

研究題目

2-ピリドン合成反応を鍵反応に用いる
(-)-A58365A および (-)-A58365B の全合成研究



平成 19 年度

三重大学大学院

工学研究科 博士前期課程

分子素材工学専攻

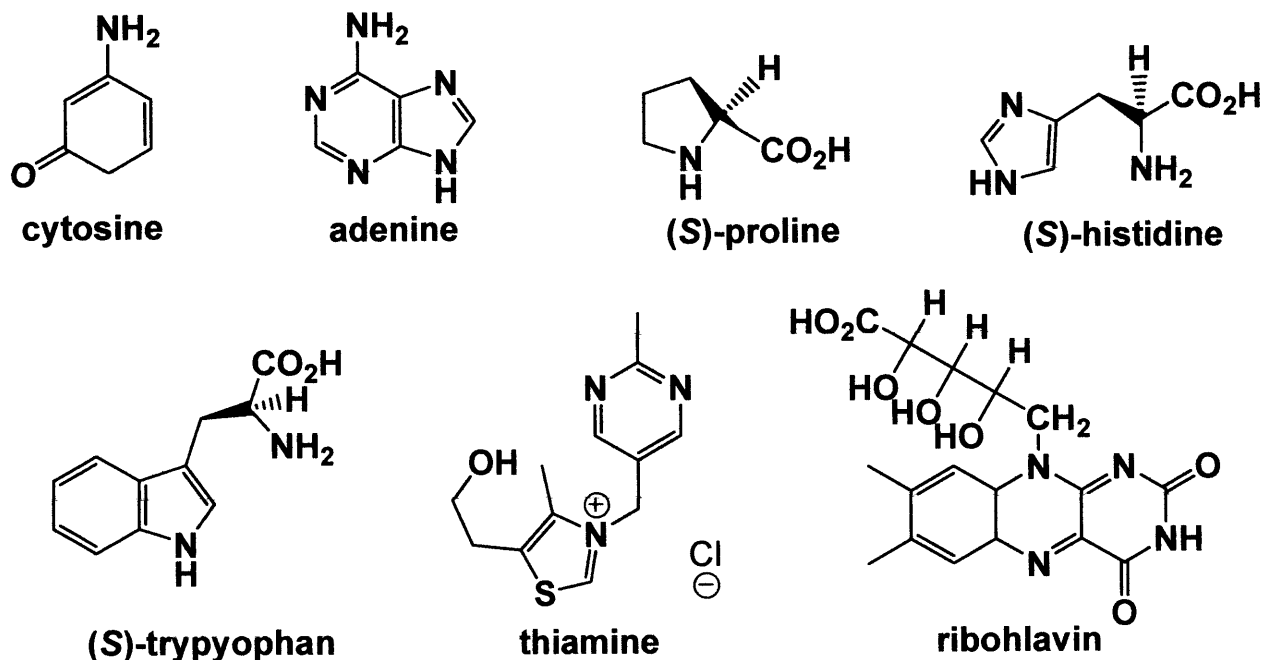
加藤 裕之

序論

有機化学とは伝統的に炭素を含む化合物の科学とみなされている。19世紀においては、有機化学は生き物と密接に関連していると考えており、それゆえ有機(organic)という言葉が用いられた。当時有機化学は、生命に由来する分子からしか作ることができないという考えが広く受け入れられていた。これは、1844年にかけて、Adolph Wilhelm Kolbe が炭素の単体と無機物から酢酸を合成することに成功したことで否定されたが、炭素を含む分子は人間を含め生命体とは強い関係を持っていることは確かである。実際、炭素原子は人体の柔組織を構成する全ての分子の骨格を形成している。そして、この生体内の分子は炭素原子だけで構成されているのではなく、窒素や酸素、硫黄原子などのヘテロ原子を含んでいる。

ヘテロ環構造は、核酸、ビタミン、補酵素、抗生物質、アルカロイドや糖類などの天然物化合物から合成医薬品、農薬、染料、感光剤、高分子や超分子などの多岐に渡る物質類に内包される主要母核として重要な位置を占めている。

自然界に多く分布しているヘテロ環化合物は、すべての生命体の代謝過程において決定的に重要な役割を果たしており、生命維持に必須な化合物群である。窒素、酸素、硫黄原子を含むヘテロ環に限っても、数多くの例を挙げることができる。ピリジン骨格やプリン骨格を持つシトシンやアデニンなどの核酸塩基類、プロリン、ヒスチジン、トリプトファンといった必須アミノ酸、チアミン、リボフラビン、葉酸などの各種ビタミン類やクロロフィル類である。グリコシド、オリゴ糖あるいはラクタムやラクトンもヘテロ環の範疇に入る。



また、多くのヘテロ環化合物は合成中間体としても利用価値が高く、理論有機化学の興味ある対象ともなってきた。これらの特徴は、ほとんど無限とも言える数のヘテロ環構造が可能であり、それに付随した多彩な反応性や安定性が期待できるといった、その多様性から来ているものと思われる。

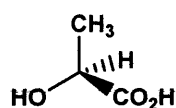
これらのことから、今までに多くのヘテロ環の合成が検討され、現在までに Chemical Abstracts 誌に掲載されている化合物は 3370 万を超えるが、その半分以上はヘテロ環化合物である。有機化学に登場する主要な化合物群(脂肪族、炭素環およびヘテロ環化合物)の中では最も多く、化学研究報告の 3 分の 2 はヘテロ環に関するものである。ヘテロ環構築は天然物合成への応用が可能である。

このように我々に欠かすことの出来ない有機化合物は何種類もの元素から構成されており、先に述べたように数えきれない化合物が存在している。このような非常に複雑な有機化合物の性質を分類する方法として、分子中で元素がどのように配列しているか、つまり化合物がどのような化学的構造をとっているかといった化合物の構造決定が有

機化学の分野において重要となってくる。特に構造を決定する際に重要なことは、有機化学を考える上で必要不可欠な“異性体”という概念である。異性体とは同一の分子式をもつが、構造式が異なる化合物のことを意味する。簡単な例として、分子式 $\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$ を持つ化合物を考えてみても、2種類の全く違う化合物であるジメチルエーテル (CH_3OCH_3) とエチルアルコール ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) が存在する。

この2種の化合物はそれぞれ物理的、化学的性質が全く異なる化合物である。これは分子構造が異なることに起因していることは明らかであり、このように分子式が同じで、原子間を結合で結んだ化学構造が異なる異性体を構造異性体という。

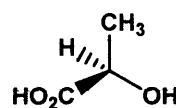
一般に化合物は、構造異性体のような平面上の違い以外に、三次元の立体構造が異なることにより性質に違いが生じる特徴をもっており、有機化学を考える上で三次元の立体構造は非常に重要なことである。この立体異性体は二種類に分類される。一つには鏡像異性体（エナンチオマー）がある。この異性体は鏡像の関係があり互いに一致しない一組の異性体のことであり、例として乳酸を上げる。



(-)-乳酸

$$[\alpha]_{\text{D}}^{21.5} = -2.6^\circ (\text{c } 8, \text{ 水})$$

$$\text{mp } 52.8^\circ\text{C}$$



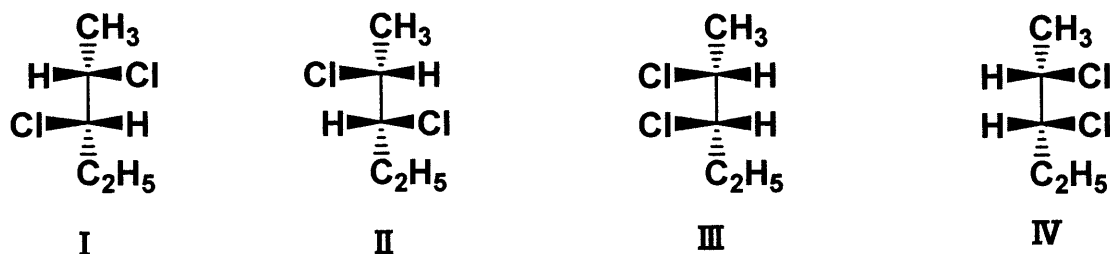
(+)-乳酸

$$[\alpha]_{\text{D}}^{21\sim 22} = +2.6^\circ (\text{c } 2.5, \text{ 水})$$

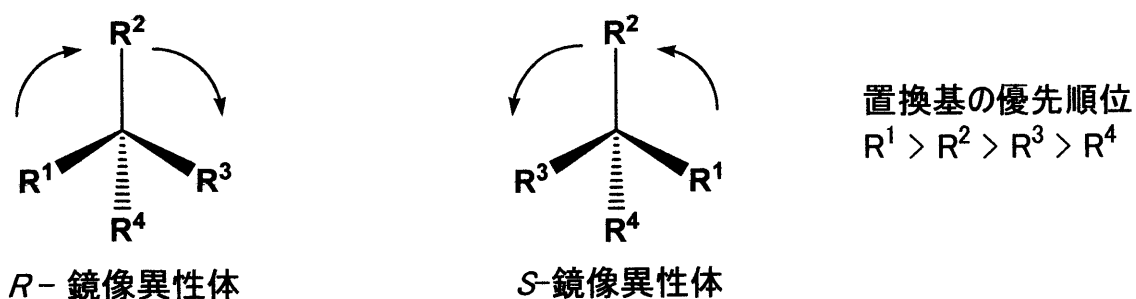
$$\text{mp } 53.0^\circ\text{C}$$

この鏡像異性体どうしは、同一の物理的、化学的性質を示す。又、各々の鏡像異性体には、偏光を通過させる時に偏光面を回転させる性質（旋光性）を持つ。旋光性を持つ化合物は光学活性体と呼ばれ、このような分子は“キラル”といわれる。先に述べた乳酸の場合、炭素原子に4つの異なる置換基が結合しており、このような炭素原子を

不斉炭素といい、不斉炭素をもつ化合物は必ず鏡像異性体が存在する。もう一つの立体異性体として、ジアステレオマーがある。これは先に述べた鏡像異性体とは反対で、互いに鏡像関係にない異性体を言う。例として、2,3-ジクロロペンタンをあげる。

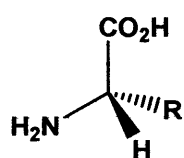


I、II 及び III、IV はそれぞれ鏡像関係にあるので、鏡像異性体である。しかし、I と III、II と III は各々鏡像関係にはない。このような関係をジアステレオマーという。同様に、I と IV、II と IV も各々ジアステレオマーの関係にある。ジアステレオマーはエナンチオマーとは異なり、融点、沸点、溶解度、Rf 値などの物理的性質が異なるため、結晶化、蒸留、クロマトグラフィーなどの一般的な手法でジアステレオマーの混合物を分離することができる。又、こういった分子の立体構造を表現する方法として、**R** 配置、**S** 配置といった表現方法がとられる。これは、立体中心のまわりの置換基の優先順位（原子番号が大きい方が優先順位が高い）が時計回りであれば **R** 体、反時計回りであれば、**S** 体であるという。



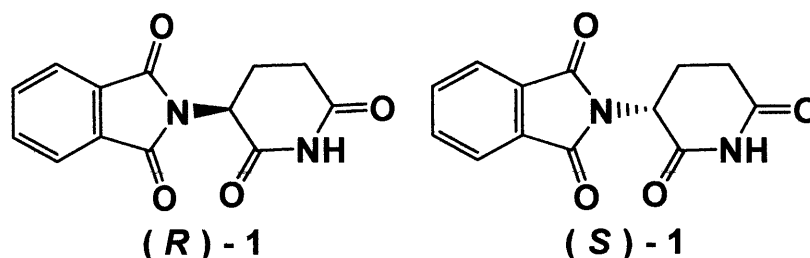
このような立体異性体における立体構造の違いは有機化学において非常に重要な問題であり、例えば、我々の体内に存在するタンパク質

を構成するアミノ酸とも密接に関与している。タンパク質を構成する20種のアミノ酸のうち、システインは、硫黄原子が結合した炭素の優先順位が高いため、**R** 配置となるが、それ以外のアミノ酸はすべて **S** 配置となっている。

	側鎖(R)	名称	立体配置
	H	グリシン	—
	CH ₃	アラニン	S
	CH(CH ₃) ₂	バリン	S
	CH ₂ OH	セリン	S
	CH ₂ Ph	フェニルアラニン	S
	CH ₂ SH	システイン	R

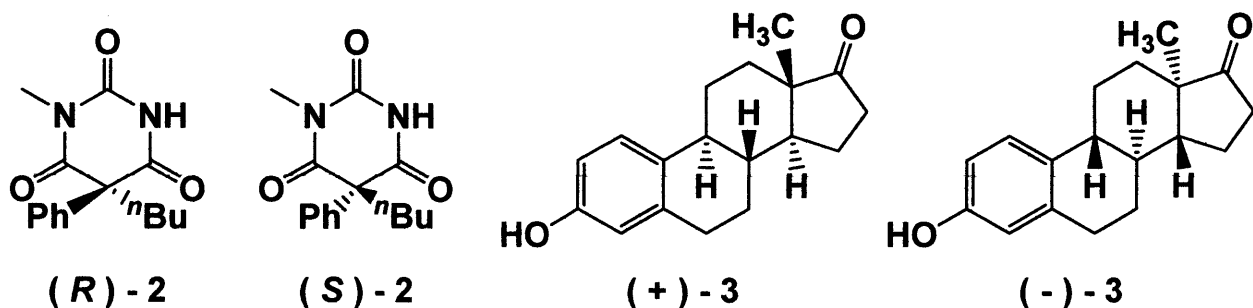
このように、三次元の立体構造の違いは我々の生体内において重要な影響を与えることがよくいわれている。この立体構造の違いによって化合物の性質が異なることを世間に広

めた有名な事件としてサリドマイド事件がある。このサリド



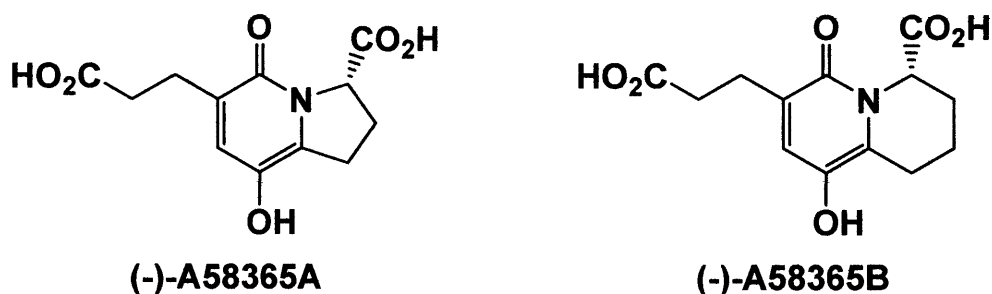
マイド **1** は、**R** 体には強い鎮静作用があるがその **S** 体には強い催奇性をもつことが見出された。

この他の生理活性化合物として、バルビツール酸誘導体 **2** の **R** 体は麻酔性があるが、その **S** 体には痙攣作用を持つ。又、エストロン **3** の (+)-体は女性ホルモンであるが、その (-)-体には女性ホルモンの作用は全くない。



このように光学活性化合物のエナンチオマーにより、その作用は全く異なってくるため、光学活性化合物を合成する際、両エナンチオマーの一方を選択的に作り分けることが重要であり、特に医薬品などの生理活性化合物は、立体構造が薬の作用に大きく影響するため、高いジアステレオ、エナンチオ選択性が必要となってくる。

ヘテロ環である 2-ピリドン骨格を持ち、かつ光学活性化合物である化合物に、(-)-A58365A および、(-)-A58365B がある。



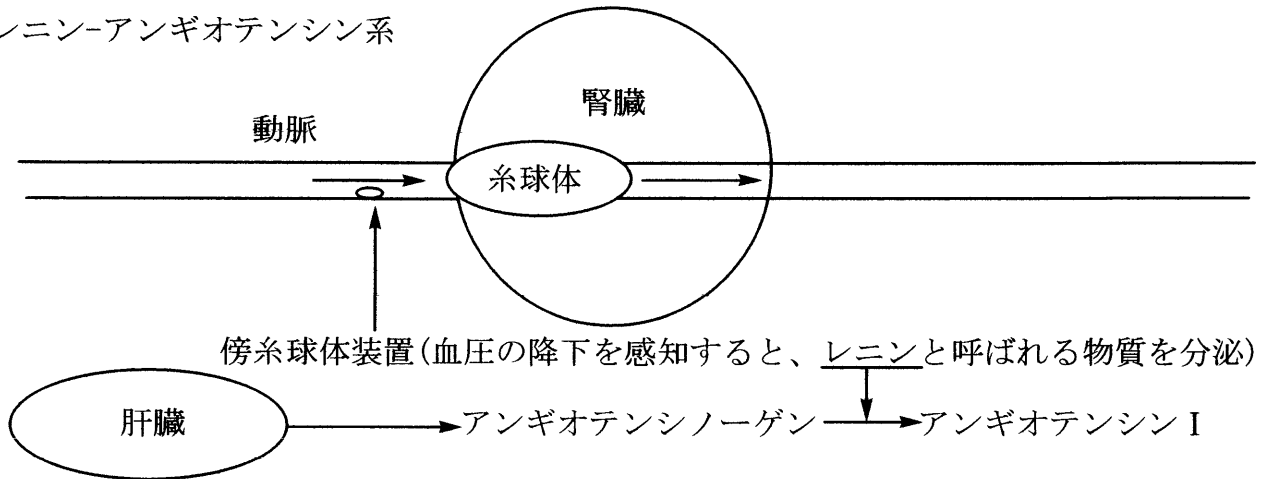
これらの化合物は、1985 年に、Eli Lilly 社で発見された。これは、*Streptomyces* 属の細菌の代謝生成物であり、培養肉汁から抽出されたものである。これらはアンギオテンシン変換酵素阻害剤として、血圧調整剤の生理活性物質として心臓や血管系の循環器疾病に、また糸球内圧を下げる直接の腎保護作用を持つことで知られている。

高血圧は生活習慣病の中で最も多い疾患だが、その 80%から 90%は本態性高血圧症と呼ばれる原因不明のものである。残りの 10%から 20%が別に原因がある二次性高血圧といわれるものである。

生体内における血圧-体液電解質調節系の重要なものの一つにレニ

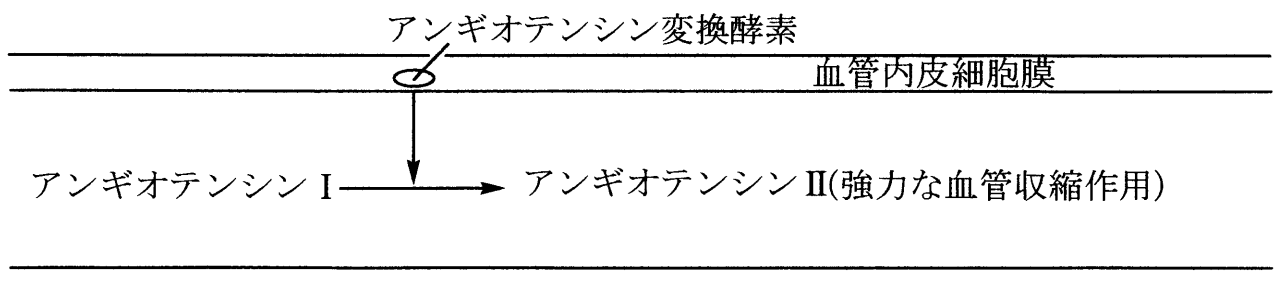
ン-アンギオテンシン系がある。レニン-アンギオテンシン系は血液量の保持と、血圧を上げる働きにより血圧の循環を正常に保とうとする調節機構である。

レニン-アンギオテンシン系



腎臓の糸球体に流れ込む動脈の壁には、傍糸球体装置と呼ばれる箇所があり、血圧を感知して、タンパク質分解酵素の一種であるレニンを分泌する。血中圧力が低下すると、レニンの分泌量は低下し、上昇すれば分泌量は低下する。腎臓にはこのほかに化学受容体があり、血液中のナトリウム濃度が低下するとレニンの分泌は促進される。

しかし、レニンそのものには血圧を上げる作用はない。レニンは血液中で、肝臓で合成された基質であるアンギオテンシノーゲンに作用し、アンギオテンシン I (AI) を遊離する。



AI はさらに肺循環中に肺の血管内皮細胞膜に存在するアンギオテンシン変換酵素 (ACE) によりアンギオテンシン II (A II) に変換される。A II は強力な血管収縮作用があり、血圧を上昇させる。ほかにも A II

は血管の細胞の増殖を盛んにし、動脈硬化の促進や、心肥大の促進作用も持つ。

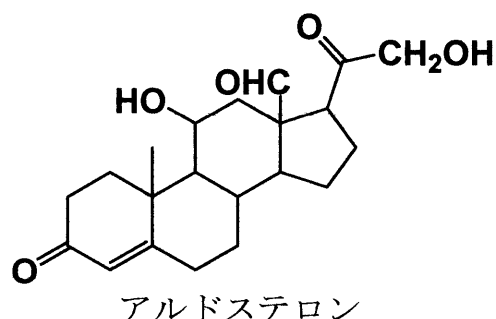
また、AⅡは副腎にも作用してアルドステロンの生成、分泌を促進する。アルドステロンは腎臓の遠位尿管に働くことにより Na^+ 再吸収促進作用と、 K^+ の排泄促進作用をもつ。

血中のナトリウムの貯留は水分を増加させ浮腫を起こし、血圧を上昇させ、血中のカリウム欠乏は低カリウム血病を起

こす。低カリウム血病は、鼓腸、呼吸困難、頻脈、興奮性麻痺などがあり、さらに進むと心停止にいたる。

アンギオテンシン変換酵素阻害剤は、アンギオテンシン変換酵素により AⅡに変換されるのを阻害し、AⅡ、AⅡにより産生されるアルドステロンの産生を防ぐことにより、血圧を下げる。また、アンギオテンシン変換酵素はキニンの分解に関与するキニナーゼⅡと同一酵素であり、キニナーゼⅡが阻害されることでブラジキニンが分解されずに蓄積し、これが降圧作用をもたらす。また、腎臓においてナトリウムの再吸収を抑制し、利尿作用を持つ。特に、腎臓糸球体の輸出細胞脈を拡張する作用によって糸球体内圧を下げるので、糖尿病性腎症などにおいて腎機能を保護する薬剤として注目されている。

この副作用としては、アルドステロンを抑制することにより高カリウム血病（神経、筋の易刺激性、骨格筋の筋力低下と弛緩性麻痺が現れ、徐脈、不整脈そして心停止にいたる）を、また、ブラジキニンが増量することにより、血管神経性浮腫、乾咳が頻発する。そして、催奇性を持つ。本研究において、(-)-A58365A および、(-)-A58365B の全合成を研究したので詳細に述べる。



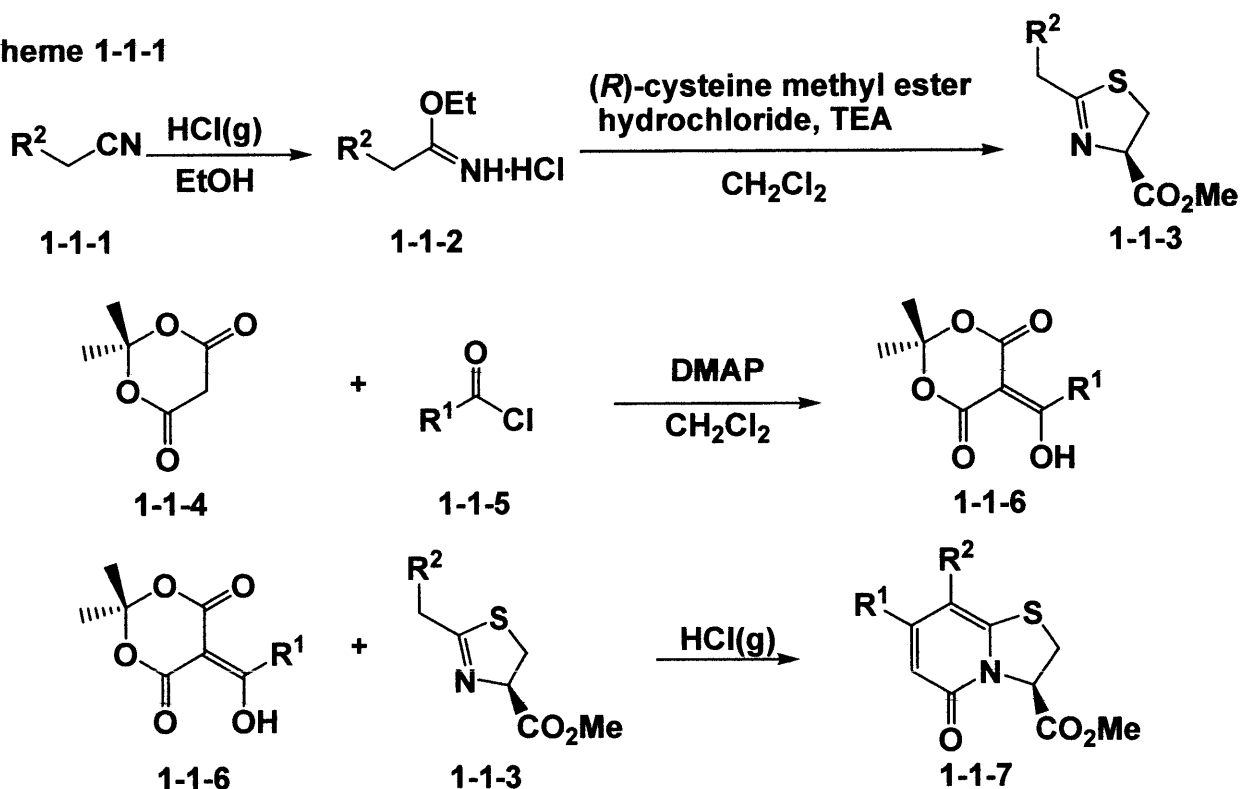
第一章 2-ピリドン骨格を含む 5,6 員環および 6,6 員環の形成

第一節 従来の 5,6 員環合成のための閉環反応

序論でも述べたように、ヘテロ環合成は、薬学、生物学においても重要であるため、これまで多くの有機合成研究が行われてきた。これらの合成された化合物の中には、分子内に二つ以上の環を持つものが多く存在し、本研究の目的物質である (-)-A58365A も 5 員環と 6 員環が一本の結合を共有している構造を持つ。これらの環はビシクロ環構造と呼ばれ、多種多様な合成法が報告されている。そこで第一節では、(-)-A58365A に見られる 5,6 員環に注目し、従来の 5,6 員環の合成法について述べる。

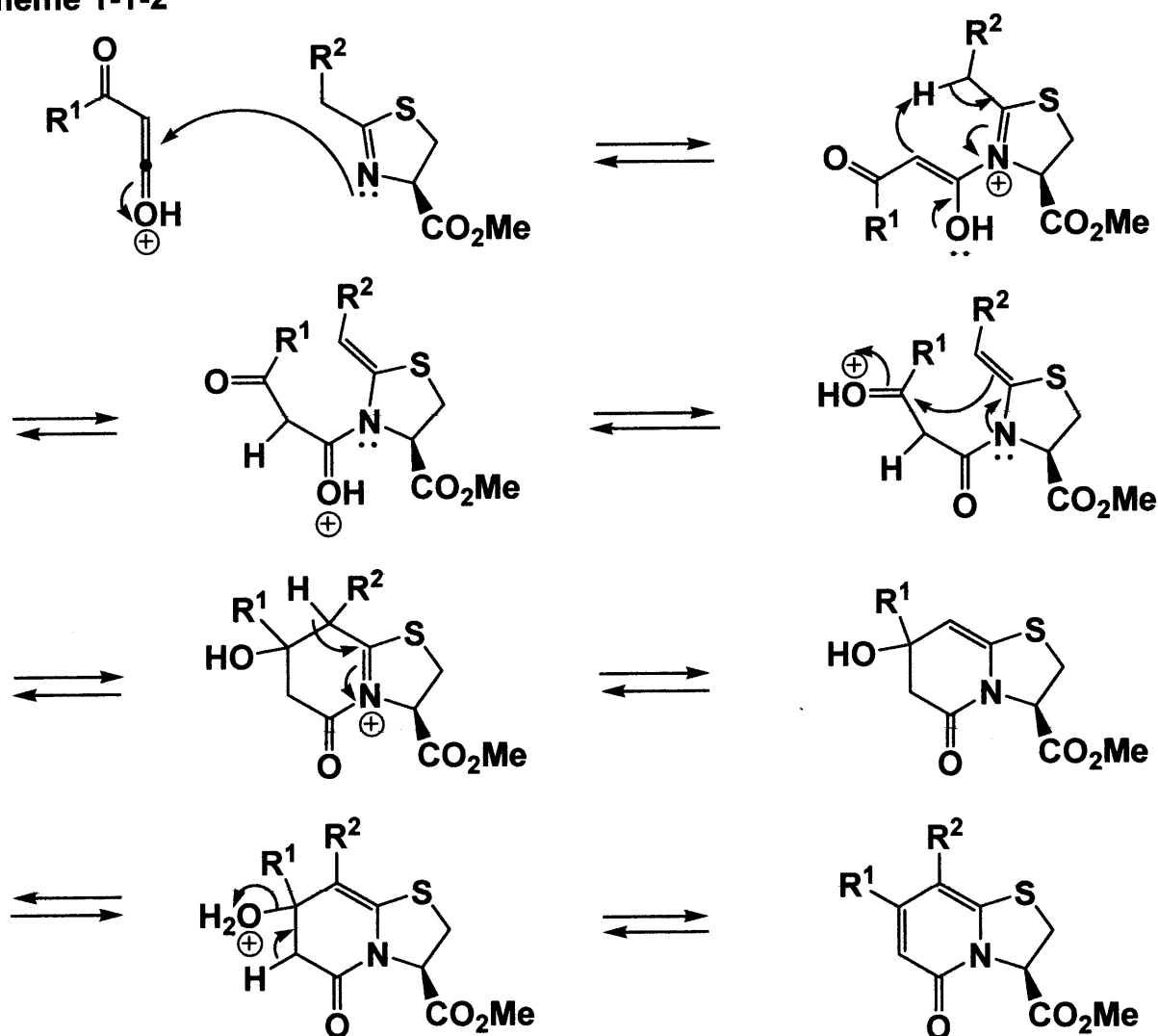
2001 年 Almqvist らの、(-)-A58365A 類縁体合成における、5,6 員環の合成法を Scheme 1-1-1 に示す。

Scheme 1-1-1



彼らは、 Δ^2 -チアゾリン 1-1-3 と、Meldrum's acid 由来物質 1-1-6 から、2-ピリドン骨格を含む 5,6 員環を持つ、化合物 1-1-7 を合成している。彼らが考える反応機構を Scheme 1-1-2 に示す。

Scheme 1-1-2

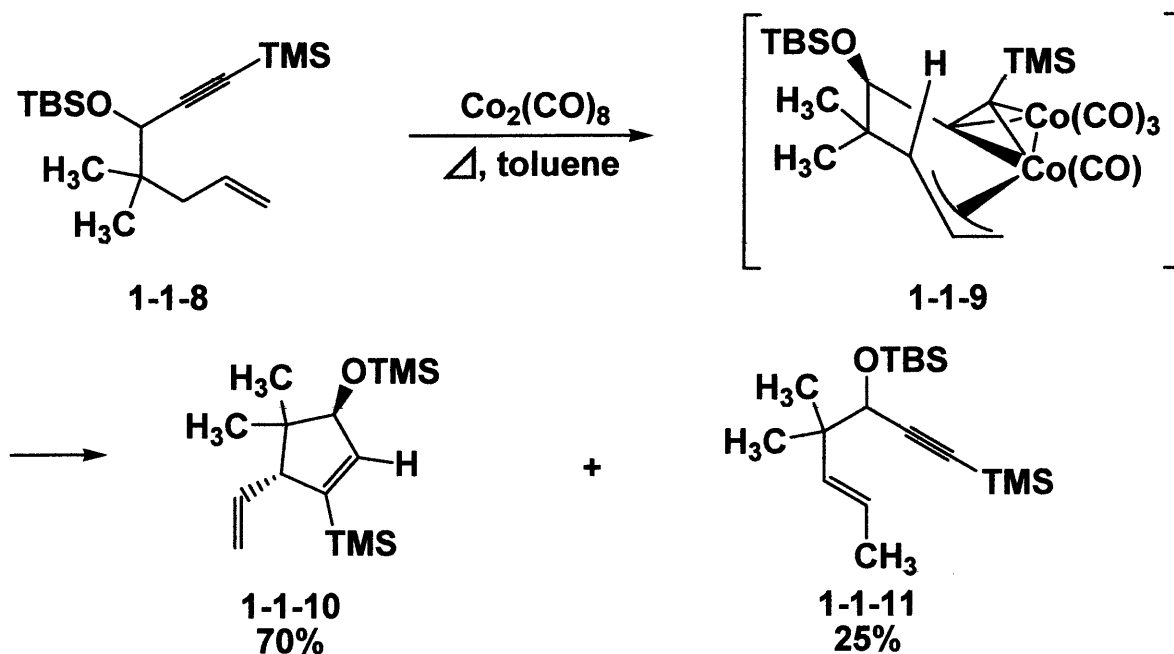


Δ^2 -チアゾリンの Meldrum's acid 由来物質への付加の後、イミニウム炭素への攻撃ではなく、1,5 シグマトロピー転位が起こり、エナミンを形成する。続いて、 β -カルボニル基への分子内攻撃により 6 員環を形成し、連続的なプロトンと水の脱離により、最終生成物である 2-ピリジノン形成する。

5,6 員環の合成には、しばしば金属触媒が用いられる。2003 年には、Gleason らが Co を用いる環化を 5,6 員環の合成に適用している (Scheme

1-1-3)。

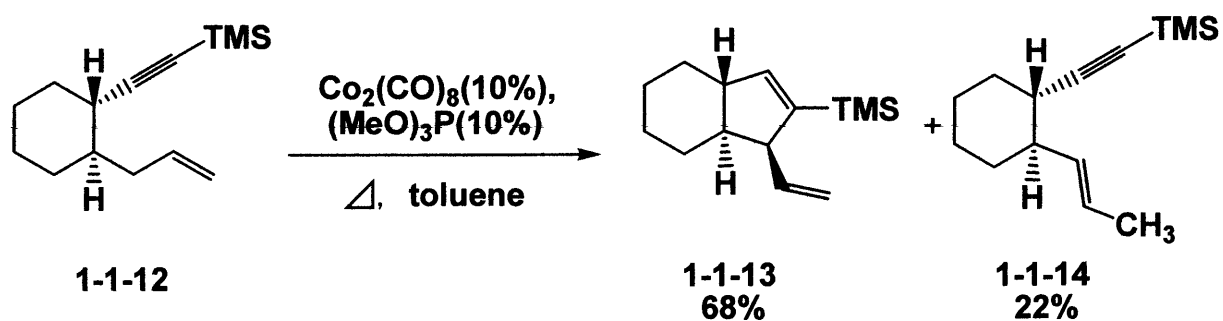
Scheme 1-1-3



彼らは、二重結合と三重結合を持つエンイン化合物 **1-1-8** に、触媒として $\text{Co}(\text{CO})_8$ 、配位子として $(\text{MeO})_3\text{P}$ を作用させ、遷移状態 **1-1-9** を経て、5員環を持つ化合物 **1-1-10** を得ている。

彼らは、6員環化合物 **1-1-12** にこの環化反応を適用することにより、5,6員環を持つ化合物 **1-1-13** を中程度の収率で得ている (Scheme 1-1-4)。この際、副生成物として末端オレフィンの異性化体 **1-1-14** が生成する。

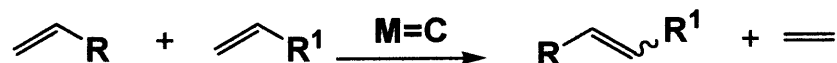
Scheme 1-1-4



また、近年分子内での閉環反応において頻繁に用いられるものに、閉環メタセシス (ring closing metathesis) がある。オレフィン (アルケン) メタセシスとは、金属カルベン錯体が付加環化/逆付加環化過程を経て

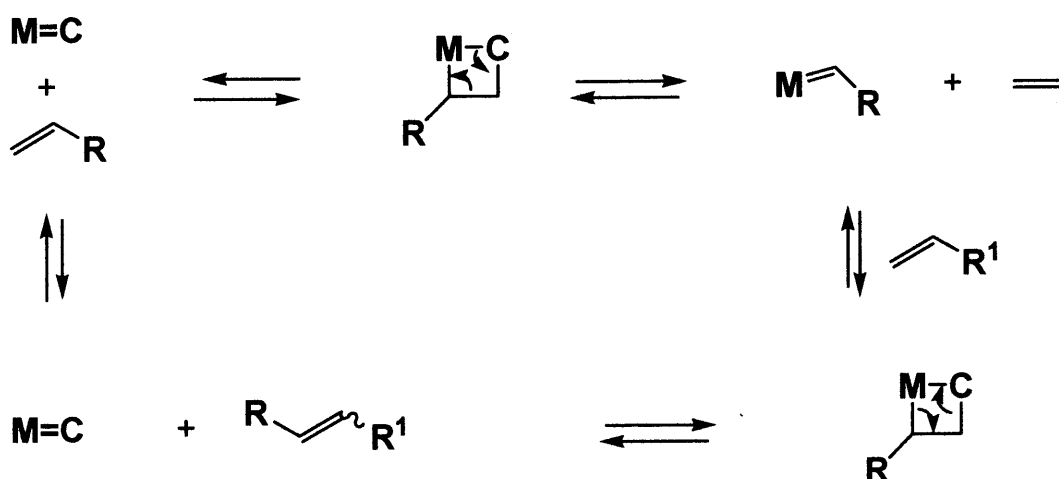
メチレン基の交換を触媒的に行うプロセスである (Scheme 1-1-5)。

Scheme 1-1-5



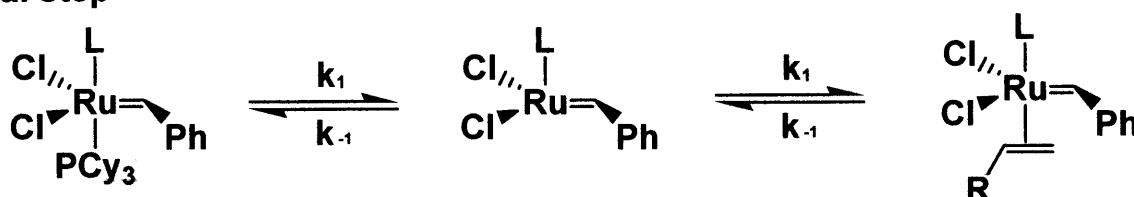
触媒サイクルを、Scheme 1-1-6 に示す。

Scheme 1-1-6



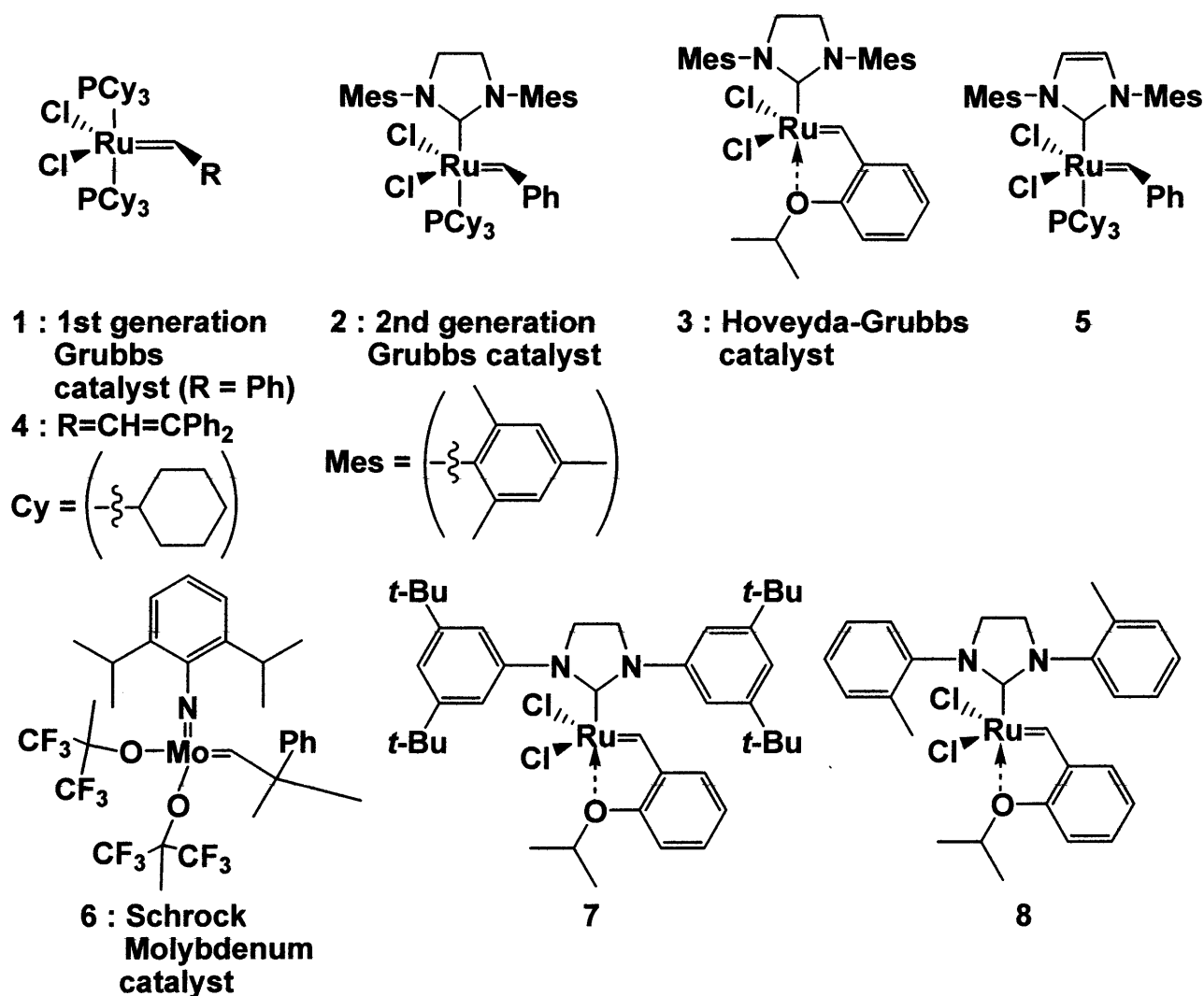
ルテニウム触媒の最初のステップは、以下のようにリン配位子と二重結合が交換することから始まると考えられている。

initial step



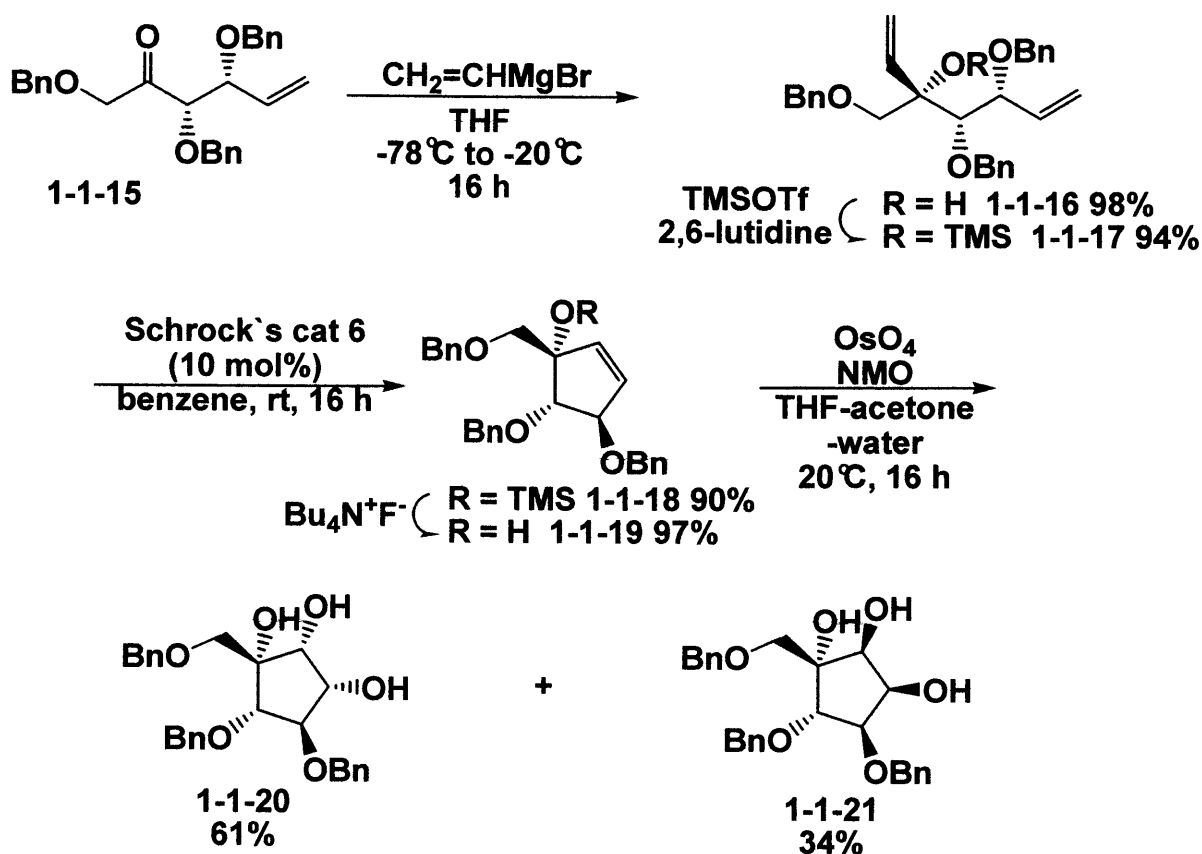
メタセシスは長く工業的に重要であったが、触媒の活性が高すぎる
こと、また官能基共存の許容範囲が比較的狭いことから、合成化学的
利用はごく限られたものであった。ところが最近、取り扱いやすく官
能基許容性の大きい触媒が二種開発されるにおよんで、複雑な分子の
合成に用いられるようになった。有機合成で最も多く用いられる触媒

