

平成 25 年度 博士論文

分子間相互作用及び  $\pi$  共役を駆使した  
機能性分子の開発

京都府立大学 生命環境科学研究科

September, 2013

東 恵理子



# 分子間相互作用及び $\pi$ 共役を駆使した機能性分子の開発

## 目次

略号表	1
-----	---

## 理論の部

第一章 緒言	5
第二章 従来の研究概要と著者の研究方針	7
第一節 分子間相互作用を利用したオルガノゲルについて	7
第二節 (ジ)ベンゾキサントン類の合成と機能	10
第一項 (ジ)ベンゾキサントン類の設計	10
第二項 キサントン類の合成例	15
第三節 近赤外発光色素の特長とナフトフルオレセインについて	20
第三章 トリペプチドを骨格とした超分子ゲルの開発	25
第一節 ゲル化剤候補—Gly、Ala、Val を含む 27 種のトリペプチド—の合成及びゲル化スクリーニング	25
第二節 最適化したゲル化剤—Ser、Phe、Gln を含む 6 種のトリペプチド—の合成及びゲル化スクリーニング	32
第三節 ゲル形成メカニズムの解析	34
第一項 超分子構造体の顕微鏡観察	34
第二項 温度可変 NMR 測定による分子間相互作用の評価	36
第三項 IR を用いた液相からゲル相への相転移の追跡	37
第四章 9 種の (ジ)ベンゾキサントン類の創製と機能	39
第一節 9 種の (ジ)ベンゾキサントン類の創製	39
第一項 9 種の (ジ)ベンゾキサントン前駆体合成	39
第二項 環化反応の条件検討	50
第二節 分子軌道計算による反応機構の考察	59
第三節 9 種の (ジ)ベンゾキサントン類の分光学的性質	63
第四節 (ジ)ベンゾキサントン類の誘導体化	66
第五章 近赤外発光性ナフトフルオレセイン類の合成と機能	68
第一節 ナフトフルオレセイン類の合成開発	68

第一項	新規ナフトフルオレセインの創出	68
第二項	ナフトフルオレセイン構造異性体の選択的合成	71
第二節	ナフトフルオレセイン類の X 線結晶構造解析	80
第一項	直線型ナフトフルオレセインの構造	80
第二項	ジアリルナフトフルオレセインの構造	82
第三節	pH 変化による呈色・発光挙動及び呈色機構の考察	86
第四節	分子軌道計算による吸収波長予測について	98
第五節	細胞への導入実験	104
第六章	総括	106
	謝辞	110

#### 実験の部

実験項	113
第三章に関する実験	115
第四章に関する実験	121
第五章に関する実験	158
引用文献	177



## 略語表

Abs	Absorbance
Ac	Acetyl
aq	Aqueous
Bn	Benzyl
Boc	<i>t</i> -Butoxycarbonyl
Bu	Butyl
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octane
DNA	Deoxyribonucleic acid
DFT	Density Functional Theory
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamide
DMSO	Dimethyl sulfoxide
Em.	Emission
Et	Ethyl
Ex.	Excitation
FITC	Fluorescein Isothiocyanate
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
HOBt	1-Hydroxybenzotriazole
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HRMS	High Resolution Mass Spectroscopy
GFP	Green Fluorescent Protein
IR	Infrared Spectroscopy
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
Me	Methyl
MOM	Methoxymethyl
MS	Mass spectrometry
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimide
NMM	<i>N</i> -Methylmorpholine
NMR	Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy
PBS	Phosphate Buffered Saline
Ph	Phenyl
Py	Pyridine
SEM	Scanning Electron Microscopy
TBDMS	<i>t</i> -Butyldimethylsilyl
TD-DFT	Time Dependent Density Functional Theory

Temp.	Temperatutre
Tf	Triflyl, Trifluoromethylsulfonyl
TFA	Trifluoroacetic acid
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
TsOH	<i>p</i> -Toluenesulfonic acid
WSC	Water Soluble Carbodiimide

## 理論の部



## 第一章 緒言

この半世紀で、化学の世界は分子化学から超分子化学へと大きく変貌を遂げた。分子化学は有機合成を軸に共有結合により繋がった一つの分子を対象とする。これに対して、超分子化学は分子間相互作用を制御することで一つの分子という枠を超えた高次な構造体に主眼を置く。低分子が分子間相互作用により組織化すると、個々の分子では持ち得なかった高度な機能を発現しうる。その究極の完成形は、まさに生命である。超分子構造体である DNA が超分子的な相互作用により転写、翻訳され、機能を発現する一連の過程は超分子化学による最も美しい現象の一つである。一方で、化学の研究では生物学で見出されるものにとどまらず、未知のシステムを生み出し新しい現象を創造することが無限に可能である点が魅力的である。

超分子ゲル<sup>1)</sup>は、超分子化学を駆使し高次の機能発現を実現できる新しい材料の一つである。超分子ゲルは、低分子ゲル化剤が分子間相互作用により繊維構造を形成し、さらに巨大な三次元網目構造を構築して溶媒を取り込んだ上、形を維持できたときにのみ成立する。このように低分子ゲル化剤が如何にして集合しゲルを構築するのかを解明することは現代の超分子化学においても重要な課題である。

一方で、超分子化学の究極である生命現象は、高度な分子認識や高選択的な化学反応が綿密に制御され機能を発現すると同時に、その機能同士が情報を伝達し合うという非常に複雑なシステムである。このような複雑なシステムを解明する学問が生物学・医学である。生命現象を解明するために特定分子を追跡したり、細胞や組織の構造を観察することは重要であり、可視化技術の進歩は直接的に当該分野の発展にも関わるといっても過言ではない。例えば、蛍光タンパク質 GFP<sup>2)</sup> は下村脩氏により 1962 年に発見され、1990 年代にはその遺伝子が解明された。この技術は遺伝子レベルで蛍光タンパク質を導入するため、特定のタンパク質を生きた細胞や組織で可視化する事が可能となり革命的な進歩を遂げた。

現代のイメージング技術のうち蛍光タンパク質以外の代表的なものは、色素を利用する方法である。色素を用いるイメージングは、直接標的分子や組織を染色できるという点で、遺伝子レベルで組込む蛍光タンパク質とは利用法が全く異なる。代表的なものには FITC 等タンパク質のアミノ基に結合させるもの<sup>3)</sup>、ローダミン等のミトコンドリアに集積するもの<sup>4)</sup>、pH に応答するもの<sup>5)</sup> が知られている。現在様々な標識色素が存在するが、その色素の母核は至って古典的である。例えば、1871 年に Baeyer, A. により合成されたフルオレセインや 1856 年に Williams, C. H. G. により発見されたシアニン色素が汎用されている。フルオレセインはその発見から 140 年もの歳月が経っているにも関わらず、なおも色素の代表として利用されている。その所以は、性質が優れているのはもちろんのことだが、既存の色素をいかに特定部位に結合・集合

させるかという研究に重きが置かれ、色素自体の開発があまり行われてこなかったためであると思われる。しかしながら、近年何を検出するかだけでなくどのように検出するか、すなわち色素の特性も重要視されるようになった。具体的には、色素の励起・発光波長の長波長化に注目が集まっている。生体が吸収しない近赤外領域の光を用いることは、組織深部の可視化を可能にするという大きな利点がある。

蛍光色素の開発はデザイン次第で無限であるが、設計した化合物の分光学的性質は実際に合成しないと判らない。設計した化合物の合成は困難な場合もあるが、ただのタール状の塊にも見える複雑な合成混合物から目的化合物の生成を信じて精製することは時として功を奏す。また、既存の反応の組み合わせにとどまらず対象分子に対する深い洞察に基づいた最適な合成法の精査も重要である。そして、地道な合成により実際に手に取った化合物の化学的・分光学的性質を調べることで新たな色素の開発に結び付くと著者は信じている。真の意味で新たな機能を生み出すための合成開発への尽力を惜しむことなく斬新で特徴的な色素を生み出し、それらが活用されることを期待している。

## 第二章 従来の研究概要と著者の研究方針

### 第一節 分子間相互作用を利用したオルガノゲルについて

ゲルとは、湿潤性・粘弾性をもち液相と固相の中間に位置する相である。ゲルの形成は、高度に発達した繊維が三次元網目構造を構築しその空間に溶媒が包摂され極度に流動性を失うことで起こる。ゲルの研究は 1926 年に Lloyd D. J. らにより始まり<sup>6)</sup>、1977 年に Flory, P. J. らがより高度な定義を提唱した<sup>7)</sup>。すなわち、(1) 巨視的な次元において連続的な構造をもち保持されるもの、(2) 流動的な挙動は固体様である。

ゲルは、ゲル化剤分子の大きさと用いる溶媒によって分類される (Figure 1)<sup>8)</sup>。通常のゲルは高分子から成るものが多く、高分子ゲルと呼ばれている。一方、超分子ゲルは低分子で構成され、超分子的 (非共有結合的) に会合し繊維構造を形成することで構築されたゲルである。また、ゲル化される溶媒によって、有機溶媒の場合はオルガノゲル、水の場合はヒドロゲルに分類される。溶媒分子を減圧下除去し空隙を含むものはエアロゲルまたはキセロゲルと呼ぶ。今回著者が行った研究は、この分類のうち低分子をゲル化剤分子として用い、分子間力を駆使して有機溶媒をゲル化する超分子オルガノゲルの開発である。

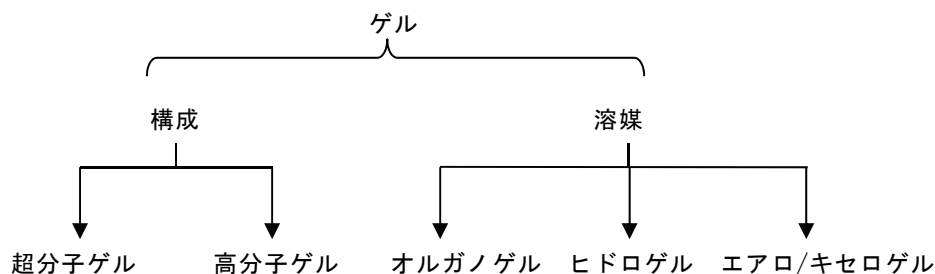


Figure 1. ゲルの分類。

近年、自己集合についての研究が進み、ゲルはデザインされるようになった。これまでに、尿素<sup>9)</sup>、アミノ酸<sup>10)</sup>、アミド<sup>11)</sup>、糖誘導体<sup>12)</sup>、脂肪酸誘導体<sup>13)</sup>、サッカライド<sup>14)</sup>等に由来する超分子ゲル化剤が報告されている (Figure 2)。また、光<sup>15)</sup>や超音波<sup>16)</sup>、生理活性物質<sup>17)</sup>等の外部刺激に応答する超分子ゲルも開発され応用の幅が広がっている。

超分子オルガノゲルは、非常に多くの低分子が比較的弱い分子間相互作用により秩序正しく自己集合し機能発現につながるため非常に興味深い (Figure 3)。しかしながら、低分子の大きさは数 nm であるのに対して繊維構造から成る網目状の超分子構造体は幅が数百 nm、長さはその何百倍もある。如何にして巨大な分子集合体を形成しているかを理解することは現在においても重要な課題である。

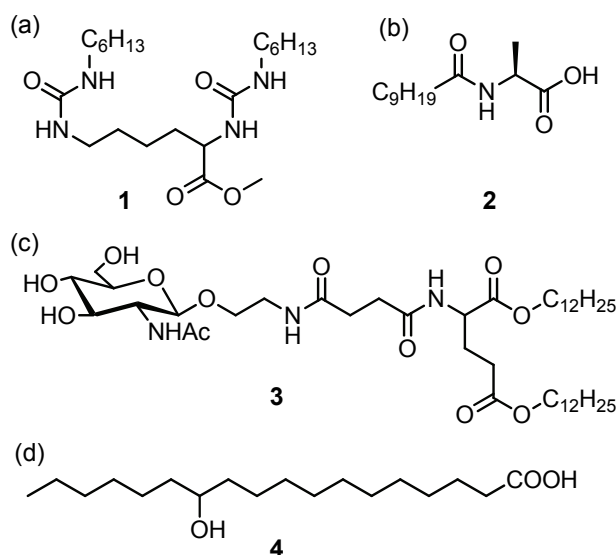


Figure 2. 様々なゲル化剤分子。

(a) 尿素誘導体、(b) アミノ酸誘導体、(c) 糖誘導体、(d) 脂肪酸誘導体。

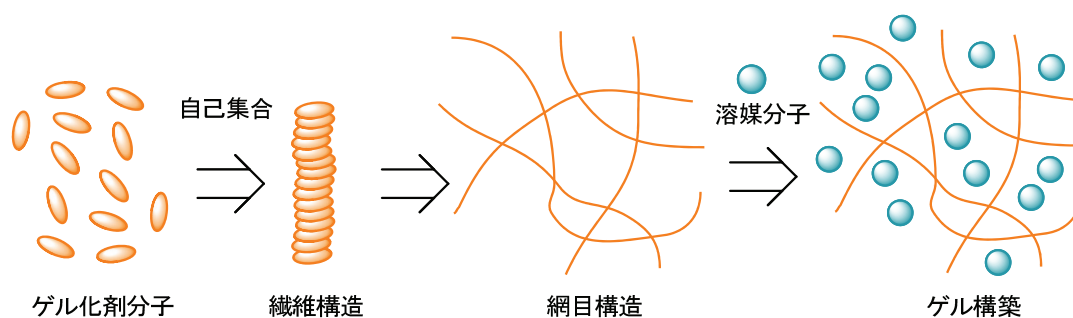
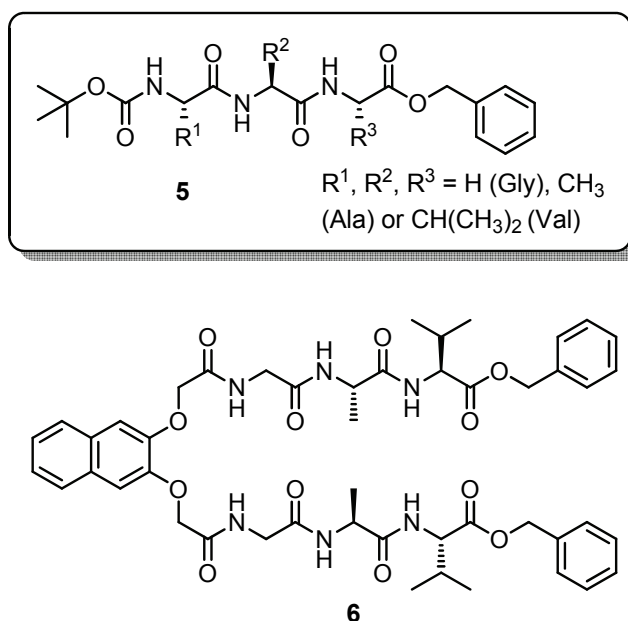


Figure 3. ゲル構築メカニズム。



そこで著者はトリペプチド **5**<sup>18)</sup> を基本骨格とした超分子ゲルの開発を行い、アミノ酸の違いがゲル化能に及ぼす影響とゲル形成のメカニズムの詳細を調べた。ゲル化剤の骨格は、富士、椿らが以前に偶然見つけたゲル化能をもつナフタレン誘導体 **6** (Figure 4) を手がかりにして設計された。誘導体 **6** は 2,3-ジヒドロキシナフタレンにトリペプチドが結合した構造である。始めに、構成するアミノ酸としてグリシン、アラニン、バリンの 3 種類を用いたトリペプチドを合成し、ゲル化能について一次スクリーニングを行う。次いで、この結果をもとに他のアミノ酸を導入し、更にゲル化能の高い化合物を探索する。そして、最もゲル化能の高いものを用いて、ゲル形成のメカニズムと高次構造の解明を目指し、顕微鏡観察、<sup>1</sup>H NMR、IR 測定を行う計画とした。第三章でその詳細を述べる<sup>19)</sup>。



**Figure 4.** ゲル化剤分子の基本骨格となるトリペプチド **5** と本研究の発端となったゲル化剤分子 **6**。

## 第二節 (ジ)ベンゾキサントン類の合成と機能

### 第一項 (ジ)ベンゾキサントン類の設計

医学や生物学の分野において特定のタンパク質や抗体、小分子を可視化する技術は必須であり、近年急速に進歩している<sup>20)</sup>。可視化の技術は大きく二つに分類することができる。すなわち、① GFP に代表される遺伝子レベルで蛍光ラベル化を行う方法、② 有機蛍光分子や量子ドットを用いて蛍光検出する方法である。前者の蛍光タンパク質を用いる方法は、単なる分子や細胞のセンサーに留まらず、活性や細胞機能の詳細を追跡するのに適している。GFP は細胞中で発現することによりラベル化されるため、狙った部位に確実に導入できるというメリットがある。一方で遺伝子レベルで組み込むことのできない系には用いることができない。蛍光色素を用いた可視化技術は以下のような利点がある。

- 1) 生体へのダメージが少ない。
- 2) 高感度である。
- 3) 標的の生体物質をリアルタイムで観察できる。
- 4) 蛍光プローブの化学的・分光学的チューニングが容易である。

また、蛍光プローブを用いたイメージングにおいて、複数の色素を用いるマルチカラー染色<sup>21)</sup>は複数の情報を一度に得られるため有用な方法である。通常マルチカラー染色は蛍光色素ごとに適した励起光を個別に照射し、個々の色素からの蛍光を検出する。一方で、一波長で複数の蛍光色素が励起され、かつ個々の色素の発光波長が異なれば、複数の光源は不要となり装置の小型化が期待できる。様々なマルチカラー色素が報告されているが、蛍光色素ごとに化学構造が大きく異なる場合、標的分子との結合能、細胞移行性、発光特性に違いが生じ、正確な比較を妨げる。すなわち、一波長励起／多波長発光のマルチカラー化に用いる蛍光色素は発光波長のみが異なり、他の性質は同様であることが望ましい。

上述の課題に対して著者は、(ジ)ベンゾキサントン構造に注目し、組成は同じであるが形の異なる 9 種の構造異性体 7-15 を設計した (Figure 5)。本化合物群はキサントン 16<sup>22)</sup> の片側もしくは両側の様々な方向にベンゼン環を拡張した構造である。7-15 はキサントンと類似の骨格を有しているが、化合物 9<sup>23)</sup> が合成中間体として一例報告があるのみでその他は新規化合物である。このように、分子の形に注目し、網羅的に合成・評価を行っている例は数種類のみであり<sup>24)</sup>、(ジ)ベンゾキサントン化合物に焦点をあてた研究はこれまでにない。

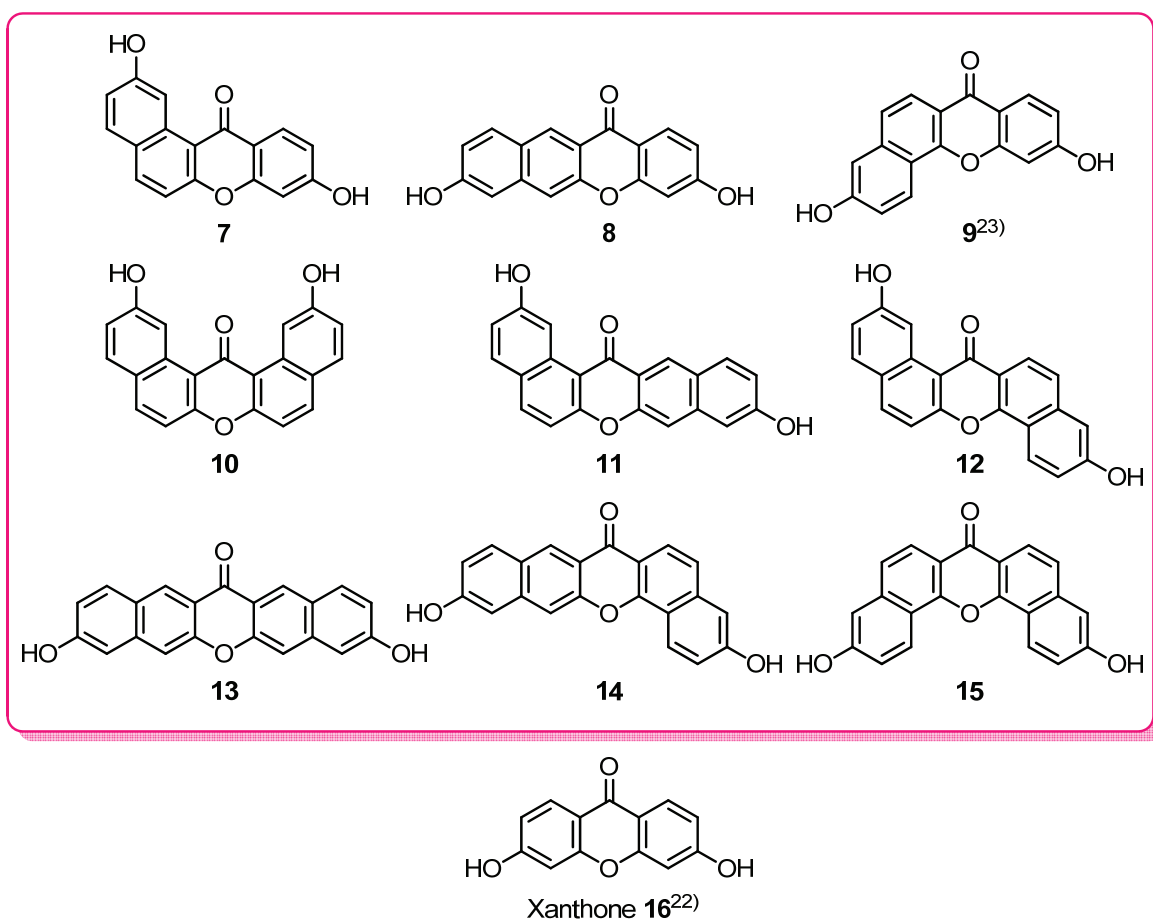
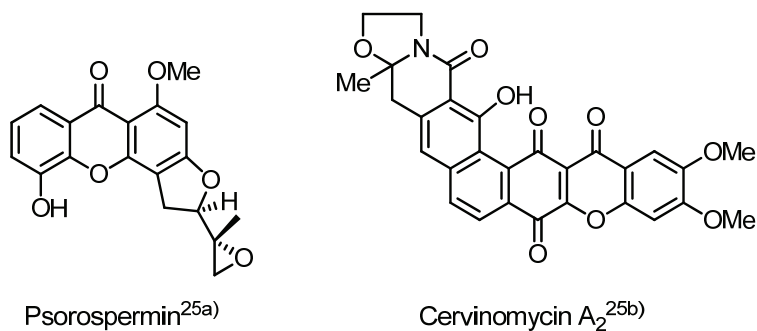


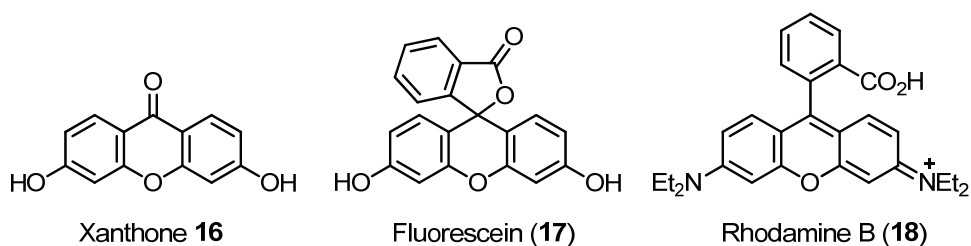
Figure 5. 9 種の(ジ)ベンゾキサントン 7-15 及びキサントン 16。

一方で、化合物 **15** の設計の基となるキサントン **16** は多くの天然物の基本骨格に含まれており、様々な薬理活性を有している<sup>25)</sup>。例として、Figure 6 に示す構造の天然物が知られている。



**Figure 6.** キサントン骨格を有する天然物。

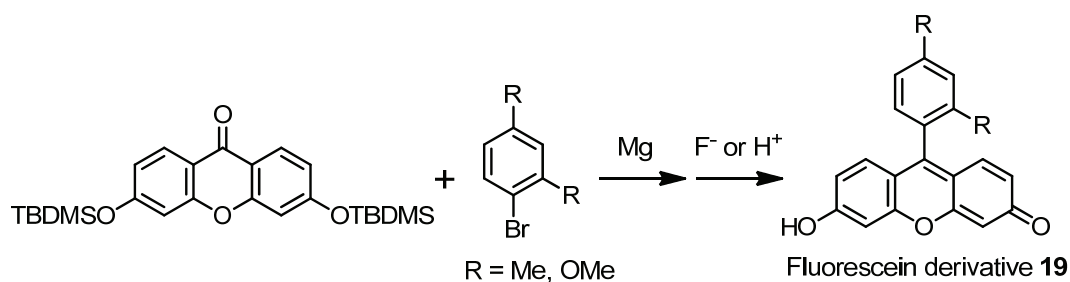
また、キサントン **16** は誘導体化により短工程でキサントン色素へと導くことができる (Figure 7)。すなわち、キサントンの中心部分には官能基変換性に富むカルボニル基を有しているため、中央に様々な置換基を導入することができ、フルオレセイン (**17**) 誘導体を短工程で合成することが可能である<sup>26)</sup>。また、水酸基の変換によりローダミン類への誘導も同様に行うことができる<sup>27)</sup>。



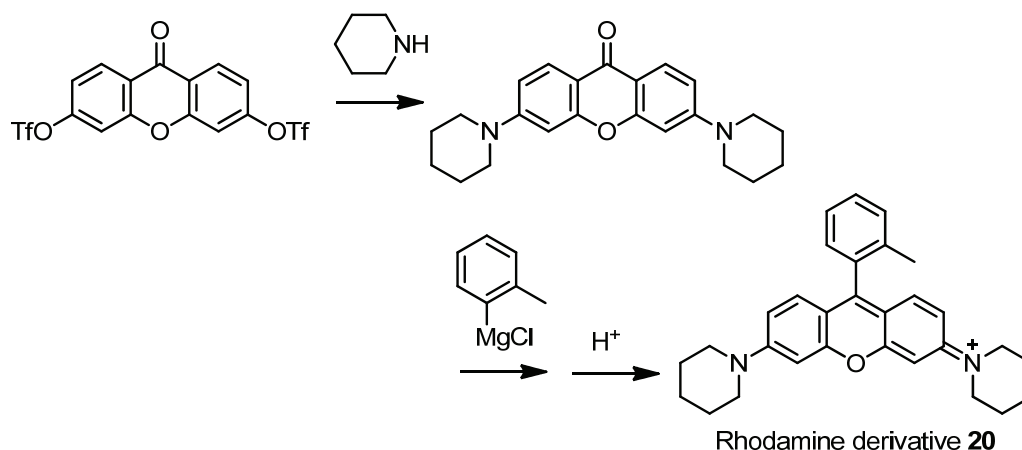
**Figure 7.** キサントン **16**、フルオレセイン (**17**)、ローダミン B (**18**)。

誘導体化の例として、長野、浦野らはキサントンの水酸基を TBDMS 基で保護した化合物を鍵中間体とし臭化アリールを用いた Grignard 反応により上部アリール基の導入を行っている。そして、続く脱保護反応により二工程でフルオレセイン誘導体 **19** へと導いている<sup>26a)</sup> (Scheme 1-a)。また、Burgess, K. らはキサントンの水酸基をトリフラートに置換した化合物を用い環状アミンへと変換し、同様に Grignard 反応により上部アリール基を導入することで種々のローダミン誘導体を合成している<sup>27)</sup> (Scheme 1-b)。

(a) キサントン誘導体を用いたフルオレセイン誘導体 **19** の合成; Nagano, T.; Urano, Y. *et al.*<sup>26a)</sup>

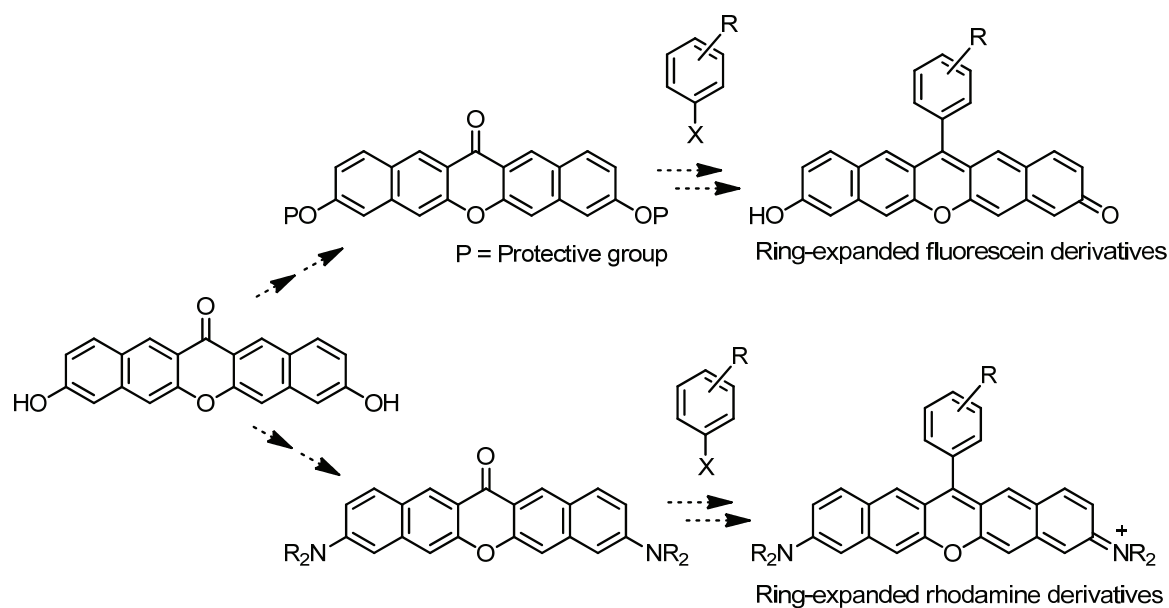


(b) キサントン誘導体を用いたローダミン誘導体 **20** の合成; Burgess, K. *et al.*<sup>27)</sup>



**Scheme 1.** キサントン誘導体を用いたキサントニン色素 **19**、**20** への誘導例。

すなわち、著者が合成を目指した (ジ)ベンゾキサンテン類 **7-15** も、中心部分のカルボニル基に対して、種々の反応を行うことで、 $\pi$  拡張型フルオレセイン誘導体及び  $\pi$  拡張型ローダミン誘導体を短工程で合成することが可能である。つまり **7-15** は様々な新規 (ジ)ベンゾキサンテン色素を短工程で合成するための重要な鍵中間体であると考えた (Scheme 2)。



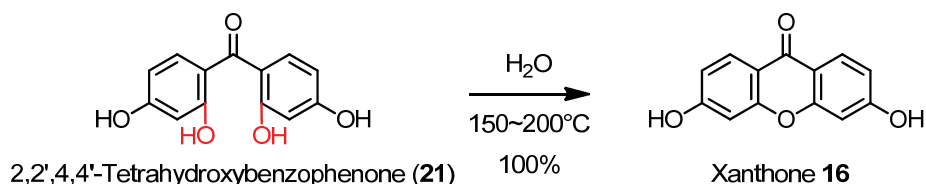
**Scheme 2.** ジベンゾキサンテン誘導体を用いた新規ジベンゾキサンテン色素の合成。

## 第二項 キサントン類の合成例

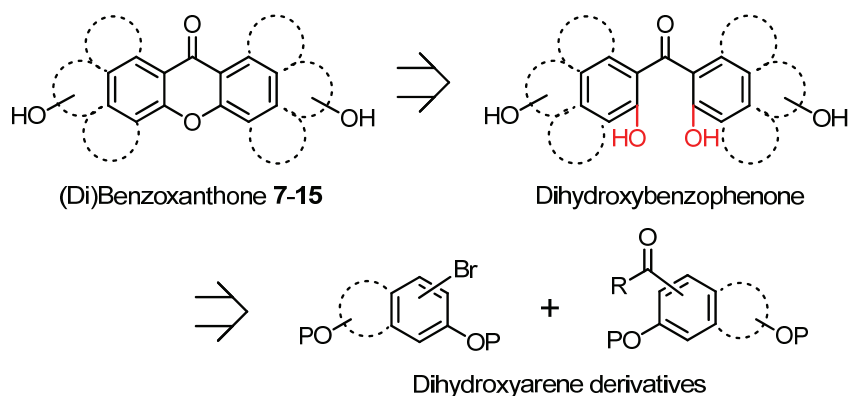
既知化合物であるキサントン **16** の合成は非常に簡便で収率良く得られる方法が報告されている。最も汎用される合成法を以下に示す。市販の 2,2',4,4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン (**21**) は水を溶媒とした封管反応により 150~200°C に加温及び加圧することで定量的に **16** へと変換できる<sup>22a)</sup> (Scheme 3-a)。

そこで、著者は (ジ)ベンゾキサントン **7-15** を合成するために対応するジヒドロキシベンゾフェノン類を中間体として設定した。なお、Figure 5 で示した (ジ)ベンゾキサントン **7-15** は Scheme 3-b に示すようにいずれかの方向に縮環している構造を丸い点線で表記する。環化前駆体であるジヒドロキシベンゾフェノン類は適切な位置に水酸基を有するジヒドロキシアレーン誘導体を原料とし、左右の部品をカップリングさせることで得る計画とした。

(a) 水中での封管反応によるキサントン **16** の合成; Davies, J. S. H *et al.*<sup>22a)</sup>



(b) (ジ)ベンゾキサントン **7-15** の合成計画

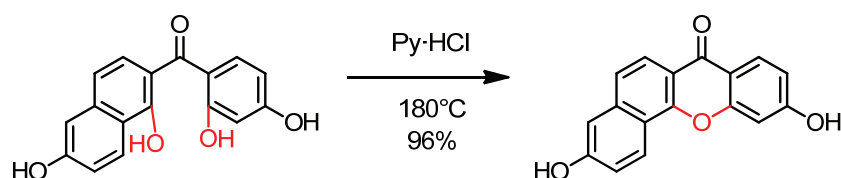


**Scheme 3.** (a) 一般的なキサントン **16** の合成条件、  
(b) (ジ)ベンゾキサントン **7-15** の合成計画。

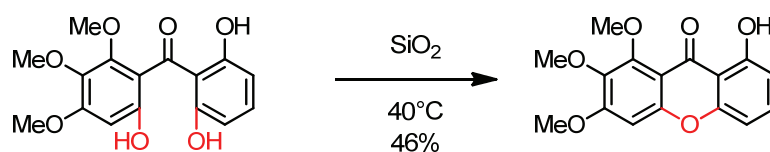
キサントン **16** の合成法は Scheme 3-a に示した封管反応による環化がほとんどであるが、この他にも報告例があるので以下に示す。

2,2'-ジヒドロキシベンゾフェノン誘導体を原料として用いている例を Scheme 4 に示す。a~c は酸性条件の例であり、Katzenellenbogen, J. A. らは、ピリジン塩酸塩を溶解させた条件で効率よく環化反応を行っている (Scheme 4-a)<sup>23)</sup>。Tortajada, A. らはシリカを用いた例を報告しており、46% と中程度の収率で環化体を得ている (Scheme 4-b)<sup>28)</sup>。また、Prasad, R. K. J. らはエタノール中で硫酸を作用させることで環化を行っている (Scheme 4-c)<sup>29)</sup>。一方、塩基性条件下の反応として、Portelli, V. J. らはエタノール中で水酸化カリウムを用い、収率 45% で環化している (Scheme 4-d)<sup>30)</sup>。また、浜地、王子田らは水中で 10 当量の酢酸ナトリウムを用い高収率で環化体を得ている (Scheme 4-e)<sup>31)</sup>。Scheme 5 の反応は、Biali, S. E. らがカリックスアレーン誘導体の水酸基をメチル化する目的で行ったところ、予期せず環化反応が進行した例である<sup>32)</sup>。

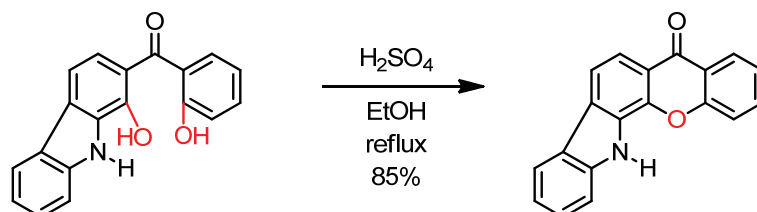
(a) Katzenellenbogen, J. A. *et al.*<sup>23)</sup>



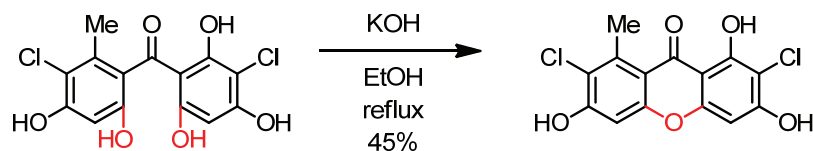
(b) Tortajada, A. *et al.*<sup>28a)</sup>



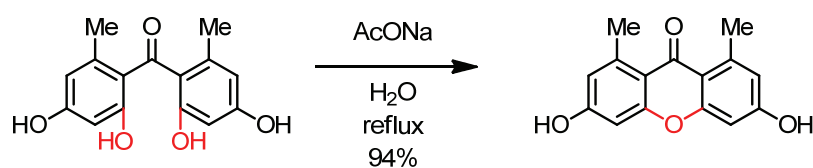
(c) Prasad, R. K. J. *et al.*<sup>29)</sup>



(d) Portelli, V. J. *et al.*<sup>30)</sup>



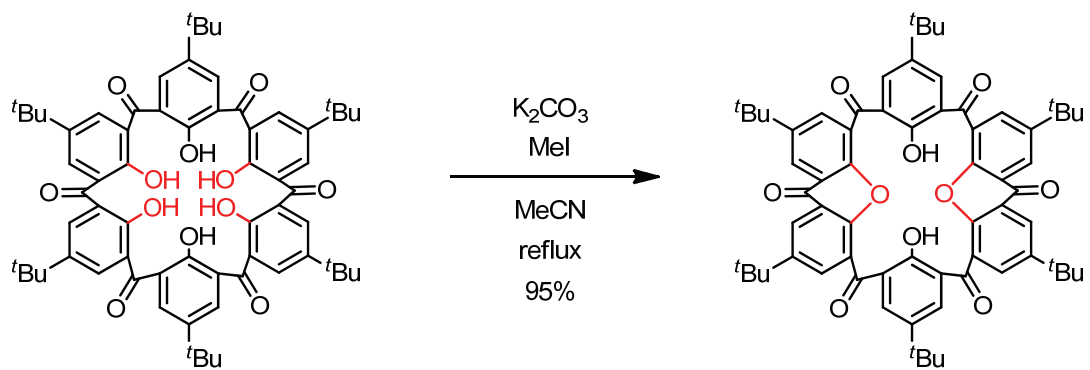
(e) Hamachi, I; Ojida, A. *et al.*<sup>31)</sup>



**Scheme 4.** 報告されている様々なジヒドロキシアセトフェノンの環化条件。

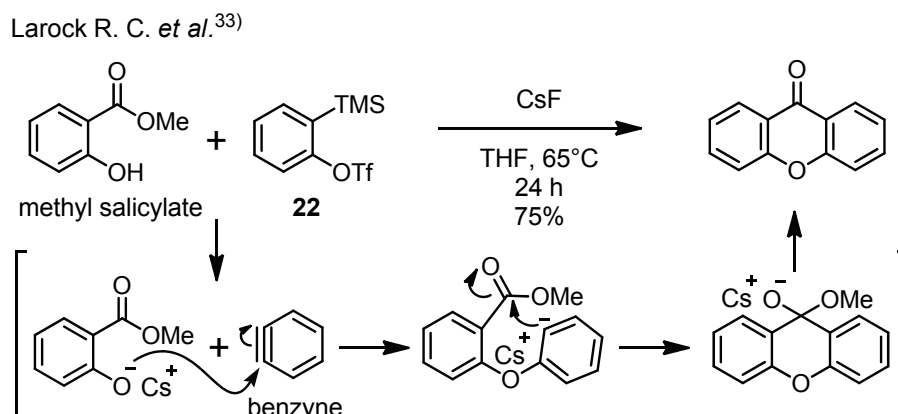


Biali, S. E. *et al.*<sup>32)</sup>

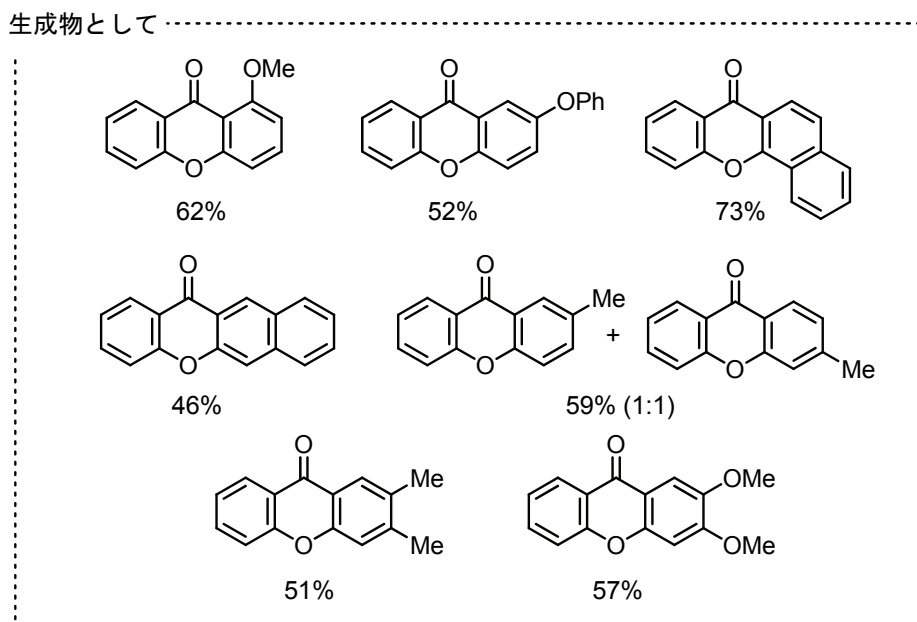


**Scheme 5.** カリックスアレーン誘導体がメチル化されずに環化した例。

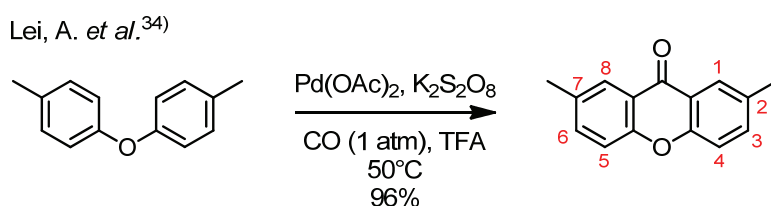
一方で、2,2'-ジヒドロキシベンゾフェノン以外の原料を用いるキサントンの合成法も数例報告されている。Larock R. C. らは、化合物 **22** から系中で発生させたベンザインとサリチル酸メチルを反応させることで、キサントンの骨格を形成する反応を見出した (Scheme 6)<sup>33)</sup>。本反応は THF 中 65°C の温和な条件で行うことができるが、原料に導入可能な置換基には制限がある。Larock らの論文で合成しているキサントン類は下記の化合物等である。置換基の位置や種類が限定的であると同時にキサントンの両側に置換基を導入することは難しいと考えられる。



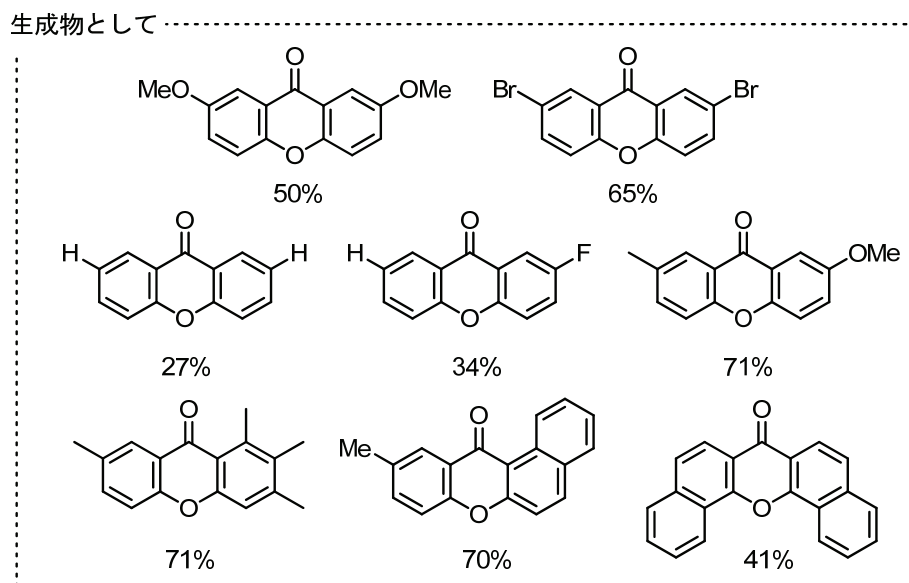
**Scheme 6.** ベンザインを経由するキサントン合成。



また、Lei, A. らは、パラジウムを触媒として用いた二重 C-H 活性化を行い、カルボニル部位を一酸化炭素から構築する合成法を報告している (Scheme 7)<sup>34)</sup>。本反応は、2 つの C-H 部位は事前に官能基化しておく必要がなく、原料となるジアリールエーテルは合成が簡便であることが利点である。本合成法により、メチル基の他メトキシ基や臭素をキサントンの 2,7 位に有する基質は中程度の収率で環化反応が進行する。また、置換基を持たないキサントンも低収率ながら合成可能である (27%)。フッ素やメトキシ基、3 か所のメチル基を有する非対称の原料を用いても環化反応が進行している。さらに、縮環した基質も 2 例挙げられている。導入可能な置換基の種類は比較的多いものの、3,6 位に置換基を有するキサントン合成は行われていない。



**Scheme 7.** ビアリールエーテルを原料とする二重 C-H 活性化によるキサントン合成。



このような既知反応がある中で、著者はベンゼン環拡張型のジヒドロキシベンゾフェノンに適した効率的な環化条件を見出し、9 種の (ジ)ベンゾキサントン類の網羅的合成を行った。また、合成した化合物群の分光学的性質についても精査したため第四章で詳細を述べる<sup>35)</sup>。

### 第三節 近赤外発光色素の特長とナフトフルオレセインについて

フルオレセインやローダミンなどの蛍光色素は多種多様なものが存在し、日用品から研究材料まで幅広く利用されている。また生体内にも蛍光物質は含まれており、ポルフィリン類やヘム類は蛍光を発することが知られている。このような蛍光物質のうち多数は青～緑～黄色を示し 450~600 nm に発光波長を有している。一方、生体イメージングへの応用を指向した場合、生体の自家蛍光との重なりを避ける必要があり、700~900 nm の長波長側に励起・発光波長をもつ色素が望まれている。長波長側の励起・発光を示す蛍光色素は用いる光の細胞透過性がよく深部の可視化に適していること、また低エネルギーの光を使用するため生体へのダメージが少ないという大きなメリットがある。なかでも近赤外発光色素は *in vivo* で生体内を可視化し情報を得るのに適しており近年注目を集めている<sup>36)</sup>。

現在、報告されている近赤外発光色素はスクアリリウム色素 **23**<sup>37)</sup> やシアニン色素 **24**<sup>38)</sup>、**25**<sup>39)</sup> などがある (Figure 8)。一般に長波長側に励起・発光させるためには共鳴系を長くする手法をとる。そのため、近赤外発光色素は分子量が 1000 程度の大きく複雑な分子が多数を占める。しかしながら、嵩高い分子やイオン性の分子は細胞内に移行しにくいことが予想される。またプローブとして機能させるためには、標的分子と反応する置換基等を、蛍光色素に導入する必要があるために化学修飾のしやすさも重要となる。

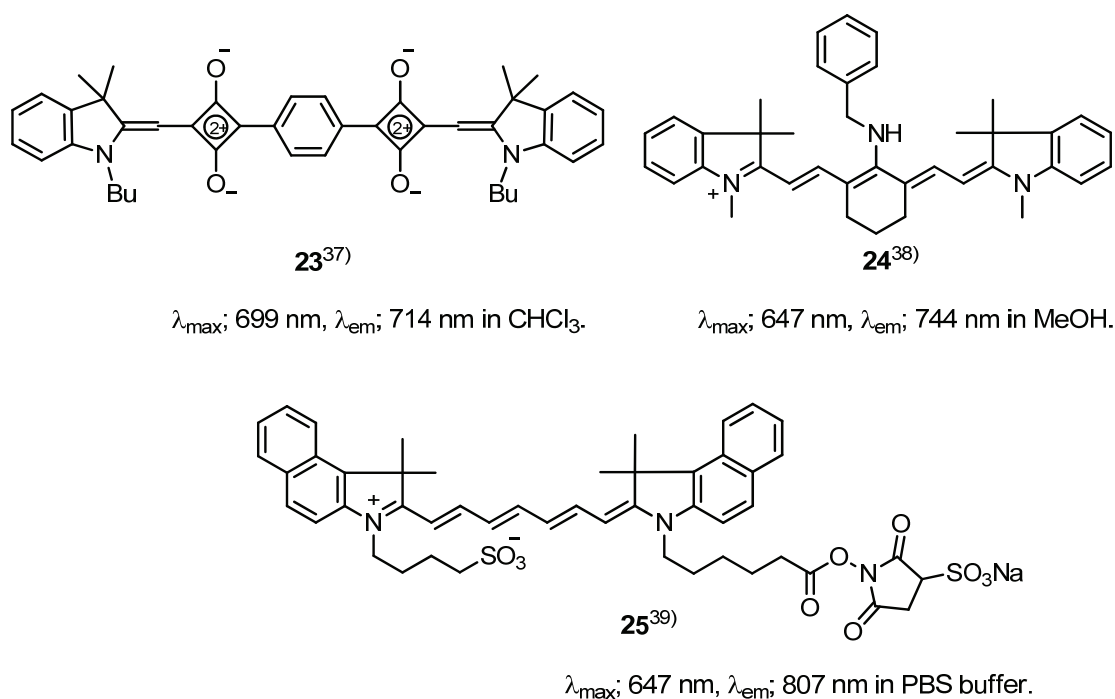


Figure 8. 近赤外発光色素の例。スクアリリウム色素 **23**、シアニン色素 **24**、**25**。

一方、フルオレセインやローダミン等のキサンテン色素類似の構造に焦点をあてて、長波長領域の発光を狙った研究例も報告されている。最近、長野、浦野らはローダミンの中央のピラン環の酸素をケイ素に変換した Si-ローダミンについて報告している (Figure 9)<sup>40)</sup>。本分子群は、炭素-ケイ素結合の  $\sigma^*$  軌道とベンゼン環の  $\pi$  軌道との相互作用により長波長シフトが起こる。SiR650 はローダミンと比べて約 100 nm の長波長シフトを示した。また、両端の窒素部位を環状構造に固定した SiR680、SiR700 はさらに 30 nm、50 nm 長波長側にシフトし、環状部位に二重結合を組み込み共役系を拡張させた SiR720 は元のローダミンに対して 170 nm の発光波長シフトを達成している。また、本化合物群の特徴は、ストークスシフトが約 20 nm と一定であることが挙げられる。

Nagano, T. *et al.*<sup>40)</sup>

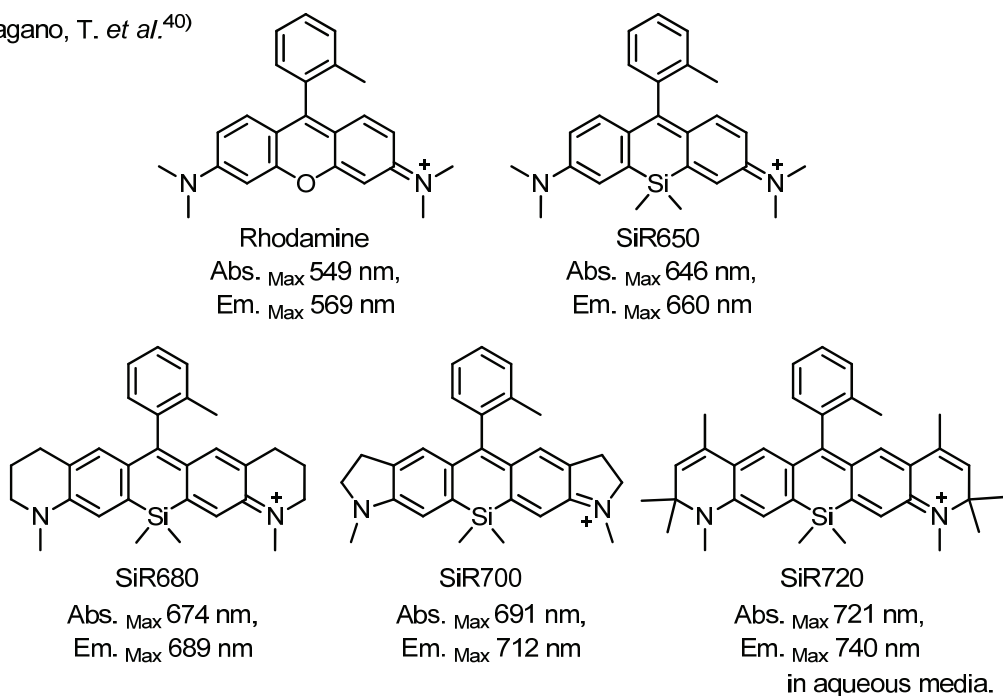


Figure 9. ローダミン及び SiR650、680、700、720 の構造、励起・発光波長。

このような背景のもと著者は、フルオレセインにベンゼン環を拡張したナフトフルオレセイン **26** に焦点をあてて研究を行った (Figure 10)。また、ベンゼン環を拡張する方向に注目し下側  $\pi$  系部分が五環性のナフトフルオレセイン **27**、**29-32** 及び四環性のセミナフトフルオレセイン **28**、**33**、**34** を網羅的に合成し、 $\pi$  系の形の違いが与える影響を調べると共に以下の性質を有する色素の開発を目指した。

- 1) 分子量が 500 以下である。
- 2) 700 nm 以上の近赤外領域で発光する。
- 3) 水中でも利用可能である。

著者が基本骨格としたフルオレセイン (**17**) は、細胞移行性が高いことや細胞毒性が低いこと等、蛍光色素として優れた性質を有し蛍光標識や生体イメージングの応用研究が幅広く行われている。フルオレセインの性質を有していながら近赤外領域で発光する色素を開発できれば、現存のフルオレセインを用いた染色技術を新たな色素に適應できるという大きなメリットがある。また、市販の近赤外発光色素の数はそもそも少ないことから、様々な性質を有する近赤外発光色素の開発が渴望されている。

下記の (セミ)ナフトフルオレセインのうち、化合物 **27**<sup>41)</sup> は赤色に発光する色素として知られている。またベンゼン環を一つだけ拡張したセミナフトフルオレセイン **28**<sup>42)</sup> も実用化されている。しかし、これら以外の化合物 **26**、**29-34** は合成例がなく、その性質に興味を持たれる。

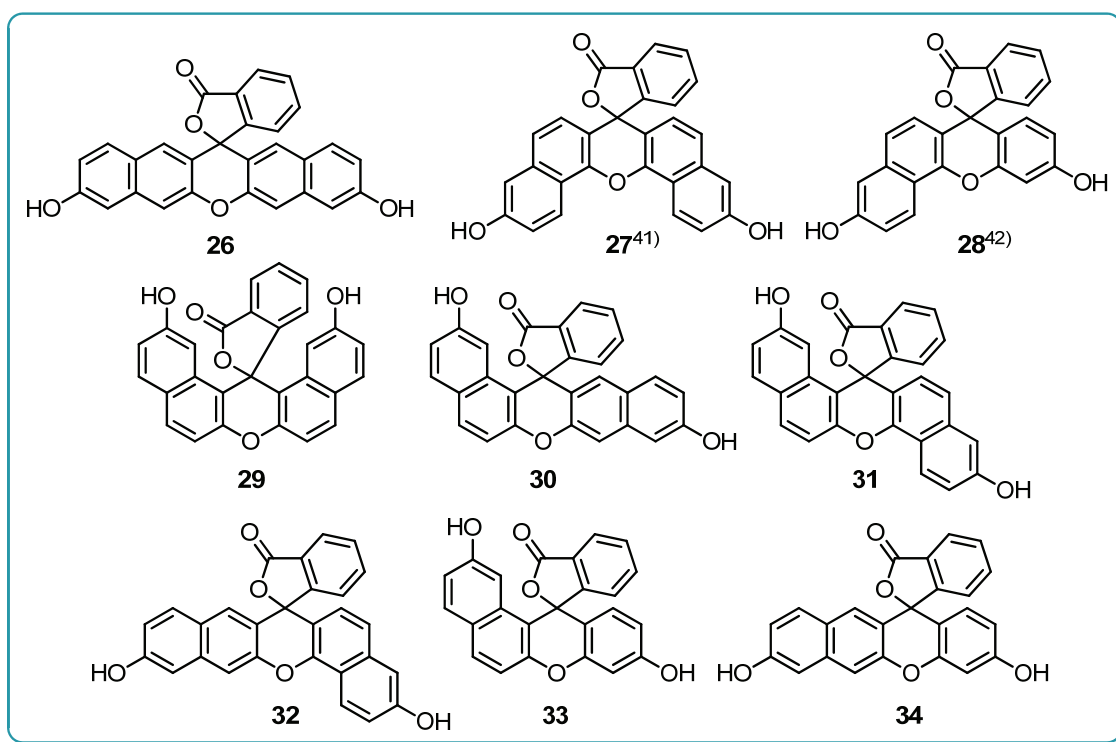
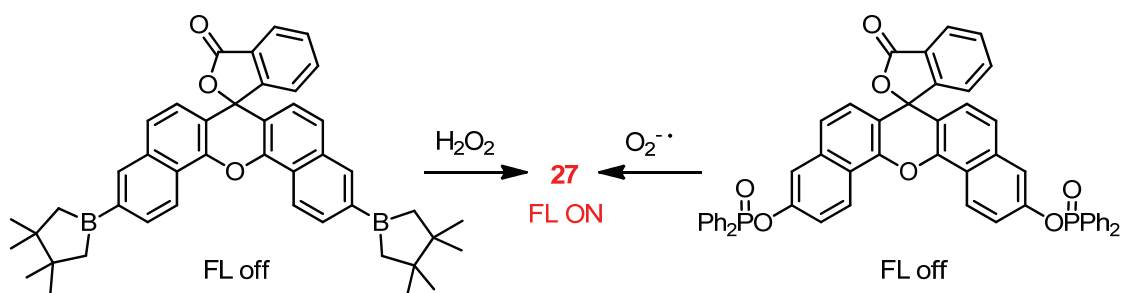


Figure 10. 9種の(セミ)ナフトフルオレセイン **26-34**。

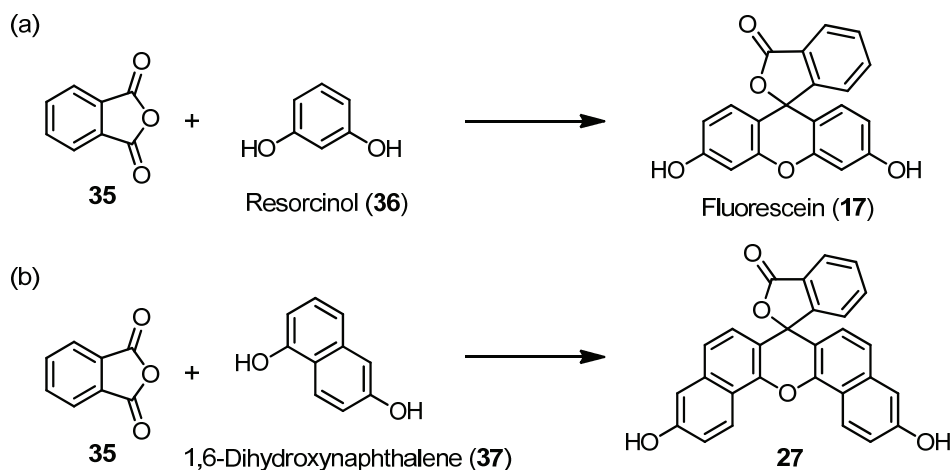
ナフトフルオレセイン **27** は 1989 年に Lee, L. G. らにより合成された<sup>41)</sup>。**27** の励起・発光波長は水中で 595/660 nm であり、フルオレセイン (491/516 nm) に対して約 100 nm 長波長側に移動している。また、蛍光プローブとしても応用研究が行われており、**27** の誘導体を用いて生きた細胞中での H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 検出<sup>43)</sup> や O<sub>2</sub><sup>-•</sup> 検出<sup>44)</sup> 等が報告されている (Scheme 8)。

一方、セミナフトフルオレセイン **28** は 1988 年に Prendergast, F. G. らにより合成され、その分光学的性質が調べられた<sup>42)</sup>。

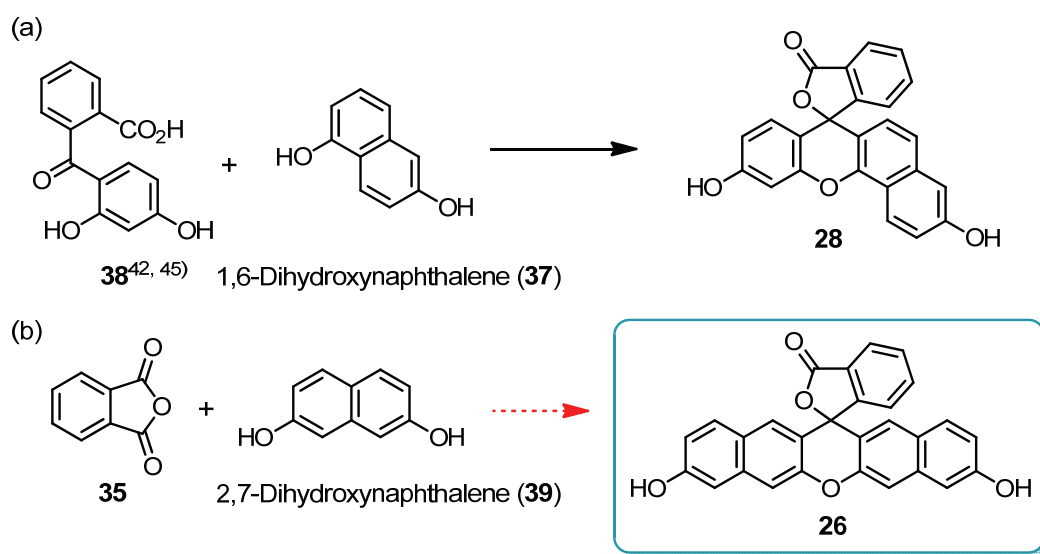


Scheme 8. 化合物 **27** の誘導体を用いた H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 検出及び O<sub>2</sub><sup>-•</sup> 検出。

既知化合物の合成法について記述する。フルオレセインは無水フタル酸 (**35**) とレゾルシノール (**36**) から、酸性溶液中 Friedel-Crafts 反応及び脱水閉環反応により合成された (Scheme 9-a)。また、既知のナフトフルオレセイン **27** は無水フタル酸 (**35**) と 1,6-ジヒドロキシナフタレン (**37**) から同様に合成されている (Scheme 9-b)<sup>41)</sup>。



Scheme 9. フルオレセイン (**17**) 及び(セミ)ナフトフルオレセイン **27** の既知合成法。



**Scheme 10.** (セミ)ナフトフルオレセイン **28** の既知合成法と新規ナフトフルオレセイン **26** の合成計画。

また、セミナフトフルオレセイン **28** は安息香酸誘導体 **38**<sup>42, 45)</sup> と 1,6-ジヒドロキシナフタレン (**37**) を原料として合成が行われている<sup>44)</sup> (Scheme 10-a)。

このような背景のもと、著者は始めに本条件を参考にし、目的の新規ナフトフルオレセイン **26** を無水フタル酸 (**35**) と 2,7-ジヒドロキシナフタレン (**39**) から合成することを試みた (Scheme 10-b)。また、他の (セミ)ナフトフルオレセイン **29-34** の合成法も様々に検討すると共に、構造及び分光学的性質について調べたため、詳細を第五章で述べる<sup>46)</sup>。



### 第三章 トリペプチドを骨格とした超分子ゲルの開発<sup>19)</sup>

#### 第一節 ゲル化剤候補—Gly、Ala、Val を含む 27 種のトリペプチド—の合成及びゲル化スクリーニング

第二章、第一節で述べたように、著者はトリペプチドを骨格とした新たな超分子ゲルを開発し、ゲル形成の機構解明を目指した。始めにトリペプチド骨格を構成するアミノ酸として、最も単純な Gly、L-Ala、L-Val を選択した (Figure 11)。そしてアミノ酸配列の違いがゲル化にどのような影響を与えるのかを精査するために Gly、L-Ala、L-Val の組み合わせによる 27 種類全てのトリペプチド合成を計画した。

一般にペプチド合成はアミノ酸同士の縮合によって合成される。古典的な方法である液相合成法と 1963 年に Merrifield, R. B. によって報告された固相合成法がある<sup>47)</sup>。固相合成は途中で精製を行わずに伸長可能であり、少量合成に適している。一方、液相合成法は多量合成、途中精製が可能である。著者はゲル化能の評価に数百 mg 程度必要であったため液相合成を選択した。

ペプチド合成を行う際、縮合剤を用いて反応性を向上させること、ラセミ化が起こらない条件を用いること、側鎖が反応しない条件を用いることが重要である。そこで山崎らによる方法を参考にしてトリペプチドを合成した<sup>48)</sup>。

