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 559.

40. Y. Suzuki, S. Nishiyama, S. Yamamura *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 6043-6046.; S. Nishiyama, Y. Suzuki, S. Yamamura, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 559-562.; S. Nishiyama, Y. Suzuki, S. Yamamura, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 379-382.; M. Ito, M. Yamanaka, N. Kutsumura, S. Nishiyama, *Tetrahedron Lett.*, 2003, *44*, 7949-7952.; M. Ito, M. Yamanaka, N. Kutsumura, S. Nishiyama, *Tetrahedron*, 2004, *60*, 5623-5634.; R. Obata, T. Ohshiro, H. Tomoda, S. Nishiyama, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2005, *15*, 4189-4191.
41. T. Tajima, T. Fuchigami, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 4760-4763. ; T. Tajima, T. Fuchigami, *Chemistry--A European Journal*, **2005**, *11*, 6192-6196.; T. Tajima, A. Nakajima, Y. Doi, T. Fuchigami, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 3550-3552.; H. Kurihara, T. Fuchigami, T. Tajima, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 6888-6890.; N. Atsushi, Y. Doi, T. Fuchigami, T. Tajima, *J. Electroanal. Chem.*, **2008**, *623*, 177-180.
42. F. Goodridge, C. J. H. King, *J. Appl. Chem. Biotechnol.*, **1971**, *2*, 208
43. Sukanya Nad, Rolf Breinbauer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 2297.
44. J. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 14338.
45. G. A. Tsirlina, O. A. Petrii, *J. Electroanal. Chem.*, **1996**, *401*, 33-43.
46. A. Nishiyama, H. Eto, Y. Terada, M. Iguchi, S. Yamamura, *Chem. Pharm. Bull.*, **1983**, *31*, 2820.
47. M. Sugumaran, H. Dali, H. Kundzicz, V. Semensi, *Bioorganic Chemistry*, **1989**, *17*, 443-453.
48. A. Kuzume, Y. Mochiduki, T. Tsuchida, M. Ito, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2008**, *10*, 2175-2179.
49. F. Kakiuchi, Y. Kawasaki, N. Enomoto, H. Akita, K. Ohe, N. Chatani, H. Kurosawa, S. Murai *Organometallics*, **1991**, *10*, 2056-2060; F. Kakiuchi, K. Ohe, N. Chatani, H. Kurosawa, S. Murai, Y. Kawasaki, *Organometallics*, **1992**, *11*, 752-756., I. A. Kahwa, D. Miller, M. Mitchel, F. R. Fronczek, R. G. Goodrich, D. J. Williams, C. A. O'Mahoney, A. M. Z. Slawin, S. V. Ley, C. J. Groombridge, *Inorganic Chemistry*, **1992**, *31*, 3963-3970., F. Kakiuchi, S. Murai, Y. Kawasaki, *Organometallics*, **1992**, *11*, 4352-4355.; F. Kakiuchi, K. Furuta, S. Murai, Y. Kawasaki, *Organometallics*, **1993**, *12*, 15-16.
50. P. Abley, J. E. Byrd, and J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 2591-2596.; A. Mckillop, J. D. Hunt, F. Kienzle, E. Bingham, and E. C. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 3635-3640.; D. Farcasiu, P. V. R. Schleyer, and D. B. Ledee, *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 3455-3459.
51. E. C. Taylor, C. -S. Chiang, and A. Mckillop, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, *21*, 1827-1830.; E. C. Taylor, C. -S. Chiang, A. Mckillop, J. F. White, *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 6750-6752..

52. H. M. C. Ferraz, L. F. Silva, Jr., and T. O. Vieira, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 1709-1713.; H. M. C. Ferraz, A. M. Aguilar, and L. F. Silva, Jr., *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 5817-5821.

謝辞

研究・勉強するチャンスを与えて頂いたばかりか、本研究を行うにあたり大変興味深い課題を与えて頂き、そして多大な御指導・御鞭撻を賜りました慶應義塾大学理工学部 西山 繁 教授に深く感謝いたします。

本研究を行うにあたり、有益な御助言を頂きました東京工業大学 淵上寿雄 教授、慶應義塾大学理工学部 戸嶋一敦 教授、慶應義塾大学理工学部 垣内史敏 教授に深く感謝いたします。

研究全般にわたり、適切な御助言を頂きました慶應義塾大学薬学部 須貝 威 教授、慶應義塾大学理工学部 小畠 りか 助教、慶應義塾大学理工学部 石川 祐一 助教、慶應義塾大学理工学部 河内卓彌 助教、富山県立大学工学部 富宿 賢一 助教、扇谷 忠明 博士、小神野 孝尚 博士に深く感謝いたします。

ベルベナカルコンの構造活性相関研究において、生物活性試験に協力いただいた慶應義塾大学理工学部 井本 正哉 教授に深く感謝いたします。活性試験を行っていただいた清水 良史君に深く感謝いたします。

ダイヤモンド電極の製作・提供していただきました慶應義塾大学理工学部 栄長 泰明 助教授に深く感謝いたします。ダイヤモンド電極製作に協力していただきました知久 昌信君に深く感謝いたします。

電極表面 IR 測定に協力いただきました慶應義塾大学理工学部 伊藤 正時 名誉教授に深く感謝いたします。電極表面 IR の測定を行っていただいた山崎 瑞穂君に深く感謝いたします。

研究および学会等で大変お世話になりました、椎名 淳一 博士、沓村 憲樹 博士、天野 良治 博士、椎名 晶子 博士に深く感謝いたします。

喫煙所の仲であり、数多くの情報を提供していただきました、山本 崇史 博士、西健太郎君、竹内 唯理君、斉藤 毅君、荻原 陽平君に深く感謝いたします。

公私共に仲良くしていただきました、土居 史尚 博士、高浪 司君、濱田 基子さん、飯嶋 大輔君、浦川 慶史君、小鷲 聡美 さん、長岡 修平 博士、西濱 悠子さん、横山 理君、宇野 加奈子さん、岩城雄三君、村山 響子さん、内藤 雄君、森 千春さん、浦野誠也君、小林 昂君、睦谷 仁志君、そして天然物合成化学研究室の方々に深く感謝いたします。

大学時代より10年近く心を支えてくれた、妻 利衣に深く感謝いたします。

親として、時には同じ研究者として見守り続けてくれた父 将信、母 とり子に深く感謝いたします。