は、Schrock 型モリブデンメタセシス触媒と Grubbs 型ルテニウム触媒である。



両者には多くの共通点があり、反応の化学も重なり合う部分が多い。しかし、一方が他方に明らかに勝る場合も少なくない。Grubbs 型ルテニウム触媒 **1** の方が一般的には調製と取り扱いが容易で、官能基に影響を受けにくく、空気と湿気に対して、より安定である。Schrock 型触媒 **6** はメタセシス活性により優れており、1999 年、Eustache らが報告したサイクリトール合成のように、立体障害のあるオレフィンにでも適用できると言われている (Scheme1-1-7)。

Scheme 1-1-7



catalyst (mol%)	substrate	solv.	conditions	yield(%)
Grubbs 1st. 1 (20)	1-1-16	CH_2Cl_2	10 days reflux	29
	1-1-17	CH_2Cl_2	7 days reflux	-
Schrock's cat 6 (20)	1-1-17	benzene	16 h rt	90

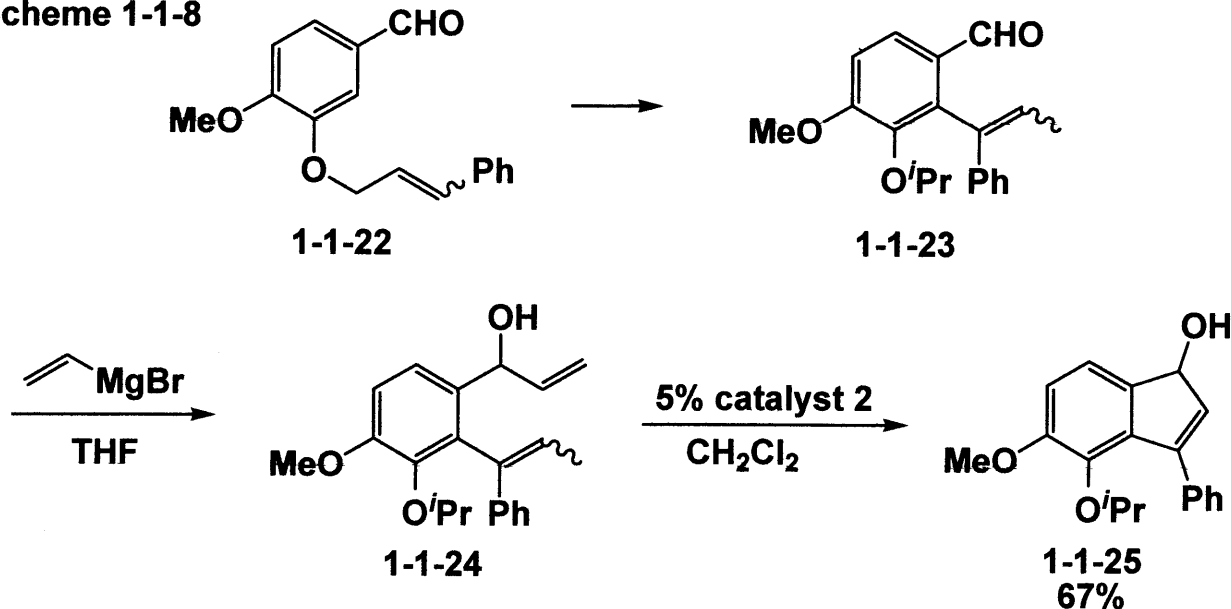
閉環メタセシスの反応性は立体の影響に敏感であり、特に α 位の炭素上の置換基に大きく左右される。彼らはエノン **1-1-15** をビニルマグネシウムブロミドで処理しジエノール **1-1-16** とした。第一世代 Grubbs 触媒 **1** を用いる場合には、基質 **1-1-16**、ヒドロキシ基を TMS で保護した **1-1-17** ともに閉環体は得られなかった。しかし、Schrock 触媒 **6** を用いる場合、立体的に嵩高い **1-1-17** を基質として用いた場合も良好に反応が進行し、閉環体 **1-1-18** を高収率で得ている。彼らは得られた閉環体からサイクリトール **1-1-20** と **1-1-21** を合成している。

両者あいまって、オレフィンという官能基を炭素-炭素結合形成の手がかりとするという有機合成の方法論に画期的なインパクトを与えた。

また、全合成において、最近では第一世代 Grubbs 触媒 **1** より触媒活性が高く、空気や湿気に対してより安定に存在できる第二世代 Grubbs 触媒 **2** や、電子不足オレフィンにも適用できる Hoveyda-Grubbs 触媒 **3** が頻繁に用いられている。さらに、最近では立体障害のあるオレフィンにも適用できる **7** や **8** といった新しい Grubbs 型触媒の開発も活発にされている。

オレフィンメタセシスのうち、分子内末端アルケン同士による閉環反応のことを閉環メタセシスといい、現在では様々な環形成反応に用いられている。5,6 員環に適用できる閉環メタセシスの例として、インデノール骨格がある。Otterlo らが 2003 年に報告した、Grubbs 触媒を用いるインデノール骨格の 5,6 員環合成法を示す (Scheme 1-1-8)。

Scheme 1-1-8

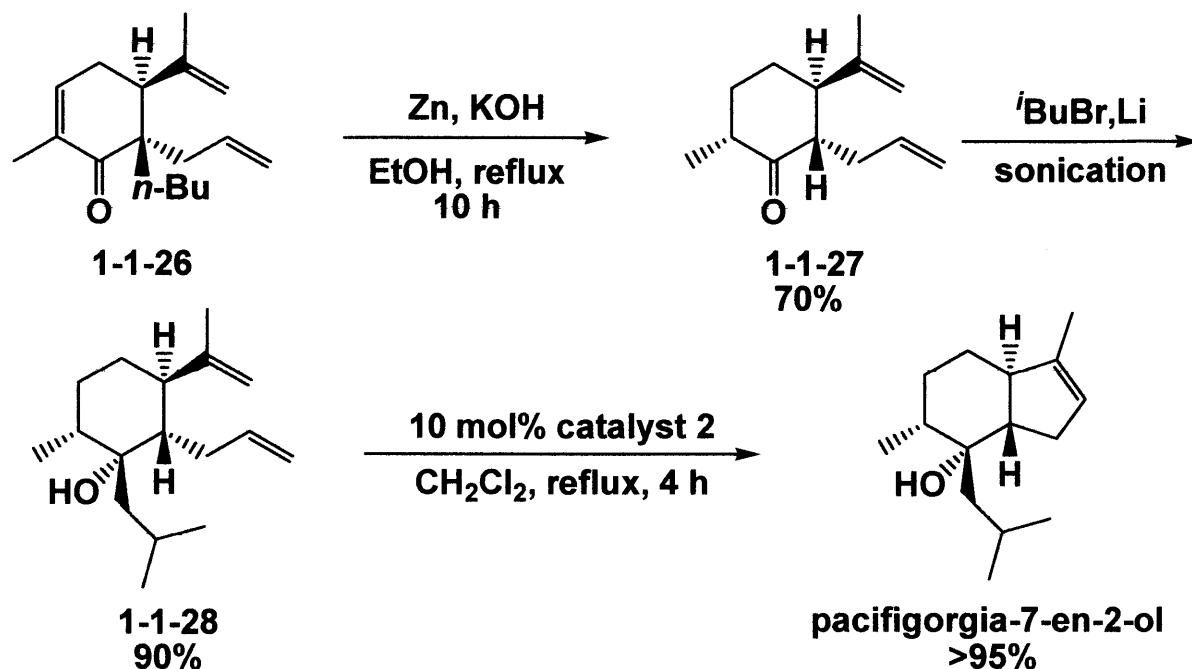


彼らは、ビニルマグネシウムブロミドのアルデヒド **1-1-23** への付加により、アルコール **1-1-24** を得、つづく閉環メタセシスでインデノール **1-1-25** に変換している。

また、2003 年に Srikrishna らが Grubbs 触媒を用い、同じく 5,6 員環

構造を持つ pacifigorgiane の合成を報告している (Scheme 1-1-9)。

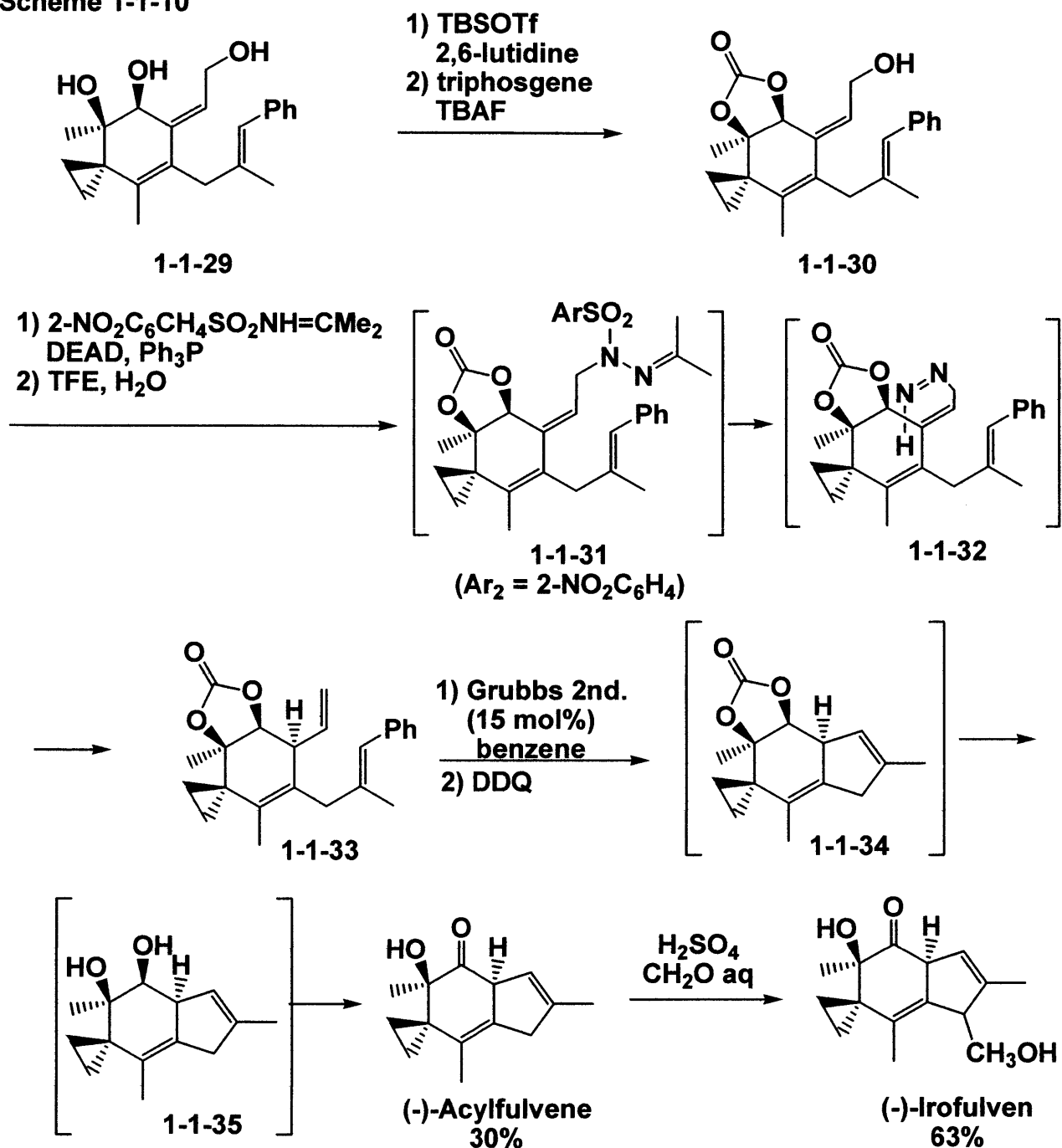
Scheme 1-1-9



彼らは、エタノール中 6-アシルケトン **1-1-26** に亜鉛と水酸化カリウムを作用させジヒドロ化合物 **1-1-27** とし、次にイソブチルブロミドとリチウムにより *tert*-アルコール **1-1-28** とし、続く閉環メタセシスにより 5,6 員環を合成することにより、pacifigorgia-7-en-2-ol を得ている。

他にも、2006 年 Pizzi らはエナンチオ選択的な (-)-Acylfulvene と (-)-Irofulven の 5,6 員環の合成に、Grubbs 触媒による閉環メタセシスを用いている (Scheme 1-1-10)。

Scheme 1-1-10



1-2-29 のジオール部位を保護し、1-2-30 とし、2-ニトロベンゼンスルホニルヒドラジドを用いる光延置換により得られた 1-1-31 の加水分解と転位、中間体 1-2-32 の窒素の脱離を経て 1-2-33 とし、第二世代 Grubbs 触媒による閉環メタセシスにより 5,6 員環を構築し、1-1-34, 35 を経て DDQ で酸化し (-)-Acylfulvene を得、続く 1 ステップで (-)-Irofulven を得ている。

このように、近年閉環メタセシスは様々な 5,6 員環形成反応に頻繁に用いられている。

本研究では、(-)-A58365A の全合成において、新たな 5,6 員環形成反応の鍵中間体としてジアルケニル-2-ピリドン骨格に注目した。そこで、(-)-A58365A の 5,6 員環合成法として、当研究室で見出した 2-ピリドン合成法を用い、2-ピリドンを経由し、Grubbs 触媒による閉環メタセシスを用いる 5,6 員環合成法を検討したので、二節で述べる。

第二節 β -ケトエステルの 2-アルキナール由来のキラルなイミンへの共役付加反応を用いる 2-ピリドン合成と、続く閉環反応による 5,6 員環形成

今回本研究で合成を検討した(-)-A58365Aは、序章で述べたように、1985年に、Eli Lilly社で発見された。この物質は生理活性を有し、血液中の血圧上昇物質、アンギオテンシン変換酵素を抑制する働きを持ち、また、糸球内圧を下げる直接の腎保護作用があることで知られている。このため、合成法の確立のための研究は有用である。

第二節では、(-)-A58365Aの全合成における鍵中間体の2-ピリドンの合成を経由し、閉環メタセシスによる5,6員環の合成を検討した。

(-)-A58365Aの構造は2-ピリドン環に、3位にプロピオン酸、5位に水酸基、不斉炭素を持つ5員環の構造である。本研究では、(-)-A58365Aの全合成5,6員環合成において、鍵中間体として2-ピリドン骨格に注目した。ヘテロ環の一つである2-ピリドン骨格は、生理活性物質や、天然物の骨格構築において有用である。

2-ピリドンを経由する(-)-A58365Aの逆合成解析を以下に示す(Scheme 1-2-1)。

(-)-A58365A \Rightarrow **1-2-1** (olefin metathesis)

1-2-2 \Rightarrow **1-2-3**

1-2-4 \Rightarrow **1-2-10** (our previous 2-pyridone synthesis)

1-2-7 \Rightarrow **1-2-11**

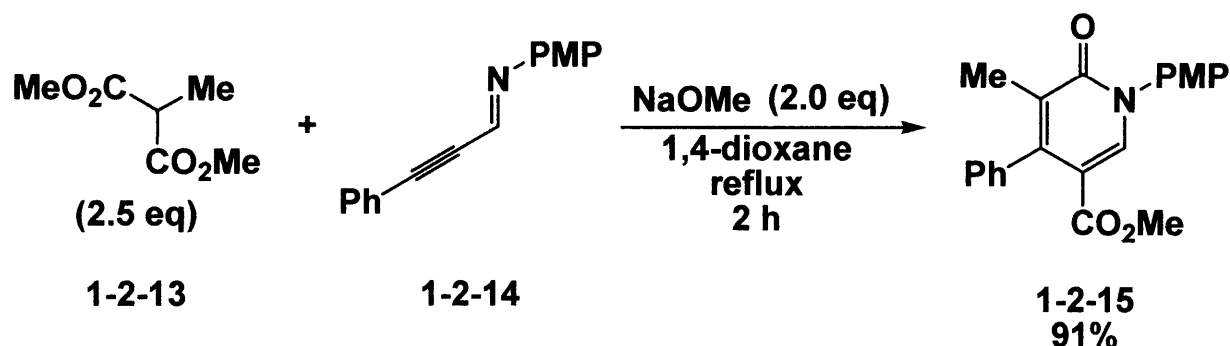
1-2-8 \Rightarrow **1-2-12**

1-2-5 \Rightarrow **1-2-9**

(-)-A58365A の二つのカルボニル基は、水酸基を酸化することにより合成できると考え、また 5 位の水酸基はアセチル基を Baeyer-Villiger 酸化により酢酸エステルにした後、加水分解することにより合成できると考えた。このジヒドロキシ-2-ピリドン¹はビシクロ-2-ピリドン **1-2-1** のベンジル基および二重結合を還元することにより合成できると考え、また、この 5 員環部分は Grubbs 触媒を用いるオレフィンメタセシスにより構築できると考えた。このジアルケニル-2-ピリドン **1-2-2** は **1-2-3** の官能基変換により得られると考え、この 2-ピリドン **1-2-3** は以前に本研究室で報告した、 β -ケトエステル **1-2-5** のキラルなアルキニルケチミン **1-2-4** への共役付加反応により構築できると考えた。また、キラルなケチミンは、市販のプロパルギルアルコール **1-2-11** と L-メチオニン **1-2-10** から合成できると考え、 β -ケトエステル **1-2-5** は市販されているメチルアセトアセテート **1-2-9** と 3-ブロモプロパノール **1-2-12** から合成できると考えた。

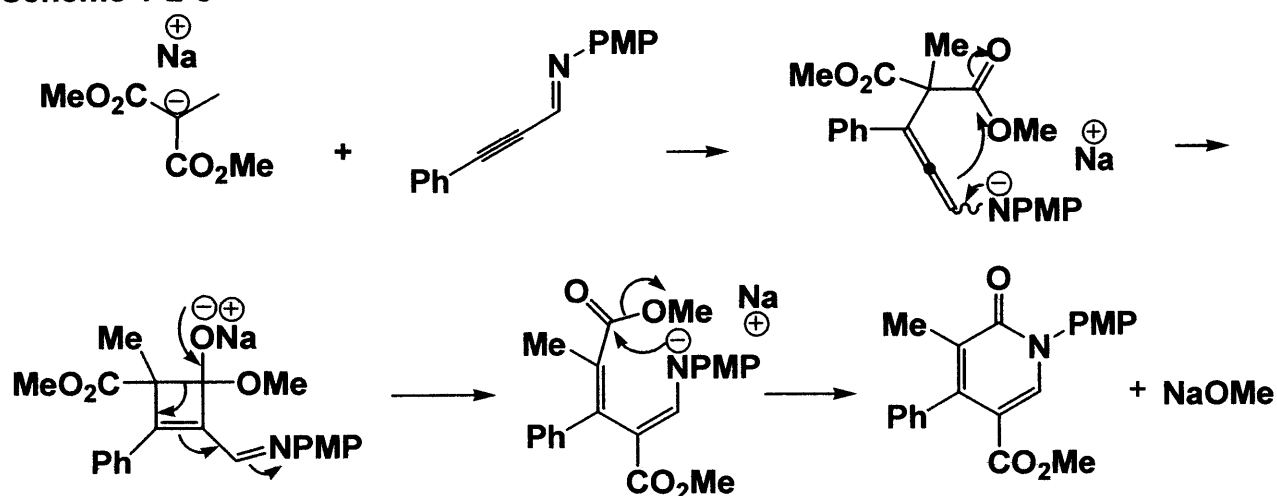
本研究の(-)-A58365A 合成の鍵反応であるピリドン合成に関して、以前に本研究室では、マロン酸エステルの 2-アルキナール由来のイミンへの共役付加反応による 2-ピリドンの合成を報告している (Scheme 1-2-2)。

Scheme 1-2-2



その反応機構は、以下のように説明できる。

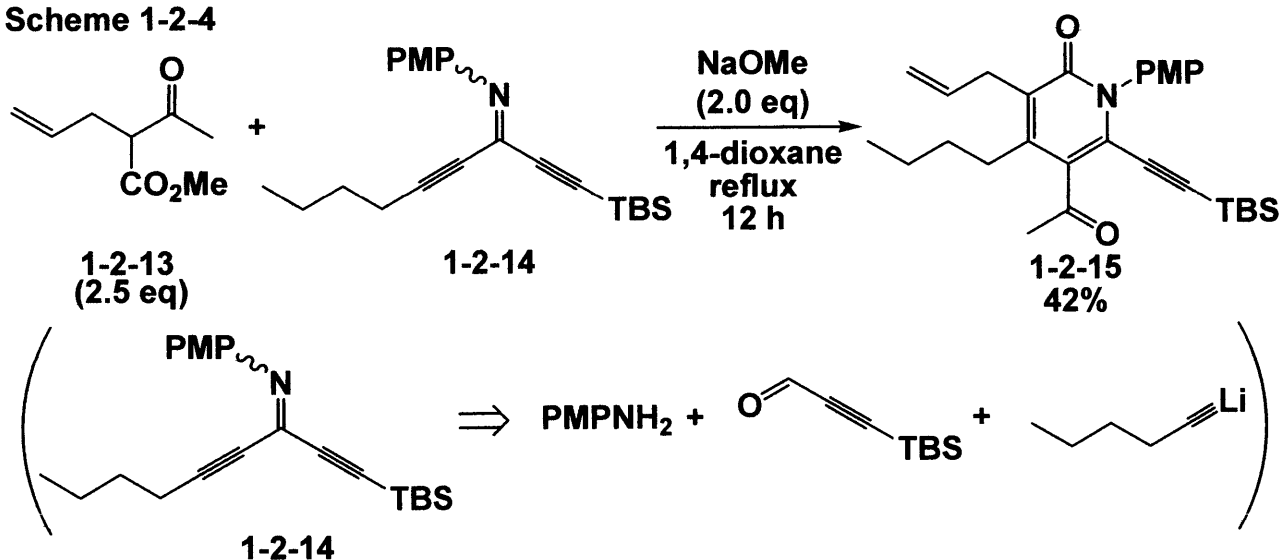
Scheme 1-2-3



マロン酸のナトリウム塩が、アルキニルイミンに 1,4-付加し、メタロアレナミンを形成し、続いて環化反応が進行し、中間体のシクロブテノキシドとなる。続いてシクロブテノキシドが開環し、メタロエナミンを生成し、再度分子内環化反応が進行することによって 2-ピリドンが生成する (Scheme 1-2-3)。

また、2 位に置換基を持つ β -ケトエステルのジアルキニルイミンの共役付加反応により、1,3,4,5,6 位に置換基を有する 2-ピリドン合成についても報告している (Scheme 1-2-4)。

Scheme 1-2-4

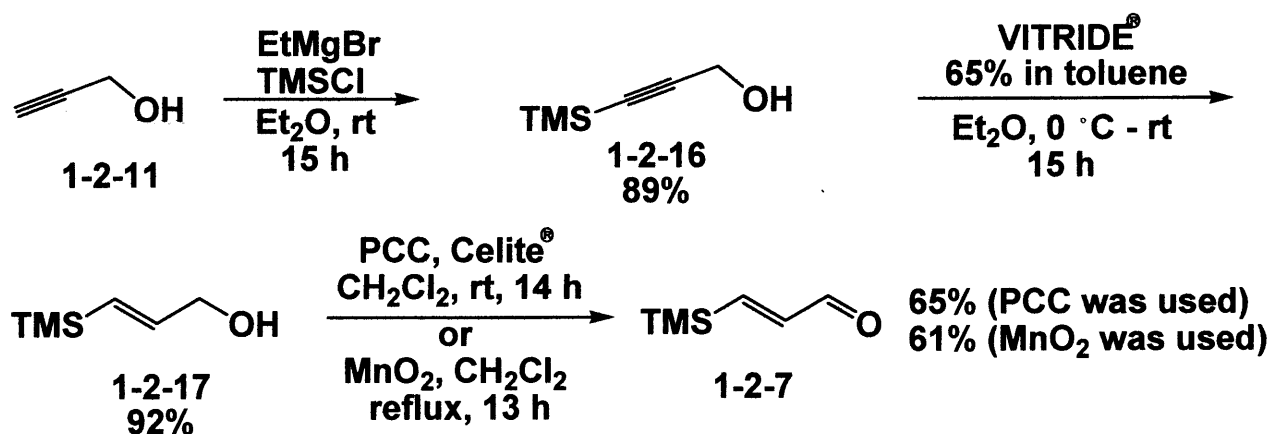


1 位の置換基はジアルキニルケチミンを合成する際のアミンの置換

基、3 位のアリル基は β -ケトエステルの 2 位に導入するアルキル基、4 位のブチル基はケチミン合成の際のアルキニルイミンを付加させるアルキンのアルキル基、5 位のアセチル基は β -ケトエステル由来のアセチル基、6 位の TBS-エチニル基はアルキニルイミンを合成する際のアルデヒドの置換基になる。このように入手もしくは合成が容易な化合物から、多官能基を有する 2-ピリドンを合成することができる。この特徴を活かし、今回(-)-A58365A の全合成を検討した。

鍵反応である 2-ピリドン合成反応の原料である、アルキニルケチミンの前駆体であるイミン合成について、まずアルデヒドの合成を示す (Scheme 1-2-5)。

Scheme1-2-5

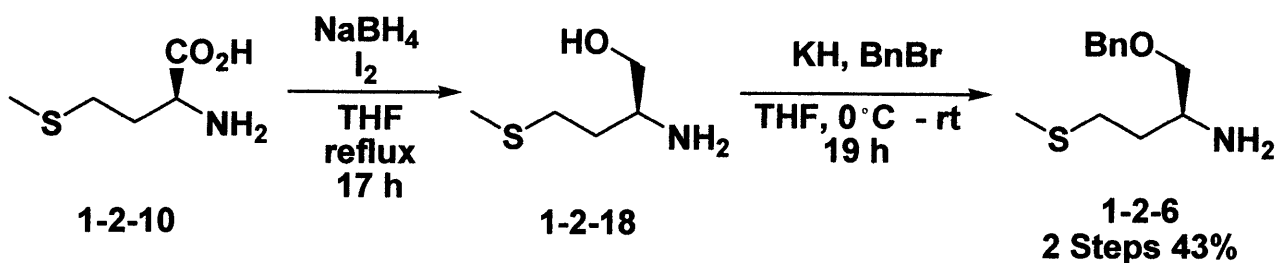


文献を参考にし、プロパルギルアルコール **1-2-11** にエチルマグネシウムブロミドを作用させ、マグネシウムアセチリドを調製した後、クロトリメチルシランを作用させることにより、89%の収率でシリル基を導入し、続いて水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム(トルエン溶液)(VITRIDE[®])による還元によりアリルアルコール **1-2-16** を 92%の収率で得、PCC による酸化を行い、アルケナール **1-2-7** を 65%の収率で得た。PCC は劇物であるが、代わりに劇物でない二酸化マンガンを用い酸化を行っても、同程度の収率で目的のア

ルケナールを得ることができた。

次にアミンの合成法について示す(Scheme1-2-6)。

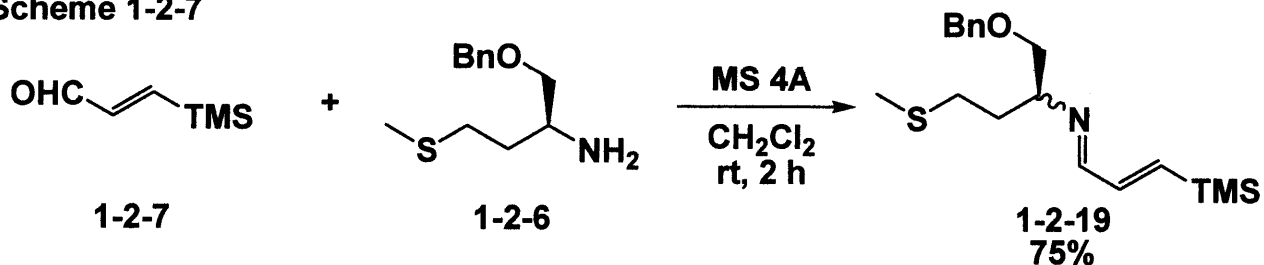
Scheme1-2-6



文献を参考にし、光学活性なアミノ酸である L-メチオニン 1-2-10 の水素化ホウ素ナトリウムによる還元を行い、アミノアルコール 1-2-18 とし、続くベンジル化により水酸基を選択的にベンジル化しベンジルアミン 1-2-6 を 2 ステップ 43% の収率で得た。

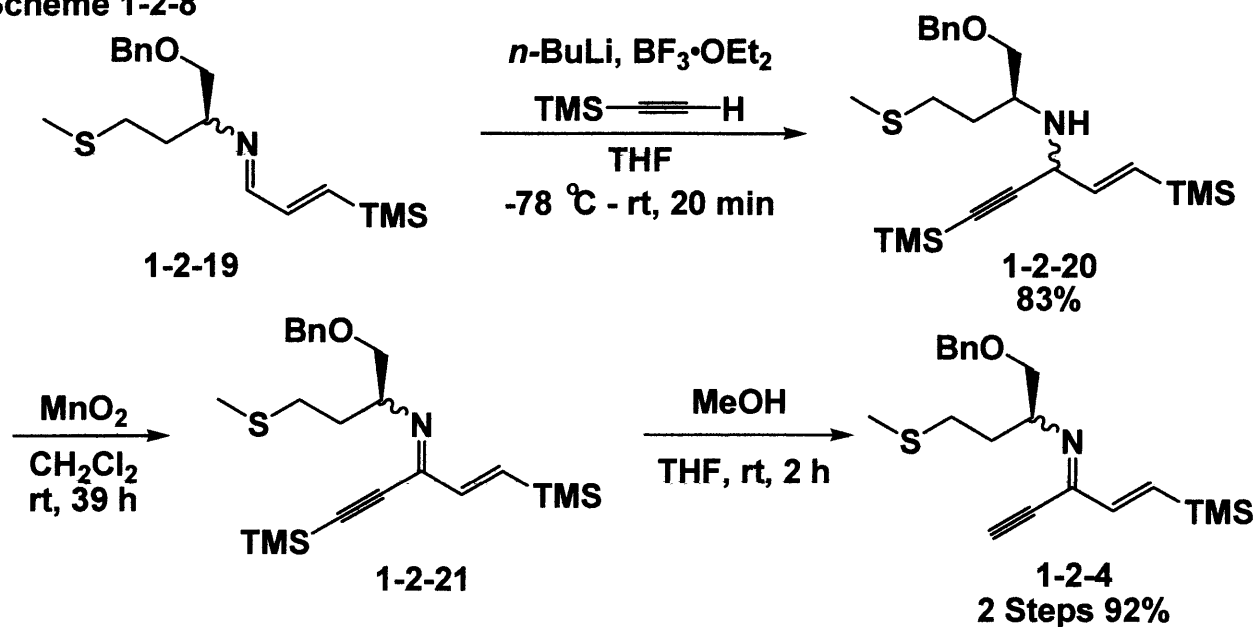
得られたアルケナール 1-2-7 とキラルアミン 1-2-6 の脱水縮合反応によってイミン 1-2-19 を 75% の収率で得た (Scheme 1-2-7)。

Scheme 1-2-7



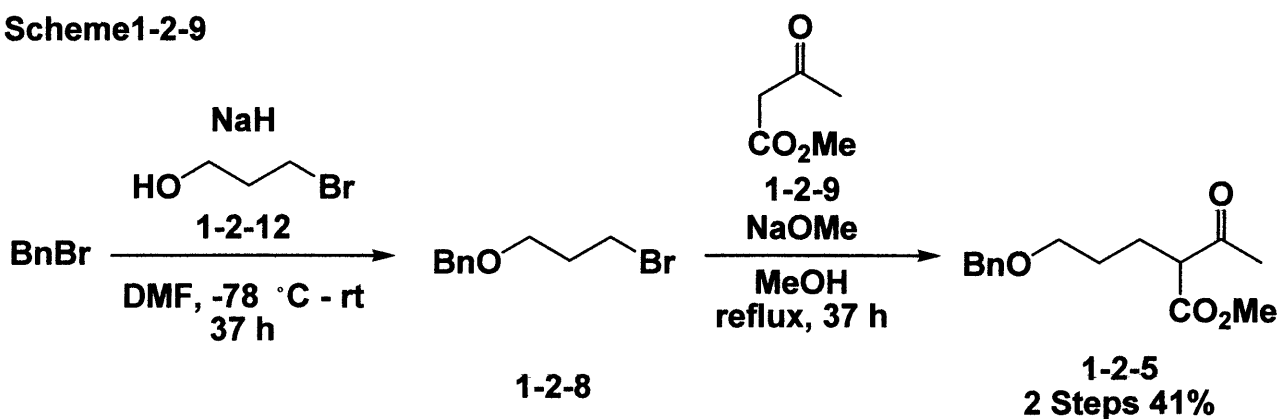
次にイミン 1-2-19 からアルキニルケチミン 1-2-4 への合成法を以下に示す (Scheme 1-2-8)。

Scheme 1-2-8



得られたイミン **1-2-19** にトリメチルシリルアセチレンを付加させることにより、アルキニルアルケニルアミン **1-2-20** を合成し、二酸化マンガンをアミンを酸化することにより、アルキニルケチミン **1-2-21** を得、最後にアルキン末端を脱トリメチルシリル化することにより、目的のキラルなアルキニルアルケニルケチミン **1-2-4** を高収率で得ることができた。次に今回求核剤として用いた β -ケトエステルの合成法を以下に示す (Scheme 1-2-9)。

Scheme 1-2-9

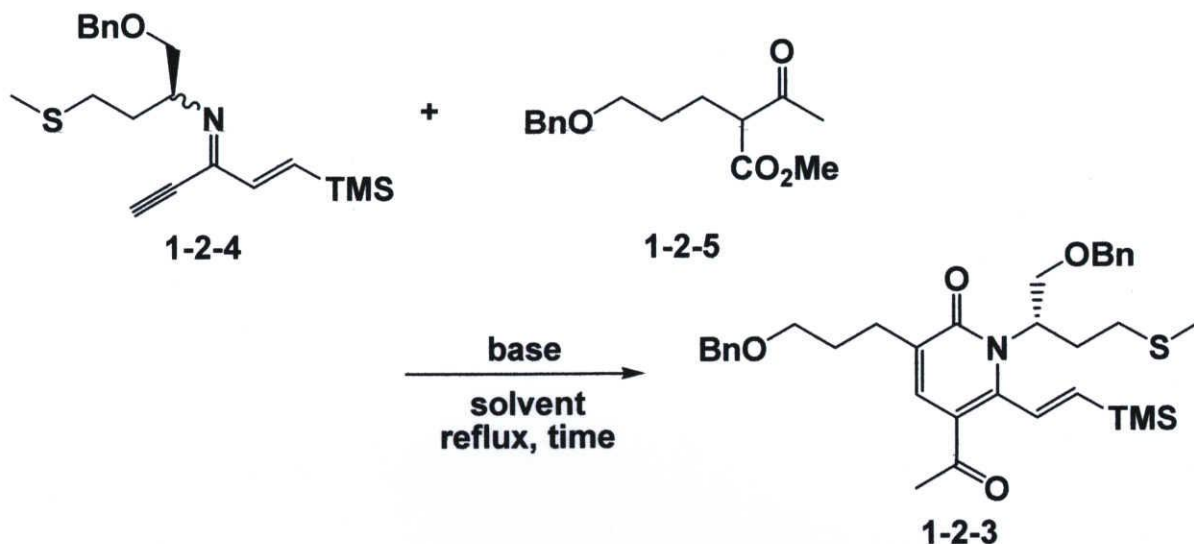


市販の 3-ブロモプロパノール **1-2-12** の水酸基をベンジルブロミドによりベンジル化しベンジルエーテル **1-2-8** を得た後、メチルアセトアセテートとカップリングさせることにより、 β -ケトエステル **1-2-5** を

2 ステップ 41% の収率で得た。

次に鍵反応であるピリドン合成を示す (Scheme 1-2-10)。

Scheme 1-2-10



entry	base (eq)	ester (eq)	solvent	time	yield (%)
1	NaH (2.0)	2.5	1,4-dioxane	100 min	40
2	NaH (2.0)	2.5	cyclopentyl methyl ether	100 min	-
3	NaH (2.0)	2.5	cyclopentyl methyl ether	16 h	12
4	KH (2.0)	3.0	1,4-dioxane	2 h	52
5	KHMDS (2.0)	2.5	1,4-dioxane-toluene (4.5 : 1)	100 min	55
6	KHMDS (2.0)	2.5	1,4-dioxane-toluene (4.5 : 1)	17 h	65
7	KHMDS (2.0)	2.5	diglyime	15.5 h	-
8	KHMDS (1.0)	1.5	1,4-dioxane-toluene (9.0 : 1)	13 h	66
9	KHMDS (1.1)	1.2	1,4-dioxane-toluene (8.0 : 1)	13 h	68

まず、エントリー1のように塩基として水素化ナトリウムを用い、

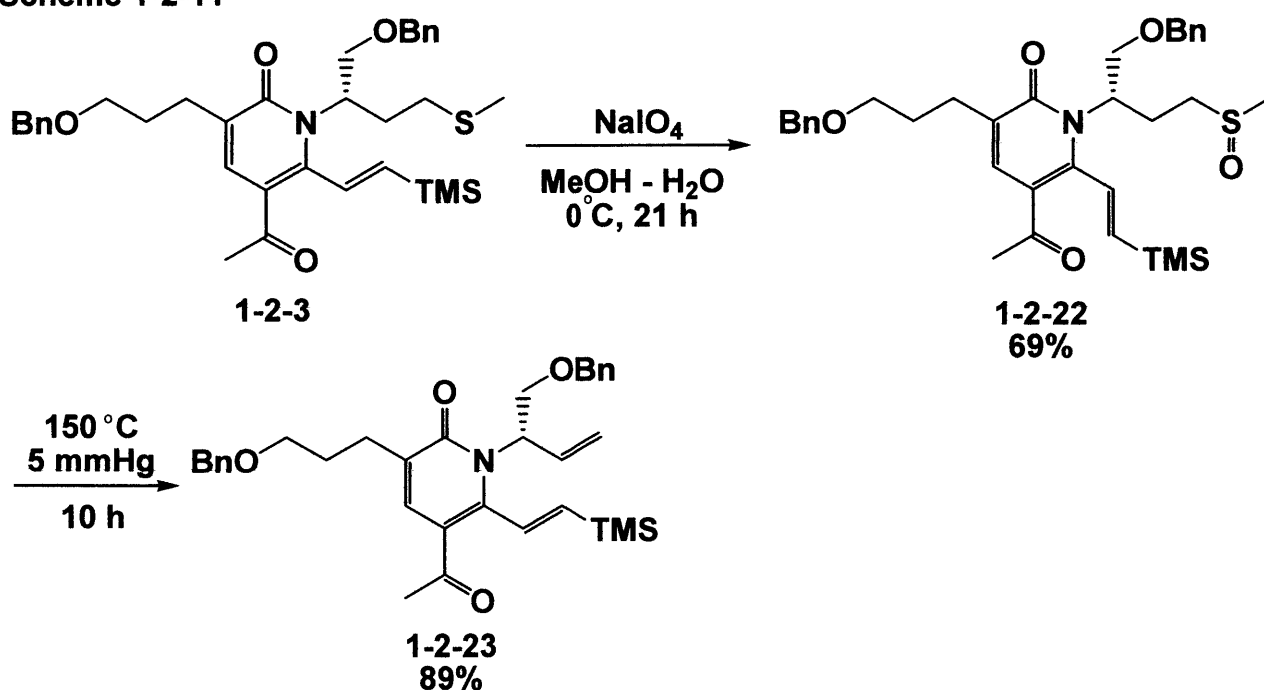
1,4-ジオキサン中、 β -ケトエステルとキラルなアルキニルケチミンを加熱還流下反応させると、位置選択的にアルキニル部位で共役付加反応が進行し、1,3,5,6 位に側鎖を持つ望みの 2-ピリドン **1-2-3** を収率 40% で得ることができた。エントリー 2,3 のように 1,4-ジオキサンと同等の沸点を持つシクロペンチルメチルエーテルに溶媒を変え反応を行っても、収率の向上は見られなかった。エントリー 4 から 9 のように塩基としてカリウム塩基を用い反応を行ったところ、収率の向上が見られた。エントリー 8,9 のようにエステル、塩基の当量を減らし反応を行っても、同等の収率で目的の 2-ピリドン **1-2-3** を得ることができた。

最もよい条件ではエントリー 8 で、塩基としてポタシウムヘキサメチルジシラジド 1.1 当量、エステルを 1.2 当量用い、反応を行ったところ、68% の収率で対応する 2-ピリドン **1-2-3** を得ることができた。

また、原料であるキラルなアルキニルケチミンは反応性が高く、エノラートの求核攻撃を受ける前に熱で分解することが考えられる。本反応ではエノラートを加熱還流しているところにアルキニルケチミンを 10 分かけゆっくり滴下することにより、それを防いだ。

次に、オレフィンメタセシスを行うために、ジアルケニル-2-ピリドン **1-2-2** への官能基変換を行った (Scheme 1-2-11)。

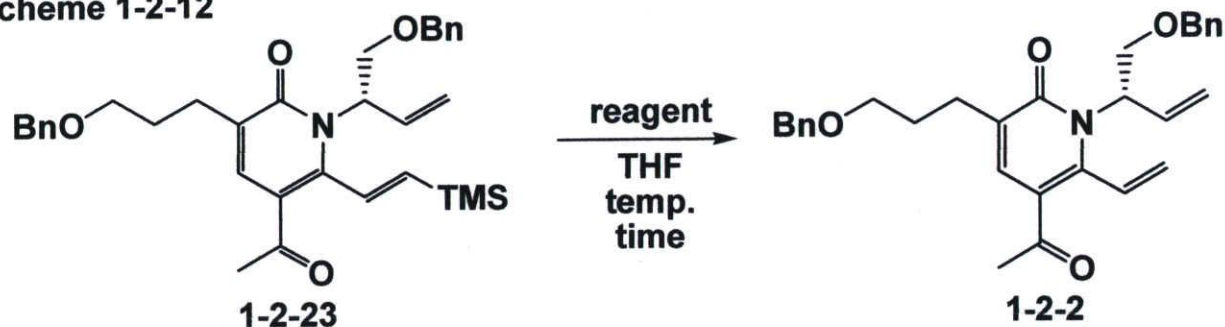
Scheme 1-2-11



得られた 2-ピリドン **1-2-3** を過ヨウ素酸ナトリウムにより酸化しスルホキシド **1-2-22** を収率 69%で得、その後、クーゲルロールを用い、減圧下加熱することによる dehydrosulfenylation により、アルケニルピリドン **1-2-23** を収率 89%で得ることができた。

続いて、脱トリメチルシリル化の検討を行った (Scheme 1-2-12)。

Scheme 1-2-12



entry	reagent	eq	temp.	time (h)	yield (%)	SM recovery (%)
1	1 M TBAF (in THF)	6.4	rt	17	73	-
2	1 M TBAF (in THF) HOAC	6 0.6	13	14	-	71
3	dry TBAF	2.1	rt	11	-	-
4	TASF	2.9	rt	14	-	85
5	TASF	2.9	50 °C	11	-	55

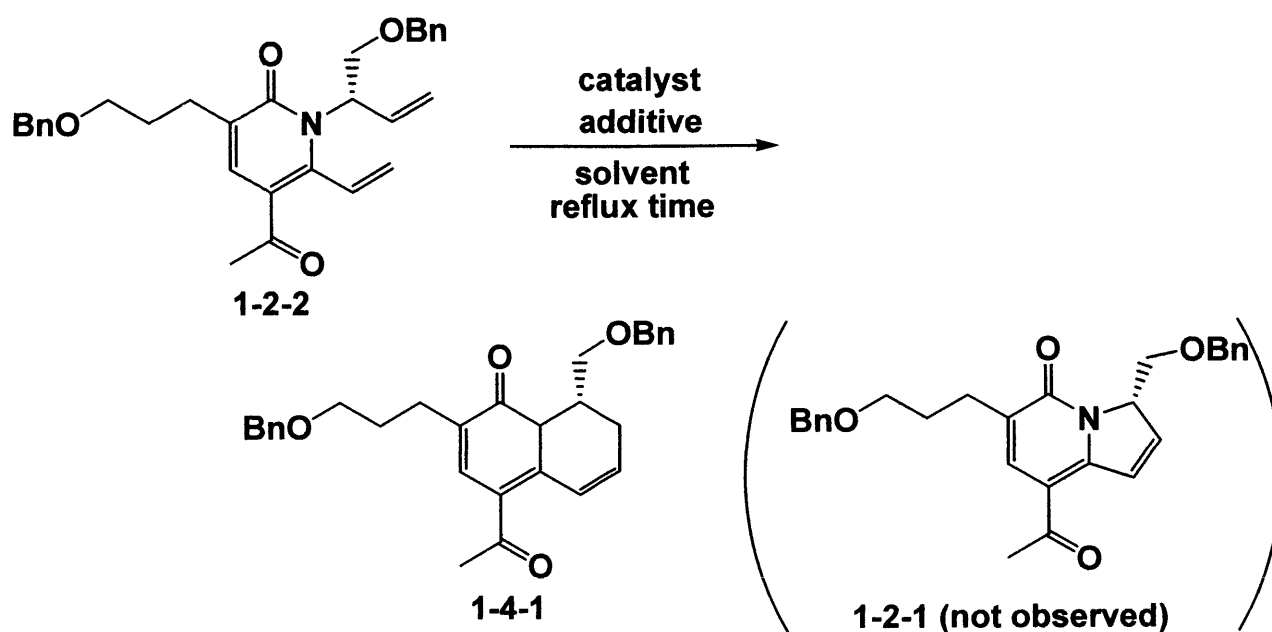
検討の結果、1M TBAF(Tetrabutylammoniumfluoride)を用いるスタンダードな条件で最もよい収率 73%で対応する閉環メタセシスのための前駆体であるジアルケニル-2-ピリドン **1-2-2** を収率 73%で得ることができた。エントリー2のように酢酸を加えて系内を酸性にしても、エントリー4,5のように、TASF

(Tris(dimethylamino)sulfoniumdifluorotrimethylsilicate:

$(R_2N)_3S^+Me_3SiF_2^-$, R=Me or Et)や、エントリー3のように、二日間攪拌しながら真空ポンプで脱水した TBAF を用い反応を行っても、収率の向上は見られなかった。

次に、閉環メタセシスのステップについて示す(Scheme 1-2-13)。

Scheme 1-2-13



entry	catalyst (mol%)	solvent	additive	reaction time ^a (h)	1-4-1 yield (%) ^b
1	Grubbs 2nd. 10	CH ₂ Cl ₂		67	21 (39)
2	Grubbs 2nd. 10	C ₂ H ₄ Cl ₂		13	-
3	Grubbs 2nd. 10	benzene		19	-
4	Grubbs 2nd. 5	CH ₂ Cl ₂	Ti(O ^{<i>i</i>} Pr) ₄ (35 mol%)	13	6%
5	Schrock Mo cat. 10	CH ₂ Cl ₂		10	-

a Including the addition time of the catalyst.