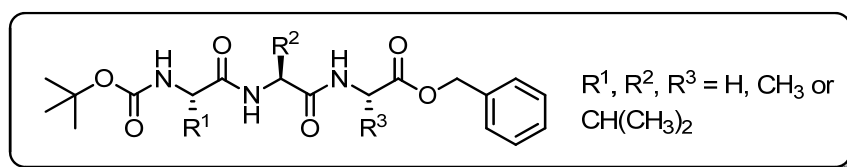
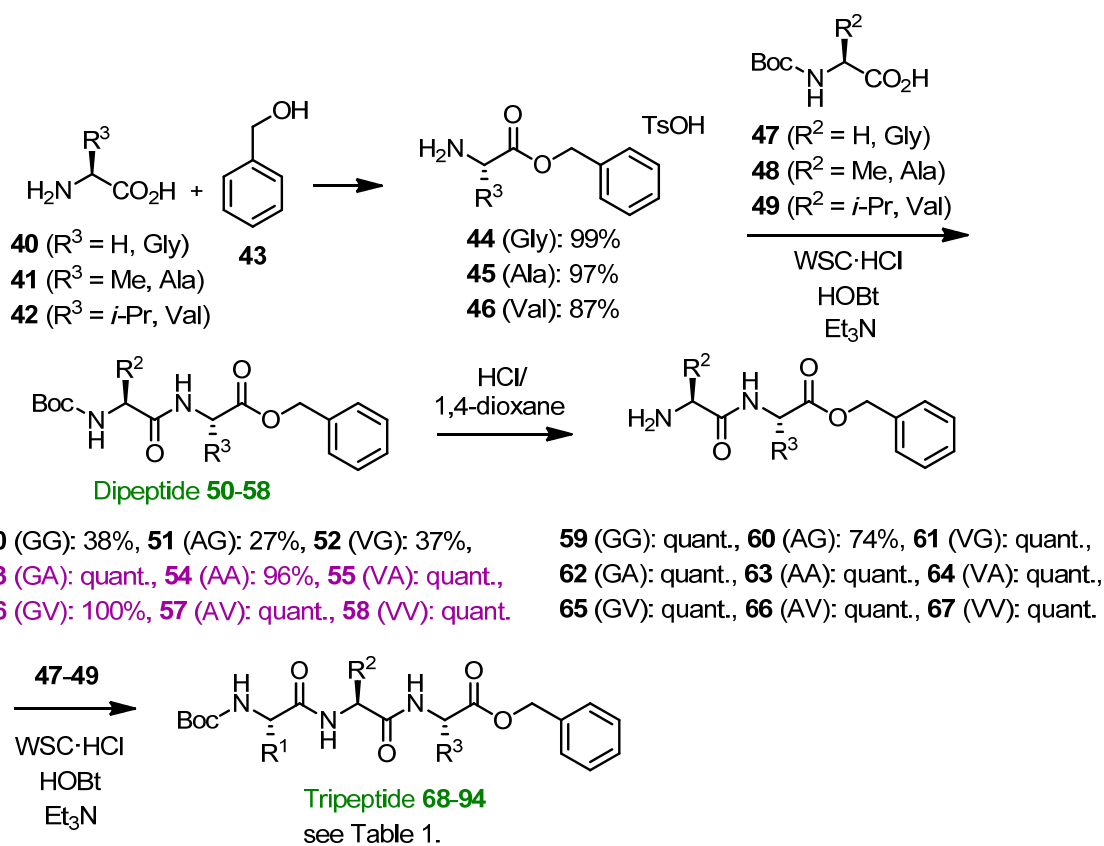


Figure 11. 基本骨格となるトリペプチド。

まず、Scheme 11 に示すようにアミノ酸 **40-42** とベンジルアルコール (**43**) を反応させアミノ酸ベンジルエステルトシル酸塩 **44-46** を収率 87~99% で得た。次に塩基としてトリエチルアミンを用い縮合剤 HOBt 及び WSC·HCl により、Boc-アミノ酸 **47-49** と縮合しジペプチド **50-58** を得た。続いて Boc 基を塩酸で脱保護し、最後に三成分目のアミノ酸 **47-49** を同様の手法を用いて導入することでトリペプチド **68-94** を合成した。最終工程の収率は Table 1 に示した。

ジペプチド **50-58** の合成では、Boc-X-Gly-OBn **50-52** の収率が低く 38% (X = Gly)、27% (X = Ala)、37% (X = Val) であった。一方 Boc-X-Ala-OBn **53-55**、Boc-X-Val-OBn **56-58** は 96% 以上の高収率で得ることができ、アミノ酸配列の違いで収率に差が見られた。トリペプチドの合成では Boc-X-X-Val-OBn **86-94** の収率が相対的に良好であった。上記の通り、ゲル化実験に必要な量のトリペプチドを合成することができた。



Scheme 11. トリペプチド **68-94** の合成。

**Table 1.** Gly、Ala、Val を含むトリペプチド **68-94** の配列及び収率。

Comp. No.	Amino acid sequence	Yield (%)
<b>68</b>	Boc- Gly-Gly-Gly -OBn	19
<b>69</b>	Boc- Ala-Gly-Gly -OBn	24
<b>70</b>	Boc- Val-Gly-Gly -OBn	27
<b>71</b>	Boc- Gly-Ala-Gly -OBn	43
<b>72</b>	Boc- Ala-Ala-Gly -OBn	43
<b>73</b>	Boc- Val-Ala-Gly -OBn	34
<b>74</b>	Boc- Gly-Val-Gly -OBn	47
<b>75</b>	Boc- Ala-Val-Gly -OBn	45
<b>76</b>	Boc- Val-Val-Gly -OBn	41
<b>77</b>	Boc- Gly-Gly-Ala -OBn	28
<b>78</b>	Boc- Ala-Gly-Ala -OBn	28
<b>79</b>	Boc- Val-Gly-Ala -OBn	33
<b>80</b>	Boc- Gly-Ala-Ala -OBn	47
<b>81</b>	Boc- Ala-Ala-Ala -OBn	22
<b>82</b>	Boc- Val-Ala-Ala -OBn	22
<b>83</b>	Boc- Gly-Val-Ala -OBn	15
<b>84</b>	Boc- Ala-Val-Ala -OBn	51
<b>85</b>	Boc- Val-Val-Ala -OBn	38
<b>86</b>	Boc- Gly-Gly-Val -OBn	<b>99</b>
<b>87</b>	Boc- Ala-Gly-Val -OBn	<b>94</b>
<b>88</b>	Boc- Val-Gly-Val -OBn	<b>93</b>
<b>89</b>	Boc- Gly-Ala-Val -OBn	<b>94</b>
<b>90</b>	Boc- Ala-Ala-Val -OBn	<b>84</b>
<b>91</b>	Boc- Val-Ala-Val -OBn	<b>86</b>
<b>92</b>	Boc- Gly-Val-Val -OBn	<b>87</b>
<b>93</b>	Boc- Ala-Val-Val -OBn	<b>90</b>
<b>94</b>	Boc- Val-Val-Val -OBn	<b>95</b>

続いて、合成した 27 種類のトリペプチドのゲル化能評価を行った。溶媒は Table 2 に示す 13 種類を使用した。ゲル化実験の方法は、それぞれのトリペプチドに 10% (w/v) (単位は [g/mL]) になるよう溶媒を加え 60°C に加温しながら超音波により、できる限り溶解させた。その後、20°C で 24 時間静置した。そして、チューブを反転させ叩いても液がたれずに固まっているものをゲルと判断し、目視により 1) 透明ゲル (transparent gel)、2) にごりゲル (opaque gel) に分類した。ゲル以外のものは、3) 加温時にゲル化剤が溶けなかった場合 (insoluble)、4) 加温時に溶解したが 20°C で静置後、固体が析出した場合 (precipitate)、5) 粘性はあるがゲルが崩壊した場合 (partial gel)、6) 溶解状態 (homogeneous) とした。透明ゲル (transparent gel) とにごりゲル (opaque gel) について濃度を 6.6、5.0、3.3、1.0% (w/v) へと順次低くしていき、最小ゲル化濃度を調べた。以下 Table 2 にスクリーニングの結果を示す。







Table 2 では、上記 6 種類の分類を色で表している。このうち黄色と緑色のセルがそれぞれ透明ゲルとにごりゲルであり、セル内の数字は最小ゲル化濃度 (% w/v) を表している。数値が小さい方ほど低濃度でゲル化することを意味する。

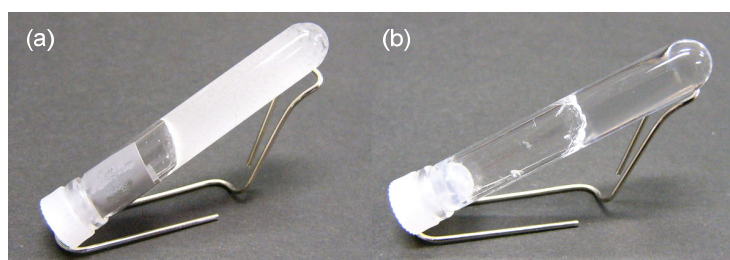
表を俯瞰し溶媒の種類に注目すると、芳香族性溶媒であるトルエンやクロロベンゼンがゲル化されやすいことが判った。また、トリペプチドの配列に着目すると、**Boc-X-Val-Gly-OBn 74-76**、**Boc-X-Ala-Ala-OBn 80-82** のゲル化能が高い傾向にあったため、次のスクリーニングではこれらの構造を保持した別のトリペプチドについて調べた。

Table 2. トリペプチド 68-94 のゲル化スクリーニング。

Comp. No.	配列	Hexane	EtOAc	CHCl <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Acetone	MeCN	EtOH	MeOH	Distilled water	DMSO	DMF	Toluene	Chlorobenzene
68	G-G-G													
69	A-G-G												10.0	10.0
70	V-G-G													
71	G-A-G													
72	A-A-G													
73	V-A-G												5.0	3.3
74	<b>G-V-G</b>												3.3	6.6
75	<b>A-V-G</b>		10.0				10.0	10.0						3.3
76	<b>V-V-G</b>		5.0				10.0							3.3
77	G-G-A													
78	A-G-A													
79	V-G-A													
80	<b>G-A-A</b>												3.3	6.6
81	<b>A-A-A</b>						10.0						5.0	5.0
82	<b>V-A-A</b>												10.0	3.3
83	G-V-A													
84	A-V-A													
85	V-V-A		10.0											5.0
86	G-G-V													
87	A-G-V													
88	V-G-V													
89	G-A-V													
90	A-A-V													
91	V-A-V		3.3											
92	G-V-V													
93	A-V-V													
94	V-V-V						10.0							

注) セル内の数字は、最小ゲル化濃度 (% w/v) を表す。

 Homogeneous	 Transparent gel	 Opaque gel
 Partial gel	 Precipitation	 Insoluble

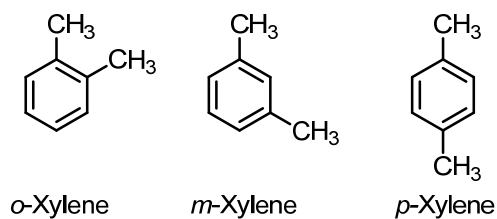


**Figure 12.** ゲルの写真  
(a) **74** のトルエンゲル、(c) **76** のクロロベンゼンゲル。

Figure 12 には、にごりゲルと透明ゲルの写真を示した。Figure 12-a は **74** のトルエンゲルであるが、全体が濁り、不透明である。一方で Figure 12-b は **76** のクロロベンゼンゲルであり、透明であった。このような違いの要因は明らかではないが、ゲル化剤分子から成る繊維構造の太さ及び塊の大きさに依存すると考えられる。

次に、一次スクリーニングでトルエンとクロロベンゼンがゲル化されやすいことが判ったため、他の芳香族性溶媒も試みた。そこで、*o*-、*m*-、*p*-キシレン (Figure 13) について、一次スクリーニングでゲル化能を示したトリペプチド 11 種類のゲル化能を評価した (Table 3)。

その結果、Boc-X-Ala-Ala-OBn において、ゲル化能は向上したが、3.3 % (w/v) より低濃度でゲル化するものは見受けられなかった。



**Figure 13.** *o*-、*m*-、*p*-キシレンの構造。

Table 3. キシレンを溶媒として用いた 11 種のゲル化スクリーニング。

Comp. No.	配列	<i>o</i> -Xylene	<i>m</i> -Xylene	<i>p</i> -Xylene	
69	A-G-G		10.0	5.0	
73	V-A-G				
74	G-V-G	3.3			
75	A-V-G				
76	V-V-G			10.0	
78	A-G-A				
80	<b><u>G-A-A</u></b>	3.3	10.0		
81	<b><u>A-A-A</u></b>	3.3	3.3	3.3	
82	<b><u>V-A-A</u></b>	3.3	3.3	5.0	
85	V-V-A				
91	V-A-V				

	Homogeneous
	Transparent gel
	Opaque gel
	Partial gel
	Precipitation
	Insoluble

注) セル内の数字は、最小ゲル化濃度 (% w/v) を表す。

## 第二節 最適化したゲル化剤—Ser、Phe、Gln を含む 6 種のトリペプチド—の合成及びゲル化スクリーニング

前節のゲル化スクリーニングでは、Boc-X-Val-Gly-OBn、Boc-X-Ala-Ala-OBn の配列が良いゲル化能を示した (Table 2)。そこでこの配列を固定し、X に新たなアミノ酸としてセリン (95)、フェニルアラニン (96)、グルタミン (97) を導入した (Figure 14)。セリン (95) とグルタミン (97) は水素結合の構築を狙い、フェニルアラニン (96) は  $\pi$ - $\pi$  スタッキング相互作用を期待して選択した。

ペプチドの合成は Scheme 11 と同様の方法で行った (Scheme 12)。ジペプチド 61、63 とアミノ酸 98-100 を HOBt、WSC·HCl 存在下塩基として NMM を用いて縮合し、トリペプチド 101-106 を収率 60~90% で得た<sup>49)</sup>。

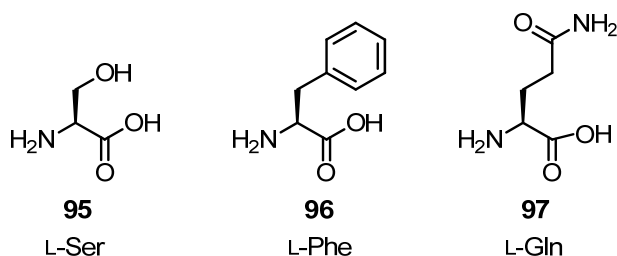
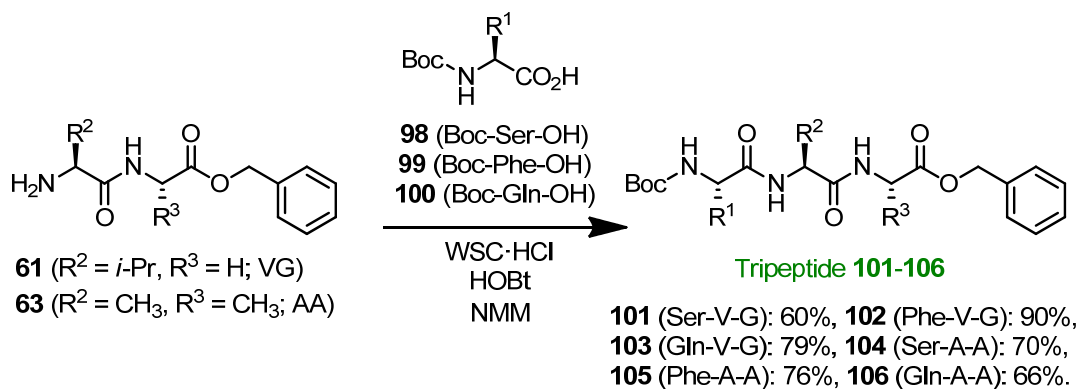


Figure 14. 新たに導入するアミノ酸の構造。



Scheme 12. トリペプチド 101-106 の合成。








合成した 6 種類のトリペプチドのゲル化スクリーニングを 16 種類の溶媒を用いて行った (Table 4)。その結果、ゲル化した溶媒は一例を除いて芳香族性溶媒であった。中でも、Boc-Ser-Val-Gly-OBn (**101**) は 5 つ全ての芳香族性溶媒を 3.3% (w/v) 以下でゲル化した。特に、トルエンを溶媒としたときには 1.0% (w/v) でゲル化が起こり、これまでの評価の中で最も低濃度のゲルを見出すことができた。低濃度のゲルができた要因は、グリシン、アラニンやバリンでは側鎖に水素結合を形成しうる水酸基等がないのに対してセリンは水酸基を有するので分子間に新たな水素結合が形成されたためであると考えている。1.0% (w/v) の濃度は、ゲル化剤 1 g で 100 mL の溶媒をゲル化することを意味しており、ゲル化剤 1 分子あたり 2500 もの溶媒分子を固定する計算になる。

**Table 4.** Ser、Phe、Gln を含むトリペプチドのゲル化スクリーニング。

Comp. No.	配列	Hexane	EtOAc	CHCl <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Acetone	MeCN	EtOH	MeOH	Distilled water	DMSO	DMF	Toluene	Chlorobenzene	o-Xylene	m-Xylene	p-Xylene
		<b>101</b> Ser-V-G													1.0	3.3	3.3
102	Phe-V-G													3.3			
103	Gln-V-G																
104	Ser-A-A																
105	Phe-A-A												5.0	3.3			
106	Gln-A-A					10.0											

注) セル内の数字は、最小ゲル化濃度 (% w/v) を表す。

	Homogeneous		Transparent gel		Opaque gel
	Precipitation		Insoluble		

### 第三節 ゲル形成メカニズムの解析

#### 第一項 超分子構造体の顕微鏡観察

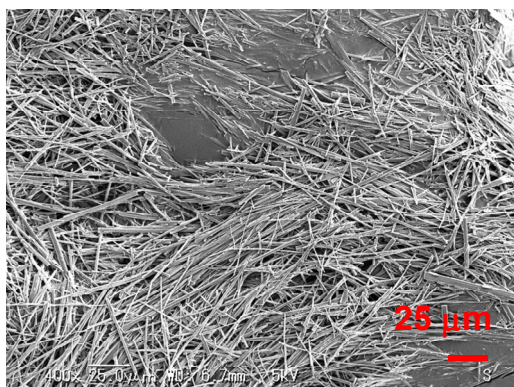
ゲル化スクリーニングにおいて Boc-Ser-Val-Gly-OBn (**101**) がトルエンに対して最も高いゲル化能を示した。そこで、低分子である **101** がどのようにゲルを形成しているのかを調査するために、種々の顕微鏡を用いてトルエンゲルの観察を行った。

走査型電子顕微鏡 (SEM) では、約 1  $\mu\text{m}$  幅のプレート状の微結晶が観察された (Figure 15-a)。一方で、デジタル顕微鏡を用いたところ、ナノレベルの太さの繊維構造が観察された (Figure 15-b)。更に、三次元レーザー顕微鏡 (3D laser scanning optical microscopy) で観察したところ、最も重なるの少ない部位で高さ 60~70 nm のナノ繊維が絡まりあった三次元網目状構造が存在することが判った (Figure 15-c)。

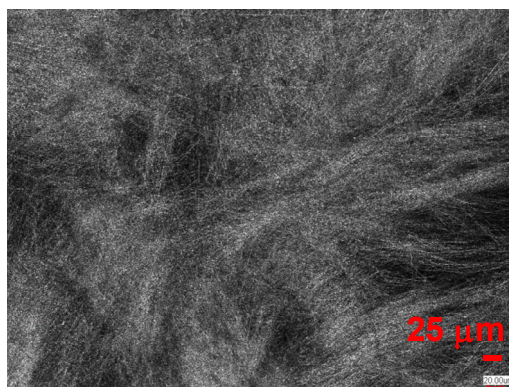
これらのモルホロジーの違いは、測定条件によると考えられる。SEM を用いた際にはゲルを真空乾燥させ溶媒を除去した状態で観察する。一方で、デジタル顕微鏡や三次元レーザー顕微鏡ではゲルは溶媒を含んだ状態での観察が可能である。つまり、これらは溶媒の有無によりゲル化剤がとる形態が異なることを示す証拠であると考えられる。

実際に、Figure 15-c の図の左上からトルエンが徐々に揮発していくに従い、ナノ繊維構造から 1  $\mu\text{m}$  の微結晶に相転移する様子を経時的に観察することができた (Figure 15-d~f)。

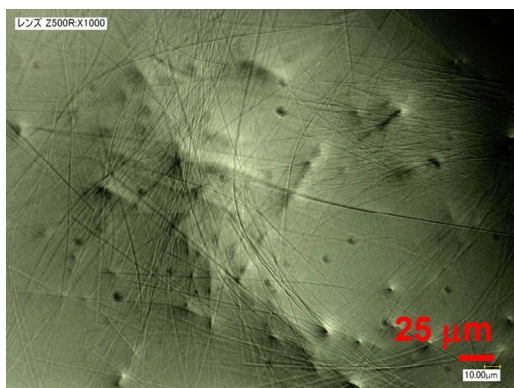
(a) SEM



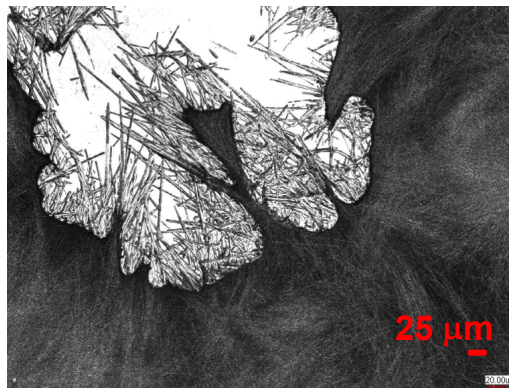
(c) 3D laser microscope



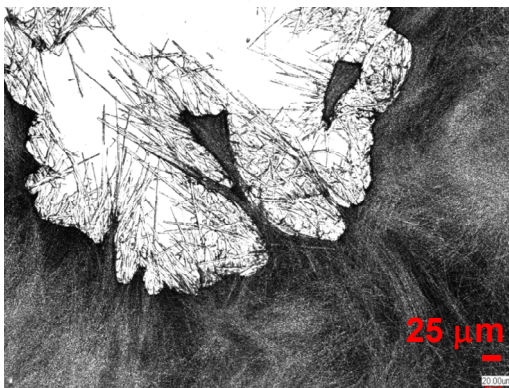
(b) Digital microscope



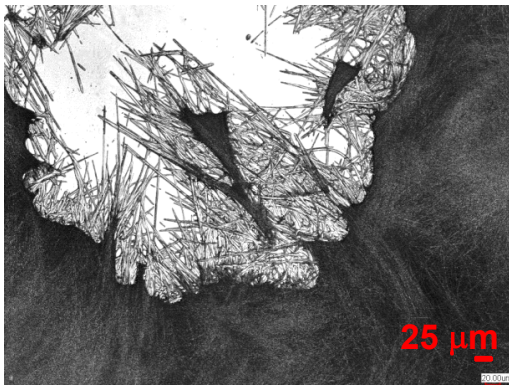
(d) 3D laser microscope; 14 minutes later



(e) 3D laser microscope; 16 minutes later



(f) 3D laser microscope; 20 minutes later



**Figure 15.** ゲルの超分子構造体の観察。  
Boc-Ser-Val-Gly-OBn (**101**) の 1.0% (w/v)  
トルエンゲルの顕微鏡観察。  
(a) SEM、(b) デジタル顕微鏡、  
(c~f) 3D レーザー顕微鏡。

## 第二項 温度可変 NMR 測定による分子間相互作用の評価

一般的に  $^1\text{H}$  NMR (核磁気共鳴) では分子中の各水素がどのような電子状態にあるかを判断できる。この電子状態の違いは微小であっても異なる化学シフトとして観察が可能である。そのため、NMR はゲル化剤分子の高次構造について多くの情報を与える<sup>50)</sup>。例えば、ゲル構築に伴い、水素結合に関与する水素の化学シフトは低磁場シフトしたり、固体様の物質のピーク強度は液体よりも弱められることが報告されている。

そこで、Boc-Ser-Val-Gly-OBn (**101**) のトルエンゲル中に働く分子間相互作用を調べるために、NMR による評価を行った。ゲル状態のゲル化剤分子は、プロトン移動が極端に遅くなっているためシグナルを観察することはできない。そこで、Boc-Ser-Val-Gly-OBn (**101**) の重トルエン溶液を用いて、濃度や温度を変化させた際のシグナルの変化を比較した (Figure 16)。**101** の 0.5% (w/v) 重トルエン溶液を 40°C で測定した際、アミドの NH 水素 ( $\text{H}_a$ ,  $\text{H}_b$ ,  $\text{H}_c$ ) はそれぞれ  $\delta$  5.67 ppm ( $\text{H}_a$ )、7.18 ppm ( $\text{H}_b$ )、6.69 ppm ( $\text{H}_c$ ) に観察された (Figure 16-a)。これらのシグナルと比較して、濃度を高くするかもしくは温度を下げた場合、アミド水素の化学シフトは顕著に低磁場シフトした (Figure 16-b~d)。この挙動は、アミド水素がカルボニル酸素と水素結合を形成していることを表しており、ゲル形成の駆動力に水素結合の増大が関与することを示唆している。

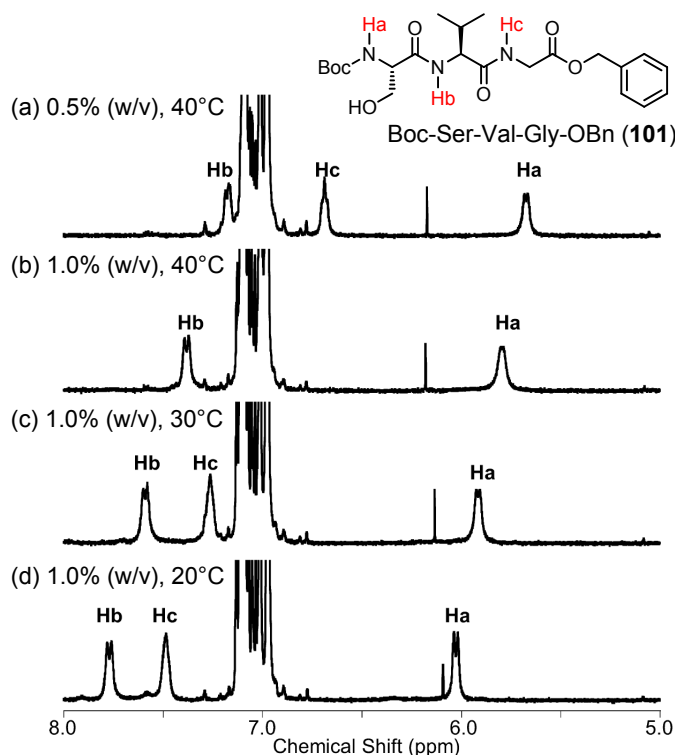


Figure 16. 重トルエンを用いた Boc-Ser-Val-Gly-OBn (**101**) の NMR 観察。

### 第三項 IR を用いた液相からゲル相への相転移の追跡

Boc-Ser-Val-Gly-OBn (**101**) の重トルエン溶液を用いて液相からゲル相への相転移の過程を FT-IR で観察した。方法は、1.0% (w/v) の重トルエン溶液を調製し、溶液セルを用いて 5 分ごとに測定を行った。結果は、アミド NH 伸縮領域とカルボニル伸縮領域に分けて示した (Figure 17)。

アミド NH 領域の吸収は、溶液状態において非会合性のアミド NH 伸縮が  $3410\text{ cm}^{-1}$  に観察されるが、ゲル化が進行するにつれて水素結合による会合性のアミド NH 伸縮 ( $3319\text{ cm}^{-1}$ ) が等吸収点を伴って大きくなった。

カルボニル領域に注目すると、溶液状態からゲル状態に変化するにつれて非会合性カルボニル伸縮 ( $1678\text{ cm}^{-1}$ ) が減少し、水素結合による会合性カルボニル伸縮 ( $1645\text{ cm}^{-1}$ ) が顕著に増加する様子が観察された。また、カルボニル領域でも多くの等吸収点を伴っていた。等吸収点は二成分 A と B の全濃度が等しく A と B の相互変換が起きる場合に観察される。通常、IR 測定は官能基の有無など定性的な評価に用いられる。しかし、今回はセルの出し入れをせずに連続的に測定を行うことで、得られたスペクトルは多数の等吸収点を有し、定量的な変化として観察することができた。

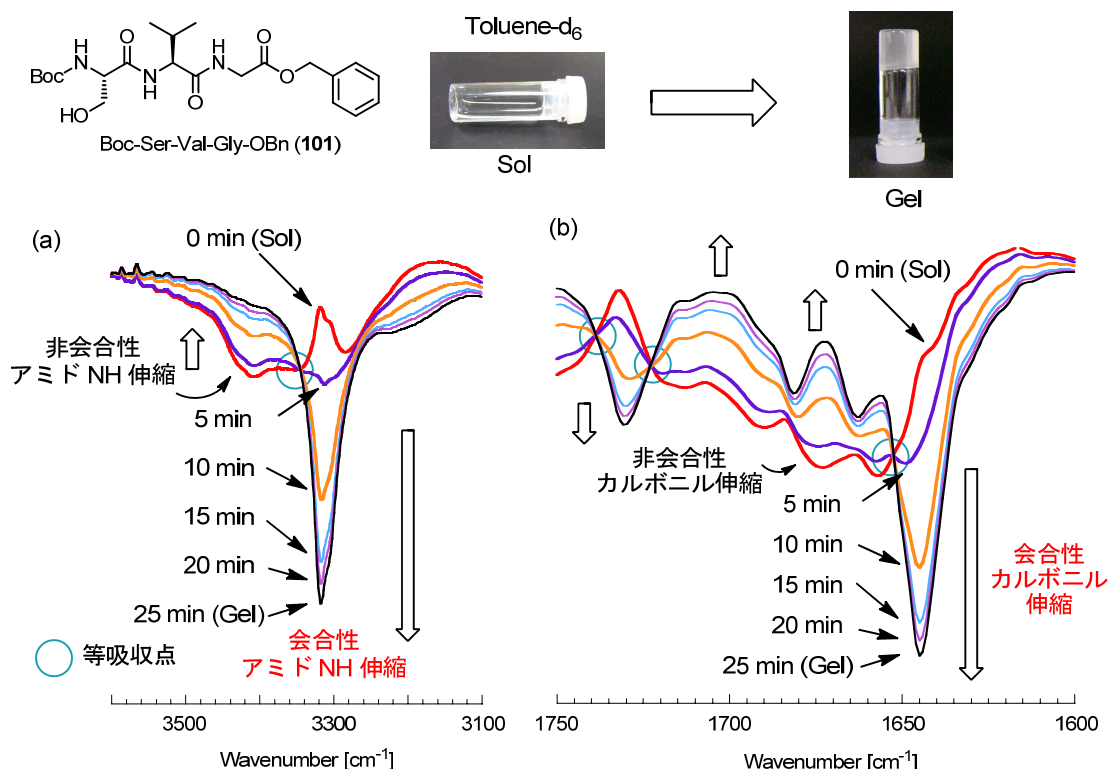


Figure 17. Boc-Ser-Val-Gly-OBn (**101**) のトルエン溶液からゲルへの相転移の経時的 IR 測定。

(a) アミド NH 領域, (b) カルボニル領域。

1.0% (w/v) 重トルエン溶液、NaCl 溶液セル (光路長; 0.1 mm)。



ゲル状態の超分子構造体をより詳しく知るために更なる検討を行った。山田らは様々な高次構造をとる両親媒性トリペプチドを用い、IR の特徴的な吸収を調べることで、トリペプチドの配列に関与しない二次構造の判別法を報告している (Figure 18-a)<sup>51</sup>。すなわち、 $\beta$  シートをもつ場合、 $1630\text{ cm}^{-1}$  付近に強い吸収が存在し (i, ii vs iii)、さらに  $1690$ 、 $1530\text{ cm}^{-1}$  の吸収が無い場合は平行  $\beta$  シート構造 (i)、有る場合は逆平行  $\beta$  シート構造 (ii) であると判断できる。この判別法を、著者の IR データに適用すると、溶液状態 (Sol) では  $1630\text{ cm}^{-1}$  付近の強い吸収がなく、 $\beta$  シート構造は有していないことが判る。一方で、ゲル状態では  $1645\text{ cm}^{-1}$  の強い吸収に加えて、 $1681$ 、 $1527\text{ cm}^{-1}$  の吸収が観察されることから、逆平行  $\beta$  シート構造をとることが示された (Figure 18-b)。

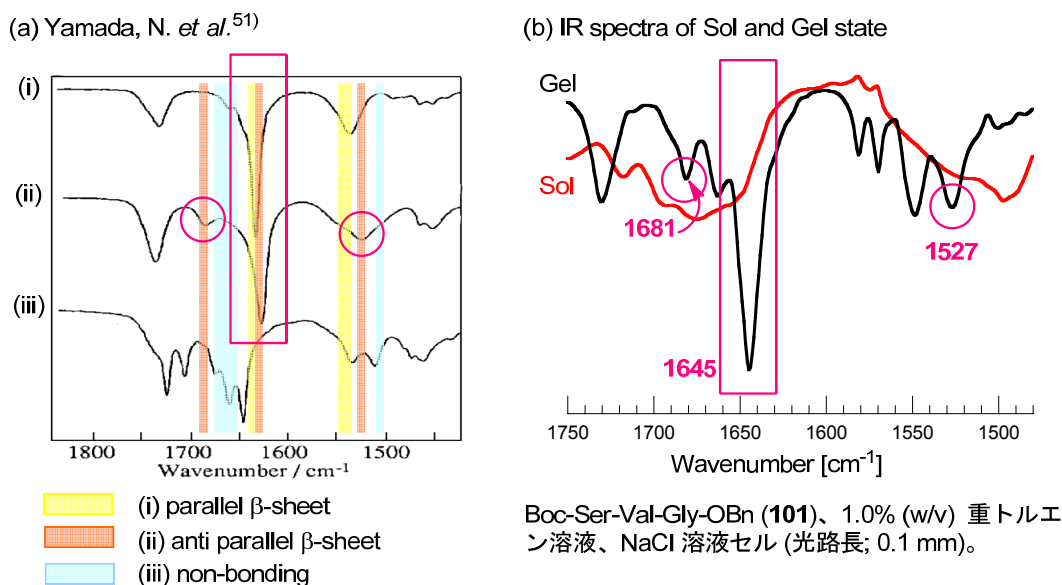


Figure 18. トリペプチドの二次構造に特徴的な IR ピーク。

## 第四章 9種の(ジ)ベンゾキサントン類の創製と機能<sup>35)</sup>

### 第一節 9種の(ジ)ベンゾキサントン類の創製

#### 第一項 9種の(ジ)ベンゾキサントン前駆体合成

キサントン類は短工程でフルオレセイン誘導体やローダミン誘導体へと導けることから色素合成において重要な骨格である。しかし、キサントンにベンゼン環を拡張した(ジ)ベンゾキサントン類はほとんど合成例がない。(ジ)ベンゾキサントン類の蛍光色素としての利用及び本骨格を中間体として用いた近赤外発光色素の合成を目指す際、(ジ)ベンゾキサントン骨格の簡便な合成法の開発は極めて重要である。そこで、本研究では(ジ)ベンゾキサントン **7-15** の高効率的な合成法の開発と分光学的性質の精査に取り組んだ。

合成計画を示す (Figure 19)。(ジ)ベンゾキサントン **7-15** は最終段階でのジヒドロキシベンゾフェノン類からの脱水閉環によりピラン環を構築する事とし、ジヒドロキシベンゾフェノン類は、水酸基が保護されたビアリアルケトンから導く。ビアリアルケトンはそれぞれ適切な位置に水酸基とアルデヒドを有する 4 種類のアリアルアルデヒドと 4 種類の臭化アリアルから合成する計画にした。

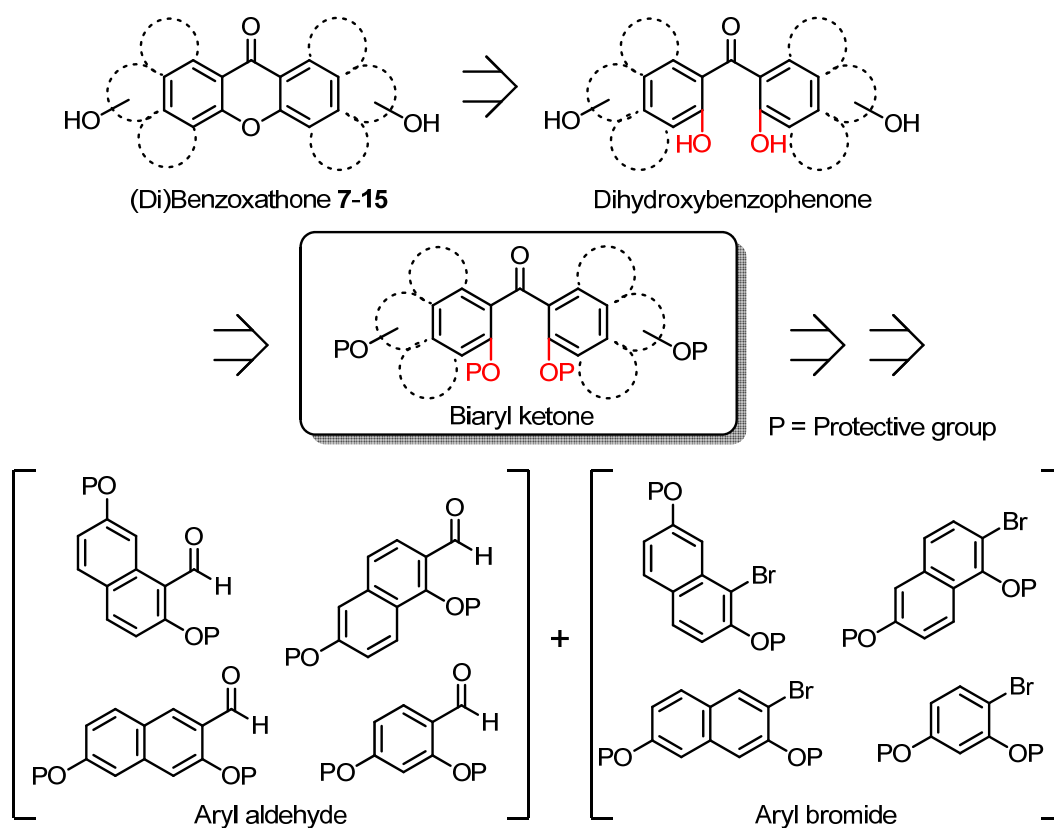


Figure 19. (ジ)ベンゾキサントン **7-15** の合成計画。

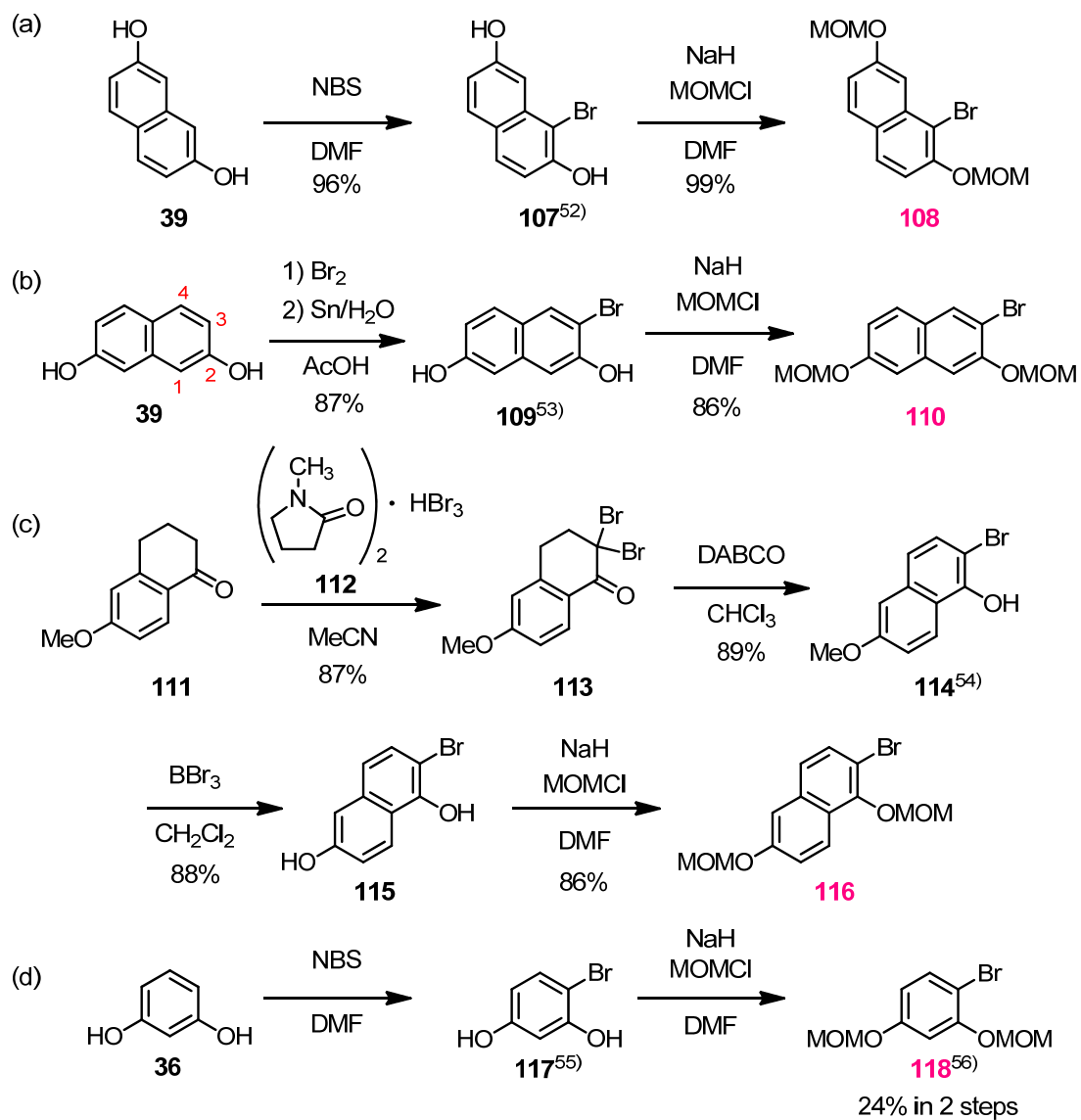
始めに、臭化アリーの合成を行った (Scheme 13)。水酸基の保護は、強塩基性に耐え、酸による温和な条件で除去が可能な MOM 基を導入する事にした。始めに、化合物 **108** の合成のために、市販の 2,7-ジヒドロキシナフタレン (**39**) の臭素化を行った。化合物 **107** は既知化合物であるが<sup>52)</sup>、その合成法の報告はない。そこで、**39** を NBS で処理したところ 1 位が臭素化された **107** が得られたため、水酸基を MOM 基で保護し化合物 **108** を合成した (Scheme 13-a)。

次いで、化合物 **110** は Diederich, F. らの方法を参考に行った<sup>53)</sup>。2,7-ジヒドロキシナフタレン (**39**) を 2 当量の臭素で処理し、1 位と 3 位を臭素化した後にスズを 2 当量作用させ、1 位臭素のみを還元除去することで 3-ブロモ-2,7-ジヒドロキシナフタレン (**109**) を収率 87% で得た。続いて、水酸基を MOM 基で保護し **110** を合成した (Scheme 13-b)。

次に、化合物 **116** の合成は、臭素源として **112** を用いる Provot, O., Alami, M. らの方法<sup>54)</sup>を参考に行った。市販の 6-メトキシテトラロン (**111**) のカルボニル  $\alpha$  位を **112** で臭素化し、ジブロモ体 **113** を得、塩基として DABCO を用いて芳香化しナフタレン環を形成し **114** を得た。次いでメチル基を三臭化ホウ素で除去し **115** に導き、水酸基を MOM 化する事で化合物 **116** を得た (Scheme 13-c)。

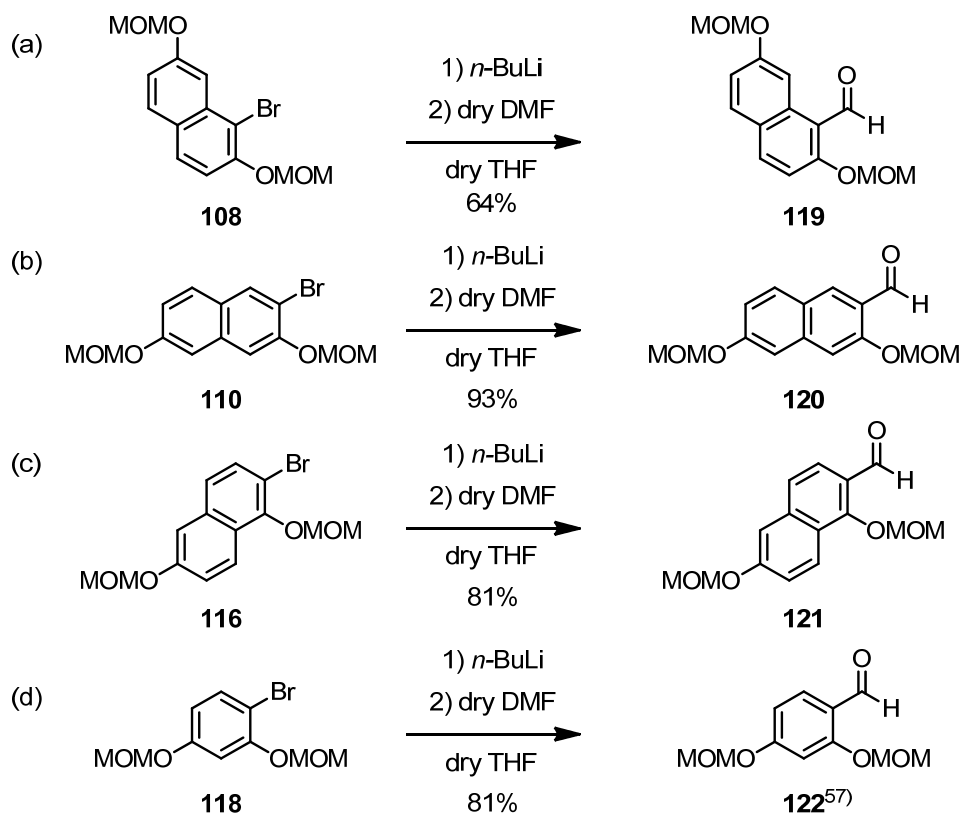
最後に、レゾルシノール (**36**) を NBS により臭素化し<sup>55)</sup>、MOM 基を導入する事で化合物 **118**<sup>56)</sup> を合成した (Scheme 13-d)。なおこれらの方法により、50~100 グラムスケールで 4 種の臭化アリーの合成が可能であった。





Scheme 13. 臭化アリール 108、110、116、118 の合成。

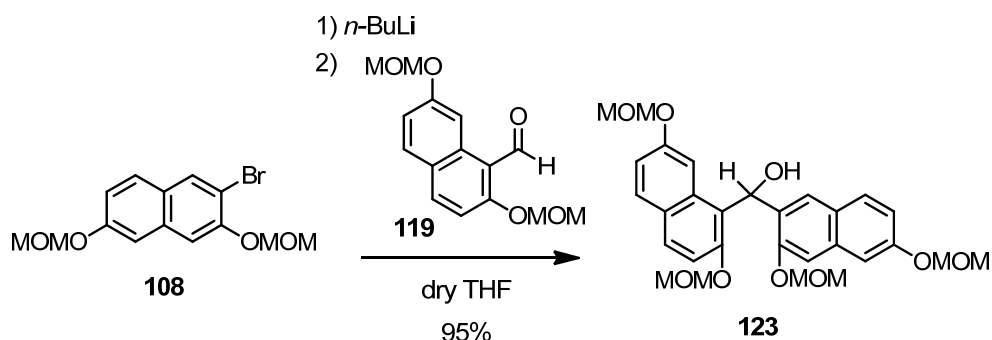
次に、合成した臭化アリール **108**、**110**、**116**、**118** をアリールアルデヒドへと導いた (Scheme 14)。すなわち、臭化アリール **108** の臭素を *n*-ブチルリチウムでハロゲン-金属交換した後に DMF によりホルミル化を行い、収率 64% でアリールアルデヒド **119** を得た。同様の方法で、化合物 **120-122**<sup>57)</sup> をそれぞれ収率 93%、81%、81% で合成した。



Scheme 14. アリールアルデヒド **119-122** の合成。

4 種の臭化アリール **108**、**110**、**116**、**118** 及び 4 種のアリールアルデヒド **119-122** が合成できたため、次にそれぞれの組み合わせにより 9 種の環化前駆体 (ジヒドロキシベンゾフェノン類) の合成を行った。

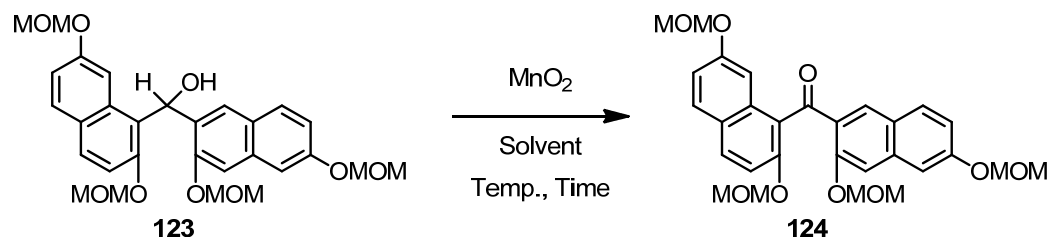
まず、化合物 **123** を経由する環化前駆体 **125** (Scheme 16) への合成法を例に示す。臭化アリール **108** を *n*-ブチルリチウムでハロゲン-金属交換した後にアリールアルデヒド **119** と反応させ 95% と高収率で中心部位に水酸基を有する化合物 **123** を得た (Scheme 15)。



**Scheme 15.** 臭化アリール **108** とアリールアルデヒド **119** の反応。

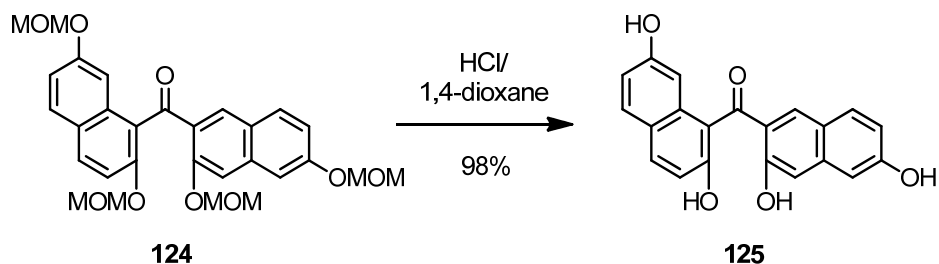
続いて、化合物 **123** をビアリールケトン **124** へと酸化する反応の検討を行った (Table 5)。クロロホルム中 10 倍量 (w/w) の二酸化マンガンを作用させたが、還流条件においても原料が大部分残っており、**124** は収率 16% でしか得られなかった (Entry 1)。そこで、二酸化マンガンを十分に乾燥させて活性化し、塩化メチレンを溶媒に用いて行ったところ、還流条件において 89% と大幅に収率が向上した (Entry 2)。二酸化マンガン を 5 当量に減らして行った結果、途中で 5 当量追加するも収率 60% に留まり、反応初期に 5 当量では十分ではなく、追量の効果はないことが判った (Entry 3)。次いで、室温で 12 時間反応させることで 96% と高収率で目的物を得たため、本条件を最適条件とした (Entry 4)。これらの結果は、クロロホルムに安定剤として含まれるエタノールや二酸化マンガんに付着している水分が、望む水酸基との反応を顕著に阻害することを示している。

**Table 5.** ベンジル位水酸基の酸化反応の検討。



Entry	MnO <sub>2</sub> (eq)	Solvent	Temp., Time	Yield (%)
1	10 [w/w]	CHCl <sub>3</sub>	30°C (15 h), reflux (6.5 h), 40°C (3 days)	16
2	dry MnO <sub>2</sub> , 10 [w/w]	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	reflux (12 h)	89
3	dry MnO <sub>2</sub> , 5+5 [w/w]	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	reflux (22 h)	60
4	dry MnO <sub>2</sub> , 10 [w/w]	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	r.t. (12 h)	96

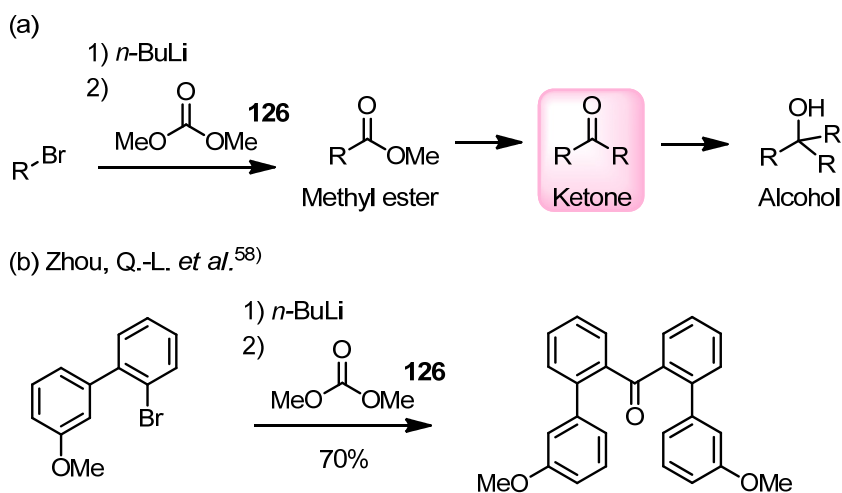
化合物 **124** は塩酸-ジオキサンを用いて MOM 基を除去し、ジベンゾキサントン前駆体 **125** を収率 98% で得た (Scheme 16)。ここまでの検討により、臭化アリアル **108** からアリアルアルデヒド **119** を経由する四工程でジベンゾキサントン前駆体 **125** を導く合成経路を構築した。



Scheme 16. MOM 基の脱保護反応。

なお、対称なビアリアルケトンの合成の際には、炭酸ジメチル (**126**) を用いて臭化アリアルから一挙に構築し工程数を短くする方法も検討した。

通常、炭酸ジメチル (**126**) を用いて求核剤と反応させた場合、エステルよりケトンの方が求電子性が高いためケトン体で反応を停めることは困難である (Scheme 17-a)。しかし、収率良くケトン体を得る例は僅かながら報告されており、Zhou, Q.-L. らは、臭化ビアリアルを用いてビアリアルケトンを収率 70% で合成している (Scheme 17-b)<sup>58)</sup>。この結果は、アリアル部位が嵩高いためケトン体の反応性が低下したためであると考えられる。

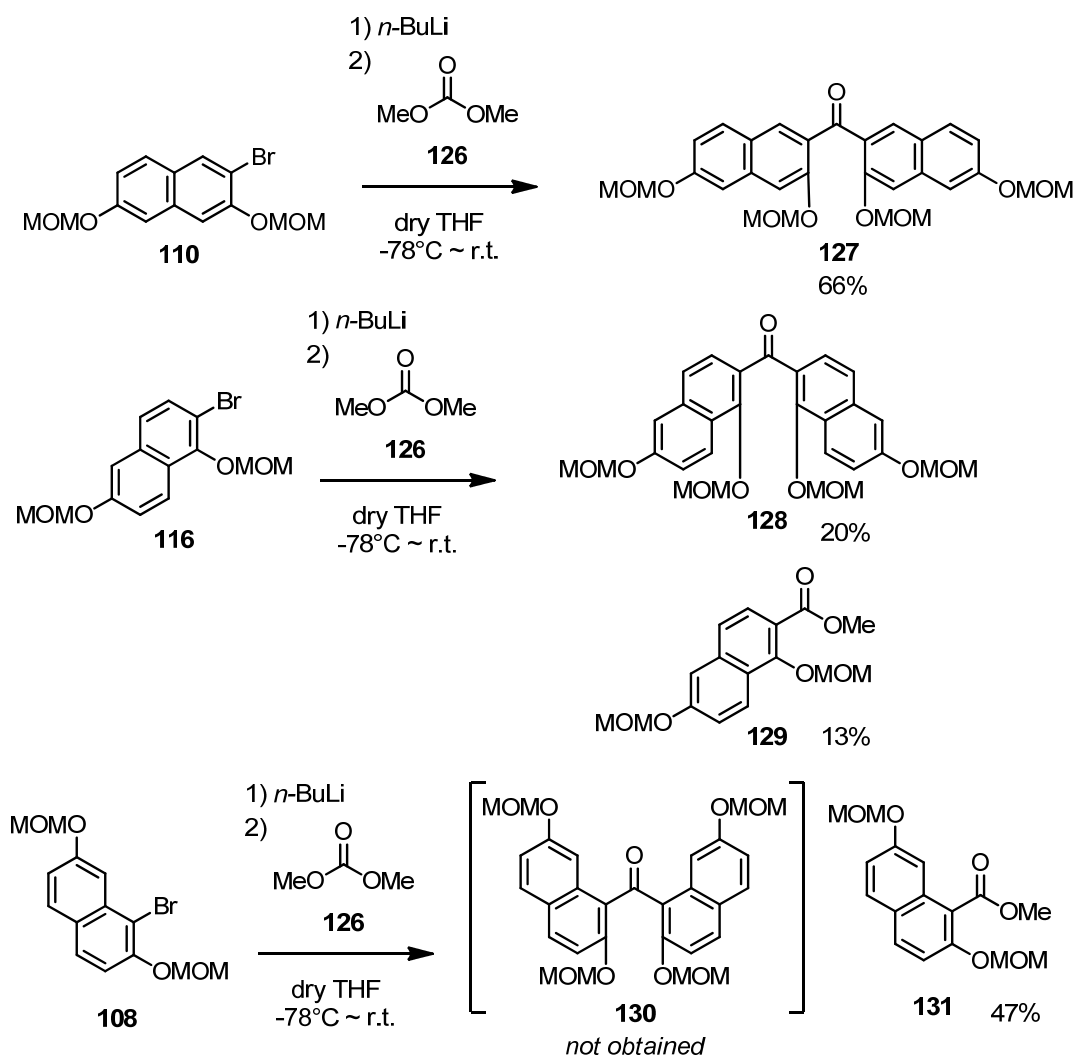


Scheme 17. 炭酸ジメチル (**126**) と求核剤の反応。

今回用いる臭化アリール **110**、**116**、**108** も立体障害によりビアリールケトンで反応を停止し得ると考えた (Scheme 18)。ビアリールケトン **127** を得るために、臭化アリール **110** を *n*-ブチルリチウムによりハロゲン-金属交換を行った後、0.5 当量の炭酸ジメチル (**126**) の THF 溶液にリチオ化体を滴下する手法で行った。その結果、目的の **127** を収率 66% で得ることができた。また副生成物として **127** にさらに一分子のリチオ化体が反応したアルコール体も単離された。

同様の方法で、臭化アリール **116** を原料に用いた際には目的のビアリールケトン **128** は収率 20% に留まり、メチルエステル体 **129** 及びアルコール体の生成を抑えることが困難であった。次に、臭化アリール **108** を用いたときには、メチルエステル体 **131** が収率 47% で得られるのみで、ビアリールケトン **130** は生成しないことが判った。

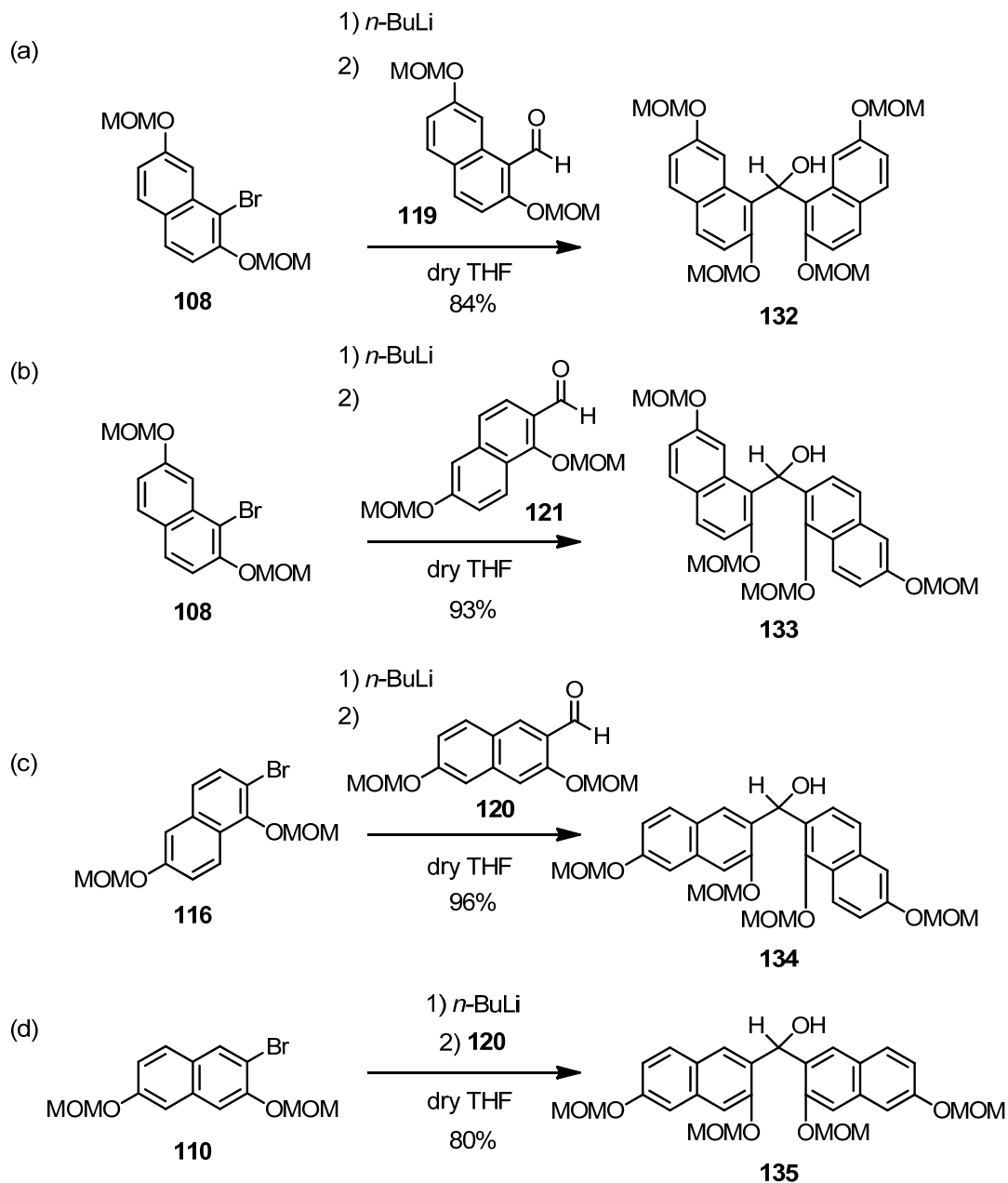
このように炭酸ジメチル (**126**) を用いた反応は基質により生成物に顕著な差異が見られ、ビアリールケトン **127** 以外は効率良く得られないことが判った。



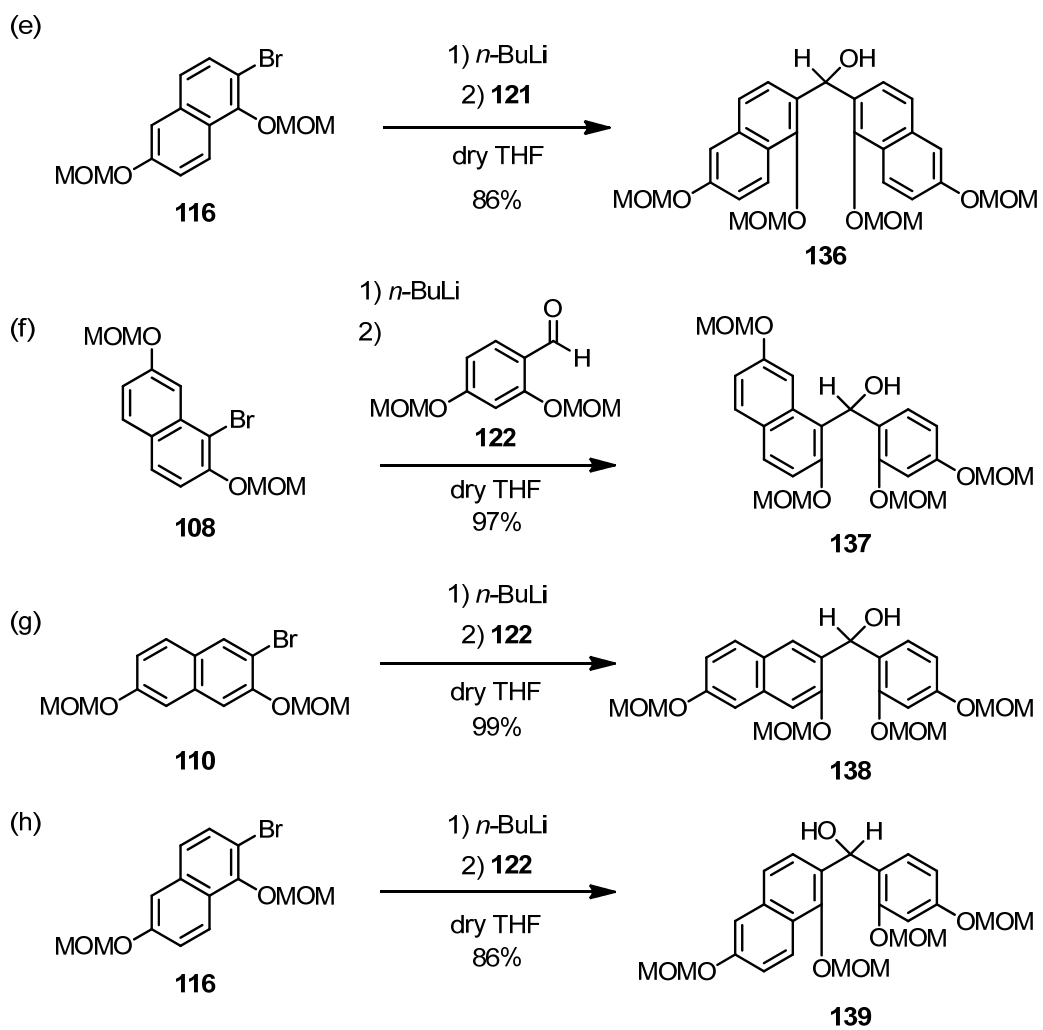
Scheme 18. 炭酸ジメチル (**126**) を用いたビアリールケトン **127**、**128**、**130** の合成検討。