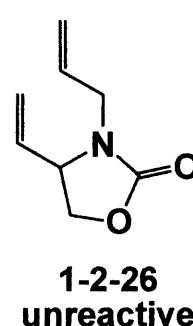
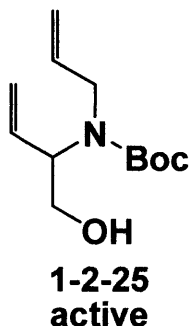
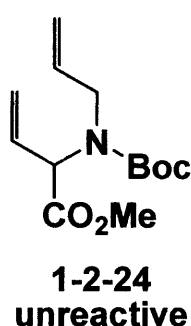
b Conversion yield in parentheses.

まずエントリー1のように第二世代 Grubbs 触媒 **2** を用いたスタンダードな条件では 67 時間と長時間反応させることにより、期待される 5 員環生成物 **1-2-1** ではなく、目的の環化体に対し一炭素伸張された 6 員環生成物 **1-4-1** を 21% の収率で得た(考えられる、**1-4-1** が生成する反応機構については後に述べる)。エントリー2のように溶媒をジクロロエタンに変え反応温度を上げても閉環体 **1-2-1** は得られず、熱で原

料も分解してしまい、回収できなかった。次に、ベンジル基が5位のアセチル基と π スタックし反応点を遠ざけているのではないかと考え、それを防ぐためエントリー3のように溶媒をベンゼンに変え反応を行っても、閉環体 1-2-1 は得られず、熱で原料も分解してしまい、回収できなかった。

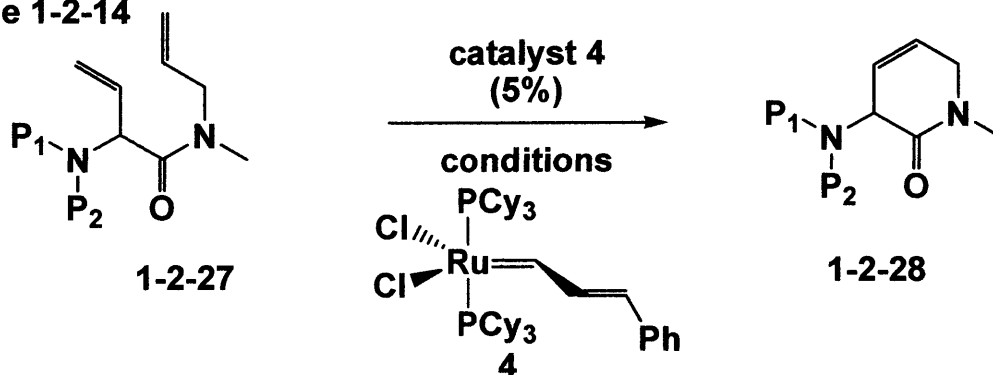
この **1-2-2** のメタセシスに対する反応性の低さに関して、5位のアセチル基と、ピリドン骨格のアミドカルボニルにより反応点の電子密度が下がっていること、分子内にルテニウム触媒が配位可能な窒素や酸素を多く持つことが考えられる。

1998年に Ghosez らが、電子吸引性オレフィンや、分子内に窒素を持つ基質でのメタセシスについて報告している。



N-アリルビニルグリシンエステル **1-2-24** は閉環メタセシスを受けないのに対し、**1-2-25** では反応が進行する。ビニルグリシノール由来の環状化合物 **1-2-26** もまた反応性が低くなる。彼らは電子的効果が二重結合を不活性化していると考えた。彼らはこの考えに従い、検討を行っている (Scheme 1-2-14)。

Scheme 1-2-14

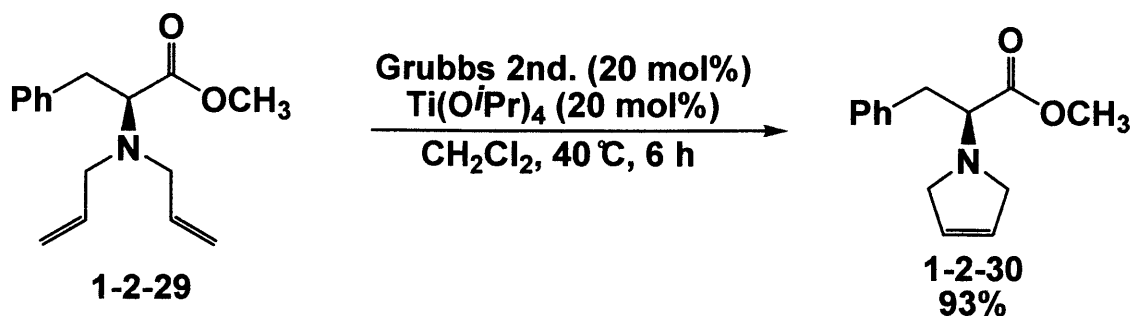


entry	P ₁	P ₂	conditions	yield (%)	SM recovery (%)
1	Boc	H	benzene reflux	41	-
2	Boc	PHCH ₂	benzene reflux	60	-
3	H	PHCH ₂	benzene reflux	-	58
4	H	PHCH ₂	CF ₃ CO ₂ H(1 eq) benzene reflux	45	23
5	H	Trt	benzene reflux	65	-
6			DCM reflux	67	15

エントリー1のように、アミノ基をつけることで電子不足の小さい二つの二重結合を持つ基質 **1-2-27** に変え反応を行い、対応する閉環体 **1-2-28** を中程度の収率で得ている。しかし、エントリー3のように、求核的な窒素を持つ基質はメタセシスを受けなかった。そこで、エントリー4のように窒素上をプロトン化して窒素上の求核性を下げる、もしくはエントリー5のように窒素上をかさだかいトリチルで保護することにより、収率よく閉環体を得ている。彼らはこの収率の向上を、アミンのルテニウム錯体への配位を妨げたためであると考えた。

また、2005年に Yu らが、分子内に窒素を持つ基質でのメタセシスに関して報告している (Scheme 1-2-15)。

Scheme 1-2-15

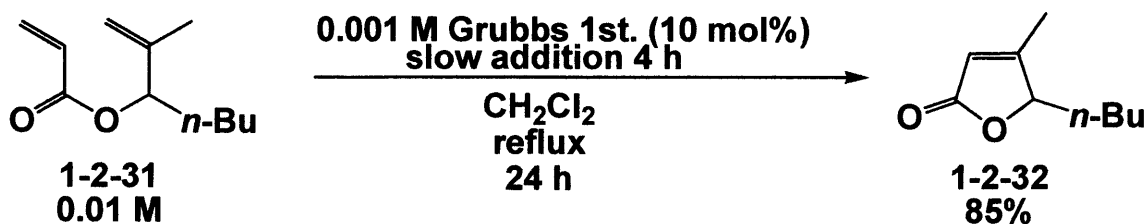


N 上へのルテニウム触媒の配位を防ぐためルイス酸を加え、高い収率で目的の閉環体を得ている。

1-2-2 は配位可能な四つの酸素原子と、一つの窒素原子を持っている。これに習い、Scheme 1-2-13 のエントリー4のように、系内にルイス酸を加え反応を行ったが、閉環体 **1-2-1** は得られず、原料の回収もなかった。エントリー5では、一章一節で述べたように、嵩高い基質に対して有効であると考えられる Schrock 型モリブデン触媒を用い反応を行ったが、閉環体 **1-2-1** は得られず、原料が 17%回収された。

二重結合部位の電子不足に関して、2006 年、Basetti らが、電子吸引力オレフィンを持つ基質に対するメタセシスについて報告している (Scheme 1-2-16)。

Scheme 1-2-16



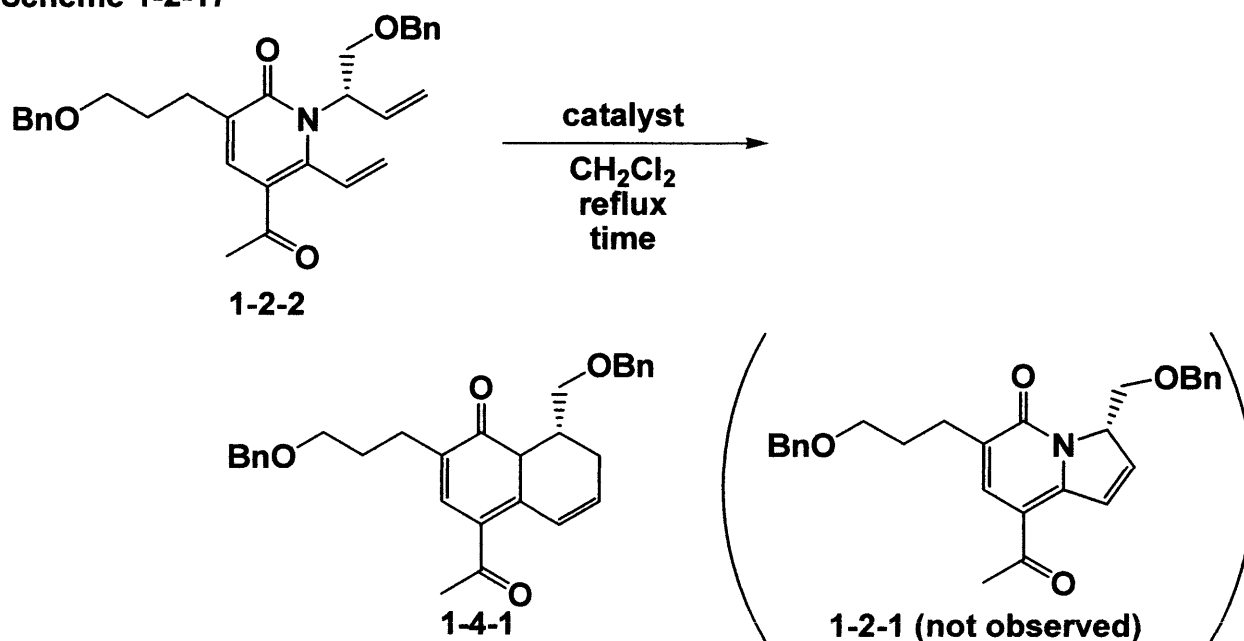
薄めた基質に対し希釈した Grubbs 触媒をゆっくりと滴下することにより、高収率で対応する閉環体を得ている。

彼らは基質を薄め反応を行うことにより、分子同士がメタセシスを受けることによりカップリングし、二量体を作る交差メタセシスを抑えた。また、触媒を薄めることで触媒同士が互いを壊し、活性を失う

ことを防ぎ、ゆっくり触媒を加えることにより、常に失活していない新鮮な触媒を供給し続けることによって、電子吸引性オレフィンに対しても収率よく閉環体を得ることができることを報告している。

これに従い、反応を行った(Scheme1-2-17)。

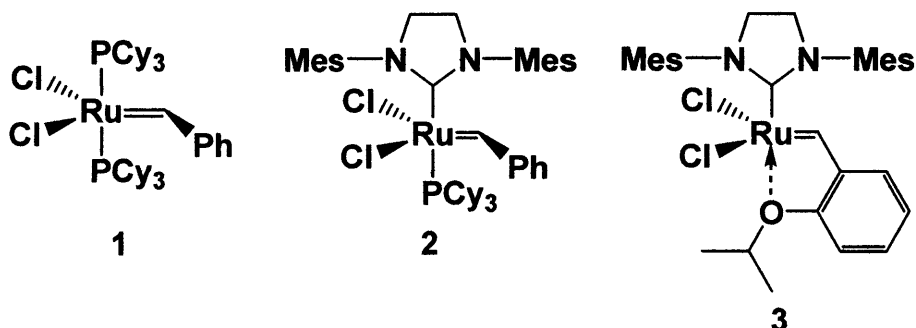
Scheme 1-2-17



entry	catalyst (mol%)	addition time (h)	reaction time (h) ^a	yield (%) ^b
1	2 (12)	13	14	16 (84)
2	3 (10)	18.5	0.5 min	(SM recovery 43%)
3	1 (12)	13	13	29 (88)
4	1 (12)	2	13	25 (69)
5	1 (30)	21	21	7 (9)

^a Including the addition time of the catalyst.

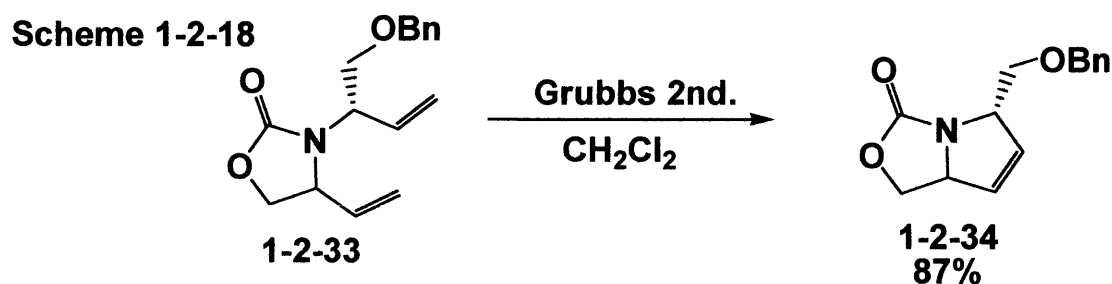
^b Conversion yield in parentheses.



そこで、Basetti らの報告に従い、いずれも 0.001M の濃度に薄めた触媒をゆっくり滴下したが、いずれの場合も目的の 5 員環生成物 **1-2-1**

を得ることはできず、6員環生成物 **1-4-1** が得られた。

2003 年に報告された全合成の 1 ステップで、Trost らは 5 位にアセチル基を持たず、二つの末端二重結合が環により固定されており、分子内にアミド結合を持っている、**1-2-2** によく似た基質である **1-2-33** を用い閉環メタセシスを行っている。反応は良好に進行し、閉環体 **1-2-34** を与えている (Scheme 1-2-18)。

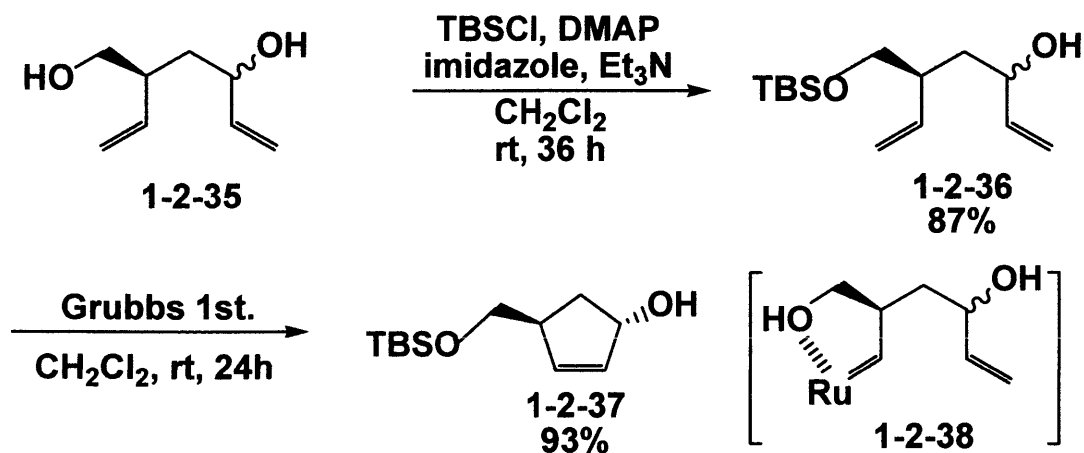


これにより、**1-2-2** の 5 位のアセチル基の有無がこの **1-2-2** の反応性の低さに強く関係しているのではないかと考えられる。

また、反応点の近くに酸素原子があると、おそらく安定な環状遷移状態を取るため、メタセシスが進行しなかったのではないかと考えられる。

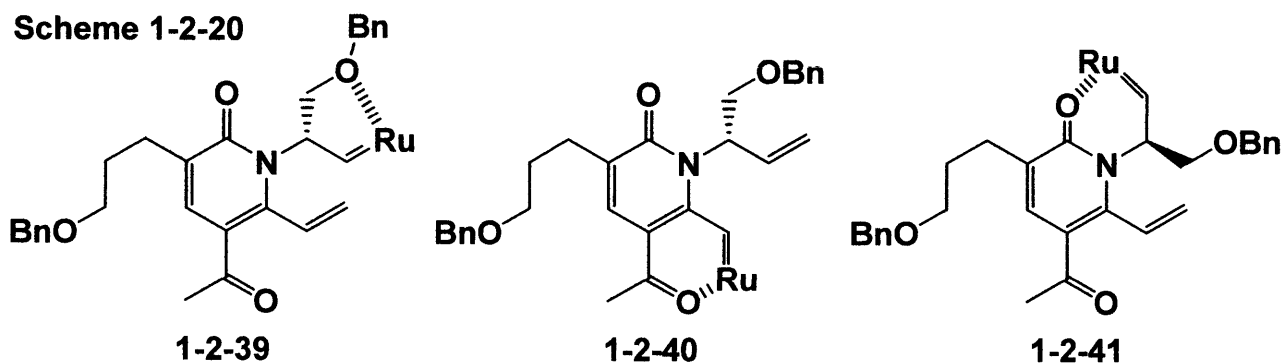
2004 年 Ghosh らは、近傍酸素原子と安定な遷移状態とることによって、メタセシスが妨げられることを報告している (Scheme 1-2-19)。

Scheme 1-2-19



彼らは、反応点の近傍にヒドロキシ基を持つ **1-2-35** ではメタセシスは進行せず、このヒドロキシ基を立体的にかさだかい TBS で保護することによって、**1-2-38** のような配位による安定遷移状態をとることを防ぐことにより、良好にメタセシスが進行することを報告している。

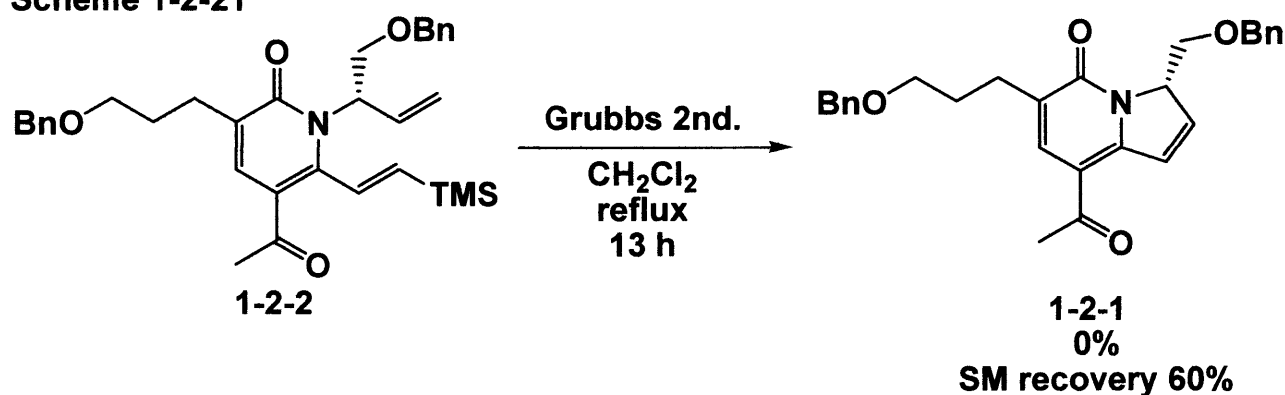
1-2-2 は、ルテニウムカルベン中間体が分子内で配位し、安定な 5 員環、6 員環遷移状態をとることができる可能性を持つ酸素原子を 3 つ持っている。**1-2-2** では、以下の三つの安定な中間体が反応を邪魔している可能性が考えられる (Scheme 1-2-20)。



ベンジルオキシ基の酸素原子へルテニウムが配位すれば **1-2-39** のように安定 5 員環遷移状態をとることができ、5 位のアセチル基にルテニウムが配位すれば **1-2-40** のような安定 6 員環遷移状態をとることができ、また 2 位のアミドカルボニル基の酸素原子上の非共有電子対にルテニウムが配位すれば、**1-2-41** のように安定 6 員環遷移状態をとることができる。Scheme 1-2-18 で基質 **1-2-34** が良好に反応が進行していることから、**1-2-39**、**1-2-41** よりも、**1-2-40** の可能性がある。

まず、考えられる 5 位のアセチル基とのルテニウム種との配位による遷移状態の安定化を妨げるため、TMS がついたアルケニル-2-ピリドン **1-2-2** で閉環メタセシスを行った (Scheme 1-2-21)。

Scheme 1-2-21



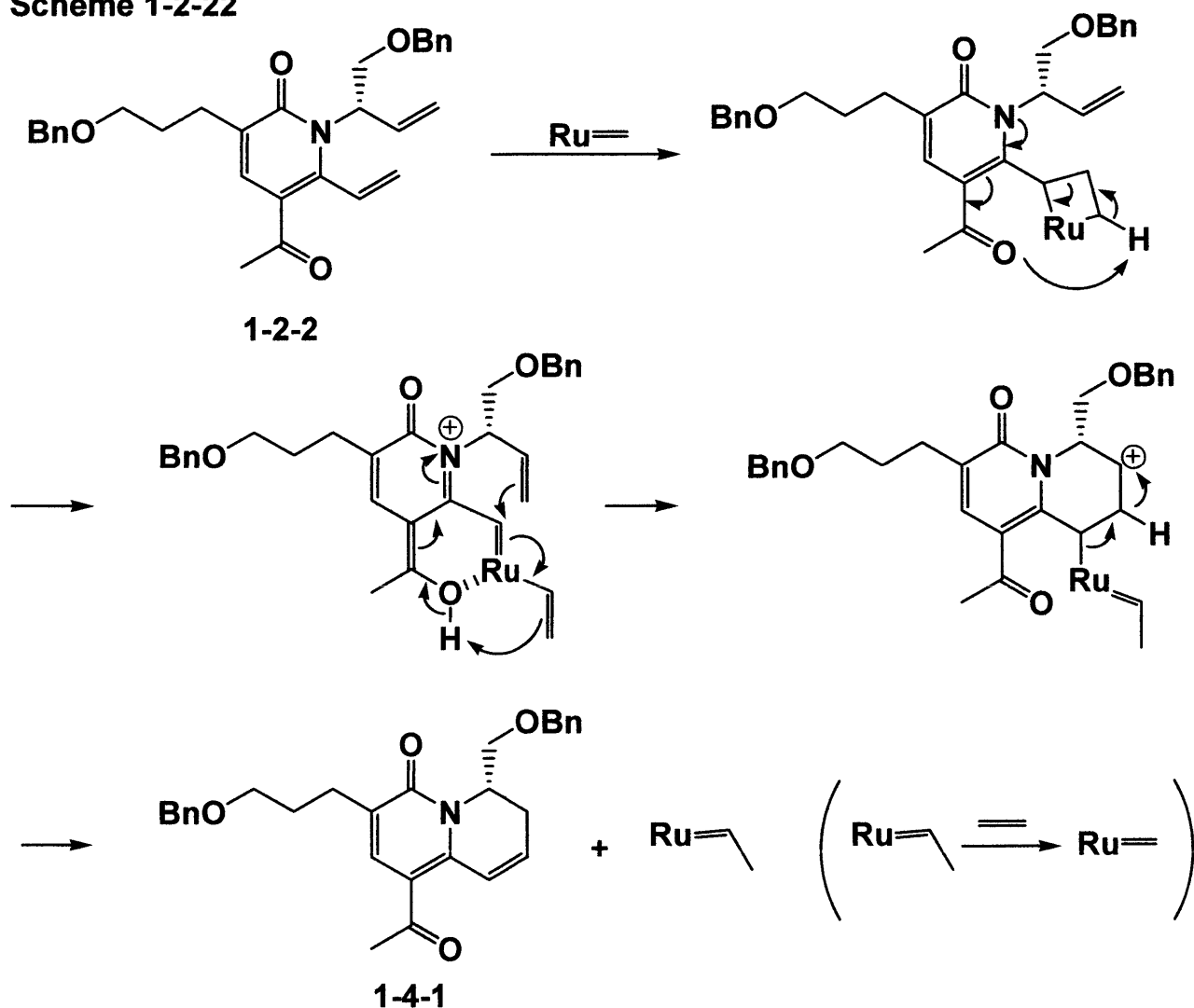
しかし、閉環体 **1-2-1** を得ることはできず、原料回収 60%という結果が得られた。

1-2-2 は近傍のベンジルオキシ基の嵩高さ、電子吸引性基による反応点の電子不足により、ルテニウム触媒が二つある二重結合のうちどちらにも配位しにくいと思われる。二重結合のどちらか一方にさえ配位してしまえば、分子間ではなく、分子内で反応できるので、良好にメタセシスが進行するのではないかと考えている。

このため、現在まず嵩高い Bn を先に脱保護して反応点のかさだかさをなくし、メタセシスを行うことを検討中である。

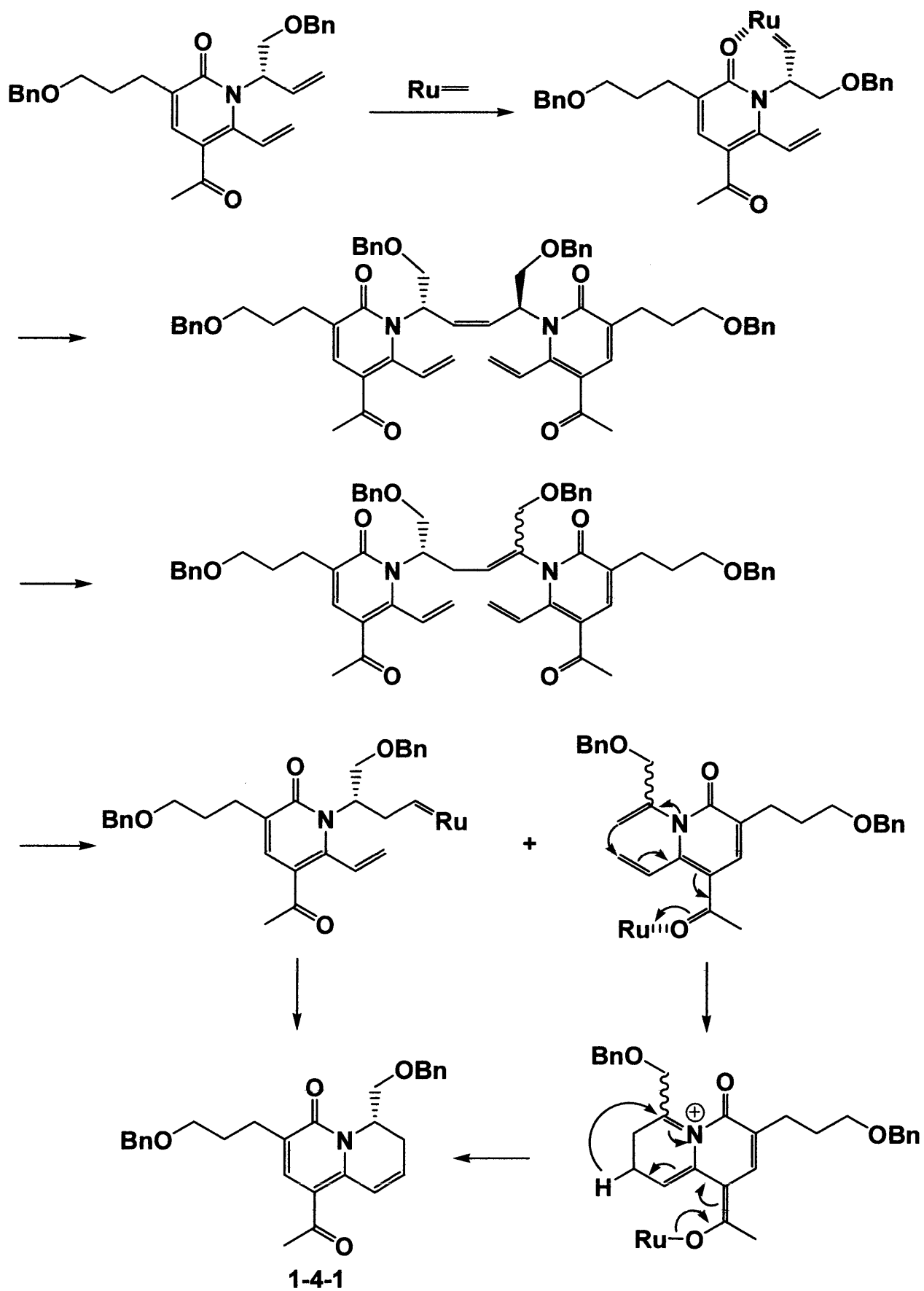
これらを踏まえ、Grubbs 触媒が触媒として使われる、6 員環生成物 **1-4-1** ができる機構を考えた (Scheme 1-2-22、Scheme 1-2-23)。

Scheme 1-2-22



閉環メタセシス反応により四員環が形成した際、ピリドン骨格の窒素上の非共有電子対からの電子の押し込みにより四員環上の Grubbs 触媒由来の水素を引き抜き、出来たアシルイミニウム種の電荷を解消するように末端二重結合から電子が移動し、出来たカチオンに隣接する炭素上のヒドリドが転位することにより、触媒が再生し、**1-4-1** が生成するのではないかと考えている。

Scheme 1-2-23



もしくは、遷移状態 **1-2-41** をとった場合、分子間でクロスメタセシスが進行して二量体になった後、Grubbs 触媒による異性化が起こり、その後再びメタセシスにより二分子に分解し、一炭素伸張した末端二重結合を持つ 2-ピリドンと、一炭素短縮した末端二重結合を持つ 2-ピリドンを生成する。一炭素伸張した末端二重結合を持つ 2-ピリドンが閉環メタセシスを受け、6 員環閉環体 **1-4-1** を生成し、また、一炭素短縮した末端二重結合を持つ 2-ピリドンが、窒素からの電子の押し込みにより 6 員環を構築し、同様に 6 員環閉環体 **1-4-1** を生成したのではないかと考えている。

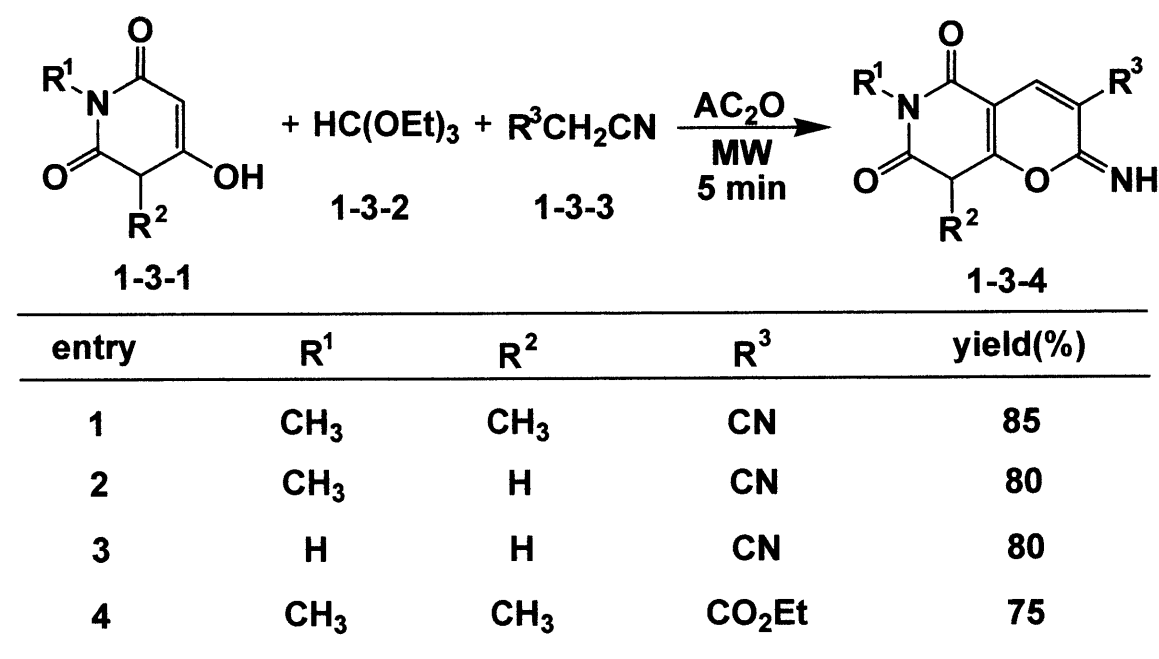
続く三節では、(-)-A 58365B の合成にあたり、従来の 6,6 員環合成のための閉環反応について述べる。

第三節 従来の 6,6 員環合成のための閉環反応

(-)-A58365A と同様、 (-)-A58365A も 6 員環と 6 員環が一本の結合を共有しているビシクロ環構造を持ち、多種多様な合成法が報告されている。そこで第三節では、(-)-A58365Bに見られる 6,6 員環に注目し、従来の 6,6 員環の合成法について述べる。

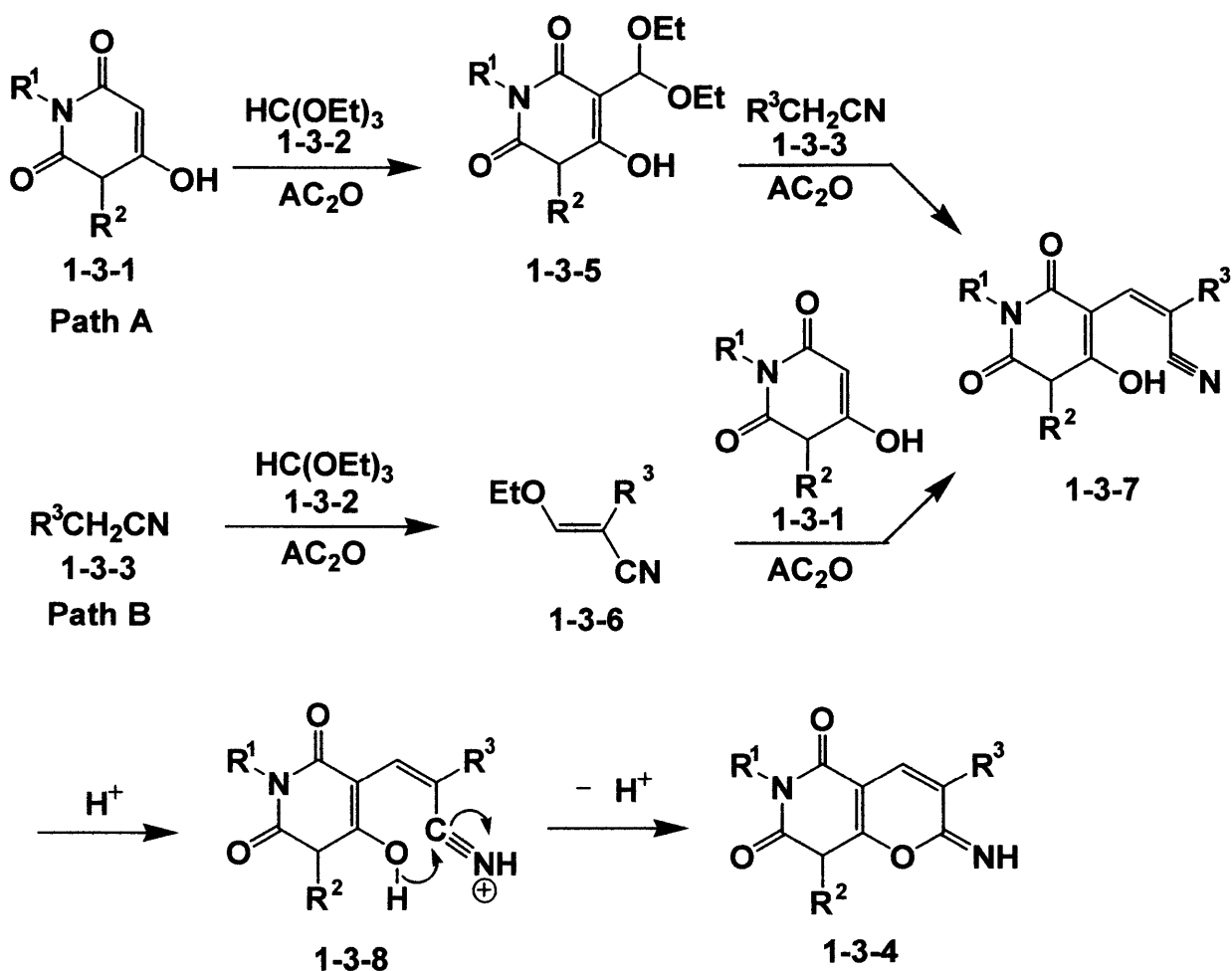
2004 年 Bhuyan らが報告したマイクロ波を用いる 3 成分ピラノ [2,3-d]ピリミジン合成による 6,6 員環の合成法を Scheme1-3-1 に示す。

Scheme 1-3-1



彼らは、バルビツール酸 1-3-1、オルトギ酸トリエチル 1-3-2、アルキルニトリル 1-3-3 を無水酢酸存在下、マイクロ波を照射することにより、ピラノ [2,3-d]ピリミジン 1-3-4 を良好な収率で得ている。彼らが考える反応機構を Scheme1-3-2 に示す。

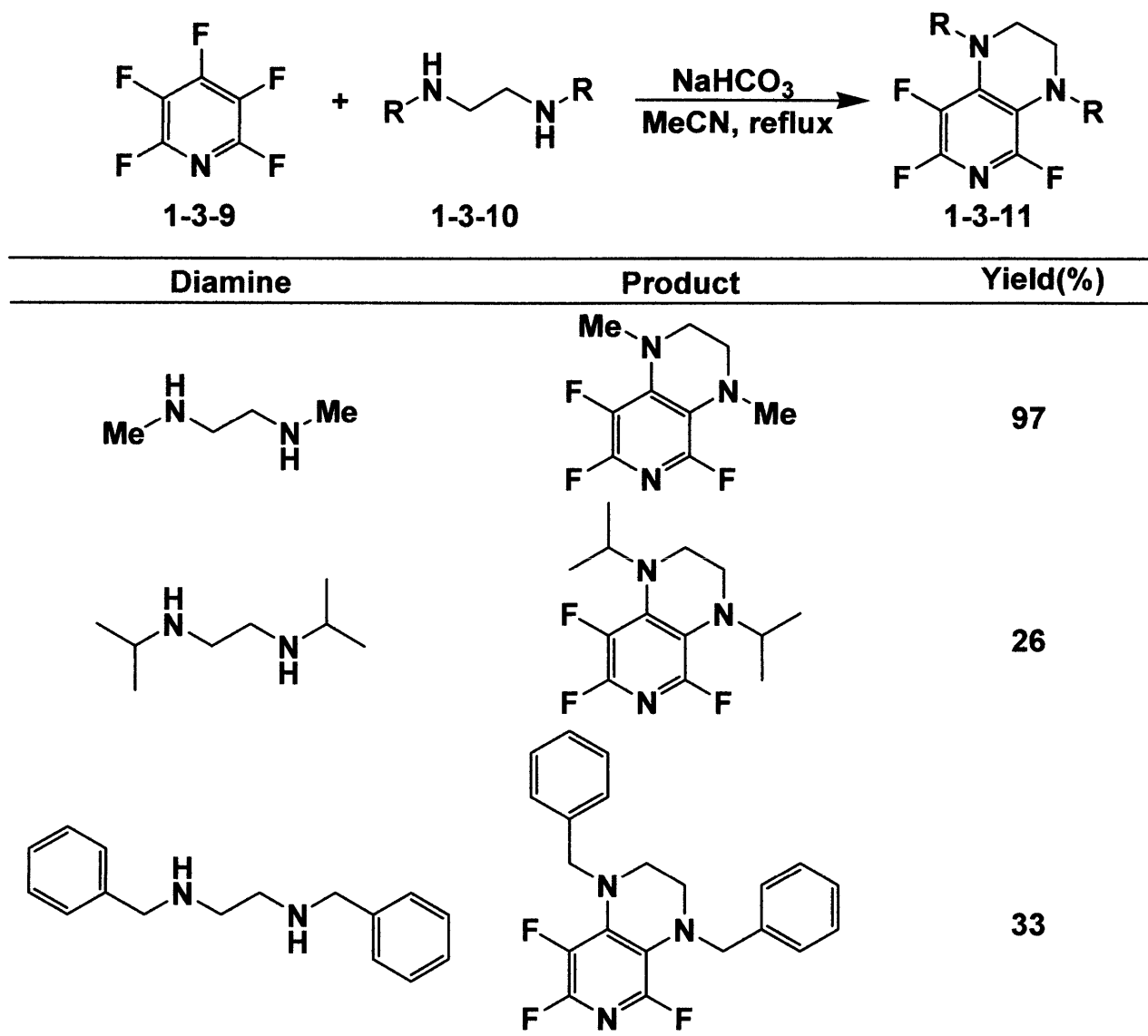
Scheme 1-3-2



中間体を単離することができないため、**Path A**、**Path B**のどちらを経由して進行しているのか特定はできないが、**Path A**、**Path B**、いずれかの経路をたどり、中間体 **1-3-7** となった後、プロトン化され、**1-3-8** となり、矢印のように電子が流れ、脱プロトン化することにより、6,6員環であるピラノ[2,3-d]ピリミジン **1-3-4** が形成される。

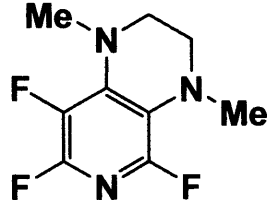
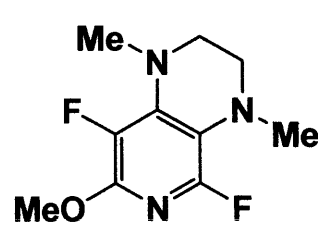
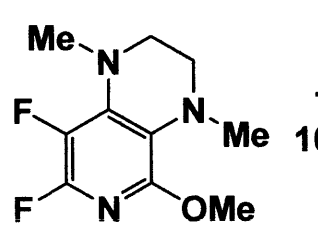
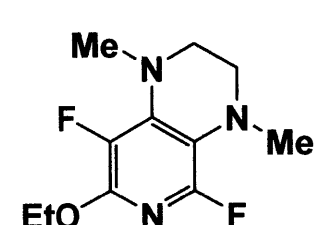
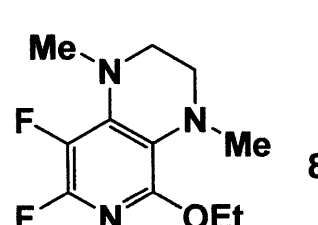
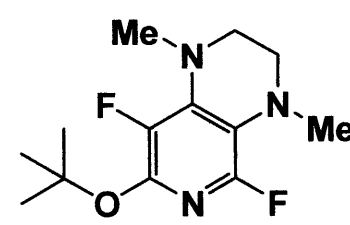
また、2005年 Sandford らはペンタトリフルオロピリジン **1-3-9** とジアミン **1-3-10** の分子内環化反応を用いる、多官能基を有する 6,6員環の合成法を報告している (Scheme 1-3-3)。

Scheme 1-3-3



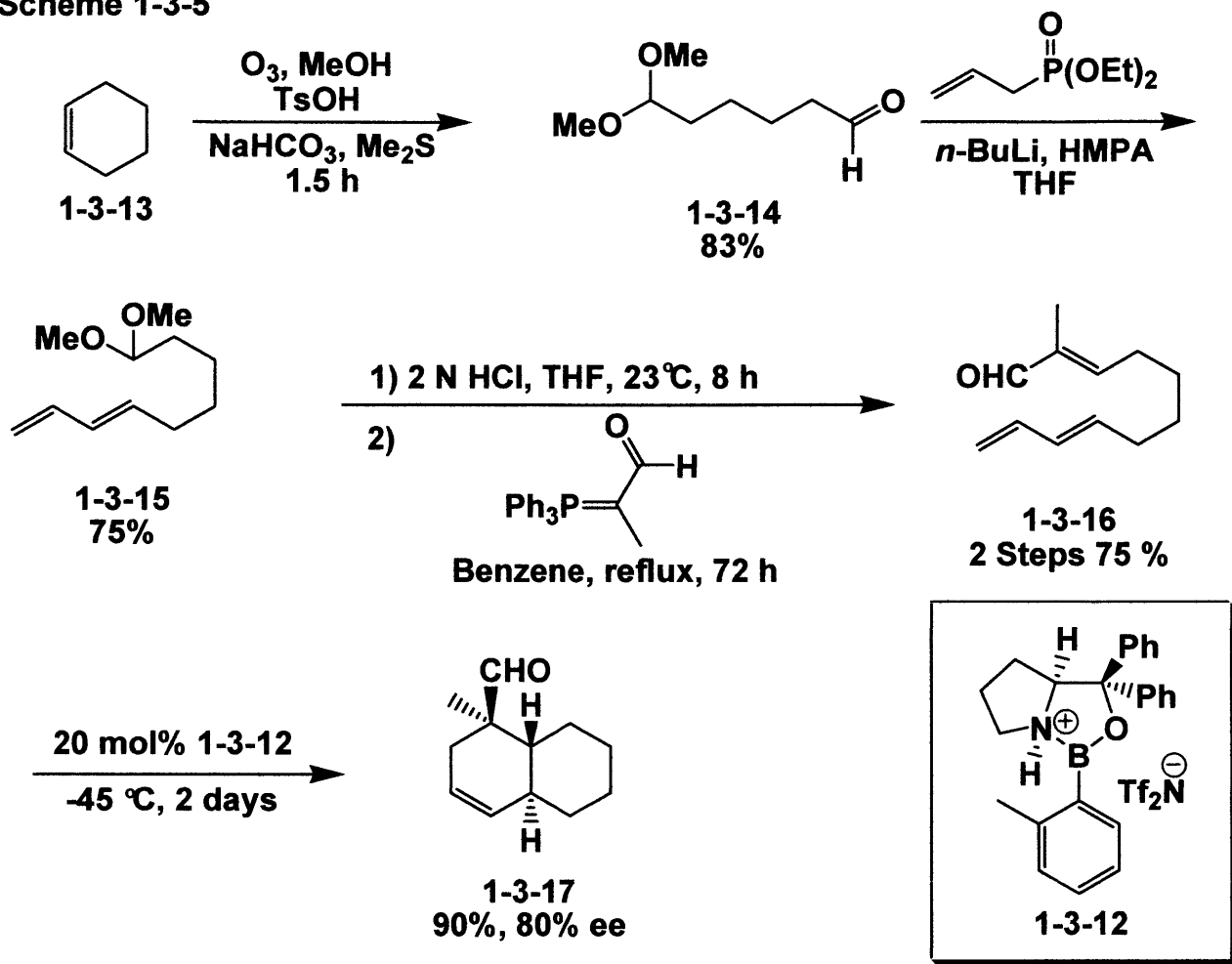
彼らはアセトニトリル溶媒中、炭酸水素ナトリウムを加え、加熱還流することで、6,6員環構造を持つ種々のピリドピラジン **1-3-11** を合成している。また、**1-3-11** に対し、さまざまな求核剤を作用させることで、フルオロ基をさらに様々な官能基へと変換できることもあわせて報告している (Scheme 1-3-4)。

Scheme 1-3-4

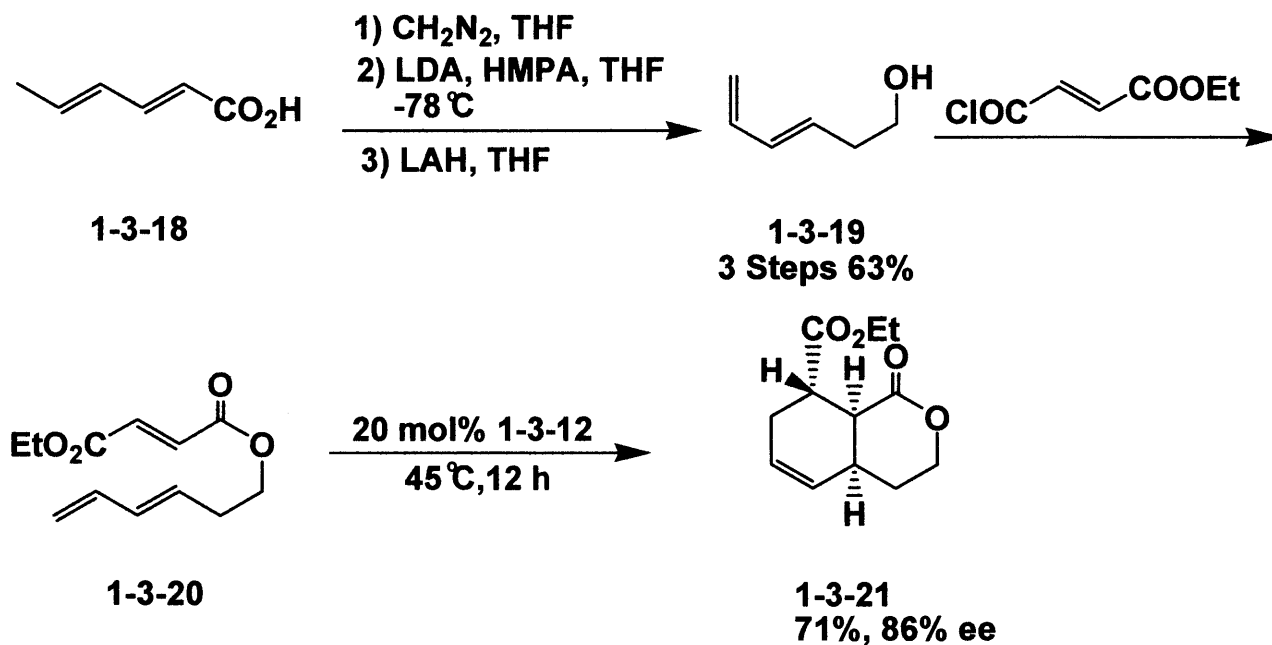
	+	nucleophile	$\xrightarrow{\text{conditions}}$	product	
nucleophile		conditions		Product	Yield(%)
MeONa	MeOH reflux			76 10 : 1	
				80 8 : 1	
<i>t</i> -BuOK	THF 90 °C			66	

また、6,6 員環の合成には様々な触媒が用いられる。2003 年 Corey らはキラル触媒として、オキサザボロリジン誘導体 **1-3-12** を用いる、エナンチオ選択的 Diels-Alder 反応によって、6,6 員環を合成している (Scheme 1-3-5, Scheme 1-3-6)。

Scheme 1-3-5



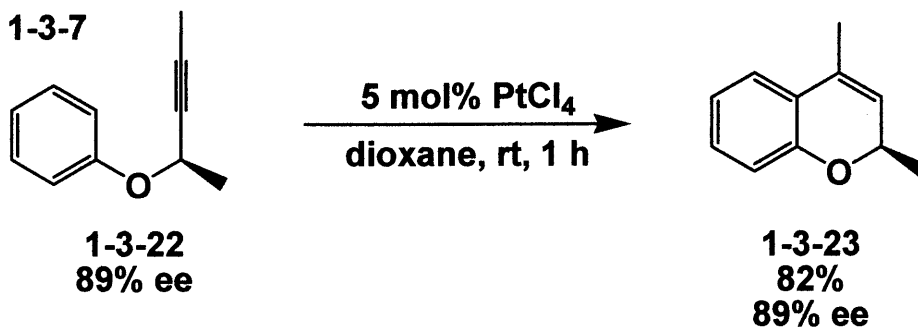
Scheme 1-3-6



彼らは、Diels-Alder 反応の前駆体である **1-3-16**、**1-3-20** をシクロヘキセン **1-3-13** と、カルボン酸 **1-3-18** から合成し、キラル触媒 **1-1-12** を用いることで、良好な収率、エナンチオ選択性で 6,6 員環の構築を行っている。

また、6,6 員環の合成には、しばしば金属触媒が用いられる。2003 年には、Same らが Pt を用いる環化反応を 6,6 員環の合成に適用している (Scheme 1-3-7)。

Scheme 1-3-7



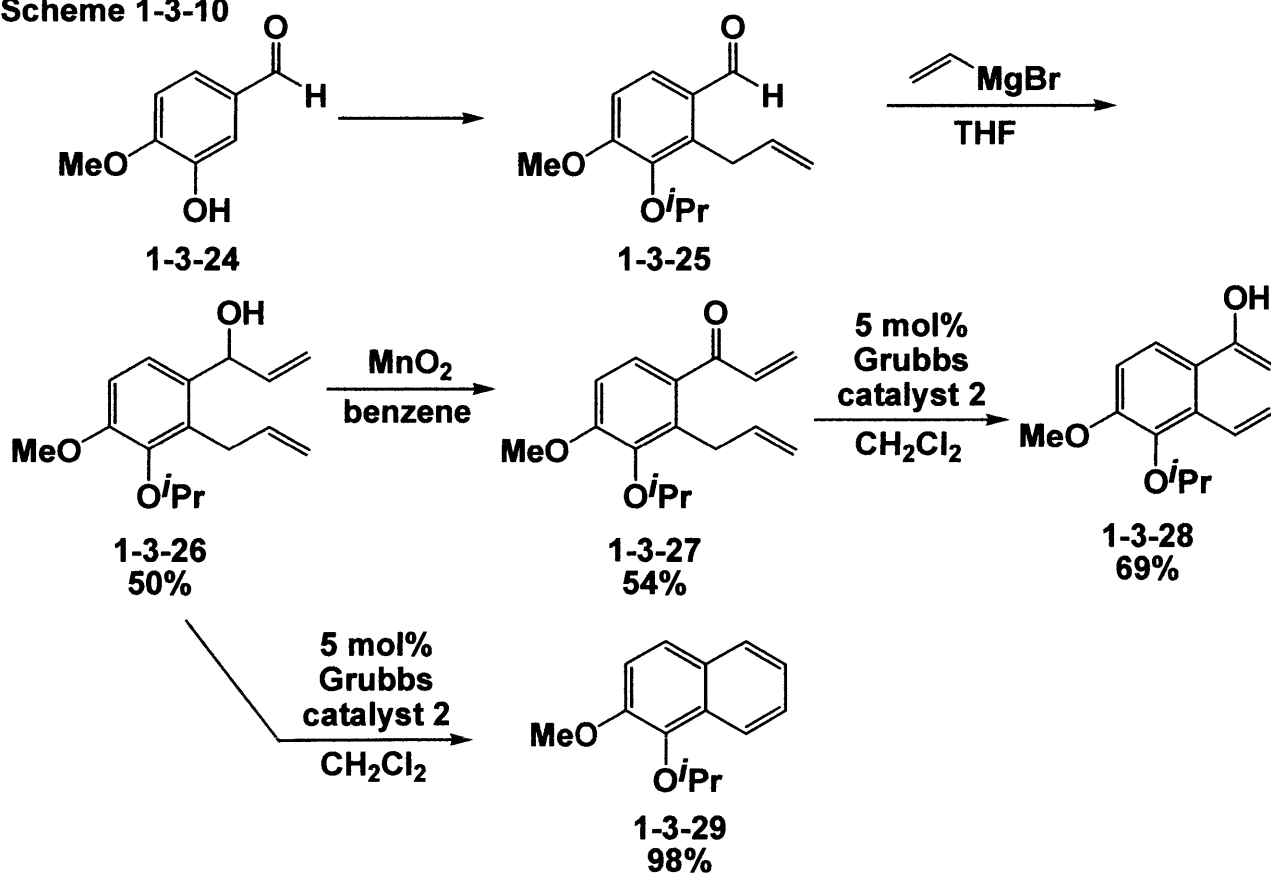
substrate	product	yield(%)
		86
		68 <i>p-l-o</i> - = 96 : 4
		73
		82 <i>p-l-o</i> - = 78 : 22

彼らは、三重結合を持つプロパルギルアリールエーテル **1-3-22** に触媒として PtCl_4 を作用させ 6,6 員環を持つ化合物 **1-3-23** を、エナンチオ選択性を保ったまま良好な収率で得ている。また、様々な置換基を持つプロパルギルアリールエーテルについても中程度から良好な収率で得ている。

また、一章一節で述べたオレフィンメタセシスは、6,6 員環合成にも頻繁に用いられる。末端二重結合を有する炭素鎖の長さを調節することにより、アナロジーで環の大きさを容易に変えることができる点は、たいへん有用である。

6,6 員環に適用できる閉環メタセシスの例として、ナフトール骨格がある。Otterlo らは、一章一節で述べた 5,6 員環合成とともに、Grubbs 触媒を用いるナフトール骨格の 6,6 員環も合成している (Scheme 1-3-10)。

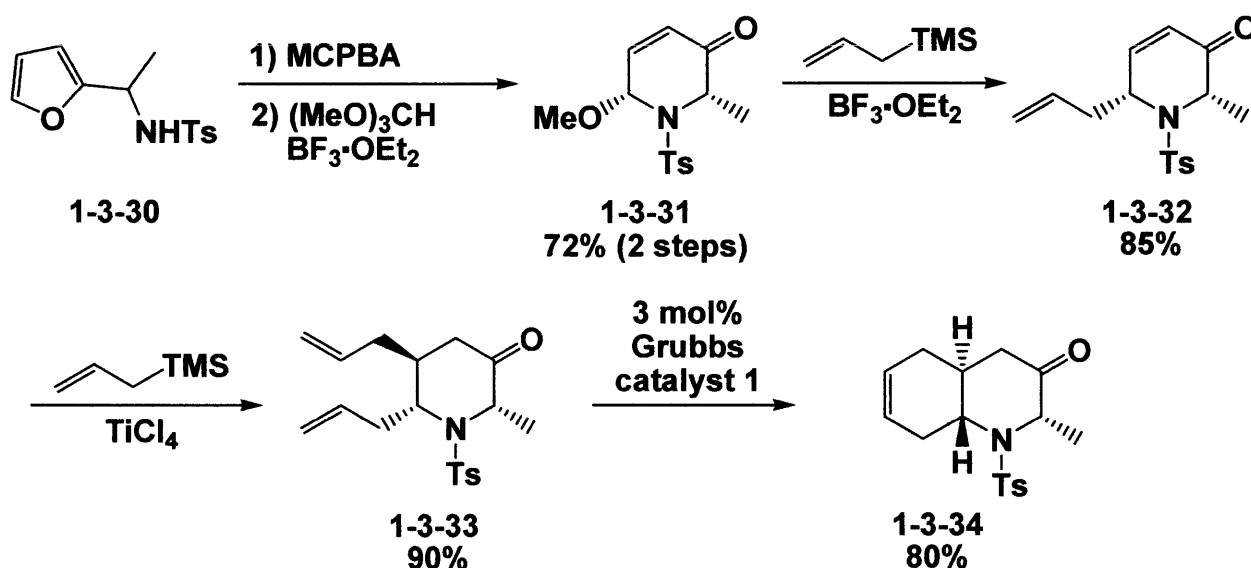
Scheme 1-3-10



彼らは、アルデヒド **1-3-25** に対し、ビニルマグネシウムブロミドを付加させ、アルコール **1-3-26** を得た後、二酸化マンガンで水酸基を酸化し、ケトン **1-3-27** を得た。その後、第二世代 Grubbs 触媒 **2** を用いる閉環メタセシスにより、ナフトール **1-3-28** を得ている。またアルコール **1-3-26** に第二世代 Grubbs 触媒 **2** を作用させることで、ナフタレン **1-3-29** を高収率で得ている。

また、2002 年に、Padwa らも第一世代 Grubbs 触媒を用いて、6,6 員環構造を持つキノリン環を合成している (Scheme 1-3-11)。

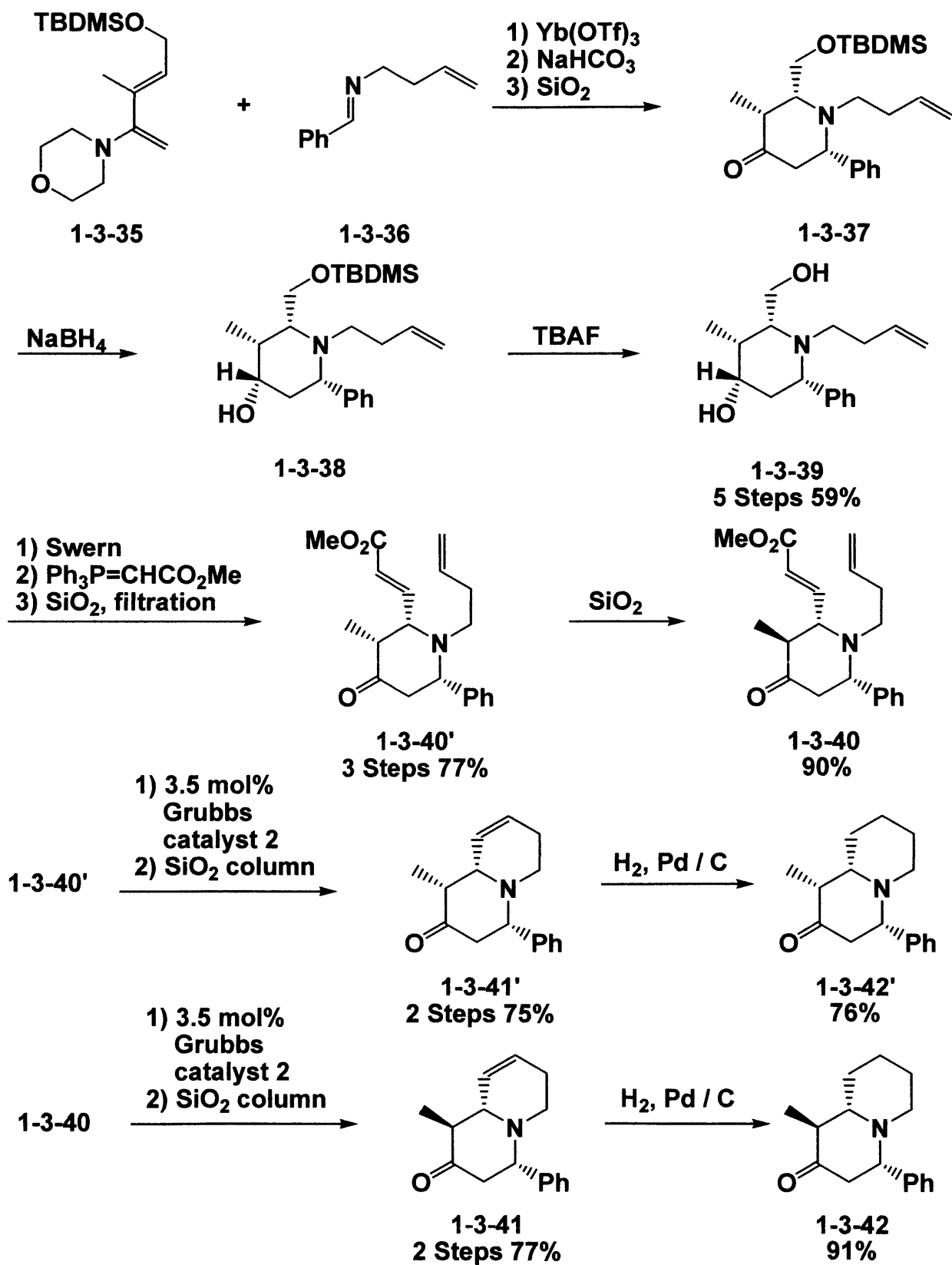
Scheme 1-3-11



彼らはフリルスルホンアミド **1-3-30** からピリジノン **1-3-31** を合成し、アリルトリメチルシラン、BF₃·OEt₂ を作用させ、さらに四塩化チタンを作用させることにより、ジエンの構造を持つピリジノン **1-3-33** を得ている。その後、**1-3-33** に対し、第一世代 Grubbs 触媒 **1** を用いる閉環メタセシスにより、キノリン環 **1-3-34** を高収率で得ている。

また、同じく 2002 年に、Barluenga らも第二世代 Grubbs 触媒 **2** を用いて、6,6 員環構造を持つキノリジン環を合成している (Scheme 1-3-12)。

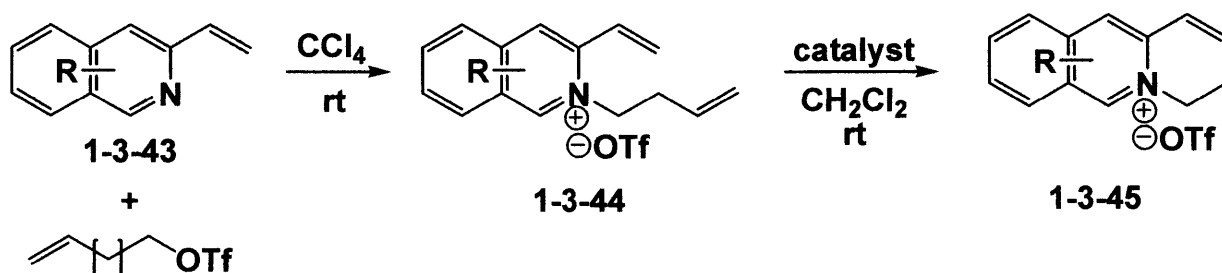
Scheme 1-3-12



彼らはアミノジェン 1-1-35 とイミン 1-3-36 とのジアステレオ選択的

な Aza-Diels-Alder 反応により、一つ目の 6 員環を構築し、その後、官能基変換により、ジエンの構造を持つエステル **1-3-40'**、**1-3-40** に対し、第二世代 Grubbs 触媒 **2** を用いる閉環メタセシスにより、ビシクロ環 **1-3-41'**、**1-3-41** を得、さらに、触媒的水素添加を行うことで、キノリジン環 **1-3-42'**、**1-3-42** を高収率で得ている。

Scheme 1-3-13



entry	substrate	catalyst	product	yield (%)
1		Grubbs 1st. (2 mol%)		83
2		Grubbs 2st. (5 mol%)		80
3		Grubbs 2st. (5 mol%)		80
4		Grubbs 2st. (5 mol%)		82
5		Grubbs 2st. (5 mol%)		85

また、2004 年 Vaquero らは、閉環メタセシス反応によるキノリジウムカチオンの合成を行っている (Scheme 1-3-13)。彼らは 2-ビニルピリジン **1-3-43** をホモアリルトリフラートで処理し、塩 **1-3-44** を合成し、これらの電荷を持った基質に閉環メタセシスを適用し、種々のジヒドロキノリジニウムを良好な収率で得ている。

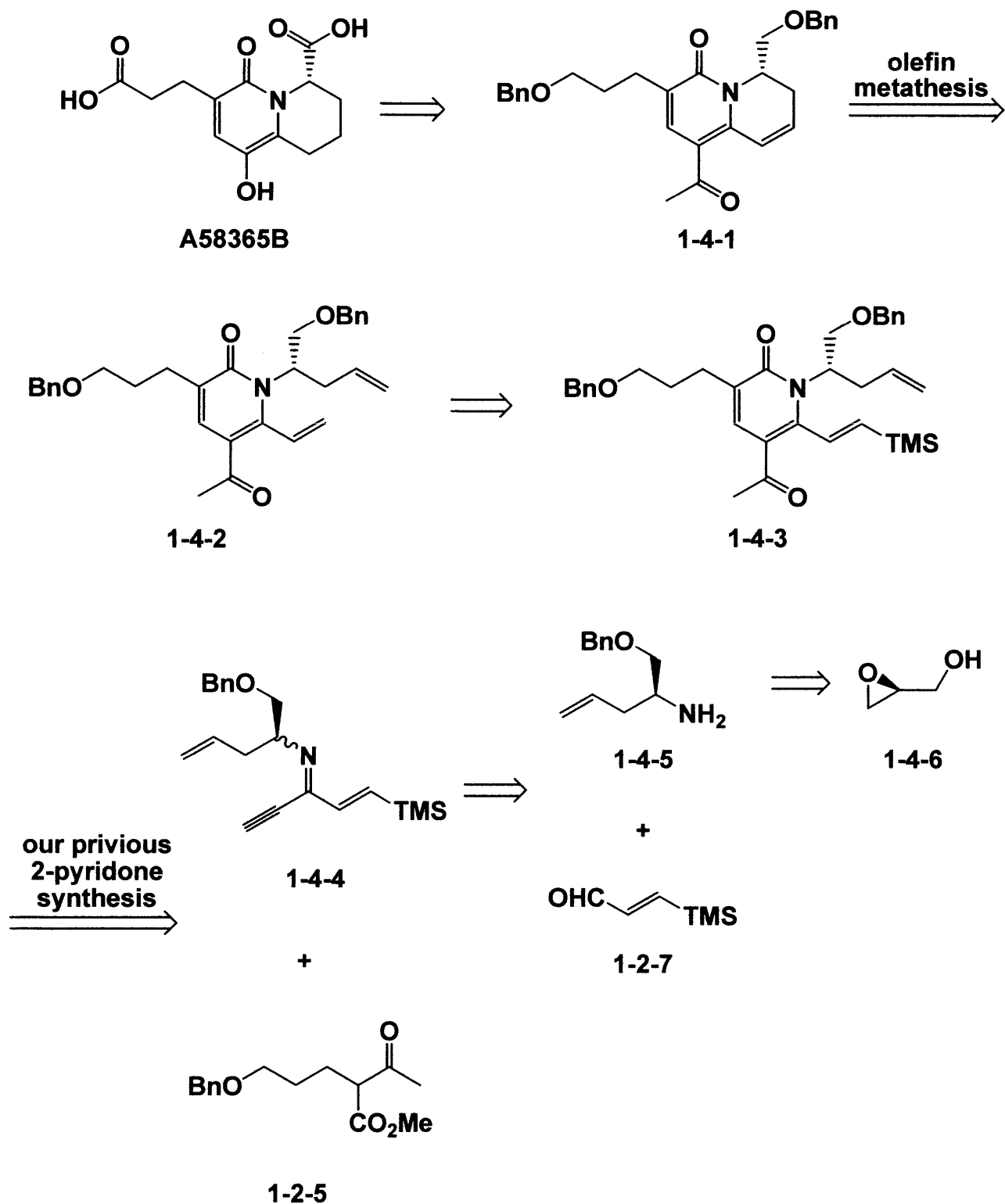
このように、閉環メタセシスは様々な 6,6 員環形成反応にしばしば用いられている。本研究では、(-)-A58365B の 6,6 員環合成法として、当研究室で見出した 2-ピリドン合成法を用いて、2-ピリドンを合成した後、Grubbs 触媒を用いる閉環メタセシスによって 6,6 員環を合成する方法を検討したので、四節で述べる。

第四節 β -ケトエステルの 2-アルキナール由来のキラルなイミンへの共役付加反応を用いる 2-ピリドン合成と、続く閉環反応による 6,6 員環形成

今回本研究で合成を検討した(-)-A58365B は、(-)-A58365A と同様序論でも述べたように、1985 年に、Eli Lilly 社で発見された、*Streptomyces* 属の細菌の代謝生成物である。この物質は(-)-A58365A には活性は劣るが、同様の生理活性を有し、血液中の血圧上昇物質、アンギオテンシン酵素を抑制する働きを持つ。また糸球内圧を下げる直接の腎保護作用があることで知られている。このため、合成法の確立のための研究は有用である。

第四節では、(-)-A58365B の全合成における鍵中間体の 2-ピリドンの合成を経由し、閉環メタセシスによる 6,6 員環の合成を検討した。(-)-A58365B の構造は 2-ピリドン環に、3 位にプロピオン酸、5 位に水酸基、不斉炭素を持つ 6 員環の構造である。2-ピリドンを経由する(-)-A58365B の逆合成解析を示す(Scheme 1-4-1)。

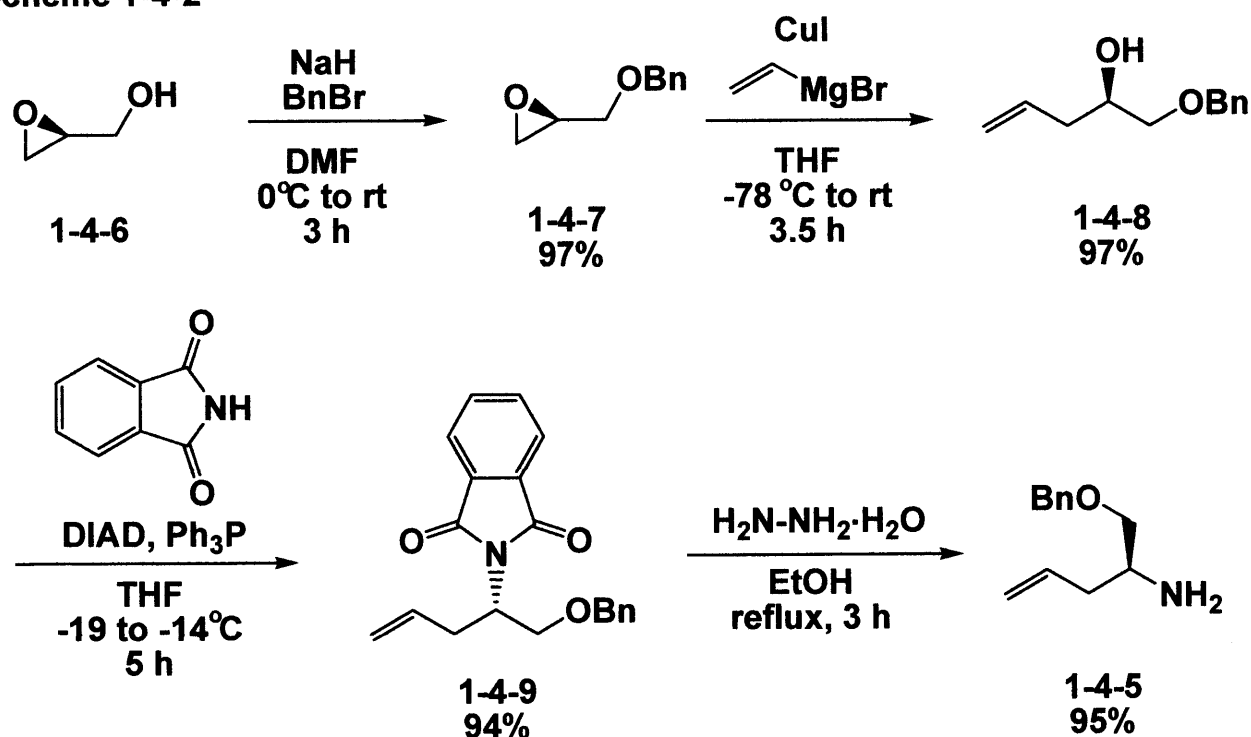
Scheme 1-4-1



(-)-A58365B の二つのカルボニル基は、水酸基を酸化することにより合成できると考え、また 5 位の水酸基はアセチル基を Baeyer-Villiger

酸化により酢酸エステルにした後、加水分解することにより合成できると考えた。このジヒドロキシ-2-ピリドン β -シクロ-2-ピリドン **1-4-1** のベンジル基および二重結合を還元することにより合成できると考え、また、この6員環部分は Grubbs 触媒を用いるオレフィンメタセシスにより構築できると考えた。このジアルケニル-2-ピリドン **1-4-2** は **1-4-3** の脱シリル化により得られると考え、この 2-ピリドン **1-4-3** は以前に本研究室で報告した、 β -ケトエステル **1-2-5** のキラルなアルキニルケチミン **1-4-4** への共役付加反応により構築できると考えた。また、キラルなケチミンは、すでに合成したアルケナール **1-2-7** と、(*S*)-(-)-グリシドール **1-4-6** から合成できると考えた。鍵反応である 2-ピリドン合成反応の原料合成について、まずキラルアミンの合成法について示す(Scheme 1-4-2)。

Scheme 1-4-2

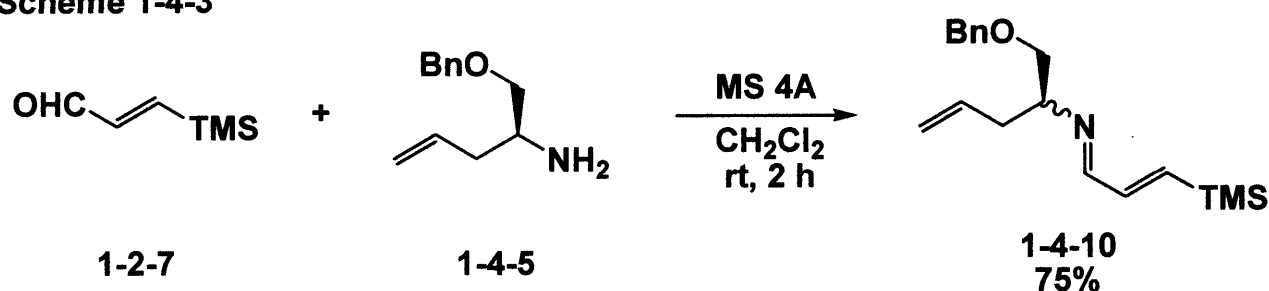


キラルなホモアリルアミン **1-4-5** は小笠原らの報告例を参考に合成した。(*S*)-(-)-グリシドール **1-4-6** をベンジル化し、(*R*)-(-)-ベンジルグ

リシジルエーテル **1-4-7** を銅触媒存在下、ビニルマグネシウムブロミドを付加させエポキシ環を開環し、アリルアルコール **1-4-8** とし、その後、光延反応によりフタルイミドを導入し、**1-4-9** とし、最後にヒドラジンを作用させることによりキラルなホモアリルアミン **1-4-5** を合成した。

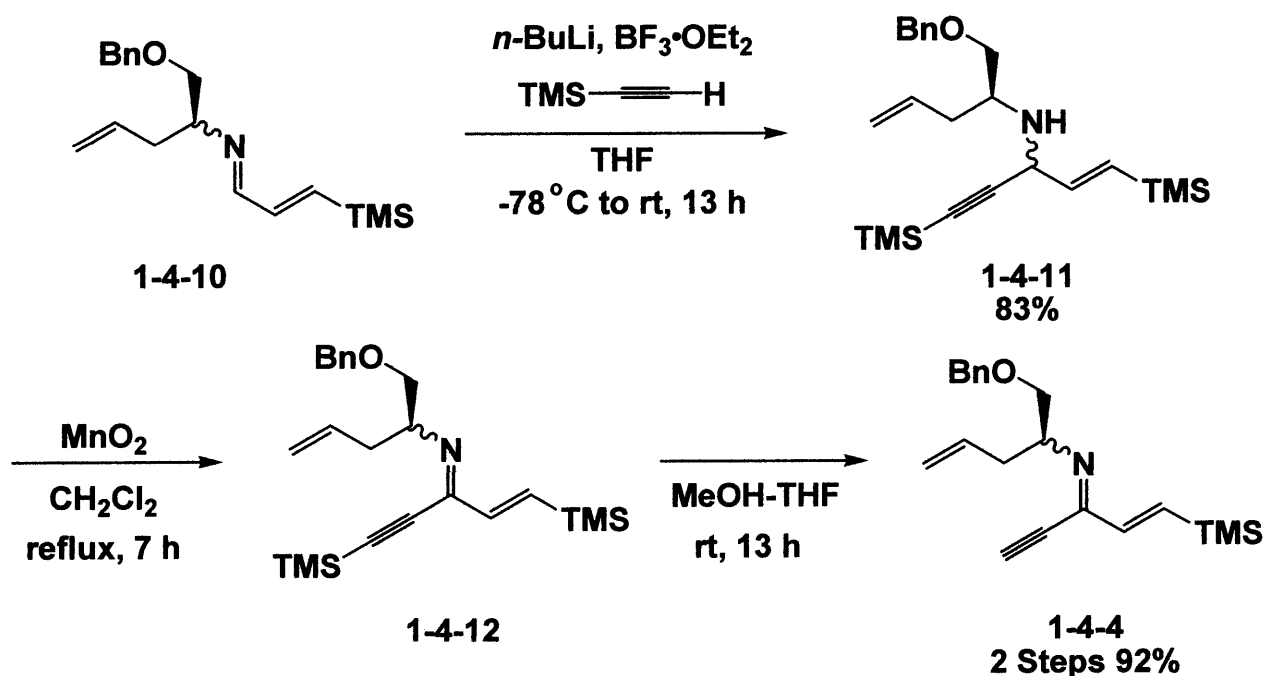
アルケナール **1-2-7** と得られたキラルアミン **1-4-5** の脱水縮合反応によってイミン **1-4-10** を 75 % の収率で得た (Scheme 1-2-7)。

Scheme 1-4-3



次にイミン **1-4-10** からアルキニルケチミン **1-4-4** への合成法を以下に示す (Scheme 1-4-4)。

Scheme 1-4-4

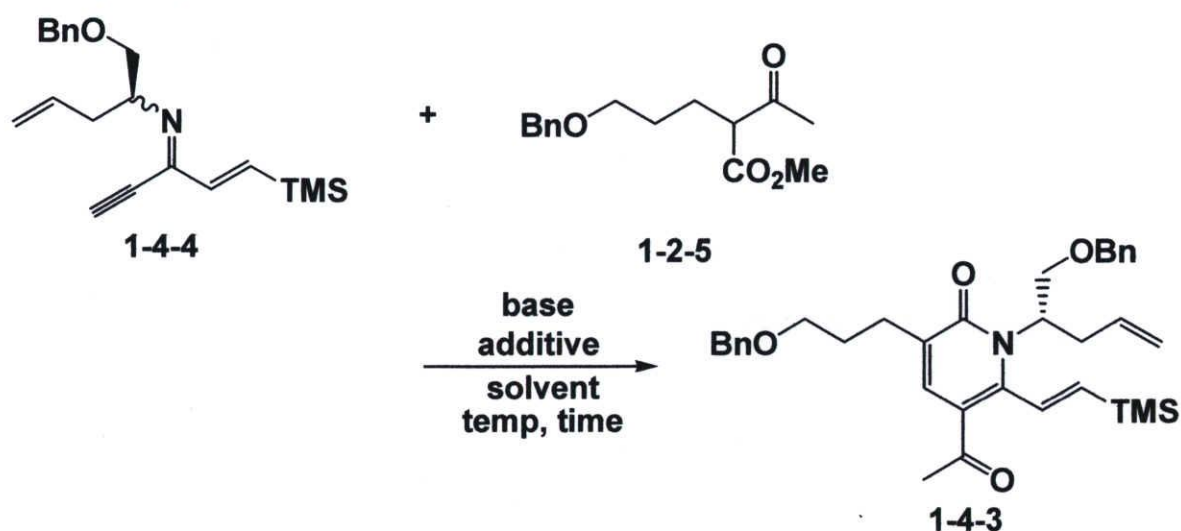


得られたイミン **1-4-10** にトリメチルシリルアセチレンを付加させる

ことにより、アルキニルアルケニルアミン **1-4-11** を合成し、二酸化マンガンでアミンを酸化することにより、アルキニルケチミン **1-4-12** を得た。最後にアルキン末端を脱トリメチルシリル化することにより、目的のキラルなアルキニルアルケニルケチミン **1-4-4** を高収率で得ることができた。