そこで、工程数は長くなるが、汎用性が高く収率の向上が期待できるアリールアルデヒドを求電子剤として用いた方法 (Scheme 15, Table 5, Scheme 16) を他の 8 種の (ジ)ベンゾキサントン前駆体合成に適用する事にした。

臭化アリール **108**、**110**、**116** とアリールアルデヒド **119-122** との反応は Scheme 15 と同様の条件で行い、いずれの基質も効率よく進行し、ビアリールアルコール **132-139** を収率 80~99% で得た (Scheme 19)。



Scheme 19. ビアリールアルコール **132-139** の合成。

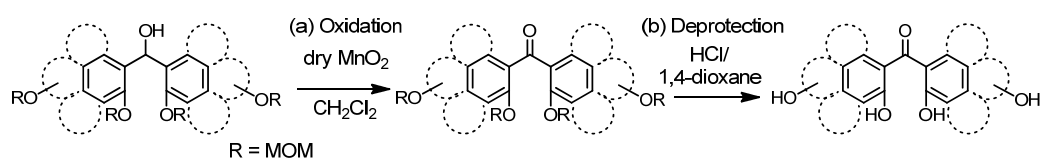


**Scheme 19.** (続き)

続いて、8種のビアリアルアルコール **132-139** は、二酸化マンガンによりベンジル位を酸化し、ビアリアルケトン **127、128、130、140-144** へ収率 72~94% で導いた (Table 6-a)。次いで、塩酸を用いて脱 MOM 化を行い、8種の (ジ)ベンゾキサントン前駆体 **145-152** を収率 66~100% で合成した (Table 6-b)。



**Table 6.** 様々な基質を用いた酸化反応と MOM 基の脱保護。



Entry	Biarylalcohol	Reaction (a) Product, Yield	Reaction (b) Product, Yield
1		 78%	 96%
2		 72%	 96%
3		 88%	 100%
4		 78%	 97%
5		 90%	 66%
6		 73%	 99%
7		 94%	 86%
8		 87%	 94%

## 第二項 環化反応の条件検討

前項で合成した 9 種の (ジ)ベンゾキサントン前駆体を用い、環化反応の検討を行った。始めに、汎用な方法であり次章のナフトフルオレセイン合成にも用いたメタンスルホン酸による環化反応を検討した (Table 7)。全ての基質に対して反応様式を精査した結果、環化前駆体の種類により目的の環化反応や全く異なる反応が進行することを明らかにした。

すなわち、化合物 **151**、**148**、**147**、**149** をメタンスルホン酸中 50°C で 1~2 時間処理したところ、目的の反応が進行しそれぞれ 94%、100%、90%、76% と高収率で環化体を与えた (Entry 1-4)。一方で、化合物 **150** については環化反応が全く進行せず、基質は即座に 2,7-ジヒドロキシナフタレン (**39**) とカルボン酸 **38** に分解しそれぞれ収率 49%、46% で単離された (Entry 5)。同様に化合物 **145**、**152** を用いた際もジヒドロキシナフタレン (**39**, **37**) とカルボン酸 (**153**<sup>59</sup>), **38** の生成が見られた (Entry 6, 7)。なお、化合物 **152** については原料が消費されるためには他の基質より過酷な条件が必要であること、及び環化反応が競合して起こることも知見として得た。

次に、環化前駆体 **146**、**125** を酸性条件で処理したときの生成物について述べる。**146** は Retro Friedel-Crafts 反応により、ジヒドロキシナフタレン **39** (8% yield) とカルボン酸 **154**<sup>60</sup> (17% yield) を与えた。この反応に加えて、予想に反して **146** が酸化されたベンゾテトラセン-7-オン構造を有する化合物 **155** も収率 44% で得られた (Entry 8)。

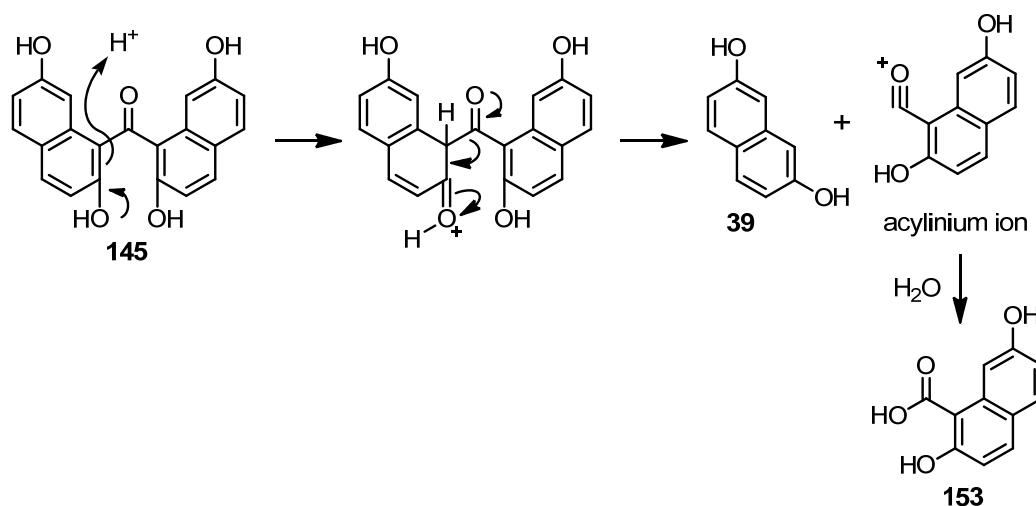
一方で、化合物 **125** を用いた場合、驚くべきことに他の基質と全く異なる反応が進行し、三環性のフェナレノン骨格を有する化合物 **156** を収率 100% で与えることを見出した (Entry 9)。本新奇反応は、その異常さゆえに反応機構に興味を持たれる。また、生成した **156** が有するフェナレノン骨格は特異な  $\pi$  系から、安定なラジカル種、両性酸化還元剤、電子的・磁気的な材料として興味深い性質を示すことから魅力的である。

Entry 5-8 の反応について、その詳細を以下に示す。

Table 7. 様々な環化前駆体を酸性条件下で反応させたときの生成物。

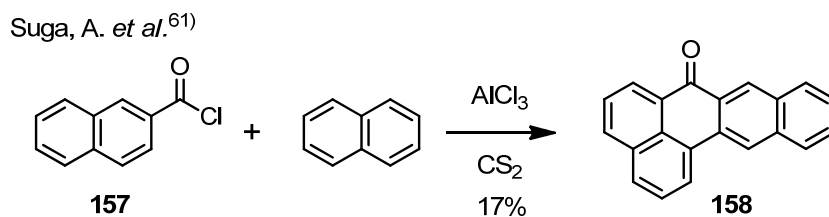
		MeSO <sub>3</sub> H Temp. (°C) Time (h)		Products		
Entry	Dihydroxy benzophenone	Temp. (°C)	Time (h)	Products and Yields		
1	 <b>151</b>	50	2	 <b>8</b>	94%	
2	 <b>148</b>	50	1	 <b>13</b>	100%	
3	 <b>147</b>	50	1	 <b>14</b>	90%	
4	 <b>149</b>	50	2	 <b>15</b>	76%	
-----						
5	 <b>150</b>	50	1	 <b>39</b> 49%	 <b>38</b> 46%	
6	 <b>145</b>	50	1	 <b>39</b> 83%	 <b>153</b> <sup>59)</sup> 22%	
7	 <b>152</b>	50, 70	1, 2	 <b>9</b> 30%	 <b>37</b> 2%	 <b>38</b> 25%
8	 <b>146</b>	50	1	 <b>39</b> 8%	 <b>154</b> <sup>60)</sup> 17%	 <b>155</b> 44%
9	 <b>125</b>	50	1	 <b>156</b> 100%	 フェナレン	

環化前駆体からジヒドロキシナフタレンとカルボン酸が生成する機構は Retro Friedel-Crafts 反応に従うと考察している (Scheme 20)。すなわち、化合物 **145** は酸性条件下、ナフタレン上の水酸基の電子の押し込みによりカルボニルの隣にプロトネーションが起こる。次いで、カルボニル酸素から電子が流れ C-C 結合が切断され、ジヒドロキシナフタレン **39** とアシルニウムイオンに分解する。そして、後処理に使用する水によりカルボン酸 **153** が生成したと推察される。



**Scheme 20.** 酸性条件下環化前駆体 **145** から化合物 **39**、**153** が生成する推定反応機構。

一方、環化前駆体 **146** から分解反応と共に進行した酸化反応については (Table 7, Entry 8)、その類似例が水酸基を持たない化合物 **158** の合成として Suga, A. らにより報告されている (Scheme 21)<sup>61)</sup>。すなわち、塩化 2-ナフトイル (**157**) とナフタレンを二硫化炭素中、塩化アルミニウムで処理し、化合物 **158** を得る反応である。化合物 **155** も本反応と同様の機構で生成したと考えている。



Scheme 21. 化合物 **158** の合成例。

メタンスルホン酸を用いた環化反応の検討から、9 種の (ジ)ベンゾキサントン前駆体のうち 4 種類の基質からは目的の環化体が全く得られない事が明らかとなった。そこで、化合物 **146** を用いて環化体を効率良く与える条件を検討した (Table 8)。

Entry 1-6 では報告されているキサントン合成法を試した。最も汎用な手法である水中での封管反応を行った結果、分解物が多く目的物は収率 0.3% で得られるのみであった (Entry 1)。シリカゲルを用いた条件では反応が全く進行せず、原料回収に終わった (Entry 2)。ピリジン塩酸塩を用いた際には収率 61% で目的物が得られた (Entry 3)。一方、塩基性条件では有機溶媒であるエタノールやアセトニトリル中で行った場合、複雑な混合物を与え環化反応は効率よく進行しなかった (Entry 4, 5)。また、水を溶媒とし酢酸ナトリウムを 10 当量添加した条件では 21% と低収率に留まった (Entry 6)。このように、既存の方法では目的物 **12** を効率的に合成できない事が判った。

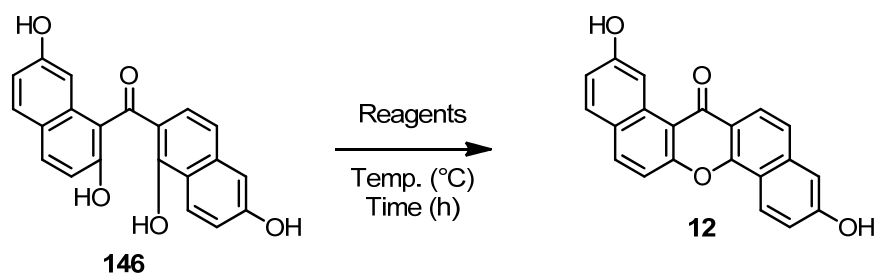
Entry 1-6 を俯瞰すると、酸性条件では基質の分解を伴い、塩基性条件では有機溶媒を用いた場合は分解物を与え、水を用いた場合には少量の目的物を与えた。そこで、基質の分解を抑えるために水を用いた塩基性下での環化を検討した。

Entry 7 では、炭酸カリウムを 0.1 当量用いた還流条件において収率の向上が見られた (62%)。そこで、150°C での封管条件に付したところ完全に反応は進行し、目的の環化体を収率 99% で得ることに成功した (Entry 8)。なお本反応は後処理の際、塩酸を用い酸性にし、析出した固体を濾過するのみで純度の高い目的物 **12** が得られ、簡便であるという利点を有している。

次に、対カチオンの影響を調べた。炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸ルビジウムを用いて同様に反応を行った結果、いずれの塩基においても高収率で目的物が得られた (92~99%, Entry 9-12)。また、嵩高い有機塩基として水酸化テトラ *n*-ブチルアンモニウムを用いた際にも収率 85% で反応は進行した (Entry 13)。

ここまでの検討から、Entry 8 の炭酸カリウムを 0.1 当量用いる方法を最適条件とした。また、Entry 8-13 の結果は、塩基の種類によらず、反応系中の pH に依存して反応性が決まることを意味している。以上から、本反応における塩基の役割は基質の分解を防ぐと同時に、特異塩基触媒<sup>62)</sup>として作用していると考察した。

**Table 8.** 化合物 **146** を用いた環化条件検討。



Entry	Reagents	Temp. (°C)	Time (h)	Result (%)
1 <sup>*22a)</sup>	H <sub>2</sub> O	150	9	0.3
2 <sup>28)</sup>	SiO <sub>2</sub>	40	21	no reaction
3 <sup>23)</sup>	Py·HCl	150	9	61
4 <sup>30)</sup>	KOH (0.1 eq) / EtOH	reflux	9	complex mixture
5 <sup>32)</sup>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3.0 eq) / MeCN	reflux	9	complex mixture
6 <sup>31)</sup>	AcONa (10 eq) / H <sub>2</sub> O	reflux	9	21
7	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (0.1 eq) / H <sub>2</sub> O	reflux	9	62
8 <sup>*</sup>	<b>K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.1 eq) / H<sub>2</sub>O</b>	<b>150</b>	<b>9</b>	<b>99</b>
9 <sup>*</sup>	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 0.1 eq / H <sub>2</sub> O	150	9	92
10 <sup>*</sup>	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 0.1 eq / H <sub>2</sub> O	150	9	99
11 <sup>*</sup>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 0.1 eq / H <sub>2</sub> O	150	9	96
12 <sup>*</sup>	Rb <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 0.1 eq / H <sub>2</sub> O	150	9	96
13 <sup>*</sup>	NBu <sub>4</sub> OH 0.1 eq / H <sub>2</sub> O	150	9	85

\*Reaction was performed in a sealed tube.

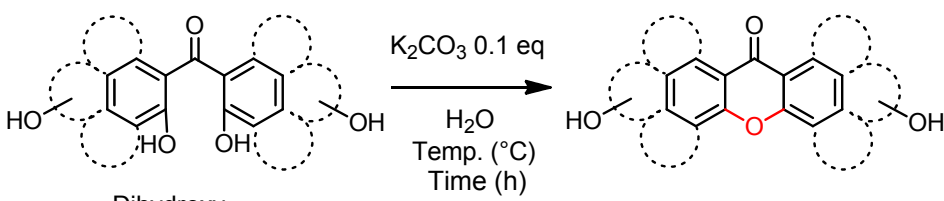
次に、見出した条件を他の基質にも適用した (Table 9)。化合物 **150**、**125** は 150°C、9 時間の反応で目的物をそれぞれ 98%、86% の高収率で与えた (Entry 1, 2)。また、化合物 **145** も 150°C、6 時間で完全に環化が進行した (100%, Entry 3)。化合物 **152**、**149** を原料に用いた際にはそれぞれ 78%、74% で環化体を与えた (Entry 4, 5)。

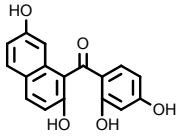
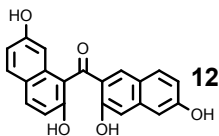
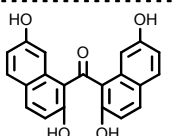
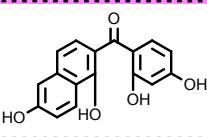
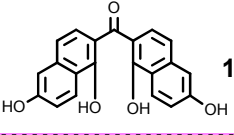
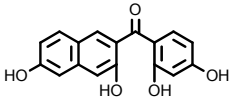
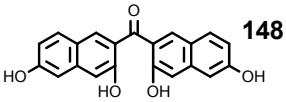
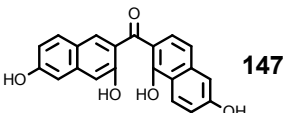
化合物 **151** はやや反応が遅く 150°C、9 時間の条件では環化体が収率 66% で得られ、その他は原料回収となった。反応時間を 24 時間に伸ばしたところ、収率は 72% まで向上した (Entry 6)。次いで、化合物 **148** は 150°C、9 時間では収率 36% に留まったため、反応時間を延長したが 52% までしか向上しなかった。そこで、反応温度を 180°C に昇温し 18 時間反応させたところ、収率 85% で環化体を得ることができた (Entry 7)。同様に、**147** を用いた際には 150°C、18 時間の反応で収率 98% に向上した (Entry 8)。

これらの反応を俯瞰すると、どの基質においても分解の経路は起こらず、微妙な反応性の違いは反応温度と反応時間で調節できることが判った。反応性の違いについては、ナフタレンの向きが上向き (**146** (Table 8), **150**, **125**, **145** (Table 9)) の基質は反応性が高く、下向き (**152**, **149**) のものは、中程度で進行した。一方で、横向きのナフタレンを有する基質 (**151**, **148**, **147**) は反応性が乏しくより過酷な条件を必要とすることが判った。



**Table 9.** 様々な基質を用いた環化反応。

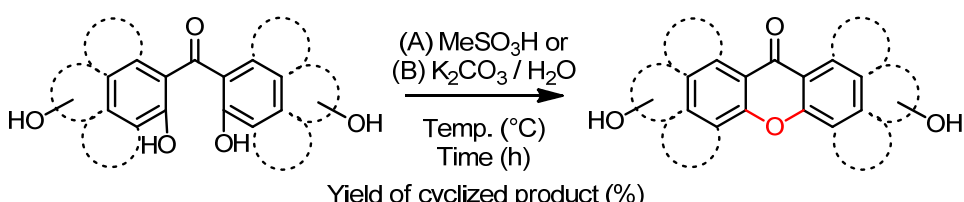
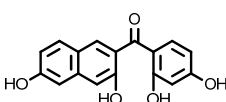
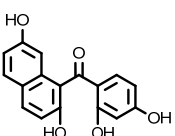
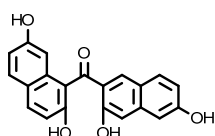
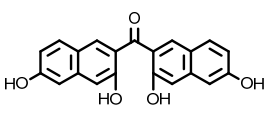
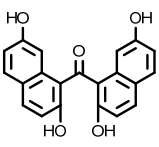
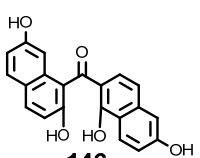
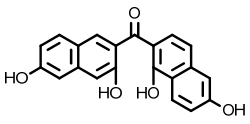
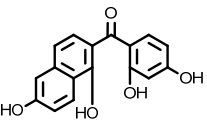
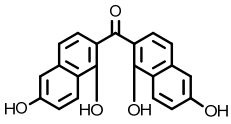


Entry	Dihydroxy benzophenone	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)
1	 <b>150</b>	150	9	98
2	 <b>125</b>	150	9	86
3	 <b>145</b>	150	6	100
4	 <b>152</b>	150	9	78
5	 <b>149</b>	150	9	74
6	 <b>151</b>	150	9	66
		150	24	72
7	 <b>148</b>	150	9	36
		150	24	52
		180	18	85
8	 <b>147</b>	150	10	78
		150	18	98

Reaction was performed in a sealed tube.

ここで、メタンスルホン酸を用いた酸性条件下での反応 (Table 7, Scheme 21) 及び炭酸カリウムを用いた塩基性条件下での反応 (Table 8, 9) について、環化体の生成に焦点をあてて考察する (Table 10)。塩基性条件でやや反応性が悪く、過酷な条件を必要としていた基質 (151, 148, 147) は酸性条件では高収率で環化が進行している。また、逆に酸性条件では Retro Friedel-Crafts 反応により環化体が全く得られないもしくは低収率である基質 (150, 145, 152, 125, 146) は塩基性条件で非常に高い収率で環化反応が進行する。つまり、これら 2 つの条件は相補的な関係にあり、特に塩基性条件は基質 150、145、125、146 にとって唯一合成できる条件であるために重要である。

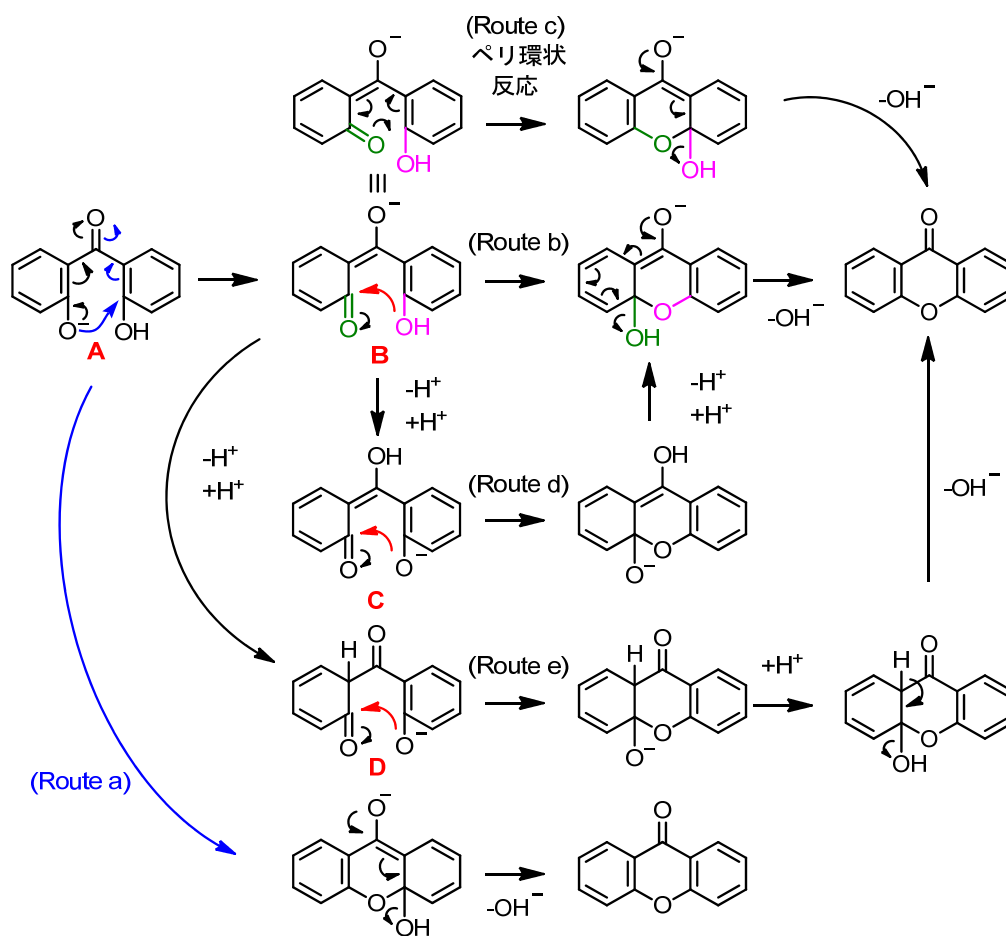
**Table 10.** 酸性条件及び塩基性条件下での環化反応 (Table 7-9 の抜粋)。

		
 <b>151</b> (A) 50°C, 2 h, 94% (B) 150°C, 24 h, 72%	 <b>150</b> (A) not obtained (B) 150°C, 9 h, 98%	 <b>125</b> (A) not obtained (B) 150°C, 9 h, 86%
 <b>148</b> (A) 50°C, 1 h, 100% (B) 180°C, 18 h, 85%	 <b>145</b> (A) not obtained (B) 150°C, 6 h, 100%	 <b>146</b> (A) not obtained (B) 150°C, 9 h, 99%
 <b>147</b> (A) 50°C, 1 h, 90% (B) 150°C, 18 h, 98%	 <b>152</b> (A) 50°C (1 h), 70°C (2 h), 30% (B) 150°C, 9 h, 78%	 <b>149</b> (A) 50°C, 2 h, 76% (B) 150°C, 9 h, 74%

## 第二節 分子軌道計算による反応機構の考察

前節で示した炭酸カリウムを用いて行う環化反応の機構を考察するために、DFT 計算を行った。計算はジヒドロキシベンゾフェノンの環化反応で簡略化した (Scheme 22)。本環化反応は、水溶媒での中性条件に比べて塩基性条件で顕著に反応効率が上がることから、塩基によりフェノール性水酸基の水素が引き抜かれ生成したアニオン種が反応に関与すると推察される。アニオン種からの環化は様々な機構を描くことができる。

例えば、アニオン種 **A** は青い矢印に従い環化が起これば、一旦エノラートを經由し、続く水酸化物イオンの脱離によりキサントンが生成する (Route a)。また、**A** の負電荷がカルボニル部位に移動したアニオン種 **B** は、その水酸基がカルボニル基の付け根を攻撃することで環化が進行し、続く水酸化物イオンの脱離によりキサントンが生成する (Route b)。一方、**B** はペリ環状反応の機構でも環化反応は起こり得る (Route c)。その他、同様に負電荷の位置によってアニオン種 **C**、**D** を經由する機構等が考えられる (Route d, e)。



Scheme 22. 考えられる様々な環化メカニズム。

これらのうち理に適う機構を決定するために、アニオン種 **A-D** の DFT 計算を行い (B3LYP<sup>63</sup>/6-31+G(d,p)<sup>64</sup>)、算出した各々の最安定構造を Figure 20 に記した。アニオン種 **B** と **C** は、元の構造と比べ C-C 結合が回転し安定な六員環水素結合を形成していた。これらの構造からの環化は反応点が遠く不利であるため **B**、**C** が中間体である可能性は否定された。残りの **A** 及び **D** のうち最安定エネルギーは **A** の方が 25.7 kcal/mol も安定であり、**A** がアニオン種の最安定構造と判断した。

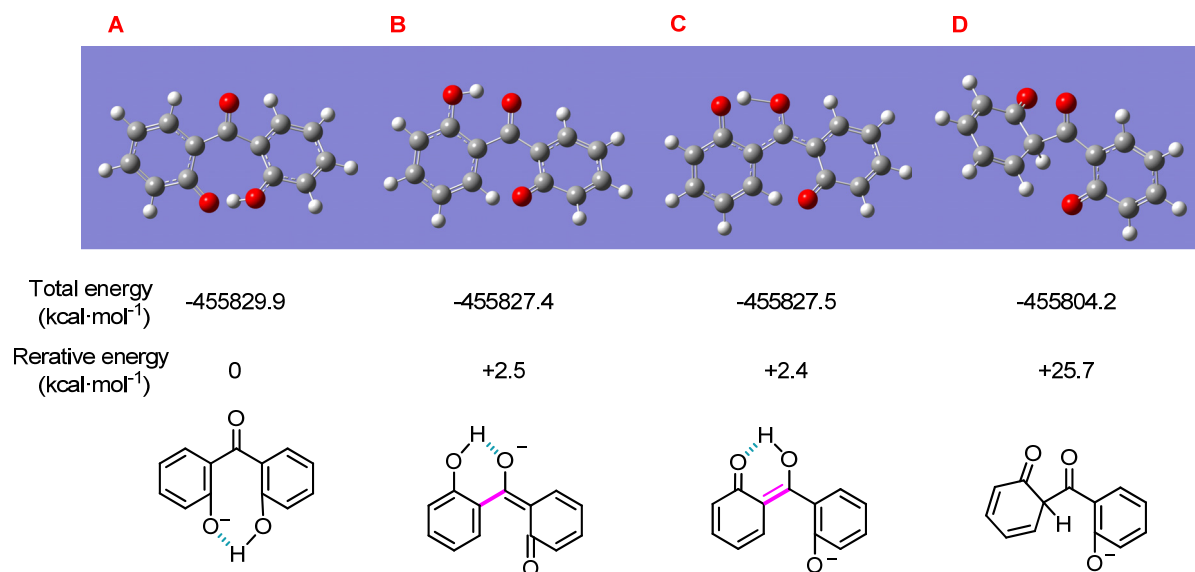


Figure 20. アニオン種 **A-D** の最安定構造 (B3LYP/6-31+G (d, p))。

次に、アニオン種 **A** と環化体 **A'** の間の遷移状態  $[A]^\ddagger$  を QST2 法<sup>65)</sup> により計算した (Figure 21-a, b)。算出した遷移状態  $[A]^\ddagger$  は続く振動解析で負の振動数が一個だけ含まれており遷移状態としての必要条件を満たしていた。次に、遷移状態  $[A]^\ddagger$  の正確性を評価するために、遷移状態を初期構造として IRC 計算<sup>66)</sup> を行った。その結果、遷移状態  $[A]^\ddagger$  からのエネルギー変化は滑らかな曲線を描き、アニオン種 **A** と環化体 **A'** に向かった (Figure 21-c)。その一連の構造変化は本反応と合致しており、求めた遷移状態  $[A]^\ddagger$  はその十分条件が満たされた。

一連の構造変化は以下のものであった。Figure 21-b の **A** の構造から、結合のできる原子間の距離 (青い矢印で示した) が徐々に縮まると同時に C-O 結合が黒い矢印で示す方向に少しずつ立ち上がり  $sp^2$  結合平面が歪み  $sp^3$  構造に近づく。そして、遷移状態  $[A]^\ddagger$  を通りさらに C、O 間の距離が更に縮まり新たな C-O 結合が形成された (**A'**)。

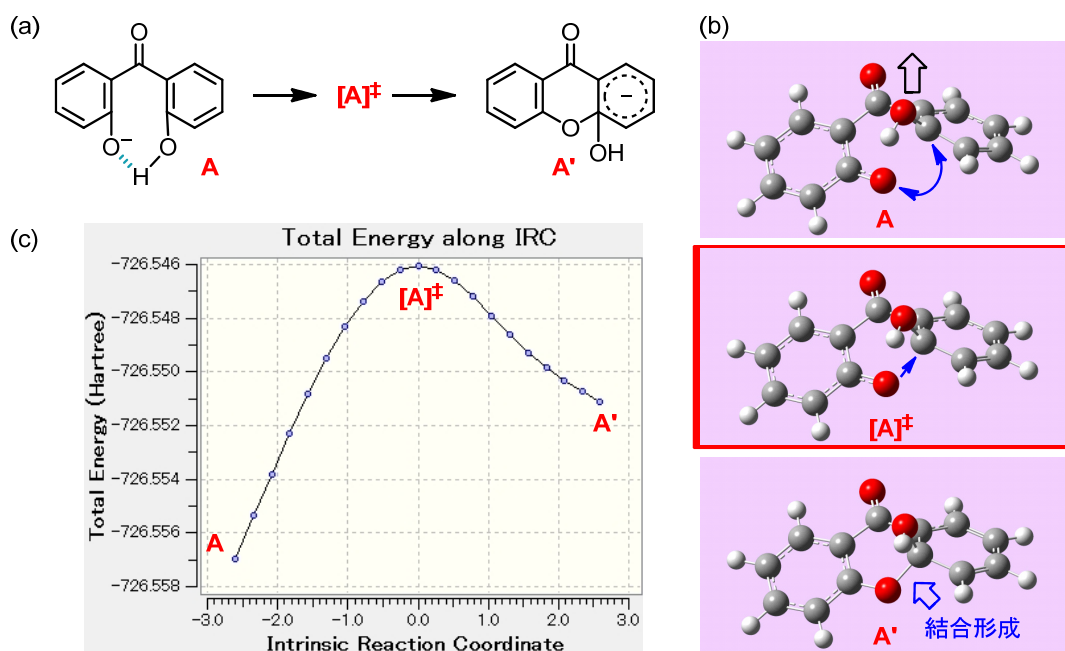
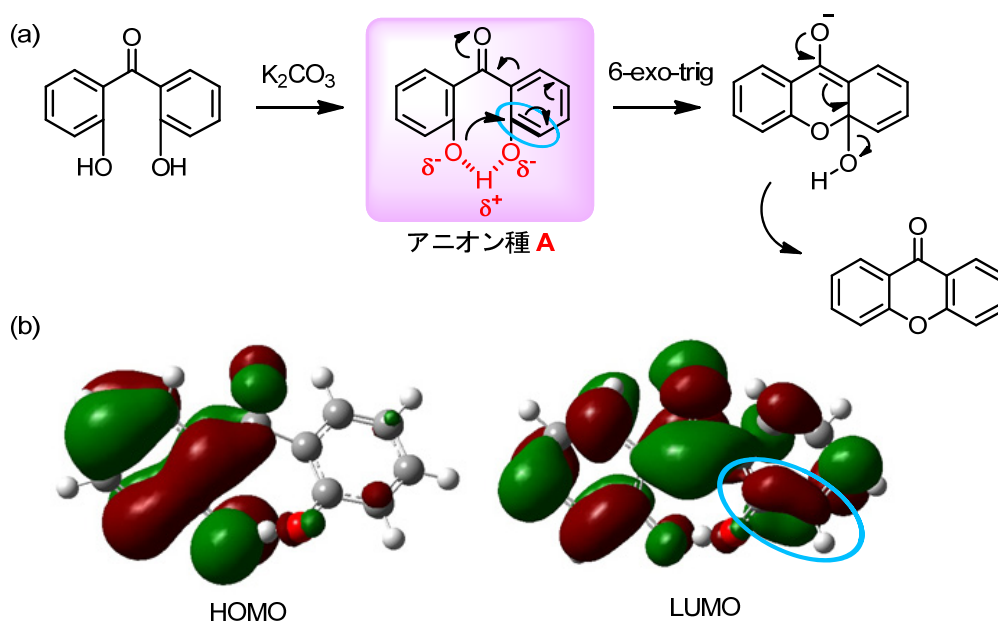


Figure 21. アニオン種 **A** から環化体 **A'** 間の遷移状態構造計算 (IRC/B3LYP/6-31+G (d, p))。

(a) **A** から **A'** への環化反応、(b) **A**、 $[A]^\ddagger$ 、**A'** の構造、(c) **A** から **A'** 間のエネルギー変化。

結合形成の過程をフロンティア軌道に焦点を当てて考察する。アニオン種 **A** の最安定構造の HOMO 及び LUMO を Figure 22-b に示した。HOMO の係数は、反応時に攻撃側のベンゼン環と酸素に載っていた。注目すべきは、LUMO の係数である。攻撃を受けるベンゼン環の左下の二重結合の LUMO の係数が大きくなっており、この部分の  $\pi^*$  に向けて反応が起こることが強く示唆された。

以上のことから、本環化反応様式は水素結合を介す八員環の中間体 (アニオン種 **A**) を経由し 6-exo-trig 型で進行すると結論づけた。



**Figure 22.** (a) 炭酸カリウムを用いた環化反応の推定メカニズム、  
(b) アニオン種 **A** の最安定構造の HOMO、LUMO。(B3LYP/6-31G+(d,p))

### 第三節 9種の(ジ)ベンゾキサントン類の分光学的性質

合成した(ジ)ベンゾキサントンの分光学的性質を評価した。すべての(ジ)ベンゾキサントンは蛍光性であり、水中、プロトン性・非プロトン性溶媒中でのUV-vis、蛍光測定を行ったところ、メタノール中で最も明るいことが判った。メタノール中でのUV-vis、蛍光スペクトルをFigure 23に、各パラメータをTable 11に示す。

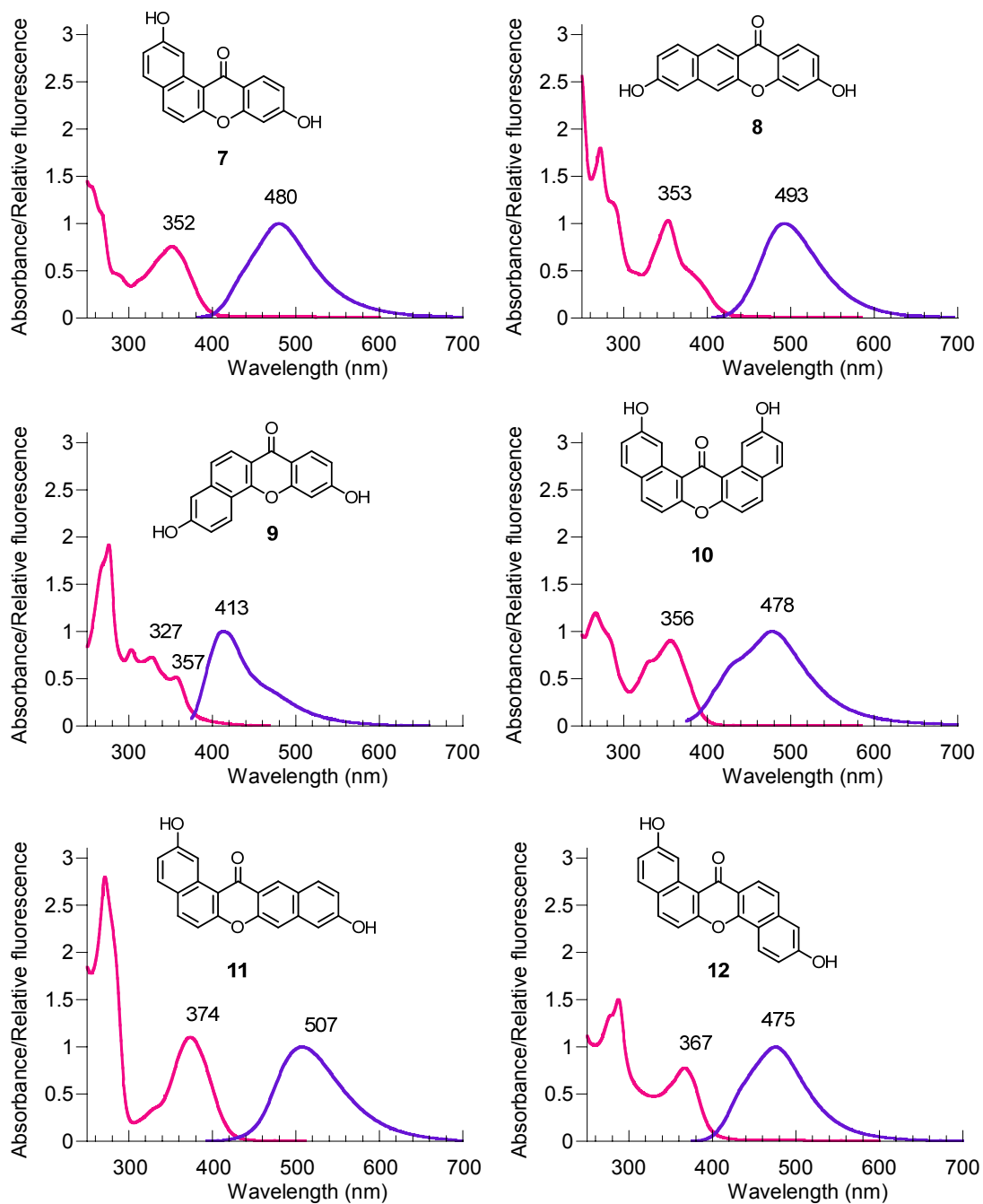


Figure 23. (ジ)ベンゾキサントン7-15のUV-visスペクトル、FLスペクトル。

UV, FL; [7-15] =  $5.0 \times 10^{-5}$  M in MeOH at 25°C.

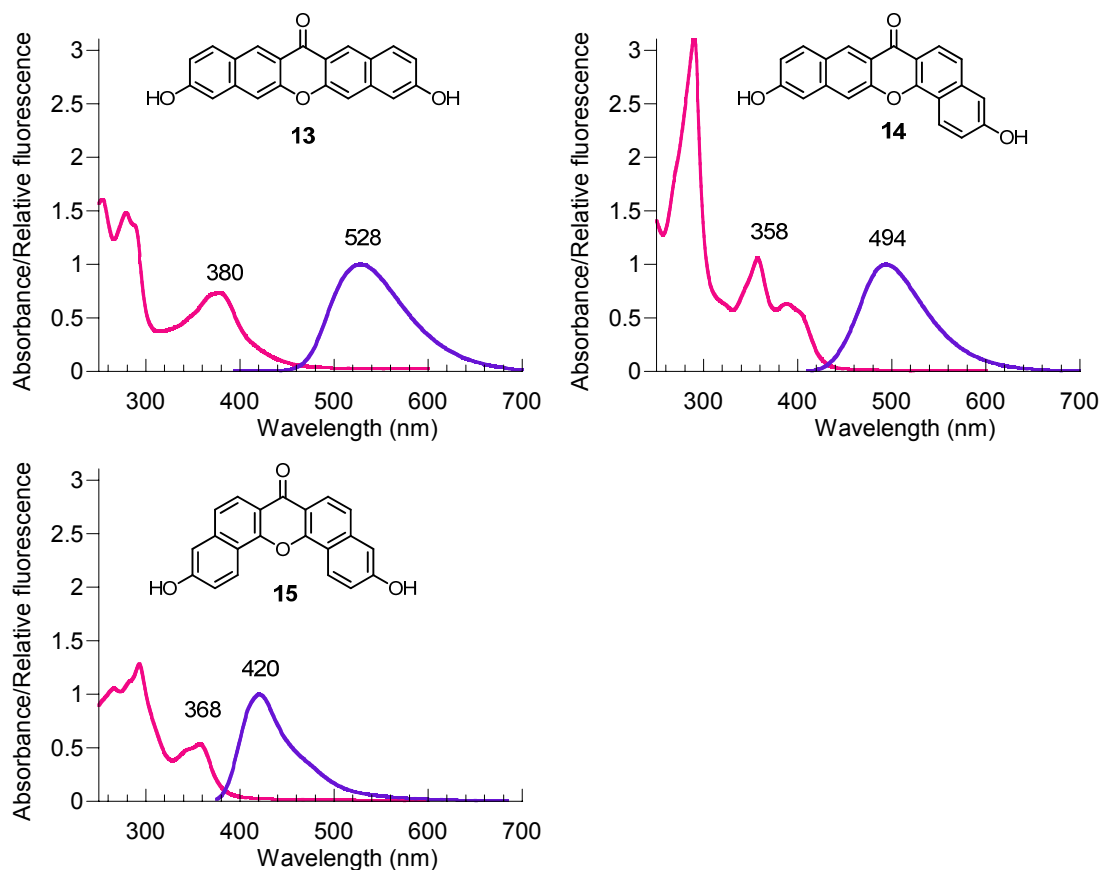


Figure 23. (続き)

Table 11. (ジ) ベンゾキサントン 7-15 の吸収、励起、発光波長、モル吸光係数、蛍光量子収率。

Comp.	$\lambda_{\text{Abs. Max}}$ (nm)	$\epsilon (\lambda_{\text{Abs. Max}})$	$\lambda_{\text{Ex. Max}}$ (nm)	$\lambda_{\text{Em. Max}}$ (nm)	$\phi$ (%)
7	352	15,000	276, 358	480	5
8	353	21,000	254, 276, 355	493	48
9	357	10,000	360	413	28
10	356	18,000	380	478	0.4
11	374	22,000	280, 374	507	2
12	367	16,000	280, 370	475	4
13	380	15,000	279, 374	528	7
14	358	21,000	282, 360	494	46
15	368	11,000	279, 362	420	18

UV, FL; [7-15] =  $5.0 \times 10^{-5}$  M in MeOH at 25°C.

The fluorescence quantum yield was determined using of Quinine Sulfate in 1 M  $\text{H}_2\text{SO}_4$  aq as a reference standard ( $\phi = 0.546$ ).



吸収及び発光波長の比較のため、Figure 23、Table 11 の長波長側の吸収位置、発光位置を帯で表し、最大吸収波長、最大発光波長、蛍光量子収率及び蛍光写真をまとめた (Figure 24)。

長波長側の吸収に注目すると、どの化合物も 350~380 nm のほぼ同様の位置に存在した。一方で、蛍光は四つの領域に分布することが判った。すなわち、化合物 **9**、**15** ( $400 \text{ nm} < \lambda_{em} < 440 \text{ nm}$ )、化合物 **12**、**10**、**7** ( $440 \text{ nm} < \lambda_{em} < 480 \text{ nm}$ )、化合物 **8**、**14**、**11** ( $480 \text{ nm} < \lambda_{em} < 520 \text{ nm}$ )、化合物 **13** ( $520 \text{ nm} < \lambda_{em} < 560 \text{ nm}$ ) の様に分類できる。また、この四領域は色の違いとしても判別が可能であり、それぞれ紫色、青色、緑色、黄色の発光が観察できた。このような性質は、一波長で励起し異なる幾つかの色で発光させるマルチカラーイメージングへの応用が期待される。

蛍光量子収率に注目すると化合物 **12**、**10**、**7**、**11** は他と比較して低い値を有しており、蛍光色素としては不向きであると考えられる。これらの化合物の共通の特徴として上向きのナフタレンを有する点が挙げられる。一方、横向きのナフタレンを一つ含む化合物 **8**、**14** の蛍光量子収率はそれぞれ 48%、46% であり高い値をとる傾向を見出した。

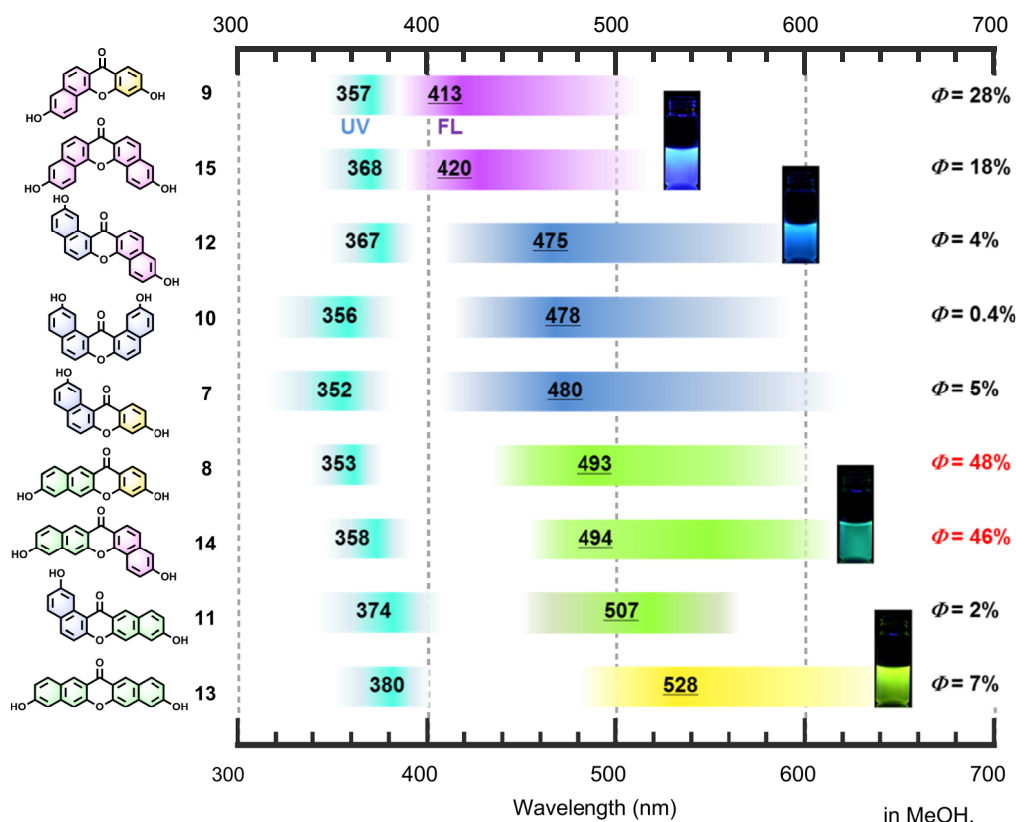


Figure 24. (ジ)ベンゾキサントンの UV-vis 吸収、蛍光領域と蛍光写真、蛍光量子収率。

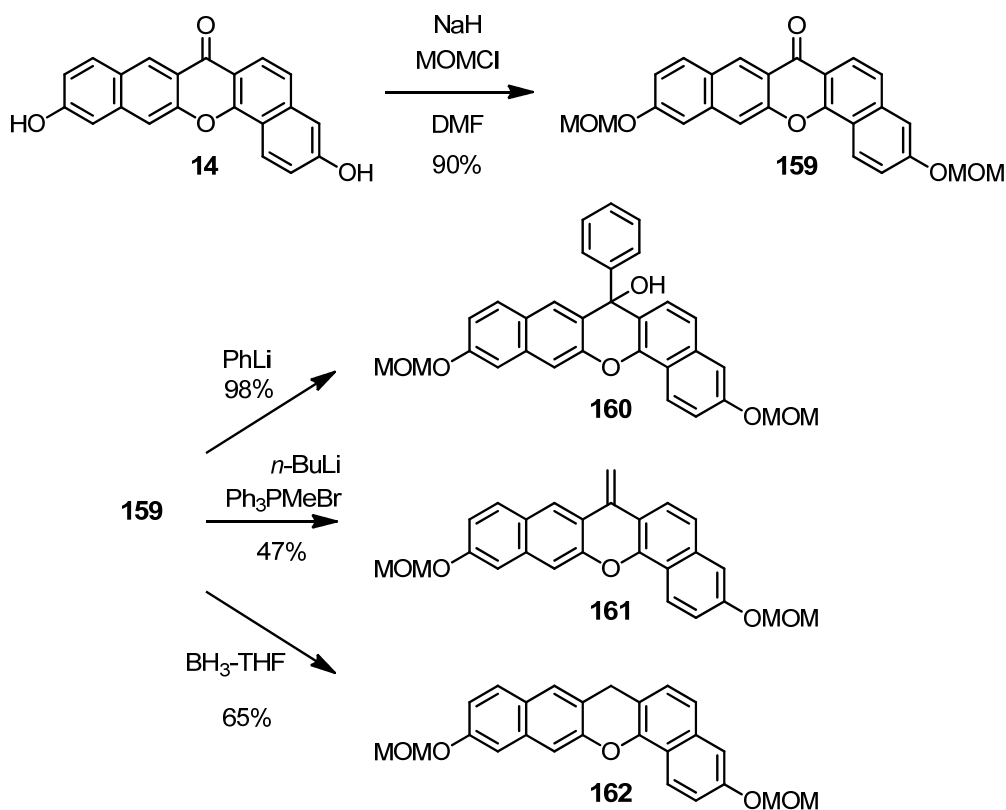
UV, FL; [**7-15**] =  $5.0 \times 10^{-5}$  M in MeOH at 25°C. Photo; [**15**, **12**, **13**] =  $5.0 \times 10^{-5}$  M, [**14**] =  $1.0 \times 10^{-5}$  M in MeOH. Ex.; 365 nm. The fluorescence quantum yield was determined using of Quinine Sulfate in 1 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> aq as a reference standard ( $\Phi = 0.546$ ).

#### 第四節 (ジ)ベンゾキサントン類の誘導体化

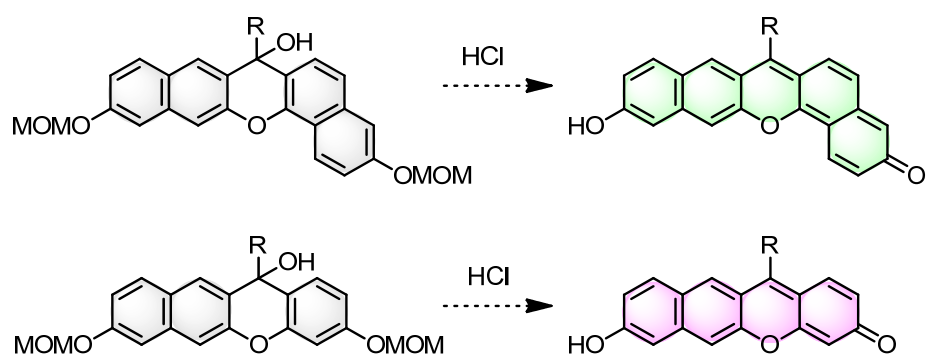
ジベンゾキサントン類は中心部分のカルボニル基に対して様々な置換基を導入し、近赤外発光色素へと誘導できるため有用性が高い。そこで、実際に行った誘導体化の例を示す (Scheme 23)。

ジベンゾキサントン **14** の水酸基を MOM 基で保護し収率 90% で化合物 **159** を合成した。化合物 **159** に対してフェニルリチウムを作用させることで中心部にフェニル基を有する化合物 **160** を収率 98% で得た。また、化合物 **159** に Wittig 反応を行い収率 47% でエキソメチレンを有する **161** を合成した。最後に、ボラン-THF を作用させたところ、カルボニル基が還元されメチレンに変換された化合物 **162** が収率 65% で得られ、ジベンゾキサントン誘導体から三種類の異なる反応の進行を提示した。

これらの反応以外にも、アリールリチウム試薬や Grignard 試薬を作用させることで様々な置換基が導入できる。そして、MOM 基を脱保護することで 5 つ (もしくは 4 つ) の六員環の共鳴が繋がり、種々の近赤外発光色素へと誘導が可能である (Scheme 24)。また、第二章 (Scheme 1) に示したように、(ジ)ベンゾローダミン類も合成できるため新たな近赤外発光色素開発を目指した幅広い展開が期待される。



Scheme 23. ジベンゾキサントン **14** の誘導体化。



**Scheme 24.** ジベンゾキサントン誘導体から近赤外発光色素への変換。

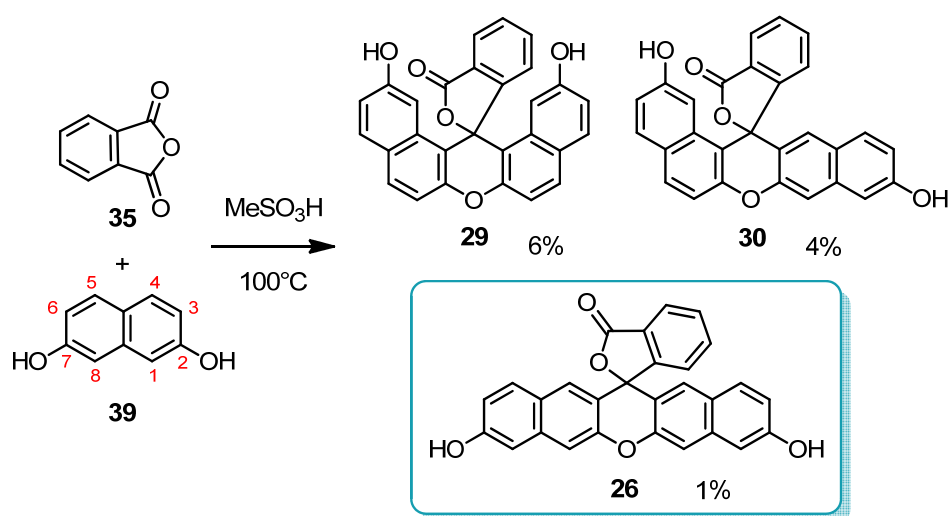
## 第五章 近赤外発光性ナフトフルオレセイン類の合成と機能<sup>46)</sup>

### 第一節 ナフトフルオレセイン類の合成開発

#### 第一項 新規ナフトフルオレセインの創出

フルオレセインを基本骨格とし  $\pi$  共役を拡張した新たな近赤外発光色素を創製するために、始めにナフトフルオレセイン **26** の合成を目指した。フルオレセインの合成法を参考に酸性条件下、無水フタル酸 (**35**) と 2,7-ジヒドロキシナフタレン (**39**) を反応させることで **26** の合成を試みた (Scheme 25)。メタンスルホン酸中 100°C で反応を行ったところ、類似の構造をもつ数種類の複雑な混合物を得た。順相及び逆相クロマトグラフィー、分取用 TLC を組み合わせて精製し、**29**、**30**、**26** の 3 種類を単離した。**29** が最も高い収率で得られ (6%)、目的の **26** は最も収率が低い結果となった (1%)。

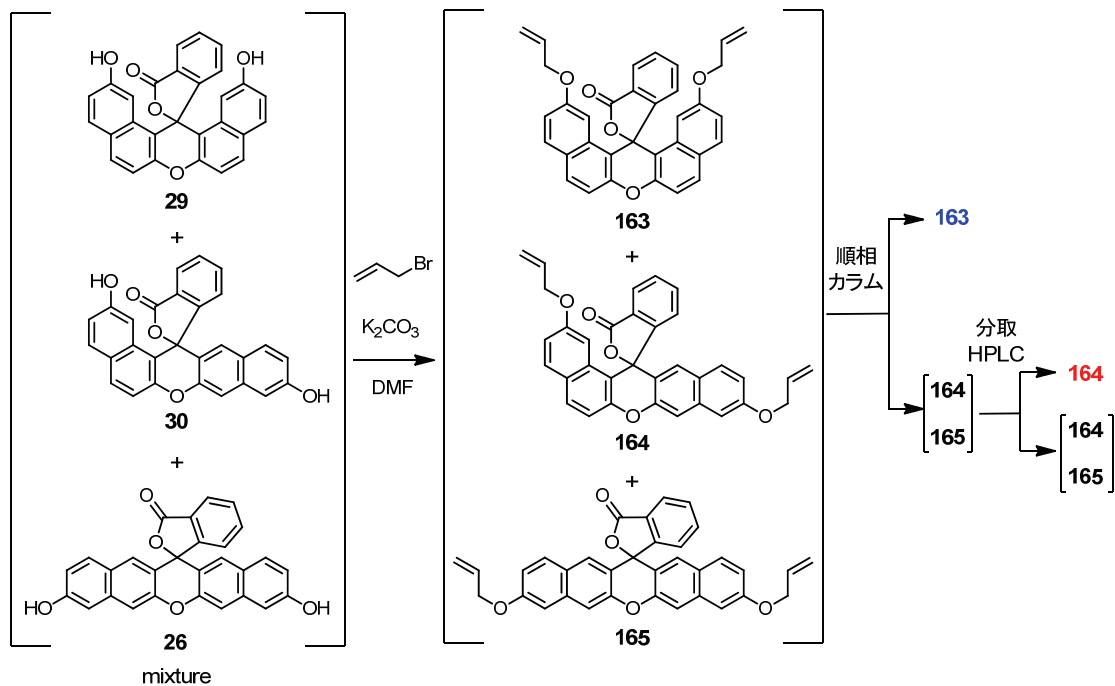
この結果は 2,7-ジヒドロキシナフタレン (**39**) の 1 位と 3 位の求核性が異なり、1 位の反応性が相対的に高いことに起因する。これら 3 種類の構造異性体は全て新規化合物であったため物性や機能を調べる事にした。その結果は第三節に示す。



Scheme 25. 無水フタル酸 (**35**) と 2,7-ジヒドロキシナフタレン (**39**) との反応。

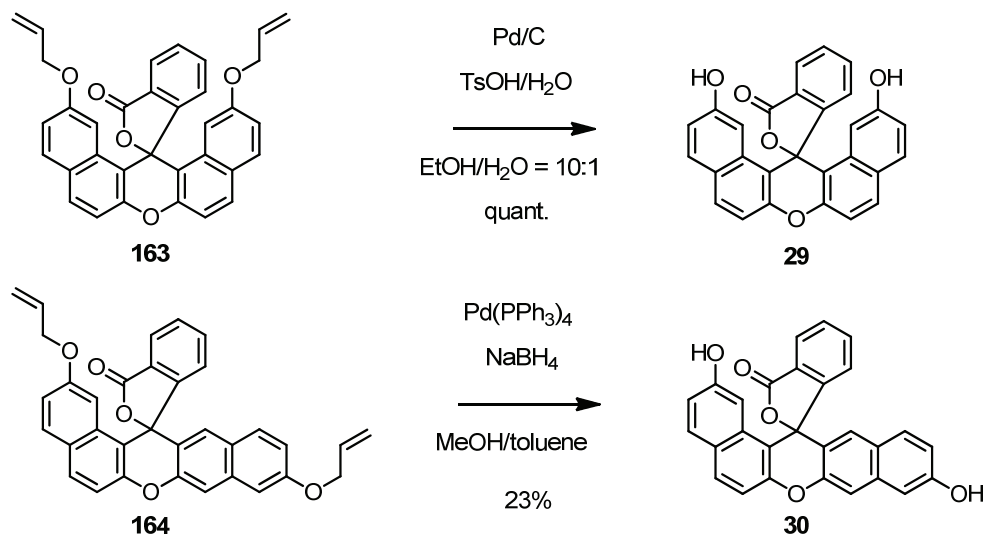
上記の反応で生成した 3 種類のナフトフルオレセインの単離精製は煩雑な操作が必要であるため、別の単離法も検討した。3 種のナフトフルオレセイン **29**、**30**、**26** はクロロホルムに不溶であるためサイズ排除ゲルを組み込んだリサイクル分取 HPLC (以下分取 HPLC) による精製ができない。そこで、フェノール性水酸基を保護し脂溶性を高める事で種々有機溶媒への溶解性の向上を狙った。

化合物 **29**、**30**、**26** の混合物をアリル化し得られた化合物 **163**、**164**、**165** の混合物の精製を試みた (Scheme 26)。順相カラムクロマトグラフィーを用いて **163** を単離できた。**164** と **165** の混合物は、次いで分取 HPLC にて精製を試みた。その結果、先に溶出する **164** は一部単離できるが、**165** は 10 日間リサイクルを行っても **164** との混合物でしか得られず、分取 HPLC では **165** の単離は困難であることが判った。



**Scheme 26.** ナフトフルオレセイン **29**、**30**、**26** のアリル化とその分離操作。

**163** と **164** については、単離精製ができたためそれぞれにアリル基を脱保護し<sup>67)</sup>、純粋な **29**、**30** を得ることができた (Scheme 27)。

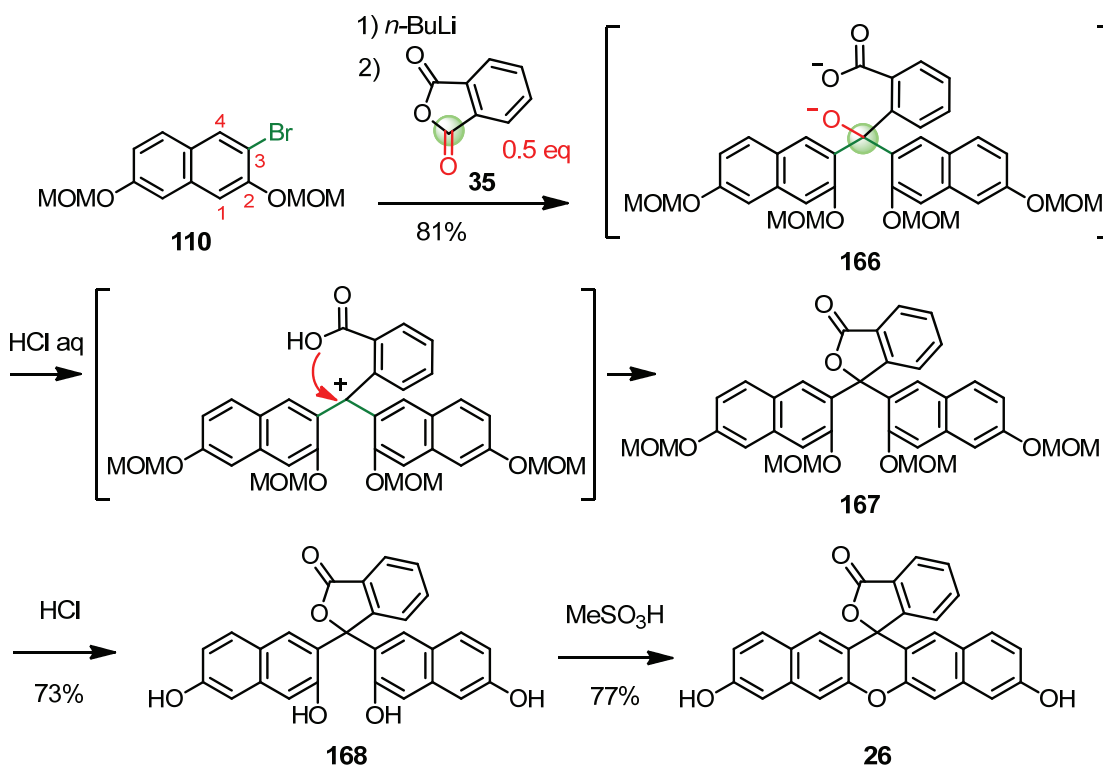


**Scheme 27.** ジアリルナフトフルオレセイン **163**、**164** の脱保護反応。

以上のように、目的のナフトフルオレセイン **26** の合成を目指した検討により、Scheme 25 に示したメタンスルホン酸を用いた条件で少量ながら単離することができた。しかしながら、この反応は 3 種の構造異性体が生成しそれらの分離が困難な上に、**26** の収率が 1% と低いことが問題であった。このため、**26** のみを選択的にまた高収率で合成する方法を次に検討した。

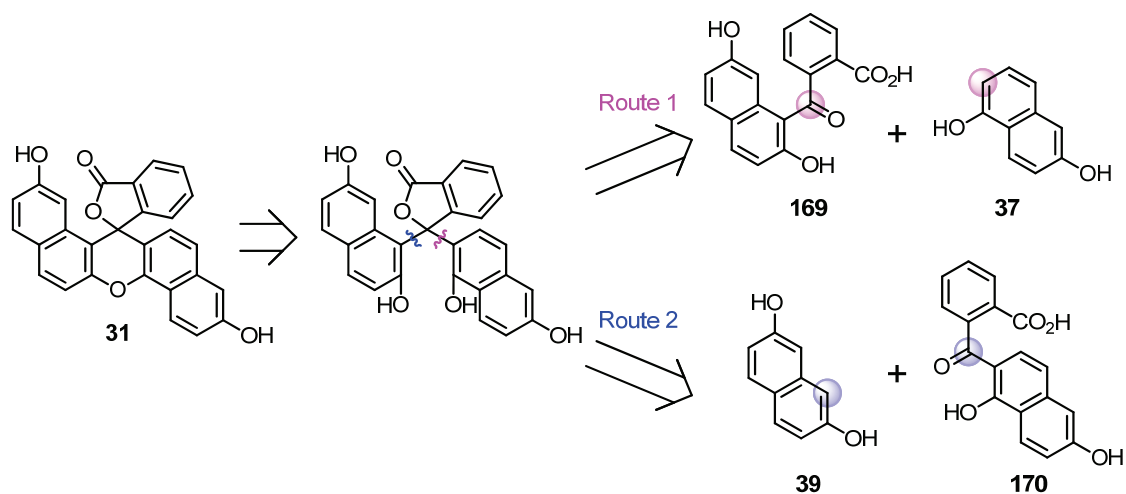
## 第二項 ナフトフルオレセイン構造異性体の選択的合成

ナフトフルオレセイン **26** の選択的合成のためには、2,7-ジヒドロキシナフタレンの反応性の低い 3 位からの反応を優先させる必要がある。そこで、3 位に臭素を導入した化合物 **110** を用いる事にした (第四章, Scheme 13)。すなわち、**110** の臭素を *n*-ブチルリチウムによりハロゲン-金属交換し、無水フタル酸 (**35**) と反応させ二つのナフタレンを導入した (**166**)。後処理に塩酸水を用いることで中心部の水酸基を脱離し、ラクトン形成を起こすことで **167** を収率 81% で得た。次いで、MOM 基を塩酸により脱保護し (**168**)、メタンスルホン酸中で加温し、収率 77% でナフトフルオレセイン **26** の合成を達成した (Scheme 28)。本合成ルートは、煩雑な分離操作を必要とせず、全ての工程が高収率で進行する効率の良い選択的合成法である。



Scheme 28. ナフトフルオレセイン **26** の選択的合成。

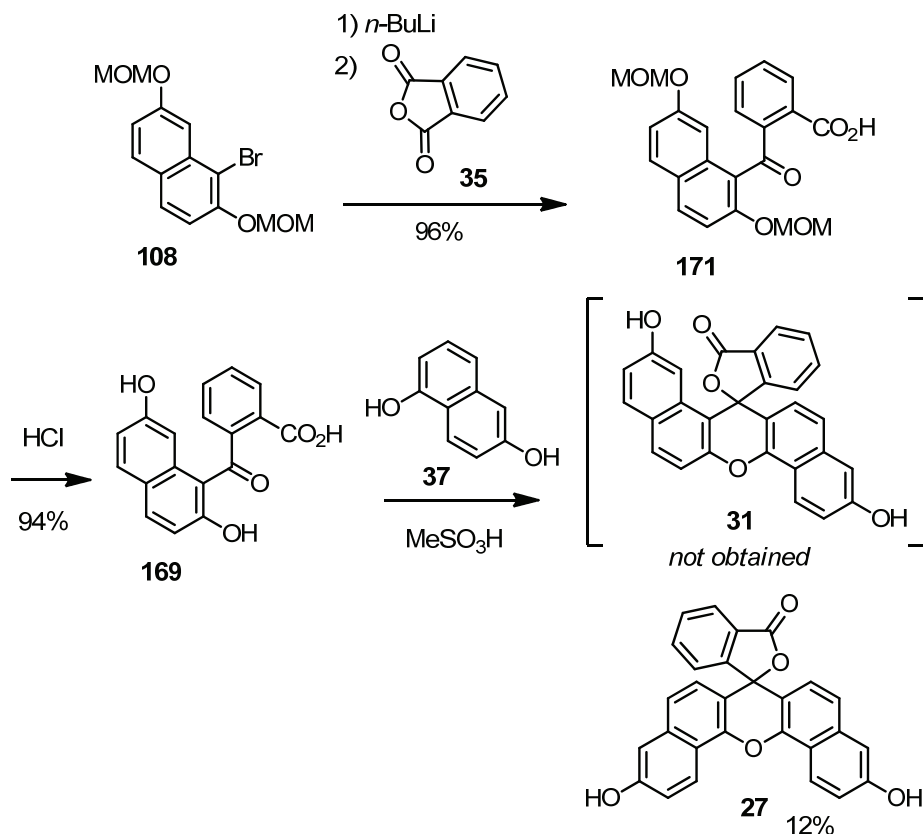
次に、非対称なナフトフルオレセインの選択的合成を目指した。ナフトフルオレセイン **31** を例に挙げて合成計画を示す (Scheme 29)。 **31** は最終工程でフェノール性水酸基の脱水閉環で合成する事とし、両側のナフタレン部位の導入順により 2 種類の方法を行う。ルート 1 は、化合物 **169** と 1,6-ジヒドロキシナフタレン (**37**) から、ルート 2 は 2,7-ジヒドロキシナフタレン (**39**) と化合物 **170** から合成する方法である。



**Scheme 29.** ナフトフルオレセイン **31** の選択的合成計画。



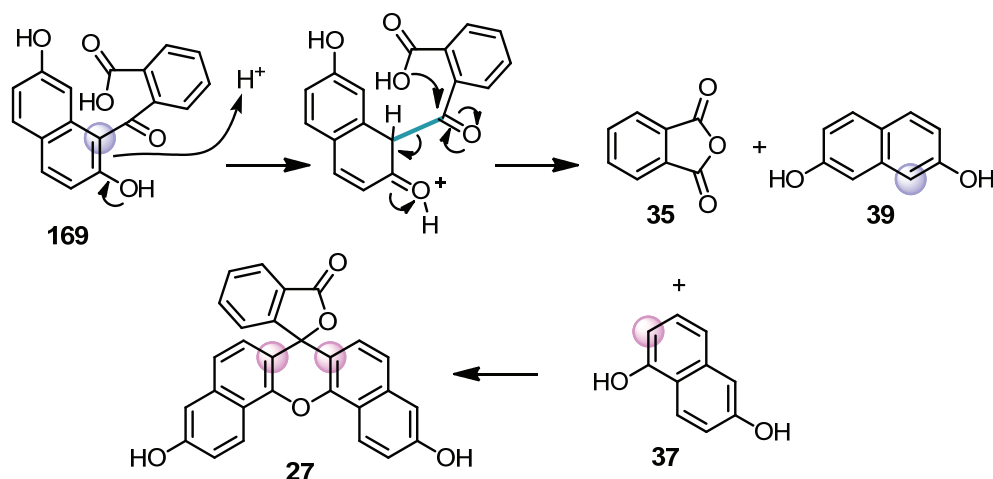
始めに化合物 **169** を用いたルート 1 を検討した (Scheme 30)。臭化アリール **108** をハロゲン-金属交換した後に 1 当量の無水フタル酸 (**35**) と反応させたところ、目的の **171** が収率 96% で得られた。続いて、塩酸により MOM 基を脱保護し、化合物 **169** を得た (94% yield)。次いで、1,6-ジヒドロキシナフタレン (**37**) と酸性条件下 Friedel-Crafts 反応に続く脱水閉環反応を行った。その結果、予想に反して目的物 **31** は得られず、ナフトフルオレセイン **27** が収率 12% で単離された。



**Scheme 30.** ルート 1; 化合物 **169** の合成及び 1,6-ジヒドロキシナフタレン (**37**) との反応。

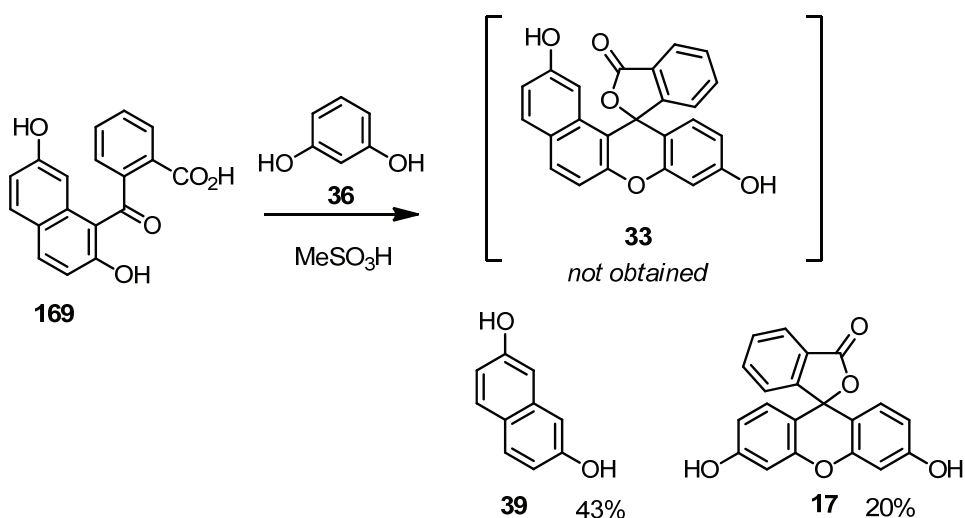
この反応については以下のように考えている (Scheme 31)。

すなわち、化合物 **169** は酸性条件下 **37** との分子間反応に先だつて水酸基隣接位にプロトンが付加する。続いて、カルボキシ基からの攻撃により酸無水物が形成され、これに伴い C-C 結合の切断が起こり、無水フタル酸 (**35**) と 2,7-ジヒドロキシナフタレンへ (**39**) に分解したと考えられる (Retro Friedel-Crafts 反応)。この分解反応により生成した無水フタル酸 (**35**) は相対的に反応性の高い 1,6-ジヒドロキシナフタレン (**37**) 二分子と反応し **27** が生成したと考えている。



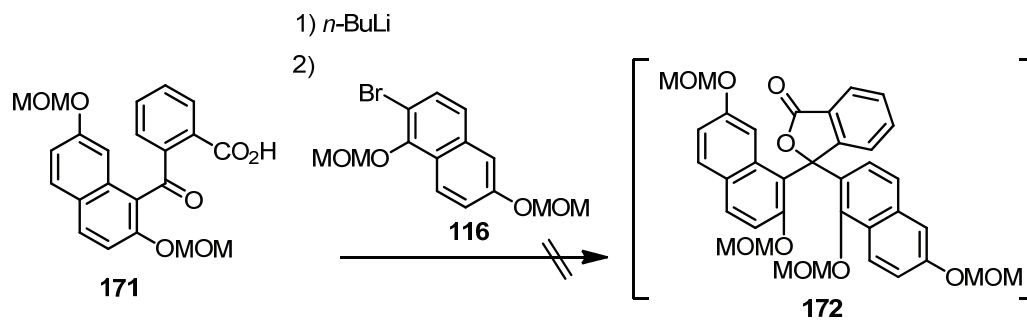
**Scheme 31.** 化合物 **169** からナフトフルオレセイン **27** が生成する推定反応機構。

この分解反応については以下の反応でも確認した (Scheme 32)。すなわち、化合物 **169** とレゾルシノール (**36**) との反応において所望の化合物 **33** は得られず、2,7-ジヒドロキシナフタレン (**39**) とフルオレセイン (**17**) がそれぞれ収率 43%、20% で得られた。



**Scheme 32.** 化合物 **169** とレゾルシノール (**36**) との反応。

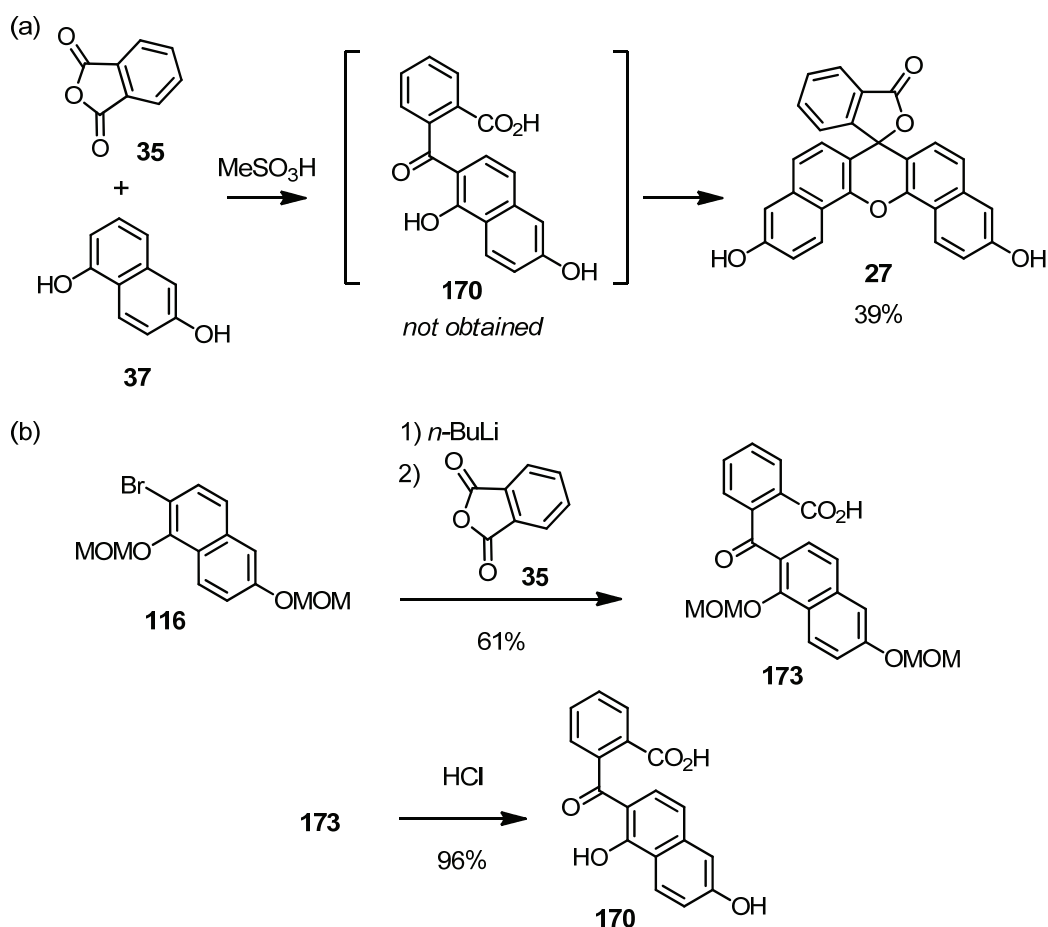
酸性条件下では化合物 **169** が分解してしまうため、次に化合物 **171** を用いた求核的な反応で化合物 **116** との反応を試みた (Scheme 33)。化合物 **116** のリチオ化体を **171** のカルボン酸の水素を 1 当量のブチルリチウムで脱離させた溶液に加えた。しかし、反応は全く進行せず原料回収のみであった。



Scheme 33. 化合物 **171** を用いた臭化アリール **116** との反応。

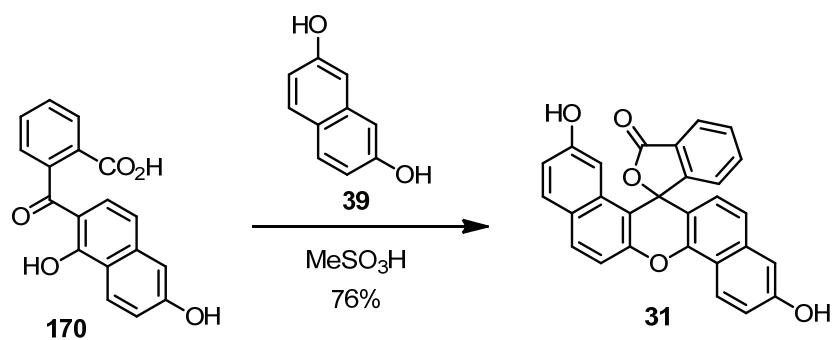
次に、化合物 **170** を用いたルート 2 を検討した。化合物 **170** は、無水フタル酸 (**35**) と 1,6-ジヒドロキシナフタレン (**37**) から合成を試みた (Scheme 34-a)。**35** と **37** を 1:1 で反応させたところ、目的の **170** は得られず、**37** が二分子反応し環化したナフトフルオレセイン **27** を収率 39% で与えることが判った。無水フタル酸 (**35**) を 20 倍量用い短時間で反応を行い過剰反応の抑制を試みたが、**170** を得ることはできなかった。

そこで、Scheme 30 と同様に臭化アリール **116** を用いて無水フタル酸 (**35**) と反応させたところ、化合物 **173** を収率 61% で得た。続いて、MOM 基を脱保護し化合物 **170** を合成した (96% yield, Scheme 34-b)。



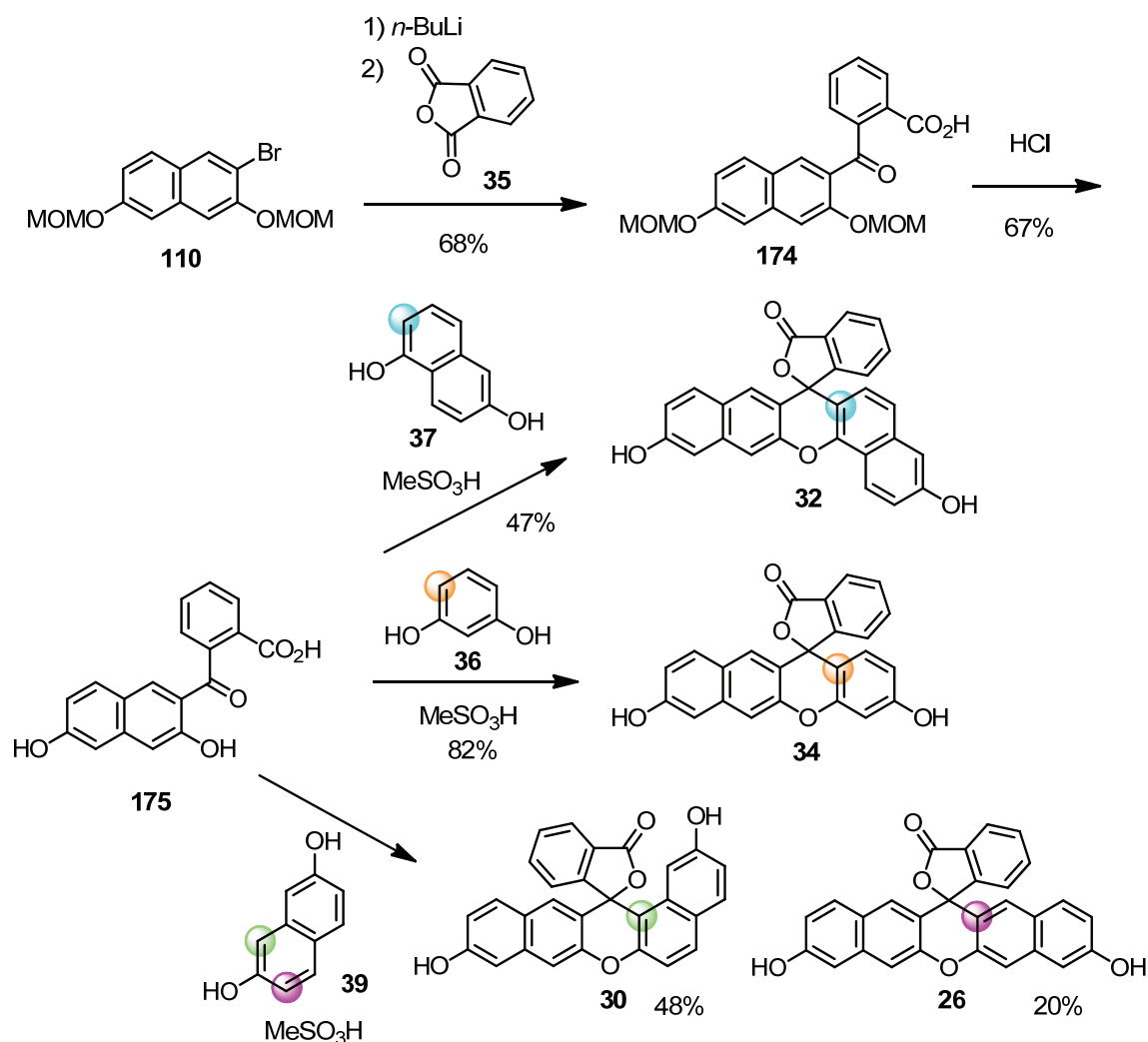
Scheme 34. ルート 2; 化合物 **170** の合成。

続いて、化合物 **170** と 2,7-ジヒドロキシナフタレンをメタンスルホン酸中で処理し、Friedel-Crafts 型の反応を狙った。その結果、先の化合物 **169** を用いた際に進行した分解反応は起こらず、目的の非対称ナフトフルオレセイン **31** を収率 76% で選択的に与えることを見出した (Scheme 35)。



**Scheme 35.** 化合物 **170** と 2,7-ジヒドロキシナフタレン **39** の反応。

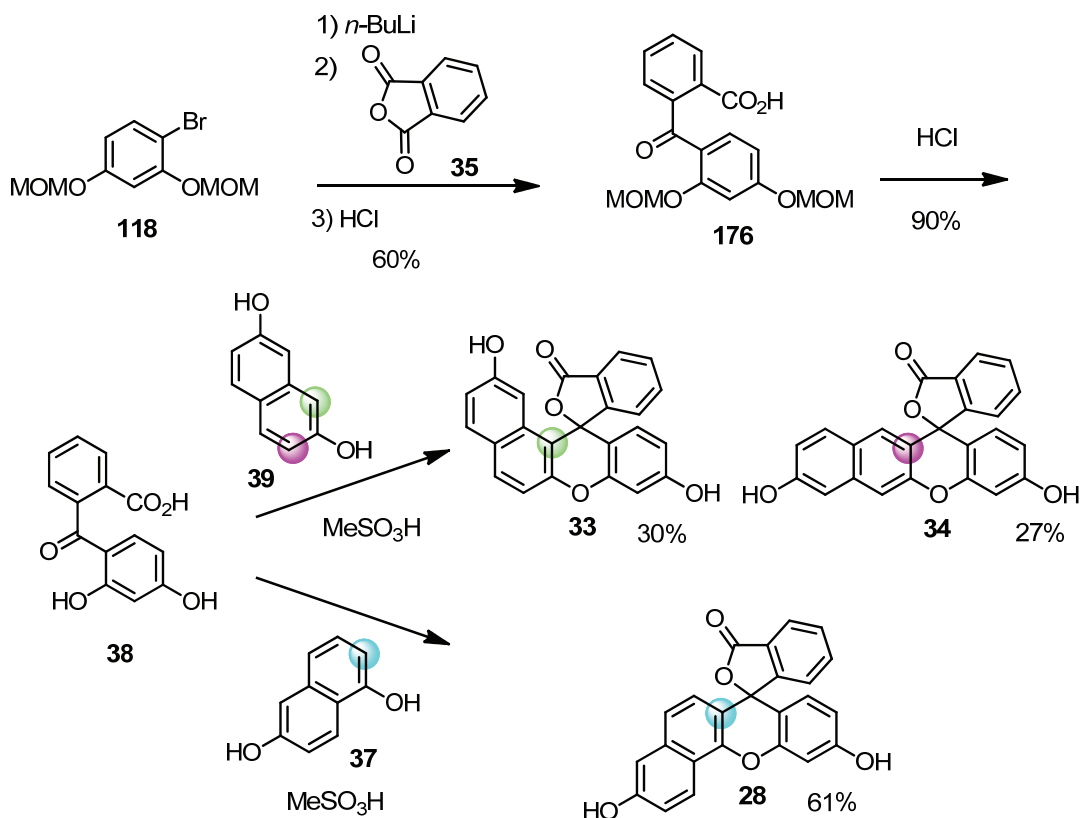
本合成法を他の置換様式のナフトフルオレセイン類にも適用し、網羅的合成を行った (Scheme 36)。まず、臭化アリール **110** と無水フタル酸 (**35**) を反応させ **174** を得 (68% yield)、MOM 基を脱保護することで鍵中間体のカルボン酸 **175** を得た (67% yield)。そして、**175** と 1,6-ジヒドロキシナフタレン (**37**) を反応させ、化合物 **32** を収率 47% で得た。次に、**175** とレゾルシノール (**36**) を反応させ、収率 82% でセミナフトフルオレセイン **34** を得た。次いで、2,7-ジヒドロキシナフタレン (**39**) と反応させた際には、本章の始めに Scheme 25 で示したように、**39** の 1 位の反応性が高いことから、**30** が主生成物として収率 48% で得られ、**26** は収率 20% で得られた。



Scheme 36. 非対称ナフトフルオレセイン **32**、**34**、**30**、**26** の合成。

更に Scheme 37 では、臭化アリール **118** を用い同様に無水フタル酸 (**35**) と反応させ、収率 60% で **176** を得、次いで脱保護する事で **38** を合成した (90% yield)。続いて、2,7-ジヒドロキシナフタレン (**39**) 及び 1,6-ジヒドロキシナフタレン (**37**) と反応させ、セミナフトフルオレセイン **33**、**34**、**28** をそれぞれ収率 30%、27%、61% で合成した。

以上より、9 種の (セミ)ナフトフルオレセイン **26-34** の網羅的合成を達成した。



Scheme 37. 非対称ナフトフルオレセイン **33**、**34**、**28** の合成。

## 第二節 ナフトフルオレセイン類の X 線結晶構造解析

### 第一項 直線型ナフトフルオレセインの構造

ナフトフルオレセイン **26** の分子構造を詳しく知るために結晶化を試みたところ、酢酸エチル-トルエン混合溶媒から単結晶が得られた (Figure 25)。X 線結晶構造解析によると、**26** の結晶は単斜晶で  $P2_1/c$  の空間群に属することが判った。また、単一格子には二分子の **26** (A, B) と二分子のトルエンが含まれていた。特に興味深いことは、ピナフトピラン面は非常に高い平面性を有しており、中心部ピラン環の内角の和は分子 A、B がそれぞれ  $719.33^\circ$ 、 $719.27^\circ$  であり、完全な六角形の場合 ( $720^\circ$ ) とほぼ一致する値であった。

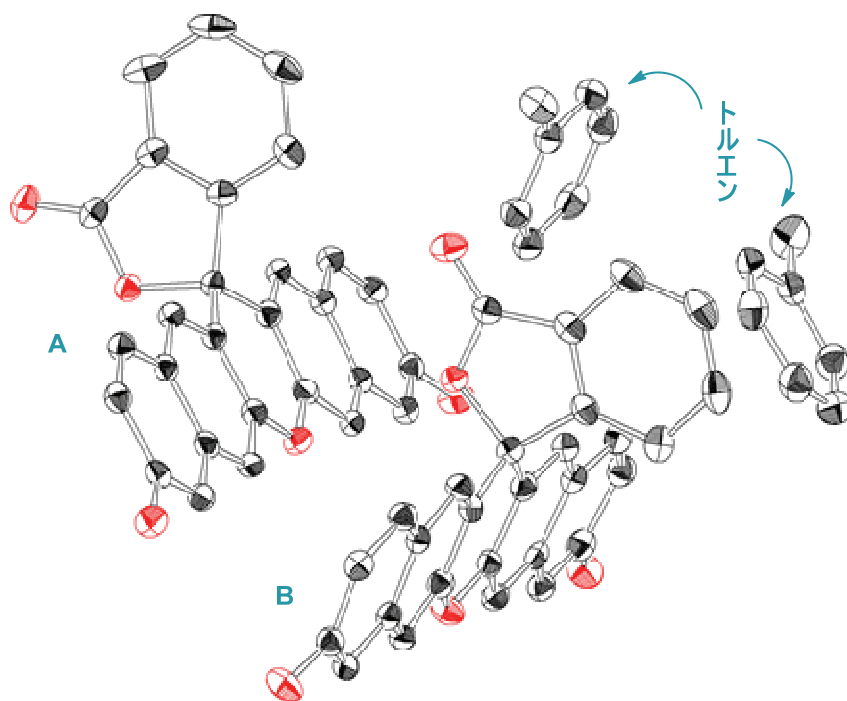


Figure 25. ナフトフルオレセイン **26** の X 線結晶構造解析。



次に、分子を  $\pi$  平面に対して真横から見るとビナフトピラン面が平面状に整列していることが判ると同時にベンゾラクトン面と直交していることが観察された (Figure 26)。一方で、中央の4級炭素とピラン環中の酸素で規定される辺とラクトン部位の角度を調べたところ、ラクトン側が  $114.7^\circ$  (A)、 $116.6^\circ$  (B) であるのに対して、ベンゼン環側は  $143.7^\circ$  (A)、 $141.5^\circ$  (B) と広がっており、ラクトン側に傾いていることが判った。

また、ベンゾラクトン上の水素はもう一分子のラクトンカルボニル基の酸素との距離が  $2.4 \text{ \AA}$  であった。この距離は、水素のファンデルワールス半径 ( $1.2 \text{ \AA}$ ) と酸素のファンデルワールス半径 ( $1.5 \text{ \AA}$ ) の和より短い距離にあり CH/O 水素結合に由来する相互作用<sup>68)</sup>の存在が明らかとなった。

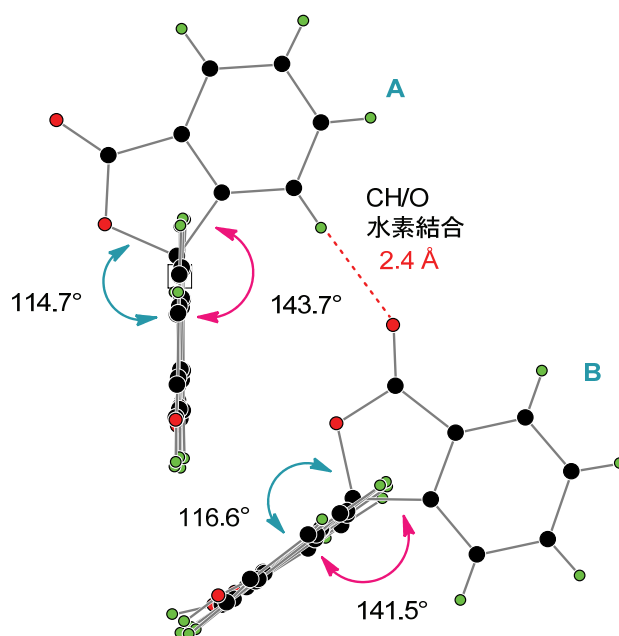


Figure 26. ナフトフルオレセイン 26 の X線結晶構造解析。

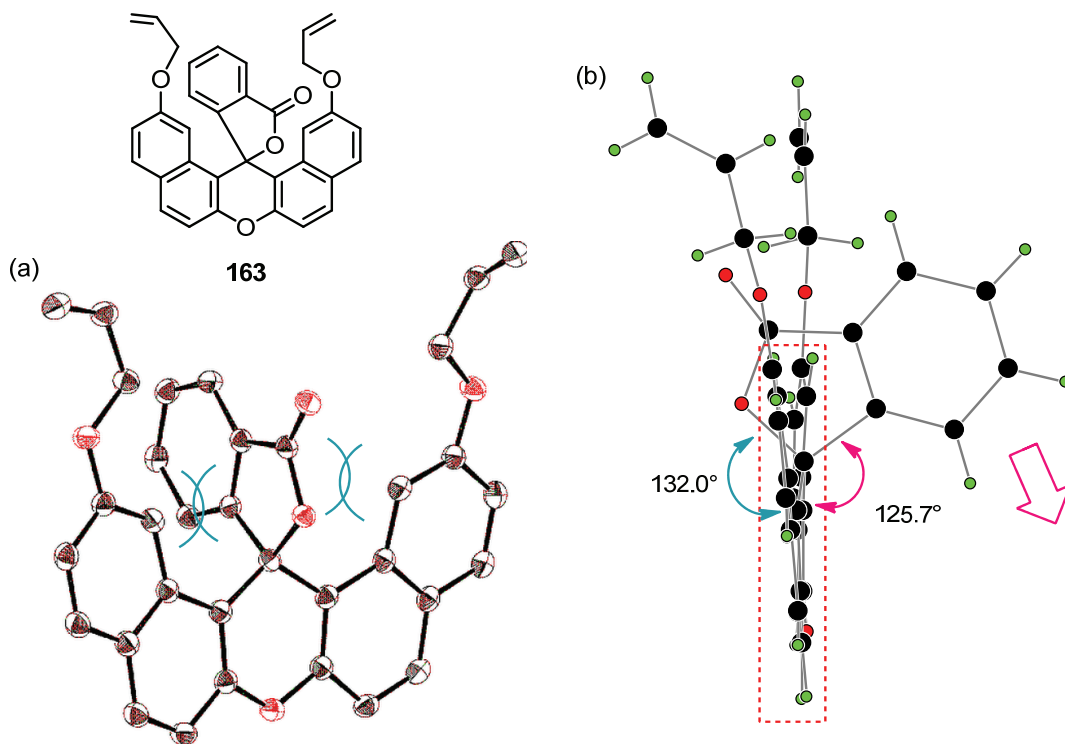
## 第二項 ジアリルナフトフルオレセインの構造

ナフトフルオレセインをアリル化した際に生成した化合物 **163** をメタノールから再結晶したところ良好な単結晶を得たため、X 線結晶構造解析を行った (Figure 27-a)。**163** は 2 つのナフタレンが共にベンゾラクトン側 (上向き) に位置している。そのため、ベンゾラクトンの周りが非常に込み合い、分子構造が歪んでいることが予想された。

そこで、様々なパラメータを比較し分子構造の歪みに関連して以下の 3 つの事が判った。まず、下側の 5 つの六員環の平面構造に注目した。ナフタレンの炭素原子回りの角度の和をそれぞれ計算したところ、全て  $360^\circ$  付近の値であり平面性は保たれていた。一方で、ピラン環の内角の和は  $718.9^\circ$  であり、やや平面性の崩れが観察された。

**163** をナフタレンの側面から見た図を Figure 27-b に示した。点線で囲った部分に 2 つのナフタレン構造が存在する。個々のナフタレンは平面構造を保っているが、手前のナフタレンが奥のナフタレンよりもやや左にずれた構造をとっていた。

2 つ目は、中央の 4 級炭素とピラン環中の酸素で規定される辺とラクトン部位の角度を調べたところ、C-O 結合との角度は  $132.0^\circ$ 、C-C 結合との角度は  $125.7^\circ$  であった (Figure 27-b)。先に示した化合物 **26** の X 線結晶構造では C-O 結合側の角度が小さくなっていた ( $114.7^\circ$ ,  $116.6^\circ$ )。これに対して **163** は C-C 結合側の角度の方が小さく、上に向いたナフタレンとの立体障害を避けるために、ベンゾラクトンを倒した構造をとっていると考えられる。



**Figure 27.** ジアリルナフトフルオレsein 163 の X 線結晶構造解析。

3 つ目は、5 つの六員環について結合の長さを比較したところ、中央のピラン環構造がやや歪んでいることが判った (Figure 28)。具体的には、**163** の六員環の上側の二辺は約 1.53 Å、下側の二辺は約 1.37 Å となっていた。有機化合物に見られる典型的な  $C^{sp^3}-C^{sp^2}$ 、 $C-O$  の結合距離はそれぞれ 1.51 Å、1.43 Å である<sup>69)</sup>。すなわち、**163** の  $C^{sp^3}-C^{sp^2}$  結合はやや長く、 $C-O$  結合はやや短い構造を有していた。この辺の長さの違いによりナフタレン環同士が外に広がることでベンゾラクトン部位の立体障害を軽減させていると考えられる。

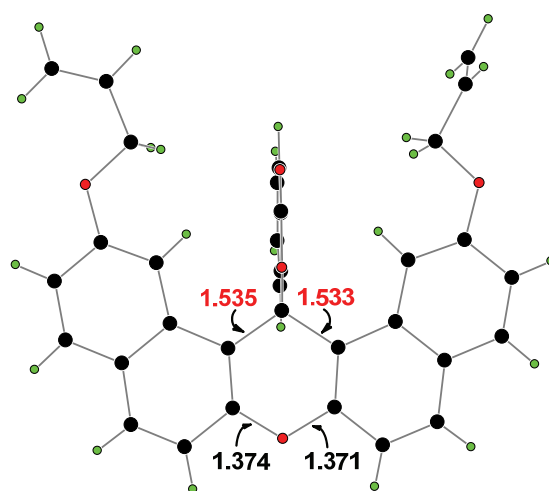


Figure 28. ジアリルナフトフルオレセイン **163** の X 線結晶構造解析。

化合物 **163** と類似の構造を有し、前述の立体反発のないモデル化合物として、Figure 29 に示す 14*H*-ジベンゾ [*a*, *j*] キサンテンの DFT 計算 (B3LYP<sup>63)</sup>/6-31G (d,p)<sup>64)</sup> を行ったところ、1 位と 13 位の水素間の距離は 3.698 Å となった。これに対して **163** の 1' と 13' 位の水素間の距離は 4.432 Å であり、約 0.7 Å も外側に歪んだ構造をとっていることが明らかになった。

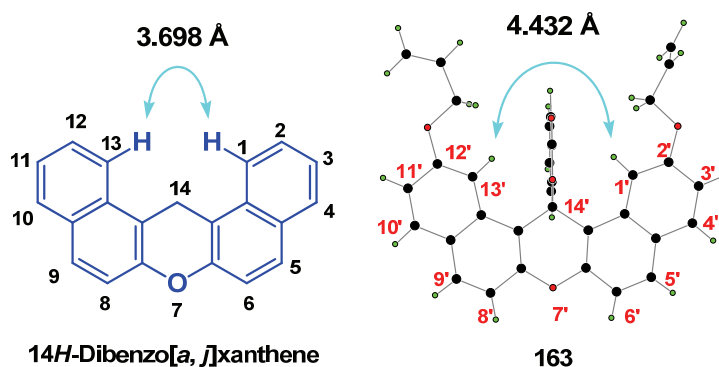


Figure 29. 14*H*-ジベンゾ [*a*, *j*] キサンテンとジアリルナフトフルオレセイン **163** の比較。

一方、上記のような歪みにより **163** は立体反発を軽減させているにもかかわらず、空間充填図をみると、1' 位と 13' 位 の水素はカルボニル基の炭素にめり込んだ構造をとっており、なおも込み合った構造を有していた (Figure 30-a) (手前のアリル基は隠している)。具体的には、1' 位、13' 位の水素がラクトン5員環内で最も近接した部位は Figure 30-b に示すように、カルボニル炭素の両隣に位置する炭素と酸素の midpoint であった。すなわち、**163** の 1' 位、13' 位の水素はカルボニル基のちょうど後ろ側に位置しており、この位置が最も電子的、立体的な反発を解消し得ると推察される。

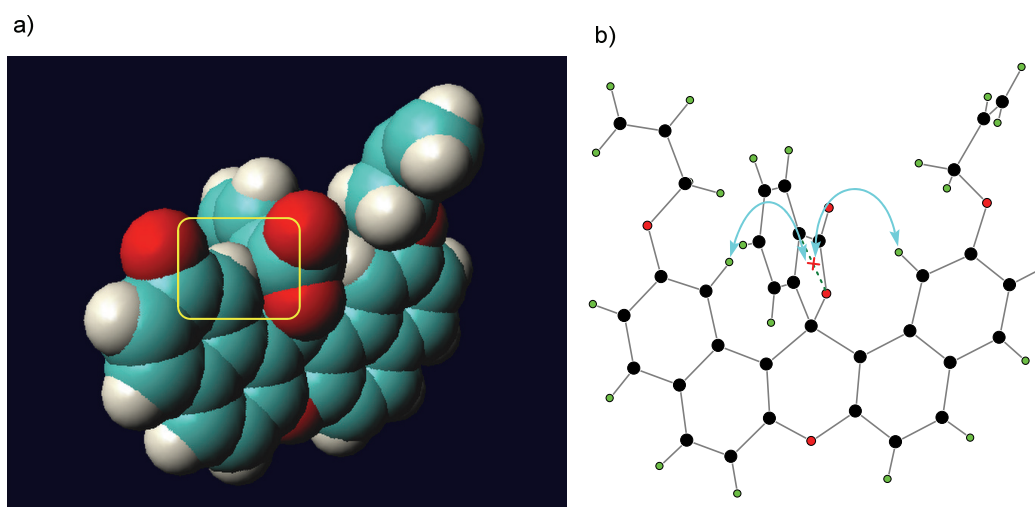


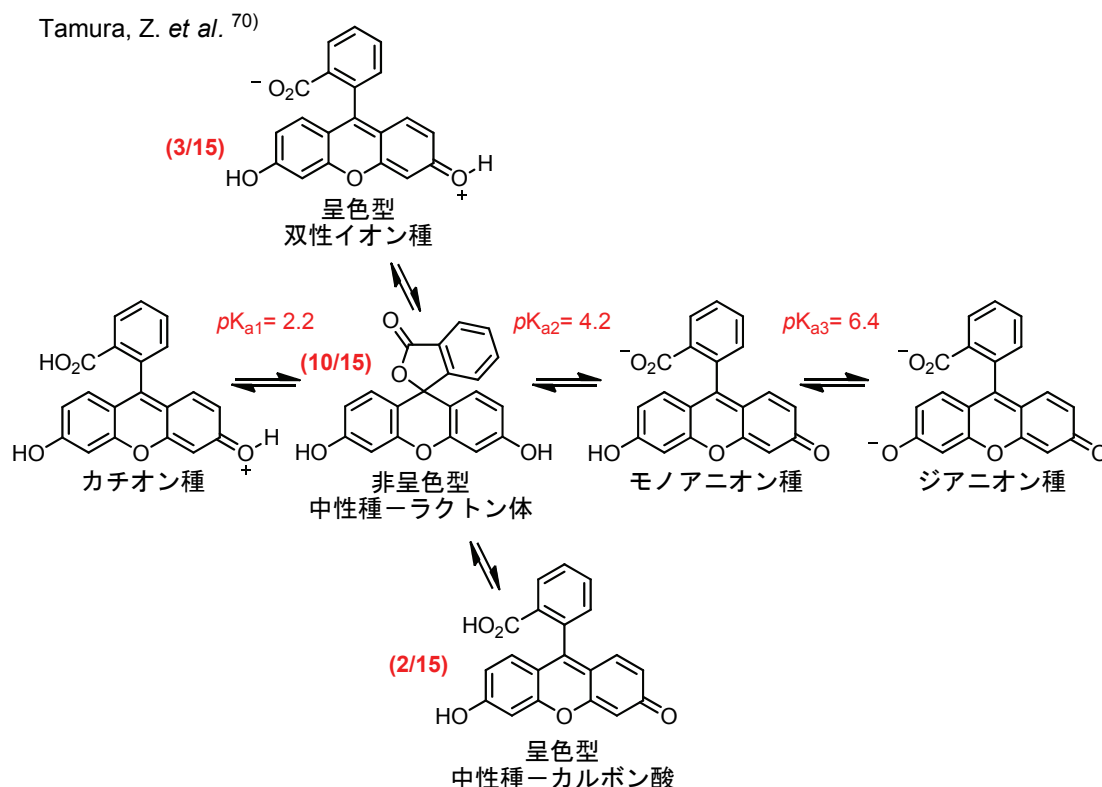
Figure 30. a) 化合物 **163** の空間充填図、b) ナフタレンの水素の位置。

### 第三節 pH 変化による呈色・発光挙動及び呈色機構の考察

フルオレセイン (17) 及び網羅的に合成した (セミ)ナフトフルオレセイン類 26-34 の分光学的性質を評価した。合成した 26-34 はフルオレセイン同様に pH 依存性があることが予想されたため、pH -1~14 の緩衝液中での呈色挙動を比較した。

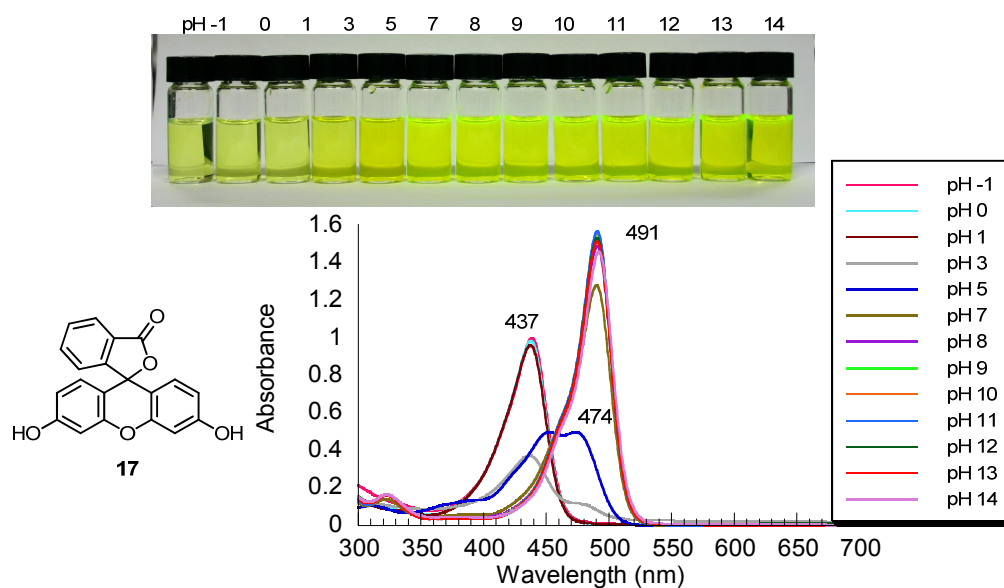
まず最初に、基本となるフルオレセインの呈色挙動について述べる<sup>70)</sup>。フルオレセインの pH 依存的な平衡状態の変化は、田村らにより報告されている (Scheme 38)。すなわち、フルオレセインでは強酸性条件において、ラクトン環が開裂したカチオン種として存在する。そして、pH 3 付近では 1 種類の双性イオンと 2 種類の中性種の平衡状態となる ( $pK_{a1}=2.2$ )。これら 3 種類の存在比はそれぞれ 3:10:2 であることが算出されている。3 種類の構造を比較すると、双性イオン種とカルボン酸は 3 つの環の共役が繋がっているために呈色を示すが、ラクトン体は中心部で共役が切断されているために非呈色型である。

さらに、弱酸性条件ではモノアニオン種となり ( $pK_{a2}=4.2$ )、中性から塩基性条件ではジアニオン種として存在する ( $pK_{a3}=6.4$ )。



Scheme 38. フルオレセインの pH 依存的な構造変化。

このような構造変化を踏まえ、フルオレセインの呈色及び UV-vis スペクトルの挙動を比較した (Figure 31)。始めに、pH を変化させたときの呈色の写真を見ると、pH -1 から pH 14 の全ての溶液はほぼ同様に黄色を呈していることが判る。一方、スペクトルでその詳細を比較すると、酸性条件では 437 nm に、塩基性では 491 nm に強い吸収があり、約 50 nm の長波長シフトが観察された。この挙動は Scheme 38 に示したカチオン種 ( $\lambda_{\max}$  437 nm) とジアニオン種 ( $\lambda_{\max}$  491 nm) の吸収に由来する。



**Figure 31.** フルオレセインの UV-vis スペクトル。

Conditions; Photo:  $1.0 \times 10^{-4}$  M. UV-vis spectra:  $2.0 \times 10^{-5}$  M at pH -1, 0 (MeSO<sub>3</sub>H aq), pH 1 (HCl-KCl buffer), pH 3, 5, 7 (citrate-phosphate buffer), pH 8, 9 (Tris-HCl buffer), pH 10-14 (glycine-NaOH buffer).

次に、合成した (セミ)ナフトフルオレセイン **26-34** の pH を変化させた際の呈色写真を示す (Figure 32)。始めに、化合物 **26** に注目すると強酸性条件 (pH -1) では鮮やかな青色を呈している。しかし、中性付近 (pH 1~8) では、溶液は透明であり沈殿を生じていた。そして、塩基性条件 (pH 10~11) では鮮やかな青緑の呈色が観察されたが、さらに強塩基性になると青緑の呈色は消失し、pH 14 では透明の溶液となった。pH に依存するこのような変化は、他の全ての化合物においても色味の差異はあるものの同様に観察された。

一方で、フルオレセインの pH 依存的な挙動との違いは以下の三点である。すなわち、1) 中性付近で沈殿を生じ、(特に化合物 **26, 29-32**) 呈色がほぼ消失すること、2) pH 10~11 の呈色と pH 14 の呈色挙動が大きく異なること、3) 化合物により色味に顕著な差が見られることである。これらの点について以下、順に考察する。

一つ目の中性付近での挙動に注目すると、合成した化合物 **26-34** の中でも Figure 32 の上の 5 つの化合物 (**29, 30, 31, 26, 32**) と下の 4 つの化合物 (**27, 33, 34, 28**) では、前者は沈殿が広い pH 領域で生じ溶液がほぼ透明であるのに対して、後者は沈殿を生じる pH 領域が狭く (**27** は除く)、弱い呈色が見られる。この違いの要因の一つは、ベンゼン環の拡張による溶解性への影響である。すなわち、 $\pi$  共役部位が三環性のフルオレセイン (**17**)、四環性のセミナフトフルオレセイン、五環性のナフトフルオレセインを比較するとベンゼン環の数が多いほど、顕著に溶解性が低下している。



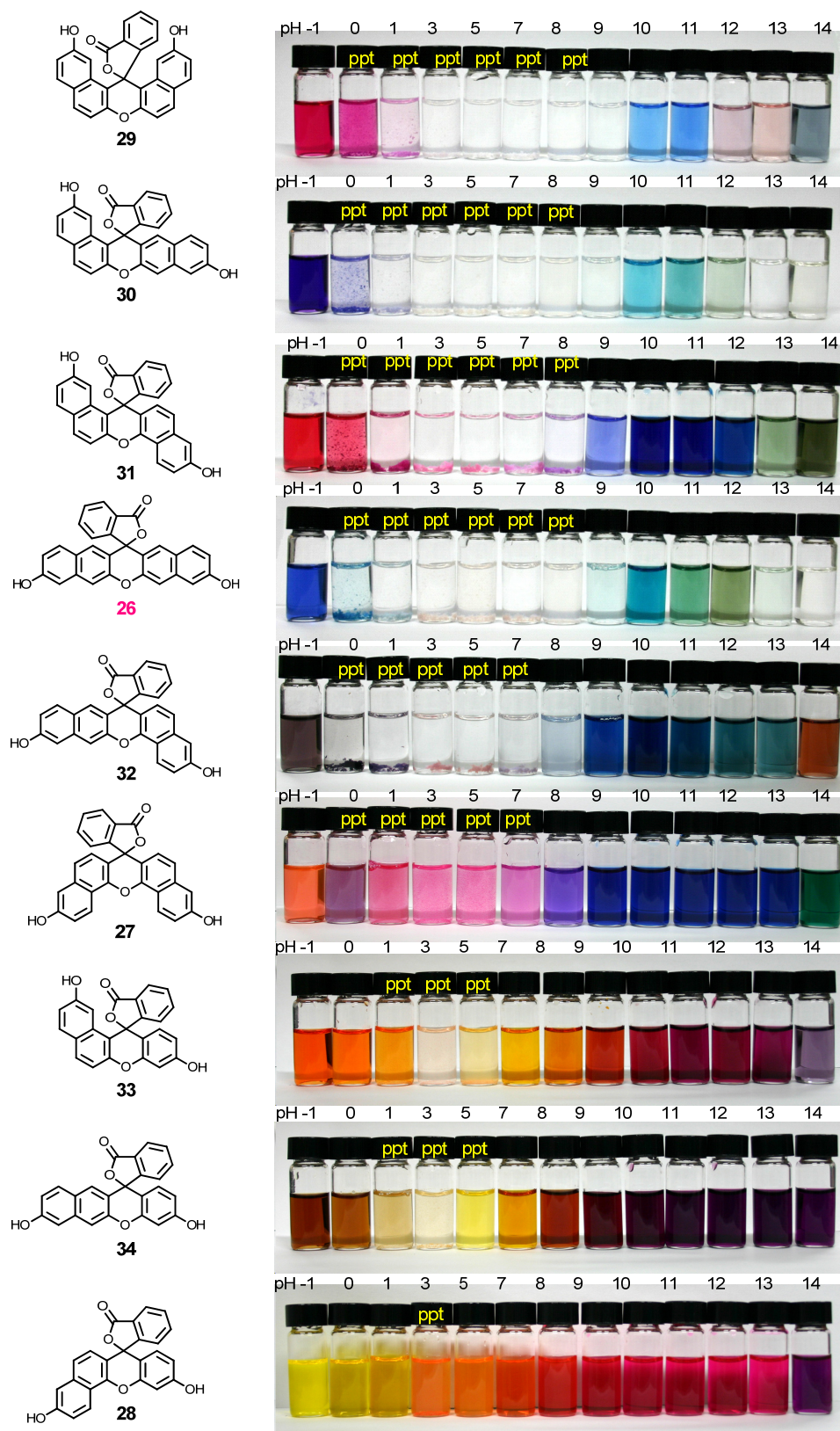
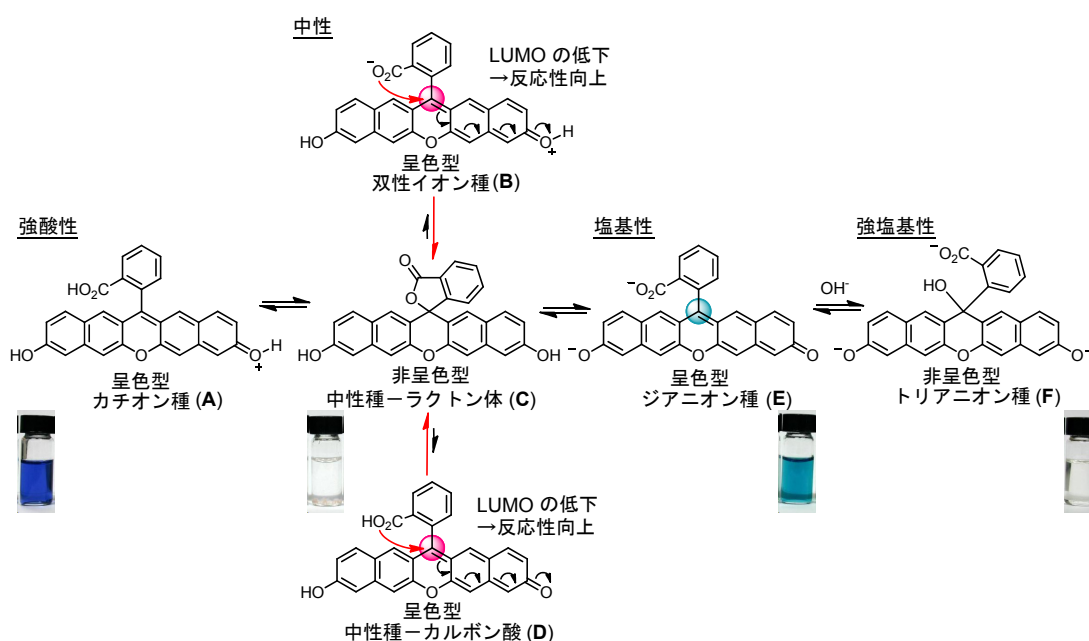


Figure 32. (セミ)ナフトフルオレセイン 26-34 の呈色写真。

Conditions; Photo:  $1.0 \times 10^{-4}$  M. pH -1, 0 (MeSO<sub>3</sub>H aq), pH 1 (HCl-KCl buffer), pH 3, 5, 7 (citrate-phosphate buffer), pH 8, 9 (Tris-HCl buffer), pH 10-14 (glycine-NaOH buffer). ppt = precipitates.

また、別の要因として中性種の存在比も関与すると考えた。化合物 **26** を例に挙げて考察する。化合物 **26** はフルオレセインと類似の pH 依存的な構造変化を起こすことが予想される (Scheme 39)。強酸性ではカチオン種 (A)、中性では双性イオン種 (B) と 2 種類の中性種 (C, D)、塩基性ではジアニオン種 (E) である。この中で、中性種の構造に注目すると、ナフトフルオレセイン **26** はベンゼン環の拡張により下側の  $\pi$  系部分の LUMO が低下している。この影響から双性イオン種 (B) 及びカルボン酸 (D) の中心炭素の LUMO も低下し、求電子性が向上する。そのためラクトン環形成が円滑に進行しラクトン型 (C) に偏る。ラクトン型 (C) は非呈色型であるため、一部が溶液に溶解したとしても呈色を示さず透明な溶液になったと考えられる。

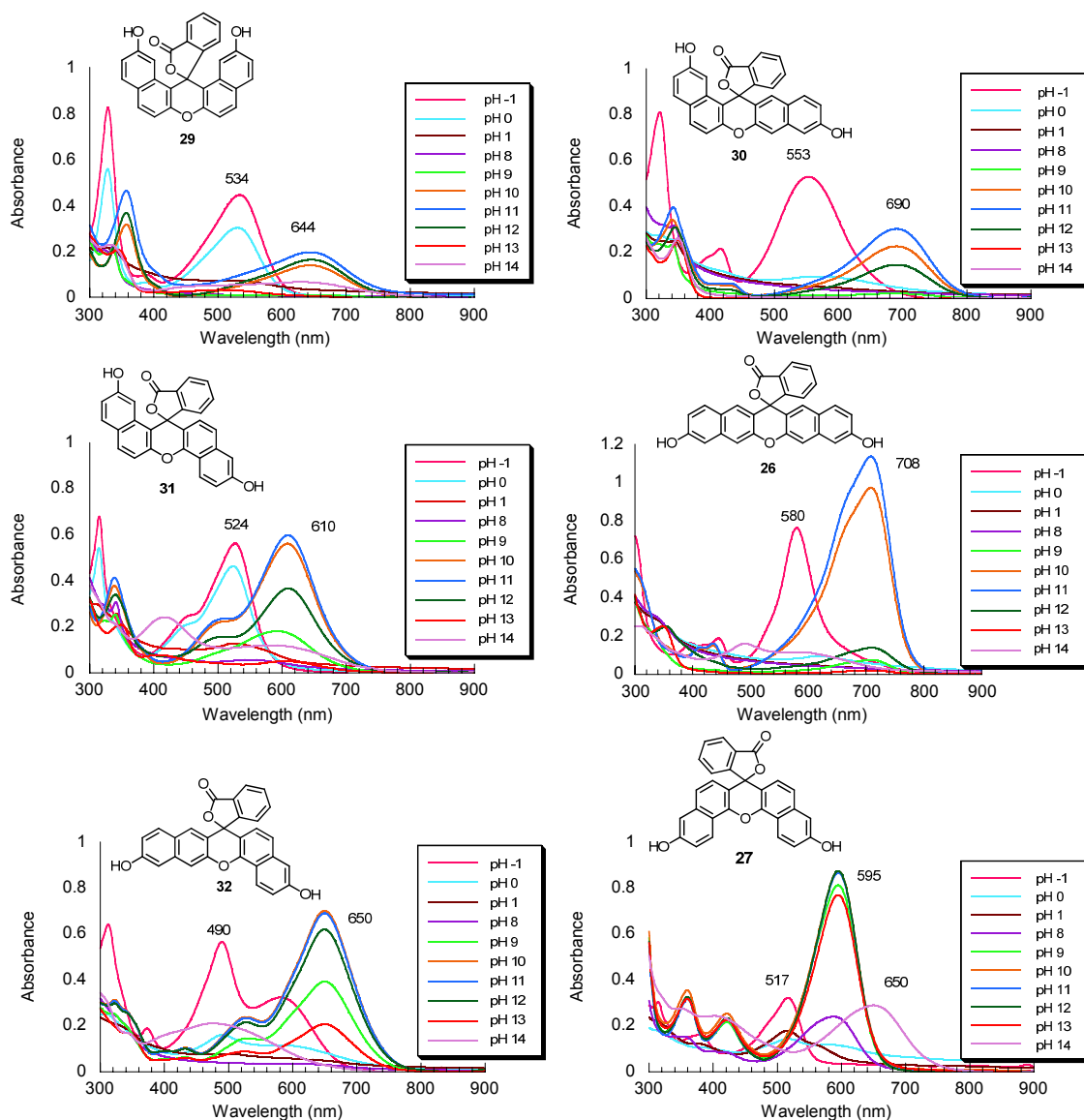


Scheme 39. ナフトフルオレセイン **26** の pH 依存的な色の変化と構造。

一方、ナフトフルオレセイン **27** 及びセミナフトフルオレセイン **33**、**34**、**28** には前述のような pH 1~8 付近において溶液がほぼ透明になる傾向は見られず (Figure 32) 中性条件においても呈色型双性イオン種 (B) 及びカルボン酸 (D) が存在すると推察される。

次に、二点目の強塩基性条件での挙動について述べる。化合物 **26** は塩基性では呈色型のジアニオン種 (E) となり、鮮やかな青緑色を呈するが、強塩基性 (pH 14) になると、青緑色は消失する。この変化は、下側の  $\pi$  系部分の LUMO の低下により、中心炭素の求電子性が増し、緩衝液中の水酸化物イオンが反応し共鳴系が切断された非呈色型トリアニオン種 (F) が生成するためであると考えた (Scheme 39)。

様々な pH における UV-vis スペクトルを示す (Figure 33)。測定は、pH -1 から pH 14 のうち  $2.0 \times 10^{-5}$  M で溶解したものを対象に行った。始めに、化合物 **26** のスペクトルに注目する。強酸性側のスペクトルは、最大吸収波長 580 nm であり、pH -1 のときに吸収強度が最大になり酸性が弱くなるとその強度は減少した。そして、塩基性条件ではより長波長側の 708 nm のピークが出現し、pH 11 で吸収強度が極大になった。その後更に塩基性を強くすると 708 nm のピークは徐々に小さくなり、pH 13、14 ではほぼ消失した。同様に化合物 **29-32** でも強塩基性での強度の減少が観察された。



**Figure 33.** (セミ)ナフトフルオレセイン **26-34** の UV-vis スペクトル。

UV-vis spectra:  $2.0 \times 10^{-5}$  M at pH -1, 0 (MeSO<sub>3</sub>H aq), pH 1 (HCl-KCl buffer), pH 3, 5, 7 (citrate-phosphate buffer), pH 8, 9 (Tris-HCl buffer), pH 10-14 (glycine-NaOH buffer). ppt = precipitates.

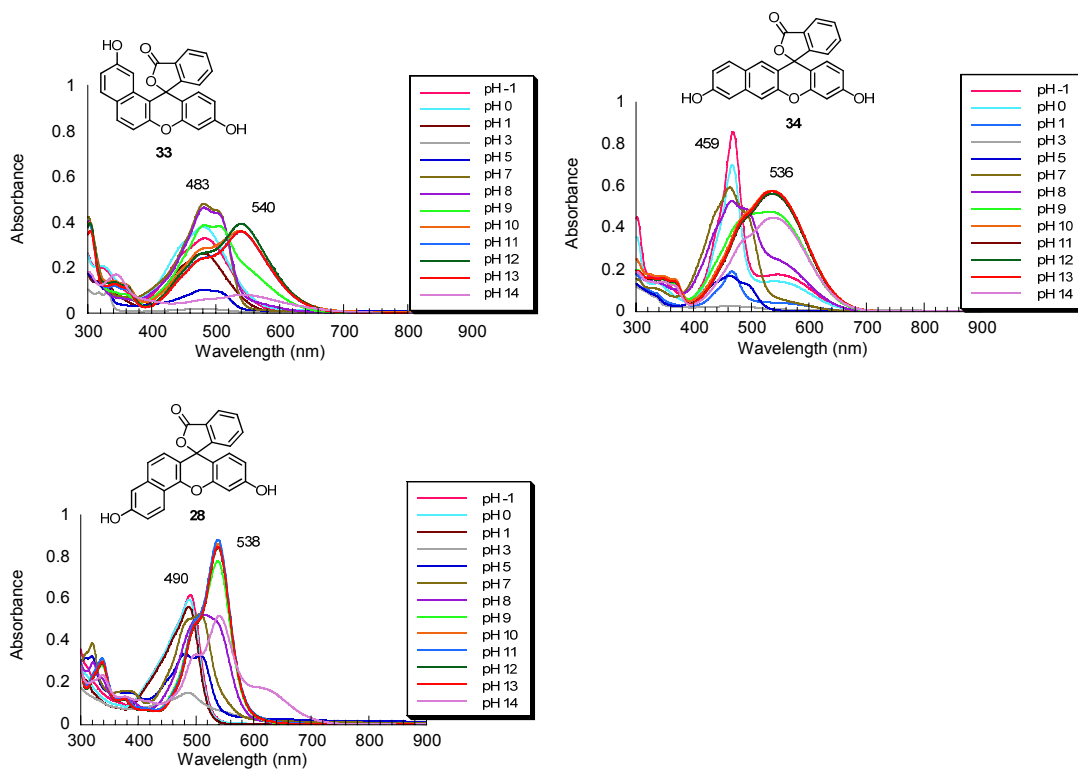
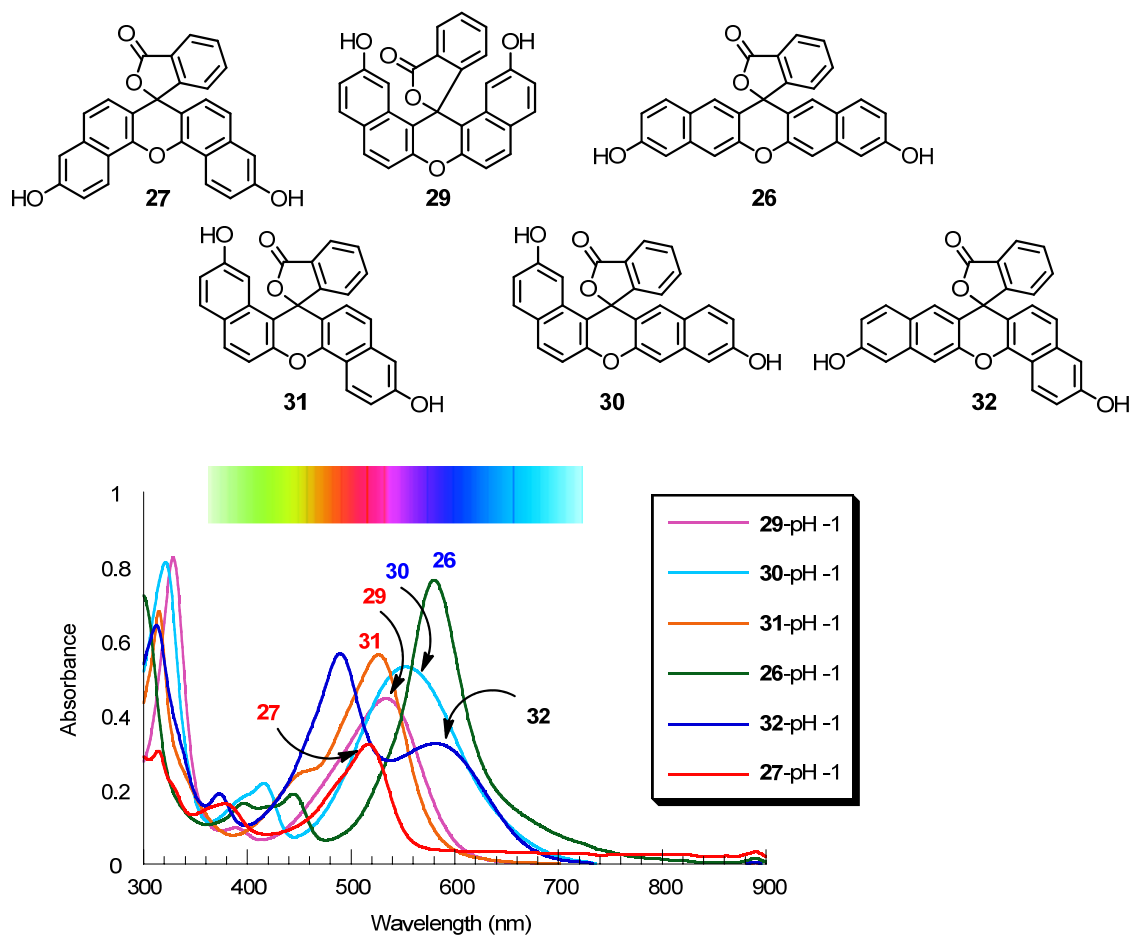


Figure 33. (続き)

一方、化合物 27 に注目すると、pH 9~13 ではほぼ同程度の吸収強度を有しており pH の影響を受けにくいことが判る。また、pH 14 では更に長波長側の 650 nm のピークが現れており他の化合物とは異なる呈色挙動を示すため興味を持たれる。

セミナフトフルオレセイン 33、34、28 も化合物 27 と同様に pH 9 (もしくは pH 10) から pH 13 ではほぼ同程度の吸収強度を保っている。pH 14 のピークは化合物により差があるが、特に化合物 34 は pH 10~13 の極大時より 20% 程度しか強度が減少しておらず、最も退色しにくいことが判った。

次に三点目として、化合物の形状の違いによる様々な呈色について考察する。ナフトフルオレセイン **26**、**27**、**29-32** の強酸性条件での UV-vis スペクトルを抜粋し Figure 34 にまとめた。化合物 **27**、**31**、**29** は鮮やかな赤色を呈しており、517~534 nm に最大吸収波長を有していた。これらに共通する構造は、上向きもしくは下向きのナフトレンを  $\pi$  系部分に有することである。一方、化合物 **30**、**26** は鮮やかな青い呈色を示した。最大吸収波長は 553 nm、580 nm であり先に示した化合物群より 50 nm 程度長波長側にシフトした。化合物 **32** は他の化合物と波形が異なり、490 nm、580 nm に二つのピークが観察された。



**Figure 34.** ナフトフルオレセイン **26**、**27**、**29-32** の pH -1 における UV-vis スペクトル。  
 UV-vis spectra:  $2.0 \times 10^{-5}$  M at pH -1 (MeSO<sub>3</sub>H aq).