次に鍵反応であるピリドン合成を示す(Scheme 1-4-5)。

Scheme 1-4-5



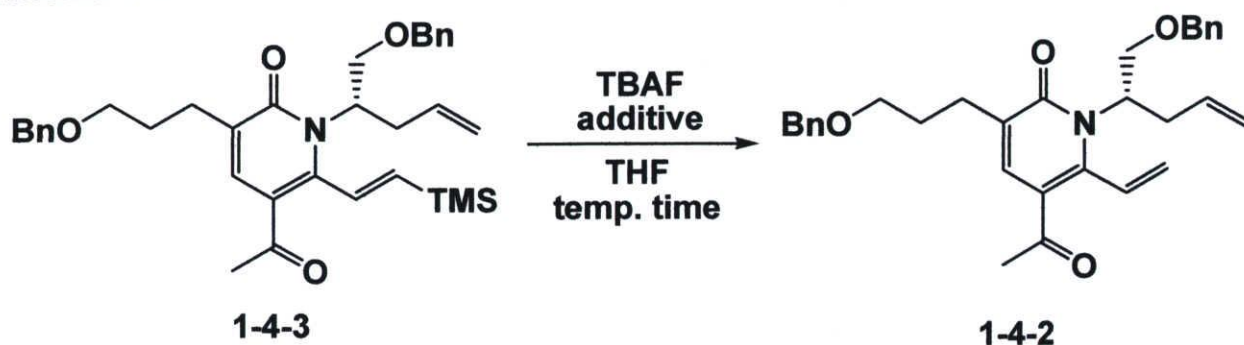
entry	base (equiv)	ester (equiv)	additive	solvent temp.	time (h)	yield (%)
1	NaH (2.0)	2.5	-	1,4-dioxane reflux	1.7	27
2	KHMDS (2.0)	2.5	-	1,4-dioxane-toluene (6.2 : 1) reflux	2.0	33
3	KHMDS (1.1)	1.2	-	1,4-dioxane-toluene (8.3 : 1) reflux	2.0	48
4	KHMDS (1.0)	1.3	Mg ₂ SO ₄	1,4-dioxane-toluene (8.3 : 1) reflux	18	-
5	KHMDS (1.0)	1.3	MS4A	1,4-dioxane-toluene (8.3 : 1) reflux	18	-
6	KHMDS (1.0)	1.0	HMPA (1.0 eq)	1,4-dioxane-toluene (8.3 : 1) reflux	16	25
7	KHMDS (1.0)	1.0	-	1,4-dioxane-toluene (8.3 : 1) 80°C	20	25
8	KHMDS (1.1)	1.2	-	THF-toluene (8.3 : 1) reflux	13	-

まず、エントリー1のように塩基として水素化ナトリウムを用い、1,4-ジオキサン中、(-)-A58365Aで合成した β -ケトエステル **1-2-5** とキラルなアルキニルケチミン **1-4-4** を加熱還流下反応させると、1,3,5,6位に側鎖を持つ望みの2-ピリドン **1-4-3** を収率27%で得ることができた。エントリー2のように、塩基を Scheme 1-2-10 で最も収率が良かった、カリウムヘキサメチルジシラジドに変えたところ収率の向上が見られた。最もよい条件では、エントリー3のように塩基として塩基としてカリウムヘキサメチルジシラジド 1.1 当量、エステルを 1.2 当量用い、反応を行ったところ、48%の収率で対応する 2-ピリドン **1-4-3** を得ることができた。

系内に微量存在する水が反応に悪影響を与えているのではないかと考え、エントリー3,4のように、脱水剤として MS 4 A や Mg_2SO_4 を加え反応を行っても、また、エントリー6のように中間体であるカリウム塩の反応性を上げるため HMPA を加え反応を行っても、収率の向上は見られなかった。エントリー7のように、反応温度を 80°C に下げ反応を行うと、収率が大幅に低下した。エントリー8のように、溶媒を THF に変え反応を行ったところ、目的の 2-ピリドンを得ることはできなかった。

続いて、オレフィンメタセシスを行うため、合成した 2-ピリドン **1-4-3** の脱シリル化の検討を行った (Scheme 1-4-6)。

Scheme 1-4-6



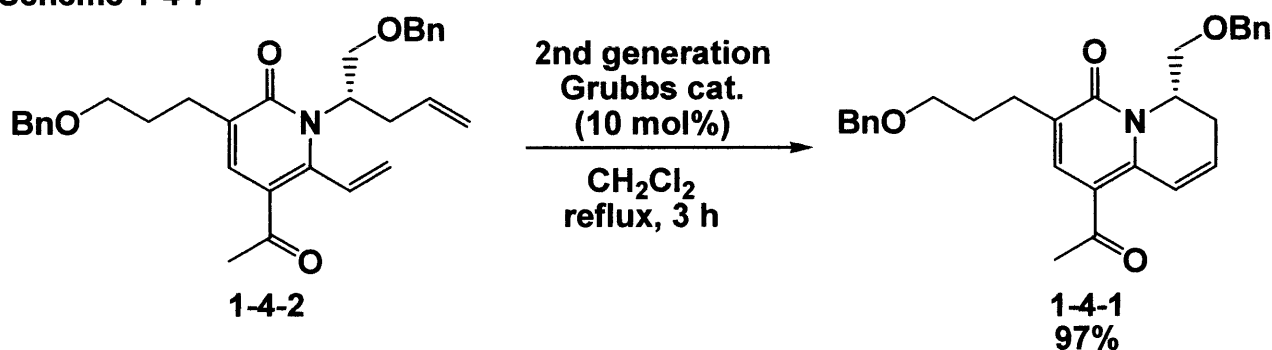
entry	TBAF (eq)	additive (eq)	temp. time (h)	yield (%)	SM recovery (%)
1	9	-	rt	64	-
2	9	pyridine (0.1)	0°C to rt 13 h	68 ^a	-
3	9	MS4A	rt	-	-
4	9	HOAC (0.1)	0°C to rt 13 h	- ^a	87
5	9	-	0°C to rt 13 h	73 ^a	-
6	11	TEA (0.1)	0°C to rt 13 h + rt 3 h	73 ^a	27

a) purified with hexane : AcOET : TEA = 30:10 :1

エントリー1のようにスタンダードな条件では64%の収率で対応するジアルケニル-2-ピリドン **1-4-2** を得ることができた。系内に存在する微量の水が TBAF の活性を下げていると考え、エントリー3のように脱水剤として MS4A を加え反応を行っても、収率の向上は見られなかった。目的のジアルケニル-2-ピリドン **1-4-2** は反応性が高く、壊れやすいのでエントリー5では、あらかじめ7%のトリエチルアミンを加えた展開溶媒で一回あげ、シリカゲルの酸性を抑えた TLC 板を用いて精製を行っており、若干の収率の向上が見られた。続いて、精

製の際だけではなく最初から反応系を塩基性にすればより収率が向上するのではないかと考え、添加する塩基の検討を行った。最もよい条件では、エントリー6のようにトリエチルアミン存在下 TBAF を作用させると、収率 70%、変換効率 100%で目的のジアルケニル-2-ピリドン **1-4-2** を得ることができた。エントリー4のように系内に酢酸を加え、酸性に偏らせて反応を行っても、目的のジアルケニル-2-ピリドン **1-4-2** を得ることはできなかった (Scheme 1-4-6)。

Scheme 1-4-7



次に、第二世代 Grubbs 触媒を用い、オレフィンメタセシスを行ったところ、5員環の場合では、67時間加熱還流しても望みでない6員環生成物が21%と低収率で得られたのに対し、6員環では反応は速やかに進行し、望みのビシクロ-2-ピリドン **1-4-1** を収率 97%で得ることができた (Scheme 1-4-7)。

5員環と6員環の違いは、5員環では二つの二重結合どちらにもルテニウム触媒が配位しにくく、どちらにも配位しないまま熱によって基質、触媒ともに分解するとともに、余計な副反応が進行するのに対し、炭素鎖が一つ長くなることにより、こちら側の末端二重結合にルテニウム触媒が配位しやすくなり、一度配位すると分子内反応になり、反応点の近くにルテニウムカルベノイドが固定されるので、速やかに反応が進行したのではないかと考えている。

続く二章では、一節で(-)-A58365Aの既に報告されている全合成と、二節では本研究で検討した(-)-A58365Aの全合成について述べ、三節で(-)-A58365Bの既に報告されている全合成と、四節では本研究で検討した(-)-A58365Bの全合成について述べる。

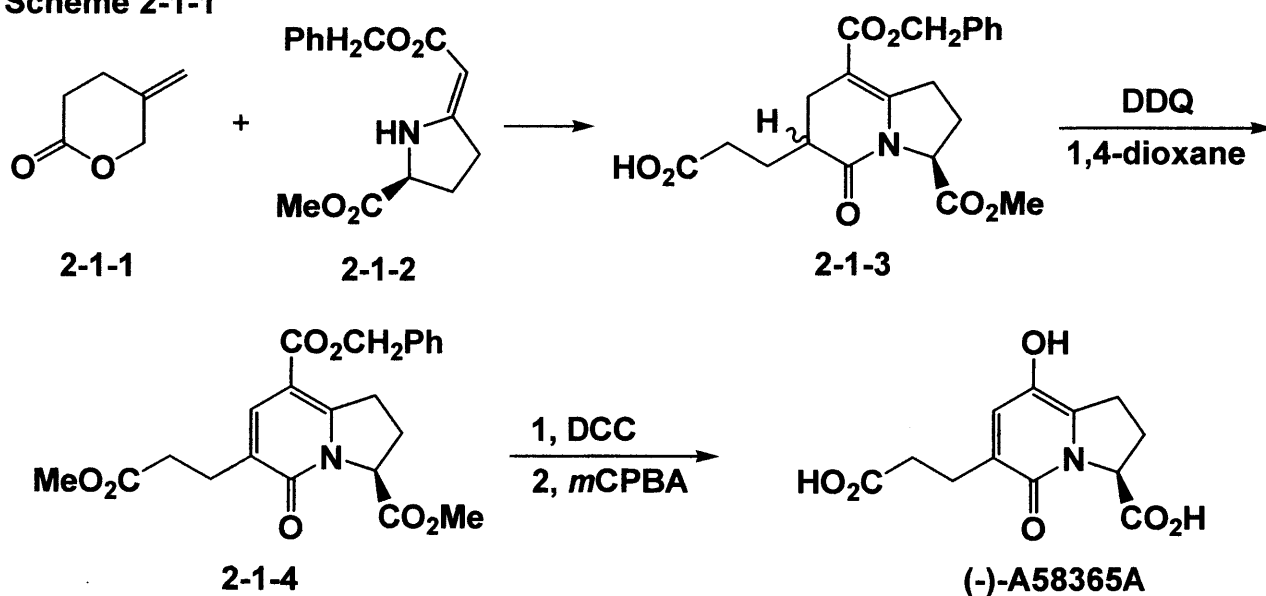
第二章 (-)-A58365A の全合成研究

第一節 従来の(-)-A58365A の合成研究

一章でも述べたように、(-)-A58365A は血圧降下剤としての効果が期待される既知の化合物であり、既にいくつかの研究グループが(-)-A58365A および(-)-A58365B の全合成に成功している。第一節では、既に報告されている従来の(-)-A58365A の合成研究について、第二節では本研究の 2-ピリドンの合成反応を鍵反応に用いる(-)-A58365A について述べる。

(-)-A58365A は、1989 年、Danishefsky らによって初めて全合成が達成された。その合成法は、 α -メチレン無水グルタル酸とビニル基を持つキラルなピロリジンとの環化反応を鍵反応に用いて合成を行っている。その合成を Scheme 2-1-1 に示す。

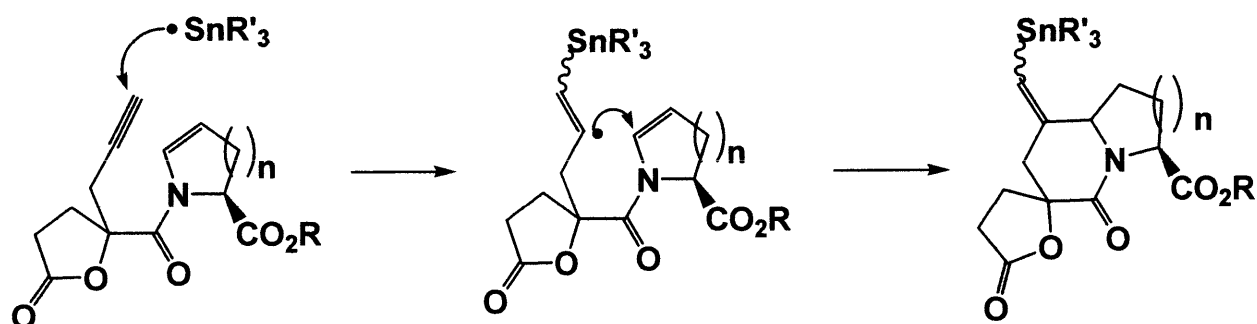
Scheme 2-1-1



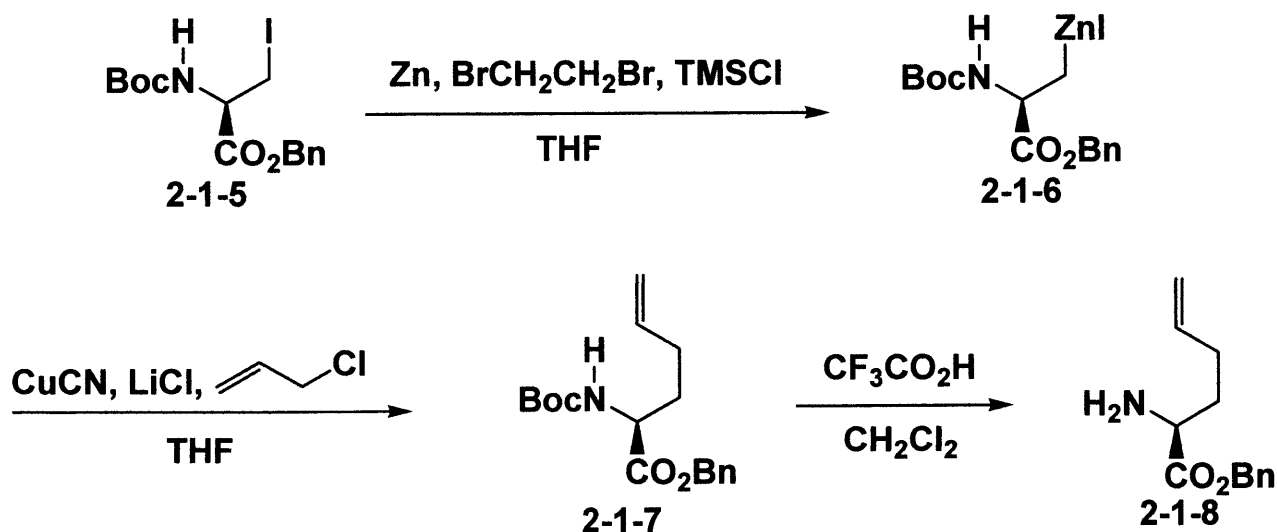
この合成では、5 員環のキラルなカルボン酸部分の導入を、L-ピログルタル酸を用いている。しかしこの導入までに、4 ステップの変換が必要である。

また、Clive らも 1998 年に (-)-A58365A の合成に成功している。この合成法は、エナミドへの環化反応の後、末端アルキンへのトリブチルスズのラジカル反応を鍵反応に用い、全合成を行っている。Scheme 2-1-2 には鍵反応であるラジカル反応を示し、Scheme 2-1-3, Scheme 2-1-4 には原料合成を、Scheme 2-1-5 にはこのラジカル環化を鍵反応として用いる (-)-A58365A の合成法を示す。

Scheme 2-1-2

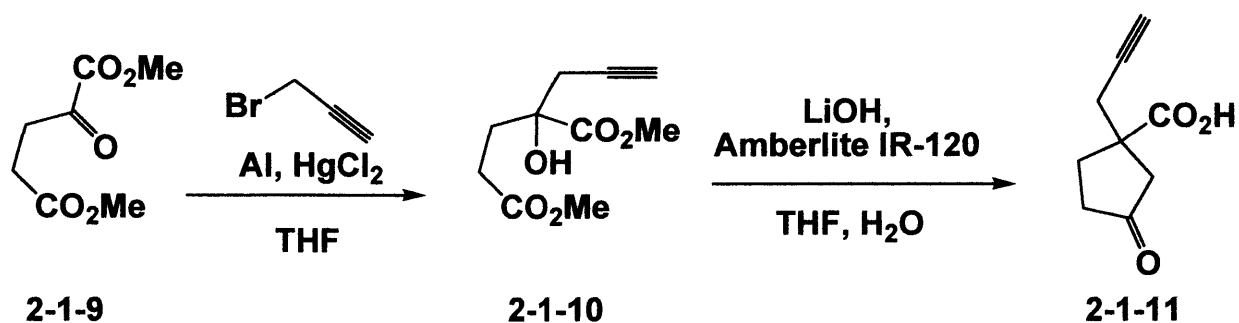


Scheme 2-1-3



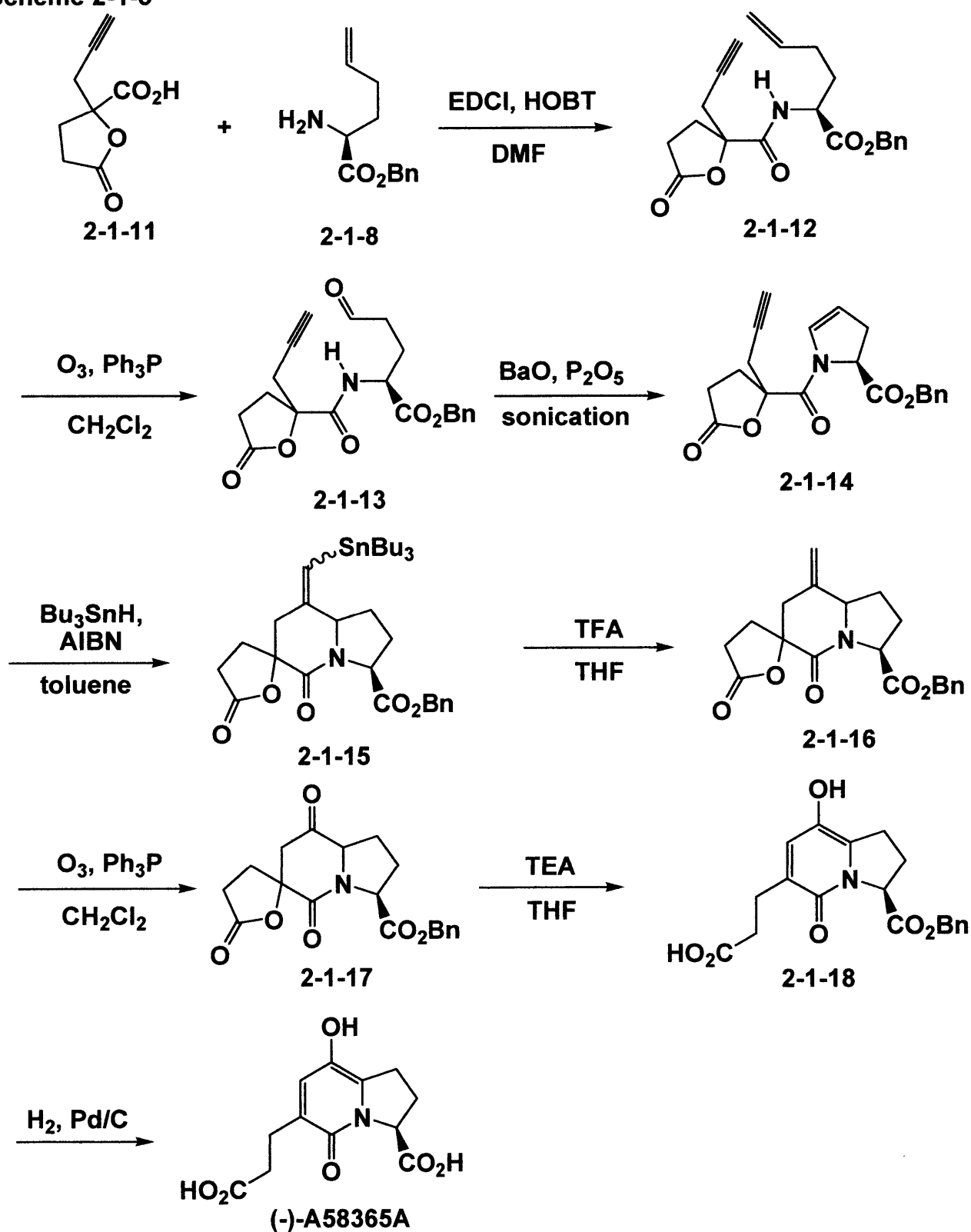
まず、ヨウ化アラニン由来の亜鉛試薬 **2-1-6** を THF 中に溶かしたシアン化銅で有機銅試薬とし、 S_N2 反応で不飽和 α -アミノ酸 **2-1-7** を合成した後、脱 Boc 化を行うことによりアミノエステル **2-1-8** を得ている。

Scheme 2-1-4



また、2-ケトグルタル酸ジメチルと 3-ブロモプロピンの縮合によって **2-1-10** とした後、エステルの加水分解によって、ラセミ体のシクロペンタノン **2-1-11** を得ている。

Scheme 2-1-5

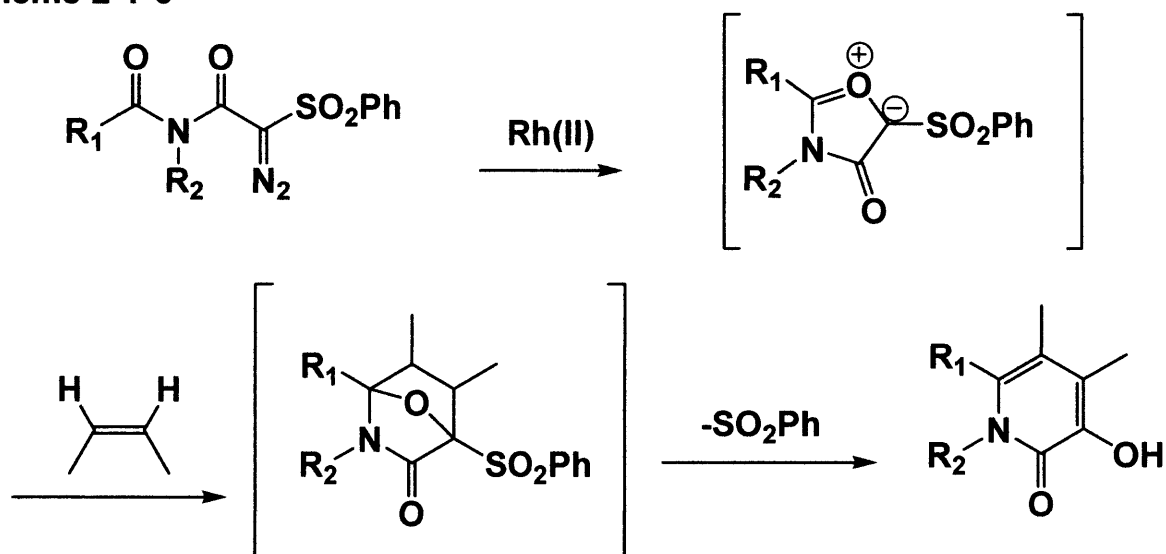


調製された 2-1-11 と 2-1-8 のカップリングによってジアステレオ混合物 2-1-12 を得ることができる。このジアステレオ異性体は、

2-1-12(メジャー体)、(マイナー体)をそれぞれ 60%、34%で得られる。しかし、このジアステレオマーは、**2-1-17** から **2-1-18** への開環反応で関係なくなるので、別々に反応を行い、メジャー体マイナー体どちらも合成に用いることができる。しかし、この別々に反応を行わなければならないという点は、問題である。

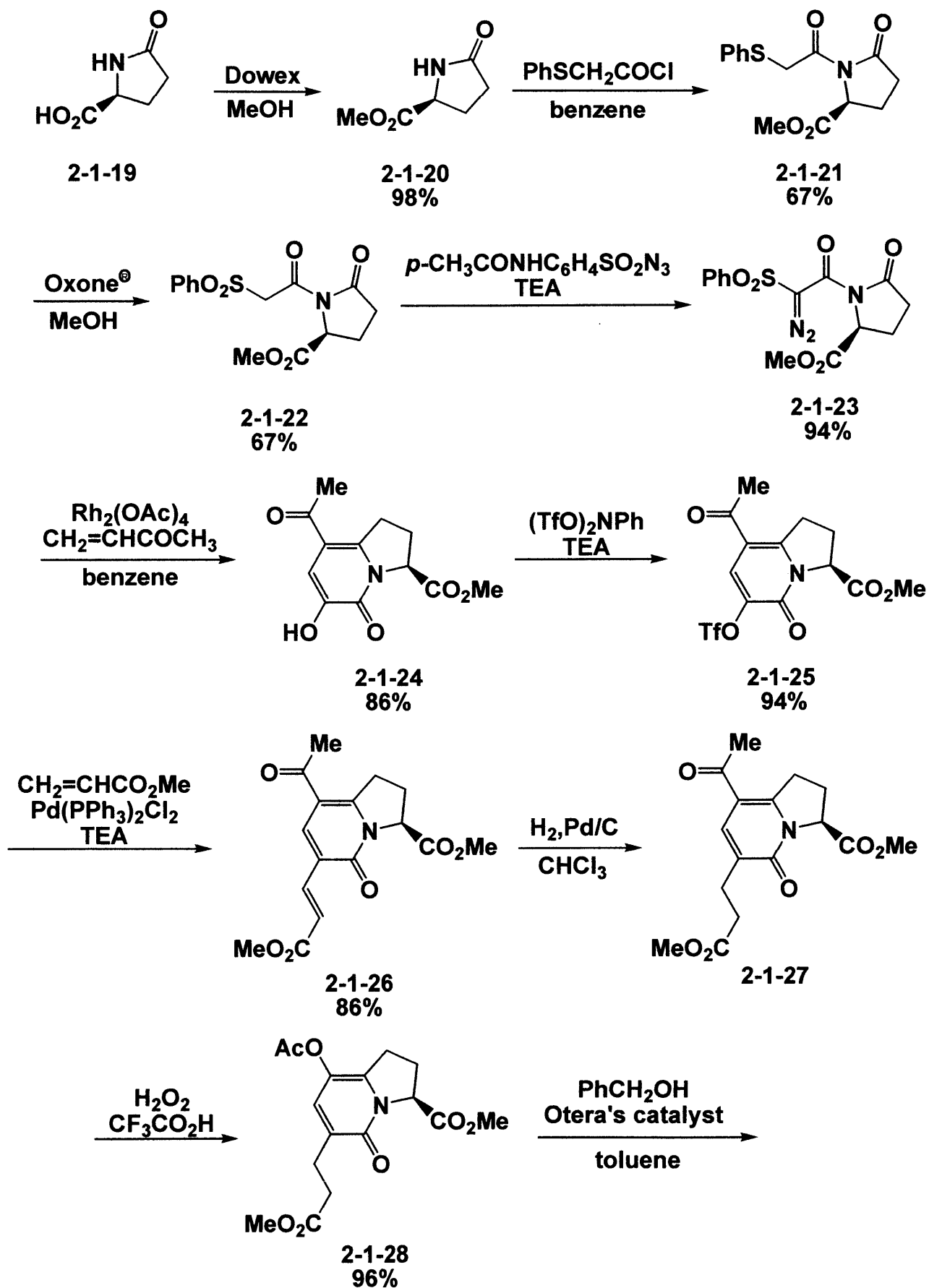
また、1999 年 Padwa らが遷移金属を用いた[3+2]環化付加によるピリドン環合成を鍵反応として用いる(-)-A58365A の全合成に成功している。このとき用いられた、ロジウム触媒によるピリドン環化反応を Scheme 2-1-6 に示す。

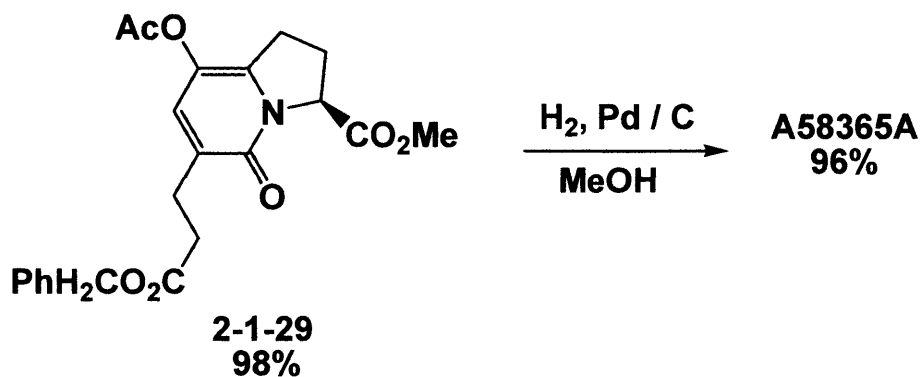
Scheme 2-1-6



この Padwa らのピリドン合成は、ジアゾイミドから、酢酸ロジウムによって、ロジウムカルベノイド種が生成し、カルボニル酸素によって分子内環化反応が起こる。その後、中間体である環化体とアルケンによって[3+2]環化反応が進行し、フェニルスルフィン酸の脱離によって、2-ピリドンが形成される。実際の合成法を、Scheme 2-1-7 に示す。

Scheme 2-1-7

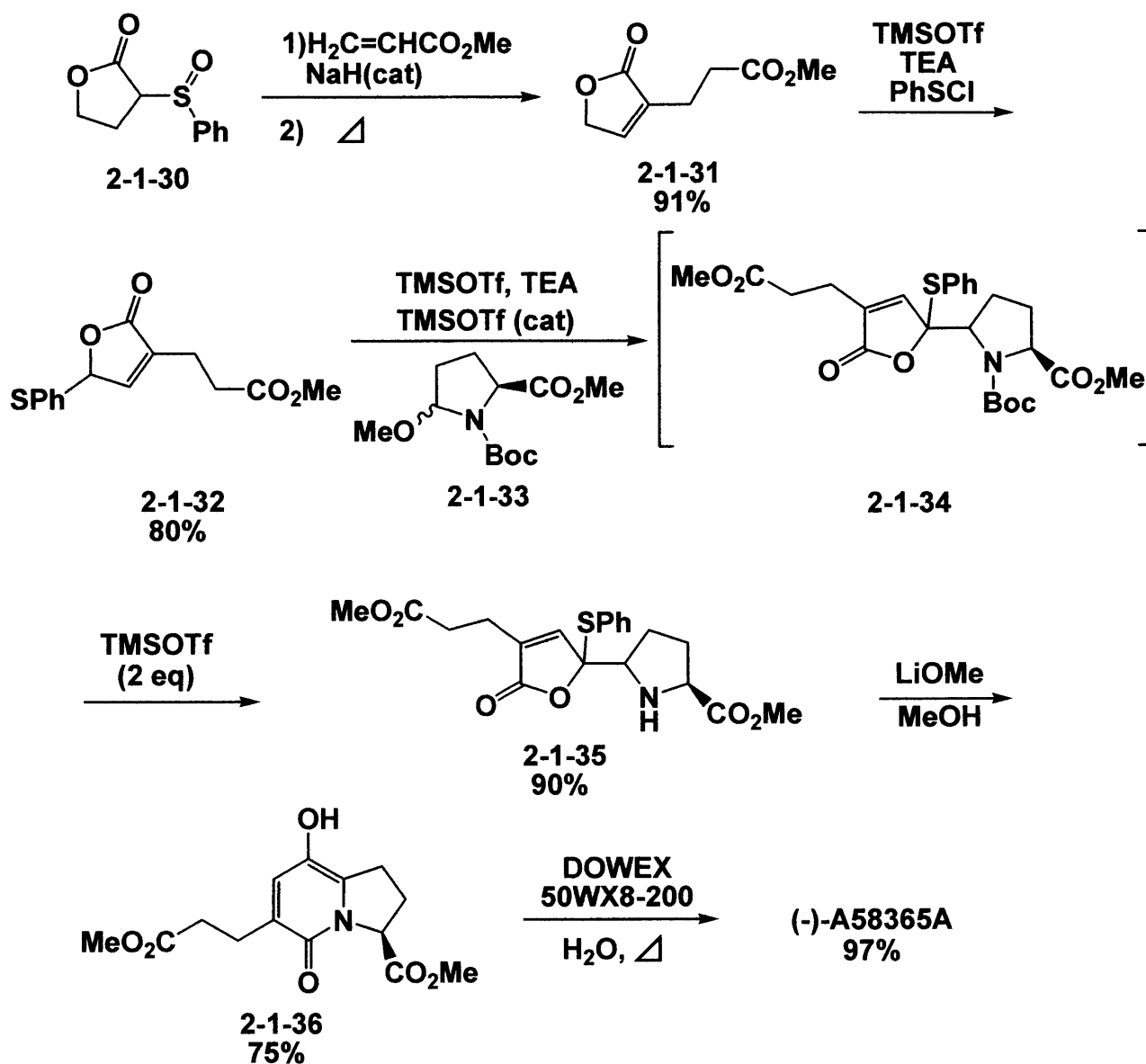




彼らの合成では、不斉炭素の導入は L-ピログルタミン酸を用いている。これをフェニルチオアセチルクロリドでアシル化した後、ジアゾ化を行い、ジアゾフェニルスルホニルイミド **2-1-23** を調製し、そのジアゾイミド **2-1-23** の、酢酸ロジウムによる分子内環化反応によりビシクロ環 **2-1-24** を合成している。

また、2002 年に Martin らが、Scheme 2-1-8 に示される、ビニル基のついた Mannich 反応と、ラクトン-ラクタムの異性化を用い (-)-A58365A の合成を報告している。トリメチルシリルオキシフランがキラルなアシルイミニウムイオンに対して求核攻撃をし、中間体 **2-1-34** を与える。さらに、中間体 **2-1-34** からの過剰のトリメチルシリルトリフラートによって窒素上の *tert*-ブトキシカルボニル基を除去し、ジアステレオ混合物のアミノブテノリド **2-1-35** を合成している。この混合物をリチウムメトキシド/メタノール中で処理することによって、(-)-A58365A の骨格のビシクロ環を形成している。

Scheme 2-1-8



このように、この(-)-A58365Aの合成には、キラルなカルボン酸部分の導入をこれまでは合成の初期に行っていた。

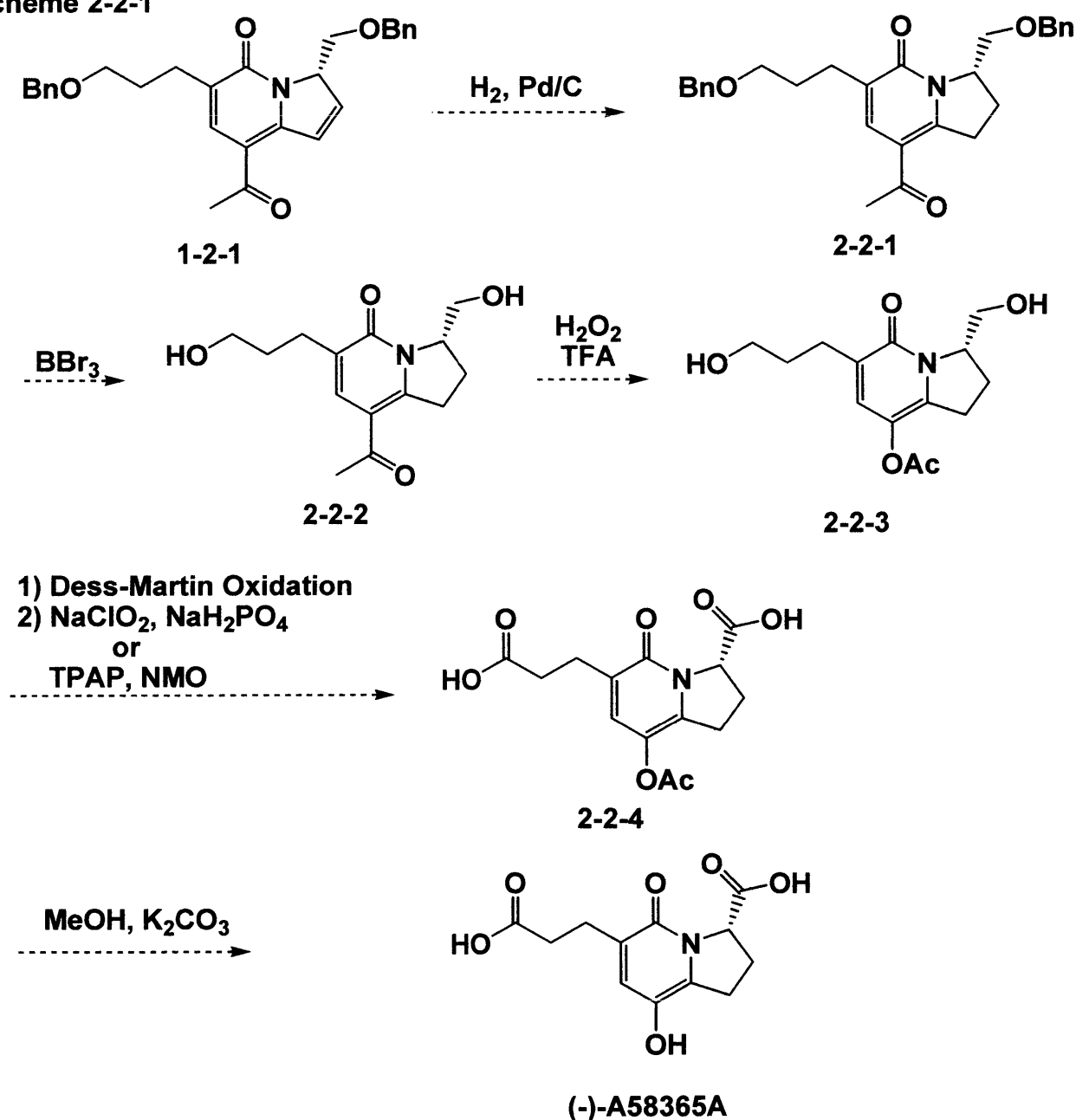
本研究では、第一章第二節で述べたように、2-ピリドン骨格をβ-ケトエステルのプロパルギルアルコール由来のケチミン共役付加反応によって構築した。

これは、1ステップで6員環の2-ピリドン骨格を形成できるだけでなく、このプロパルギルアルコール由来のケチミンを用いることで5員環の導入も容易に行うことができる。

第二節 (-)-A58365A の合成研究

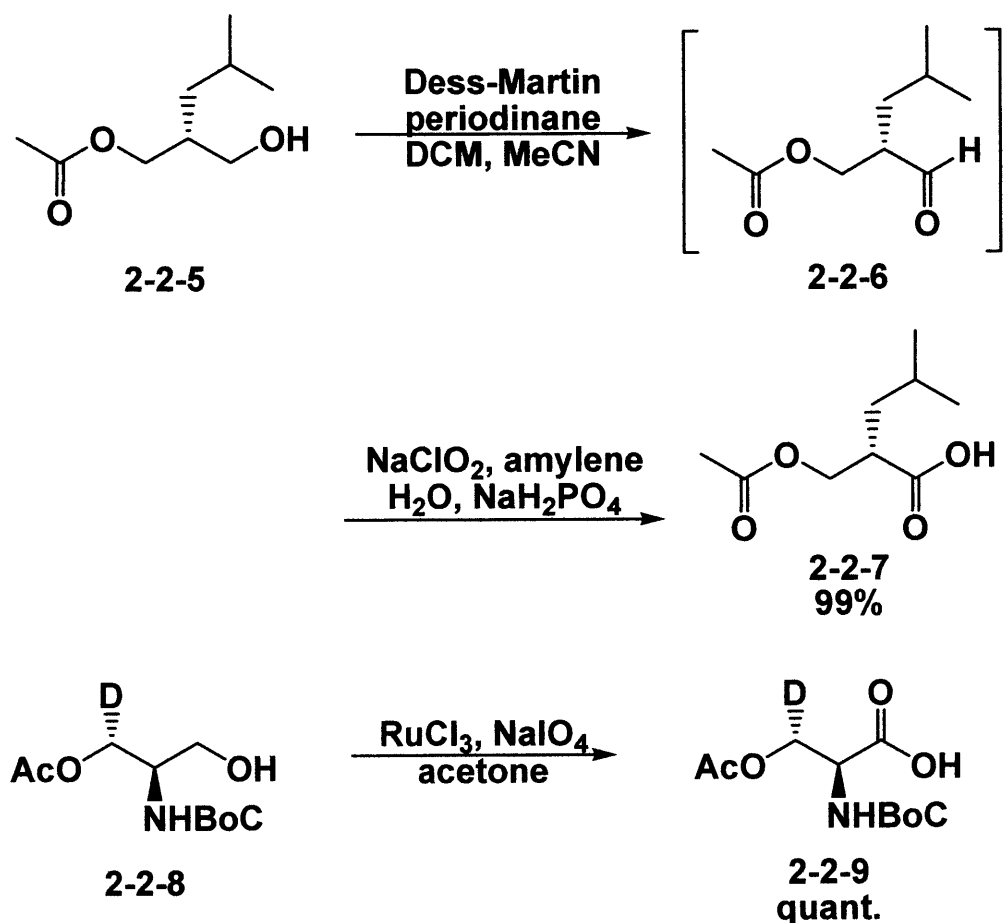
一章二節で述べた 2-ピリドン合成と閉環メタセシスを鍵反応とする 5,6 員環合成を用いて、本研究の目的物質である (-)-A58365A の前駆体 1-2-1 の合成を検討したので、続く (-)-A58365A への変換について以下に述べる (2-2-1)。

Scheme 2-2-1



ビスクロ-2-ピリドン **1-2-1** に対し、水素添加を行い、二重結合を還元した 2-ピリドン **2-2-1** とし、脱ベンジル化を行い、ジオール **2-2-2** とした後、Baeyer-Villiger 酸化を行い、アセトキシ-ビスクロ-2-ピリドン **2-2-3** とする。

Scheme 2-2-2



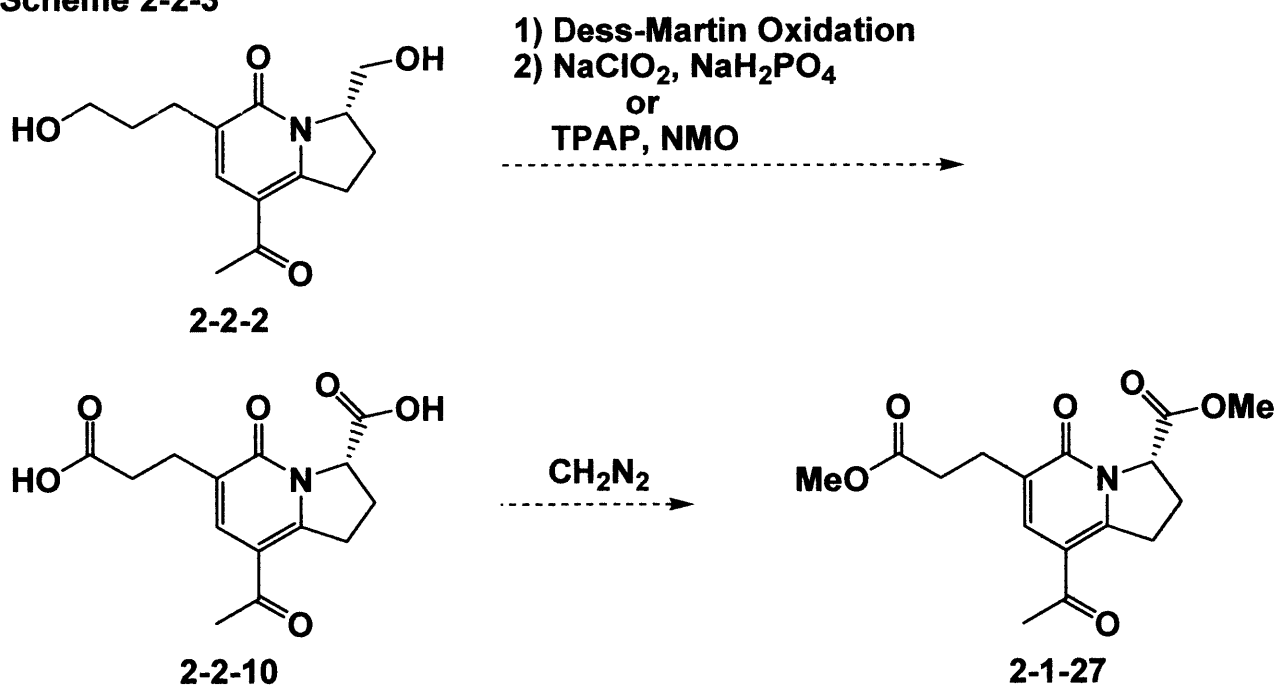
続くアルコールの酸化のステップに関して、全合成の後期のステップには通常穏やかな酸化剤が用いられる。よく用いられる穏やかな酸化剤として、Dess-Martin 試薬や、ルテニウム触媒による酸化がある (Scheme 2-2-2)。例えば 2006 年 Luthman らは分子内にアセトキシ基を持つ基質 **2-2-5** のアルコール部位を Dess-Martin 試薬でアルデヒド **2-2-6** にした後、さらに酸化しカルボン酸とし、**2-2-7** を高収率で得ている。また、2006 年西山らは同じく分子内にアセトキシ基を持つ基質 **2-2-8** のアルコール部位を、ルテニウム触媒を用いカルボン酸とし、高