続いて、ナフトフルオレセイン **26**、**27**、**29-32** の塩基性側の吸収スペクトルを示す (Figure 35)。最大吸収波長が最も短波長なのは **27** (595 nm) であり、**31** はやや長波長側にシフトした (610 nm)。化合物 **32** は 650 nm に最大吸収波長を有しており、片方のナフトレンの向きが下向き→上向き→横向きに変化することで 15 nm、40 nm の長波長シフトを起こす特徴を見出した。化合物 **29**、**30**、**26** も 644 nm、690 nm、708 nm の最大吸収波長であり横向きのナフトレンが長波長シフトに効果的で、**26** は近赤外領域 (>700 nm) に達することが明らかとなった。また、同じ濃度での吸収強度は化合物 **26**、**27**、**32** が高い傾向にあり、横向きもしくは下向きのナフトレンを含むものが色素として適していることが判った。

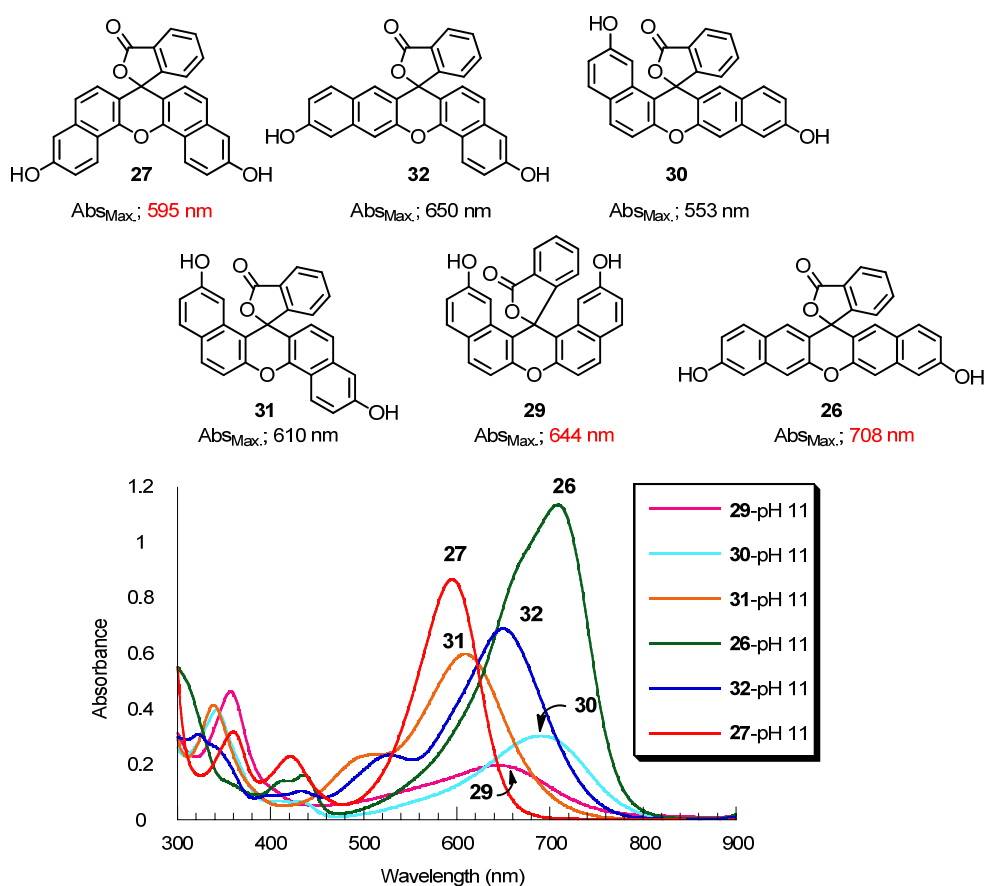
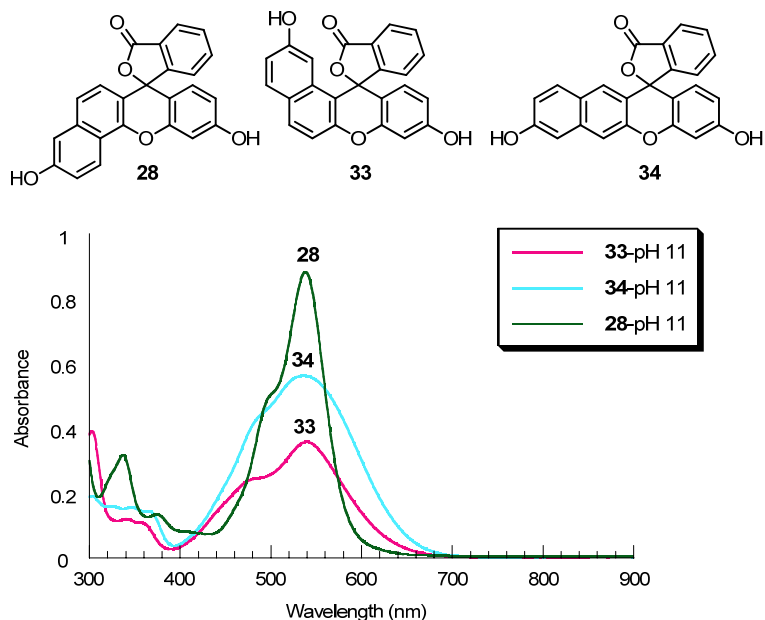


Figure 35. ナフトフルオレセイン **26**、**27**、**29-32** の pH 11 における UV-vis スペクトル。

UV-vis spectra:  $2.0 \times 10^{-5}$  M at pH 11 (glycine-NaOH buffer).

一方、セミナフトフルオレセイン **28**、**33**、**34** の pH 11 での最大吸収波長は 536-540 nm でほぼ同様の波長位置であり、構造による差は見られなかった (Figure 36)。



**Figure 36.** セミナフトフルオレセイン **33**、**34**、**28** の pH 11 における UV-vis スペクトル。

UV-vis spectra:  $2.0 \times 10^{-5}$  M at pH 11 (glycine-NaOH buffer).

通常、共鳴系の長さに応じて吸収波長は長波長シフトする。しかし、ナフトフルオレセイン類を網羅的に合成・評価したことで、**27** ( $\lambda_{\text{Max.}}$ ; 595 nm)、**29** ( $\lambda_{\text{Max.}}$ ; 644 nm)、**26** ( $\lambda_{\text{Max.}}$ ; 708 nm) で象徴されるように  $\pi$  共役部分が同じ五環性であるにも関わらず、ナフタレンの向きにより 50、100 nm も波長移動が起こることが本実験により明らかとなった。



次に、蛍光特性の評価を行った。塩基性溶液において、上向きのナフタレンを有する **29**、**30**、**33** は無蛍光であり蛍光色素として不向きであることが判った。その他の化合物は蛍光性であったため、分光学的性質の詳細を調べた。Figure 37 には蛍光スペクトルを、Table 12 には最大吸収波長、モル吸光係数 ( $\epsilon$ )、最大励起波長、最大発光波長、蛍光量子収率、ストークスシフトを記した。

励起・発光波長を比較すると、化合物 **28**、**27**、**31** は発光波長が 700 nm に満たず、**27** と **31** はほぼ同様の最大発光波長 (670 nm, 674 nm) であった。これに対して、**34** は 732 nm に最大発光波長を有しており、同じ四環性化合物である **28** と比べて約 100 nm も長波長シフトすることが判った。また、化合物 **32**、**26** も、**27** と比べて 110 nm 以上も差があり、最大発光波長はそれぞれ 780 nm、790 nm の近赤外領域 (>700 nm) に達していた。これらの発光波長と構造を比較すると、横向きのナフタレン部位が顕著な長波長シフトに関係すると考えられる。

加えて、ストークスシフトに注目すると **32**、**34** はそれぞれ 133 nm、196 nm に達しており汎用的な蛍光色素が 10~100 nm であるのに比べて非常に大きいことが判った。このように大きなストークスシフトを有する色素は励起光との重なりを避けるのに適していることや、マルチカラーイメージングへの利用が期待できる。

次に、蛍光量子収率を比較する。発光波長の長波長シフトは HOMO-LUMO エネルギー差が小さくなることにより実現するため、励起状態からの熱的失活の経路を起こしやすくなる。そのため、蛍光量子収率の低下は免れないが、既知化合物 **17**、**28**、**27** に比べて長波長発光を起こす化合物 **31**、**34**、**26**、**32** は 1% にも満たず低い値に留まった。より詳しく比較すると、化合物 **26** と **32** は同様の最大発光波長を有していながら、化合物 **32** の方が蛍光量子収率は約二倍大きい値であった。また、化合物 **27** と **31** を比べた場合にも、**27** の方が顕著に大きいことから、下向きのナフタレンユニットを有することは蛍光量子収率の向上に繋がると示唆される。以上の結果から、顕著な長波長シフトを起こし蛍光量子収率が比較的高い化合物 **32** と、溶解性が高くストークスシフトが並外れて大きい化合物 **34** を近赤外発光色素として望ましい基本骨格であると結論づけた。



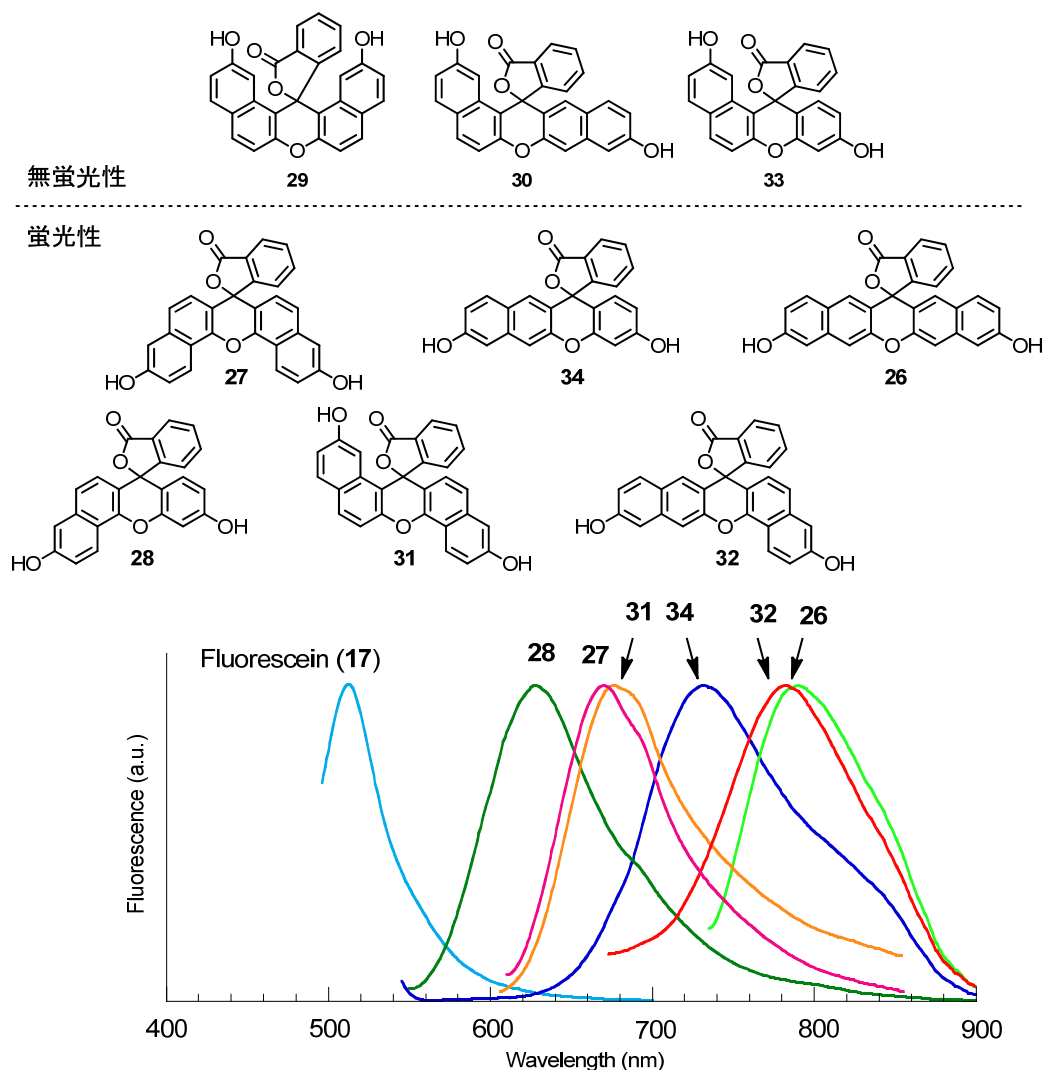


Figure 37. フルオレセイン及び(セミ)ナフトフルオレセイン 26-28、31、32、34 の蛍光スペクトル。

Table 12. フルオレセイン及び(セミ)ナフトフルオレセイン 26-28、31、32、34 の最大発光波長、モル吸光係数、最大励起波長、最大発光波長、蛍光量子収率、ストークスシフト。

Comp.	$\lambda_{\text{abs Max}}$	$\epsilon (\lambda_{\text{Abs}})$	$\lambda_{\text{ex Max}}$	$\lambda_{\text{em Max}}$	$\phi (\%)^a$	Stokes shift
17	491	78,000	491	513	97	22
27	595	43,000	591	670	14	79
28	538	44,000	536	629	35	93
26	708	56,000	715	790	0.17	75
32	650	34,000	647	780	0.40	133
31	610	29,000	583	674	0.23	91
34	536	28,000	536	732	0.24	196

at pH 11 (glycine-NaOH buffer)

<sup>a</sup>Based on a solution 27 as a reference standard ( $\phi = 0.14$ ).

#### 第四節 分子軌道計算による吸収波長予測について

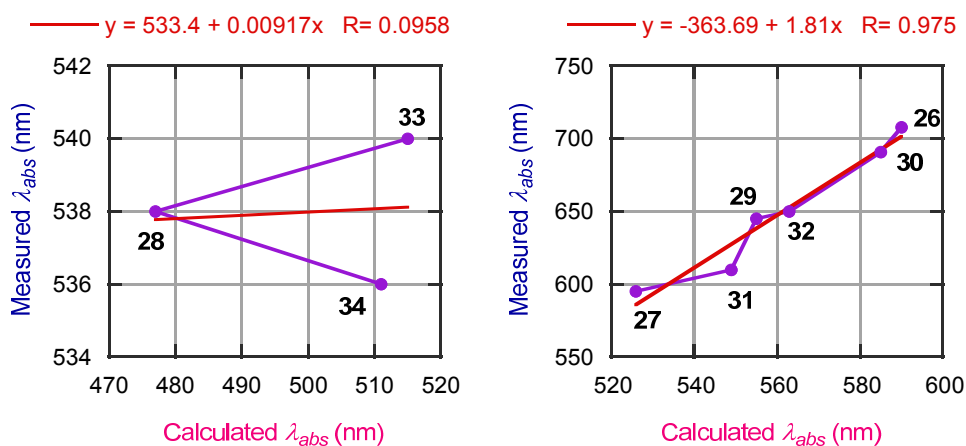
前節で (セミ)ナフトフルオレセイン類の分光学的性質を調べ、構造の違いにより励起・発光波長の顕著な長波長シフトを見出した。今後、更なる色素の改良を行う際に、吸収波長やモル吸光係数 ( $\epsilon$ ) の予測が可能になれば、合成検討をする前に予め化合物の設計を厳選することができ有用である。

ここでは、塩基性条件で観察される長波長側の吸収波長の予測を目指し、合成した 9 種全てのジアニオン種について DFT 計算を行った (B3LYP<sup>63</sup>/6-31G+(d)<sup>64</sup>)。算出した HOMO、LUMO エネルギー及び HOMO-LUMO エネルギー差 ( $E_g$ ) を Table 13 に記載した。また、光のエネルギーの式  $E = hc/\lambda$  ( $h$ ; プランク定数,  $6.626 \times 10^{-34}$  Js,  $c$ ; 光速度,  $2.988 \times 10^8$  m/s) に従い、HOMO-LUMO エネルギー差を波長に換算した値 (Calculated  $\lambda_{\text{abs}}$ )、及び実測波長 (Measured  $\lambda_{\text{abs}}$ ) も記した。

Figure 38 ではこれらの波長をプロットし、相関係数を求めた。その結果、セミナフトフルオレセイン **28**、**33**、**34** は相関係数  $R = 0.0958$  であり、相関は認められなかった。一方、ナフトフルオレセイン **26**、**27**、**29-32** は相関係数  $R = 0.975$  と良い一致を示した。よって、ナフトフルオレセイン型の化合物に関してはこの方法が適用できる。

**Table 13.** (セミ)ナフトフルオレセイン **26-34** の HOMO、LUMO エネルギー、HOMO-LUMO エネルギー差、波長に換算した値及び実測吸収波長 (B3LYP/6-31G+(d))。

Comp.	HOMO (kcal/mol)	LUMO	$E_g$	Calculated $\lambda_{abs}$ (nm)	Measured $\lambda_{abs}$ (nm)
<b>28</b>	7.9	67.8	59.9	477	538
<b>34</b>	8.2	64.1	55.9	511	536
<b>33</b>	14.5	70.0	55.5	515	540
<hr/>					
<b>27</b>	1.9	56.2	54.3	526	595
<b>31</b>	6.7	58.7	52.0	549	610
<b>29</b>	13.8	65.3	51.5	555	645
<b>32</b>	1.6	52.3	50.7	563	650
<b>30</b>	6.8	55.6	48.8	585	691
<b>26</b>	1.2	49.6	48.4	590	708



**Figure 38.** ナフトフルオレセイン **26-34** の算出した吸収波長と実測吸収波長との相関。

Figure 39 には、前述の計算により求めた (セミ)ナフトフルオレセイン **26-34** のジアニオン種の HOMO 及び LUMO を載せた。HOMO 及び LUMO は、どの (セミ)ナフトフルオレセインも  $\pi$  共役部分の全体に広がっており、HOMO から LUMO への電子遷移はどの化合物も効率よく起こることが推察された。

9 種の (セミ)ナフトフルオレセインの HOMO、LUMO エネルギーを俯瞰すると、ナフトフルオレセインはセミナフトフルオレセインより、HOMO、LUMO 共に低い値をとる傾向にある。特に、**26** と **32** は、HOMO 及び LUMO 共に顕著な低下が見られたが、相対的に LUMO の低下の寄与が大きいことが判った。このことは、HOMO-LUMO エネルギー差の縮小を引き起こし吸収波長の長波長シフトに繋がったと考えられる。

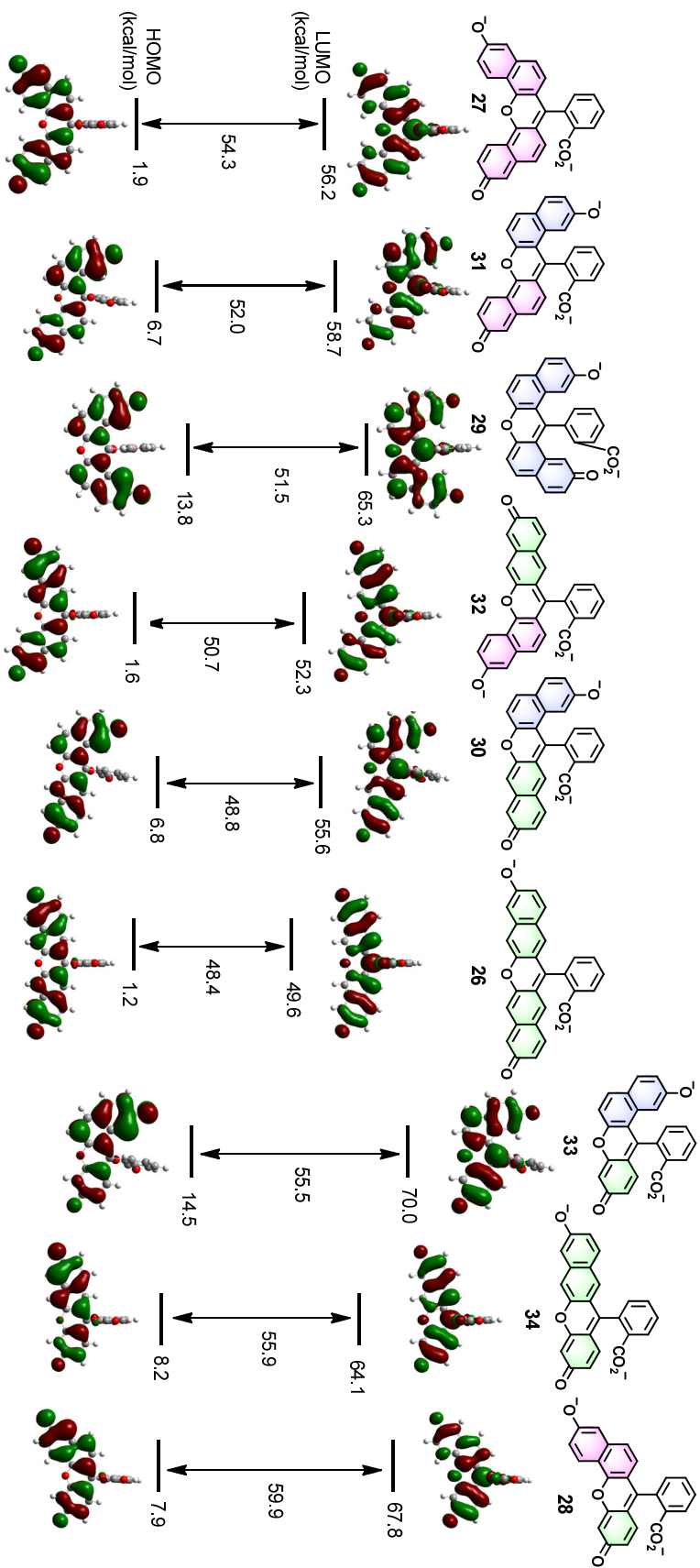


Figure 39. (セミ)フタルオレセイン類のジアニオン種の HOMO、LUMO (B3LYP/6-31G+(d)).

次に、UV-vis スペクトルの予測のために時間依存密度汎関数 (TD-DFT) 法<sup>71)</sup>により計算を行った (B3LYP<sup>63)</sup>/6-31G+(d)<sup>64)</sup>。9 種の (セミ)ナフトフルオレセインのジアニオン種を対象にし、計算の条件は溶媒として水の有り無しの二種類を行った。算出した振動子強度 (f 値) 及び吸収波長を実測のモル吸光係数 ( $\epsilon$ ) 及び吸収波長と共に記した (Table 14)。そして、これらの値をプロットし相関係数を算出した (Figure 40)。

実測のモル吸光係数 ( $\epsilon$ ) と計算により求めた振動子強度 (f 値) を比較したところ、水の有無に関わらず相関係数  $R = 0.85$  となり良い一致を示した。

一方で、最大吸収波長は水の有無により大きな差が現れた。すなわち、無溶媒のときは相関係数  $R = 0.59$  であるのに対して、水が存在する条件での計算結果は相関係数  $R = 0.78$  となり明らかな向上が見られた。以上より、水存在下で計算する方法により類似骨格を有する新たな化合物に対して、吸収波長とモル吸光係数 ( $\epsilon$ ) の予測が可能になった。

**Table 14.** 実測の最大吸収波長、モル吸光係数及び TD-DFT 計算結果。

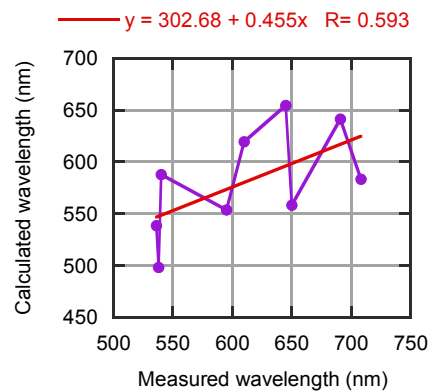
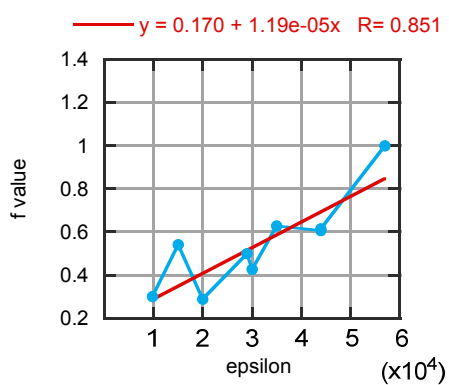
水なし (B3LYP/6-31G+(d))

Compound No.	34	28	33	27	31	29	32	30	26
measured epsilon	29,000	44,000	20,000	44,000	30,000	9,800	35,000	15,000	57,000
calculated f value	0.50	0.61	0.29	0.61	0.43	0.30	0.63	0.54	1.00
measured $\lambda_{Max}$ (nm)	536	538	540	595	610	645	650	691	708
calculated $\lambda_{Max}$ (nm)	538	498	588	554	619	654	588	641	583

水あり (B3LYP/6-31G+(d))

Compound No.	34	28	33	27	31	29	32	30	26
measured epsilon	29,000	44,000	20,000	44,000	30,000	9,800	35,000	15,000	57,000
calculated f value	0.67	0.78	0.36	0.77	0.54	0.35	0.82	0.69	1.26
measured $\lambda_{Max}$ (nm)	536	538	540	595	610	645	650	691	708
calculated $\lambda_{Max}$ (nm)	550	508	582	566	619	643	607	644	608

TD-DFT/6-31G+(d) without water



TD-DFT/6-31G+(d) with water

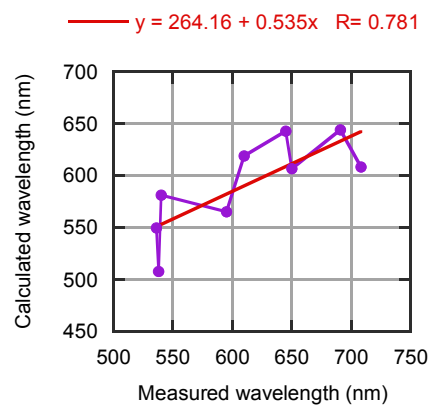
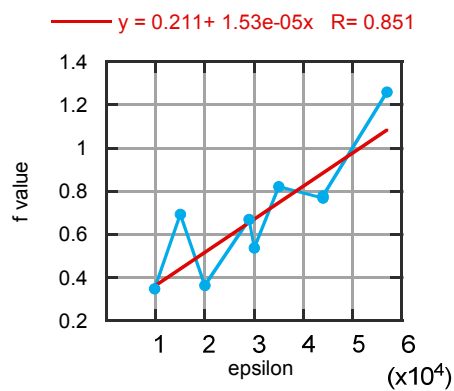


Figure 40. 溶媒の有無による吸収波長、モル吸光係数の相関。

## 第五節 細胞への導入実験

新たに合成したナフトフルオレセインのうち、汎用な蛍光顕微鏡で観察が可能な励起・発光波長を有する化合物 **31** について細胞への導入実験を行った。実際には、化合物 **31** をアセチル化した **177** を用いた。化合物 **177** は水酸基が保護されているため無蛍光であると共に脂溶性が高く細胞内に移行しやすい。細胞内に入った **177** はエステラーゼにより加水分解される<sup>72)</sup>。これにより生じる活性体 **31** が細胞内で発光する様子を観察する事を狙った (Figure 41)。

色素導入実験は HEK293T、NIH3T3 細胞を用い、色素の濃度や培養時間を変化させて最も取り込まれやすい条件を検討した。

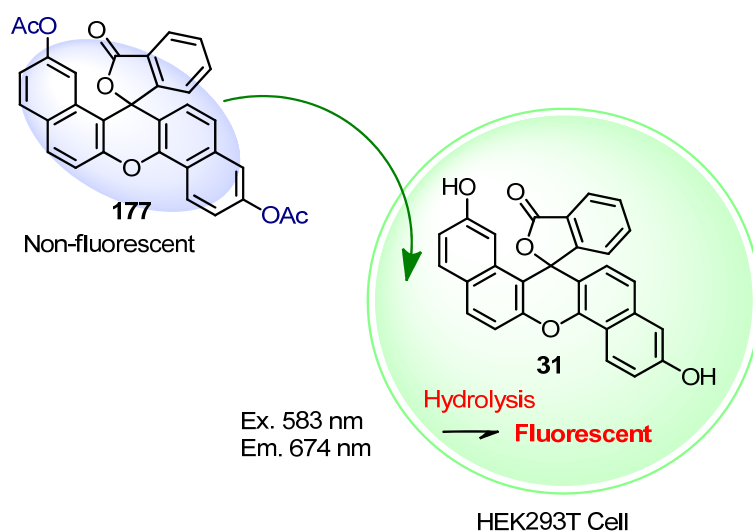
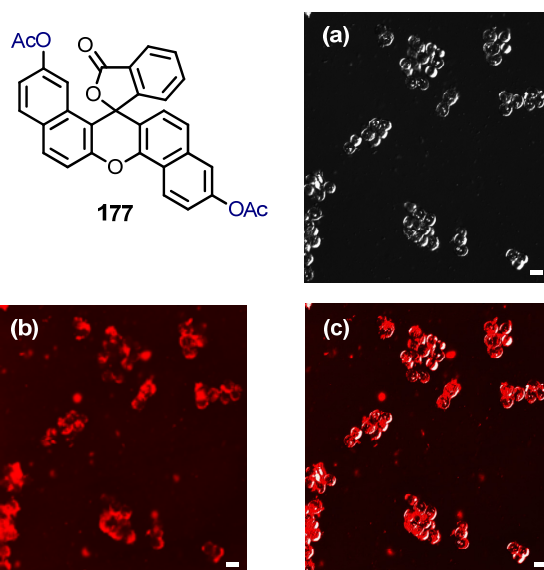


Figure 41. ジアセチルナフトフルオレセイン **177** を用いた細胞への導入実験。



その結果、細胞中の発光が最も鮮明に観察できた条件は HEK293T 細胞を用い、色素の濃度が 50  $\mu\text{M}$  で 60 分間培養したときであった (Figure 42)。その蛍光顕微鏡写真から、細胞内で活性化した色素の発光が観察された。つまり、化合物 **177** は良好な細胞移行性を有することが確認できた。また、化合物 **31** の蛍光量子収率は 0.23% と低いにも関わらず汎用的な顕微鏡で観察が可能であることも判った。さらに、細胞毒性が低いことも確認できた。本実験では、局在部位等の詳細の観察には至っていないが、細胞を用いて初めて行う実験として、活性体の発光を観察できたことは今後更なる応用を行う上で大きな前進である。



**Figure 42.** ジアセチルナフトフルオレセイン **177** を用いた細胞への導入実験。

(a) Phase contrast, (b) compound **177** fluorescence, (c) merged image.

HEK293T cell were incubated in 50  $\mu\text{M}$  of compound **177** for 60 min.

Scale bar; 20  $\mu\text{m}$ .

以上、ナフトフルオレセインを基本骨格とした新規蛍光色素の合成開発及び機能評価を行い、様々な構造異性体の合成法を確立すると共に分光学的性質についての基礎的な知見を得た。今後本研究が発展し、より性能の良い色素の創製及び実用化を図るためには以下の検討が必要である。

- 1) 蛍光量子収率向上のために発光部位の立体保護、官能基導入による化学的性質のチューニング。
- 2) 実際の利用に向けた標的物質認識部位の導入、リンカー等の検討。溶解性・耐久性の付与。

これらの検討の中で、近赤外発光色素として望ましい構造の糸口を掴むことで自在に色素を合成し、研究が大きく発展することを期待している。また、 $\pi$ 系化合物としてのユニークな発見を追い求め、新規性に溢れる化合物の創出を願っている。

## 第六章 総括

著者は、有機合成を基礎に分子間相互作用を駆使した低分子ゲル化剤の合成と評価及び蛍光色素を指向した  $\pi$  共役系化合物の合成と評価を通じて、新たな機能性分子の開発を目指し、以下の三つの課題に取り組んだ。第三章では、トリペプチドの配列に注目した超分子オルガノゲルの開発を行い、ゲル化能の高い化合物の探索及びゲル形成メカニズムの解明を目指した。第四章では、9 種の (ジ)ベンゾキサントン類の高効率な合成法を開発すると共に反応機構の考察を行った。また、合成した化合物の分光学的性質の評価を行い本化合物群の特長を精査した。第五章では、様々な形のナフトフルオレセインの選択的合成法を検討し網羅的合成を目指した。開発した化合物群の  $\pi$  共役系の構造と分光学的性質との相関について調べた。以下、本研究の成果を要約する。

### 1. トリペプチドを骨格とした超分子ゲルの開発

Boc-X-X-X-OBn の構造を有するトリペプチドに注目し、X に導入するアミノ酸として Gly、Ala、Val、Ser、Phe、Gln を用いた 33 種類のトリペプチドを合成した。16 種類の溶媒に対するゲル化能評価を行ったところ、Boc-Ser-Val-Gly-OBn がトルエンを溶媒とした際に最も高いゲル化能を示すことを見出した。

開発したトルエンゲルについて NMR、SEM、顕微鏡、IR を用いてゲル形成のメカニズムについて調べた。NMR 測定では、濃度を高くするもしくは温度を低くするとアミドの NH の化学シフトが低磁場シフトすることから、水素結合の存在が明らかになった。また、ゲルから結晶に相転移の様子を高分解能顕微鏡によりリアルタイムで観察することに成功した (Figure 43-a)。また、溶液状態からゲルが形成する過程を IR 測定で追跡し、その吸収スペクトルの変化から関与する分子間相互作用を明らかにした (Figure 43-b)。更に、IR スペクトルの波数を比較し、逆平行  $\beta$  シート状の二次構造を構築していることを見出した。

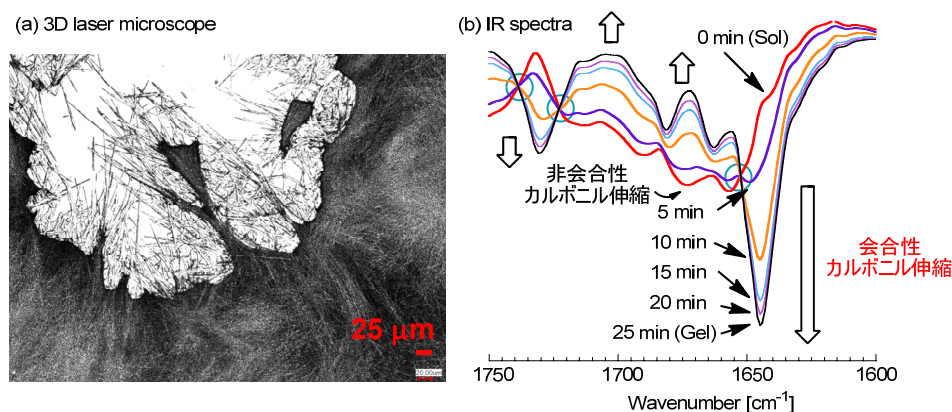


Figure 43. (a) ナノ繊維構造と微結晶, (b) 溶液からゲルへの相転移過程の IR スペクトル。

## 2.9 種の (ジ)ベンゾキサントン類の創製と機能

生体イメージングを指向し新たな有機蛍光色素の開発を目指した。鍵化合物としてキサントンに着目し、 $\pi$ 系を拡張するため周囲にベンゼン環を追加した 9 種の (ジ)ベンゾキサントン類を設計し、合成法の確立を図った。検討の結果、簡便に効率良くこれらの (ジ)ベンゾキサントン類を合成する方法を構築した。特に、最終工程は既知法やその改良法では目的物を合成することは困難であったが、高収率で目的物を得られる新たな塩基性条件での環化反応を開発した (Figure 44-a)。本反応機構の考察を分子軌道計算により行ったところ、プロトンを経由した八員環の中間体を経由し 6-exo-trig 型で環化反応が進行することを強く示唆するデータを得た (Figure 44-b)。

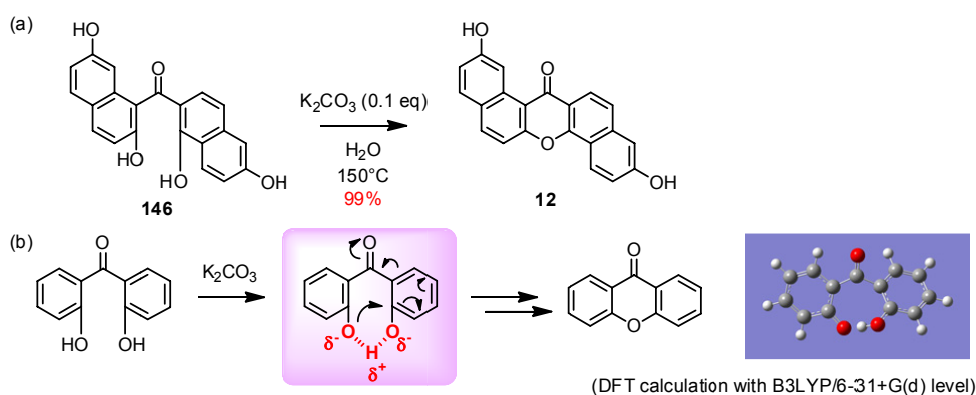


Figure 44. (a) 炭酸カリウムを用いた環化反応、(b) DFT 計算による環化中間体の最安定構造。

合成した 9 種の化合物はすべて蛍光性であり、励起波長はほぼ同じ領域であるのに対して、発光波長には顕著な差異が見られ、紫、青、緑、黄の四つの領域に分布していることを明らかにした。また、蛍光量子収率も概ね良好であり、マルチカラー色素としての可能性を提示した (Figure 45)。

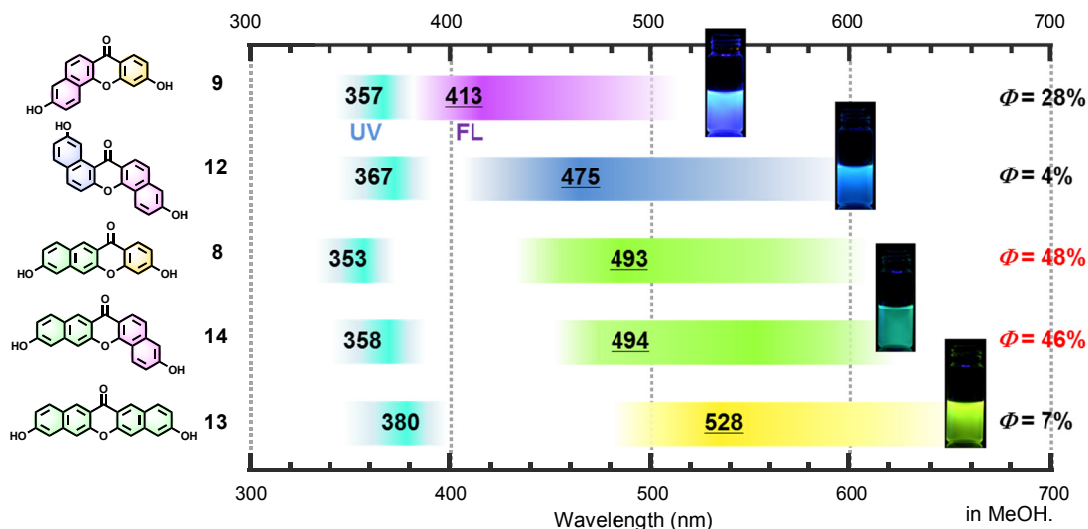


Figure 45. (ジ)ベンゾキサントンの UV-vis スペクトル、蛍光スペクトル、蛍光量子収率及び蛍光写真。

### 3. 近赤外発光性ナフトフルオレセイン類の合成と機能

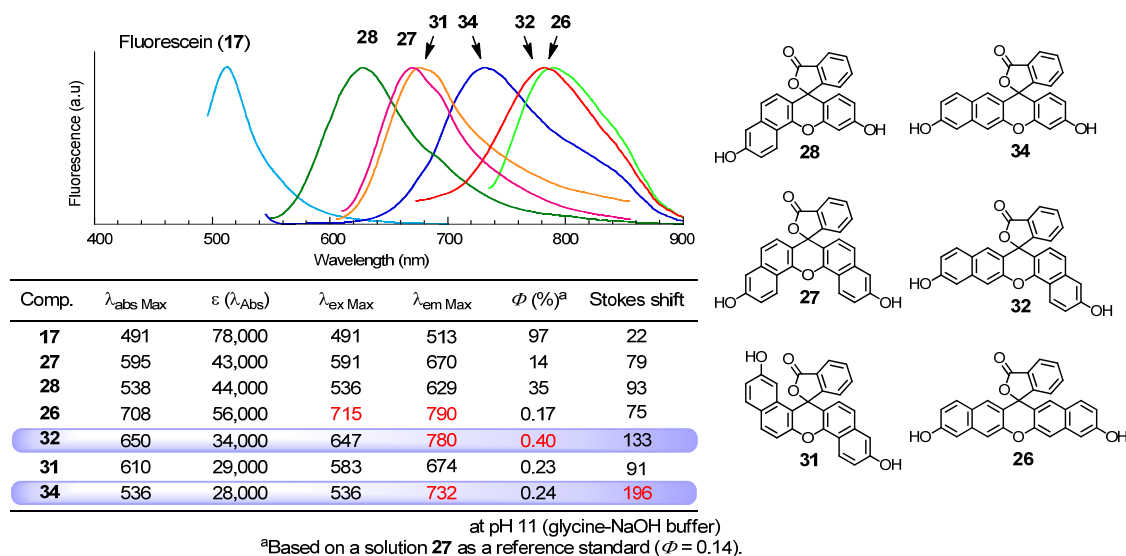
生体へのダメージを軽減でき、深部の可視化に適している近赤外発光色素の開発を目指した。フルオレセインの様々な方向に縮環した(セミ)ナフトフルオレセイン類の選択的な合成法を見出し、9種の構造異性体の網羅的合成を達成した。

分光学的性質を調べ、新たに見出した構造活性相関は以下の三点である。

- 1) 横向きのナフトレンを有する **34**、**32**、**26** は発光波長が大きく長波長シフトし 732~790 nm (近赤外領域) に達する。
- 2) 四環性セミナフトフルオレセイン **28**、**34** はストークスシフトが大きい。
- 3) 下向きのナフトレンを有する **27**、**28**、**32** は発光波長が近い他の色素と比べて蛍光量子収率が高い。

以上のことから近赤外発光色素として望ましい骨格は **34**、**32** であると結論づけた。

また今後の色素改良に向けて、吸収波長及びモル吸光係数 ( $\epsilon$ ) が予測可能な計算方法を見出した。更に、開発した化合物を細胞に導入し、活性体の鮮やかな発光と優れた細胞移行性、低い細胞毒性を確認した。



**Figure 46.** フルオレセイン (**17**) 及び(セミ)ナフトフルオレセイン **26-28**、**31**、**32**、**34** の蛍光スペクトルとその他の分光学的性質。

以上、本研究において分子間相互作用を駆使した超分子ゲルを開発し、自己集合により形成された繊維構造の観察及びゲル形成過程の追跡に成功した。次いで、9種の(ジ)ベンゾキサントン類の合成開発において新規環化反応を見出した。本環化反応の機構を精査し、推定遷移状態構造及び反応機構を提示した。また、合成した化合物群が異なる四領域で発光することを明らかにした。最後に、様々な構造の(セミ)ナフトフルオレセインの選択的な合成法を確立し、網羅的な合成を達成した。そして、有用な構造活性相関を見出すと共に、色素を細胞に導入することにも成功した。これらの研究を通じて、分子間相互作用及び  $\pi$  共役を駆使した機能性分子の開発を達成した。



## 謝辞

本論文を終えるにあたり、終始丁寧かつ熱心な御指導、御鞭撻を賜りました、京都府立大学大学院生命環境科学研究科 椿 一典教授に衷心より感謝申し上げます。

本研究を行うにあり、御激励、御助言を頂きました、京都府立大学大学院生命環境科学研究科 倉持 幸司准教授に熱く御礼申し上げます。

共同研究者であり、共に試行錯誤を重ね様々な条件で細胞導入実験を行って頂きました、京都府立大学大学院生命環境科学研究科 佐上 郁子教授、中村 菜桜子氏に深く感謝いたします。

共同研究者であり、X 線結晶構造解析を施行して頂きました、京都大学化学研究所 時任 宣博教授、笹森 貴裕准教授に謹んで感謝申し上げます。

本研究を行うにあたり、度々 NMR 分光計の管理・調整をして頂き、また、快く博士論文の副査を引き受けて下さり、折に触れ励ましの御言葉を頂きました、京都府立大学大学院生命環境科学研究科 川田 俊成教授に深謝いたします。

本研究を行う際に、我々が日常的に使用し、研究の進展にも直接関わる重要な機器である NMR を導入して下さい、また本論文の副査を快諾して頂いた、京都府立大学大学院生命環境科学研究科 細矢 憲教授に深く感謝いたします。

本研究に際し、質量分析を施行して頂きました、京都大学化学研究所 犬塚 真弓美氏、藤橋 明子氏、京都工芸繊維大学 四方 眞由美氏、小川 奈津美氏、元素分析を施行して頂きました京都大学化学研究所 平野 敏子氏、NMR 測定をして頂きました大嶺 恭子氏に感謝いたします。ゲル顕微鏡観察を行うにあたり三次元レーザー顕微鏡、デジタル顕微鏡を貸与して頂き、測定に時間を割いていただきました、株式会社キーエンス 越智 賢一氏に感謝いたします。

色素系研究チームとして共に日々の実験や研究方針についての議論を重ね切磋琢磨し合うことのできた、中村 美和氏、山下 耀氏、鹿取 茜氏に御礼致します。また、研究室発足から間もないメンバーの少ない時期から苦楽を共に分かち合った、田 力氏、折に触れ励ましの言葉を頂いた東 修平氏に御礼申し上げます。研究に関する議論や自主ゼミにおいて実りある議論を重ねることのできた小森 健太氏、一色 俊平氏、松下 智久氏、機能分子合成化学研究室の皆様感謝いたします。

本研究は、独立行政法人日本学術振興会 (JSPS) から特別研究員奨励費を受けて行ったものであり、感謝いたします。

最後に、経済的、精神的支えとなり長い学生生活を終始温かく見守ってくれた両親に心から感謝申し上げます。

## 実験の部





## 実験項

### 合成反応操作

THF は金属ナトリウムで乾燥し、ベンゾフェノンケチルを指示薬として用時蒸留したものを使用した。もしくは、活性モレキュラーシーブス 4 Å を加えて乾燥したものを用いた。1,4-ジオキサンは活性モレキュラーシーブス 4 Å を加えて乾燥したものを用いた。DMF は水素化カルシウム (CaH<sub>2</sub>) から蒸留し、活性モレキュラーシーブス 4 Å を加えて保存したものを使用した。トルエンは水素化カルシウム (CaH<sub>2</sub>) から蒸留し、活性モレキュラーシーブス 4 Å を加えて保存したものを使用した。モレキュラーシーブスは電子レンジで 1 分間活性化し減圧放冷し、この操作を 4 回繰り返したものを使用した。湿気に敏感な反応は、乾燥したフラスコ中窒素雰囲気下で行い、ゴムのセパタムを使用した。封管反応には、蓋付き試験管を使用した。

反応はすべて順相薄層クロマトグラフィー (TLC; Silica gel 60 F<sub>254</sub>, Merck) もしくは逆相薄層クロマトグラフィー (TLC; RP-8 F<sub>254</sub> s, Merck) で追跡し以下の方法のいずれか、またはその組み合わせを使用した。① UV 照射観察、② 燐モリブデン酸水溶液に浸染、③ 2,4-ジニトロフェニルヒドラジン/エタノール-硫酸混合溶液、④ ニンヒドリンスプレー、⑤ プロモクレゾールグリーン/エタノール-水酸化ナトリウム水溶液混合溶液、⑥ ホットプレート上での加熱。

### 合成反応混合物の精製

分取用 TLC (PTLC) には Silica gel 60 F<sub>254</sub> (0.5 mm, Merck) を使用した。カラムクロマトグラフィーには Wakogel 50 C18 (38-63 μm, 和光純薬) または BW-127 ZH (富士シリシア化学) を使用した。リサイクル分取用 HPLC は LC-2000 Plus (日本分光) を使用し、サイズ排除ゲルは、GPC H-2001 カラムと GPC H-2002 カラム (Shodex) を連結し、流出溶媒はクロロホルムを使用し UV (254 nm, UV-2075, 日本分光) 及び示唆屈折率 (RI; Refractive Index, RI-2031, 日本分光) にて検出した。

### 物性値及びスペクトル測定

融点は微量融点測定装置 MP-J3 (ヤナコ機器研究所) で測定し、未補正である。核磁気共鳴 (NMR) スペクトルは、EX-270W spectrometer (<sup>1</sup>H, 270 MHz; <sup>13</sup>C, 67.8 MHz, JEOL) もしくは Bruker Avance (<sup>1</sup>H, 400 MHz; <sup>13</sup>C, 100 MHz, Bruker Biospin) で測定した。内部標準は <sup>1</sup>H NMR では重クロロホルムを用いた際にはテトラメチルシラン (0.00 ppm)、重メタノールを用いた際には残留プロトン (3.30 ppm)、重 DMSO を用いた際には、残留プロトン (2.49 ppm)、重トルエンを用いた際にはテトラメチルシラン (0.00 ppm) を用いた。<sup>13</sup>C NMR では重クロロホルム (77.0 ppm)、重メタノール (49.0 ppm)、重 DMSO

(39.7 ppm) を用いた。化学シフト ( $\delta$ ) は ppm で表し、カップリング定数 ( $J$ ) は Hz で表示した。ピーク多重度は以下のように略記した: s, siglet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; br, broadened。赤外吸収 (IR) スペクトルは FT-720 (堀場製作所) で測定し、 $\text{cm}^{-1}$  で表示した。質量分析 (MS) 及び高分解能質量分析 (HRMS) には、Finnigan TSQ (Thermo Quest)、JMS-DX 300 mass spectrometer (日本電子) または JMS-700 mass spectrometer (日本電子) を使用し、電子イオン化 (EI)、高速原子衝突 (FAB) のいずれかによりイオン化させた。元素分析には CHN CORDER MT-5 (柳本製作所) を使用し、誤差範囲  $\pm 0.4\%$  で記載した。pH 測定は HM-30V (東亜ディーケーケー株式会社) を使用した。紫外可視吸収スペクトルは V-650 (日本分光)、蛍光発光スペクトルは FP-6200 (日本分光) で測定した。

#### 機器分析に使用した試料

重クロロホルム ( $\text{CDCl}_3$ ) は 99.8% atm% D (Cambridge Isotope Laboratories, Inc., +0.05% v/v% TMS) を使用した。重メタノール ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) は、99.8% atm% D (Cambridge Isotope Laboratories, Inc.)、重 DMSO は 99.9% atm% D (Cambridge Isotope Laboratories, Inc., +0.05% v/v% TMS)、重トルエンは 99.5% atm% D (Aldrich, +0.03% v/v% TMS) を使用した。

IR、UV、蛍光測定には、分光分析用溶媒 (WAKO) を使用した。

### 第三章に関する実験

#### Scheme 11

Boc-Gly-Gly-Gly-OBn (**68**) の合成 ;

グリシン (**40**) (3.75 g, 50.0 mmol) と *p*-トルエンスルホン酸一水和物 (10.2 g, 53.5 mmol) を四塩化炭素 (125 mL) に溶解し、ベンジルアルコール (35 mL, 339 mmol) を加えた。110°C で 40 時間還流した後、溶媒を減圧留去し、ジエチルエーテルを加えた。析出した固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄して Gly-OBn·TsOH (**44**) (16.6 g, 99%) を白色固体として得た。

得られた化合物 **44** (4.70 g, 14.0 mmol) と Boc-Gly-OH (**47**) (3.19 g, 18.2 mmol) を DMF (20 mL) に溶解し、トリエチルアミン (3.90 mL, 28.0 mmol) と WSC·HCl (4.00 g, 21.0 mmol)、HOBt (2.14 g, 14.0 mmol) を加えた。室温で 75 時間攪拌した後、反応液を酢酸エチルに注ぎ入れ、0.1 M 塩酸水、0.25 M 水酸化ナトリウム水溶液、水 2 回、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1:1) にて精製し、Boc-Gly-Gly-OBn (**50**) (2.27 g, 38%) を白色固体として得た。

Boc-Gly-Gly-OBn (**50**) (2.20 g, 6.8 mmol) を 1,4-ジオキサン (60 mL) に溶解し、4 M 塩酸-ジオキサン (12.0 mL, 47.6 mmol) を加えた。室温で 27 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去し、酢酸エチルを注ぎ入れ、1.5 M 水酸化ナトリウム水溶液、食塩水、飽和食塩水で順次洗浄し、さらに、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し、H<sub>2</sub>N-Gly-Gly-OBn (**59**) を定量的に得た。

氷冷下、H<sub>2</sub>N-Gly-Gly-OBn (**59**) (0.40 g, 1.80 mmol) と Boc-Gly-OH (**47**) (0.60 g, 3.60 mmol) を DMF (20 mL) に溶解し、WSC·HCl (0.70 g, 3.60 mmol) 及び HOBt (0.28 g, 1.80 mmol) を加えた。室温で 30 時間攪拌した後、反応液を酢酸エチルに注ぎ入れ、0.1 M 塩酸水、0.5 M 水酸化ナトリウム水溶液、水 3 回、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー にて精製し、Boc-Gly-Gly-Gly-OBn (**68**) (184 mg, 34%) を白色粘質物として得た。

他のトリペプチド **69-94** も 中間体 **45**、**46**、**51-58**、**60-67** を経て、同様の方法で合成した。ただし、**53-58** はカラムクロマトグラフィーによる精製は行わずに、次の反応に進んだ。**68-94** の収率は Table 1 に示した。新規化合物について以下に物性値を示す。

Boc-L-Val-Gly-Gly-OBn (**70**); pale yellow viscous oil; IR (neat) 3307, 3067, 2968, 2933, 1751, 1656, 1526, 1366, 1174, 1032, 752  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32-7.33 (m, 5H), 7.06 (br, 1H), 6.82 (br, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.07 (br, 1H), 4.16-3.95 (m, 4H), 3.87 (dd,  $J = 6.8$  Hz, 6.8 Hz, 1H), 2.19-2.11 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 0.98 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.94 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (67.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.5, 169.4, 156.1, 135.0, 128.5, 128.3, 128.2, 80.2, 67.1, 60.6, 42.9, 41.3, 30.6, 28.3, 19.3, 18.1; MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  (rel. intensity) = 421 [ $\text{M}^+$ , 2], 365 (5), 201 (14), 172 (75), 116 (100), 72 (86), 57 (34); HRMS ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{O}_6\text{N}_3$  ( $\text{M}^+$ ) 421.2213, Found 421.2207.

Boc-L-Val-L-Ala-Gly-OBn (**73**); clear viscous oil; IR (KBr) 3299, 3068, 2975, 2370, 1756, 1642, 1528, 1391, 1173, 1019, 698, 419  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38-7.30 (m, 5H), 6.78 (br, 1H), 6.49 (br, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.00 (br, 1H), 4.55 (qd,  $J = 7.3$  Hz, 7.3 Hz, 1H), 4.05 (d,  $J = 5.4$  Hz), 3.91 (dd,  $J = 6.2$  Hz, 6.2 Hz, 1H), 2.21-2.07 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.40 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 0.96 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.91 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (67.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  180.7, 172.2, 171.5, 169.3, 155.9, 135.0, 128.5, 128.4, 128.2, 80.0, 67.1, 60.0, 48.7, 41.3, 31.0, 28.3, 19.3, 18.3, 17.8; MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  (rel. intensity) = 435 [ $\text{M}^+$ , 2], 365 (5), 243 (14), 172 (53), 116 (100), 91 (76), 72 (78), 57 (32); HRMS ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{O}_6\text{N}_3$  ( $\text{M}^+$ ) 435.2369, Found 435.2371.

Boc-Gly-Gly-L-Ala-OBn (**77**); viscous oil; IR (neat) 3307, 3068, 2979, 2937, 1661, 1528, 1367, 1251, 1162, 751, 698  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.25-7.34 (m, 5H), 6.86-6.76 (br, 1H), 6.75-6.65 (br, 1H), 5.18-5.10 (br, 1H), 5.17 (ABq,  $\Delta\nu = 8.5$  Hz,  $J_{\text{AB}} = 12.2$  Hz, 2H), 4.61 (qd,  $J = 7.0$  Hz, 7.0 Hz, 1H), 3.99 (ABC,  $\Delta\nu = 32.4$  Hz,  $J = 16.7$  Hz, 5.4 Hz, 2H), 3.82 (d,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.43 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (67.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.3, 170.3, 168.7, 156.1, 135.1, 128.3, 128.1, 127.7, 79.9, 66.9, 48.2, 44.0, 42.6, 17.5; MS ( $\text{FAB}^+$ , Glycerol)  $m/z$  (rel. intensity) = 435 [( $\text{M}+\text{Glycerol}+\text{H}$ ) $^+$ , 1], 394 [( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 8], 338 (12), 229 (40), 173 (62), 91 (67), 72 (100), 57 (21); HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{N}_3$  ( $\text{M}^+$ ) 394.1978, Found 394.1979.

Boc-L-Val-Gly-L-Ala-OBn (**79**); white solid; m.p. 107.0-109.0°C; IR (KBr) 3341, 2966, 2372, 1742, 1690, 1644, 1523, 1390, 1247, 1166, 1047, 753, 652  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36-7.38 (m, 5H), 7.00 (br, 1H), 6.92 (br, 1H), 5.16 (ABq,  $\Delta\nu = 9.0$  Hz,  $J_{\text{AB}} = 12.4$  Hz, 2H), 5.13 (br, 1H), 4.61 (qd,  $J = 7.3$  Hz, 7.3 Hz, 1H), 4.15-4.07 (m, 1H), 3.98-3.87 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.42 (d,  $J = 4.9$  Hz, 3H), 0.98-0.91 (m, 6H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (67.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.4, 172.3, 168.5, 155.8, 135.2, 128.4, 128.2, 127.9, 79.9, 67.1, 60.2, 48.3, 43.0,

30.8, 28.3, 19.3, 17.9; MS (EI)  $m/z$  (rel. intensity) = 435 [ $M^+$ , 2], 379 (8), 257 (11), 172 (54), 116 (100), 91 (78), 72 (79), 57 (38); HRMS (EI) Calcd for  $C_{22}H_{33}O_6N_3$  ( $M^+$ ) 435.2370, Found 435.2372.

Boc-Gly-L-Val-L-Ala-OBn (**83**); viscous oil; IR (KBr) 3296, 2973, 1748, 1705, 1640, 1543, 1367, 1163, 1050, 750, 695  $cm^{-1}$ ;  $^1H$ -NMR (270 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.30-7.36 (m, 5H), 6.88 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 6.75 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 5.16 (ABq,  $\Delta\nu = 13.0$  Hz,  $J_{AB} = 12.2$  Hz, 2H), 4.60 (qd,  $J = 7.3$  Hz, 7.3 Hz, 1H), 3.81 (ABC,  $\Delta\nu = 23.0$  Hz,  $J = 17.0$  Hz, 5.4 Hz, 2H), 2.19-2.02 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.42 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 0.93 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.91 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H);  $^{13}C$ -NMR (67.8 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  172.1, 171.0, 169.8, 155.9, 135.1, 128.3, 128.1, 128.0, 79.8, 66.9, 58.2, 48.1, 44.0, 31.3, 28.2, 19.0, 18.2, 17.6; MS ( $EI^+$ )  $m/z$  (rel. intensity) = 435 [ $M^+$ , 1], 379 (4), 257 (12), 229 (40), 173 (62), 91 (67), 72 (100), 57 (21); HRMS ( $EI^+$ ) Calcd for  $C_{22}H_{33}O_6N_3$  ( $M^+$ ) 435.2369, Found 435.2366.

Boc-L-Val-L-Val-L-Ala-OBn (**85**); white solid; m.p. 171.0-173.0°C; IR (KBr) 3281, 2962, 1742, 1688, 1647, 1526, 1368, 1247, 1173, 744, 698  $cm^{-1}$ ;  $^1H$ -NMR (270 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.32-7.35 (m, 5H), 6.47-6.62 (br, 2H), 5.17 (ABq,  $\Delta\nu = 12.7$  Hz,  $J_{AB} = 12.2$  Hz, 2H), 5.03 (br, 1H), 4.61 (qd,  $J = 7.3$  Hz, 7.3 Hz, 1H), 4.26 (dd,  $J = 8.4$  Hz, 6.8 Hz, 1H), 3.91 (dd,  $J = 6.5$  Hz, 6.5 Hz, 1H), 2.19-2.15 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.41 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 0.97-0.90 (m, 12H);  $^{13}C$ -NMR (67.8 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  172.2, 172.0, 170.7, 155.8, 135.2, 128.4, 128.3, 128.1, 80.8, 67.1, 60.2, 58.4, 48.1, 31.3, 30.8, 28.3, 19.3, 19.2, 18.2, 18.0, 17.5; MS ( $EI^+$ )  $m/z$  (rel. intensity) = 477 [ $M^+$ , 8], 404 (5), 299 (11), 271 (36), 200 (36), 116 (67), 72 (100), 57 (22); HRMS ( $EI^+$ ) Calcd for  $C_{25}H_{39}O_6N_3$  ( $M^+$ ) 435.2839, Found 477.2847.

Boc-L-Val-L-Ala-L-Val-OBn (**91**); viscous oil; IR (KBr) 3292, 2968, 1734, 1714, 1645, 1528, 1391, 1367, 1166, 1018, 752, 698  $cm^{-1}$ ;  $^1H$ -NMR (270 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.36-7.30 (m, 5H), 6.87-6.75 (br, 2H), 5.21 (br, 1H), 5.17 (ABq,  $\Delta\nu = 23.1$  Hz,  $J_{AB} = 12.4$  Hz, 1H), 4.60-4.53 (m, 2H), 3.95 (br, 1H), 2.24-2.05 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.36 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.98-0.84 (m, 12H);  $^{13}C$ -NMR (67.8 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  172.0, 171.6, 171.3, 155.7, 135.2, 128.4, 128.3, 128.2, 80.0, 77.5, 77.0, 76.5, 70.0, 57.3, 48.8, 31.2, 31.0, 28.3, 19.3, 19.0, 18.2, 17.7, 17.5; MS ( $EI^+$ )  $m/z$  (rel. intensity) = 477 [ $M^+$ , 9], 342 (13), 305 (13), 271 (20), 215 (25), 172 (37), 116 (97), 91 (76), 72 (100), 57 (29); HRMS ( $EI^+$ ) Calcd for  $C_{25}H_{39}O_6N_3$  ( $M^+$ ) 447.2839, Found 477.2837.

Boc-L-Ala-L-Val-L-Val-OBn (**93**); viscous oil; IR (KBr) 3299, 3069, 2969, 1648, 1549, 1391, 1367, 1248, 1170, 1048, 1026, 698  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36-7.31 (m, 5H), 6.80-6.71 (br, 1H), 6.50-6.36 (br, 1H), 5.16 (ABq,  $\Delta\nu = 20.1$  Hz,  $J_{\text{AB}} = 12.2$  Hz, 2H), 5.07-4.86 (br, 1H), 4.57 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 4.6 Hz, 1H), 4.24 (br dd,  $J = 6.5$  Hz, 6.5 Hz, 1H), 4.22-4.10 (br, 1H), 2.18 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.34 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 0.94-0.84 (m, 12H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (67.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.8, 171.3, 171.2, 155.3, 135.2, 128.4, 128.2, 79.7, 66.9, 58.6, 57.0, 50.0, 31.1, 30.9, 28.3, 19.2, 19.0, 18.9, 18.3, 17.7; MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  (rel. intensity) = 477 [ $\text{M}^+$ , 6], 333 (9), 291 (8), 271 (11), 243 (21), 187 (22), 172 (15), 91 (50), 72 (100), 57 (14); HRMS ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{O}_6\text{N}_3$  ( $\text{M}^+$ ) 447.2838, Found 477.2831.

Table 2-4

トリペプチドを約 20 mg 正確にマイクロチューブに量り取り 10% (w/v) になるように溶媒を加え 60°C に加温し超音波によりできる限り溶解させた。その後 20°C で 24 時間静置した。チューブを反転させ叩いても液がたれずに固まっているものをゲルとし次の種に分類した。1) 透明ゲル (transparent gel)、2) にごりゲル (opaque gel)、3) 加温時にゲル化剤が溶解しなかった場合 (insoluble)、4) 加温時に溶解したが固体が析出した場合 (precipitate)、5) 粘性があり、固まっているが衝撃により、ゲルが崩壊する場合、液がたれる場合 (partial gel)、6) 溶解状態 (homogeneous) である。そして透明ゲル (transparent gel) とにごりゲル (opaque gel) について濃度を 6.6、5.0、3.3、1.0% (w/v) へと順次低くし、最小ゲル化濃度を決定した。

Scheme 12

Boc-L-Ser-L-Ala-L-Ala-OBn (**104**) の合成 ;

氷冷下、化合物 **63** (370.0 mg, 1.30 mmol) と Boc-L-Ser-OH (**98**) (535.0 mg, 2.60 mmol) を DMF (15 mL) に溶解し、WSC·HCl (500.0 mg, 2.60 mmol)、HOBt (200.0 mg, 1.30 mmol) 及び、*N*-メチルモルホリン (430.0  $\mu\text{l}$ , 3.90 mmol) を加えた。室温で 24 時間攪拌した後、反応液を酢酸エチルに注ぎ入れ、0.1 M 塩酸水、0.4 M 水酸化ナトリウム水溶液、水 3 回、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィーにて精製し、Boc-L-Ser-L-Ala-L-Ala-OBn (**104**) (397 mg, 70%) を白色粘質物として得た。

他のトリペプチド **101-103**、**105**、**106** も同様の方法で合成した。

Boc-L-Ser-L-Ala-L-Ala-OBn (**104**); white solid; m.p. 91°C; IR (KBr) 3311, 3068, 2979, 2933, 2371, 1649, 1531, 1455, 1367, 1251, 1166, 1061, 752, 698  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36-7.33 (m, 5H), 6.83 (br, 1H), 6.76 (br d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 5.45 (br, 1H),

5.16 (ABq,  $\Delta\nu = 11.1$  Hz,  $J_{AB} = 12.2$  Hz, 2H), 4.60 (ABC,  $\Delta\nu = 12.6$  Hz,  $J = 7.3$  Hz, 7.3 Hz, 1H), 4.47 (ABC,  $\Delta\nu = 12.6$  Hz,  $J = 7.3$  Hz, 7.3 Hz, 1H), 4.20 (br, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.32 (br, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.45-1.39 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (67.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.4, 171.9, 170.9, 155.6, 135.1, 128.4, 128.3, 128.0, 80.3, 67.1, 63.1, 55.4, 49.2, 48.3, 28.3, 18.0, 17.9; MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  (rel. intensity) = 437 [ $\text{M}^+$ , 0.7], 407 (30), 351 (19), 259 (15), 203 (22), 175 (32), 131 (31), 91 (100), 57 (41); HRMS ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{O}_7\text{N}_3$  ( $\text{M}^+$ ) 437.2162, Found 437.2167.

Boc-L-Ser-L-Val-Gly-OBn (**101**); white solid; m.p. 60.0-61.0°C; IR (KBr) 3310, 3072, 2970, 2371, 1746, 1649, 1527, 1367, 1173, 1062, 698  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38-7.31 (m, 5H), 6.97 (br d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.88 (br, 1H), 5.54 (br d,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.33 (dd,  $J = 5.9$  Hz, 8.5 Hz, 1H), 4.21 (br, H), 4.09-4.03 (m, 2H), 4.00 (br, 1H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.36 (br, 1H), 2.32-2.25 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.02-0.88 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (67.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.5, 169.7, 155.8, 134.9, 128.5, 128.4, 128.2, 80.4, 67.2, 63.0, 58.7, 55.3, 41.2, 30.2, 28.3, 19.3, 17.7; MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  (rel. intensity) = 451 [ $\text{M}^+$ , 0.4], 421 (28), 365 (12), 259 (19), 203 (43), 159 (39), 131 (31), 91 (91), 72 (100), 57 (30); HRMS ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{O}_7\text{N}_3$  ( $\text{M}^+$ ) 451.2318, Found 451.2325.

Boc-L-Gln-L-Ala-L-Ala-OBn (**106**); white solid; m.p. 167.0-170.0°C; IR (KBr) 3320, 3067, 2979, 1738, 1657, 1528, 1454, 1166, 1051, 698  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.38-7.33 (m, 5H), 5.16 (ABq,  $\Delta\nu = 11.5$  Hz,  $J_{AB} = 12.2$  Hz, 2H), 4.51 (q,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 4.37 (q,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 4.10-4.03 (m, 1H), 2.28 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 2.06-1.90 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.42 (q,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.36 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (67.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.8, 172.4, 172.1, 171.8, 155.7, 134.9, 128.1, 127.9, 127.6, 79.7, 66.7, 48.5, 48.4, 48.1, 47.9, 31.1, 27.8, 17.3, 16.8; MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  (rel. intensity) = 478 [ $\text{M}^+$ , 5], 216 (30), 201 (55), 173 (30), 145 (40), 91 (100); HRMS ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_7\text{N}_4$  ( $\text{M}^+$ ) 478.2428, Found 478.2437.

Figure 15

Boc-Ser-Val-Gly-OBn (**101**) の顕微鏡観察 ;

Boc-Ser-Val-Gly-OBn (**101**) の 1.0% (w/v) トルエンゲルを調製し以下に示す機器で観察した。

- (a) 3D リアルサーフェスビュー顕微鏡 VE-9800 SEM (KEYENCE)
- (b) デジタルマイクロスコープ VHX-1000 (KEYENCE)
- (c~f) 3D レーザー顕微鏡 VK-9700 Generation II (KEYENCE)

Figure 17

Boc-Ser-Val-Gly-OBn (**101**) の IR 測定 ;

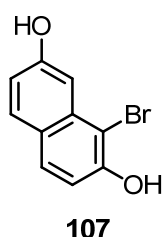
Boc-Ser-Val-Gly-OBn (**101**) の 1.0% (w/v) 重トルエン溶液を調製し 60°C に加温し超音波により完全に溶解させた。すぐに NaCl 溶液セル (光路長 0.1 mm) に注入し、測定を行った。その後、セルを動かすことなく 5 分おきに測定を行った。



## 第四章に関する実験

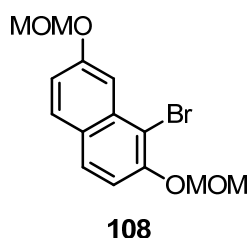
### Scheme 13-a

化合物 **107**<sup>52)</sup> の合成 ;



2,7-ジヒドロキシナフタレン (2.0 g, 12.5 mmol) を DMF (15 mL) に溶解し、0°C に冷却し、*N*-ブロモスクシンイミド (2.22 g, 12.5 mmol) の DMF 溶液 (10 mL) を滴下し、0°C で 3.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに注ぎ入れ、水 3 回、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をヘキサンで洗浄し、化合物 **107** (2.87 g, 96%) を灰色固体として得た。

化合物 **108** の合成 ;



化合物 **107** (2.5 g, 10.5 mmol) を DMF (10 mL) に溶解し、0 °C にて水素化ナトリウム (1.67 g, 41.8 mmol)、クロロジメチルエーテル (3.2 mL, 41.8 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに注ぎ入れ、0.5 M 塩酸水、水 3 回、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1) にて精製し、化合物 **108** (3.40 g, 99%) を白色固体として得た。

化合物 **108**; 99% yield; colorless oil; IR (neat) 2902, 1628, 1510, 1360, 1151  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.77 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.29 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.15 (dd,  $J = 8.9$  Hz, 2.5 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.54 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (68 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.5, 152.1, 134.3, 129.7, 128.3, 126.2, 117.5, 114.6, 109.3, 109.0, 95.4, 94.5, 56.5, 56.3; MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  (rel. int.) 328 ( $\text{M}^+$ , 81), 326 ( $\text{M}^+$ , 81), 298 (28), 296 (26), 268 (27), 266 (27), 153 (61), 136 (53), 106 (46), 89 (66), 77 (100); HRMS ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_4^{79}\text{Br}$  ( $\text{M}^+$ ): 326.0153. Found: 326.0148.

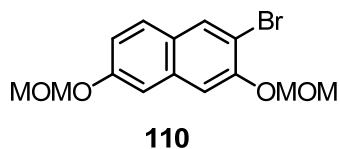
### Scheme 13-b

化合物 **109** の合成<sup>53)</sup> ;

2,7-ジヒドロキシナフタレン (3.0 g, 18.7 mmol) を酢酸 (50 mL) に溶解し、10°C に冷却し、臭素 (1.9 mL, 37.5 mmol) の酢酸溶液 (15 mL) を 15 分間かけて滴下した。10°C で 2 時間攪拌し、蒸留水 (12 mL)、スズ (4.6 g, 39.0 mmol) を加え 80°C で 15 時間攪拌した。反応液を室温に戻し、氷水 (100 mL)、酢酸エチル (100 mL) を加えた。スズを濾別し濾液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をトルエン (80 mL) で再結晶し、**109** (3.7

g, 83%) をクリーム色固体として得た。

化合物 **110** の合成 ;

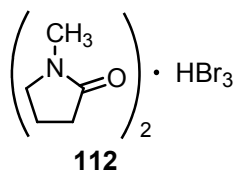


化合物 **109** (9.0 g, 37.6 mmol) を DMF (50 mL) に溶解し、0 °C にて水素化ナトリウム (4.5 g, 112.9 mmol)、クロロジメチルエーテル (6.8 mL, 90.4 mmol) を加え、室温で 4.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに注ぎ入れ、水 3 回、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 100:0 → 10:1) にて精製し、化合物 **110** (10.6 g, 86%) を白色固体として得た。

化合物 **110**; 86% yield; white powder; m.p. 50.0-51.0°C; IR (neat) 2956, 1628, 1595, 1504, 1371, 1149  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.98 (s, 1H), 7.60 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.29 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.10 (dd,  $J = 8.9$  Hz, 2.4 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.51 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (68 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.5, 151.4, 134.4, 131.7, 128.0, 125.8, 117.8, 111.2, 110.2, 109.0, 95.0, 94.3, 56.3, 56.1; MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  (rel. int.) 328 ( $\text{M}^+$ , 75), 326 ( $\text{M}^+$ , 75), 296 (13), 266 (17), 247 (12), 182 (23), 180 (23), 113 (100); HRMS ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}^{79}\text{BrO}_4$  ( $\text{M}^+$ ): 326.0154. Found: 326.0159.

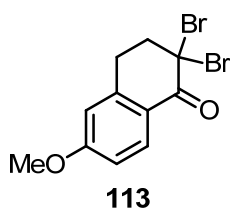
Scheme 13-c

化合物 **112** の合成 <sup>54)</sup> ;



メタノール (2.3 mL) を 10°C に冷却し、臭化水素の酢酸溶液 (30% AcOH 溶液; 3.0 mL, 15.3 mmol) を滴下した。10°C で 5 分間攪拌し、臭素 (0.78 mL, 15.3 mmol) を 5 分間かけて滴下した。10°C で 20 分間攪拌し、*N*-メチルピロリドン (2.96 mL, 30.6 mmol) を 10 分間かけて滴下し、10°C で 1.5 時間攪拌した。析出した結晶にジエチルエーテルを加えて洗浄及び濾過し、化合物 **112** (6.0 g, 89%) をオレンジ色結晶として得た。

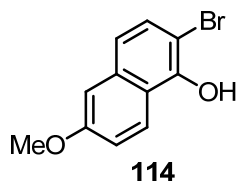
化合物 **113** の合成 <sup>54)</sup> ;



6-メチルテトラロン (**111**) (1.20 g, 6.80 mmol) をアセトニトリル (30 mL) に溶解し、80°C に加温した。化合物 **112** (6.0 g, 13.6 mmol) のアセトニトリル溶液 (40 mL) をゆっくり滴下し、1.5 時間攪拌した後、室温に戻した。反応液を酢酸エチルに注ぎ入れ、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、0.1 M 塩酸水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し

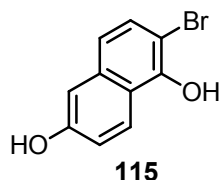
た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 5:1）にて精製し、化合物 **113** (2.0 g, 87%) を得た。

化合物 **114** の合成<sup>54)</sup>；



化合物 **113** (62.0 g, 0.19 mol) をクロロホルム (800 mL) に溶解し、1,4-ジアザビシクロ[2,2,2]オクタン (41.5 g, 0.37 mol) を加えた。室温で 17 時間攪拌した後、反応液を酢酸エチルに注ぎ入れ、0.1 M 塩酸水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し、化合物 **114** (46.0 g, 89%) を得た。

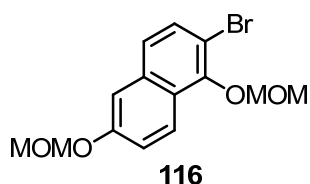
化合物 **115** の合成；



化合物 **114** (1.05 g, 4.15 mmol) を塩化メチレン (7 mL) に溶解し、三臭化ホウ素 (1 M 塩化メチレン溶液, 4.6 mL, 4.6 mmol) を加えた。室温にて 16 時間攪拌した後、反応液をクロロホルムに注ぎ入れ、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル：メタノール = 5:1:0.06）にて精製し、化合物 **115** (0.87 g, 88%) を得た。

化合物 **115**; 88% yield; white powder; m.p. 89°C (decomp.); IR (KBr) 3452, 1624, 1587, 1385, 1171  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.03 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.30 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.03 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 6.99 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 6.98 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (68 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  156.7, 150.4, 136.6, 130.6, 124.8, 121.7, 120.3, 118.6, 109.8, 101.8; MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  (rel. int.) 240 ( $\text{M}^+$ , 21), 238 ( $\text{M}^+$ , 21), 153 (69), 136 (52), 107 (52), 89 (68), 77 (100), 58 (25); HRMS ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{O}_2^{79}\text{Br}$  ( $\text{M}^+$ ): 237.9629. Found: 237.9622.

化合物 **116** の合成；



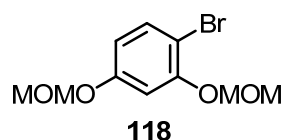
化合物 **115** (0.87 g, 3.64 mmol) を DMF (10 mL) に溶解し、0 °C にて水素化ナトリウム (407.6 mg, 10.19 mmol)、クロロジメチルエーテル (663.0  $\mu\text{L}$ , 8.73 mmol) を加え、室温で 3.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに注ぎ入れ、0.1 M 塩酸水、水 3 回、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 20:1）にて精製し、化合物 **116** (0.96 g, 81%) を透明オイルとして得た。

化合物 **116**; 81% yield; colorless oil; IR (neat) 1624, 1585, 1500, 1363, 1236  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.11 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.53 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.26 (dd,  $J = 8.9$  Hz, 2.4 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.25 (s,

2H), 3.71 (s, 3H), 3.52 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (68 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.4, 150.6, 134.9, 130.4, 125.4, 124.5, 124.0, 119.5, 110.4, 109.8, 100.1, 94.3, 58.2, 56.1; MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  (rel. int.) 328 ( $\text{M}^+$ , 100), 326 ( $\text{M}^+$ , 100), 298 (55), 296 (55); HRMS ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}^{79}\text{BrO}_4$  ( $\text{M}^+$ ): 326.0154. Found: 326.0150, Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}^{81}\text{BrO}_4$  ( $\text{M}^+$ ): 328.0133. Found: 328.0130. *Anal.* Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{BrO}_4$ : C, 51.40; H, 4.62. Found: C, 51.18; H, 4.64.

化合物 **118** の合成<sup>55,56</sup>;

レゾルシノール (2.2 g, 20.0 mmol) を DMF (15 mL) に溶解し、 $0^\circ\text{C}$  に冷却し、*N*-ブロモスクシンイミド (2.36 g, 20.0 mmol) の DMF 溶液 (10 mL) を滴下し、室温で 11 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに注ぎ入れ、水 3 回、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し、粗生成物を (4.19 g) 得た。

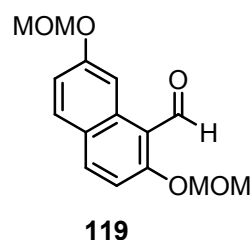


粗生成物 **117** (4.19 g) を DMF (25 mL) に溶解し、 $0^\circ\text{C}$  にて水素化ナトリウム (2.48 g, 62.1 mmol)、クロロジメチルエーテル (4.0 mL, 53.2 mmol) を加え、 $10^\circ\text{C}$  にて 4 時間攪拌した。

反応液を酢酸エチルに注ぎ入れ、0.5 M 塩酸水、水 3 回、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 10:1) にて精製し、化合物 **118** (1.28 g, 24% in 2 steps) を得た。

#### Scheme 14

化合物 **119** の合成;

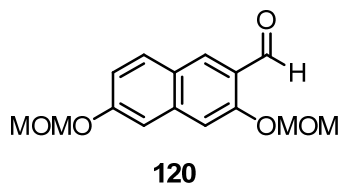


窒素雰囲気下、化合物 **108** (8.48 g, 25.9 mmol) を無水 THF (50 mL) に溶解し、 $-78^\circ\text{C}$  に冷却し *n*-ブチルリチウム (1.6 M *n*-ヘキサン溶液, 17.6 mL, 28.5 mmol) を滴下した。 $-78^\circ\text{C}$  で 1.5 時間攪拌した後、無水 DMF (2.81 mL, 36.3 mmol) を滴下した。さらに 14 時間攪拌した後、反応液を酢酸エチルに注ぎ入れ、0.1 M 塩酸水、水 2 回、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 7:1) にて精製し、**119** (4.59 g, 64%) を黄色固体として得た。

化合物 **119**; 64% yield; yellow powder; m.p.  $52.0\text{--}53.0^\circ\text{C}$ ; IR (KBr) 1666, 1622, 1518, 1238, 1153, 1011, 920  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.91 (s, 1H, Ar-CHO), 8.95 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.95 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.30 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.18 (dd,  $J = 8.9$  Hz, 2.4 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 5.35 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.55 (s, 3H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.54 (s, 3H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (68 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  191.5, 162.3, 158.3,

136.8, 132.7, 129.6, 125.0, 117.3, 116.6, 112.7, 107.6, 94.8, 94.3, 56.6, 56.4; MS (EI<sup>+</sup>) *m/z* (rel. int.) 276 (M<sup>+</sup>, 100), 230 (58), 216 (27), 200 (30), 115 (35), 114 (34), 102 (23), 88 (11), 77 (11); HRMS (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>): 276.0998. Found: 276.1000.

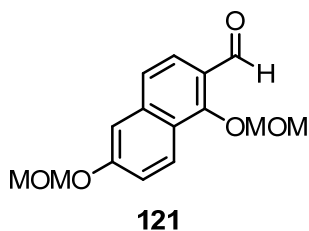
化合物 **120** の合成 ;



窒素雰囲気下、化合物 **110** (270.0 mg, 1.22 mmol) を無水 THF (4.0 mL) に溶解し、-78°C に冷却し *n*-ブチルリチウム (1.6 M *n*-ヘキサン溶液, 0.56 mL, 0.91 mmol) を滴下した。-78°C で 1 時間攪拌した後、無水 DMF (89.5 μL, 1.16 mmol) を滴下した。さらに 1 時間攪拌した後、反応液を酢酸エチルに注ぎ入れ、0.1 M 塩酸水、水 2 回、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 8:1) にて精製し、**120** (212.2 mg, 93%) を白色固体として得た。

化合物 **120**; 93% yield; white powder; m.p. 82.0–83.0°C; IR (KBr) 2960, 2902, 1687, 1622, 1468, 1385, 1140, 999 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.54 (s, 1H, ArCHO), 8.31 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.9 Hz, 2.4 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 5.30 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.56 (s, 3H, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.52 (s, 3H, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (68 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 189.6, 157.6, 155.6, 138.9, 131.4, 130.3, 124.1, 124.0, 118.2, 109.2, 108.6, 94.7, 94.2, 56.4, 56.2; MS (EI<sup>+</sup>) *m/z* (rel. int.) 276 (M<sup>+</sup>, 100), 247 (38), 230 (90), 216 (21), 201 (21), 114 (26), 113 (23), 102 (18), 58 (11); HRMS (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>): 276.0998. Found: 276.0995.

化合物 **121** の合成 ;

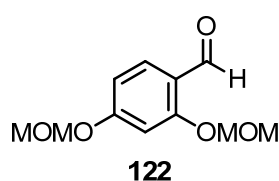


窒素雰囲気下、化合物 **116** (330.0 mg, 1.01 mmol) を無水 THF (5.0 mL) に溶解し、-78°C に冷却し *n*-ブチルリチウム (1.6 M *n*-ヘキサン溶液, 0.68 mL, 1.11 mmol) を滴下した。-78°C で 1 時間攪拌した後、無水 DMF (109.0 μL, 1.41 mmol) を滴下した。さらに 1 時間攪拌した後、反応液を酢酸エチルに注ぎ入れ、0.1 M 塩酸水、水 2 回、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 8:1) にて精製し、**121** (225.3 mg, 81%) を淡黄色固体として得た。

化合物 **121**; 81% yield; pale yellow powder; m.p. 53.5–54.0°C; IR (KBr) 2881, 1676, 1626, 1471, 1240, 1157, 1009, 904 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.46 (s, 1H, Ar-CHO),

8.16 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.84 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.41 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.30 (dd,  $J = 8.9$  Hz, 2.4 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 5.27 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.66 (s, 3H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.53 (s, 3H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (68 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  189.7, 159.4, 157.7, 139.6, 125.3, 124.1, 123.9, 123.4, 123.4, 119.5, 110.2, 101.9, 94.2, 58.2, 56.3; MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  (rel. int.) 276 ( $\text{M}^+$ , 63), 230 (100), 201 (21), 115 (27), 102 (18), 75 (8); HRMS ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_5$  ( $\text{M}^+$ ): 276.0998. Found: 276.0997. Anal. Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_5$ : C, 65.21; H, 5.84. Found: C, 65.22; H, 5.87.

化合物 **122**<sup>57)</sup> の合成 ;

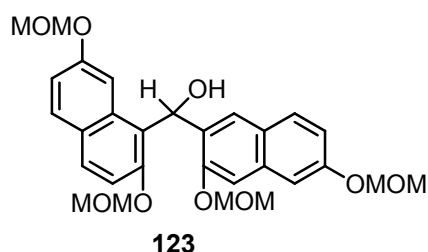


窒素雰囲気下、化合物 **118** (19.0 g, 68.6 mmol) を無水 THF (600 mL) に溶解し、 $-78^\circ\text{C}$  に冷却し  $n$ -ブチルリチウム (1.6 M  $n$ -ヘキサン溶液, 50.8 mL, 82.3 mmol) を滴下した。 $-78^\circ\text{C}$  で 2 時間攪拌した後、無水 DMF (7.96 mL, 102.8 mmol) を滴下した。

さらに 18 時間攪拌した後、反応液を酢酸エチルに注ぎ入れ、0.1 M 塩酸水、水 2 回、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 8:1) にて精製し、**122** (12.5 g, 81%) を得た。

#### Scheme 15

化合物 **123** の合成 ;



窒素雰囲気下、**108** (781.6 mg, 2.39 mmol) を無水 THF (15 mL) に溶解し、 $-78^\circ\text{C}$  に冷却し  $n$ -ブチルリチウム (1.6 M  $n$ -ヘキサン溶液, 1.61 mL, 2.61 mmol) を滴下した。 $-78^\circ\text{C}$  で 1 時間攪拌した後、化合物 **119** (600.0 mg, 2.17 mmol) の THF 溶液 (8 mL) を滴下した。14 時間攪拌を続け自然に昇温させ、室温

に戻した。反応液を酢酸エチルに注ぎ入れ、0.1 M 塩酸水、水 2 回、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4:1) にて精製し、**123** (1.08 g, 95%) を淡黄色オイルとして得た。

化合物 **123**; 95% yield; yellow oil; IR (film) 3496, 1626, 1514, 1151, 1076, 1001  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.84 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.73 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.70 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.30 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.26 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.10 (dd,  $J = 8.9$  Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.03 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H,  $\text{Ar}_2\text{CHOH}$ ), 7.02 (dd,  $J = 8.9$  Hz, 2.4 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 5.18 (ABq,  $\Delta\nu = 25.9$  Hz,  $J_{\text{AB}} = 6.8$

Hz, 2H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 5.18 (ABq,  $\Delta\nu = 51.7$  Hz,  $J_{\text{AB}} = 6.8$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 5.12 (ABq,  $\Delta\nu = 9.0$  Hz,  $J_{\text{AB}} = 6.5$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 4.03 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H,  $\text{Ar}_2\text{CHOH}$ ), 3.50 (s, 3H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.38 (s, 3H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.34 (s, 3H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.11 (s, 3H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (68 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.1, 155.1, 153.3, 153.2, 134.5, 133.4, 130.9, 129.6, 129.3, 129.1, 126.6, 126.1, 124.6, 123.1, 116.7, 116.5, 114.1, 108.8, 108.1, 107.9, 95.2, 94.4, 94.3, 93.6, 66.6, 56.3, 56.0, 55.9, 55.6; MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  (rel. int.) 524 ( $\text{M}^+$ , 1), 508 (4), 430 (4), 401 (37), 357 (27), 216 (36), 149 (58), 83 (95), 58 (100); HRMS ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}_9$  ( $\text{M}^+$ ): 524.2046. Found: 524.2044.

Table 5

化合物 **124** の合成 (Entry 1) ;

化合物 **123** (110.0 mg, 0.21 mmol) をクロロホルム (3 mL) に溶解し、二酸化マンガン (1.1 g) を添加し 30°C で 15 時間、還流条件で 6.5 時間、40°C で 3 日間攪拌した。反応液をセライト濾過し、二酸化マンガンを除去した。濾液の溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 6:1) にて精製し、**124** (17.0 mg, 16%) を黄色オイルとして得た。また、原料 **123** (55.0 mg, 50%) も回収した。

化合物 **124** の合成 (Entry 2) ;

二酸化マンガンは減圧下適宜加熱し、1 日間乾燥させ活性化したものを使用した。化合物 **123** (55.0 mg, 0.10 mmol) を塩化メチレン (3 mL) に溶解し、活性二酸化マンガン (550 mg) を添加し還流条件で 12 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、二酸化マンガンを除去し、濾液の溶媒を減圧留去することで **124** (48.5 mg, 89%) を黄色オイルとして得た。

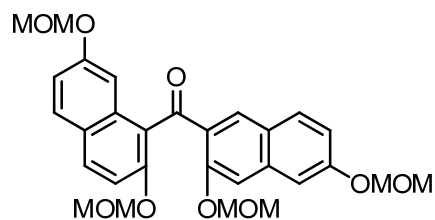
化合物 **124** の合成 (Entry 3) ;

化合物 **123** (160.0 mg, 0.10 mmol) を塩化メチレン (3 mL) に溶解し、活性二酸化マンガン (800 mg) を添加し還流条件で 8.5 時間攪拌した。更に、活性二酸化マンガン (800 mg) を添加した。反応液をセライト濾過することで二酸化マンガンを除去し、濾液の溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 6:1) にて精製し、**124** (96.0 mg, 60%) を黄色オイルとして得た。

化合物 **124** の合成 (Entry 4) ;

化合物 **123** (940.0 mg, 1.79 mmol) を塩化メチレン (50 mL) に溶解し、活性二酸化マンガン (9.4 g) を添加し室温で 12 時間攪拌した。反応液をセライト濾過することで二酸化マンガンを除去し、濾液の溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー

ー (ヘキサン：酢酸エチル = 6:1) にて精製し、**124** (903.1 mg, 96%) を黄色オイルとして得た。



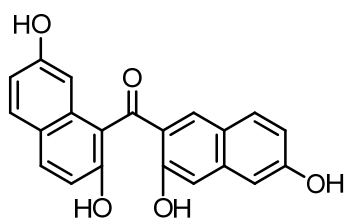
**124**

化合物 **124**; 96% yield; yellow oil; IR (film) 2956, 1662, 1626, 1512, 1466, 1149, 995  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.14 (s, 1H), 7.81 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.75 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.31–7.26 (m, 4H), 7.13 (dd,  $J = 8.9$  Hz,

2.4 Hz, 1H), 7.07 (dd,  $J = 8.9$  Hz, 2.4 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 5.12 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 5.04 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 5.01 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.51 (s, 3H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.37 (s, 3H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.22 (s, 3H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.18 (s, 3H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (68 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  195.7, 157.1, 156.0, 153.8, 152.3, 137.7, 132.7, 132.5, 130.7, 130.5, 129.5, 129.3, 126.2, 125.4, 124.2, 117.7, 117.1, 113.8, 109.9, 108.6, 107.2, 94.8, 94.5, 94.4, 94.2, 56.2, 56.1, 56.1, 55.9; MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  (rel. int.) 522 ( $\text{M}^+$ , 20), 445 (45), 429 (100), 401 (34), 261 (37), 230 (48), 216 (45); HRMS ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{O}_9$  ( $\text{M}^+$ ): 522.1890. Found: 522.1887.

#### Scheme 16

化合物 **125** の合成 ;



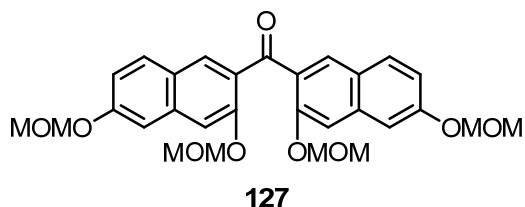
**125**

化合物 **124** (18.5 mg, 0.035 mmol) を 1,4-ジオキサソ (1.0 mL) に溶解し、4 M HCl/ 1,4-ジオキサソ (0.27 mL, 1.06 mmol) を加え、9 時間攪拌した。反応液中の溶媒を減圧留去し、化合物 **125** (12.0 mg, 98%) をオレンジ色泡状物質として得た。

化合物 **125**; 98% yield; orange foam; IR (KBr) 3319, 1637, 1587, 1514, 1315, 1188, 1146  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.80 (s, 1H), 7.78 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.42 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.99 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.92 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.88 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.80 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.73 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  205.8, 160.6, 159.0, 157.8, 153.8, 142.2, 138.1, 135.0, 132.9, 132.4, 131.0, 124.4, 123.7, 121.3, 118.7, 118.1, 116.7, 115.6, 110.5, 107.9, 106.2; MS ( $\text{FAB}^+$ )  $m/z$  (rel. int.) 347 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 7), 241 (19), 185 (61), 149 (58), 117 (29), 93 (100), 75 (82), 57 (43), 45 (23); HRMS ( $\text{FAB}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{O}_5$  ( $\text{M}^+$ ): 346.0841. Found: 346.0842.

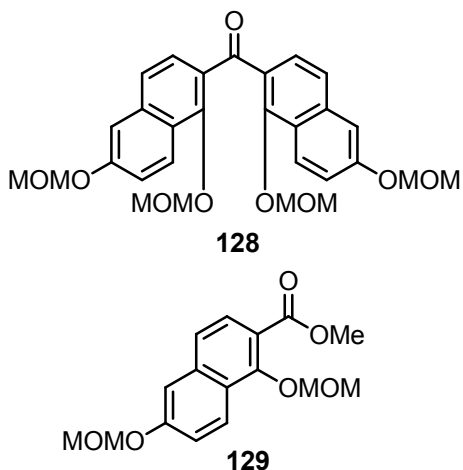


## Scheme 18

化合物 **127** の合成 ;

(**126**) (481.8 mg, 5.35 mmol) の THF 溶液 (40 mL) に滴下した。6 時間攪拌を続け自然に昇温させ、室温に戻した。反応液を酢酸エチルに注ぎ入れ、0.1 M 塩酸水、水 2 回、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4:1) にて精製し、**127** (1.84 g, 66%) を白色固体として得た。

化合物 **127**; 66% yield; white powder; m.p. 87.0–89.0°C; IR (KBr) 2956, 1666, 1624, 1502, 1146, 1078, 991  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.01 (s, 2H), 7.73 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.33 (s, 2H), 7.31 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H), 7.11 (dd,  $J = 8.9$  Hz, 2.4 Hz, 2H), 5.30 (s, 4H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 5.05 (s, 4H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.53 (s, 6H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.24 (s, 6H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (68 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  194.5, 156.7, 153.5, 137.1, 130.7, 130.4, 130.3, 124.3, 117.6, 109.2, 108.7, 94.7, 94.3, 56.2, 56.1; MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  (rel. int.) 522 ( $\text{M}^+$ , 38), 445 (100), 230 (48); HRMS ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{O}_9$  ( $\text{M}^+$ ): 522.1890. Found: 522.1889.

化合物 **128** の合成 ;

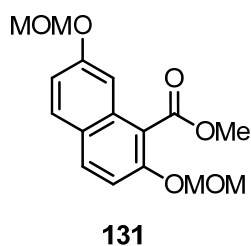
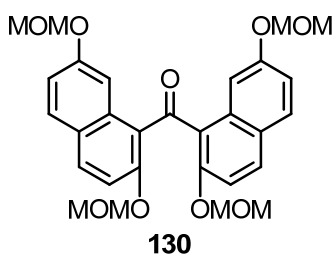
室素雰囲気下、**116** (165.0 mg, 0.50 mmol) を無水 THF (1.0 mL) に溶解し、 $-78^\circ\text{C}$  に冷却し *n*-ブチルリチウム (1.6 M *n*-ヘキサン溶液, 0.33 mL, 0.53 mmol) を滴下した。 $-78^\circ\text{C}$  で 1 時間攪拌した後、リチオ化した溶液をシリンジに取り、炭酸ジメチル (**126**) (19.8 mg, 0.22 mmol) の THF 溶液 (2 mL) に滴下した。4 時間攪拌を続け自然に昇温させ、室温に戻した。反応液を酢酸エチルに注ぎ入れ、0.1 M 塩酸水、水 2 回、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4:1) にて精製し、**128** (23.2 mg, 20%) 及び **129** (8.6 mg, 13%) を得た。

化合物 **128**; 20% yield; orange powder; m.p. 105.5–106.0°C; IR (KBr) 1643, 1624,

1477, 1354, 1236, 1151, 1001, 835  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.26 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.55 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.51 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.40 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H), 7.28 (dd,  $J = 8.9$  Hz, 2.4 Hz, 2H), 5.33 (s, 4H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 5.03 (s, 4H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.54 (s, 6H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.37 (s, 6H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (68 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  195.0, 156.8, 154.2, 137.8, 127.5, 126.7, 125.9, 124.1, 122.7, 119.4, 109.6, 101.7, 94.3, 57.7, 56.2; MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  (rel. int.) 522 ( $\text{M}^+$ , 2), 461 (100), 416 (77), 275 (16), 216 (43); HRMS ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{O}_9$  ( $\text{M}^+$ ): 522.1890. Found: 522.1887.

化合物 **129**; 13% yield; pale pink powder; m.p. 54.5–55.0°C; IR (KBr) 2945, 1716, 1626, 1466, 1439, 1269, 1151, 993  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.30 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1H), 7.85 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1H), 7.50 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 7.27 (dd,  $J = 13.4$  Hz, 3.7 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.52 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.6, 157.2, 156.1, 138.2, 127.3, 126.1, 124.7, 112.9, 119.4, 117.2, 109.5, 102.0, 94.3, 57.9, 56.2, 52.1; HRMS ( $\text{ESI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{Na}^+$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 329.0996. Found: 329.0994.

化合物 **130** の合成検討 ;



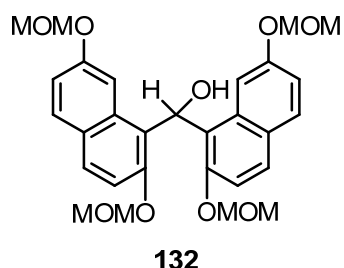
窒素雰囲気下、**108** (176.0 mg, 0.54 mmol) を無水 THF (1.0 mL) に溶解し、 $-78^\circ\text{C}$  に冷却し  $n$ -ブチルリチウム (1.6 M  $n$ -ヘキサン溶液, 0.35 mL, 0.56 mmol) を滴下した。 $-78^\circ\text{C}$  で 1 時間攪拌した後、リチオ化した溶液をシリンジに取り、炭酸ジメチル (**126**) (21.1 mg, 0.23 mmol) の THF 溶液 (2 mL) に滴下した。20 時間攪拌を続け自然に昇温させ、室温に戻した。反応液を酢酸エチルに注ぎ入れ、0.1 M 塩酸水、水 2 回、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) にて精製し、**131** (33.4 mg, 47%) を得た。

化合物 **131**; 47% yield; brown powder; m.p. 36.0–37.0°C; IR (KBr) 2952, 1728, 1627, 1512, 1242, 1149, 997  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.79 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 7.72 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 7.29 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 7.28 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 7.15 (dd,  $J = 13.2$  Hz, 3.4 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.50 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.1, 156.3, 152.6, 132.1, 131.1, 129.6, 125.1, 118.1, 117.2, 113.9, 106.8, 95.0, 94.5, 56.3, 56.1, 52.3; HRMS ( $\text{ESI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{Na}^+$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 329.0996. Found: 329.0995.

## Scheme 19

化合物 **132** の合成 ;

窒素雰囲気下、**108** (284.2 mg, 0.87 mmol) を無水 THF (4.0 mL) に溶解し、 $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却し *n*-ブチルリチウム (1.6 M *n*-ヘキサン溶液, 0.58 mL, 0.94 mmol) を滴下した。

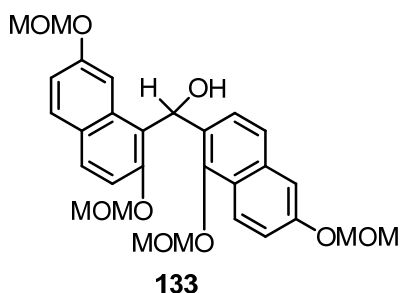


$-78^{\circ}\text{C}$  で 1 時間攪拌した後、化合物 **119** (200.0 mg, 0.72 mmol) の THF 溶液 (2 mL) を滴下した。4 時間攪拌を続け自然に昇温させ、室温に戻した。反応液を酢酸エチルに注ぎ入れ、0.1 M 塩酸水、水 2 回、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4:1) にて精製し、**132**

(318.7 mg, 84%) を淡黄色オイルとして得た。

化合物 **132**; 84% yield; yellow oil; IR (film) 3500, 2956, 1626, 1516, 1153, 833  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.67 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H), 7.66 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.66 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.34 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H,  $\text{Ar}_2\text{CHOH}$ ), 7.27 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.05 (dd,  $J = 8.9$  Hz, 2.4 Hz, 2H), 5.71 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H,  $\text{Ar}_2\text{CHOH}$ ), 5.12 (ABq,  $\Delta\nu = 7.4$  Hz,  $J_{\text{AB}} = 6.8$  Hz, 4H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 5.01 (ABq,  $\Delta\nu = 6.5$  Hz,  $J_{\text{AB}} = 6.5$  Hz, 4H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.36 (s, 6H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.31 (s, 6H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (68 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.4, 153.3, 133.2, 129.9, 129.0, 125.9, 124.3, 116.6, 114.5, 106.5, 95.2, 94.2, 68.9, 56.2, 56.1; MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  (rel. int.) 524 ( $\text{M}^+$ , 4), 508 (8), 411 (19), 401 (100), 357 (90), 313 (43), 230 (29), 216 (82), 116 (88), 71 (26); HRMS ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}_9$  ( $\text{M}^+$ ): 524.2046. Found: 524.2054.

化合物 **133** の合成 ;



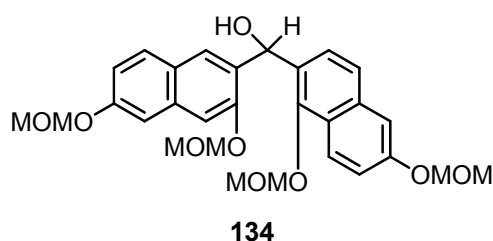
窒素雰囲気下、**108** (677.4 mg, 2.07 mmol) を無水 THF (15.0 mL) に溶解し、 $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却し *n*-ブチルリチウム (1.6 M *n*-ヘキサン溶液, 1.42 mL, 2.26 mmol) を滴下した。 $-78^{\circ}\text{C}$  で 1 時間攪拌した後、化合物 **108** (520.0 mg, 1.88 mmol) の THF 溶液 (5 mL) を滴下した。5 時間攪拌を続け自然に昇温させ、室温に戻した。反応液を酢酸エチルに注ぎ入れ、0.1 M 塩酸水、水 2

回、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4:1) にて精製し、**133** (915.3 mg, 93%) を淡黄色オイルとして得た。

化合物 **133**; 93% yield; pale yellow oil; IR (film) 3500, 1626, 1514, 1236, 1151, 999, 831  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.09 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.86 (d,  $J = 2.4$  Hz,

1H), 7.73 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.36–7.30 (m, 4H), 7.23 (dd,  $J = 8.9$  Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.15 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H,  $\text{Ar}_2\text{CHOH}$ ), 7.10 (dd,  $J = 8.9$  Hz, 2.4 Hz, 1H), 5.32–5.24 (m, 6H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 5.19 (ABq,  $\Delta\nu = 25.7$  Hz,  $J_{\text{AB}} = 6.5$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 4.82 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H,  $\text{Ar}_2\text{CHOH}$ ), 3.74 (s, 3H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.50 (s, 3H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.46 (s, 3H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.40 (s, 3H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (68 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.2, 155.1, 152.9, 151.3, 135.6, 133.4, 130.7, 129.7, 129.3, 126.4, 126.0, 124.3, 124.0, 123.4, 122.8, 118.8, 116.8, 113.9, 109.8, 107.6, 100.8, 95.1, 94.3, 94.3, 67.3, 57.8, 56.5, 56.1, 56.0; MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  (rel. int.) 524 ( $\text{M}^+$ , 5), 476 (5), 401 (100), 357 (40), 313 (19), 216 (42), 169 (15), 115 (29), 69 (25); HRMS ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}_9$  ( $\text{M}^+$ ): 524.2046. Found: 524.2048. Anal. Calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}_9$ : C, 66.40; H, 6.15. Found: C, 66.56; H, 6.01.

化合物 **134** の合成 ;



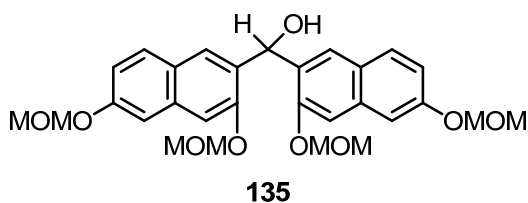
窒素雰囲気下、**116** (1.04 g, 3.12 mmol) を無水 THF (15.0 mL) に溶解し、 $-78^\circ\text{C}$  に冷却し *n*-ブチルリチウム (1.6 M *n*-ヘキサン溶液, 2.14 mL, 3.47 mmol) を滴下した。 $-78^\circ\text{C}$  で 1 時間攪拌した後、化合物 **120** (800.0 mg, 2.90 mmol) の THF 溶液 (5 mL) を滴下した。13

時間攪拌を続け自然に昇温させ、室温に戻した。反応液を酢酸エチルに注ぎ入れ、0.1 M 塩酸水、水 2 回、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4:1) にて精製し、**134** (1.46 g, 96%) を淡黄色オイルとして得た。

化合物 **134**; 96% yield; pale yellow oil; IR (film) 3458, 1631, 1506, 1151, 1003, 868  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.10 (s, 1H), 8.00 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.77 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.25 (dd,  $J = 8.9$  Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.11 (dd,  $J = 8.9$  Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.11 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 6.69 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H,  $\text{Ar}_2\text{CHOH}$ ), 5.28 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 5.28 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 5.17 (ABq,  $\Delta\nu = 92.7$  Hz,  $J_{\text{AB}} = 6.2$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 5.12–5.09 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.78 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H,  $\text{Ar}_2\text{CHOH}$ ), 3.74 (s, 3H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.52 (s, 3H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.52 (s, 3H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.02 (s, 3H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (68 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.3, 155.2, 152.5, 151.3, 135.7, 134.7, 131.0, 130.5, 129.4, 126.1, 125.9, 124.9, 123.9, 123.8, 123.5, 119.0, 116.9, 110.1, 109.0, 108.1, 100.2, 94.4, 94.4, 93.8, 65.4, 57.7, 56.2, 56.1, 55.7; MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  (rel. int.) 524 ( $\text{M}^+$ , 1), 508 (2), 462 (20), 429 (16), 401 (100), 357 (33), 313 (16), 216 (28), 115 (5); HRMS ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}_9$  ( $\text{M}^+$ ): 524.2046. Found: 524.2043.

化合物 **135** の合成 ;

窒素雰囲気下、**110** (2.70 g, 8.25 mmol) を無水 THF (100 mL) に溶解し、 $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却し *n*-ブチルリチウム (1.6 M *n*-ヘキサン溶液, 5.66 mL, 9.00 mmol) を滴下した。 $-78^{\circ}\text{C}$  で 1 時間攪拌した後、化合物 **120** (2.07 g, 7.50 mmol) の THF 溶液 (20 mL)

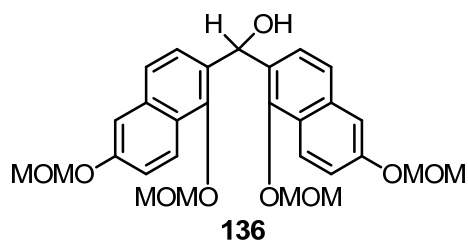


を滴下した。11 時間攪拌を続け自然に昇温させ、室温に戻した。反応液を酢酸エチルに注ぎ入れ、0.1 M 塩酸水、水 2 回、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧

留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4:1) にて精製し、**135** (3.46 g, 80%) を黄色オイルとして得た。

化合物 **135**; 80% yield; yellow oil; IR (film) 3465, 2952, 1635, 1506, 1381, 1151, 1003  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.69 (s, 2H), 7.64 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.36 (s, 2H), 7.34 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H), 7.08 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 2.4 Hz, 2H), 6.62 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H,  $\text{Ar}_2\text{CHOH}$ ), 5.53–5.26 (m, 8H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.54 (s, 6H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.35 (s, 6H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.30 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H,  $\text{Ar}_2\text{CHOH}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.5, 153.3, 134.9, 130.8, 129.4, 126.8, 125.0, 117.0, 109.0, 108.4, 94.4, 94.3, 67.0, 56.0 (one peak overlapped); MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  (rel. int.) 524 ( $\text{M}^+$ , 26), 462 (27), 417 (52), 401 (100), 231 (20); HRMS ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}_9$  ( $\text{M}^+$ ): 524.2046. Found: 524.2047.

化合物 **136** の合成 ;



窒素雰囲気下、**116** (824.2 mg, 2.52 mmol) を無水 THF (15 mL) に溶解し、 $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却し *n*-ブチルリチウム (1.6 M *n*-ヘキサン溶液, 1.68 mL, 2.73 mmol) を滴下した。 $-78^{\circ}\text{C}$  で 1 時間攪拌した後、化合物 **121** (580.0 mg, 2.10 mmol) の THF 溶液 (8 mL) を滴下した。8 時間攪拌

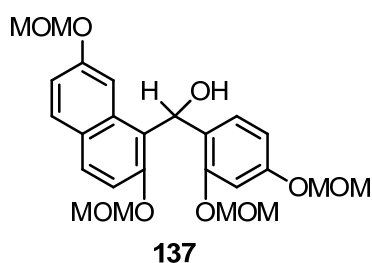
を続け自然に昇温させ、室温に戻した。反応液を酢酸エチルに注ぎ入れ、0.1 M 塩酸水、水 2 回、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4:1) にて精製し、**136** (949.1 mg, 86%) を黄色オイルとして得た。

化合物 **136**; 86% yield; yellow oil; IR (film) 3458, 2952, 1630, 1363, 1151, 1003, 924  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.98 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.55 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.53 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.39 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H), 7.23 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 2.4 Hz, 2H), 6.89 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H,  $\text{Ar}_2\text{CHOH}$ ), 5.29 (ABq,  $\Delta\nu = 4.9$  Hz,  $J_{\text{AB}} = 6.8$  Hz, 4H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 5.01 (ABq,  $\Delta\nu =$

59.3 Hz,  $J_{AB} = 6.0$  Hz, 4H,  $-\underline{\text{CH}}_2\text{OCH}_3$ ), 4.02 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H,  $\text{Ar}_2\text{C}\underline{\text{H}}\text{OH}$ ), 3.65 (s, 6H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.52 (s, 6H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.4, 151.0, 135.8, 130.7, 126.1, 124.2, 123.9, 119.1, 110.2, 100.2, 94.5, 64.6, 57.7, 56.1 (one peak overlapped); MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  (rel. int.) 524 ( $\text{M}^+$ , 1), 462 (3), 430 (4), 416 (6), 401 (100), 357 (40), 313 (22), 284 (18), 216 (17), 115 (6); HRMS ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}_9$  ( $\text{M}^+$ ): 524.2046. Found: 524.2043.

化合物 **137** の合成 ;

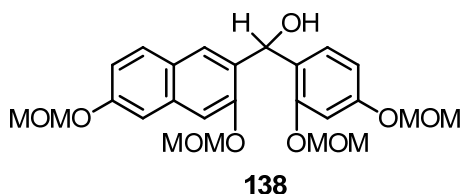
窒素雰囲気下、**108** (1.85 g, 5.65 mmol) を無水 THF (50 mL) に溶解し、 $-78^\circ\text{C}$  に冷却し  $n$ -ブチルリチウム (1.6 M  $n$ -ヘキサン溶液, 3.88 mL, 6.17 mmol) を滴下した。 $-78^\circ\text{C}$  で 1 時間攪拌した後、化合物 **122** (1.16 g, 5.14 mmol) の THF 溶液 (8 mL) を



滴下した。5 時間攪拌を続け自然に昇温させ、室温に戻した。反応液を酢酸エチルに注ぎ入れ、0.1 M 塩酸水、水 2 回、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー ( $n$ -ヘキサン : 酢酸エチル = 5:1) にて精製し、**137** (2.30 g, 97%) を黄色オイルとして得た。

化合物 **137**; 97% yield; yellow oil; IR (film) 3508, 2952, 1626, 1514, 1151, 999, 833  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.77 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.30 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.16 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.11 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H,  $\text{Ar}_2\text{C}\underline{\text{H}}\text{OH}$ ), 6.78 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.58 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 2.4 Hz, 1H), 5.23 (ABq,  $\Delta\nu = 26.3$  Hz,  $J_{AB} = 6.8$  Hz, 2H,  $-\underline{\text{CH}}_2\text{OCH}_3$ ), 5.18 (ABq,  $\Delta\nu = 9.9$  Hz,  $J_{AB} = 6.8$  Hz, 2H,  $-\underline{\text{CH}}_2\text{OCH}_3$ ), 5.12 (ABq,  $\Delta\nu = 49.9$  Hz,  $J_{AB} = 6.8$  Hz, 2H,  $-\underline{\text{CH}}_2\text{OCH}_3$ ), 5.11 (ABq,  $\Delta\nu = 3.4$  Hz,  $J_{AB} = 6.8$  Hz, 2H,  $-\underline{\text{CH}}_2\text{OCH}_3$ ), 4.09 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H,  $\text{Ar}_2\text{C}\underline{\text{H}}\text{OH}$ ), 3.44 (s, 3H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.44 (s, 3H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.43 (s, 3H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.24 (s, 3H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.4, 155.4, 155.3, 153.3, 133.5, 129.8, 129.3, 128.5, 126.2, 125.9, 123.3, 116.6, 114.2, 108.4, 108.2, 103.2, 95.2, 94.6, 94.5, 94.2, 66.4, 56.4, 56.0, 56.0, 55.9; MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  (rel. int.) 474 ( $\text{M}^+$ , 6), 457 (12), 351 (100), 307 (21), 277 (16), 217 (8), 167 (25), 149 (85), 85 (42); HRMS ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_9$  ( $\text{M}^+$ ): 474.1890. Found: 474.1898.

化合物 **138** の合成 ;



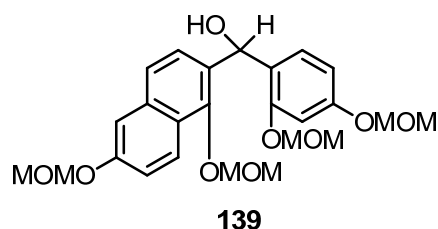
窒素雰囲気下、**110** (5.73 g, 17.5 mmol) を無水 THF (100 mL) に溶解し、 $-78^\circ\text{C}$  に冷却し  $n$ -ブチルリチウム (1.6 M  $n$ -ヘキサン溶液, 12.0 mL, 19.1 mmol) を滴下した。 $-78^\circ\text{C}$  で 1 時間攪拌した後、

化合物 **122** (3.60 g, 15.9 mmol) の THF 溶液 (20 mL) を滴下した。9 時間攪拌を続け自然に昇温させ、室温に戻した。反応液を酢酸エチルに注ぎ入れ、0.1 M 塩酸水、水 2 回、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5:1) にて精製し、**138** (7.44 g, 99%) を黄色オイルとして得た。

化合物 **138**; 99% yield; yellow oil; IR (film) 3479, 2956, 2902, 1635, 1610, 1506, 1151, 1007  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.75 (s, 1H), 7.66 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.29 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.10 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.07 (dd,  $J = 8.9$  Hz, 2.2 Hz, 1H), 6.81 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.63 (dd,  $J = 8.9$  Hz, 2.2 Hz, 1H), 6.43 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H,  $\text{Ar}_2\text{CHOH}$ ), 5.27–5.14 (m, 8H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.51 (s, 3H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.46 (s, 3H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.38 (s, 3H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.32 (s, 3H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.17 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H,  $\text{Ar}_2\text{CHOH}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (68 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.5, 155.3, 155.2, 153.0, 134.7, 130.8, 129.2, 128.5, 126.4, 125.7, 124.9, 116.9, 109.0, 108.7, 108.2, 103.4, 94.6, 94.5, 94.4, 94.1, 66.7, 56.2, 56.0, 56.0 (one peak overlapped); MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  (rel. int.) 474 ( $\text{M}^+$ , 5), 458 (11), 413 (10), 382 (9), 367 (9), 351 (100), 307 (18), 247 (27), 216 (33); HRMS ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_9$  ( $\text{M}^+$ ): 474.1890. Found: 474.1889.

化合物 **139** の合成 ;

窒素雰囲気下、**116** (1.00 g, 3.06 mmol) を無水 THF (30 mL) に溶解し、 $-78^\circ\text{C}$  に冷却し  $n$ -ブチルリチウム (1.6 M  $n$ -ヘキサン溶液, 2.1 mL, 3.33 mmol) を滴下した。 $-78^\circ\text{C}$



で 1 時間攪拌した後、化合物 **122** (628.6 mg, 2.78 mmol) の THF 溶液 (5 mL) を滴下した。11 時間攪拌を続け自然に昇温させ、室温に戻した。反応液を酢酸エチルに注ぎ入れ、0.1 M 塩酸水、水 2 回、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去

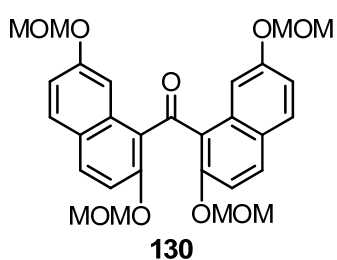
した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5:1) にて精製し、**139** (1.25 g, 86%) を黄色オイルとして得た。

化合物 **139**; 86% yield; yellow oil; IR (film) 3465, 2960, 1606, 1504, 1153, 1005, 922  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.99 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.51 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.24 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.23 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.77 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.75 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.56 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H,  $\text{Ar}_2\text{CHOH}$ ), 5.29 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 5.17 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 5.17 (ABq,  $\Delta\nu = 82.6$  Hz,  $J_{\text{AB}} = 6.0$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 4.99 (ABq,  $\Delta\nu = 26.9$  Hz,  $J_{\text{AB}} = 6.4$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.71 (s, 3H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.58 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H,  $\text{Ar}_2\text{CHOH}$ ), 3.52 (s, 3H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.49 (s, 3H,

-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.13 (s, 3H, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.6, 155.4, 154.6, 151.3, 135.8, 131.1, 128.0, 126.2, 125.5, 124.1, 123.8, 123.7, 119.0, 110.2, 108.5, 103.2, 100.3, 94.6, 94.5, 94.1, 65.1, 57.7, 56.1, 56.1, 55.8; MS (EI<sup>+</sup>) *m/z* (rel. int.) 474 (M<sup>+</sup>, 2), 412 (3), 382 (2), 351 (100), 307 (17), 277 (11), 166 (10), 115 (3); HRMS (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>O<sub>9</sub> (M<sup>+</sup>): 474.1890. Found: 474.1884.

Table 6-a

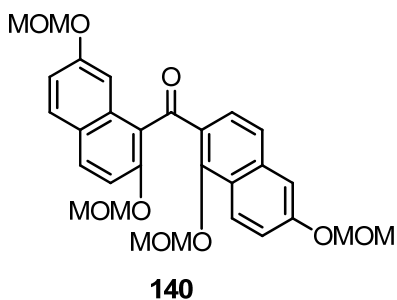
化合物 **130** の合成 ;



化合物 **132** (1.00 g, 3.06 mmol) を塩化メチレン (50 mL) に溶解し、二酸化マンガン (6.7 g) を添加し室温にて 9 時間攪拌した。反応液をセライト濾過することで二酸化マンガンを除去した。濾液の溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 5:1) にて精製し、**130** (522.1 mg, 78%) を白色固体として得た。

化合物 **130**; 78% yield; white powder; m.p. 86.0–86.5°C; IR (KBr) 1664, 1626, 1514, 1151, 1001, 829 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.75 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 7.15 (dd, *J* = 8.9 Hz, 2.4 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.20 (s, 4H, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 4.70 (s, 4H, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.46 (s, 6H, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 2.85 (s, 6H, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (68 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 199.8, 156.3, 153.6, 133.0, 131.4, 129.5, 126.6, 125.6, 117.3, 113.1, 107.8, 94.4, 94.0, 56.2, 55.6; MS (EI<sup>+</sup>) *m/z* (rel. int.) 522 (M<sup>+</sup>, 21), 445 (92), 429 (94), 385 (27), 341 (24), 292 (19), 216 (100), 186 (14); HRMS (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>O<sub>9</sub> (M<sup>+</sup>): 522.1890. Found: 522.1891.

化合物 **140** の合成 ;



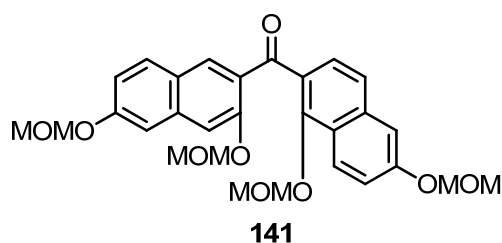
化合物 **133** (890.0 mg, 1.70 mmol) を塩化メチレン (50 mL) に溶解し、二酸化マンガン (8.9 g) を添加し室温にて 12 時間攪拌した。反応液をセライト濾過することで二酸化マンガンを除去した。濾液の溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 5:1) にて精製し、**140** (636.3 mg, 72%) を黄色オイルとして得た。

化合物 **140**; 72% yield; yellow oil; IR (film) 2956, 1664, 1622, 1512, 1240, 1151, 995, 829 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.37 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 8.8 Hz, 2.4 Hz,



1H), 7.15 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 2.4 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 5.14 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 5.12 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 5.04 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.52 (s, 3H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.46 (s, 3H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.37 (s, 3H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.22 (s, 3H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (68 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  196.2, 157.2, 156.2, 155.5, 152.7, 138.3, 132.8, 131.0, 129.6, 127.9, 126.5, 125.7, 125.4, 124.7, 124.5, 122.5, 119.3, 117.3, 113.4, 109.3, 106.9, 102.0, 94.6, 94.4, 94.2, 57.7, 56.3, 56.2, 56.1; MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  (rel. int.) 522 ( $\text{M}^+$ , 6), 461 (9), 445 (26), 429 (97), 385 (43), 341 (26), 292 (26), 216 (100), 186 (21), 71 (7); HRMS ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{O}_9$  ( $\text{M}^+$ ): 522.1890. Found: 522.1887. Anal. Calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{O}_9$ : C, 66.66; H, 5.79. Found: C, 66.54; H, 5.70.

化合物 **141** の合成 ;

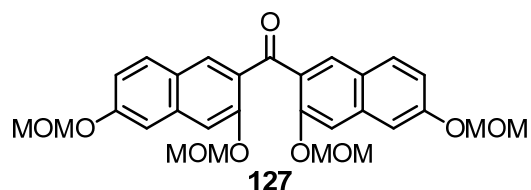


化合物 **134** (2.60 g, 4.96 mmol) を塩化メチレン (60 mL) に溶解し、二酸化マンガン (20.8 g) を添加し室温にて 10 時間攪拌した。反応液をセライト濾過することで二酸化マンガンを除去した。濾液の溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル =

5:1) にて精製し、**141** (2.28 g, 88%) を黄色オイルとして得た。

化合物 **141**; 88% yield; yellow oil; IR (film) 1652, 1624, 1504, 1471, 1151, 999, 922  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.26 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.74 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.49 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.38 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.33 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.27 (dd,  $J = 8.9$  Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.11 (dd,  $J = 8.9$  Hz, 2.4 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 5.30 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 5.04 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 4.98 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.54 (s, 3H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.54 (s, 3H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.35 (s, 3H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.24 (s, 3H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (68 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  194.8, 156.8, 154.3, 153.6, 137.8, 137.3, 131.1, 130.3, 129.6, 127.4, 126.8, 125.8, 124.2, 124.1, 122.5, 119.3, 117.7, 109.5, 109.2, 108.8, 101.8, 94.7, 94.3, 57.7, 56.3, 56.2, 56.1 (two peaks overlapped); MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  (rel. int.) 522 ( $\text{M}^+$ , 7), 461 (79), 445 (100), 401 (36), 275 (31), 216 (97); HRMS ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{O}_9$  ( $\text{M}^+$ ): 522.1890. Found: 522.1881.

化合物 **127** の合成 ;

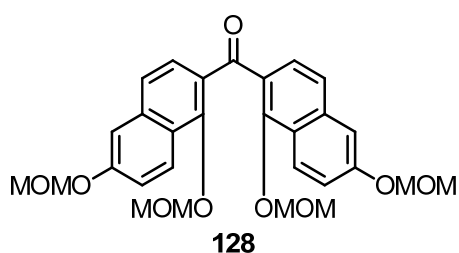


化合物 **135** (3.00 g, 5.72 mmol) を塩化メチレン (100 mL) に溶解し、二酸化マンガン (21.0 g) を添加し室温にて 6 時間攪拌した。反応液をセライト濾過することで二酸化マンガン除去した。濾液の溶媒を減圧留去し、

残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5:1) にて精製し、**127** (2.30 g, 78%) を白色固体として得た。

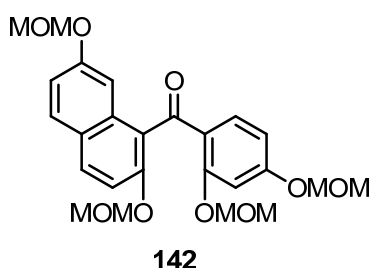
化合物 **128** の合成 ;

化合物 **136** (800.0 mg, 1.53 mmol) を塩化メチレン (50 mL) に溶解し、二酸化マンガ



ン (8.0 g) を添加し室温にて 9 時間攪拌した。反応液をセライト濾過することで二酸化マンガンを除去した。濾液の溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5:1) にて精製し、**128** (720.1 mg, 90%) を白色固体として得た。

化合物 **142** の合成 ;

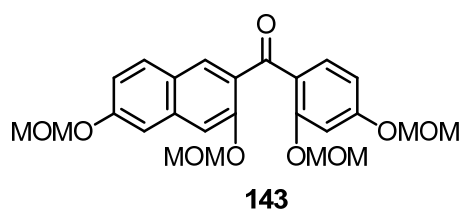


化合物 **137** (1.85 g, 3.90 mmol) を塩化メチレン (80 mL) に溶解し、二酸化マンガ (14.8 g) を添加し室温にて 13 時間攪拌した。反応液をセライト濾過することで二酸化マンガンを除去した。濾液の溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5:1) にて精製し、**142** (1.34 g, 73%) を黄色オイルとして得た。

化合物 **142**; 73% yield; yellow oil; IR (film) 2902, 1655, 1628, 1599, 1510, 1153, 999, 831  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.77 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.77 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.72 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.27 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.15 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.11 (dd,  $J = 8.8$ , 2.4 Hz, 1H), 6.74 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.71 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 2.4 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 5.13 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 5.12 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 4.83 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.47 (s, 3H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.40 (s, 3H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.33 (s, 3H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.08 (s, 3H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  194.6, 162.0, 158.6, 155.8, 151.6, 133.5, 132.4, 129.8, 129.4, 127.0, 125.4, 123.5, 116.9, 113.9, 108.7, 107.1, 103.4, 94.8, 94.4, 94.4, 94.0, 56.2, 56.0, 55.9, 55.9; MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  (rel. int.) 472 ( $\text{M}^+$ , 7), 429 (3), 379 (8), 352 (14), 351 (13), 307 (8), 226 (15), 149 (38), 83 (100), 71 (31); HRMS ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_9$  ( $\text{M}^+$ ): 472.1733. Found: 472.1736.