収率で **2-2-9** としている。これに習い、穏やかな酸化剤を用いてジオール **2-2-3** を酸化し、ジカルボン酸 **2-2-4** を得る予定である。最後に、水で処理してアセトキシ基を加水分解することにより、(-)-A58365A を得ることを検討中である。

この全合成においては、1 ステップで 6 員環部分を構築できる点、キラルなカルボン酸部分を合成の後半で導入することにより、合成過程でのラセミ化を防ぐことができる点など、全合成において有用な合成法であるといえる。

現段階では、閉環メタセシス、Baeyer-Villiger 酸化ともに低収率であるため、一節で述べた、1999 年に報告された、Padwa らの全合成の中間体である **2-1-27** に注目した (Scheme 2-2-3)。

Scheme 2-2-3



ビスクロ-2-ピリドン **2-2-2** の段階でジオールを酸化し、ジカルボン酸 **2-2-10** とし、最後にジアゾメタンでメチルエステル化し、**2-1-27** をとし、形式合成を達成する予定である。

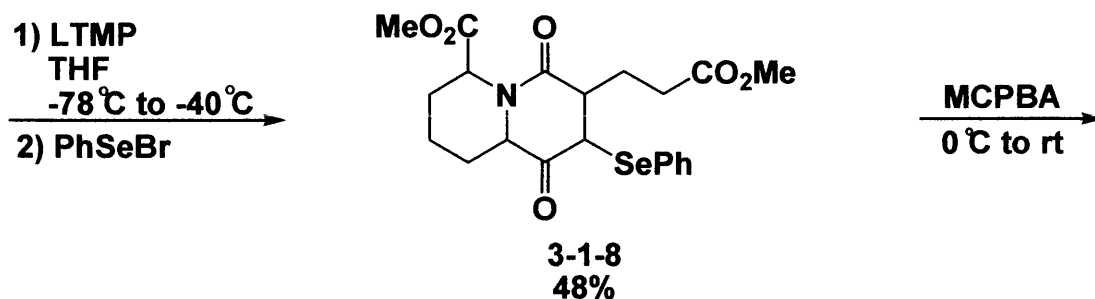
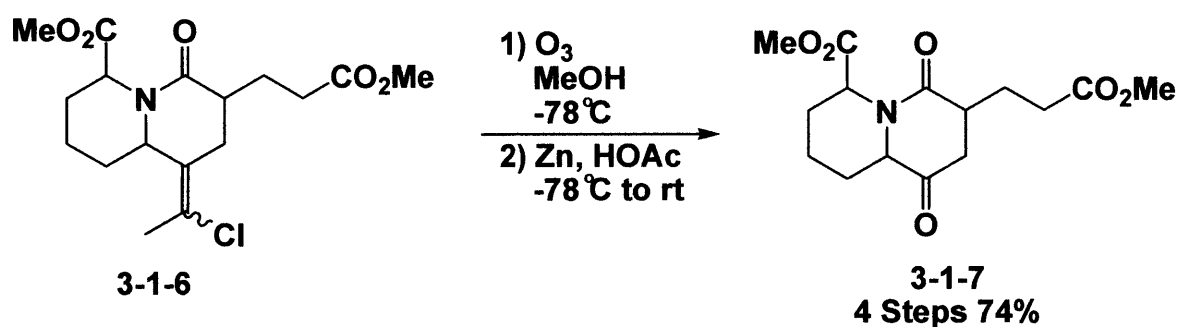
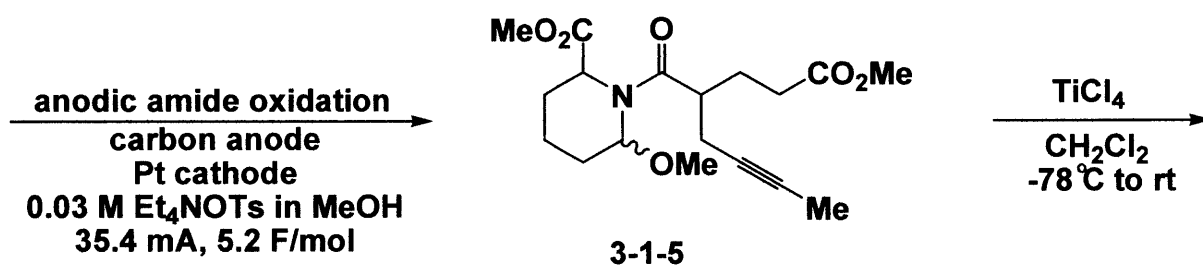
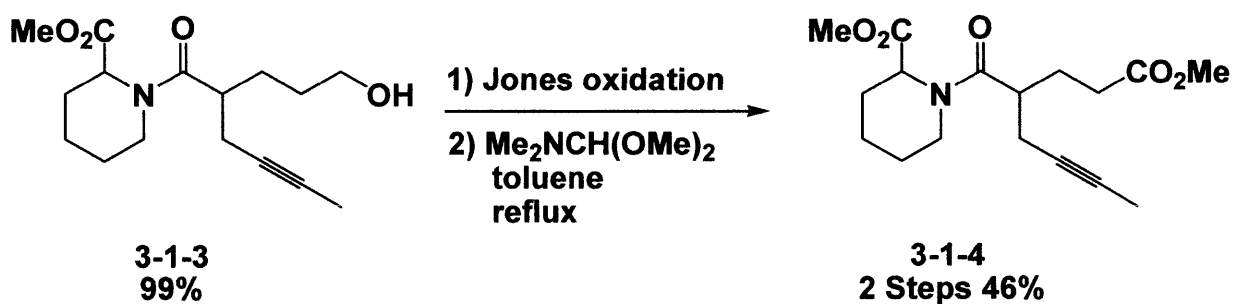
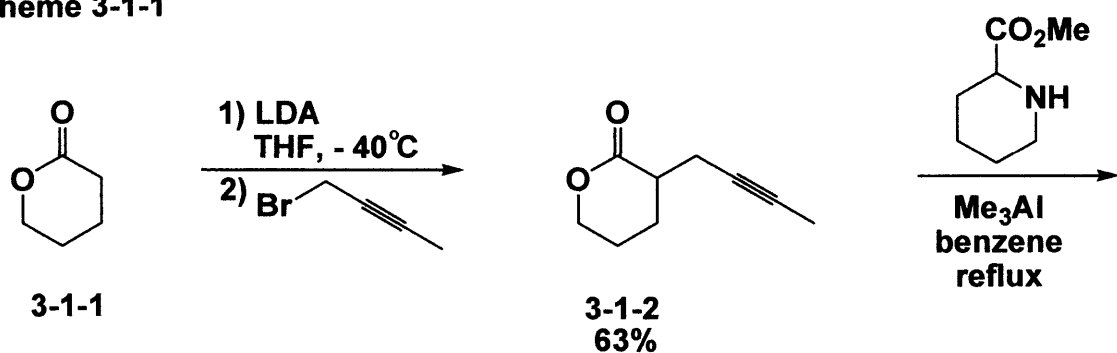
第三章 (-)-A58365B の全合成研究

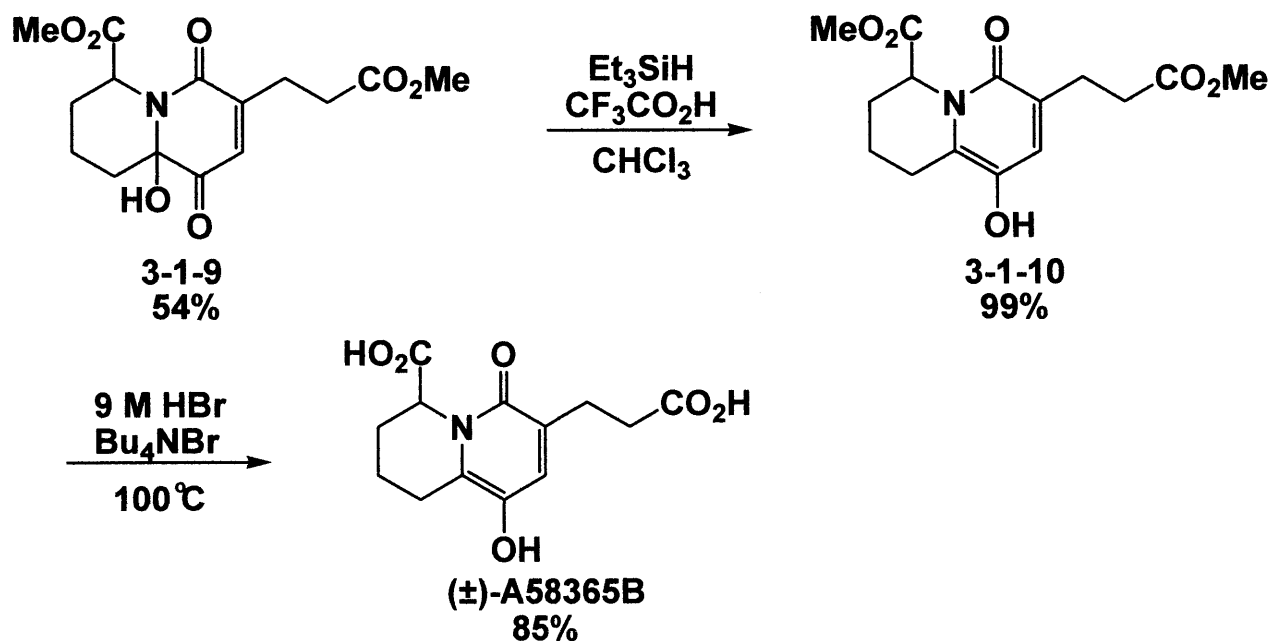
第一節 従来の(-)-A58365B の合成研究

一章でも述べたように、(-)-A58365B は血圧降下剤としての効果が期待される既知の化合物であり、これまでにラセミ体の合成が Moeller らによって、また不斉合成が Clive らによって報告されている。第一節では、既に報告されている従来の(-)-A58365B の合成研究について、第二節では本研究の 2-ピリドンの合成反応を鍵反応に用いる(-)-A58365B について述べる。

1993 年、Moeller らによって初めて A58365B のラセミ体の全合成が達成された。彼らは δ -バレロラクトンから調製したアミドの陽極酸化で合成した *N,O*-アセタールの四塩化チタンによる Prins 型反応を鍵反応に用い、6,6 員環を構築し、全合成を達成している。その合成を Scheme3-1-1 に示す。

Scheme 3-1-1



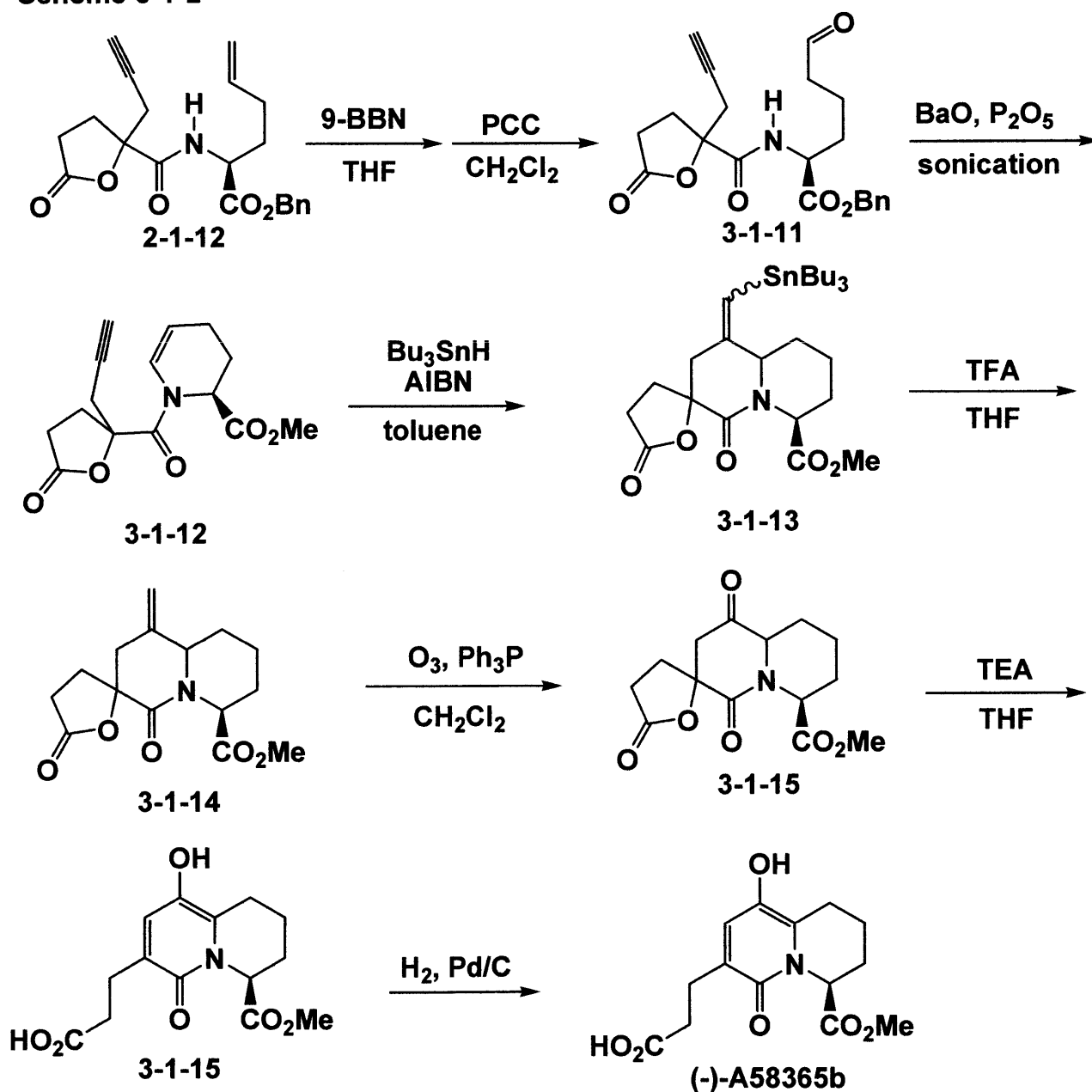


まず、 δ -バレロラクトン **3-1-1** に対し、LDA、1-ブロモ-2-ブチンを作用させ、**3-1-2** とした後、ピペリジン酸メチル、トリメチルアルミニウムを加え、ラクトンを開裂し、**3-1-3** とし、Jones 酸化を行い、水酸基を酸化した後、メチルエステル化し、**3-1-4** としている。その後、**3-1-4** を陽極酸化し、続いて、四塩化チタンを作用させ、鍵反応である Prins 型反応によって、6,6 員環を構築し、**3-1-6** を合成している。続いて、オゾン、亜鉛で処理することで、ジケトン **3-1-7** を得ている。続いて、ジケトン **3-1-7** に対し、LTMP(リチウム 2,2,6,6-トリメチルピペリジド)を作用させ、ベンゼンセレニルブロミドで処理することにより、**3-1-8** を得ている。続いて mCPBA を加え酸化を行ったところ酸化が行き過ぎてしまったため、トリエチルシラン、トリフルオロ酢酸を作用させ、還元を行い、**3-1-9** を得ている。最後に、臭化水素、テトラブチルアンモニウムブロミドを作用させ、A58365B の全合成を達成している。

また、Clive らは 1999 年に (-)-A58365B の不斉合成に成功している。この合成法は、二章一節で述べた Clive らにより (-)-A58365A のアナロジーで行われており、エナミドへの環化反応の後、末端アルキンへの

トリブチルスズのラジカル反応を鍵反応に用いている。Scheme 3-1-2 にはこのラジカル環化を鍵反応として用いる (-)-A58365B の合成法を示す。

Scheme 3-1-2



二章一節で述べたように、2-1-11 と 2-1-8 のカップリングによりジアステレオ混合物 2-1-12 が得られる。ジアステレオマー比は 1:1 であり、以降の合成では分離して、別々に反応を行っている。2-1-12 に対し、9-BBN を加えた後、PCC 酸化を行い、カルボニル基を導入し、続

いて、酸化バリウムを用いて、環化させ、**3-1-12**を得ている。次に、鍵反応であるトリブチルスズを用いるラジカル環化反応によって 6,6 員環を構築し **3-1-13**を得ている。続いてオゾン、トリフェニルホスフィン、トリエチルアミンを作用させ、ラク톤を開環させ、最後に、水素添加によって脱ベンジル化を行うことにより (-)-A58365B の全合成を達成している。

このように、Clive らの合成法では、合成途中でジアステレオマーが 1:1 の割合で生じる。これは、ラク톤の開環反応のステップで立体化学が失われるため、別々に反応を行うことで、どちらのジアステレオマーも合成に用いることができるが、この別々に反応を行わなければならないという点は、効率が悪くなるため、問題である。

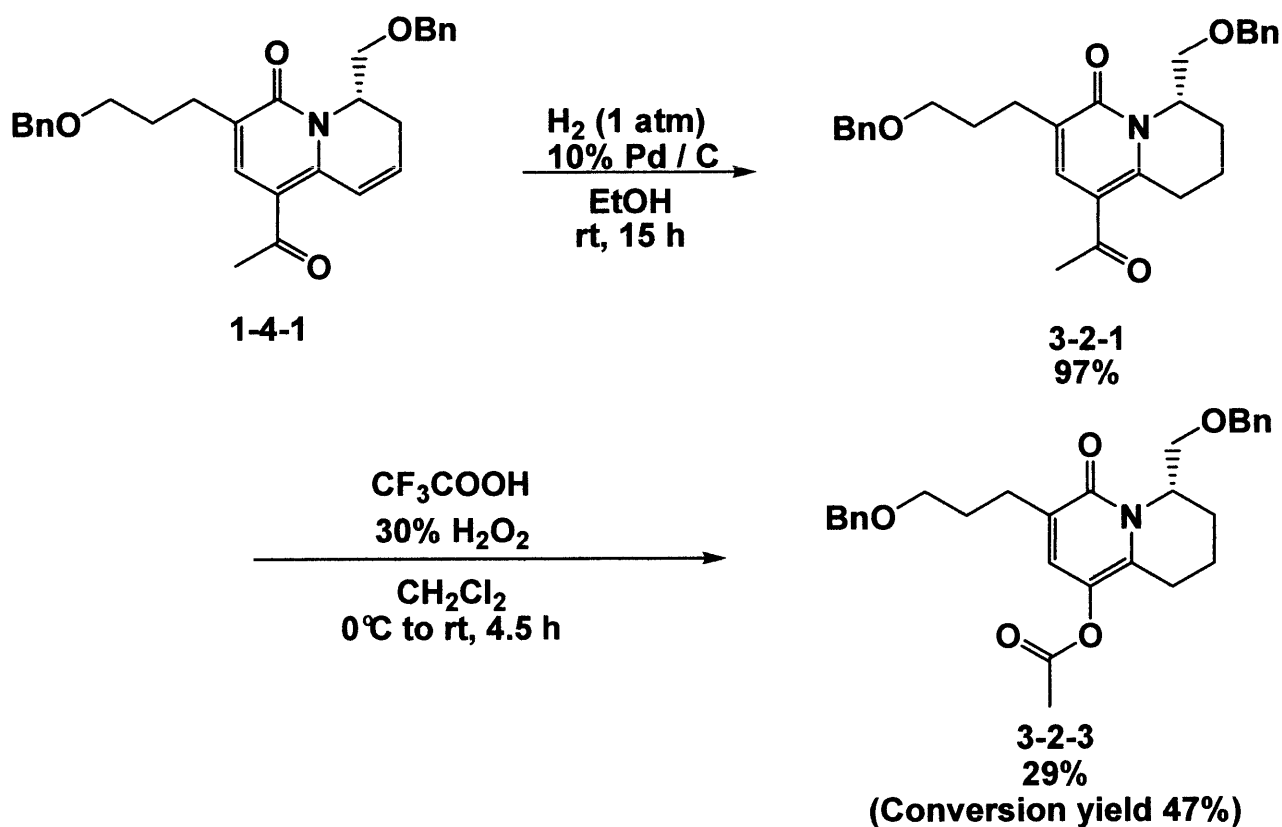
本研究では、第一章第二節で述べたように、2-ピリドン骨格を β -ケトエステルのプロパルギルアルコール由来のケチミン共役付加反応によって構築した。

これは、1 ステップで 6 員環の 2-ピリドン骨格を形成できるだけでなく、このプロパルギルアルコール由来のケチミンを用いることで 6 員環の導入も容易に行うことができる。

第二節 (-)-A58365 B の合成研究

一章四節で述べた 2-ピリドン合成と閉環メタセシスを鍵反応とする 6,6 員環合成を用いて、本研究の目的物質である (-)-A58365B の前駆体 **1-4-1** の合成を行ったので、続く (-)-A58365B への変換について以下に述べる (Scheme 3-2-1)。

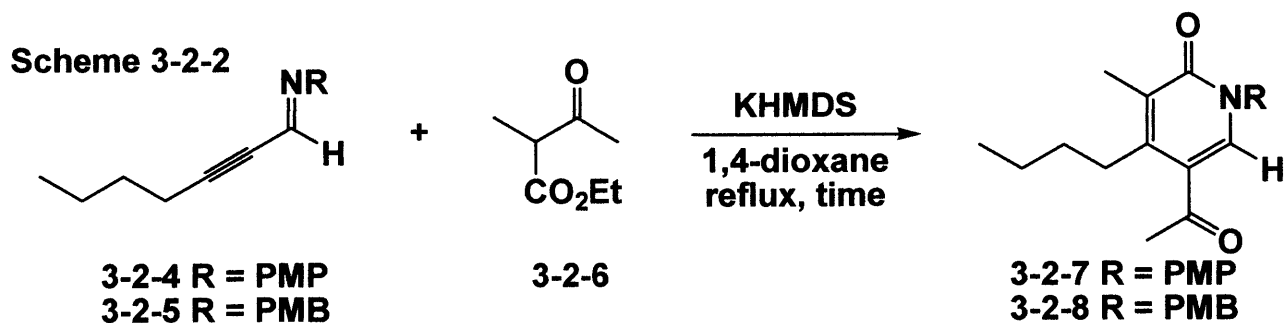
Scheme 3-2-1



得られたビシクロ 2-ピリドンの側鎖の二重結合を水素添加によって還元することにより、還元されたビシクロ-2-ピリドン **3-2-1** を収率 97%で得ることができた。次にトリフルオロ酢酸、30%過酸化水素水を作用させ、Baeyer-Villiger 酸化を行ったところ、アセトキシビシクロ-2-ピリドン **3-2-3** を収率 29%で得ることができた。

Padwa らの合成法に従い Baeyer-Villiger 酸化を行ったが、予想よりも収率が低かったため、このステップの検討を行うため、モデル基質

を合成した (Scheme 3-2-2)。



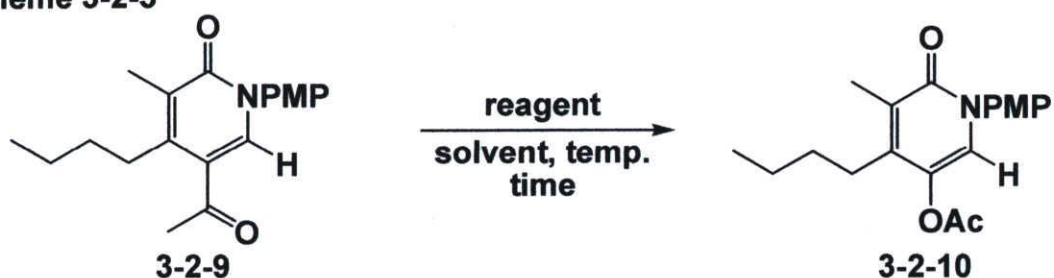
entry	R	KHMDS(eq)	ester (eq)	time	yield (%)
1	PMP	1.2	1.5	16 h	47
2	PMB	1.2	1.5	16h	-
3	PMP	3.0	4.0	19 h	48
4 ^a	PMP	1.2	1.5	12 h	51

a) was used as half solvent as other entries

エントリー 1 のようにイミンの N 上の置換基が PMP である基質 **3-2-4** を用い反応を行ったときは中程度の収率で目的の 2-ピリドン **3-2-7** を得ることができたが、エントリー 2 のように PMB を持つイミン **3-2-5** では対応する 2-ピリドン **3-2-8** を得ることはできなかった。エントリー 3 のように塩基、エステルの当量を増やし反応を行っても、エントリー 4 のように濃度を二倍にして反応を行っても、収率の向上は見られなかった。

得られた 2-ピリドン **3-2-7** を用い、Baeyer-Villiger 酸化の検討を行った (Scheme 3-2-3)。

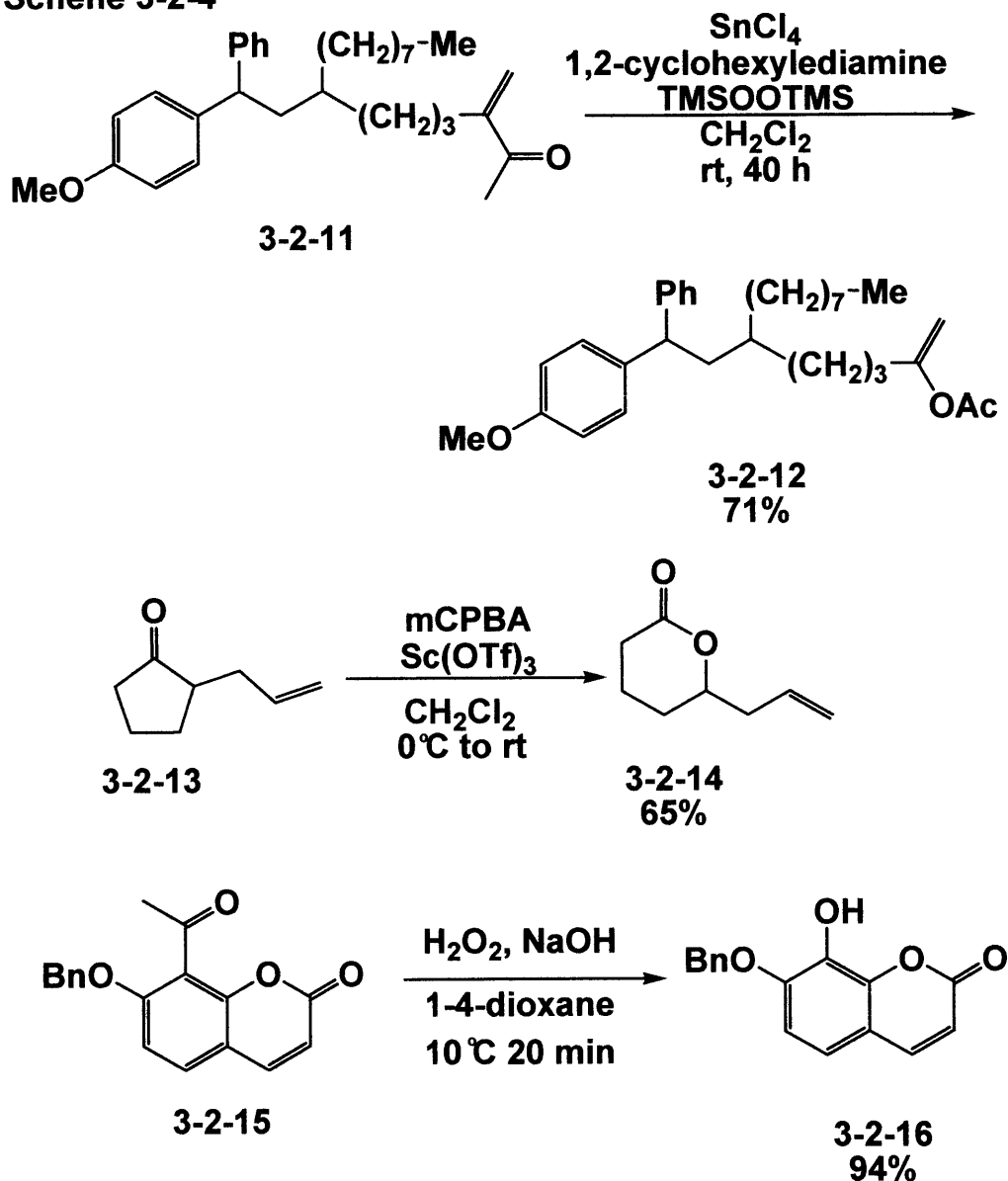
Scheme 3-2-3



entry	reagent	solvent	temp time	yield(%)	SM recovery
1	TFA (44 eq) H ₂ O ₂ (10 eq)	CH ₂ Cl ₂	0 °C to rt 6 h	17	32
2	TFA (22 eq) H ₂ O ₂ (4 eq)	CH ₂ Cl ₂	0 °C to rt 6 h	21	52
3	TFA (22 eq) H ₂ O ₂ (4 eq)	CH ₂ Cl ₂	0 °C to rt 45 h	26	35
4	TFA (22 eq) H ₂ O ₂ (4 eq)	CH ₃ CN	0 °C to rt 17h	1	77
5	TFA (22 eq) H ₂ O ₂ (4 eq)	EtCN	0 °C to rt 17h	-	91
6	TFAA (11 eq) H ₂ O ₂ (4 eq)	CH ₂ Cl	0 °C to rt 17h	18	19
7	HCOOH (22 eq) H ₂ O ₂ (4 eq)	CH ₂ Cl ₂	0 °C to rt 17h 0 °C to rt 17h	-	87
8	TFA (22 eq) H ₂ O ₂ (4 eq)	THF	0 °C to rt 17h	-	81
9	mCPBA (4 eq) Sc(OTf) ₃ (0.1 eq)	CH ₂ Cl ₂	0 °C to rt 17h	-	98
10	UHP (10 eq) TFA (8 eq)	CH ₂ Cl ₂	0 °C to rt 17h	12	40
11	TFA (22 eq) H ₂ O ₂ (4 eq)	C ₂ H ₄ Cl ₂	0 °C to rt 17h	14	40
12	TFA (22 eq) H ₂ O ₂ (4 eq) NaHPO ₄ (10 eq)	CH ₂ Cl ₂	0 °C to rt 17h	trace	65
13	TFA (22 eq) H ₂ O ₂ (4 eq)	toluene	0 °C to rt 17h	-	77
14	TFAA (11 eq) H ₂ O ₂ (4 eq)	CH ₃ CN	0 °C to rt 17h	-	45
15	TMSOOTMS (2 eq) SnCl ₄ (0.25 eq) 1,2-cyclohexyldiamine (0.25 eq)	CH ₂ Cl ₂	0 °C to rt 14 h reflux 3 h	-	82
16	H ₂ O ₂ (40 eq) NaOH (6 eq)	1,4-dioxane	0 °C 20 min rt 96 h		3

モデル基質を用い 種々 Baeyer-Villiger 酸化の検討を行ったが、最もよい条件はエントリー2 のように、Padwa らの条件に対し試薬の当量を半分にして行ったときだった。

Scheme 3-2-4



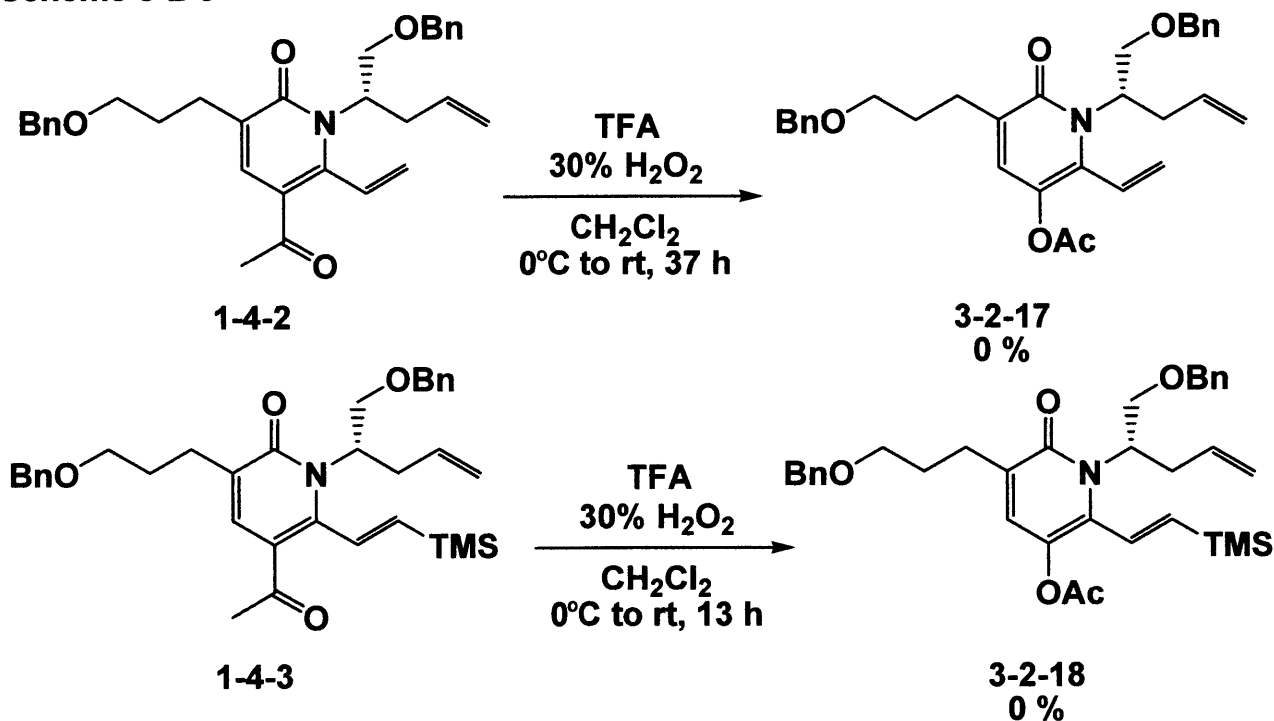
エントリー15 では、1997 年に柴崎らが報告しているように、有機溶媒に対し溶解性の高い TMSOOTMS を用い反応を行ったが、反応は進行せず、原料が回収された。また、1999 年に篠原らがルイス酸としてスカンジウムが酸素に強力に配位して、Baeyer-Villiger 酸化を助けるという報告をしており、エントリー9 のようにこれを参考に反応を行

ったが反応は進行せず、原料が回収された。

エントリー16では2002年Panらが塩基性のBaeyer-Villiger酸化によって基質**3-2-15**のラクトン環を壊すことなく高収率でアセチル基を水酸基に変換し**3-2-16**を得ている例を報告しており、これに従い反応を行ったが目的のアセトキシ-2-ピリドンを得ることはできず、原料の回収もできなかった。種々の条件で反応を行ったが、スタンダードな条件を上回ることはできなかった(Scheme 3-2-4)。

また、ベンジル基が5位のアセトキシ基に π スタックすることで、Baeyer-Villiger酸化を邪魔しているのではないかと考え、立体配座を変えるため、閉環メタセシスを行う前段階のジアルケニル-2-ピリドン**1-4-2**と、脱シリル化を行う前のアルケニル-2-ピリドン**1-4-3**でBaeyer-Villiger酸化を行ったが、原料が壊れてしまい目的のアセトキシ-2-ピリドン**3-2-17**、**3-2-18**を得ることはできなかった(Scheme 3-2-5)。

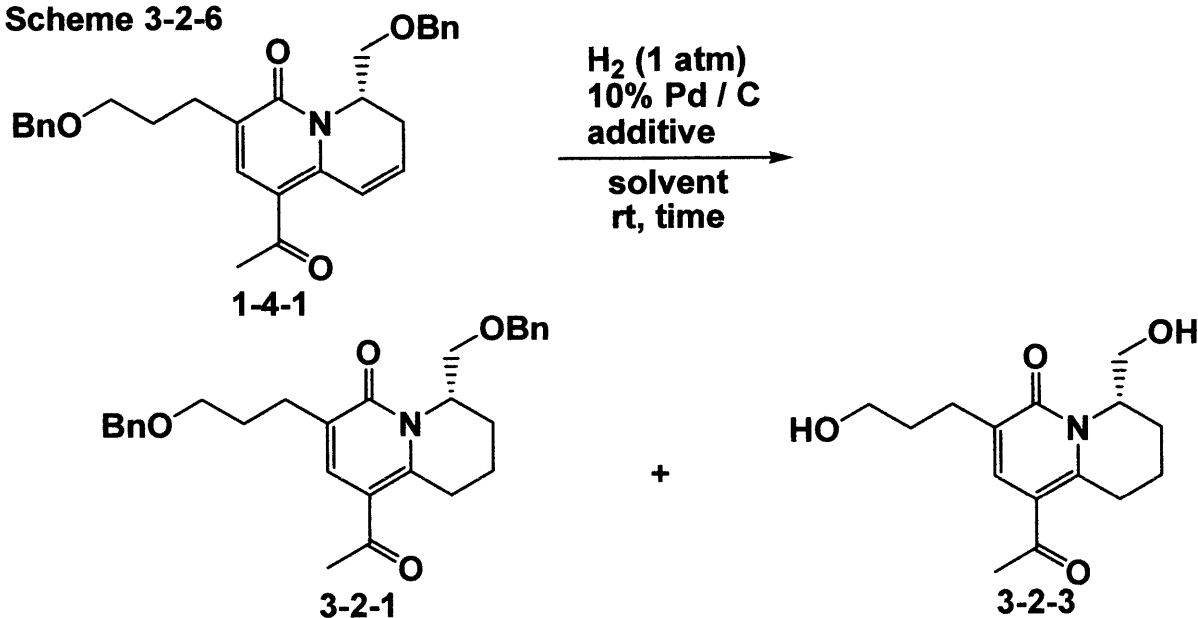
Scheme 3-2-5



そこで、基質の親水性を上げて溶解性をあげ、また、ベンジルの5位のアセチル基への π スタックを妨げることで収率が向上するのでは

ないかと考え、ベンジル基を先にはずすことにし、水素添加のステップの検討を行った (Scheme 3-2-6)。

Scheme 3-2-6



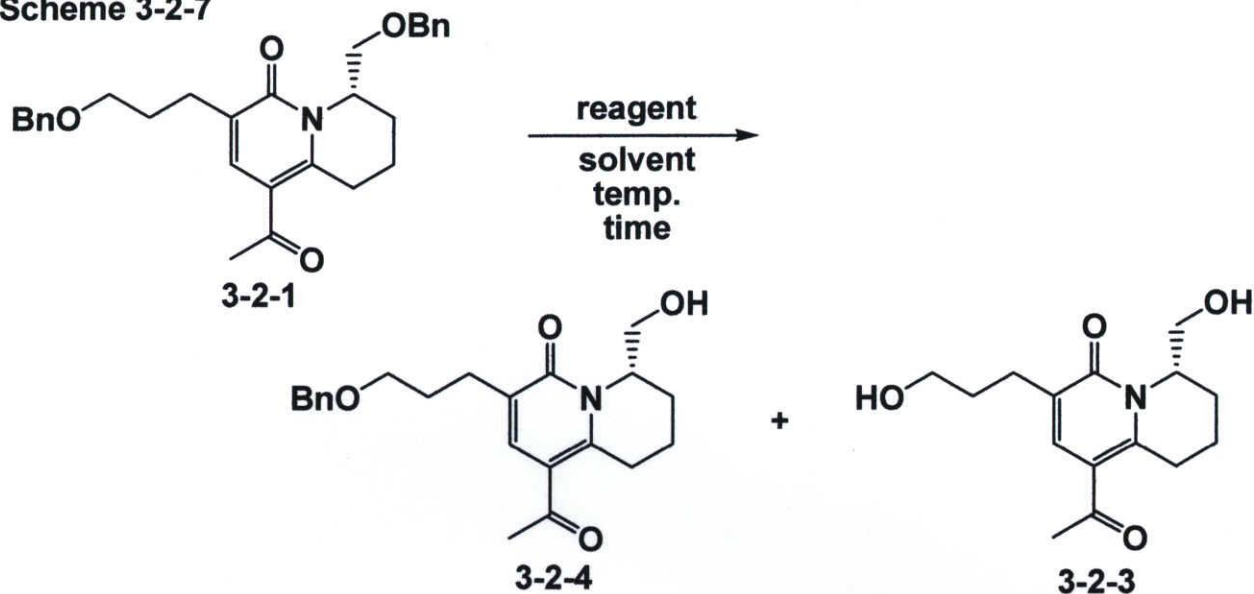
entry	solvent	additive	time(h)	yield(%)		SM recovery (%)
				3-2-1	3-2-3	
1	EtOH	-	15	97	-	-
2	MeOH	-	14	81	-	-
3	AcOH	-	16	-	-	59
4	MeOH	0.1M HCl (0.1 eq)	12	84	-	-
5	EtOH	1M HCl (1 eq)	-	-	-	57

エントリー1のようにベンジル基をはずすスタンダードな条件では、二重結合のみが還元されたビシクロ-2-ピリドン **3-2-1** が 97% と高い収率で得られた。エントリー2、3のように溶媒の酸性度を上げ、条件を厳しくしてもベンジル基を脱保護することはできず、メタノールを用いた場合 **3-2-1** が高収率で得られ、酢酸を用いた場合原料が中程度の収率で回収された。エントリー4のように、添加剤として塩酸を加えても **3-2-1** が高収率で得られ、エントリー5のように酸の当量を増やす

と原料は中程度の収率でしか回収されなかった。

二重結合のみが還元されたビスクロ-2-ピリドン **3-2-1** を得ることができたので、これを用い脱ベンジル化の検討を行った (Scheme 3-2-7)。

Scheme 3-2-7

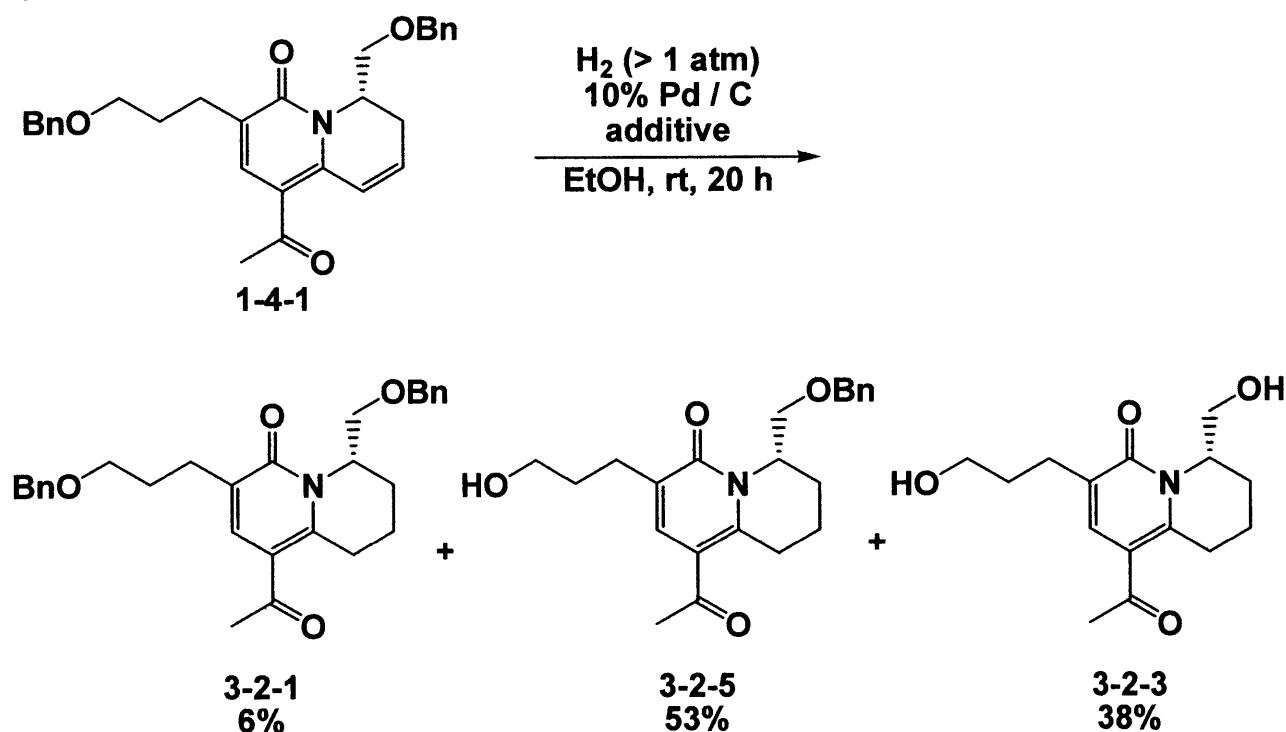


entry	reagent	solvent	temp.	time	yield(%)		SM recovery (%)
					3-2-4	3-2-3	
1	EtSH (4eq) AlCl ₃ (8eq)	CH ₂ Cl ₂	0 °C	1 h	-	-	-
2	EtSH (10eq) AlCl ₃ (9eq)	CH ₂ Cl ₂	-78 °C	15 min	-	-	73
3	EtSH (10eq) AlCl ₃ (7eq)	Et ₂ O	-78 °C	15 min	-	-	70
4	TMSI (4.2eq)	CH ₂ Cl ₂	-18 °C	13 h	-	-	66
5	BBr ₃ (3.0 eq)	CH ₂ Cl ₂	-78 °C to rt	13 h	-	-	-
6	BBr ₃ (3.0 eq)	CH ₂ Cl ₂	-78 °C	5 min	58	-	-
7	BBr ₃ (3.0 eq)	AcOEt	-78 °C to rt	24 h	-	-	-
8	BBr ₃ (3.0 eq)	CH ₂ Cl ₂	-78 °C	2 h	41	26	-
9	BBr ₃ (3.0 eq)	CH ₂ Cl ₂	-78 °C	4 h	-	99	-
10	BBr ₃ ·SMe ₂ (3.0 eq)	CH ₂ Cl ₂	-78 °C	2 h	-	-	40

エントリー1,2,3,4のように、エタノールや TMS ヨーゾドを用いベンジル基の脱保護を行ったところ、原料が分解したが、ベンジル基が依然として残っていた。そこで、より強力な試薬である BBr_3 を用い反応を行った。エントリー5のように -78°C から室温まで自然昇温すると、原料、生成物ともに分解した。そこで、反応温度を -78°C に保ち、5分で反応停止したところ、不斉点側のベンジル基のみ脱保護されたモノオール **3-2-4** を収率 58% で得ることが出来た。また、エントリー8のように、反応時間を2時間に延長すると、モノオール **3-2-4** とともに、二つのベンジル基が脱保護された目的のジオール **3-2-3** を収率 26% で得ることが出来た。

最もよい条件ではエントリー9のように、 BBr_3 を用い、 -78°C で4時間攪拌したところ、99%の収率で目的のジオール **3-2-3** を得ることが出来た。エントリー10のように、 BBr_3 ジメチルスルフィド錯体を用い反応を行っても、収率の向上は見られなかった。

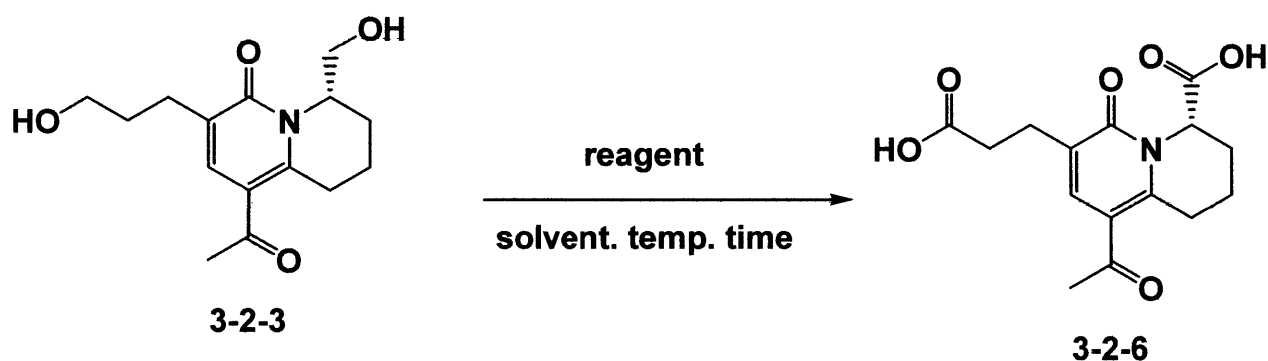
Scheme 3-2-8



また、水素添加の際、水素風船を手で強く押すことにより圧力をか

けても、 β -ケトエステル由来のベンジル基のみが脱保護されたモノオール **3-2-5** が収率 53% で得られ、目的のジオール **3-2-3** を収率 38% で得ることが出来た (Scheme 3-2-8)。

Scheme 3-2-9



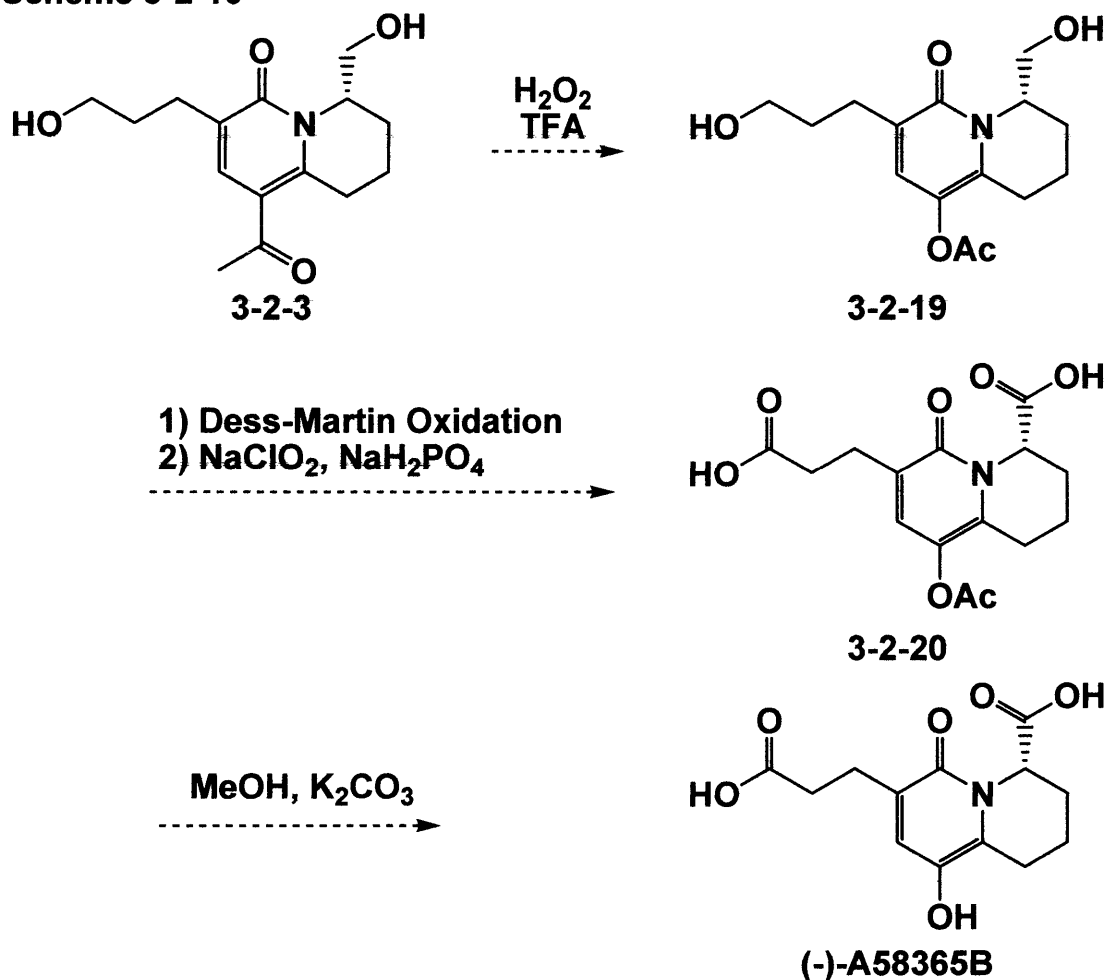
entry	reagent	solvent	temp.	time	yield (%)
1	$\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ NaIO_4	acetone / H_2O	0 °C	20 min	-
2	$\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ NaIO_4	acetone / H_2O	-78 °C	5 min	-
3	Dess-Martin Periodinane	CH_2Cl_2 / MeCN	16 h	19 h	crude
4	TPAP, NMO	CH_2Cl_2	4 h	4 h	crude

ジオール **3-2-3** を得ることが出来たので、二つのヒドロキシル基の酸化の検討を行った (Scheme 3-2-9)。

エントリー1、2のように、酸化剤として二章二節で述べた塩化ルテニウムを用いても、目的のカルボン酸を得ることは出来なかった。エントリー3のように、文献を参考に調製した Dess-Martin Periodinane を用いて酸化を行ったところ、粗製生物の段階で、中間体のアルデヒドを確認することが出来た。エントリー4のように TPAP を酸化剤として用いたときには、アルデヒドを確認することは出来たが、Dess-Martin Periodinane を用いたときに比べると系内が汚くなってしまった。

今後は、親水性の高いジオール **3-2-3** の Baeyer-Villiger 酸化を行い、アセトキシ-2-ピリドン **3-2-19** とし、ジオール部位を酸化しジカルボン酸 **3-2-20** とし、最後にアセトキシ部位を加水分解することにより、(-)-A58365B の全合成を達成する予定である (Scheme 3-2-10)。

Scheme 3-2-10



この全合成においては、1 ステップで 6 員環部分を構築できる点、キラルなカルボン酸部分を合成の後半で導入することにより、合成過程でのラセミ化を防ぐことができる点など、全合成において有用な合成法であるといえる。

実験の部

NMR スペクトルは日本電子製 α -500 および EX-270 を使用し、内部標準にはテトラメチルシラン(TMS)を使用し測定した。赤外吸収スペクトルは JASCO の FT/IR-460 Plus を使用した。テトラヒドロフラン(THF)は、ナトリウムベンゾフェノンケチルから使用直前に蒸留したものを使用し、1,4-ジオキサンは水素化カルシウム存在下で加熱還流しその後蒸留した。その他の試薬は、市販品を蒸留するかもしれないがそのまま使用した。カラムクロマトグラフィーを用いた精製には充填剤に関東化学(株) シリカゲル 60 N (球状、中性) を使用し、薄層クロマトグラフィーを用いた精製では Merck Kiesel Gel PF254 を担持したものを使用した。すべての反応は特別な場合を除き、すべてアルゴン気流下で行い反応容器はセプタムで栓をし、無水溶媒や混合物は前乾燥したシリンジを用いて移し変えた。また、実験タイトルの後ろに実験番号を添付した。

一章二節 β -ケトエステルの 2-アルキナール由来のキラルなイミン
への共役付加反応を用いる 2-ピリドン合成と、続く閉環反
応による 5,6 員環形成

アルケナールの合成

TMS プロパルギルアルコール **1-2-16** の調製 (HK-35)

300 mL 二口ナスフラスコに、マグネシウム 2.29 g を量りとり、そ
こにヨウ素を触媒量加え、ジエチルエーテル 50 mL に溶かし、0 °C に
冷却した後、ブromoエチレン(6.45 mL, 87 mmol)を滴下した。その後
バス温 60 °C で 10 分間加熱還流した。0 °C に冷却し、プロパルギルア
ルコール **1-2-11**(1.75 mL, 30 mmol)を量りとり反応系に滴下した後、
60 分間室温で攪拌し、TMS クロリド(8.75 mL, 69 mmol)を滴下した。
その後、21 時間加熱還流し、0 °C に冷却し、1 M 硫酸で反応停止した。
ジエチルエーテルで抽出した後、有機層を食塩水、水で洗浄し、硫酸
ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、
プロパルギルアルコール **1-2-16** の粗生成物を得た。得られた粗生成物
をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=2：1)で精製を
行った。

収率：89%

R_f 値：0.37(ヘキサン：酢酸エチル=2：1、一回あげ)

¹H NMR：(270 MHz, CDCl₃)： δ ：4.08 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 1.53 (s, 1H)
0.0 (s, 9H).

¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃)： δ ：104.4, 90.4, 51.4, 0.0.

IR (neat)：3294, 2929, 2873, 2441, 2120, 1713, 1634, 1420, 1362, 1230,

1230, 1029, 916, 666 cm^{-1} .

TMS アリルアルコール **1-2-17** の調製 (HK-40)

100 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し、60%水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム (in toluene)(14.4 g, 39.9 mmol)を量りとり、ジエチルエーテル 30 mL を加え、0 °C に冷却した。そこに TMS プロパルギルアルコール **1-2-16** (3.65 g, 28.5 mmol)を滴下し、15 h 室温で攪拌した後、1 M 塩酸で反応停止し、ジエチルエーテルで抽出した後、有機層を塩酸、水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、TMS アリルアルコール **1-2-17** の粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製を行った。収率: 92%

R_f 値: 0.76(ヘキサン:酢酸エチル=2:1、一回あげ)

¹H NMR: (270 MHz, CDCl₃): δ : 6.09 (dt, J = 4.3, 18.8 Hz, 1H), 5.83 (dd, J = 1.6, 18.8 Hz, 1H), 4.05 (ddd, J = 1.6, 4.3, 7.3 Hz, 2H), 2.92 (s, 1H), 0.00 (s, 9H).

¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃): δ : 146.3, 130.7, 66.4, 0.0.

IR (neat): 3318, 2989, 2954, 1621, 1417, 1352, 1304, 1248, 1200, 1072, 992, 864, 838, 768, 694 cm^{-1} .

TMS アルケナール **1-2-7** の調製 (HK-41, HK-219)

PCC で酸化する場合、200 mL ニロナスフラスコに PCC(8.09 g, 37.5 mmol)、セライト 11.4 g を量りとり、アルゴン置換した。ジクロロメ

タン 47 mL を加え、アリルアルコール **1-2-17** (3.26 g, 25.0 mmol) をジクロロメタン 20 mL に溶かし、反応系に滴下し、室温で 21 時間撹拌した後、セライトろ過を行い、ろ液をエバポレーターで濃縮し、TMS アルケナール **1-2-7** の粗生成物得た。カラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン)で精製を行った。

収率 : 65%

MnO₂ で酸化する場合、100 mL ニロナスフラスコに MnO₂ (20.0 g, 0.23 mol) を量りとり、アルゴン置換した。ジクロロメタン 40 mL を加えた。アリルアルコール **1-2-17** (1.99 g, 15.3 mmol) をジクロロメタン 20 mL に溶かし、反応系に滴下し、13 時間加熱還流下撹拌した後、セライトろ過を行い、ろ液をエバポレーターで濃縮し、TMS アルケナール **1-2-7** の粗生成物得た。カラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン)で精製を行った。

収率 : 61%

R_f 値 : 0.62(ジクロロメタン、一回あげ)

¹H NMR : (270 MHz, CDCl₃) : δ : 9.32 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 18.5 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J* = 7.3, 18.5 Hz, 1H), 0.00 (s, 9H).

¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃) : δ : 195.7, 159.7, 145.0, -1.1.

IR (neat) : 2957, 2927, 2856, 2798, 2704, 1694, 1408, 1251, 1162, 1087, 994, 862, 842, 763, 730, 661, 617 cm⁻¹.

キラルアミンの合成

アミノアルコールの調製 **1-2-18**(HK-36)、ベンジルアミン **1-2-6** の調製(HK-37)

500 mL 二口ナスフラスコに水素化ホウ素ナトリウム(3.65 g, 96.5 mmol)を量りとり、THF(100 mL)を加え、L-メチオニン **1-2-10**(6.02 g, 40.3 mmol)を量りとり、アルゴン置換した。0 °Cに冷却し、ヨウ素(10.2 g, 40.2 mmol)を THF(25 mL)に溶解し、30 分間かけて滴下し、室温で 19 時間撹拌した。メタノールで反応停止し、エバポレーターで濃縮し、水酸化カリウム水溶液を加え、4 時間撹拌した。ジクロロメタンで抽出した後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、アミノアルコール **1-2-18** の粗生成物を得た。

300 mL 二口ナスフラスコに 30% 水素化カリウムを 5.5 g 量りとり、ヘキサンで洗浄し、真空乾燥した。THF(54 mL)を加え、アミノアルコール **1-2-18** の粗生成物 4.91 g を量りとり、30 分撹拌した後、ベンジルブロミド(5.41 g, 31.6 mmol)を THF(15 mL)に溶解し加えることを三回行った。13 時間室温で撹拌した後、0 °Cに冷却した食塩水で反応を停止し、ジエチルエーテルで抽出した後、有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、ベンジルアミン **1-2-6** の粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=19：1)で精製を行った。

収率：2 Steps 43%

R_f 値：0.4 (ジクロロメタン：メタノール=19：1、一回上げ)

¹H NMR：(500 MHz, CDCl₃)：δ：7.28-7.38 (m, 5H), 4.53 (s, 2H), 3.42-3.47 (m, 1H), 3.14-3.28 (m, 1H), 3.10-3.13 (m, 1H), 2.54-2.60 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.55-1.77 (m, 4H).

¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃)：δ：138.1, 128.4, 128.3, 128.0, 127.8, 127.6, 75.4, 73.1, 50.1, 33.4, 30.9, 15.4.

IR (neat) : 3361, 3291, 3085, 6061, 3029, 2914, 2855, 1588, 1494, 1450, 1360, 1099, 740, 699 cm^{-1} .

$[\alpha]_{\text{D}}^{24.7} = +9.98^{\circ}$ (c 0.17, CHCl_3)

アルキニルケチミンの合成

イミン **1-2-19** の調製 (HK-223)

100 mL 二口ナスフラスコにレンジで活性化した MS 4A (5.68 g) を量りとり、アルゴン置換し、ジクロロメタン(10 mL)を加えた。0 $^{\circ}\text{C}$ に冷却し、アミン **1-2-6**(1.98 g, 8.8 mmol)をジクロロメタン(5 mL)に溶解し、滴下した。続いてアルデヒド **1-2-7**(1.00 g, 7.8 mmol)をジクロロメタン(5 mL)に溶解し滴下した。室温で2時間攪拌し、その後セライトろ過し、ろ液をエバポレーターで濃縮し、イミン **1-2-19** の粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル : トリエチルアミン = 90 : 10 : 1)で精製を行った。

収率 : 75%

R_f 値 : 0.58 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)

^1H NMR : (270 MHz, CDCl_3) : δ : 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.13-7.22 (m, 5H), 6.58 (dd, J = 8.6, 18.5 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 18.5 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.33-3.42 (m, 3H), 2.23-2.38 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.66-1.77 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3) : δ : 165.6, 146.3, 143.2, 138.3, 128.3, 127.6, 127.5, 77.5, 77.2, 77.0, 76.5, 73.5, 73.1, 68.7, 31.6, 30.6, 15.3, -0.5, -1.7.

IR (neat) : 3029, 2953, 2915, 2854, 1634, 1584, 1495, 1450, 1362, 1320,

1249, 1206, 1116, 997, 841, 737, 698, 619 cm^{-1} .

$[\alpha]_{\text{D}}^{24.7} = -19.7^{\circ}$ (c 0.21, CHCl_3)

TMS アセチレンの付加によるアルキニルアルケニルアミン **1-2-20** の合成 (HK-55)

100 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し、THF(30 mL)を加えた。
-78 $^{\circ}\text{C}$ に冷却し、TMS アセチレン(0.878 mL, 6.21 mmol)、1.52M *n*-ブチルリチウム(4.086 mL, 6.2 mmol)を加え、10 分撹拌した。 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.756 mL, 5.97 mmol)を加え 10 分撹拌し、イミン **1-2-19** を THF(2 mL)に溶解し滴下することを三回、0.7 mL に溶解し滴下することを一回行った。室温で 20 分撹拌し、炭酸水素ナトリウムで反応停止し、ジエチルエーテルで抽出した後、有機層を水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、アルキニルアルケニルアミン **1-2-20** の粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1)で精製を行った。

収率 : 83%

R_f 値 : 0.35 (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1、一回あげ)

^1H NMR : (500 MHz, CDCl_3) : δ : 7.33-7.35 (m, 5H), 5.96-6.11 (m, 2H), 4.50-4.54 (m, 2H), 4.10-4.12 (m, 1H), 3.48-3.57 (m, 2H), 3.39-3.46 (m, 1H), 2.59 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.71-1.78 (m, 3H), 0.18 (s, 9H).

^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3) : δ : 144.8, 139.6, 133.0, 129.7, 128.9, 106.6, 91.4, 74.4, 73.3, 55.0, 54.6, 32.2, 16.8, 1.2, 0.0.

IR (neat) : 2955, 2914, 2857, 2360, 2164, 1614, 1452, 1362, 1248, 1200, 635 cm^{-1} .

$$[\alpha]_D^{24.9} = 7.06^\circ \quad (c\ 0.49, \text{CHCl}_3)$$

酸化によるアルキニルイミン **1-2-21** の調製(HK-59)、TMS 基の脱保護によるアルキニルアルケニルケチミン **1-2-4** の合成(HK-47)

100 mL ナスフラスコに 二酸化マンガン(7.5 g、86.3 mmol) を量りとり、アルゴン置換し、ジクロロメタン(1.5 mL)を加えた。アミン **1-2-20** をジクロロメタン(3 mL)に溶解し滴下することを三回行った。64 時間室温で攪拌し、セライトろ過し、ろ液をエバポレーターで濃縮し、アルキニルイミン **1-2-21** の粗生成物を得た。

室温で **1-2-21** イミン (0.43 g) に THF(2.97 mL)を加え、続いてメタノール(10 mL)を加え、40 分攪拌した。その後、エバポレーターで濃縮し、アルキニルアルケニルケチミン **1-2-4** の粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝9：1)で精製を行った。

収率：2 Steps 91%

Rf 値：0.56 (ヘキサン：酢酸エチル＝9：1 一回あげ)

^1H NMR：(270 MHz, CDCl_3)： δ ：7.31-7.33 (m, 5H), 6.90 (d, $J = 18.9$ Hz 1H), 6.69 (d, $J = 18.9$ Hz 1H), 4.56 (d, $J = 12.2$ Hz 1H), 4.52 (d, $J = 12.2$ Hz 1H), 4.28-4.33 (m, 1H), 3.59 (dd, $J = 9.8, 5.6$ Hz 1H), 3.53 (dd, $J = 9.8, 6.4$ Hz 1H), 2.36-2.47 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.98-2.05 (m, 1H), 1.85-1.94 (m, 1H), 0.15 (s, 9H).

^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3)： δ ：152.9, 143.6, 143.3, 142.3, 138.3, 128.2, 127.5, 127.4, 86.3, 77.3, 77.0, 76.7, 74.3, 73.1, 73.0, 64.3, 53.9, 32.4, 30.8, 15.4, -1.6, -1.9.

IR (neat)：3286, 3029, 2954, 2915, 2857, 2358, 2095, 1676, 1569, 1450,

1361, 1249, 1188, 1115, 991, 864, 844, 746, 697, 663 cm^{-1} .

$[\alpha]_{\text{D}}^{22.3} = -10.3^{\circ}$ (c 0.059, CHCl_3)

β -ケトエステルの合成

ブロモアルコールのベンジル化によるベンジルエーテル **1-2-8** の合成、(HK-57)、ベンジル化体のアセト酢酸メチルへの付加による β -ケトエステル **1-2-5** の合成(HK-70)

300 mL ナスフラスコに 60% 水素化ナトリウム(1.73 g, 43.3 mmol)を量りとりアルゴン置換した後、ヘキサンで洗浄し、真空乾燥した。その後アルゴン置換し、DMF(120 mL)を加え、ベンジルブロミド(4.0 mL, 33.6 mmol)を滴下した。 -78°C に冷却し、3-ブロモプロパノール **1-2-12**(3.0 mL, 33.6 mmol)を三分かけて滴下した。その後室温で 37 時間攪拌し、水で反応停止し、ヘキサンで抽出した後、有機層を水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、有機層を塩酸、水、食塩水で洗浄し、ベンジルエーテル **1-2-8** の粗生成物を得た。

30 mL 二口ナスフラスコにナトリウムメトキシド(0.756 g, 14 mmol)を量りとりアルゴン置換し、メタノール(5 mL)を加え、アセト酢酸メチル **1-2-9**(1.63 mL, 14 mmol)を滴下した。 60°C に過熱し、ベンジルエーテル **1-2-8** の粗生成物 3.53 g をメタノール(1.5 mL)に溶解し、滴下することを二回、2 mL に溶解し滴下する事を一回行なった。47 時間加熱還流した後、水で反応停止し、ジエチルエーテルで抽出した後、有機層を水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、 β -ケトエステル **1-2-5** の粗生成

物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝9：1)で精製を行った。

収率：2 Steps 41%

Rf 値：0.12(ヘキサン：酢酸エチル＝9：1、一回あげ)

$^1\text{H NMR}$ ：(270 MHz, CDCl_3)： δ ：7.26-7.34 (m, 5H), 4.47 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.45-3.49 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.91-2.00 (m, 2H), 1.55-1.65 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (67.8 MHz, CDCl_3)： δ ：202.9, 170.1, 138.3, 128.2, 127.5, 127.4, 72.6, 59.1, 52.2, 28.8, 27.3, 25.5.

IR (neat) 3062, 3030, 2951, 2859, 1743, 1715, 1451, 1436, 1360, 1214, 1154, 1102, 993, 910, 856, 740, 700, 607 cm^{-1} .

2-ピリドン **1-2-3** の合成(HK-198)

十分に真空乾燥した 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し、テフロンテープを巻いた。0.46M KHMDS (in toluene)(0.73 mL, 0.33 mmol) を量りとった。 β -ケトエステル **1-2-5** の(95.1 mg、0.36 mmol)を 1,4-ジオキサン(1.5 mL)に溶解し滴下することを一回、0.75 mL に溶解し滴下することを二回行い、加熱還流し、強くかくはんした。次にアルキニルケチミン **1-2-4** (108.2 mg、0.30 mmol) を 1,4-ジオキサン(1.5 mL)に溶解し、加熱還流している反応系に 13 分間かけて滴下することを一回、0.75 mL に溶解し滴下することを二回行い、12 時間加熱還流した。食塩水で反応停止し、ジクロロメタンで抽出した後、有機層を水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、2-ピリドン **1-2-3** の粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン：酢酸エチル＝6：1、四回あげ)で精製を

行った。

収率：68%

Rf 値：0.15(ヘキサン：酢酸エチル=6：1、四回あげ)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ : 7.43 (s, 1H), 7.24-7.34 (m, 10H), 7.21 (d, J = 19.2 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 19.2 Hz, 1H), 4.65-4.70 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.47 (d, J = 12.2, 1H), 4.44 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.22-4.24 (m, 1H), 3.82-3.85 (m, 1H), 3.52 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.51-2.62 (m, 3H), 2.37-2.42 (m, 1H), 2.20-2.29 (m, 4H), 2.10-2.17 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), -1.87 (tt, J = 14.6, 13.6 Hz, 2H), 0.17 (s, 9H).

^{13}C NMR(67.8 MHz, CDCl_3): δ : 199.7, 162.9, 150.8, 144.5, 138.6, 138.2, 137.3, 135.5, 131.4, 128.3, 127.6, 127.5, 127.4, 127.2, 119.8, 73.0, 72.9, 70.6, 69.8, 60.0, 31.3, 31.1, 28.1, 28.0, 27.4, 15.2, -1.5, -2.0.

IR(neat) : 2952, 2919, 2856, 2356, 1718, 1642, 1536, 1450, 1364, 1250, 1202, 1102, 1025, 865, 843, 737, 697 cm^{-1} .

$[\alpha]_{\text{D}}^{21.4} = -52.5^\circ$ (c 0.044, CHCl_3)

スルホキシド **1-2-22** の合成(HK-170)

30 mL ヘルツに 2-ピリドン **1-2-3**(70.0 mg, 0.118 mmol)を量りとり、メタノール(4.5 mL)を加え系内が均一になるまで攪拌した後、 H_2O (1.6 mL)を加え、0 $^\circ\text{C}$ に冷却した。続いて過ヨウ素酸ナトリウム(58.0 mg, 0.271 mmol)を量りとり、アルゴンフラッシュした後、20 時間攪拌した。水で反応停止し、クロロホルムで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、スルホキシド **1-2-22** の粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ジクロロメタン：メタノール=29：1、一回あげ)で精製を行った。

収率 : 69%

Rf 値 : 0.32 (ジクロロメタン : メタノール = 29 : 1)

^1H NMR : (500 MHz, CDCl_3) : δ : 7.25 (s, 1H), 7.01-7.23 (m, 10H), 6.82-6.89 (m, 1H), 5.94-6.01 (m, 1H), 4.27-4.41 (m, 5H), 3.94-4.02 (m, 1H), 3.71-3.77 (m, 1H), 3.34-3.36 (m, 2H), 2.28-2.32 (m, 5H), 2.06-2.08 (m, 3H), 0.01 (s, 9H).

^{13}C NMR(67.8 MHz, CDCl_3) : δ : 162.8, 150.0, 145.2, 145.0, 138.5, 137.9, 137.0, 135.7, 131.6, 128.3, 127.6, 127.5, 127.3, 120.1, 73.0, 73.0, 72.9, 70.7, 70.4, 70.0, 69.8, 60.3, 60.2, 51.8, 50.6, 38.8, 38.2, 31.2, 28.0, 27.4, -2.0.

IR (neat) : 3458, 3030, 2952, 2922, 2857, 1641, 1537, 1450, 1364, 1249, 1203, 1101, 1043, 865, 844, 741, 698 cm^{-1} .

$[\alpha]_{\text{D}}^{20.0} = -57.9^\circ$ (c 0.052, CH_3Cl)

アルケニル-2-ピリドン **1-2-23** の合成 (HK-80)

クーゲルロールの親玉にスルホキシド **1-2-22** (7.7 mg, 0.013 mmol) を量りとり、5 mmHg で減圧下、150 $^\circ\text{C}$ で 10 時間加熱し、アルケニル-2-ピリドン **1-2-23** の粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1、一回あげ)で精製を行った。

収率 : 89%

^1H NMR : (500 MHz, CDCl_3) : δ : 7.45 (s, 1H), 7.01-7.19 (m, 10H), 7.03 (d, $J = 19.2$ Hz, 1H), 6.25-6.33 (m, 1H), 6.12 (d, $J = 19.2$ Hz, 1H), 5.04-5.18 (m, 3H), 4.49 (s, 1H), 4.48 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.17-4.28 (m, 1H), 3.91 (dd, $J = 5.2, 4.6$ Hz, 1H), 3.51 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.53-2.62 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.85-1.95 (m, 1H), 0.20 (s,

9H).

^{13}C NMR(67.8 MHz, CDCl_3): δ : 198.2, 162.1, 150.2, 138.6, 138.1, 137.3, 135.6, 134.1, 131.1, 128.3, 127.8, 127.6, 127.4, 127.5, 127.4, 119.5, 117.6, 73.2, 73.0, 70.5, 70.0, 31.2, 28.6, 27.4.

IR (neat) : 3031, 2953, 2857, 1643, 1536, 1451, 1360, 1249, 1202, 1102, 996, 930, 865, 844, 739, 698 cm^{-1} .

$[\alpha]_{\text{D}}^{25.3} = -21.2^\circ$ (c 0.162, CHCl_3)

ジアルケニル-2-ピリドン **1-2-2** の合成 (HK-225)

50 mL 一口ナスフラスコにアルケニル-2-ピリドン **1-2-23**(22.0 mg, 0.041 mmol)を量りとり、THF(5.0 mL)を加え、続いて 1 M TBAF(0.26 mL, 0.26 mmol)を加え、アルゴン置換した後、室温で 17 時間攪拌した。水で反応停止し、ジエチルエーテルで抽出した後、有機層を水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、ジアルケニル-2-ピリドン **1-2-2** の粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1、二回あげ)で精製を行った。

収率 : 75%

R_f 値 : 0.28 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1、二回あげ)

^1H NMR : (500 MHz, CDCl_3): δ : 7.44 (s, 1H), 7.19-7.34 (m, 10H), 6.89 (dd, J = 17.7, 11.3 1H), 6.28-6.35 (m 1H), 5.67 (d, J = 11.3 Hz 1H), 5.44 (d, J = 17.7 1H), 5.08-5.19 (m, 3H), 4.50 (d, J = 11.6 Hz 1H), 4.44 (d, J = 11.6 Hz 1H), 4.20-4.27 (m, 1H), 3.93-3.96 (m, 1H), 3.52 (t, J = 6.4 Hz 2H), 2.59 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.87-1.93(m, 2H).

^{13}C NMR(67.8 MHz, CDCl_3): δ : 194.6, 162.3, 138.0, 135.2, 133.8, 133.7,

132.0, 131.2, 128.4, 128.3, 127.6, 127.5, 127.4, 124.9, 117.6, 73.2, 73.0, 70.3, 69.8, 30.9, 28.3, 28.1, 27.4, 14.1.

IR(neat) : 3061, 3029, 2923, 2855, 1954, 1876, 1643, 1541, 1451, 1420, 1384, 1359, 1265, 1202, 1102, 969, 934, 791, 738, 698 cm^{-1} .

$[\alpha]_{\text{D}}^{23.3} = -14.1^{\circ}$ (c 0.027, CHCl_3)

ビスクロ-2-ピリドン **1-2-1** の合成 (HK-209)

十分に真空乾燥し、30mL ニロナスフラスコにジアルケニル-2-ピリドン **1-2-2** (7.2 mg, 0.019 mmol)を量りとり、アルゴン置換し、その後ジクロロメタン(2.0 mL)を加えた。続いて第二世代 Grubbs 触媒(1.9 mg, 0.00238 mmol)をドライバッグ中で 10 mL ヘルツに量り取り、ジクロロメタン(2.5 mL)を加え、マイクロフィーダーを用い、二時間かけて滴下した。滴下後 13 時間加熱還流し、エバポレーターで濃縮し、ビスクロ-2-ピリドン **1-2-1** の粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1、一回あげ)で精製を行った。

収率 : 32% (変換効率 89%)

Rf 値 : 0.25 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1、一回あげ)

^1H NMR : (500 MHz, CDCl_3) : δ : 7.52 (s, 1H), 7.33-7.34 (m, 2H), 7.23-7.32 (m, 10H), 6.29-6.32 (m, 1H), 5.24-5.52 (m, 1H), 4.58-4.60 (m, 1H), 4.36-4.51 (m, 4H), 3.51-3.56 (m, 2H), 3.40-3.43 (m, 1H), 2.81-2.86 (m, 1H), 2.53-2.70 (m, 2H), 2.43 (s, 3H).

一章三節

β -ケトエステルの 2-アルキナール由来のキラルなイミンへの共役付加反応を用いる 2-ピリドン合成と、続く閉環反応による 6,6 員環形成

キラルアミンの合成

(*S*)-(-)-グリシドールのベンジル化によるベンジルエーテル **1-4-7** の合成 (HK-349)

300 mL 二口ナスフラスコに、(*S*)-(-)-グリシドール **1-4-6** (5.00 g, 67.5 mmol) を量り取り、アルゴン置換した。DMF (120 mL) を加え、ベンジルブロミド (12.0 mL, 101 mmol) を滴下し、0 °C に冷却した。NaH (3.24 g, 81.0 mmol) をゆっくりと滴下した後、室温に自然昇温し、3 時間攪拌した。再び 0 °C に冷却し、水で反応停止し、ジエチルエーテルで抽出した後、有機層を水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。綿線ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、ベンジルエーテル **1-4-7** の組成生物を得た。得られた組成生物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1, 4:1) で精製を行った。

収率 : 93%

R_f 値 : 0.29 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1、一回あげ)

¹H NMR : (500 MHz, CDCl₃) : δ : 7.32-7.38 (m, 4H), 7.27-7.31 (m, 1H), 4.61 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.76 (dd, *J* = 3.1, 11.3 Hz, 1H), 3.43 (dd, *J* = 5.8, 11.3 Hz, 1H), 3.17-3.20 (m, 1H), 2.79 (dd, *J* = 4.0, 5.2 Hz, 1H), 2.61 (dd, *J* = 2.8, 5.2 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) : δ : 137.8, 128.3, 127.7, 73.2, 70.7, 50.8, 44.2.

IR (neat) : 3060, 3030, 2999, 2862, 2338, 1604, 1496, 1453, 1386, 1338, 1253, 1207, 1096, 910, 857, 741, 699, 608 cm^{-1} .

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +0.32^\circ$ (c 0.181, CHCl_3)

ベンジル化体 **1-4-7** へのビニルマグネシウムブロミドの付加によるベンジルアルコール **1-4-8** の合成 (HK-270)

200 mL 二口ナスフラスコに、ベンジルエーテル **1-4-7** (2.00 g, 12.2 mmol)を量り取り、アルゴン置換した。THF(30 mL)を加え、CuI(0.232 g, 1.22 mmol)をバイアルにとりナスに直接加え、THF(30 mL)でバイアルとナスを洗浄した。 -78°C に冷却し、1M ビニルマグネシウムブロミド (in THF)(12.8 mL, 12.8 mmol)を滴下した後、室温に自然昇温し、17時間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液で反応停止し、ジエチルエーテルで抽出した後、有機層を塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。綿線ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、ベンジルアルコール **1-4-8** の組成生物を得た。得られた組成生物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1)で精製を行った。

収率 : 97%

Rf 値 : 0.24 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1、一回あげ)

^1H NMR : (500 MHz, CDCl_3) : δ : 7.27-7.37 (m, 5H), 5.78-5.86 (m, 1H), 5.07-5.13 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.85-3.90 (m, 1H), 3.50 (dd, $J = 3.4, 9.6$ Hz, 1H), 3.37 (dd, $J = 7.6, 9.6$ Hz, 1H), 2.46 (s, 1H), 2.26 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) : δ : 137.9, 134.2, 128.4, 127.7, 117.6, 73.8, 73.3, 69.6, 37.8.

IR(neat) : 3437, 3069, 3031, 2977, 2907, 2860, 1953, 1816, 1641, 1604, 1496, 1452, 1363, 1312, 1264, 1207, 1202, 1102, 1039, 997, 916, 852, 739, 699 cm^{-1} .

$[\alpha]_{\text{D}}^{23.1} = -3.2^\circ$ (c 0.126, CHCl_3)

光延反応によるフタルイミドの導入、キラルイミド **1-4-9** の合成 (HK-273)

300mL ニロナスフラスコに、フタルイミド (2.84 g, 19.3 mmol)、トリフェニルホスフィン (3.92 g, 19.3 mmol) を量り取り、塩氷で -20°C に冷却した。ビニルマグネシウムブロミドを付加したアルコール **1-4-8** (2.86 g, 14.9 mmol) を THF (10.0 mL) に溶解し、滴下することを一回、5 mL に溶解し、滴下することを二回行った。その後、DIAD (3.82 mL, 19.3 mmol) を THF (5.0 mL) に溶解し、滴下することを四回行った。次に室温へ自然昇温させながら 13 時間攪拌した。エバポレーターで濃縮した後、ジエチルエーテルを十分に加え、冷凍庫で 3 時間冷却した後攪拌し、結晶を析出させ、セライトろ過、綿栓ろ過を行い、キラルイミド **1-4-9** の組成生物を得た。得られた組成生物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1, 6 : 1) で精製を行った。

収率 : 94%

R_f 値 : 0.28 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1、一回あげ)

^1H NMR : (500 MHz, CDCl_3) : δ : 7.79-7.82 (m, 5H), 7.67-7.71 (m, 2H), 7.20-7.27 (m, 5H), 5.68-5.76 (m, 1H), 5.05 (dd, $J = 1.2, 17.1$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.57-4.64 (m, 1H), 4.55 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.47 (d,

$J = 12.2$ Hz, 1H) , 4.02 (dd, $J = 9.5, 10.1$ Hz, 1H), 3.74 (dd, $J = 5.5, 10.1$ Hz, 1H), 2.73-2.79 (m, 1H), 2.51-2.56(m, 1H).

^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3): δ : 168.4, 137.9, 133.9, 133.7, 131.8, 128.2, 127.5, 123.1, 118.0, 72.8, 69.3, 50.7, 33.4.

IR(neat) : 3467, 3064, 3031, 2980, 2920, 2865, 1773, 1711, 1642, 1612, 1496, 1467, 1452, 1378 ,1293, 1171, 1105 ,999, 922, 874, 795, 722, 700 cm^{-1} .

$[\alpha]_{\text{D}}^{24.1} = +23.0^\circ$ (c 0.127, CHCl_3)

ホモアリルアミン **1-4-5** の調製 (HK-275)

100 mL ニロナスフラスコに、ヒドラジン(含水)(7.0 g, 140 mmol)を量り取り、フタルイミドを導入したベンジルエーテル **1-4-9**(4.51 g, 14.0 mmol)をエタノール(4.0 mL)に溶解し、滴下することを五回行い、アルゴンフラッシュした。17 時間加熱還流した後、セライトろ過し、ホモアリルアミン **1-4-5** の組成生物を得た。得られた組成生物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル : トリエチルアミン = 200 : 100 : 1)で精製を行った。

収率 : 95%

Rf 値 : 0.16 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1、一回あげ)

^1H NMR : (270 MHz, CDCl_3) : δ : 7.26-7.39 (m, 5H), 5.71-5.86 (m, 1H), 5.06-5.13 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.46 (dd, $J = 4.3, 8.9$ Hz, 1H), 3.29 (dd, $J = 7.6, 8.9$ Hz, 1H), 3.03-3.12 (m, 1H), 2.20-2.29 (m, 1H), 2.02-2.10 (m, 1H) , 1.41 (s, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ : 138.3, 135.2, 128.4, 127.6, 117.4, 75.3, 73.2, 50.4, 38.8.

IR (neat) : 3373, 3291, 3030, 3001, 2930, 2900, 2870, 1640, 1586, 1496,

1452, 1414, 1360, 1309, 1254, 1206, 1099, 1026, 998, 915, 832, 739, 699, 649 cm^{-1} .

$[\alpha]_{\text{D}}^{20.3} = +6.9^{\circ}$ (c 0.391, CHCl_3)

アルキニルケチミンの合成

イミン **1-4-10** の調製 (HK-271)

30 mL ニロナスフラスコにレンジで活性化した MS 4A (1.40 g) を量りとり、アルゴン置換し、ジクロロメタン 3 mL を加えた。0 $^{\circ}\text{C}$ に冷却し、アミン **1-4-5** をジクロロメタン 1 mL に溶解し、滴下することを三回行った。続いてアルデヒド **1-2-7** をジクロロメタン 1 mL に溶解し滴下することを三回行った。室温で 14 時間攪拌し、セライトろ過し、ろ液をエバポレーターで濃縮し、イミン **1-4-10** の粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル : トリエチルアミン = 40 : 10 : 1) で精製を行った。

収率 : 72%

Rf 値 : 0.65 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)

^1H NMR : (270 MHz, CDCl_3) : δ : 7.71 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.12-7.21 (m, 5H), 6.57 (dd, $J = 8.6, 10.4$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 18.9$ Hz, 1H), 5.52-5.62 (m, 1H), 4.87-4.93 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.46-3.48 (m, 1H), 3.34-3.39 (m, 1H), 3.16-3.21 (m, 1H), 2.24-2.29 (m, 1H), 2.13-2.19 (m, 1H), 0.02 (s, 9H).