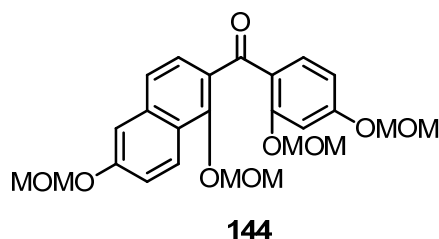
化合物 **143** の合成 ;

化合物 **138** (6.00 g, 12.64 mmol) を塩化メチレン (300 mL) に溶解し、二酸化マンガ  
ン (42.0 g) を添加し室温にて 3 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し二酸化マン  
ガンを除去した。濾液の溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキ  
サン : 酢酸エチル = 5:1) にて精製し、**143** (5.59 g, 94%) を黄色オイルとして得た。



化合物 **143**; 94% yield; yellow oil; IR (film) 2956, 1624, 1601, 1502, 1151, 999  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.86 (s, 1H), 7.71 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.31 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.09 (dd,  $J = 8.9$  Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.78 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J = 8.9$  Hz, 2.4 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 5.21 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 5.12 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 4.91 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.53 (s, 3H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.49 (s, 3H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.34 (s, 3H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.18 (s, 3H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (68 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  193.6, 161.2, 157.8, 156.4, 153.2, 136.6, 132.4, 131.4, 130.0, 129.5, 124.4, 124.4, 117.4, 109.0, 108.8, 108.6, 103.4, 94.7, 94.3, 94.1, 56.3, 56.2, 56.1, 56.1 (one peak overlapped); MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  (rel. int.) 472 ( $\text{M}^+$ , 11), 411 (21), 351 (100), 307 (18), 230 (29), 149 (70), 71 (30); HRMS ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_9$  ( $\text{M}^+$ ): 472.1733. Found: 472.1729.

化合物 **144** の合成 ;



化合物 **139** (1.25 g, 2.63 mmol) を塩化メチレン (50 mL) に溶解し、二酸化マンガ  
ン (6.0 g) を添  
加し室温にて 14 時間攪拌した。反応液をセライ  
ト濾過することで二酸化マンガ  
ンを除去した。濾  
液の溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグ  
ラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5:1) にて精製  
し、**144** (1.08 g, 87%) を黄色オイルとして得た。

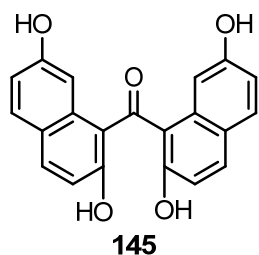
化合物 **144**; 87% yield; yellow oil; IR (film) 2952, 1622, 1601, 1240, 1151, 1001, 920  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.25 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.51 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.49 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.26 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.75 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 2.4 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 5.22 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 5.00 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 4.91 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.54 (s, 3H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.50 (s, 3H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.40 (s, 3H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.21 (s, 3H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  193.2, 160.5, 157.1, 155.7, 152.4, 136.5, 131.8, 126.8, 126.2, 124.6, 123.1, 122.8, 121.5, 118.3, 108.6, 107.7, 102.4, 100.6, 93.8, 93.4, 93.2, 56.7, 55.3, 55.2, 55.2; MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  (rel. int.) 472 ( $\text{M}^+$ , 2), 396 (11), 351 (10), 279 (15), 242 (10), 149 (100); HRMS

(EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>O<sub>9</sub> (M<sup>+</sup>): 472.1733. Found: 472.1736.

Table 6-b

化合物 **145** の合成 ;

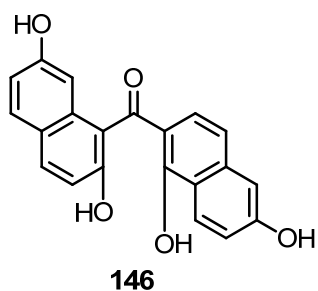
化合物 **130** (260.0 mg, 0.50 mmol) を 1,4-ジオキサン (5 mL) に溶解し、4 M HCl/1,4-ジオキサン (3.7 mL, 14.92 mmol) を加え、12 時間攪拌した。反応液中の溶媒を減圧留去し、化合物 **145** (165.8 mg, 96%) を茶色い泡状物として得た。



化合物 **145**; 96% yield; brown foam; IR (KBr) 3346, 1630, 1604, 1576, 1560, 1516, 1213, 1178, 924, 837 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.78 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 6.71 (dd, *J* = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 203.6, 160.2, 158.2, 136.0, 135.3, 131.4, 124.8, 119.5, 116.5, 116.3, 107.5; MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z* (rel. int.) 347 (M+H<sup>+</sup>, 5), 257 (6), 241 (13), 185 (54), 149 (50), 117 (23), 93 (100), 75 (74), 57 (43), 45 (25); HRMS (FAB<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>): 346.0841. Found: 346.0841.

化合物 **146** の合成 ;

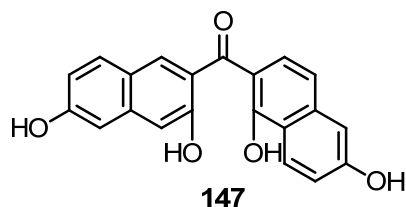
化合物 **140** (1.88 g, 3.60 mmol) を 1,4-ジオキサン (15 mL) に溶解し、4 M HCl/1,4-ジオキサン (17.9 mL, 72.0 mmol) を加え、10 時間攪拌した。反応液中の溶媒を減圧留去し、化合物 **146** (1.20 g, 96%) を茶色い泡状物として得た。



化合物 **146**; 96% yield; brown foam; IR (KBr) 3261, 1628, 1581, 1473, 1240, 831 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 204.8, 164.6, 161.1, 157.7, 153.5, 141.8, 134.7, 132.2, 130.9, 129.2, 127.4, 124.4, 120.0, 118.8, 118.6, 118.2, 116.7, 115.5, 114.4, 110.5, 106.3; MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z* (rel. int.) 347 (M+H<sup>+</sup>, 7), 241 (15), 185 (58), 149 (51), 93 (100), 75 (78), 57 (43), 45 (26); HRMS (FAB<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>): 346.0841. Found: 346.0841. Anal. Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>: C, 72.83; H, 4.07. Found: C, 72.54; H, 4.10.

化合物 **147** の合成 ;

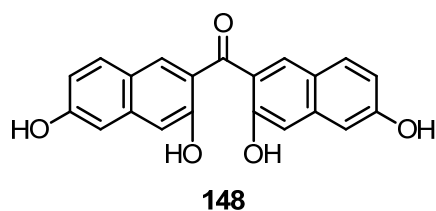
化合物 **141** (140.0 mg, 0.27 mmol) を 1,4-ジオキサン (2 mL) に溶解し、4 M HCl/1,4-ジオキサン (2.0 mL, 8.04 mmol) を加え、2 時間攪拌した。反応液中の溶媒を減圧留去し、化合物 **147** (92.5 mg, 100%) を鮮やかな黄色固体として得た。



化合物 **147**; 100% yield; bright yellow powder; m.p. 233.0–234.0°C; IR (KBr) 3398, 1620, 1577, 1473, 1230, 1146, 856  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.33 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.09 (dd,  $J =$

8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.02 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.01 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.96 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.92 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 2.4 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  202.8, 164.4, 161.0, 158.6, 154.5, 141.4, 139.4, 131.6, 131.5, 129.5, 127.4, 126.0, 123.7, 120.0, 118.6, 117.8, 117.6, 113.3, 110.4, 109.8, 108.2; MS (FAB<sup>+</sup>)  $m/z$  (rel. int.) 347 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 4), 257 (6), 241 (14), 185 (59), 149 (50), 117 (23), 93 (100), 73 (74), 57 (41), 45 (24); HRMS (FAB<sup>+</sup>) Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{O}_5$  ( $\text{M}^+$ ): 346.0841. Found: 346.0842.

化合物 **148** の合成 ;

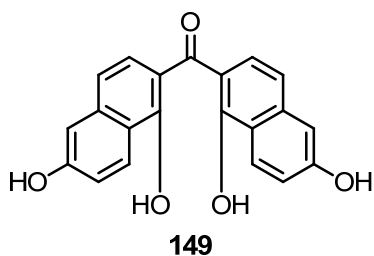


化合物 **127** (684.0 mg, 1.31 mmol) を 1,4-ジオキサン (10 mL) に溶解し、4 M HCl/1,4-ジオキサン (9.8 mL, 39.3 mmol) を加え、2 時間攪拌した。反応液中の溶媒を減圧留去し、化合物 **148** (440.0 mg, 97%) を鮮やかなオレンジ色固体として得た。

化合物 **148**; 97% yield; orange powder; 200.0°C (decomp.); IR (KBr) 3269, 1631, 1473, 1325, 1215, 1178, 891, 868, 804  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.87 (s, 2H), 7.61 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.05 (s, 2H), 6.95 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H), 6.89 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 2.4 Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  203.5, 159.7, 156.7, 140.7, 135.1, 132.3, 123.6, 117.9, 110.2, 108.1 (one peak overlapped); MS (FAB<sup>+</sup>)  $m/z$  (rel. int.) 347 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 12), 241 (13), 185 (54), 149 (47), 117 (25), 93 (100), 75 (78), 57 (44); HRMS (FAB<sup>+</sup>) Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{O}_5$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 347.0919. Found: 347.0919.

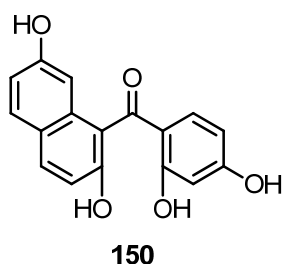
化合物 **149** の合成 ;

化合物 **128** (27.4 mg, 0.26 mmol) を 1,4-ジオキサン (0.2 mL) に溶解し、4 M HCl/1,4-ジオキサン (0.3 mL, 1.05 mmol) を加え、19 時間攪拌した。反応液中の溶媒を減圧留去して得た残渣を、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2:1) にて精製し、**149** (12.0 mg, 66%) を黄色固体として得た。



化合物 **149**; 66% yield; yellow powder; 220.0°C (decomp.); IR (KBr) 3248, 1628, 1577, 1473, 1242, 847  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.30 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.54 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.14 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.09 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.07 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  202.2, 162.3, 160.6, 140.7, 128.9, 127.1, 120.4, 118.8, 117.9, 113.3, 110.3; MS (FAB<sup>+</sup>)  $m/z$  (rel. int.) 347 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 11), 241 (15), 185 (58), 149 (51), 117 (27), 93 (100), 75 (78), 57 (43), 45 (29); HRMS (FAB<sup>+</sup>) Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{O}_5$  ( $\text{M}^+$ ): 346.0841. Found: 346.0841.

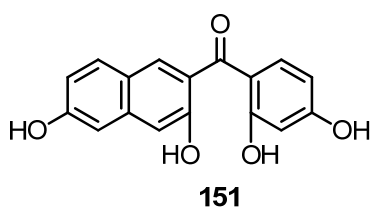
化合物 **150** の合成 ;



化合物 **142** (900.0 mg, 1.90 mmol) を 1,4-ジオキサン (10 mL) に溶解し、4 M HCl/ 1,4-ジオキサン (14.3 mL, 57.1 mmol) を加え、10 時間攪拌した。反応液中の溶媒を減圧留去し、化合物 **150** (558.0 mg, 99%) を赤色泡状物質として得た。

化合物 **150**; 99% yield; red foam; IR (KBr) 3273, 1628, 1591, 1514, 1246, 1215, 833, 629  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.72 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.07 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.87 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.70 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.35 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.19 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 2.0 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  203.6, 167.1, 167.0, 157.7, 153.4, 137.2, 134.8, 132.0, 130.8, 124.4, 118.8, 116.6, 115.8, 115.5, 109.4, 106.3, 103.4; MS (EI<sup>+</sup>)  $m/z$  (rel. int.) 296 ( $\text{M}^+$ , 100), 279 (29), 256 (21), 187 (85), 160 (43), 137 (56), 131 (23), 102 (15), 77 (15); HRMS (EI<sup>+</sup>) Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}_5$  ( $\text{M}^+$ ): 296.0685. Found: 296.0684.

化合物 **151** の合成 ;



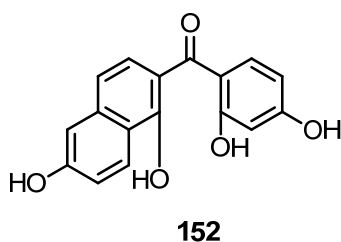
化合物 **143** (5.1 g, 10.8 mmol) を 1,4-ジオキサン (70 mL) に溶解し、4 M HCl/ 1,4-ジオキサン (54.0 mL, 215.9 mmol) を加え、3 時間攪拌した。反応液中の溶媒を減圧留去し、化合物 **151** (2.75 g, 86%) をオレンジ色泡状物質として得た。

化合物 **151**; 86% yield; orange foam; IR (KBr) 3290, 1620, 1577, 1473, 1427, 1282, 1230, 1146  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.62 (s, 1H), 7.56 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.85 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.81 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.25

(d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.21 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 2.4 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  201.7, 166.5, 166.5, 158.6, 154.7, 139.4, 137.3, 131.8, 131.5, 125.5, 123.6, 117.6, 115.0, 109.9, 109.0, 108.2, 103.6; MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  (rel. int.) 296 ( $\text{M}^+$ , 70), 279 (22), 186 (100), 158 (52), 131 (27), 69 (39); HRMS ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}_5$  ( $\text{M}^+$ ): 296.0685. Found: 296.0685.

化合物 **152** の合成 ;

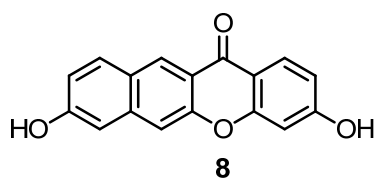
化合物 **144** (324.6 mg, 0.69 mmol) を 1,4-ジオキサン (2.0 mL) に溶解し、4 M HCl/1,4-ジオキサン (3.4 mL, 13.7 mmol) を加え、12 時間攪拌した。反応液中の溶媒を減圧留去し、化合物 **152** (190.5 mg, 94%) を茶色泡状物質として得た。



化合物 **152**; 94% yield; brown foam; IR (KBr) 3261, 1624, 1591, 1458, 1244, 1167, 856  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.28 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.42 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.08 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.07 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.04 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.40 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.38 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  201.7, 164.8, 163.4, 162.7, 160.6, 140.8, 135.1, 129.1, 127.1, 120.3, 118.7, 117.7, 115.9, 113.2, 110.3, 108.5, 104.1; MS ( $\text{FAB}^+$ )  $m/z$  (rel. int.) 297 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 57), 241 (11), 185 (50), 149 (44), 117 (26), 93 (100), 75 (78), 57 (46), 45 (29); HRMS ( $\text{FAB}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}_5$  ( $\text{M}^+$ ): 296.0685. Found: 296.0687.

Table 7-1

化合物 **151** をメタンスルホン酸で処理した場合の反応 (Entry 1) ;

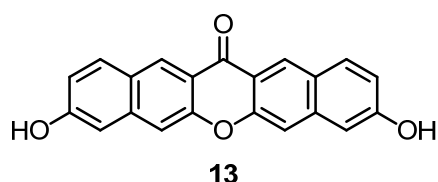


化合物 **151** (13.0 mg, 0.044 mmol) にメタンスルホン酸 (1 mL) を加え 50°C で加熱攪拌した。2 時間後に室温に戻し反応液を氷水に注ぎ入れ、析出した固体を濾過し化合物 **8** (11.5 mg, 94%) を灰色固体として得た。

化合物 **8**; 94% yield; gray powder; m.p. >300°C; IR (KBr) 3423, 3170, 1606, 1489, 1267, 1163, 850  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10.96 (s, 1H, ArOH), 10.35 (s, 1H, ArOH), 8.69 (s, 1H), 8.08 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 8.04 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.20 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.12 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.86 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  175.5, 164.4, 158.4, 158.2, 152.6, 138.6, 131.9, 128.5, 127.6, 124.6, 119.6, 118.5, 113.7, 113.6, 111.0, 107.4, 102.3; MS ( $\text{FAB}^+$ )  $m/z$  (rel. int.) 279 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 22), 185 (50), 149 (29), 93 (100), 75 (59), 57 (40); HRMS ( $\text{FAB}^+$ )

Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>O<sub>4</sub> (M+H<sup>+</sup>): 279.0657. Found: 279.0658. Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>·1/3H<sub>2</sub>O: C, 71.83; H, 3.78. Found: C, 72.03; H, 3.57.

化合物 **148** をメタンスルホン酸で処理した場合の反応 (Entry 2) ;

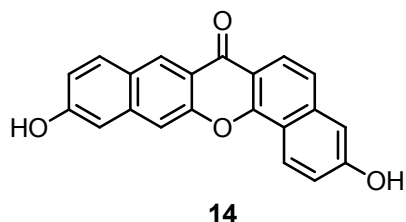


化合物 **148** (523.0 mg, 1.51 mmol) にメタンスルホン酸 (2 mL), トルエン (5 mL) を加え 50°C で加熱攪拌した。1 時間後に室温に戻し反応液を氷水に注ぎ入れ、析出した固体を濾過し化合物 **13** (509.9 mg, 100%) を淡灰色固体として得た。

た。

化合物 **13**; 100% yield; pale gray powder; m.p. >300 °C; IR (KBr) 3269, 1624, 1610, 1469, 1356, 1180 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.42 (s, 2H, ArOH), 8.77 (s, 2H), 8.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.80 (s, 2H), 7.22 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 7.13 (dd, *J* = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 176.8, 158.5, 152.5, 138.9, 131.8, 127.9, 124.1, 119.1, 117.8, 110.3, 107.2; MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z* (rel. int.) 329 (M+H<sup>+</sup>, 5), 241 (12), 207 (18), 185 (51), 149 (49), 115 (54), 93 (100), 75 (82), 57 (47); HRMS (FAB<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>13</sub>O<sub>4</sub> (M+H<sup>+</sup>): 329.0814. Found: 329.0821.

化合物 **147** をメタンスルホン酸で処理した場合の反応 (Entry 3) ;



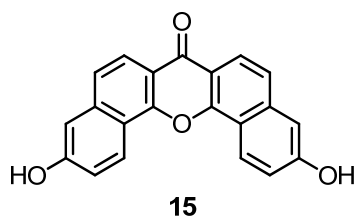
化合物 **147** (43.0 mg, 0.12 mmol) にメタンスルホン酸 (0.4 mL) を加え 50°C で加熱攪拌した。1 時間後に室温に戻し反応液を氷水に注ぎ入れ、析出した固体を濾過し化合物 **14** (36.5 mg, 90%) を灰色固体として得た。

化合物 **14**; 90% yield; gray powder; m.p. >300°C; IR (KBr) 3398, 3107, 1647, 1622, 1597, 1481, 1390, 1365, 1259, 1173, 850 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.53 (s, 1H, ArOH), 10.42 (s, 1H, ArOH), 8.77 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 176.1, 159.4, 158.5, 154.0, 152.2, 138.9, 138.5, 132.0, 127.3, 125.0, 125.0, 122.4, 121.7, 119.9, 119.4, 118.8, 117.1, 114.1, 111.5, 110.4, 107.5; MS (EI<sup>+</sup>) *m/z* (rel. int.) 328 (M<sup>+</sup>, 14), 313 (29), 247 (20), 231 (50), 149 (100), 83 (37); HRMS (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): 328.0736. Found: 328.0738.

化合物 **149** をメタンスルホン酸で処理した場合の反応 (Entry 4) ;



化合物 **149** (10.0 mg, 0.029 mmol) にメタンスルホン酸 (1 mL) を加え 50°C で加熱攪拌した。2 時間後に室温に戻し反応液を氷水に注ぎ入れ、析出した固体を濾過し化合物 **15** (7.2 mg, 76%) を黄色固体として得た。



化合物 **15**; 74% yield; yellow powder; m.p. >300°C; IR (KBr) 3114, 1618, 1473, 1248, 858, 777, 733  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10.60 (s, 2H, ArOH), 8.84 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 8.06 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.74 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.41 (dd,  $J = 8.6$  Hz, 2.2 Hz, 2H), 7.37 (d,  $J = 2.2$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  175.0, 159.3, 153.0, 138.4, 124.9, 123.5, 121.3, 119.7, 117.3, 115.6, 110.3; MS ( $\text{FAB}^+$ )  $m/z$  (rel. int.) 329 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 4), 279 (7), 241 (11), 207 (22), 185 (50), 149 (51), 115 (75), 93 (100), 75 (86), 57 (50); HRMS ( $\text{FAB}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{O}_4$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 329.0814. Found: 329.0814.

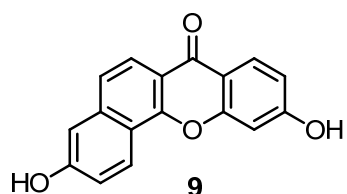
化合物 **150** をメタンスルホン酸で処理した場合の反応 (Entry 5) ;

化合物 **150** (66.9 mg, 0.23 mmol) にメタンスルホン酸 (1 mL) を加え 50°C で加熱攪拌した。1 時間後に室温に戻し反応液を炭酸水素ナトリウムにより逆抽出し、水層を酸性に戻して酢酸エチルで抽出し、カルボン酸 **38** (15.9 mg, 46%) を得た。有機層は水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 4:1) にて精製し、**39** (17.7 mg, 49%) を得た。

化合物 **145** をメタンスルホン酸で処理した場合の反応 (Entry 6) ;

化合物 **145** (100.0 mg, 0.29 mmol) にメタンスルホン酸 (1 mL) を加え 50°C で加熱攪拌した。1 時間後に室温に戻し反応液を炭酸水素ナトリウムにより逆抽出し、水層を酸性に戻して酢酸エチルで抽出し、カルボン酸 **153**<sup>59</sup> (13.0 mg, 22%) を得た。有機層は水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 4:1) にて精製し、**39** (38.5 mg, 83%) を得た。

化合物 **152** をメタンスルホン酸で処理した場合の反応 (Entry 7) ;



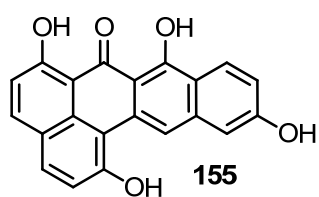
化合物 **152** (140.0 mg, 0.47 mmol) にメタンスルホン酸 (1.5 mL) を加え 50°C で 1 時間、70°C で 1 時間加熱攪拌した。室温に戻し反応液を氷水に注ぎ入れ、析出した固体を濾過しベンゾキサントン **9**<sup>23</sup> (39.8 mg, 30%) を得た。濾液を炭酸水素ナトリウムにより逆抽出し、水

層を酸性に戻して酢酸エチルで抽出し、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1:2) にて精製し、カルボン酸 **38** (18.4 mg, 25%) を得た。有機層は水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4:1) にて精製し、ジヒドロキシナフタレン **37** (1.7 mg, 2%) を得た。

化合物 **9**; 30% yield; yellow powder; m.p. >300°C; IR (KBr) 3375, 1630, 1616, 1570, 1394, 1254, 1194, 845  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.94 (s, 1H, ArOH), 10.44 (s, 1H, ArOH), 8.52 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 8.06 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.98 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.30 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.29 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.09 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.95 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 2.4 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  174.6, 163.6, 159.1, 157.3, 153.5, 138.4, 127.8, 124.8, 122.8, 121.5, 119.4, 117.1, 114.9, 114.7, 114.6, 110.2, 102.7; MS (FAB $^+$ )  $m/z$  (rel. int.) 279 (M+H $^+$ , 17), 241 (15), 185 (56), 149 (50), 117 (27), 93 (100), 75 (81), 57 (46); HRMS (FAB $^+$ ) Calcd for C $_{17}$ H $_{11}$ O $_4$  (M+H $^+$ ): 279.0657. Found: 279.0659. Anal. Calcd for C $_{17}$ H $_{10}$ O $_4 \cdot 2/3\text{H}_2\text{O}$ : C, 70.34; H, 3.94. Found: C, 70.60; H, 3.78.

化合物 **146** をメタンスルホン酸で処理した場合の反応 (Entry 8) ;

化合物 **146** (250.0 mg, 0.72 mmol) にメタンスルホン酸 (1 mL) を加え 50°C で 1

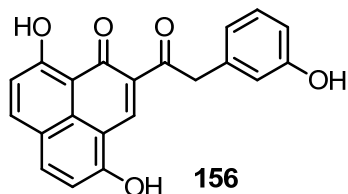


時間加熱攪拌し、室温に戻した。反応液を酢酸エチルに注ぎ入れ、水 3 回、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をクロロホルム、メタノール混合溶媒で洗浄し化合物 **155** (79.4 mg, 0.23 mmol) を赤色固体として得た。濾液を濃

縮し、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 7:1) にて精製し、2,7-ジヒドロキシナフタレン (**39**) (9.2 mg, 8%)、化合物 **154**<sup>60</sup> (25.1 mg, 17%)、化合物 **155** (30.1 mg, 0.087 mmol) を得た。化合物 **155** は合わせて 109.5 mg、収率 44% で得られた。

化合物 **155**; 44% yield; red powder; m.p. >300°C; IR (KBr) 3325, 1624, 1576, 1508, 1414, 1298, 1223, 825  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  15.00 (s, 1H), 14.36 (s, 1H), 11.76 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.27 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 8.22 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.94 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.16 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.13 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  189.0, 166.8, 163.2, 160.0, 160.0, 140.2, 139.9, 132.0, 131.7, 130.1, 125.9, 121.0, 118.8, 117.2, 116.6, 116.0, 115.7, 109.7, 109.3, 108.0, 107.7; MS (FAB $^-$ )  $m/z$  (rel. int.) 343 (M-H $^-$ , 100), 327 (10), 295 (10), 239 (10), 165 (40); HRMS (FAB $^-$ ) Calcd for C $_{21}$ H $_{11}$ O $_5$  (M-H $^-$ ): 343.0606. Found: 343.0607.

化合物 **125** をメタンスルホン酸で処理した場合の反応 (Entry 9) ;



化合物 **125** (194.5 mg, 0.56 mmol) にメタンスルホン酸 (1.5 mL) を加え 50°C で加熱攪拌した。1 時間後に室温に戻し反応液を酢酸エチルに注ぎ入れ、水 2 回、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し、化合物 **156** (195.0 mg, 100%) をオレンジ色固体として得た。

化合物 **156**; 100% yield; orange powder; 150°C (decomp.); IR (KBr) 3209, 1622, 1587, 1508, 1363, 1230, 1080, 841  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  17.17 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.30 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 8.26 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.14 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.06 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.68-6.65 (m, 2H), 6.59 (dd,  $J = 8.0$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  197.9, 181.4, 179.7, 168.9, 157.3, 139.5, 138.3, 137.0, 135.6, 132.5, 129.1, 123.8, 121.3, 120.6, 116.8, 115.7, 115.6, 115.3, 113.2, 109.5, 49.0; MS (FAB $^-$ )  $m/z$  (rel. int.) 345 (M- $\text{H}^-$ , 100), 210 (50), 195 (14), 159 (14), 115 (14); HRMS (FAB $^-$ ) Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{O}_5$  (M- $\text{H}^-$ ): 345.0763. Found: 345.0764.

Table 8

水中での封管反応 (Entry 1)<sup>22a)</sup> ;

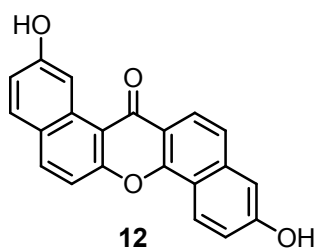
蓋付き試験管を用い、化合物 **146** (50.0 mg, 0.14 mmol) に蒸留水 (8 mL) を添加した。密封下、150°C で加熱し、9 時間後に室温に戻した。反応液に 1 M 塩酸水を 1 mL 加え、濾過し粗生成物 (21.5 mg) 得た。NMR から原料 **146** と生成物 **12** の比を求め、算出したところ化合物 **12** の変換率は 0.3% であった。

シリカゲルを用いた反応 (Entry 2)<sup>28)</sup> ;

化合物 **146** (30.0 mg, 0.087 mmol) にアセトン (1 mL)、シリカゲル (460.0 mg) を添加した。50°C で 21 時間攪拌した後、室温に戻した。反応液にクロロホルムとメタノールを加え、セライト濾過によりシリカゲルを除去した。濾液の溶媒を減圧留去し、原料 **146** (29.3 mg, 98%) を回収した。

ピリジン塩酸塩を用いた反応 (Entry 3)<sup>23)</sup> ;

150°C で溶融させたピリジン塩酸塩 (100 mg) に化合物 **146** (30.0 mg, 0.087 mmol) を添加した。150°C で 9 時間攪拌した後、室温に戻した。反応液を酢酸エチルに注ぎ入れ、0.1 M 塩酸水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し、粗生成物 (17.9 mg) 得た。NMR から原料 **146**



と生成物 **12** の比を求め、算出したところ化合物 **12** の変換率は 61% であった。

エタノール中、水酸化カリウムを用いた反応 (Entry 4)<sup>30)</sup> ;  
化合物 **146** (30.0 mg, 0.087 mmol) にエタノール (4 mL)、水酸化カリウム (8.6 mg, 0.087 mmol) を添加した。還流条件下 9 時間攪拌した後、室温に戻した。反応液を酢酸エチルに注ぎ入れ、0.1 M 塩酸水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去したが、残渣は非常に複雑な混合物であり分離は困難であった。

アセトニトリル中、炭酸カリウムを用いた反応 (Entry 5)<sup>32)</sup> ;

化合物 **146** (30.0 mg, 0.087 mmol) にアセトニトリル (4 mL)、炭酸カリウム (35.9 mg, 0.26 mmol) を添加した。還流条件下 9 時間攪拌した後、室温に戻した。反応液を酢酸エチルに注ぎ入れ、0.1 M 塩酸水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去したが、残渣は非常に複雑な混合物であり分離は困難であった。

水中、酢酸ナトリウムを用いた反応 (Entry 6)<sup>31)</sup> ;

化合物 **146** (30.0 mg, 0.087 mmol) に蒸留水 (4 mL)、酢酸ナトリウム (71.1 mg, 0.87 mmol) を添加した。還流条件下 9 時間攪拌した後、室温に戻した。反応液に 1 M 塩酸水を 1 mL 加え、濾過し粗生成物 (12.4 mg) 得た。NMR から原料 **146** と生成物 **12** の比を求め、算出したところ化合物 **12** の変換率は 21% であった。

水中、炭酸カリウムを用いた反応 (Entry 7) ;

化合物 **146** (30.0 mg, 0.087 mmol) に蒸留水 (4 mL)、炭酸カリウム (1.2 mg, 0.0087 mmol) を添加した。還流条件下 9 時間攪拌した後、室温に戻した。反応液に 1 M 塩酸水を 1 mL 加え、濾過し粗生成物 (24.1 mg) 得た。NMR から原料 **146** と生成物 **12** の比を求め、算出したところ **12** の変換率は 61% であった。

水中、炭酸カリウムを用いた封管反応 (Entry 8) ;

蓋付き試験管を用い、化合物 **146** (50.0 mg, 0.14 mmol) に蒸留水 (8 mL)、炭酸カリウム (2.0 mg, 0.014 mmol) を添加した。密封下、150°C で加熱し、9 時間後に室温に戻した。反応液に 1 M 塩酸水 (1 mL) を加え、濾過し残渣を乾燥させ化合物 **12** (47.1 mg, 99%) を淡灰色固体として得た。

水中、炭酸リチウムを用いた封管反応 (Entry 9) ;

蓋付き試験管を用い、化合物 **146** (50.0 mg, 0.14 mmol) に蒸留水 (8 mL)、炭酸リチウム (1.1 mg, 0.014 mmol) を添加した。密封下、150°C で加熱し、9 時間後に室温に戻した。反応液に 1 M 塩酸水 (1 mL) を加え、濾過し残渣を乾燥させ化合物 **12** (43.8 mg, 92%) を淡灰色固体として得た。

水中、炭酸ナトリウムを用いた封管反応 (Entry 10) ;

蓋付き試験管を用い、化合物 **146** (50.0 mg, 0.14 mmol) に蒸留水 (8 mL)、炭酸ナトリウム (1.5 mg, 0.014 mmol) を添加した。密封下、150°C で加熱し、9 時間後に室温に戻した。反応液に 1 M 塩酸水 (1 mL) を加え、濾過し残渣を乾燥させ化合物 **12** (46.7 mg, 99%) を淡灰色固体として得た。

水中、炭酸セシウムを用いた封管反応 (Entry 11) ;

蓋付き試験管を用い、化合物 **146** (50.0 mg, 0.14 mmol) に蒸留水 (8 mL)、炭酸セシウム (4.7 mg, 0.014 mmol) を添加した。密封下、150°C で加熱し、9 時間後に室温に戻した。反応液に 1 M 塩酸水 (1 mL) を加え、濾過し残渣を乾燥させ化合物 **12** (45.6 mg, 96%) を淡灰色固体として得た。

水中、炭酸ルビジウムを用いた封管反応 (Entry 12) ;

蓋付き試験管を用い、化合物 **146** (50.0 mg, 0.14 mmol) に蒸留水 (8 mL)、炭酸ルビジウム (3.3 mg, 0.014 mmol) を添加した。密封下、150°C で加熱し、9 時間後に室温に戻した。反応液に 1 M 塩酸水 (1 mL) を加え、濾過し残渣を乾燥させ化合物 **12** (45.4 mg, 96%) を淡灰色固体として得た。

水中、水酸化テトラブチルアンモニウムを用いた封管反応 (Entry 13) ;

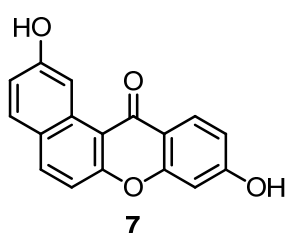
蓋付き試験管を用い、化合物 **146** (50.0 mg, 0.14 mmol) に蒸留水 (8 mL)、水酸化テトラブチルアンモニウム 10% 水溶液 (37.5  $\mu$ L, 0.014 mmol) を添加した。密封下、150°C で加熱し、9 時間後に室温に戻した。反応液に 1 M 塩酸水 (1 mL) を加え、濾過し残渣を乾燥させ化合物 **12** (40.2 mg, 85%) を淡灰色固体として得た。

化合物 **12**; 99% yield; pale gray powder; m.p. >300°C; IR (KBr) 3136, 1635, 1597, 1577, 1442, 1219, 1159, 1022, 827  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.47 (s, 1H, ArOH), 10.24 (s, 1H, ArOH), 9.48 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.58 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 8.27 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 8.11 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.95 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.72 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.33 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.19 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 2.4 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  177.2, 159.1, 157.4, 151.9, 138.2,

136.4, 132.6, 130.6, 124.7, 124.6, 123.3, 121.6, 119.4, 117.8, 116.8, 116.8, 114.5, 113.4, 110.3, 109.5 (one peak overlapped); MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z* (rel. int.) 329 (M+H<sup>+</sup>, 36), 185 (54), 149 (45), 93 (100), 75 (73), 57 (43), 45 (29); HRMS (FAB<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>13</sub>O<sub>4</sub> (M+H<sup>+</sup>): 329.0814. Found: 329.0812. Anal. Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>·1/4H<sub>2</sub>O: C, 75.78; H, 3.79. Found: C, 75.88; H, 3.67.

Table 9

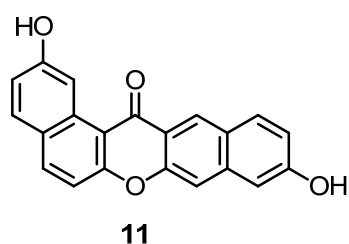
化合物 **7** の合成 (Entry 1) ;



蓋付き試験管を用い、化合物 **150** (30.0 mg, 0.10 mmol) に蒸留水 (4 mL)、炭酸カリウム (1.4 mg, 0.010 mmol) を添加した。密封下、150°C で加熱し、9 時間後に室温に戻した。反応液に 1 M 塩酸水 (1 mL) を加え、濾過し残渣を乾燥させ化合物 **7** (27.8 mg, 98%) を黄色固体として得た。

化合物 **7**; 98% yield; 98% yield; yellow powder; 280.0°C (decomp.); IR (KBr) 3398, 1618, 1473, 1396, 1238, 1194, 781 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.90 (brs, 1H, ArOH), 10.19 (s, 1H, ArOH), 9.41 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 176.9, 163.3, 159.1, 157.9, 156.2, 136.5, 132.7, 130.6, 128.1, 124.5, 117.6, 115.9, 114.5, 114.4, 112.6, 109.4, 101.8; MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z* (rel. int.) 279 (M+H<sup>+</sup>, 21), 241 (16), 185 (56), 149 (53), 117 (30), 93 (100), 75 (83), 57 (48); HRMS (FAB<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>O<sub>4</sub> (M+H<sup>+</sup>): 279.0657. Found: 279.0661.

化合物 **11** の合成 (Entry 2) ;

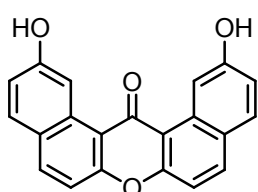


蓋付き試験管を用い、化合物 **125** (76.0 mg, 0.22 mmol) に蒸留水 (8 mL)、炭酸カリウム (3.0 mg, 0.022 mmol) を添加した。密封下、150°C で加熱し、9 時間後に室温に戻した。反応液に 1 M 塩酸水 (1 mL) を加え、濾過し残渣を乾燥させ化合物 **11** (62.0 mg, 86%) を灰色固体として得た。

化合物 **11**; 86% yield; gray powder; m.p. >300°C; IR (KBr) 3255, 1699, 1618, 1535, 1483, 1437, 1360, 1221, 1186, 849 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.38 (s, 1H, ArOH), 10.27 (s, 1H, ArOH), 9.40 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 2.4

Hz, 1H), 7.16 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.15 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 2.4 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  178.2, 159.4, 158.5, 158.3, 151.4, 138.3, 137.3, 132.9, 131.9, 130.7, 127.5, 125.0, 124.3, 119.9, 119.8, 117.4, 114.5, 111.9, 110.7, 109.5, 107.4; MS (FAB $^+$ )  $m/z$  (rel. int.) 329 (M+H $^+$ , 23), 241 (17), 185 (60), 149 (51), 117 (29), 93 (100), 75 (76), 57 (52), 45 (35); HRMS (FAB $^+$ ) Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>13</sub>O<sub>4</sub> (M+H $^+$ ): 329.0814. Found: 329.0811. Anal. Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>·1/3H<sub>2</sub>O: C, 75.44; H, 3.82. Found: C, 75.84; H, 3.66.

化合物 **10** の合成 (Entry 3);

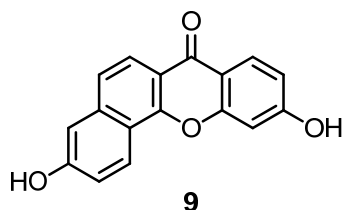


**10**

蓋付き試験管を用い、化合物 **145** (10.5 mg, 0.032 mmol) に蒸留水 (3 mL), 炭酸カリウム (0.44 mg, 3.2  $\mu\text{mol}$ ) を添加した。密封下、150°C で加熱し、6 時間後に室温に戻した。反応液を濾過し、残渣を乾燥させ化合物 **10** (9.9 mg, 100%) を淡灰色固体として得た。

化合物 **10**; 100% yield; pale gray powder; m.p. >300°C; IR (KBr) 3325, 1633, 1591, 1533, 1444, 1257, 1242, 1217, 823  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.21 (s, 2H, ArOH), 9.49 (s, 2H), 8.23 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.95 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.51 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.20 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (68 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  179.3, 158.7, 155.8, 136.0, 132.1, 130.4, 124.4, 117.4, 114.2, 113.6, 109.3; MS (EI $^+$ )  $m/z$  (rel. int.) 328 (M $^+$ , 19), 256 (7), 232 (31), 193 (41), 178 (100), 177 (100), 135 (88), 97 (100), 91 (87); HRMS (EI $^+$ ) Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub> (M $^+$ ): 328.0736. Found: 328.0738. Anal. Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>·1/4H<sub>2</sub>O: C, 75.78; H, 3.79. Found: C, 75.82; H, 3.75.

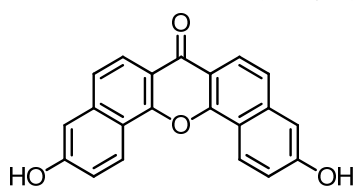
化合物 **9** の合成 (Entry 4);



**9**

蓋付き試験管を用い、化合物 **152** (16.5 mg, 0.056 mmol) に蒸留水 (6 mL), 炭酸カリウム (0.77 mg, 5.6  $\mu\text{mol}$ ) を添加した。密封下、150°C で加熱し、9 時間後に室温に戻した。反応液に 1 M 塩酸水 (1 mL) を加え、濾過し残渣を乾燥させ化合物 **9** (12.1 mg, 78%) を黄色固体として得た。

化合物 **15** の合成 (Entry 5);

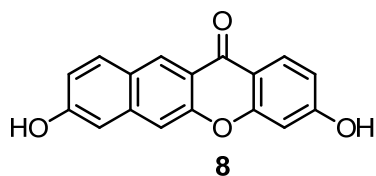


**15**

蓋付き試験管を用い、化合物 **149** (30.0 mg, 0.087 mmol) に蒸留水 (4 mL), 炭酸カリウム (1.2 mg, 8.7  $\mu\text{mol}$ ) を添加した。密封下、150°C で加熱し、9 時間後に室温に戻した。反応液に 1 M 塩酸水 (1 mL) を加え、

濾過し残渣を乾燥させ化合物 **15** (21.1 mg, 74%) を淡灰色固体として得た。

化合物 **8** の合成-1 (Entry 6) ;

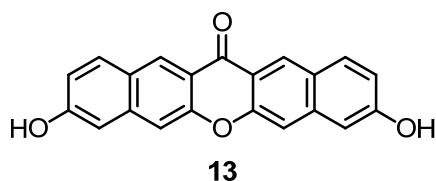


蓋付き試験管を用い、化合物 **151** (30.0 mg, 0.10 mmol) に蒸留水 (4 mL), 炭酸カリウム (1.4 mg, 0.010 mmol) を添加した。密封下、150°C で加熱し、9 時間後に室温に戻した。反応液に 1 M 塩酸水 (1 mL) を加え、濾過し残渣を乾燥させ化合物 **8** (18.5 mg, 66%) を黄色固体として得た。

化合物 **8** の合成-2 ;

蓋付き試験管を用い、化合物 **151** (30.0 mg, 0.10 mmol) に蒸留水 (4 mL), 炭酸カリウム (1.4 mg, 0.010 mmol) を添加した。密封下、150°C で加熱し、24 時間後に室温に戻した。反応液に 1 M 塩酸水 (1 mL) を加え、濾過し残渣を乾燥させ化合物 **8** (20.3 mg, 72%) を灰色固体として得た。

化合物 **13** の合成-1 ;



蓋付き試験管を用い、化合物 **148** (30.0 mg, 0.087 mmol) に蒸留水 (4 mL), 炭酸カリウム (1.2 mg, 8.7 μmol) を添加した。密封下、150°C で加熱し、9 時間後に室温に戻した。反応液に 1 M 塩酸水 (1 mL) を加え、濾過し残渣を乾燥させ原料

と化合物 **13** の混合物 (25.6 mg) を得た。NMR から原料 **148** と化合物 **13** の比を算出したところ、化合物 **13** の変換率は 36% であった。

化合物 **13** の合成-2 ;

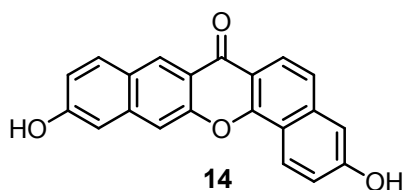
蓋付き試験管を用い、化合物 **148** (30.0 mg, 0.087 mmol) に蒸留水 (4 mL), 炭酸カリウム (1.2 mg, 0.0087 mmol) を添加した。密封下、150°C で加熱し、24 時間後に室温に戻した。反応液に 1 M 塩酸水 (1 mL) を加え、濾過し残渣を乾燥させ原料と化合物 **13** の混合物 (14.9 mg) を得た。NMR から原料 **148** と化合物 **13** の比を算出したところ、化合物 **13** の変換率は 52% であった。

化合物 **13** の合成-3 ;

蓋付き試験管を用い、化合物 **148** (30.0 mg, 0.087 mmol) に蒸留水 (4 mL), 炭酸カリウム (1.2 mg, 0.0087 mmol) を添加した。密封下、180°C で加熱し、18 時間後に室温に戻した。反応液に 1 M 塩酸水 (1 mL) を加え、濾過し残渣を乾燥させ化合物 **13** (24.2 mg, 85%) を淡灰色固体として得た。



化合物 **14** の合成-1；



乾燥させ化合物 **14** (55.7 mg, 78%) を灰色固体として得た。

蓋付き試験管を用い、化合物 **147** (75.0 mg, 0.22 mmol) に蒸留水 (4 mL), 炭酸カリウム (3.0 mg, 0.022 mmol) を添加した。密封下、150°C で 10 時間、還流条件で 19 時間加熱した後に室温に戻した。反応液に 1 M 塩酸水 (1 mL) を加え、濾過し残渣を

化合物 **14** の合成-2；

蓋付き試験管を用い、化合物 **147** (300.0 mg, 0.87 mmol) に蒸留水 (4 mL), 炭酸カリウム (12.0 mg, 0.087 mmol) を添加した。密封下、150°C で加熱し、18 時間後に室温に戻した。反応液に 1 M 塩酸水 (1 mL) を加え、濾過し残渣を乾燥させ化合物 **14** (280.0 mg, 98%) を灰色固体として得た。

#### Figure 20

環化反応における中間体構造の DFT 計算；

Table 8- Entry 8、Table 9 の塩基性条件での環化反応の中間体を考察するために以下の計算を行った。

Scheme 22 に示す A-D の四種類のアニオン種を初期構造とした。始めに、Chem 3D (Ver. 4.0, CambridgeSoft 社) により MM2 法 で分子力場計算を行った。次に、配座創出プログラム CONFLEX<sup>73)</sup> により安定配座を求めた。次いで、Gaussian 09<sup>74)</sup> プログラムを使用し、6-31+G(d,p)<sup>64)</sup> を基底とし、Hartree-Fock 法を施行した後、6-31+G(d,p) を基底とし、B3LYP<sup>63)</sup> 関数により密度汎関数 (DFT) 法を施行した。

#### Figure 21

遷移状態算出のための QST2 法による計算<sup>65)</sup>；

アニオン種 **A** と環化体 **A'** の間の遷移状態 **[A]‡** を QST2 法により計算した遷移状態 **[A]‡** の確認のための IRC 計算；

遷移状態 **[A]‡** を初期構造として、6-31+G(d,p)<sup>64)</sup> を基底とし、B3LYP<sup>63)</sup> 関数により固有反応座標 (Intrinsic Reaction Coordinate) 法<sup>66)</sup> を行った。

#### Figure 23

UV-vis、蛍光測定；

化合物 **7-15** を 1~2 mg 正確に測りとり、 $1.01 \times 10^{-2}$  M の DMSO 溶液を調製した。

この DMSO 溶液をメタノールで 101 倍希釈し、さらに 2 倍希釈し、 $5.0 \times 10^{-5}$  M の溶液を作製した。この溶液を四面透過セル (光路長; 10 mm) に移し替え、UV-vis スペクトル、蛍光スペクトル測定を行った。

UV-vis スペクトルは、バンド幅 2.0 nm、走査速度 400 nm/min、25°C で行った。

蛍光スペクトルは、励起バンド幅 5 nm、蛍光バンド幅 5 nm、感度 low、25°C で行い、蛍光強度が最も大きくなる波長を励起波長とした。記載した蛍光スペクトルは、最大発光波長の強度が 1 になるように規格化した。

蛍光量子収率は、1 M 硫酸キニーネ ( $\Phi = 0.546$ ) を標準物質として用いた。以下の UV-vis、蛍光測定は、毎回一連の操作として行った。始めに、化合物 **7-15** のメタノール溶液及びキニーネの 1 M 硫酸溶液を  $1 \sim 5 \times 10^{-5}$  M の濃度で調製した。この溶液の UV-vis 測定を行い、360 nm の吸収強度が 0.2~0.8 になるように濃度を適宜調整した。この溶液を直接もしくは正確に 10 倍希釈した溶液を用いて 360 nm で励起し蛍光測定を行い、蛍光スペクトルの面積を求めた。測定したパラメータを Figure 47 に示した式に代入し、蛍光量子収率を算出した<sup>75)</sup>。すなわち、 $\Phi_{st}$  には硫酸キニーネの量子収率 0.546 を、FL には 360 nm の励起波長で測定した蛍光スペクトルの面積を、A には 360 nm での吸収強度を代入した。この際、UV 測定の後 10 倍希釈して蛍光測定を行ったものは、「吸収強度 x 0.1」で求められる蛍光測定時の吸収強度を A に代入した。 $I_{ex}$  は励起波長の強度であるが、未知試料と標準蛍光物質の励起光を同じにすることで相殺できる。n には、使用した溶媒の屈折率 (メタノール; 1.3292, 水; 1.3334) を用いることで算出した。

$$\Phi_x = \Phi_{st} \times \frac{FL_x}{FL_{st}} \times \frac{A_{st}}{A_x} \times \frac{I_{ex, st}}{I_{ex, x}} \times \frac{n_x^2}{n_{st}^2}$$

$\Phi_{st}$ = 標準蛍光物質の量子収率	$\Phi_x$ = 未知試料の蛍光物質
$FL_{st}$ = 標準蛍光物質の蛍光スペクトルの面積	$FL_{st}$ = 未知試料の蛍光スペクトルの面積
$A_{st}$ = 標準蛍光物質の励起波長での吸収強度	$A_{st}$ = 未知試料の励起波長での吸収強度
$I_{ex, x}$ = 励起光強度	$I_{ex, x}$ = 励起光強度
$n_x^2$ = 標準蛍光物質測定時の使用溶媒の屈折率	$n_x^2$ = 未知試料測定時の使用溶媒の屈折率

Figure 47. 量子収率計算式。

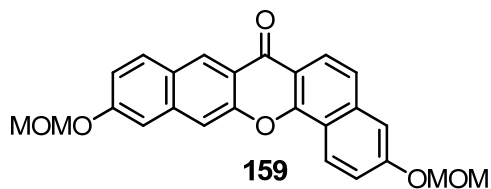
Figure 24

蛍光写真は上から **15** のメタノール溶液 ( $5.0 \times 10^{-5}$  M)、**12** のメタノール溶液 ( $5.0 \times 10^{-5}$  M)、**14** のメタノール溶液 ( $1.0 \times 10^{-5}$  M)、**13** のメタノール溶液 ( $5.0 \times 10^{-5}$  M) であり、365 nm の UV ランプで励起した。

## Scheme 23

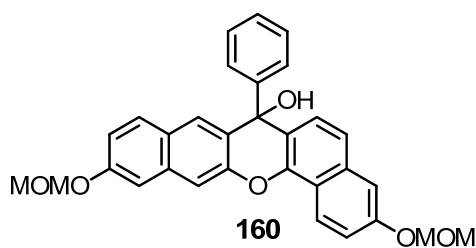
化合物 **159** の合成 ;

化合物 **14** (260.0 mg, 0.79 mmol) を DMF (10 mL) に溶解し、室温にて水素化ナトリウム (76.0 mg, 1.90 mmol) を添加した。30 分環攪拌し、クロロメチルメチルエーテル (132.3  $\mu$ l, 1.74 mmol) を滴下し、室温で 6.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに注ぎ入れ、0.1 M 塩酸水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4:1) にて精製し、**159** (297.0 mg, 90%) を淡黄色固体として得た。



化合物 **159**; 90% yield; pale yellow powder; m.p. 175.0–176.0 °C; IR (KBr) 1655, 1626, 1504, 1469, 1423, 1358, 1080  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.89 (s, 1H), 8.63 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 8.26 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 8.01 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.48 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.25 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 2.4 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 5.37 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.57 (s, 3H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.56 (s, 3H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177.2, 158.1, 157.3, 154.1, 152.4, 138.5, 137.8, 131.4, 127.5, 126.0, 124.8, 122.6, 122.3, 119.9, 119.5, 119.1, 118.9, 115.3, 112.4, 110.4, 107.8, 94.3, 94.2, 56.3 (one peaks overlapped); MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  (rel. int.) 416 ( $\text{M}^+$ , 100), 386 (7), 242 (7); HRMS ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{O}_6$  ( $\text{M}^+$ ): 416.1260. Found: 416.1266. Anal. Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{O}_6$ : C, 72.11; H, 4.84. Found: C, 71.85; H, 4.97.

化合物 **160** の合成 ;

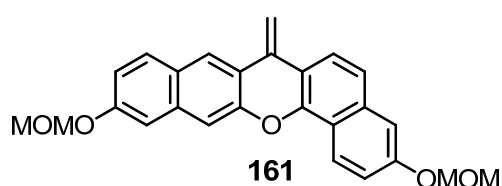


窒素雰囲気下、**159** (52.1 mg, 0.13 mmol) を無水 THF (2 mL) に溶解し、 $-78^\circ\text{C}$  に冷却しフェニルリチウム (1.15 M シクロヘキサノーゼエチルエーテル溶液, 163.0  $\mu$ l, 0.19 mmol) を滴下した。 $-78^\circ\text{C}$  で 2 時間攪拌した後、反応液を酢酸エチルに注ぎ入れ、0.1 M 塩酸水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5:1) にて精製し、**160** (60.6 mg, 98%) を黒色オイルとして得た。

化合物 **160**; 98% yield; black oil; IR (film) 3444, 1637, 1608, 1412, 1352, 1252, 1149, 1078, 1001, 752  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.51 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.88 (s,

1H), 7.68 (s, 1H), 7.65 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.47–7.45 (m, 2H), 7.40–7.34 (m, 5H), 7.28–7.25 (m, 2H), 7.17 (dd,  $J = 7.2$  Hz, 7.2 Hz, 1H), 7.07 (dd,  $J = 9.2$  Hz, 2.4 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H,  $-\underline{\text{CH}}_2\text{OCH}_3$ ), 5.30 (s, 2H,  $-\underline{\text{CH}}_2\text{OCH}_3$ ), 3.53 (s, 3H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.52 (s, 3H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.0, 155.7, 148.4, 145.0, 135.2, 134.7, 129.7, 128.8, 128.0, 127.4, 126.6, 126.6, 126.1, 126.0, 123.8, 122.2, 119.4, 119.3, 118.7, 118.0, 111.0, 110.0, 108.3, 94.4, 94.3, 70.8, 56.1 (four peaks overlapped); MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  (rel. int.) 494 ( $\text{M}^+$ , 0.5), 477 (100), 401 (35); HRMS ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{O}_6$  ( $\text{M}^+$ ): 494.1729. Found: 494.1715.

化合物 **161** の合成 ;

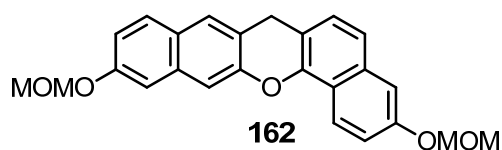


窒素雰囲気下、臭化メチルトリフェニルホスホニウム (128.7 mg, 0.36 mmol) を無水トルエン (6 mL) に溶解し、 $-78^\circ\text{C}$  に冷却し *n*-ブチルリチウム (1.6 M *n*-ヘキサン溶液, 236  $\mu\text{l}$ , 0.37 mmol) を滴下した。 $0^\circ\text{C}$  に昇温させ

50 分間攪拌した後、**159** (30.0 mg, 0.072 mmol) の無水トルエン溶液 (2 mL) を滴下した。室温で 2 時間、 $40^\circ\text{C}$  で 2 時間攪拌した後、反応液を酢酸エチルに注ぎ入れ、0.1 M 塩酸水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5:1) にて精製し、**161** (14.1 mg, 47%) を黄色オイルとして得た。

化合物 **161**; 47% yield; yellow oil; IR (film) 2927, 1631, 1506, 1392, 1252, 1149, 1076, 1003  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.42 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.79 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.77 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.48 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.31 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H,  $=\underline{\text{CH}}_2$ ), 5.62 (s, 1H,  $=\underline{\text{CH}}_2$ ), 5.33 (s, 2H,  $-\underline{\text{CH}}_2\text{OCH}_3$ ), 5.32 (s, 2H,  $-\underline{\text{CH}}_2\text{OCH}_3$ ), 3.55 (s, 3H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.55 (s, 3H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.1, 155.8, 149.4, 145.8, 135.5, 135.3, 132.8, 129.8, 126.6, 124.0, 122.8, 122.1, 122.0, 120.4, 120.1, 118.7, 118.3, 113.9, 111.8, 110.1, 108.4, 101.0, 94.4, 56.2 (two peaks overlapped); MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  (rel. int.) 414 ( $\text{M}^+$ , 2), 279 (38), 167 (36), 149 (100); HRMS ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{O}_5$  ( $\text{M}^+$ ): 414.1467. Found: 414.1463.

化合物 **162** の合成 ;



窒素雰囲気下、**159** (40.0 mg, 0.096 mmol) を無水 THF (6 mL) に溶解し、 $0^\circ\text{C}$  に冷却し ボラン-THF (1.1 M THF 溶液, 700.0  $\mu\text{l}$ , 0.77 mmol) を滴下した。室温に昇温させ 5 時間

攪拌した後、反応液を酢酸エチルに注ぎ入れ、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 4:1）にて精製し、**162** (25.2 mg, 65%) を白色固体として得た。

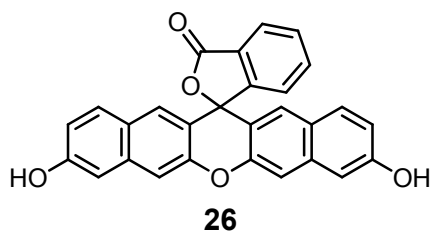
化合物 **162**; 65% yield; white powder; m.p. 153.0–155.0°C; IR (KBr) 1641, 1610, 1508, 1427, 1244, 1146, 1082, 1018, 876, 822  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.37 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.29 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.25 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.11 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 2.4 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 5.30 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 4.30 (s, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$ ), 3.54 (s, 3H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.54 (s, 3H,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.3, 155.3, 150.8, 146.7, 134.6, 134.4, 128.8, 127.4, 127.3, 126.6, 123.1, 121.5, 120.2, 120.2, 118.7, 117.6, 112.7, 111.2, 109.9, 109.0, 94.6, 56.1, 28.1 (two peaks overlapped); MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  (rel. int.) 462 ( $\text{M}^+$ , 100), 357 (12); HRMS ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{O}_5$  ( $\text{M}^+$ ): 402.1467. Found: 402.1470. Anal. Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{O}_5$ : C, 74.61; H, 5.51. Found: C, 74.47; H, 5.50.

## 第五章に関する実験

### Scheme 25

化合物 **29**、**30**、**26** の合成；

無水フタル酸 (150.0 mg, 1.01 mmol) と 2,7-ジヒドロキシナフタレン (322.4 mg, 2.03 mmol) にメタンスルホン酸 (2 mL) を加えて 100°C で 10 時間攪拌した。反応液を室温に戻し氷水に注ぎ入れた。析出した固体を濾別し、クロロホルム-メタノール (1:10) 混合溶媒に溶解し不溶物を濾過により除去した。濾液を濃縮し、逆相カラムクロマトグラフィー (水：メタノール = 1:3) にて精製し **29** (25.0 mg, 6%) を得た。残りのフラクションを濃縮し分取用 TLC (ヘキサン：酢酸エチル = 2:1) により精製し、**30** (16.3 mg, 4%)、**26** (6.3 mg, 1%) を得た。

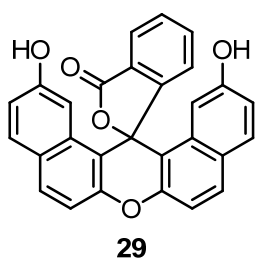


化合物 **26**; 1% yield; light blue solid; m.p.

290.0°C (decomp.); IR (KBr) 3423, 1736, 1637, 1506, 1441, 1346, 1290, 1178, 1147, 876, 756, 708 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.10 (dd, *J* = 6.5 Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.85-7.74 (m, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.37 (dd, *J* = 6.6 Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.30 (s, 2H),

7.10 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 6.95 (dd, *J* = 8.9 Hz, 2.4 Hz, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 172.3, 159.2, 155.0, 152.1, 138.8, 137.6, 132.3, 131.9, 129.4, 128.5, 127.3, 127.2, 126.1, 120.6, 120.0, 112.6, 109.3, 86.1; MS (EI<sup>+</sup>) *m/z* (rel. intensity) = 432 (M<sup>+</sup>, 10), 388 (52), 371 (15), 284 (23), 241 (23), 213 (21), 185 (27), 129 (55), 73 (100); HRMS (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>) 432.0998, Found 432.0996.

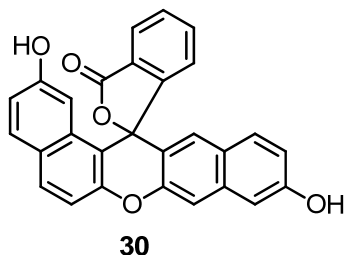


化合物 **29**; 6% yield; light pink solid; m.p. >300°C; IR (KBr)

3421, 1720, 1637, 1616, 1442, 1406, 1290, 1238, 1138, 827 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.22 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.63-7.55 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 8.6 Hz, 2.0 Hz, 2H), 6.76 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 174.4, 158.6,

156.7, 151.5, 137.6, 134.7, 133.2, 132.0, 131.4, 128.7, 127.0, 125.8, 117.5, 116.4, 110.4, 109.2, 89.0; MS (EI<sup>+</sup>) *m/z* (rel. intensity) = 432 (M<sup>+</sup>, 1), 416 (11), 387 (13), 371 (18), 284 (23), 241 (23), 213 (21), 185 (27), 129 (55), 97 (26), 73 (100); HRMS (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>) 432.0998, Found 432.1019.

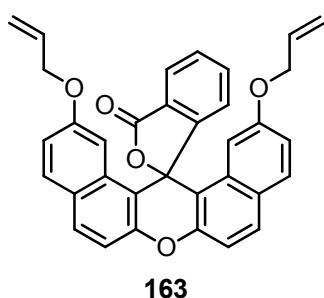


化合物 **30**; 4% yield; light purple solid; m.p. 196.0-199.0°C; IR (KBr) 3410, 1736, 1642, 1520, 1444, 1354, 1286, 1221, 1146, 845  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.21 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.89 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.73-7.61 (m, 2H), 7.69 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.51 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.29 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.08-7.05 (m, 2H), 6.93 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.88 (dd,  $J = 8.6$  Hz, 2.2 Hz, 1H), 6.44 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  173.2, 159.1, 158.7, 157.9, 153.7, 149.6, 138.2, 137.8, 135.3, 134.9, 132.9, 129.4, 128.5, 128.1, 127.7, 127.6, 125.1, 120.7, 120.3, 117.9, 116.8, 112.1, 108.9, 108.6, 86.1; MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  (rel. intensity) = 432 ( $\text{M}^+$ , 2), 387 (5), 371 (10), 284 (23), 213 (21), 185 (27), 129 (56), 73 (100); HRMS ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{16}\text{O}_5$  ( $\text{M}^+$ ) 432.0997, Found 432.1001.

#### Scheme 26

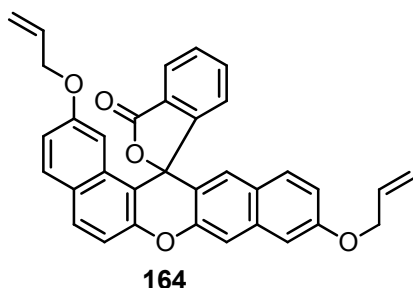
化合物 **163**、**164** の合成 ;

Scheme 25 と同様の方法で得た粗生成物 (4.0 g) を DMF (35 mL) に溶解し、炭酸カリウム (19.2 g, 138.8 mmol)、臭化アリル (2.0 mL, 23.1 mmol) を加え室温で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに注ぎ入れ、1 M 塩酸水、水 3 回、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し残渣を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。残渣にシリカゲル (20 mL) を加え不溶物を濾別し、さらにヘキサン : 酢酸エチル (10:1) に溶解し、不溶物を濾別した。カラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 20:1) にて精製し、**163** (469.6 mg)、**164** (143.0 mg) を得た。残りのフラクションをリサイクル分取 HPLC にて精製し、**164** (68.1mg) を得た。



化合物 **163**; white solid; m.p. 196.0-197.0°C; IR (KBr) 1753, 1618, 1520, 1460, 1437, 1338, 1244, 1213, 993, 833, 737  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.15 (dd,  $J = 5.8$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.81 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.66 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.59 (ddd,  $J = 5.8$  Hz, 5.8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.55 (ddd,  $J = 5.8$  Hz, 5.8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.30 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.22 (dd,  $J = 5.8$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.99 (dd,  $J = 8.6$  Hz, 2.2 Hz, 2H), 6.83 (d,  $J = 2.2$  Hz, 2H), 6.04 (dddd,  $J = 17.3$  Hz, 10.3 Hz, 5.1 Hz, 5.1 Hz, 2H), 5.42 (ddd,  $J = 17.3$  Hz, 2.8 Hz, 1.5 Hz, 2H), 5.28 (ddd,  $J = 10.3$  Hz, 2.8 Hz, 1.5 Hz, 2H), 4.28 (ABqddd,  $\Delta\nu = 94.4$  Hz,  $J_{\text{AB}} = 12.3$  Hz,  $J = 5.1$  Hz, 1.5 Hz, 1.5 Hz, 4H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (67.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.2, 157.3, 154.8, 149.3, 135.7, 132.6, 132.3, 132.1, 130.9, 129.6, 129.1, 126.9, 124.5,

123.6, 117.7, 116.7, 115.4, 108.6, 104.3, 86.7, 68.5; HRMS (ESI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>34</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>Na<sup>+</sup> (M+Na<sup>+</sup>) 513.1516, Found 513.1517.



化合物 **164**; white solid; m.p. 193.0-194.0°C;

IR (KBr) 1753, 1624, 1516, 1431, 1404, 1217, 1147, 1018, 837, 692 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.20 (dd, *J* = 6.6 Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.13 (dd, *J* = 6.6 Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.06-6.96 (m, 3H), 6.50 (d,

*J* = 2.2 Hz, 1H), 6.10 (dddd, *J* = 17.3 Hz, 10.4 Hz, 5.1 Hz, 5.1 Hz, 1H), 5.90 (ddt, *J* = 17.3 Hz, 10.5 Hz, 5.1 Hz, 1H), 5.46 (ddd, *J* = 17.3 Hz, 2.8 Hz, 1.4 Hz, 1H), 5.33 (ddd, *J* = 10.4 Hz, 2.8 Hz, 1.4 Hz, 1H), 5.29 (ddd, *J* = 17.3 Hz, 2.7 Hz, 1H), 5.20 (ddd, *J* = 10.5 Hz, 2.7 Hz, 1.4 Hz, 1H), 4.64 (ddd, *J* = 5.1 Hz, 1.4 Hz, 1.4 Hz, 2H), 4.06 (ABqddd, Δ*v* = 77.0 Hz, *J*<sub>AB</sub> = 12.7 Hz, *J* = 5.1 Hz, 1.4 Hz, 1.4 Hz, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (67.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.0, 157.7, 157.3, 155.7, 151.4, 147.4, 135.5, 135.3, 132.7, 132.6, 132.4, 132.3, 130.5, 129.8, 129.5, 127.6, 126.4, 126.2, 125.8, 125.1, 123.6, 118.9, 118.7, 117.9, 117.6, 116.9, 115.8, 111.0, 107.2, 105.0, 104.2, 83.6, 68.8, 68.2; HRMS (ESI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>34</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>Na<sup>+</sup> (M+Na<sup>+</sup>) 535.1516, Found 535.1514.

#### Scheme 27

化合物 **29** の合成 ;

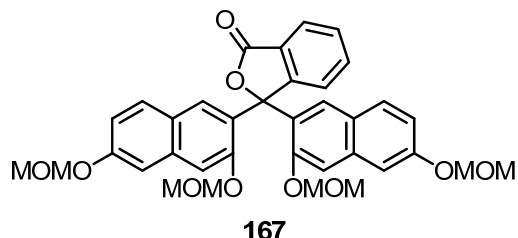
化合物 **163** (5.0 mg, 9.76 μmol) をエタノール (4 mL)、蒸留水 (0.4 mL) に溶解し、Pd/C (2.5 mg)、トシル酸一水和物 (0.1 mg, 0.49 μmol) を加え還流した。2 日後 Pd/C (2.5 mg)、トシル酸一水和物 (0.1 mg, 0.49 μmol) を加えさらに 4 日間還流した。反応液をセライト濾過し、**29** (4.4 mg, quant.) を得た。

化合物 **30** の合成 <sup>66)</sup> ;

化合物 **164** (83.8 mg, 0.16 mmol) をメタノール (80 mL)、トルエン (16 mL) に溶解し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (5.7 mg, 4.91 μmol)、水素化ホウ素ナトリウム (21.6 mg, 0.57 mmol) を加え、16 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに注ぎ入れ、0.1 M 塩酸水、水、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣を逆相カラムクロマトグラフィー (メタノール : 水 = 2:1)、順相カラムクロマトグラフィー (トルエン : 酢酸エチル = 4:1) にて精製し **30** (16.5 mg, 23%) を得た。



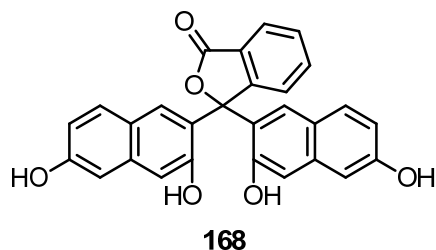
## Scheme 28

化合物 **167** の合成 ;

窒素雰囲気下、**110** (6.0 g, 18.3 mmol) を無水 THF (35 mL) に溶解し、 $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却し *n*-ブチルリチウム (1.6 M *n*-ヘキサン溶液, 11.8 mL, 19.1 mmol) を 15 分間かけて滴下した。 $-78^{\circ}\text{C}$  で 35 分間攪拌した後、無水フタル酸 (1.18 g, 7.97 mmol) の THF 溶液 (15 mL) を 15 分間かけて滴下した。

6 時間攪拌を続け自然に昇温し、室温に戻した。1 M 塩酸水を加え 12 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに注ぎ入れ、水 2 回、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 6:1→3:1) にて精製し、**167** (4.3 g, 88%) を白色泡状物質として得た。

化合物 **167**; white foam; IR (film) 2956, 1765, 1633, 1504, 1466, 1431, 1377, 1223, 1146, 1078, 999, 756, 474  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.97 (dd,  $J = 7.5$  Hz, 1.1 Hz, 1H), 7.82 (dd,  $J = 7.5$  Hz, 1.1 Hz, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.64 (ddd,  $J = 7.5$  Hz, 7.5 Hz, 1.1 Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.54 (ddd,  $J = 7.5$  Hz, 7.5 Hz, 1.1 Hz, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.27 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H), 7.05 (dd,  $J = 8.9$  Hz, 2.4 Hz, 2H), 5.26 (s, 4H), 4.95 (ABq,  $\Delta\nu = 3.5$  Hz,  $J_{\text{AB}} = 7.0$  Hz, 4H), 3.50 (s, 6H), 3.02 (s, 6H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (67.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.4, 155.8, 153.4, 152.4, 135.4, 133.5, 129.5, 128.9, 127.7, 127.4, 126.6, 125.5, 124.6, 124.3, 117.2, 109.5, 108.6, 94.4, 94.1, 90.6, 56.1, 55.9; MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  (rel. int.) 626 ( $\text{M}^+$ , 9), 595 (3), 581 (85), 565 (100), 537 (11), 521 (12); HRMS ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{O}_{10}$  ( $\text{M}^+$ ): 626.2152. Found: 626.2181.

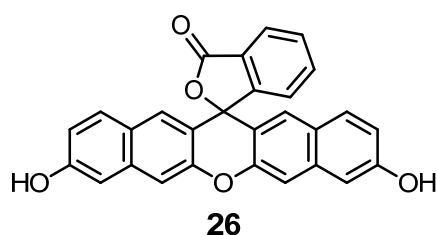
化合物 **168** の合成:

化合物 **167** (467.5 mg, 0.75 mmol) を 1,4-ジオキサン (5 mL) に溶解し、4 M HCl/ 1,4-ジオキサン (3.7 mL, 14.9 mmol) を加え、3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに注ぎ入れ、0.1 M 塩酸水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1:2) にて精製し **168** (246.4 mg, 73%) を緑色泡状物質として得た。

化合物 **168**; 73% yield; green foam; IR (KBr) 3375, 1739, 1635, 1448, 1381, 1348,

1292, 1219  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.93 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.87 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.69 (dd,  $J = 7.6$  Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.45 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.91 (s, 2H), 6.87 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H), 6.80 (dd,  $J = 8.9$  Hz, 2.4 Hz, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (68 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  173.0, 157.1, 155.2, 154.3, 137.9, 134.6, 130.8, 129.8, 129.1, 127.7, 126.1, 125.7, 123.9, 116.5, 110.0, 107.6, 93.3 (one peak overlapped); MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  (rel. int.) 450 ( $\text{M}^+$ , 5), 432 (14), 387 (73), 371 (25), 358 (25), 329 (24), 300 (81), 104 (100); HRMS ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{18}\text{O}_6$  ( $\text{M}^+$ ): 450.1103. Found: 450.1121.

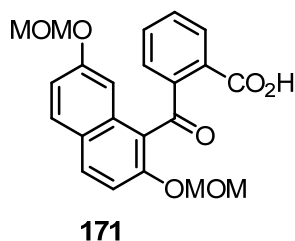
化合物 **26** の合成 ;



化合物 **168** (127.5 mg, 0.28 mmol) にトルエン (1.5 mL)、メタンスルホン酸 (0.8 mL) を加え、 $65^\circ\text{C}$  で 30 分間攪拌した。反応液を室温に戻し酢酸エチルに注ぎ入れ、水 2 回、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラム

クロマトグラフィー (トルエン : 酢酸エチル : メタノール = 2:1:0.01) にて精製し、化合物 **26** (94.7 mg, 77%) を得た。

Scheme 30



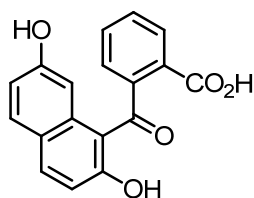
化合物 **171** の合成 ;

窒素雰囲気下、**108** (1.0 g, 3.06 mmol) を無水 THF (15 mL) に溶解し、 $-78^\circ\text{C}$  に冷却し  $n$ -ブチルリチウム (1.6 M  $n$ -ヘキサン溶液, 2.26 mL, 3.68 mmol) を滴下した。 $-78^\circ\text{C}$  で 1 時間攪拌した後、リチオ化体を含む溶液を無水フタル酸 (419.2 mg, 2.83 mmol) の THF 溶液 (50 mL) に滴下した。1.5 時間攪拌を続け自然に昇温し、室温に戻した。反応液を酢酸エチルに注ぎ入れ、水 2 回、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3:1) にて精製し、**171** (1.07 g, 96%) を黄色固体として得た。

化合物 **171**; 96% yield; yellow powder; m.p.  $102.0$ - $103.0^\circ\text{C}$ ; IR (KBr) 2952, 1705, 1651, 1514, 1242, 1147  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.87 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.85 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.72 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.59-7.47 (m, 4H), 7.25 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J = 8.9$  Hz, 2.4 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.21 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (68 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  196.7, 172.6, 156.5, 154.3, 142.0, 133.3, 132.6, 131.1, 130.8, 130.7, 129.5, 129.5, 129.1, 125.2, 122.0, 117.3, 113.3, 107.4, 94.6, 94.3, 56.2, 56.1; MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  (rel. int.) 396 ( $\text{M}^+$ ,

8), 334 (12), 284 (67), 256 (55), 129 (64), 73 (100); HRMS (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>O<sub>7</sub> (M<sup>+</sup>): 396.1209. Found: 396.1198.

化合物 **169** の合成 ;

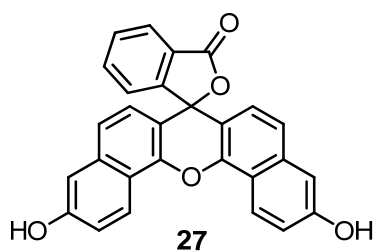


**169**

化合物 **171** (123.0 mg, 0.31 mmol) を 1,4-ジオキサン (2 mL) に溶解し、4 M HCl/ 1,4-ジオキサン (1.5 mL, 6.21 mmol) を加え、5 時間攪拌した。反応液中の溶媒を減圧留去し、化合物 **169** (90.2 mg, 94%) を茶色固体として得た。

化合物 **169**; 94% yield; brown powder; m.p. 168.0–169.0°C; IR (KBr) 3375, 1705, 1633, 1518, 1292, 1213 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.97 (dd, *J* = 7.4 Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.58 (ddd, *J* = 7.4 Hz, 7.4 Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.51 (ddd, *J* = 7.4 Hz, 7.4 Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 7.4 Hz, 1.4 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 8.6 Hz, 2.4 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (68 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 202.1, 170.3, 163.7, 158.1, 144.6, 137.7, 135.5, 132.8, 132.1, 131.4, 131.3, 131.0, 128.5, 124.5, 116.3, 116.1, 114.8, 109.3; MS (EI<sup>+</sup>) *m/z* (rel. int.) 308 (M<sup>+</sup>, 5), 284 (11), 160 (100), 104 (53). HRMS (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>): 308.0685. Found: 308.0680.

化合物 **169** と 1,6-ジヒドロキシナフタレン (**37**) の反応 ;



**27**

化合物 **169** (90.2 mg, 0.29 mmol) と 1,6-ジヒドロキシナフタレン (46.9 mg, 0.29 mmol) に メタンスルホン酸 (1 mL) を加え、75°C で 2.5 時間攪拌した。反応液を室温に戻し酢酸エチルに注ぎ入れ、水 2 回、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (トルエン : 酢酸エチル = 5:1) 及び分取用 TLC (ヘキサン : 酢酸エチル : メタノール = 10:1:0.11) にて精製し、ナフトフルオレセイン **27** (15.3 mg, 12%) を得た。

#### Scheme 32

化合物 **169** と レゾルシノール (**36**) の反応 ;

化合物 **169** (254.3 mg, 0.82 mmol) と レゾルシノール (70.6 mg, 0.64 mmol) にトルエン (1 mL), メタンスルホン酸 (1 mL) を加えた。60°C で 1 時間攪拌した後、反応液を酢酸エチルに注ぎ入れ、水 2 回、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー

(トルエン:酢酸エチル = 10:1) にて精製し、2,7-ジヒドロキシナフタレン (39) (44.3 mg, 43%) 及びフルオレセイン (17) (41.8 mg, 20%) を得た。

#### Scheme 33

化合物 171 と化合物 116 との反応；

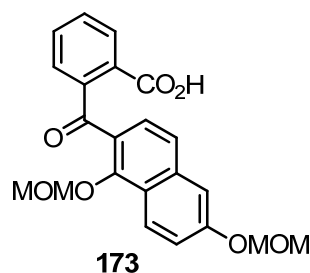
窒素雰囲気下、116 (53.5 mg, 0.16 mmol) を無水 THF (2 mL) に溶解し、 $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却し *n*-ブチルリチウム (1.6 M *n*-ヘキサン溶液, 0.12 mL, 0.19 mmol) を滴下し、 $-78^{\circ}\text{C}$  で 1 時間攪拌した。171 の無水 THF (1 mL) 溶液に *n*-ブチルリチウム (1.6 M *n*-ヘキサン溶液, 91.9  $\mu\text{L}$ , 0.15 mmol) を滴下し、この溶液を 116 のリチオ化体を含む溶液に滴下し、 $-78^{\circ}\text{C}$  で 4 時間攪拌した後、1 M 塩酸水を加えて室温で 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに注ぎ入れ、水 2 回、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去したが、化合物 172 は生成していなかった。

#### Scheme 34

無水フタル酸 (35) と 1,6-ジヒドロキシナフタレン (37) の反応；

無水フタル酸 (300.0 mg, 2.03 mmol) と 1,6-ジヒドロキシナフタレン (324.4 mg, 2.03 mmol) にトルエン (5 mL)、メタンスルホン酸 (1 mL) を加えた。 $60^{\circ}\text{C}$  で 1 時間攪拌した後、反応液を酢酸エチルに注ぎ入れ、水 2 回、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル:メタノール = 2:1:0.05) にて精製し、化合物 27 (172.0 mg, 39%) を得た。

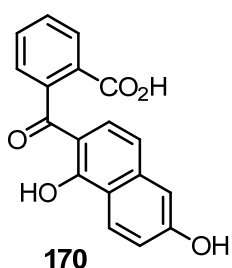
化合物 173 の合成:



窒素雰囲気下、116 (600.0 mg, 1.08 mmol) を無水 THF (7 mL) に溶解し、 $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却し *n*-ブチルリチウム (1.6 M *n*-ヘキサン溶液, 1.35 mL, 2.21 mmol) を滴下した。 $-78^{\circ}\text{C}$  で 1 時間攪拌した後、リチオ化体を含む溶液を無水フタル酸 (251.5 mg, 1.70 mmol) の THF 溶液 (10 mL) に滴下した。3.5 時間攪拌を続け自然に昇温し、室温に戻した。反応液を酢酸エチルに注ぎ入れ、水 2 回、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 3:1 $\rightarrow$ 1:1) にて精製し、173 (437.2 mg, 61%) を薄黄色オイルとして得た。

化合物 **173**; 61% yield; pale yellow oil; IR (neat) 3444, 1718, 1664, 1620, 1469, 1240  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.29 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 8.01-7.98 (m, 1H), 7.61-7.55 (m, 2H), 7.52 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.36 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.27 (dd,  $J = 8.9$  Hz, 2.4 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.40 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (68 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  192.4, 169.9, 158.7, 156.7, 144.2, 139.9, 132.6, 132.5, 130.8, 130.6, 129.1, 128.9, 127.2, 125.4, 123.6, 120.4, 110.6, 102.7, 95.3, 58.1, 56.5 (one peak overlapped); MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  (rel. int.) 396 ( $\text{M}^+$ , 27), 334 (100), 304 (11), 284 (19); HRMS ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_7$  ( $\text{M}^+$ ): 396.1209. Found: 396.1210.

化合物 **170** の合成 ;

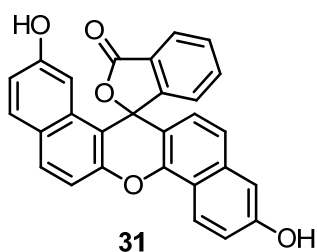


化合物 **173** (430.0 mg, 1.08 mmol) を 1,4-ジオキサン (3 mL) に溶解し、4 M HCl/ 1,4-ジオキサン (2.7 mL, 10.8 mmol) を加え、5 時間攪拌した。反応液中の溶媒を減圧留去し、化合物 **170** (321.0 mg, 96%) を茶色オイルとして得た。

化合物 **170**; 96% yield; brown oil; IR (neat) 3240, 1705, 1628, 1591, 1238  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.26 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 8.07 (dd,  $J = 7.6$  Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.68 (ddd,  $J = 7.6$  Hz, 7.6 Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.57 (ddd,  $J = 7.6$  Hz, 7.6 Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.36 (dd,  $J = 7.6$  Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.04 (dd,  $J = 8.9$  Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.95 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.90 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (68 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  203.8, 168.5, 163.7, 160.7, 141.8, 141.1, 133.4, 131.3, 130.5, 130.3, 128.3, 128.0, 127.1, 119.8, 118.6, 117.9, 113.1, 110.4; MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  (rel. int.) 308 ( $\text{M}^+$ , 59), 290 (91), 284 (100), 262 (82), 256 (51), 129 (40); HRMS ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{O}_5$  ( $\text{M}^+$ ): 308.0685. Found: 308.0694.

#### Scheme 35

化合物 **31** の合成 ;

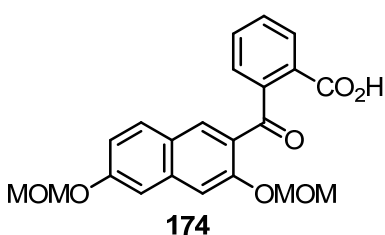


化合物 **170** (240.1 mg, 0.78 mmol) と 2,7-ジヒドロキシナフタレン (**39**) (124.7 mg, 0.78 mmol) にメタンスルホン酸 (2 mL) を加えた。55°C で 30 分間攪拌した後、反応液を酢酸エチルに注ぎ入れ、水 2 回、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル : メタノール = 4 : 1 : 0.15) にて精製し、化合物 **31** (256.5 mg, 76%) を淡ピンク色固体として得た。

化合物 **31**; 76% yield; pale pink powder; m.p. >300°C; IR (KBr) 3311, 1724, 1610, 1398, 1242 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.12 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 7.3, 7.3 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 7.3 Hz, 7.3 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 8.9 Hz, 2.2 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 8.9 Hz, 2.2 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (68 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 169.3, 157.4, 156.6, 154.5, 150.3, 144.4, 135.9, 135.4, 132.8, 132.6, 131.1, 130.1, 126.3, 125.6, 125.4, 123.6, 123.5, 123.1, 122.5, 119.2, 116.8, 116.5, 114.7, 110.5, 109.4, 106.7, 106.4, 83.5; MS (EI<sup>+</sup>) *m/z* (rel. int.) 432 (M<sup>+</sup>, 13), 387 (63), 371 (100), 284 (90), 256 (53), 129 (40); HRMS (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>): 432.0998. Found: 432.1014.

#### Scheme 36

化合物 **174** の合成 ;



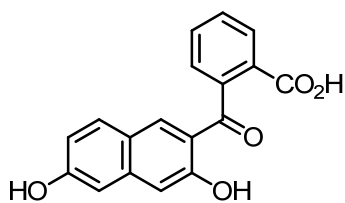
窒素雰囲気下、**110** (540.0 mg, 1.65 mmol) を無水 THF (7 mL) に溶解し、-78°C に冷却し *n*-ブチルリチウム (1.6 M *n*-ヘキサン溶液, 1.22 mL, 1.99 mmol) を滴下した。-78°C で 1 時間攪拌した後、リチオ化体を含む溶液を無水フタル酸 (226.4 mg, 1.53 mmol) の THF 溶液 (40 mL) に滴下した。8 時間攪拌を続け自然に昇温し、室温に戻した。反応液を酢酸エチルに注ぎ入れ、水 2 回、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3:1) にて精製し、化合物 **174** (410.6 mg, 68%) を白色固体として得た。

化合物 **174**; 68% yield; white powder; m.p. 132.0-134.0°C; IR (KBr) 2893, 1697, 1655, 1622, 1464, 1288 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 40 °C) δ 8.16 (brs, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.64-7.50 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.10 (dd, *J* = 8.9 Hz, 2.2 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.22 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (68 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 194.6, 167.5, 156.6, 153.0, 143.7, 137.3, 132.0, 131.5, 130.9, 130.1, 129.3, 129.1, 127.1, 126.5, 123.3, 117.6, 109.0, 108.3, 93.8, 93.7, 55.8, 55.7; MS (EI<sup>+</sup>) *m/z* (rel. int.) 396 (M<sup>+</sup>, 13), 334 (50), 284 (77), 256 (55), 129 (64), 73 (100); HRMS (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>O<sub>7</sub> (M<sup>+</sup>): 396.1209. Found: 396.1202.

化合物 **175** の合成 ;

化合物 **174** (270.0 mg, 0.68 mmol) を 1,4-ジオキサン (3 mL) に溶解し、4 M HCl/1,4-ジオキサン (3.4 mL, 13.6 mmol) を加え、5 時間攪拌した。反応液中の溶媒を減圧

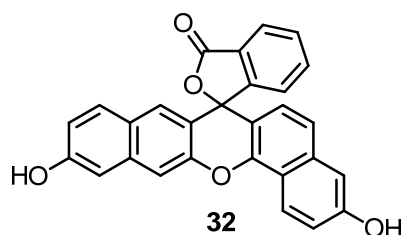
留去し、化合物 **175** (140.6 mg, 67%) を黄色固体として得た。



**175**

化合物 **175**; 67% yield; yellow powder; m.p. 221.0-222.0°C; IR (KBr) 3354, 1697, 1641, 1597, 1448, 1329, 1211  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.14 (dd,  $J = 7.3$  Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.74 (ddd,  $J = 7.3$  Hz, 7.3 Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.67 (ddd,  $J = 7.3$  Hz, 7.3 Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.47 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.46 (dd,  $J = 7.3$  Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.91 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H) 6.83 (dd,  $J = 8.9$  Hz, 2.4 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (68 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  204.3, 168.4, 160.2, 158.6, 141.8, 141.5, 136.6, 133.4, 132.5, 131.4, 130.8, 130.7, 128.6, 123.2, 120.7, 118.0, 110.5, 107.8; MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  (rel. int.) 308 ( $\text{M}^+$ , 33), 290 (55), 284 (100), 262 (58), 256 (51), 241 (30), 129 (65), 73 (100); HRMS ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{O}_5$  ( $\text{M}^+$ ): 308.0685. Found: 308.0679.

化合物 **32** の合成;



**32**

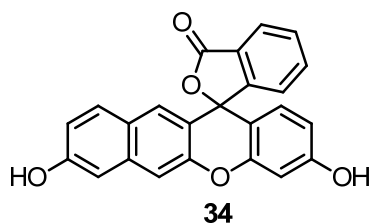
化合物 **175** (83.8 mg, 0.27 mmol) と 1,6-ジヒドロキシナフタレン (87.1 mg, 0.54 mmol) にメタンスルホン酸 (3 mL) を加え、55°C で 40 分間攪拌した。反応液を室温に戻し酢酸エチルに注ぎ入れ、水 2 回、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 7:1) にて精製し、ナフトフルオレセイン **32** (54.8 mg, 47%) を紫色固体として得た。

化合物 **32**; 47% yield; purple powder; m.p. 182.0-183.0°C; IR (KBr) 3336, 1736, 1637, 1288, 1252  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.50 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 8.11-8.08 (m, 1H), 7.77-7.73 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.25 (dd,  $J = 8.9$  Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 7.15 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.97 (dd,  $J = 8.9$  Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.67 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (68 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  171.5, 158.4, 158.0, 154.9, 150.0, 150.0, 148.7, 137.8, 137.5, 136.6, 131.0, 130.7, 129.0, 127.4, 126.6, 125.8, 125.0, 124.8, 124.7, 122.8, 119.6, 119.2, 118.4, 111.8, 110.6, 110.3, 108.3, 85.4; MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  (rel. int.) 432 ( $\text{M}^+$ , 17), 387 (70), 284 (100), 256 (60), 149 (28), 97 (35); HRMS ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{16}\text{O}_5$  ( $\text{M}^+$ ): 432.0998. Found: 432.1009.

化合物 **34** の合成;

化合物 **175** (75.0 mg, 0.24 mmol) とレゾルシノール (20.8 mg, 0.19 mmol) にトルエン (1 mL), メタンスルホン酸 (0.7 mL) を加え、60°C で 1 時間 40 分間攪拌した。反応

液を室温に戻し酢酸エチルに注ぎ入れ、水 2 回、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸

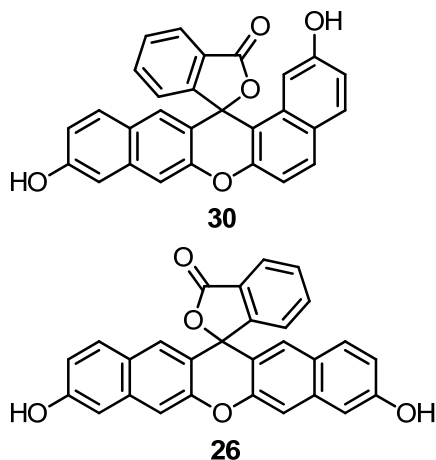


ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (トルエン : 酢酸エチル = 6:1) にて精製し、セミナフトフルオレセイン **34** (59.5 mg, 82%) をオレンジ色固体として得た。

化合物 **34**; 82% yield; orange powder; m.p. 185.0-187.0°C; IR (KBr) 3354, 1732, 1624, 1444, 1240, 1165

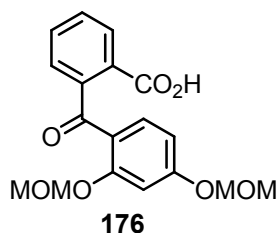
cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.09 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 7.3 Hz, 7.3 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 7.3 Hz, 7.3 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.53 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (68 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 168.6, 159.6, 156.7, 152.4, 152.0, 148.6, 135.7, 135.6, 130.1, 129.9, 128.8, 127.8, 125.8, 124.8, 124.5, 123.9, 118.3, 117.3, 112.3, 110.2, 109.7, 107.1, 102.4, 82.8; MS (EI<sup>+</sup>) *m/z* (rel. int.) 382 (M<sup>+</sup>, 12), 337 (68), 284 (90), 256 (50), 207 (44), 129 (64), 73 (100); HRMS (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>): 382.0841. Found: 382.0837.

化合物 **30** の合成;



化合物 **175** (77.0 mg, 0.25 mmol) と 2,7-ジヒドロキシナフトレン (80.0 mg, 0.50 mmol) にメタンスルホン酸 (3 mL) を加え、55°C で 40 分間攪拌した。反応液を室温に戻し酢酸エチルに注ぎ入れ、水 2 回、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 5:1)、分取用 TLC (ヘキサン : 酢酸エチル = 3:1) にて精製し、ナフトフルオレセイン **30** (51.8 mg, 48%)、**26** (22.0 mg, 20%) を得た。

Scheme 37



化合物 **176** の合成 ;

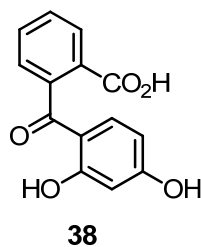
窒素雰囲気下、**118** (150.0 mg, 0.54 mmol) を無水 THF (3 mL) に溶解し、-78°C に冷却し *n*-ブチルリチウム (1.6 M *n*-ヘキサン溶液, 0.43 mL, 0.70 mmol) を滴下した。-78°C で 1 時間攪拌した後、リチオ化体を含む溶液を無水フタル酸 (74.2 mg, 0.50



mmol) の THF 溶液 (5 mL) に滴下した。14 時間攪拌を続け自然に昇温し、室温に戻した。反応液を酢酸エチルに注ぎ入れ、水 2 回、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3:1) にて精製し、化合物 **176** (104.4 mg, 60%) を淡黄色オイルとして得た。

化合物 **176**; 60% yield; pale yellow oil; IR (neat) 3458, 2966, 1714, 1651, 1601, 1261  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.96 (dd,  $J = 7.7$  Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.77 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 7.59 (ddd,  $J = 7.7$  Hz, 7.7 Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.51 (ddd,  $J = 7.7$  Hz, 7.7 Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.25 (dd,  $J = 7.7$  Hz, 1.4 Hz, 1H), 6.77-6.72 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.14 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (68 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  195.5, 170.5, 161.9, 158.2, 145.6, 132.9, 132.2, 129.7, 128.6, 128.3, 126.2, 121.1, 108.7, 103.1, 94.2, 94.1, 56.3, 56.1; MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  (rel. int.) 346 ( $\text{M}^+$ , 34), 313 (16), 284 (100), 241 (13), 149 (12); HRMS ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_7$  ( $\text{M}^+$ ): 346.1053. Found: 346.1052.

化合物 **38** の合成 ;



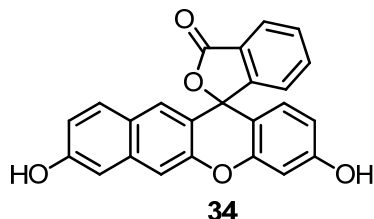
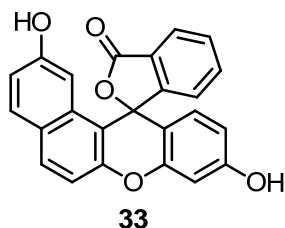
化合物 **176** (104.0 mg, 0.30 mmol) を 1,4-ジオキサソ (0.5 mL) に溶解し、4 M HCl/ 1,4-ジオキサソ (0.75 mL, 3.00 mmol) を加え、室温で 2 時間、30°C で 1 時間攪拌した。反応液中の溶媒を減圧留去し、化合物 **38** (69.4 mg, 90%) を淡黄色固体として得た。

化合物 **38**; 90% yield; pale yellow powder; m.p. 203.0-205.0°C; IR (KBr) 3398, 1714, 1624, 1356, 1282, 1227, 1122  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.08 (dd,  $J = 7.8$  Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.69 (ddd,  $J = 7.8$  Hz, 7.8 Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.61 (ddd,  $J = 7.8$  Hz, 7.8 Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.36 (dd,  $J = 7.8$  Hz, 1.4 Hz, 1H), 6.92 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 6.31 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.21 (dd,  $J = 8.9$  Hz, 2.4 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (68 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  202.5, 168.5, 166.4, 166.4, 141.8, 135.9, 133.3, 131.3, 130.5, 130.4, 128.5, 114.8, 108.9, 103.5; MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  (rel. int.) 258 ( $\text{M}^+$ , 18), 256 (60), 213 (18), 129 (33), 73 (43); HRMS ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_5$  ( $\text{M}^+$ ): 258.0528. Found: 258.0527.

化合物 **33**、**34** の合成 ;

化合物 **38** (58.0 mg, 0.22 mmol) と 2,7-ジヒドロキシナフタレン (36.0 mg, 0.22 mmol) に メタンスルホン酸 (0.7 mL) を加え、55°C で 30 分間攪拌した。反応液を室温に戻し酢酸エチルに注ぎ入れ、水 2 回、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (トルエン : 酢酸エチル = 5:1) 及び分取用 TLC (ヘキサン : 酢酸エチル : メタノール = 6:1:0.07) にて精製し、セミナフトフルオレセイン **33** (25.6 mg, 30%, 赤色固体)、**34** (22.9

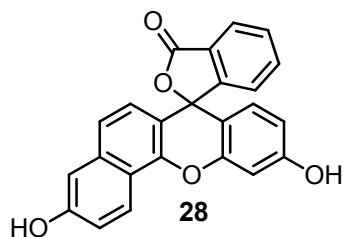
mg, 27%, オレンジ色固体) を得た。



化合物 **33**; 30% yield; red powder; m.p. 178.0-179.0°C; IR (KBr) 3255, 1732, 1628, 1522, 1446, 1240  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.09 (dd,  $J = 5.7, 1.6$  Hz, 1H), 7.81 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.66-7.57 (m, 3H), 7.18 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.00 (dd,  $J = 5.9$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.82 (dd,  $J = 8.6$  Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.63 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 6.49 (dd,  $J = 9.2$  Hz, 1.4 Hz, 1H), 6.45 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 6.32 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (68 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  172.1, 160.4, 157.4, 156.3, 152.5, 151.6, 136.6, 134.2, 133.6, 131.8, 130.6, 129.3, 127.9, 127.1, 126.3, 124.3, 116.9, 115.7, 113.8, 112.1, 108.1, 107.7, 102.9, 86.4; MS

( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  (rel. int.) 382 ( $\text{M}^+$ , 13), 337 (52), 321 (100), 284 (30), 256 (15); HRMS ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{O}_5$  ( $\text{M}^+$ ): 382.0841. Found: 382.0845.

化合物 **28** の合成 ;



化合物 **38** (89.3 mg, 0.35 mmol) と 1,6-ジヒドロキシナフタレン (55.4 mg, 0.35 mmol) に メタンスルホン酸 (1 mL) を加え、55°C で 30 分間攪拌した。反応液を室温に戻し酢酸エチルに注ぎ入れ、水 2 回、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグ

ラフィー (トルエン : 酢酸エチル = 5:1) 及び分取用 TLC (ヘキサン : 酢酸エチル : メタノール = 5:1:0.18) にて精製し、セミナフトフルオレセイン **28** (80.6 mg, 61%) を得た。

Figure 25, 26

ナフトフルオレセイン **26** の結晶データ ;

Empirical formula	C35 H24 O5
Formula weight	524.54
Temperature	103(2) K
Wavelength	0.71075 Å
Crystal system	monoclinic
Space group	$P2_1/c$ (#14)
Unit cell dimensions	$a = 14.6671(2)$ Å $\alpha = 90^\circ$ .

	b = 17.2290(2) Å	β = 108.6694(6)°.
	c = 20.9288(3) Å	γ = 90°.
Volume	5010.41(11) Å <sup>3</sup>	
Z	8	
Density (calculated)	1.391 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.093 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	2192	
Crystal size	0.10 x 0.05 x 0.02 mm <sup>3</sup>	
Theta range for data collection	1.88 to 25.50°.	
Index ranges	-17 ≤ h ≤ 17, -20 ≤ k ≤ 20, -25 ≤ l ≤ 25	
Reflections collected	43894	
Independent reflections	9306 [R(int) = 0.0429]	
Completeness to theta = 25.50°	99.8 %	
Max. and min. transmission	0.9982 and 0.9908	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Data / restraints / parameters	9306 / 0 / 727	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.018	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0409, wR2 = 0.1046	
R indices (all data)	R1 = 0.0568, wR2 = 0.1143	
Largest diff. peak and hole	0.405 and -0.232 e.Å <sup>-3</sup>	

Figure 27-30

ジアリルナフトフルオレセイン **163** の結晶データ ;

Empirical formula	C34 H24 O5	
Formula weight	512.53	
Temperature	103(2) K	
Wavelength	0.71075 Å	
Crystal system	monoclinic	
Space group	P2 <sub>1</sub> /c (#14)	
Unit cell dimensions	a = 8.92560(10) Å	α = 90°.
	b = 13.7672(2) Å	β = 96.2863(9)°.
	c = 20.1410(3) Å	γ = 90°.
Volume	2460.06(6) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Density (calculated)	1.384 Mg/m <sup>3</sup>	

Absorption coefficient	0.092 mm <sup>-1</sup>
F(000)	1072
Crystal size	0.10 x 0.05 x 0.01 mm <sup>3</sup>
Theta range for data collection	1.80 to 25.50°.
Index ranges	-10<=h<=10, -16<=k<=16, -24<=l<=24
Reflections collected	20922
Independent reflections	4540 [R(int) = 0.0332]
Completeness to theta = 25.50°	99.0 %
Max. and min. transmission	0.9991 and 0.9908
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	4540 / 0 / 448
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.052
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0353, wR2 = 0.0879
R indices (all data)	R1 = 0.0386, wR2 = 0.0906
Largest diff. peak and hole	0.219 and -0.202 e.Å <sup>-3</sup>

Figure 31-37, Table 12

UV-vis, 蛍光測定 ;

緩衝液及び強酸性・塩基性溶液は以下に示す試薬を用いて調製した。すべて分光学用蒸留水を用いた。pH メーター使用時の溶液は 25°C に調整し測定した。調製した溶液は超音波にかけて脱気し、窒素バブリングを 5 分間行った。

pH -1; 10 M メタンスルホン酸溶液を調製し、蒸留水を足すことで pH メーターにより pH -1.0 に合わせた。

pH 0; 1 M メタンスルホン酸溶液を調製し、蒸留水を足すことで pH メーターにより pH 0.0 に合わせた。

pH 1; 0.2 M 塩化カリウム水溶液 (50 mL)、0.2 M 塩酸水 (97 mL)、蒸留水 (50 mL) を混合し、0.2 M 塩化カリウム水溶液 と 0.2 M 塩酸水を足すことで pH メーターにより pH 1.0 に合わせた。

pH 3; 0.1 M クエン酸水溶液 (39.8 mL)、0.2 M リン酸二水素ナトリウム水溶液 (10.2 mL)、蒸留水 (50 mL) を混合し、0.1 M クエン酸水溶液 と 0.2 M リン酸二水素ナトリウムを足すことで pH メーターにより pH 3.0 に合わせた。

pH 5; 0.1 M クエン酸水溶液 (24.3 mL)、0.2 M リン酸二水素ナトリウム水溶液 (25.7 mL)、蒸留水 (50 mL) を混合し、0.1 M クエン酸水溶液 と 0.2 M リン酸二水素ナトリウムを足すことで pH メーターにより pH 5.0 に合わせた。

pH 7; 0.1 M クエン酸水溶液 (6.5 mL)、0.2 M リン酸二水素ナトリウム水溶液 (43.6 mL)、蒸留水 (50 mL) を混合し、0.1 M クエン酸水溶液 と 0.2 M リン酸二水素ナトリウムを足すことで pH メーターにより pH 7.0 に合わせた。

pH 8; 0.1 M トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン水溶液 (50 mL)、0.1 M 塩酸水 (23.0 mL)、蒸留水 (27.0 mL) を混合し、0.1 M トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン水溶液と 0.1 M 塩酸水を足すことで pH メーターにより pH 8.0 に合わせた。

pH 9; 0.1 M トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン水溶液 (50 mL)、0.1 M 塩酸水(5.0 mL)、蒸留水 (45.0 mL) を混合し、0.1 M トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン水溶液と 0.1 M 塩酸水を足すことで pH メーターにより pH 9.0 に合わせた。

pH 10; 0.1 M グリシン水溶液 (50 mL)、0.1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (32.0 mL)、蒸留水 (18.0 mL) を混合し、0.1 M グリシン水溶液と 0.1 M 水酸化ナトリウム水溶液を足すことで pH メーターにより pH 10.0 に合わせた。

pH 11; 0.1 M グリシン水溶液 (50 mL)、0.1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (48.0 mL)、蒸留水 (2.0 mL) を混合し、0.1 M グリシン水溶液と 0.1 M 水酸化ナトリウム水溶液を足すことで pH メーターにより pH 11.0 に合わせた。

pH 12; 0.1 M グリシン水溶液 (50 mL)、0.1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (50.0 mL) を混合し、0.1 M グリシン水溶液と 0.1 M 水酸化ナトリウム水溶液を足すことで pH メーターにより pH 12.0 に合わせた。

pH 13; 0.1 M グリシン水溶液 (50 mL) に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH メーターにより pH 13.0 に合わせた。

pH 14; 0.1 M グリシン水溶液 (50 mL) に 10 M 水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH メーターにより pH 14.0 に合わせた。

化合物 **17**、**27-34** を 1~2 mg 正確に測りとり、 $1.01 \times 10^{-2}$  M の DMSO 溶液を調製した。DMSO 溶液を種々の緩衝液で 101 倍希釈した溶液を用いて写真撮影を行った ( $1.0 \times 10^{-4}$  M)。さらに 5 倍希釈し、 $2.0 \times 10^{-5}$  M の溶液を作製した。この溶液を四面透過セル (光路長; 10 mm) に移し替え、UV-vis スペクトル測定を行った。蛍光スペクトルについては、化合物 **27**、**29-34** は  $2.0 \times 10^{-5}$  M で、化合物 **28** は  $1.0 \times 10^{-6}$  M で、フルオレセイン (**17**) は  $2.0 \times 10^{-8}$  M で測定を行った。

UV-vis スペクトルは、バンド幅 2.0 nm、走査速度 400 nm/min、25°C で行った。

蛍光スペクトルは、励起バンド幅 20 nm、蛍光バンド幅 10 nm、感度 low、走査速度 500 nm/min、25°C で行い、蛍光強度が最も大きくなる波長を励起波長とした。記載した蛍光スペクトルは、最大発光波長の強度が 1 になるように規格化している。量子収率は、化合物 **27** ( $\Phi = 0.14$ ) を標準蛍光物質として用いた。以下の UV-vis、

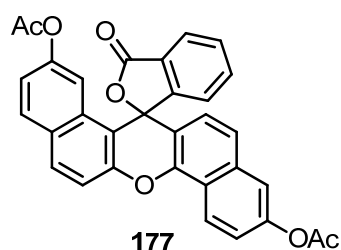
蛍光測定は、毎回一連の操作として行った。始めに、化合物 **28-34** の溶液及び化合物 **27** の溶液を  $1\sim 5 \times 10^{-5}$  M の濃度で調製した。この溶液の UV-vis 測定を行い、570 nm の吸収強度が 0.05~0.8 になるように濃度を適宜調整した。この溶液を直接もしくは正確に 10 倍希釈した溶液を用いて 570 nm で励起し蛍光測定を行い、蛍光スペクトルの面積を求めた。測定したパラメータを Figure 47 に示した式に代入し、蛍光量子収率を算出した。

Table 13, 14, Figure 38-40

(セミ)ナフトフルオレセインのジアニオン種の DFT 計算；

Figure 39 に示す構造を初期構造とし、Chem 3D (Ver. 4.0, CambridgeSoft 社) により MM2法 で分子力場計算を行った。次に、配座創出プログラム CONFLEX<sup>73)</sup> により安定配座を求めた。次いで、Gaussian 09<sup>74)</sup> プログラムを使用し、6-31G+(d)<sup>64)</sup> を基底とし、Hartree-Fock 法を施行した後、6-31G+(d)<sup>64)</sup> を基底とし、B3LYP<sup>63)</sup> 関数により密度汎関数 (DFT) 法を施行した。Table 14、Figure 40 では、DET 計算により得た結果を更に 6-31G+(d)<sup>64)</sup> を基底とし溶媒を考慮しない条件と水を含む条件の両方で TD-DFT 計算<sup>71)</sup> を行った。

Figure 41



化合物 **31** (11.0 mg, 0.025 mmol) に酢酸 (29  $\mu$ L) 及び無水酢酸 (48.1  $\mu$ L, 0.51 mmol) を加え、100°C で 18 時間攪拌した。反応液を室温に戻しクロロホルムに注ぎ入れ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水 2 回、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をヘキサン：酢酸エチル = 10:1 にて洗浄し、化合物 **177** (12.0 mg, 92%) を白色固体として得た。

化合物 **177**; 92% yield; white powder; m.p. 292.0-293.0°C; IR (KBr) 1766, 1412, 1369, 1200  $\text{cm}^{-1}$ ; <sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.59 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 8.19 (dd,  $J$  = 7.3 Hz, 1.1 Hz, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 7.81 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 7.65 (ddd,  $J$  = 7.3 Hz, 7.3 Hz, 1.1 Hz, 1H), 7.60 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 7.59 (ddd,  $J$  = 7.3 Hz, 7.3 Hz, 1.1 Hz, 1H), 7.53 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 7.41 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J$  = 8.9 Hz, 2.2 Hz, 1H), 7.10 (dd,  $J$  = 8.9 Hz, 2.2 Hz, 1H), 7.08 (dd,  $J$  = 7.3 Hz, 1.1 Hz, 1H), 6.89 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 6.77 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.20 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (68 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  169.7, 169.1, 168.6, 154.7, 150.6, 150.0, 149.3, 144.7, 135.5, 134.5, 132.3, 131.8, 130.3, 129.8, 129.2, 126.5, 125.2, 123.8, 123.7, 123.6, 123.4, 121.8, 121.3, 119.5, 118.5, 117.9, 115.5, 113.3, 108.3, 83.4, 21.3, 21.2; MS (EI<sup>+</sup>)  $m/z$  (rel. int.) 516 (M<sup>+</sup>, 13), 429 (25), 413 (100), 387 (50), 371 (50), 300 (15),

97 (11), 57 (16); HRMS (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>32</sub>H<sub>20</sub>O<sub>7</sub> (M<sup>+</sup>): 516.1209. Found: 516.1205.

#### Figure 42

細胞導入実験；

HEK293T、NIH3T3 細胞はペニシリン (100 units/mL)、ストレプトマイシン (100 mg/mL)、5 または 7.5% (v/v) のウシ胎児血清を加えた DMEM (Dulbecco's modified Eagle's medium) を用い 5% の二酸化炭素下で培養した。培養皿を使用すると蛍光の鮮明な像が得られなかったため、増殖細胞をトリプシン処理し、分離した  $5 \times 10^6$  の細胞を 0.1% (v/v) グルコース、0.058% (v/v) L-グルタミンを含む PBS 1.0 mL に化合物 **205** の DMSO 溶液を最終濃度が 10、50、100 mM になるように加え、15、30、60 分間室温で培養した。化合物を含む溶液を取り除き、0.1% (v/v) グルコース、0.058% (v/v) L-グルタミンを含む PBS に再懸濁させた。処理した細胞の蛍光画像は CCD カメラ、水銀アークランプ、G-365 励起フィルタ、BP-445/50 発光フィルタ もしくは BP545/25 励起フィルタ、BP-625/53 発光フィルタを装備した Axio Imager M1 (Carl Zeiss) により撮影した。色素処理後の細胞生存性はトリパンブルー染色により評価し、100 mM の色素で少なくとも 60 分処理しても 90% 以上が生きていることを確認した。

## 引用文献

1. a) Terech P.; Weiss R. G. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 3133—3160.  
b) Estroff L. A.; Hamilton A. D. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1201—1218.  
c) George M.; Weiss R. G. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 489—497.  
d) Dastidar P. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2699—2715.  
e) Suzuki M.; Hanabusa K. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 967—975.  
f) Cravotto G.; Cintas P. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2684—2697.  
g) Esch, J. H.; Feringa, B. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2263—2266.
2. a) Shimomura, O.; Johnson, F. H.; Saiga, Y. *J. Cell. Comp. Physiol.* **1962**, *59*, 223—239.  
b) Dhandayuthapani, S.; Via, L. E.; Thomas, C. A.; Horowitz, P. M.; Deretic, D.; Deretic, V. *Mol. Microbiol.* **1995**, *17*, 901—912.  
c) Barker, L. P.; Brooks, D. M.; Small, P. L. C. *Mol. Microbiol.* **1998**, *29*, 1167—1177.
3. [www.lifetechnologies.com](http://www.lifetechnologies.com)
4. a) Nakata, E.; Nazumi, Y.; Yukimachi, Y.; Uto, Y.; Maezawa, H.; Hashimoto, T.; Okamoto, Y.; Hori, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 1663—1666.  
b) Beija, M.; Afonso, C. A. M.; Martinho, J. M. G. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2410—2433.
5. a) Han, J.; Burgess, K. *Chem Rev.* **2010**, *110*, 2709—2728.  
b) Clark, H. A.; Kopelman, R.; Tjalkens, R.; Philbert, M. A. *Anal. Chem.* **1999**, *71*, 4837—4843.
6. Lloyd, D. J. in *Colloid Chemistry*; Alexander, J. ed. *The Chemical Catalog* **1926**, *1*, 767—782.
7. Flory, P. J. *Discuss Faraday Soc.* **1974**, *57*, 7—18.
8. Sangeetha, N. M.; Maitra, U.; *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 821—836.
9. a) Suzuki, M.; Nakajima, Y.; Yumoto, M.; Kimura, M.; Shirai, H.; Hanabusa, K. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1155—1158.  
b) Wang, G.; Hamilton, A. D. *Chem. Commun.* **2003**, 310—311.  
c) Wang, G.; Hamilton, A. D. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1954—1961.  
d) Yamanaka, M.; Fujii, H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5390—5394.
10. a) Luo, X.; Liu, B.; Liang, Y. *Chem. Commun.* **2001**, 1556—1557.  
b) Menger, F. M.; Caran, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11679—11691.  
c) Ganesh, S.; Prakash, S.; Jayakumar, R. *Biopolymers*, **2003**, *70*, 346—354.  
d) Maji, S. K.; Malik, S.; Drew, M. G. B.; Nandi, A. K.; Banerjee A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4103—4107.  
e) Zhang, Y.; Gu, H.; Yang, Z.; Xu, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13680—13681.



11. a) Hanabusa, K.; Yamada, M.; Kimura, M.; Shirai, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1949—1951.  
b) Tomioka, K.; Sumiyoshi, T.; Narui, S.; Nagaoka, Y.; Iida, A.; Miwa, Y.; Taga, T.; Nakano, M.; Handa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11817—11818.  
c) Sumiyoshi, T.; Nishimura, K.; Nakano, M.; Handa, T.; Miwa, Y.; Tomioka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12137—12142.
12. Shigeki, K.; Shinkai, K.; Hamachi, I. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 976—984.
13. Tachibana, T.; Mori, T.; Hori, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, *53*, 1714—1719.
14. a) Hamachi, I.; Kiyonaka, S.; Shinkai, S. *Chem. Commun.* **2000**, 1281—1282.  
b) Hamachi, I.; Kiyonaka, S.; Shinkai, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6141—6145.  
c) Kiyonaka, S.; Shinkai, S.; Hamachi, I. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 976—983.
15. a) Matsumoto, S.; Yamaguchi, S.; Ueno, S.; Komatsu, H.; Ikeda, M.; Ishizuka, K.; Iko, Y.; Tabata, K. V.; Aoki, H.; Ito, S.; Noji, H.; Hamachi, I. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3977—3986.  
b) Collier, J. H.; Hu, B.-H.; Ruberti, J. W.; Zhang, J.; Shum, P.; Thompson, D. H.; Messersmith, P. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9463—9464.  
c) Yagai, S.; Nakajima, T.; Kishikawa, K.; Kohmoto, S.; Karatsu, T.; Kitamura, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11134—11139.
16. a) Naota, T.; Koori, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9324—9325.  
b) Isozaki, K.; Takaya, H.; Naota, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2855—2857.
17. a) Kiyonaka, S.; Sada, K.; Yoshimura, I.; Shinkai, S.; Kato, N.; Hamachi, I. *Nature Materials* **2003**, *3*, 58—64.  
b) Wada, A.; Tamaru, S.; Ikeda, M.; Hamachi, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5321—5330.
18. Among the tripeptides, galation of Boc-Ala-L-Val-Ala-OCH<sub>2</sub>Ph (**84**) was reported. Das, A. K.; Bose, P. P.; Drew, M. G. B.; Banerjee, A. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7432—7442.
19. Azuma, E.; Kuramochi, K.; Tsubaki, K. *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, *58*, 680—684.
20. a) Mochizuki, N.; Yamashita, S.; Kurokawa, K.; Ohba, Y.; Nagai, T.; Miyawaki, A.; Matsuda, M. *Nature*, **2001**, *411*, 1065—1068.  
b) Miyawaki, A.; Shcherbakova, D. M.; Verkhusha, V. V. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2012**, *22*, 679—688.  
c) Miyawaki, A. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2011**, *12*, 656—668.  
d) Urano, Y.; Sakabe, M.; Kosaka, N.; Ogawa, M.; Mitsunaga, M.; Asanuma, D.; Kamiya, M.; Young, M. R.; Nagano, T.; Choyke, P. L.; Kobayashi, H. *Sci. Transl. Med.* **2011**, *3*, 110—119.

- e) Kawakami, N.; Bartholomäus, I.; Pesic, M.; Mues, M. *Immunol. Rev.* **2012**, *248*, 140—155.
- f) Tomura, M.; Yoshida, N.; Tanaka, J.; Karasawa, S.; Miwa, Y.; Miyawaki, A.; Kanagawa, O. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2008**, *105*, 10871—10876.
- g) Rowland, B.; Purkayastha, A.; Monserrat, C.; Casart, Y.; Takiff, H.; McDonough, K. A. *FEMS Microbiology Letters* **1999**, *179*, 317—325.
- h) Chqn, K. W.; Waire, J.; Simons, B.; Karey, K.; Fung, J.; Copeland, D.; Andrews, L. *Analytical Biochemistry* **2004**, *334*, 227—233.
- i) Upert, G.; Merten, C. A.; Wennemers, H. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2209—2211.
- j) Schroeder, C.; Lutterbach, R.; Stöckigt, J. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 925—934.
- ・イメージングについての総説;
- k) Vollrath, A.; Schubert, S.; Schubert, U. S. *J. Mater. Chem. B* **2013**, *1*, 1994—2007.
- l) Kobayashi, H.; Ogawa, M.; Alford, R.; Choyke, P. L.; Urano, Y. *Chem Rev.* **2010**, *110*, 2620—2640.
- ・有機蛍光試薬 蛍光ラベル化の総説 ;
- m) Gonçalves, M. S. T. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 190—212.
- n) Lavis, L. D.; Chao, T.-Y.; Raines, R. *ACS Chem. Biol.* **2006**, *4*, 252—260.
- o) Tian, M.; Wu, X.-L.; Zhang, B.; Li, J.-L.; Shi, Z. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 1977—1979.
- p) Ando, S.; Koide, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2556—2566.
- q) Kim, T. W.; Yoon, H. Y.; Park, J.-H.; Kwon, O.-H.; Jang, D.-J.; Hong, J.-I. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 111—114.
21. a) Bates, M.; Huang, B.; Dempsey, G. T.; Zhuang, X. *Science* **2007**, *317*, 1749—1753.  
b) Lauter, G.; Söll, I.; Hauptmann, G. *Neural Development* **2011**, *6*, 10—27.
22. a) Davies, J. S. H.; Scheinmann, F.; Suschitzky, H. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 307—308.  
b) Shi, J.; Zhang, X.; Neckers, D. C. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4418—4421.  
c) Chen, C.-A.; Yeh, R.-H.; Lawrence, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3840—3841.
23. Kim, S. H.; Gunther, J. R.; Katzenellenbogen, J. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4931—4934.
24. a) Murphy, V. L.; Kahr, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12918—12921.  
b) Yang, Y. J.; Lowry, M.; Xu, X. Y.; Escobedo, J. O.; Sibrian-Vazquez, M.; Wong, L.; Schowalter, C. M.; Jensen, T. J.; Fronczek, F. R.; Warner, I. M.; Strongin, R. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2008**, *105*, 8829—8834.
25. a) Kupchan, S. M.; Streelman, D. R.; Sneden, A. T. *J. Nat. Prod.* **1980**, *43*, 296—301.  
b) Gopalakrishnan, G.; Banumathi B.; Suresh, G. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 519—524.  
c) Mehta, G.; Venkateswarlu, Y. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 1200—1202.

- d) Suphavanich, K.; Maitarad, P.; Hannongbua, S.; Sudta, P.; Suksamrarn, S.; Tantirungrotechai, Y.; Limtrakul, J. *Monatsh. Chem.* **2009**, *140*, 273—280.
26. a) Urano, Y.; Kamiya, M.; Kanda, K.; Ueno, T.; Hirose, K.; Nagano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4888—4894.
- b) Li, J.; Hu, M.; Yao, S. O. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3008—3011.
27. Liangxing, W.; Burgess, K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8711—8718.
28. a) Gil, S.; Palanca, P.; Sanz, V.; Tortajada, A. *J. Nat. Prod.* **1990**, *53*, 1198—1211.
- b) Hamada, M.; Iikubo, K.; Ishikawa, Y.; Ikeda, A.; Umezawa, K.; Nishiyama, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3151—3153.
29. Vandana, T.; Prasad, K. J. R. *Ind. J. Chem.* **2005**, *44B*, 815—818.
30. Elix, J. A.; Jiang, H.; Portelli, V. J. *Aust. J. Chem.* **1990**, *43*, 1291—1295.
31. Ojida, A.; Nonaka, H.; Miyahara, Y.; Tamaru, S.; Sada, K.; Hamachi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5518—5521.
32. Kogan, K.; Biali, S. E. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2393—2396.
33. a) Zhao, J.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4273—4275.
- b) Zhao, J.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 583—588.
34. Zhang, H.; Shi, R.; Gan, P.; Liu, C.; Ding, A.; Wang, Q.; Lei, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5204—5207.
35. Azuma, E.; Kuramochi, K.; Tsubaki, K. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 1694—1699.
36. a) Weissleder, R. *Nat. Biotechnol.* **2001**, *19*, 316—317.
- b) Yang, Y.; Lowry, M.; Xu, X.; Escobedo, J. O.; Sibrian-Vazquez, M.; Wong, L.; Schowalter, C. M.; Jensen, T. J.; Fronczek, F. R.; Warner, I. M.; Strongin, R. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2008**, *105*, 8829—8834.
- c) Sasaki, E.; Hirotsu, K.; Nishimatsu, H.; Urano, Y.; Kikuchi, K.; Hirata, Y.; Nagano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3684—3685.
- d) Myochin, T.; Kiyose, K.; Hanaoka, K.; Kojima, H.; Terai, T.; Nagano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3401—3409.
37. Yagi, S.; Murayama, S.; Hyodo, Y.; Fujie, Y.; Hirose, M.; Nakazumi, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1417—1419.
38. Kiyose, K.; Kojima, H.; Nishimatsu, H.; Urano, Y.; Nagano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6548—6549.
39. Ito, S.; Muguruma, N.; Kakehashi, Y.; Hayashi, S.; Okamura, S.; Shibata, H.; Okahisa, T.; Kanamori, M.; Shibamura, S.; Takesako, K.; Nozawa, M.; Ishida, K.; Shiga, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 2689—2694.
40. a) Koide, Y.; Urano, Y.; Hanaoka, K.; Terai, T.; Nagano, T. *ACS Chem. Biol.* **2011**, *6*,

41. b) Koide, Y.; Urano, Y.; Hanaoka, K.; Piao, W.; Kusakabe, M.; Saito, N.; Terai, T.; Okabe, T.; Nagano, T. *ACS Chem. Biol.* **2011**, *6*, 600—608.
42. a) Lee, L. G.; Berry, G. M.; Chen, C. *Cytometry* **1989**, *10*, 151—164.  
b) Sasazawa, K.; Yamada, Y.; Sawada, H. *J. Mater. Sci.* **2008**, *43*, 1366—1375.  
c) Schütz, R.; Hartmann, H. *Journal of Luminescence* **1990**, *47*, 99—105.  
Whitaker, J. E.; Haugland, R. P.; Prendergast, F. G. *Analytical Biochemistry* **1991**, *194*, 330—334.
43. a) Albers, A. E.; Dickinson, B. C.; Miller, E. W.; Chang, C. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5948—5950.  
b) Xu, K.; Tang, B.; Huang, H.; Yang, G.; Chen, Z.; Li, P.; An, L. *Chem. Commun.* **2005**, 5974—5976.
44. Xu, K.; Liu, X.; Tang, B. *ChemBioChem* **2007**, *8*, 453—458.
45. Inouye, M.; Tsuchiya, K.; Kitao, T. *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 198—200.
46. Azuma, E.; Nakamura, N.; Kuramochi, K.; Sasamori, T.; Tokitoh, N.; Sagami, I.; Tsubaki, K. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3492—3500.
47. R. B. Merrifield *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149—2154.
48. a) Kitamoto, T.; Marubayashi, S.; Yamazaki, T. *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 1264—1265.  
b) Kiho, T.; Nakayama, M.; Yasuda, K.; Miyakoshi, S.; Inukai, M.; Kogen, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 388—340.  
c) Sukekatsu Nozaki; *J. Peptide Sci.* **2006**, *12*, 147—153.
49. Adriano, M.; Giovanni, G.; Peg, D.; Shouwu, M.; Frank, P.; Josephine, L.; Luisa, M.; Anatoli, P. S.; Victor, J. H. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 3138—3142.
50. a) Das, D.; Dasgupta, A.; Roy, S.; Mitra, R. N.; Debnath, S.; Das, P. K. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5068—5074.  
b) Qu, S.; Li, M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10890—10895.  
c) Becerril, J.; Burguete, M. I.; Escuder, B.; Luis, S. V.; Miravet, J. F.; Querol, M. *Chem. Commun.* **2002**, 738—739.  
Brand, T.; Noils, P.; Richter, S.; Berger, S. *Magn. Reson. Chem.* **2008**, *46*, 545—549.
51. a) Yamada, N.; Koyama, E.; Imai, T.; Matsubara, K.; Ishida, S. *Chem. Commun.* **1996**, 2297—2298.  
b) Yamada, N.; Ariga, K.; Naito, M.; Matsubara, K.; Koyama, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12192—12199.
52. Bagheri, M.; Azizi, N.; Saidi, M. R. *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 146—149.
53. Martinborough, E.; Denti, T. M.; Castro, P. P.; Wyman, T. B.; Knobler, C. B.; Diederich, F. *Helv. Chim. Acta.* **1995**, *78*, 1037—1066.

54. Bekaert, A.; Provot, O.; Rasolojaona, O.; Alami, M.; Brion, J.-D. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4187—4191.
55. Bellucci, G.; Bianchini, R.; Chiappe, C.; Marioni, F.; Spagna, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 546—552.
56. Dandepally, S. R.; Williams, A. L. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5753—5756.
57. Yang, J. H.; Huang, W. Q.; Luo, J. S.; Guo, D. D.; Zhang, Y. H.; Li, H. J. *Chinese Chemical Letters* **2012**, *23*, 127—129.
58. Chiang, C.-L.; Shu, C.-F.; Chen, C.-T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3717—3720.
59. Passerini, M. *Gazzetta Chimica Italiana* **1924**, *54*, 633—640.
60. Cate, L. A. *Synthesis* **1983**, *5*, 385—386.
61. Suga, A.; Yasuda, M.; Fujimaki, Y.; Takekawa, M.; Fujisawa, S. *Polycyclic Aromatic Compounds* **2002**, *22*, 289—293.
62. 「触媒の種類によらず、pH に依存して塩基触媒作用が起こる場合、その触媒を特異塩基触媒という。」  
野依良治、柴崎正勝、鈴木啓介、玉尾皓平、中筋一弘、奈良坂絃一 「大学院講義 有機化学 I」東京化学同人、**1998**、p. 164.
63. a) Becke, A. D. *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098—3100.  
b) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785—789.  
c) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648—5652.
64. a) Ditchfield, R.; Hehre, W. J.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1971**, *54*, 724—728.  
b) Hehre, W. J.; Ditchfield, R.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1972**, *56*, 2257—2261.  
c) Hariharan, P. C.; Pople, J. A. *Theor. Chim. Acta* **1973**, *28*, 213—222.  
d) Francl, M.M.; Pietro, W.J.; Hehre, W.J.; Binkley, J.S.; Gordon, M.S.; DeFrees, D.J.; Pople, J.A. *J. Chem. Phys.* **1982**, *77*, 3654—3665.
65. a) Peng, C.; Schlegel, H. B. *Israel J. of Chem.* **1993**, *33*, 449—454.  
b) Peng, C.; Ayala, P. Y.; Schlegel, H. B.; Frisch, M. J. *J. Comput. Chem.* **1996**, *17*, 49—56.
66. a) Fukui, K. *J. Phys. Chem.* **1970**, *74*, 4161—4163.  
b) Fukui, K. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 363—368.  
c) Hratchian, H. P.; Schlegel, H. B. *J. Chem. Phys.* **2004**, *120*, 9918—9924.
67. a) Beugelmans, R., Bourdet, S., Bigot, A., Zhu, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4349—4350.  
b) Beugelmans, R., Neuville, L., Bois-Choussy, M., Chastanet, J., Zhu, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3129—3132.
68. 西尾元宏 「新版 有機化学のための分子間力入門」、講談社、**2008**、p. 29.
69. 平山令明 「化学・薬学のための X 線解析入門」、丸善株式会社、**1998**、p. 34.

70. a) Lindquist, L. *Askiv. Kemi.* **1961**, *16*, 79—138.  
 b) 田村善蔵、森岡朋子、前田昌子、辻章夫 薬学雑誌 **1993**, *43*, 339—346.
71. a) Gross, E. K. U.; Dobson, J. F.; Petersilka, M. *In Density Functional Theory*; Nalewajski, R. F., Ed.; Springer: Heidelberg, **1996**.  
 b) Casida, M. E. *In Recent Advances in Density Functional Methods*  
 c) Chong, D. P., Ed. *World Scientific*, Singapore, **1995**; *1*, 155—193.
72. a) Karmazsin, L.; Balla, G.; Szöllösi, J. *Acta Paediatr Acad. Sci. Hung.* **1979**, *20*, 249—253.  
 b) Breeuwer, P.; Drocourt, J. T.; Bunschoten, N.; Zwietering, M. H.; Rombouts, F. M.; Abee, T. *Appl. Environ. Microbiol.* **1995**, *61*, 1614—1619.
73. a) Goto, H.; Osawa, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8950—8951.  
 b) Goto, H.; Osawa, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1993**, 187—198.
74. Gaussian 09, Revision B.01, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, Jr., J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2010*.
75. 木下一彦、御橋廣眞 編「日本分光学会測定法シリーズ 3: 蛍光測定—生物科学への応用」学会出版センター、**1983**、p. 70—74.