^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3) : δ : 164.6, 145.4, 142.9, 137.9, 134.6, 127.9, 127.7, 127.2, 127.1, 127.1, 116.8, 73.5, 72.9, 72.7, 72.7, 69.7, 69.5, 36.8, -2.0.

IR (neat): 3406, 3069, 3007, 2954, 2897, 2855, 1636, 1583, 1452, 1362, 1249, 1103, 996, 840, 736, 697 cm^{-1} .

TMS アセチレンの付加によるアルキニルアルケニルアミン **1-4-11** の合成 (HK-272)

100 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し、THF(15 mL)を加えた。
-78 °C に冷却し、TMS アセチレン(0.383 mL, 2.72 mmol)、1.58M *n*-ブチルリチウム 1.73 mL, 2.72 mmol)を加え、10 分撹拌した。BF₃·OEt₂ (0.336 mL, 2.72 mmol)を加え 5 分撹拌し、イミン **1-4-10** を THF(3 mL)に溶解し滴下することを二回、4.0 mL に溶解し滴下することを一回行った。室温で 13 時間撹拌し、炭酸水素ナトリウムで反応停止し、ジエチルエーテルで抽出した後、有機層を水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、アルキニルアルケニルアミン **1-4-11** の粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1)で精製を行った。

収率 : 83%

R_f 値 : 0.68(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1、一回あげ)

¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) : δ : 7.25-7.34 (m, 5H), 5.93-6.14 (m, 2H), 5.69-5.84 (m, 2H), 5.03-5.14 (m, 2H), 4.45-4.58 (m, 2H), 4.14-4.17 (m, 1H), 3.40-3.54 (m, 2H), 3.14-3.27 (m, 1H), 2.10-2.45 (m, 2H), 1.66 (s, 1H), 0.08 (s, 9H).

¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃) : δ : 143.5, 143.3, 138.4, 135.3, 135.1, 131.6, 131.5, 128.3, 127.6, 127.5, 117.6, 117.2, 105.6, 105.1, 90.2, 89.8, 73.1, 72.7, 72.6, 72.5, 53.9, 53.6, 53.3, 52.5, 36.8, 35.5, 0.1, 0.0, -1.3.

IR (neat) : 3069, 3030, 2956, 2925, 2855, 2164, 1641, 1615, 1455, 1249, 1097, 990, 842, 758, 697 cm^{-1} .

$[\alpha]_{\text{D}}^{24.5} = -1.6^{\circ}$ (c 0.101, CHCl_3)

酸化によるイミン **1-4-12** の調製(HK-274)、TMS 基の脱保護によるアルキニルアルケニルケチミン **1-4-4** の合成(HK-277)

50 mL 一口ナスフラスコにアミン **1-4-11**(0.500 g, 1.25 mmol)、二酸化マンガン(5.12 g、58.9 mmol)を量りとり、ジクロロメタン(10 mL)を加え、アルゴン置換した。15 時間室温で攪拌した後、7 時間加熱還流し、セライトろ過し、ろ液をエバポレーターで濃縮し、粗生成物としたが、アミン **1-4-11** がまだ残っていたので、二酸化マンガン(2.5 g、28.8 mmol)を量りとり、ジクロロメタン(10 mL)を加え、アルゴン置換した。7 時間加熱還流し、セライトろ過し、ろ液をエバポレーターで濃縮し、イミン **1-4-12** の粗生成物を得た。

室温でイミン **1-4-12** の生成物 (0.482 g) に THF(5.0 mL)を加え、続いてメタノール 15 mL を加え、アルゴン置換し、13 時間攪拌した。その後、エバポレーターで濃縮し、アルキニルアルケニルケチミン **1-4-4** の粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1)で精製を行った。

収率 : 2 Steps 89%

R_f 値 : 0.49 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1、一回あげ)

^1H NMR : (270 MHz, CDCl_3) : δ : 7.25-7.34 (m, 5H), 6.89 (d, $J = 19.0$ Hz, 1H), 5.67-5.82 (m, 1H), 4.99-5.08 (m, 2H), 4.49-4.58 (m, 2H), 4.22-4.31 (m, 1H), 3.52-3.65 (m, 2H), 3.45 (s, 1H), 2.43-2.53 (m, 1H), 2.26-2.37 (m, 1H), 0.14 (s, 9H).

^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3) : δ : 152.4, 143.8, 142.9, 138.4, 134.9, 128.2, 127.5, 127.4, 117.0, 86.1, 74.4, 73.1, 73.0, 64.9, 37.3, -1.6.

IR (neat) : 3292, 3070, 3030, 2955, 2899, 2858, 2095, 1946, 1823, 1727, 1641, 1571, 1496, 1451, 1413, 1362, 1250, 1188, 1112, 1026, 1026, 992, 915, 864, 844, 786, 747, 697, 662, 609 cm^{-1} .

$[\alpha]_{\text{D}}^{24.5} = +8.4^\circ$ (c 0.097, CHCl_3).

2-ピリドン **1-4-3** の合成 (RS-72)

十分に真空乾燥した 30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し、KHMDs (in toluene)(0.24 mL, 0.11 mmol)を量りとった。 β -ケトエステル **1-2-5** (30.9 mg、0.12 mmol)を 1,4-ジオキサン(0.5 mL)に溶解し滴下することを一回、0.25 mL に溶解し滴下することを二回行い、5 分撹拌した。次にアルキニルケチミン **1-4-4** (32.6 mg、0.10 mmol) を 1,4-ジオキサン(0.5 mL)に溶解し、5 分間かけて滴下することを一回、0.25 mL に溶解し滴下することを二回行い、2 時間加熱還流した。食塩水で反応停止し、ジクロロメタンで抽出した後、有機層を水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、2-ピリドン **1-4-3** の粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(トルエン : 酢酸エチル = 19 : 1、一回あげ、トルエン : 酢酸エチル = 9 : 1、一回あげ、ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1、二回あげ)で精製を行った。

収率 : 48%

R_f 値 : 0.13 (トルエン : 酢酸エチル = 19 : 1、一回あげ)

^1H NMR : (500 MHz, CDCl_3) : δ : 7.43 (s, 1H), 7.17-7.36 (m, 10H), 6.98 (d, J = 19.4 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 19.4 Hz, 1H), 5.48-5.56 (m, 1H),

4.99 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 4.53-4.58 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.47 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.27 (dd, $J = 7.6$ Hz, 9.8 Hz, 1H), 3.83 (dd, $J = 4.4$ Hz, 9.8 Hz, 1H), 3.51 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.96-3.02 (m, 1H), 2.51-2.64 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.86-1.94 (m, 2H), 0.17 (s, 9H).
 ^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3): δ : 199.3, 162.9, 150.7, 144.0, 138.6, 138.2, 137.7, 135.4, 134.0, 131.4, 128.3, 127.6, 127.5, 127.5, 127.2, 119.4, 118.0, 72.9, 72.9, 70.5, 69.9, 61.4, 33.3, 31.2, 28.1, 27.4, -2.0.
 IR (neat) : 3064, 3031, 2953, 2928, 2858, 2791, 1645, 1539, 1496, 1477, 1454, 1391, 1364, 1263, 1250, 1200, 1103, 1028, 995, 920, 866, 845, 786, 738, 698, 676 cm^{-1} .
 $[\alpha]_{\text{D}}^{22.7} = -44.3^\circ$ (c 0.127, CHCl_3).

ジアルケニル-2-ピリドン **1-4-2** の合成 (HK-317)

50 mL 一口ナスフラスコにアルケニル-2-ピリドン **1-4-3** (32.3 mg, 0.0580 mmol)を量りとり、THF(5.0 mL)を加え、0 °Cに冷却し、トリエチルアミン(11.0 mg, 0.077 mmol)、1 MTBAF(0.23 mL, 0.23 mmol)を加え、アルゴン置換し、室温へ自然昇温させながら 13 時間攪拌した後、室温で 3 時間攪拌した。水で反応停止し、ジエチルエーテルで抽出した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、ジアルケニル-2-ピリドン **1-4-2** の粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン : 酢酸エチル : トリエチルアミン = 30 : 10 : 1、一回あげ)で精製を行った。

収率 : 73% (変換効率 100%)

R_f 値 : 0.34 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1、二回あげ)

^1H NMR : (500 MHz, CDCl_3) : δ : 7.42 (s, 1H), 7.23-7.36 (m, 8H),

7.18-7.22 (m, 2H), 6.85 (dd, $J = 11.6, 17.7$ Hz, 1H), 5.66 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 5.50-5.58 (m, 1H), 5.38 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.93 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.57-4.63 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.48 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J = 7.9$ Hz, 9.8 Hz, 1H), 3.86 (dd, $J = 4.9$ Hz, 9.8 Hz, 1H), 3.52 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.01-3.07 (m, 1H), 2.53-2.63 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.87-1.93 (m, 2H), 0.17 (s, 9H).
 ^{13}C NMR(67.8 MHz, CDCl_3): δ : 199.5, 162.8, 148.5, 138.5, 138.1, 135.1, 133.8, 131.8, 131.6, 128.3, 127.6, 127.6, 127.4, 127.3, 125.0, 119.9, 118.1, 73.1, 72.9, 70.4, 69.8, 61.3, 33.1, 31.0, 28.1, 27.4.
 IR(neat): 3062, 3029, 2923, 2858, 1642, 1543, 1361, 1267, 1199, 1103, 741, 699 cm^{-1} .
 $[\alpha]_{\text{D}}^{23.3} = -34.8^\circ$ (c 0.050, CHCl_3).

ビスクロ-2-ピリドン **1-4-1** の合成(RS-109)

10 mL ヘルツにジアルケニル-2-ピリドン **1-4-2** (18.7 mL, 0.039 mmol)を量りとり、アルゴン置換した。続いて第二世代 Grubbs 触媒(3.3 mg, 0.0039 mmol)をドライバッグ中で量り取り、ヘルツに加えた。その後ジクロロメタン(4.0 mL)を加え、3 時間加熱還流し、エバポレーターで濃縮し、ビスクロ-2-ピリドン **1-4-1** の粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1、一回あげ)で精製を行った。

収率 : 97%

R_f 値 : 0.19 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1、一回あげ)

^1H NMR : (500 MHz, CDCl_3) : δ : 7.52 (s, 1H), 7.26-7.40 (m, 12H), 6.30 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.50-5.54 (m, 1H), 4.59 (d, $J = 11.9$, 1H), 4.51 (s,

1H), 4.49 (d, $J = 11.9$, 1H), 3.52-3.56 (m, 3H), 3.41-3.43 (m, 1H), 2.81-2.86 (m, 1H), 2.61-2.73 (m, 2H), 2.52-2.57 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.02-1.97 (m, 2H).

^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3): δ : 197.4, 161.1, 142.1, 138.5, 137.9, 135.8, 132.5, 130.6, 128.4, 127.7, 127.6, 127.5, 121.4, 115.0, 72.9, 69.7, 67.0, 46.6, 29.6, 28.2, 28.1, 23.8.

IR(neat) : 3063, 3030, 2923, 2859, 2791, 1643, 1543, 1496, 1451, 1393, 1361, 1268, 1200, 1153, 1103, 995, 924, 792, 739, 699, 608 cm^{-1} .

$[\alpha]_{\text{D}}^{23.2} = -48.0^\circ$ (c 0.146, CHCl_3).

三章二節

ビシクロ-2-ピリドン **1-4-1** の触媒的水素添加によるビシクロ-2-ピリドン **3-2-1** の合成(RS-106)

直前に発煙硝酸で洗浄した、30 mL ニロナスフラスコに 10% Pd / C を(10.6 mg, 0.010 mmol)を量りとり、アルゴン置換し、ビシクロ-2-ピリドン **1-4-1** (45.7 mg, 0.100 mmol)をエタノール (1.0 mL)に溶解し、6 回滴下することを行った。その後アスピレーターで水素置換した後、室温で 15 時間かくはんした。セライトろ過を行い、エバポレーターで濃縮し、ビシクロ-2-ピリドン **3-2-1** の粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(トルエン：酢酸エチル = 4 : 1、一回あげ)で精製を行った。
収率 : 97%

R_f 値 : 0.23 (トルエン : 酢酸エチル = 4 : 1、一回あげ)

^1H NMR : (500 MHz, CDCl_3) : δ : 7.57 (s, 1H), 7.25-7.34 (m, 10H), 5.29-5.32 (m, 1H), 4.60 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.46 (d, $J = 12.2$, 1H), 3.63 (dd, $J = 4.0$ Hz, 9.5 Hz, 1H), 3.53-3.58 (m, 3H), 3.19-3.33

(m, 2H), 2.59-2.69 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.27-2.31 (m, 1H) 1.79-1.97 (m, 4H), 1.65-1.71 (m, 1H).

^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3): δ : 197.0, 162.3, 152.9, 138.5, 138.0, 136.4, 18.3, 127.6, 127.5, 127.2, 115.3, 73.0, 72.9, 69.8, 69.2, 50.4, 29.7, 28.2, 27.8, 27.2, 23.0, 15.2.

IR (neat) : 3061, 3030, 2924, 2859, 1676, 1635, 1519, 1451, 1397, 1358, 1273, 1216, 1173, 1101, 1026, 997, 923, 790, 739, 699 cm^{-1} .

$[\alpha]_{\text{D}}^{23.9} = -131.0^\circ$ (c 0.288, CHCl_3).

ビスクロ-2-ピリドン **3-2-1** の Baeyer-Villiger 酸化によるアセトキシビスクロ-2-ピリドン **3-2-3** の合成(RS-113)

水素添加を行ったビスクロ-2-ピリドン **3-2-1** (14.1 mg, 0.031 mmol) を入れた 10 mL ヘルツにジクロロメタン(1.0 mL)を加え、0 °C で 30 分かくはんした。また、別の 10 mL ヘルツに 0 °C でトリフルオロ酢酸(0.10 mL, 1.35 mmol)と、30%過酸化水素水(0.03 mL, 0.294 mmol)、ジクロロメタン(1.0 mL)を加え、30 分間かくはんした。その後、調製したトリフルオロ酢酸と過酸化水素水、ジクロロメタン溶液をピペットを用い、10 mL ヘルツに加えた。その後、0 °C から室温へ自然昇温し、4.5 時間かくはんした。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 10 mL を 0 °C でゆっくりと加えることにより反応停止し、ジクロロメタンで抽出した後、綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、アセトキシビスクロ-2-ピリドン **3-2-3** の粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1、一回あげ)で精製を行った。

収率 : 29%

R_f 値 : 0.29 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1、一回あげ)

^1H NMR : (500 MHz, CDCl_3) : δ : 7.25-7.34 (m, 10H), 6.95 (s, 1H), 5.11-5.13 (m, 1H), 4.63 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.47 (d, $J = 11.9$, 1H), 3.69 (dd, $J = 3.7$ Hz, 9.5 Hz, 1H), 3.55-3.57 (m, 1H), 3.52 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.50-2.71 (m, 4H), 2.33-2.36 (s, 1H), 2.26 (s, 3H) 1.67-1.95 (m, 5H).

^{13}C NMR(126 MHz, CDCl_3) : δ : 169.3, 161.6, 138.7, 138.2, 135.7, 132.1, 130.0, 129.1, 128.3, 127.6, 127.6, 127.6, 127.4, 73.0, 72.8, 69.8, 68.6, 50.1, 28.0, 27.5, 23.3, 22.4, 20.6, 14.5, 0.0.

IR (neat) : 3061, 3030, 2925, 2857, 1955, 1765, 1654, 1598, 1558, 1494, 1451, 1405, 1367, 1257, 1205, 1101, 1048, 917, 801, 740, 699 cm^{-1} .

$[\alpha]_{\text{D}}^{23.2} = -83.0^\circ$ (c 0.041, CHCl_3).

BB r_3 を用いる、ビシクロ-2-ピリドン **3-2-1** のベンジル基の脱保護によるジヒドロキシ-ビシクロ-2-ピリドン **3-2-3** の合成 (HK-370)

水素添加を行ったビシクロ-2-ピリドン **3-2-1** (5.8 mg, 0.013 mmol)を入れた 30 mL 二口ナスフラスコを -78°C に冷却し、ジクロロメタン (3.0 mL) を加えた後、 BB r_3 (0.04 mL, 0.04 mmol) を加え、 -78°C に保ちながら 4 時間かくはんした。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応停止し、酢酸エチル、クロロホルムで抽出した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、ジヒドロキシ-ビシクロ-2-ピリドン **3-2-3** の粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(酢酸エチル、四回あげ) で精製を行った。

収率 : 99%

Rf 値 : 0.19 (酢酸エチル、四回あげ)

^1H NMR : (500 MHz, CDCl_3) : δ : 7.68 (s, 1H), 5.21-5.26 (m, 1H),

3.78-3.82 (m, 2H), 3.57-3.63 (m, 2H), 3.35-3.43 (m, 1H), 3.20-3.38 (m, 1H), 2.98-3.11 (m, 2H), 2.67-2.74 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.16-2.22 (m, 3H), 1.73-1.92 (m, 5H).

^{13}C NMR(126 MHz, CDCl_3): δ : 197.0, 164.4, 152.2, 137.8, 127.4, 116.6, 64.7, 61.0, 54.2, 32.3, 29.7, 27.0, 26.7, 23.4, 15.1, 14.2.

IR (neat) : 3388, 3001, 2929, 2879, 1675, 1619, 1520, 1434, 1398, 1358, 1269, 1220, 1057, 925, 852 cm^{-1} .

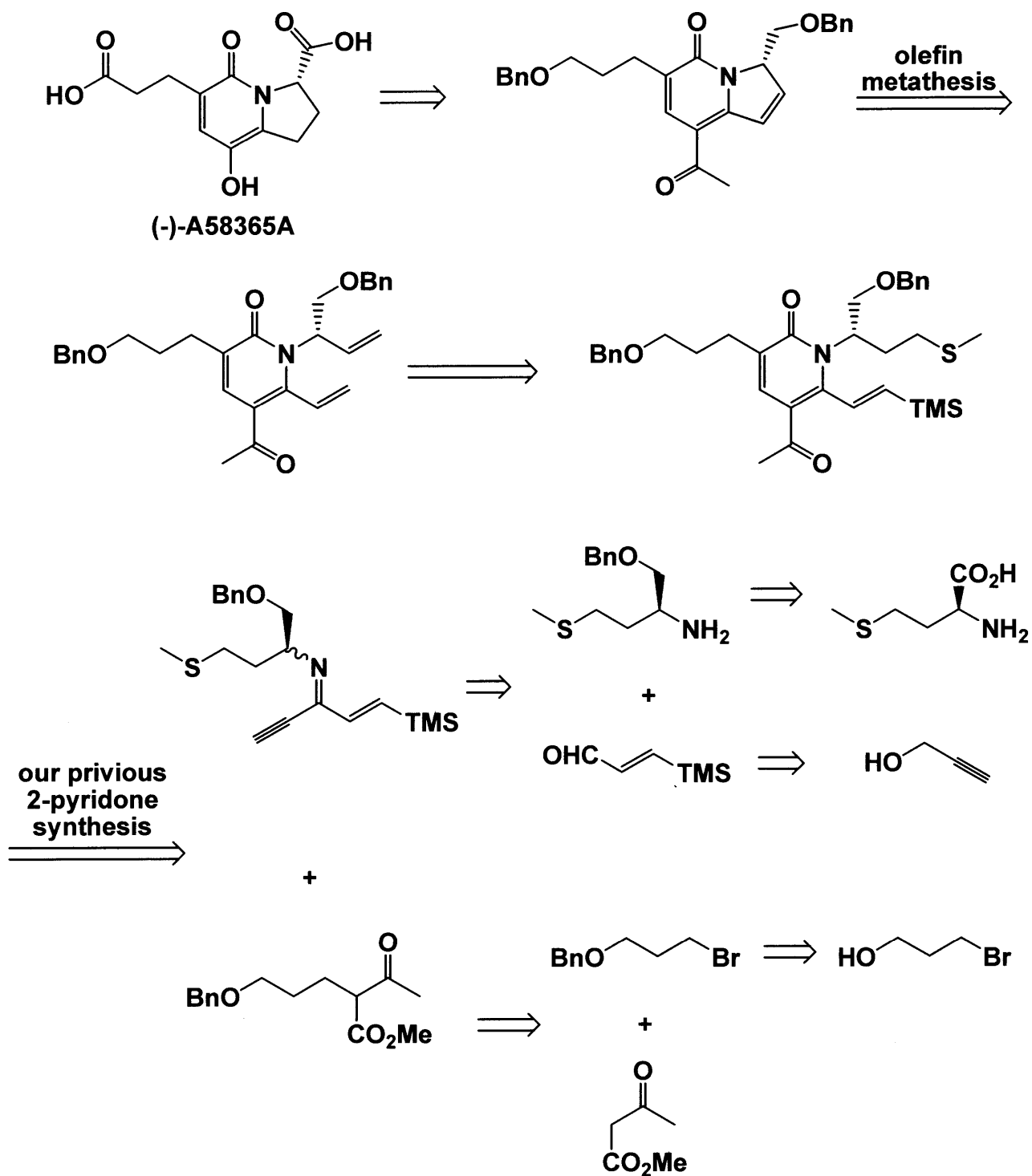
$[\alpha]_{\text{D}}^{22.5} = -69.1^\circ$ (c 0.032, CHCl_3).

総括

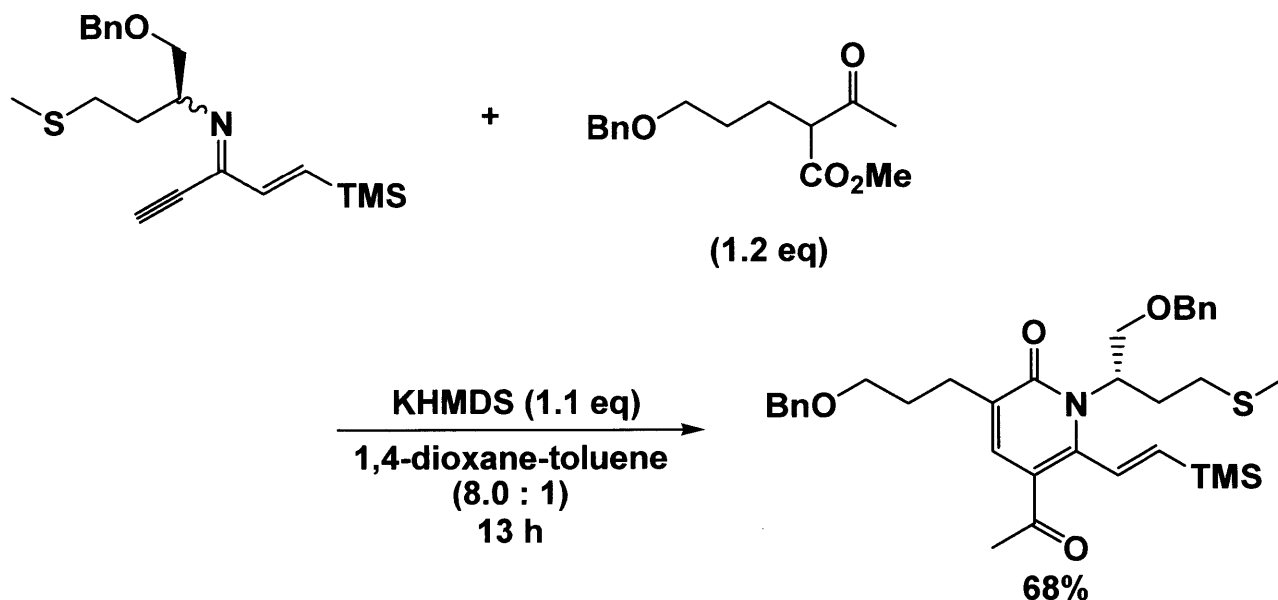
本修士論文では、「2-ピリドン合成反応を鍵反応に用いる (-)-A58365A および (-)-A58365B の全合成研究」と題し、本研究室で以前に報告している 2-アルキナール由来のイミンへの共役付加反応を用いる 2-ピリドン合成法を利用して、生理活性物質である (-)-A58365A および (-)-A58365B の合成研究を報告したものであり、全三章八節から成る。

第一章第一節では従来の 5,6 員環の合成法に関して述べた。その中で特に、近年閉環反応にしばしば用いられる、閉環メタセシスについて述べた。

第一章第二節では今回行った (-)-A58365A のピリドン骨格を含む 5,6 員環の合成法について述べた。合成は、以下の逆合成解析に従って行い、2-ピリドン合成と、Grubbs 触媒による閉環反応を鍵反応とした。

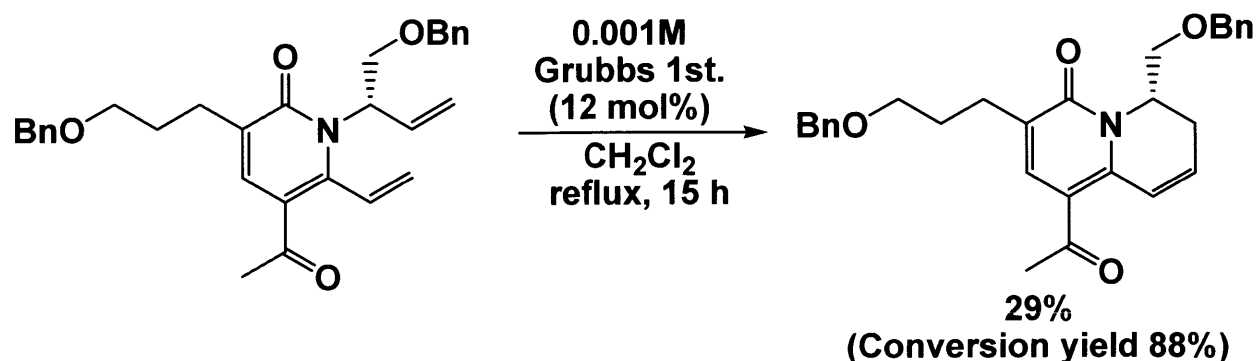


本研究室で見出している、キラルな 2-ピリドン合成反応を鍵反応に
 用い、2-ピリドン合成を行った。



その結果、塩基として KHMDS(1.1 当量)、エステル(1.2 当量)、溶媒として 1,4-ジオキサンを用い、13 時間加熱還流したとき、68%の収率で目的の 2-ピリドンが得られることを見出した。

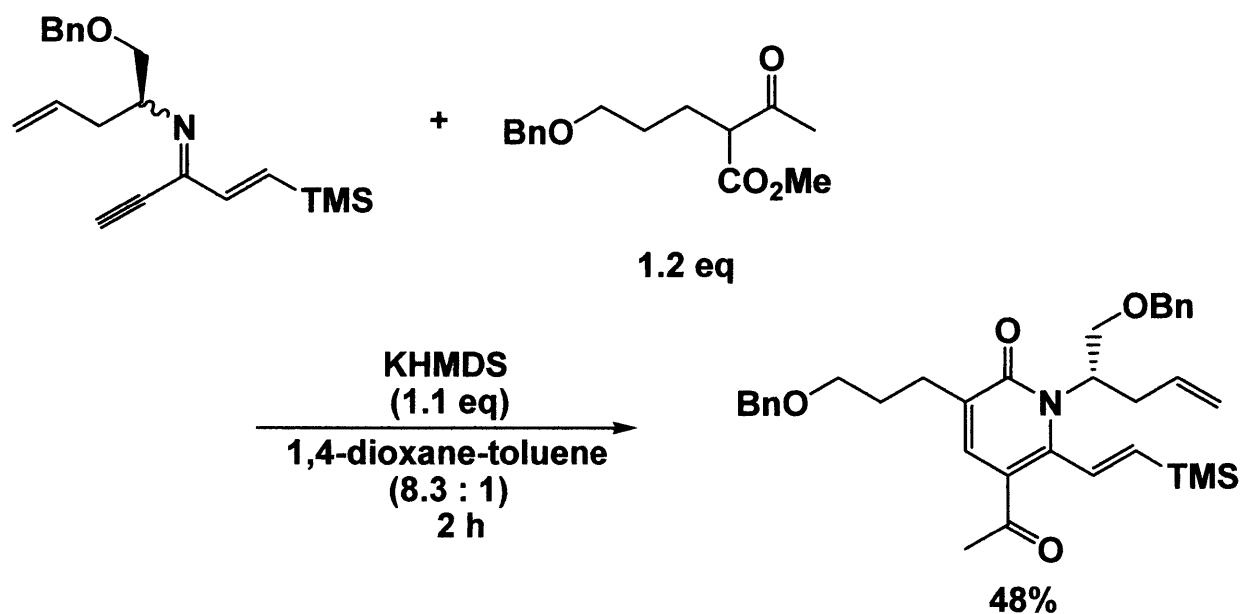
この 2-ピリドンの官能基変換を行い 1 位と 6 位の側鎖を末端二重結合とし、ジアルケニル 2-ピリドンとした。続いて Grubbs 触媒を用いる閉環反応の検討により、0.001M に薄めた第一世代 Grubbs 触媒を 0.001M に薄めた基質に 2 時間かけて滴下し、その後 13 時間加熱還流したが、(-)-A58365A の前駆体であるビシクロ-2-ピリドンを得ることは出来ず、目的の生成物に対し一炭素伸張した六員環生成物を 29%の収率で得た。



第一章第四節では今回行った(-)-A58365Bのピリドン骨格を含む6,6員環の合成法について述べた。合成は、以下の逆合成解析に従って行い、2-ピリドン合成と、Grubbs 触媒による閉環反応を鍵反応とした。

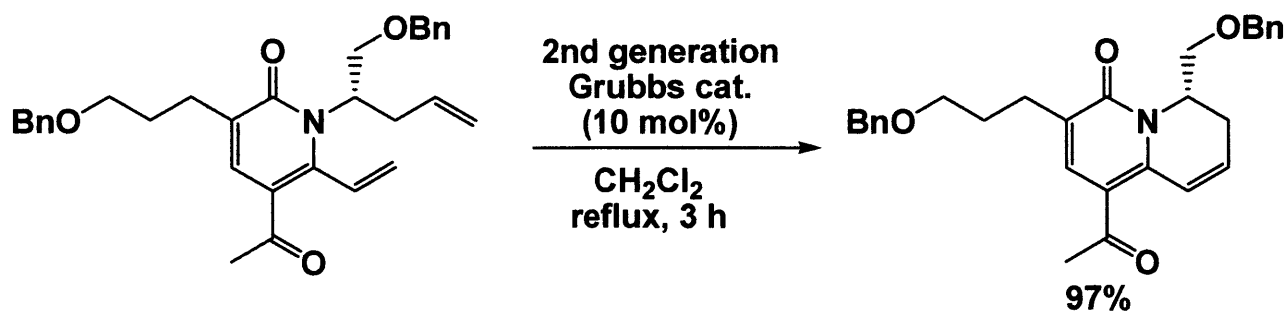


本研究室で見出している、キラルな 2-ピリドン合成反応を鍵反応に
用い、2-ピリドン合成を行った。



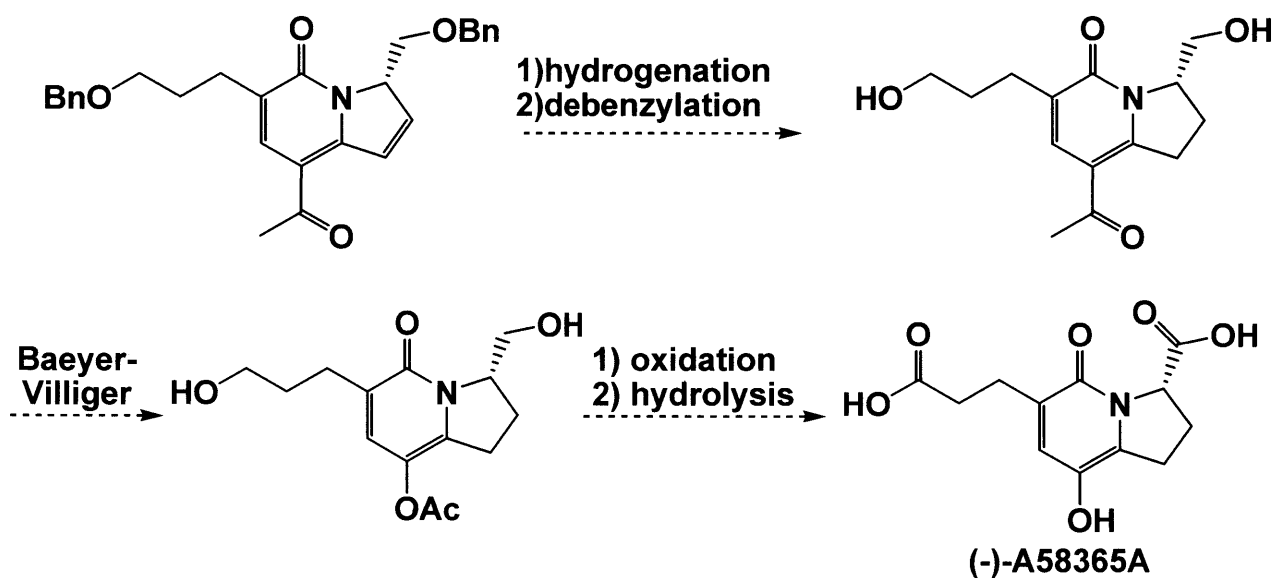
その結果、塩基として KHMDS(1.1 当量)、エステル(1.2 当量)、溶媒
として 1,4-ジオキサンを用い、2 時間加熱還流したとき、48%の収率
で目的の 2-ピリドンが得られることを見出した。

この 2-ピリドンの脱シリル化を行い、ジアルケニル 2-ピリドンとし
た。続いて第二世代 Grubbs 触媒を用い、オレフィンメタセシスを行っ
たところ、5 員環の場合 67 時間かけ加熱還流しても、対応するビシク
ロ-2-ピリドンが得られなかったのに対し、6 員環では反応は速やかに
進行し、ビシクロ-2-ピリドンを収率 97%で得ることができた。



二章一節では、既に報告されている、従来の(-)-A58365Aの全合成の方法について述べた。これまでに報告されている全合成では、キラルなカルボン酸部分の導入をこれまでは合成の初期に行っていた。

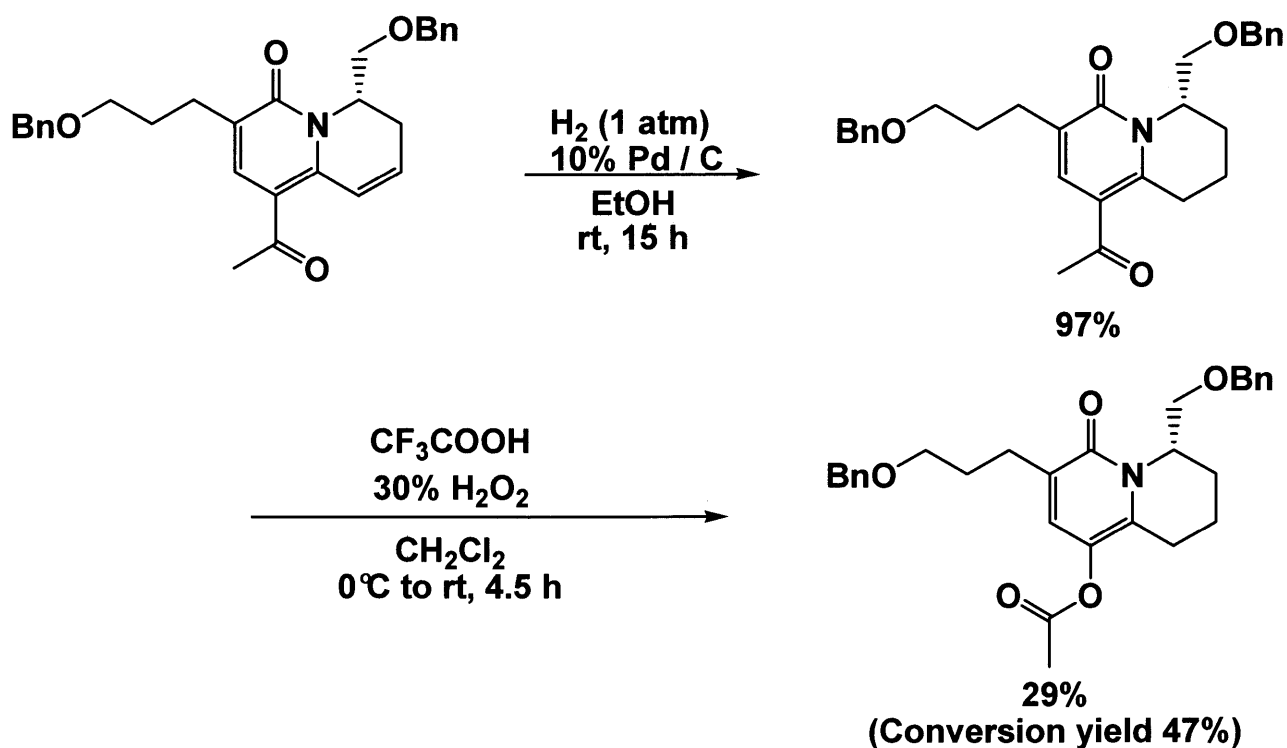
二章二節では、5,6員環合成から(-)-A58365Aへの変換について述べた。



Grubbs 触媒による閉環反応の後、5ステップを経て(-)-A58365Aを得ることを検討中である。

三章一節では、既に報告されている、従来の(-)-A58365Bの全合成の方法について述べた。これまでに報告されている全合成では、キラルなカルボン酸部分の導入をこれまでは合成の初期に行っていた。

三章二節では、6,6員環合成から(-)-A58365Bへの変換について述べた。



得られたビスクロ 2-ピリドンの側鎖の二重結合を水素添加によって還元することにより、還元されたビスクロ-2-ピリドン **1-4-13** を収率 97%で得ることができた。次にトリフルオロ酢酸、30%過酸化水素水を作用させ、Baeyer-Villiger 酸化を行ったところ、アセトキシビスクロ-2-ピリドン **1-4-14** を収率 29%で得ることができた。

この全合成においては、1 ステップで 6 員環部分を構築できる点、キラルなカルボン酸部分を合成の後半で導入することにより、合成過程でのラセミ化を防ぐことができる点が利点として挙げられる。

参考文献

- 1, 国枝 武久、永松 朝文、日比野 毅、前波 勇、村上 泰興、“ヘテロ環の化学” 化学同人(2002).
- 2, 野依 良治、柴崎 正勝、鈴木 啓介、中筋 一弘、奈良坂 紘一“大学院講義有機化学Ⅱ”(1998).
- 3, 奈良坂 紘一、山本 学、中村 栄一、“ジョーンズ有機化学(上)(下)”(2000).
- 4, Clayden, Creeves, Warren, Wothers, "Organic Chemistrytry".
- 5, 林 典夫、廣野 治子、“シンプル生化学 改訂第四版”(2003).
- 6, H. Emtenas, L. Alderin, F. Almqvist, *J. Org. Chem.*, **66**, 6756 (2001).
- 7, A. Ajamian, J. L. Gleason, *Org. Lett.*, **5**, 2409 (2003).
- 8, L. S. Hegedus、村井 真二、“ヘゲダス 遷移金属による有機合成” 化学同人(1999).
- 9, Ian C. Stewart, Thay Ung, Alexandre A Pletnev, Jacob M. Berlin, Robert H. Grubbs, Yann Schrodi, *Org. Lett.*, **9**, 1589 (2007).
- 10, 中村 晃、“基礎有機金属化学” 朝倉書店(1999).
- 11, O. sellier, P. Weghe, J. Eustache, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 5859 (1999).
- 12, W. A. L. Otterlo, E. L. Ngidi, E. M. Coyanis, C. B. Konig, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 311 (2003).
- 13, A. Srikrishna, Dattatraya, H. Dethe, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 7817 (2003).
- 14, M. Movassaghi, G. Piizzi, D. Siegel, G. Piersanti, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**, 5859 (2006).
- 15, I. Hachiya, K. Ogura, M. Shimizu, *Org. Lett.*, **4**, 2755 (2002).
- 16, I. Hachiya, S. Fukushima, M. Shimizu, *Heterocycles*, **69**, 43 (2006).
- 17, J. Campagne, L. Ghosez. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 6175 (1998).

- 18, Q. Yang, W. Xiao, Z. Yu, *Org. Lett.*, **7**, 871 (2005).
- 19, M. Bassetti, A. Annibale, A. Fanfoni, F. Minissi, *Org. Lett.*, **7**, 1805 (2005).
- 20, B. Trost, D. Horne, M. Woltering, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **42**, 5987 (2003).
- 21, A. Nayek, S. Banerjee, S. Sinha, S. Ghosh, *Tetrahedron Lett.*, **45**, 6457 (2004).
- 22, I. Devi, P. Bhuyan, *Synlett*, **2004**, 283.
- 23, G. Sandford, R. Slater, D. Yufit, J. Howard, A. Vong, *J. Org. Chem.*, **70**, 7208 (2005).
- 24, G. Zhou, Q. Hu, E. J. Corey, *Org. Lett.*, **5**, 3979 (2003).
- 25, S. Pastine, S. Youn, D. Same, *Org. Lett.*, **5**, 1055 (2003).
- 26, J. Harris, A. Padwa, *Org. Lett.*, **4**, 2029 (2002).
- 27, J. Barluenga, C. Mateos, F. Aznar, C. Valdes, *Org. Lett.*, **4**, 1971 (2002).
- 28, A. Nunez, A. Cuadro, J. Alvarez-Builla, J. Vaquero, *Org. Lett.*, **6**, 4125 (2004).
- 29, S. Takano, Y. Iwabuchi, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1998**, 1527.
- 30, F. G. Fang, S. J. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 3621 (1989).
- 31, D. L. J. Clive, D. M. Coltart, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 2519 (1998).
- 32, D. L. J. Clive, D. M. Coltart, Y. Zhou, *J. Org. Chem.*, **64**, 1447 (1999).
- 33, A. Padwa, S. M. Sheehan, C. S. Straub, *J. Org. Chem.*, **64**, 8648 (1999).
- 34, C. S. Straub, A. Padwa, *Org. Lett.*, **1**, 83 (1999).
- 35, A. Reichelt, S. K. Bur, S. F. Martin, *Tetrahedron*, **58**, 6323 (2002).
- 36, D. Wikteliuss, E. Larsson, K. Luthman., *Tetrahedron: Asymmetry*, **17**,

2088 (2006).

- 37, M. Oba, A Iwasaki, H. Hitokawa, T. Ikegame, H. Banba, K. Ura, T. Takamura, K. Nishiyama, *Tetrahedron: Asymmetry*, **17**, 1890 (2006).
- 38, P. L. Wong, K. D. Moeller, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 11434 (1993).
- 39, R. Gottlich, K. Yamakoshi, H. Sasai, M. Shibasaki, *Synlett*, **1997**, 971.
- 40, H. Kotsuki, K. Arimura, T. Shinohara, *Synlett*, **1999**, 462.
- 41, X. Ren, X. Chen, K. Peng, X. Xie, X. Pan, *Tetrahedron: Asymmetry*, **13**, 1799 (2002).
- 42, D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.*, **48**, 4155 (1983).
- 43, R. Ireland, L. Liu, *J. Org. Chem.*, **58**, 2899 (1993).
- 44, B. Alcaide, P. Almendros, J. Alonso, M. Aly, *Org. Lett.*, **3**, 3781 (2001).
- 45, T. Hjelmgaard, D. Gardette, D. Tanner, D. Aitken, *Tetrahedron: Asymmetry*, **18**, 671 (2007).
- 46, 福島 志保氏 卒業論文(2003).
- 47, 佐々木 理恵子氏 卒業論文(2007).

謝 辞

本研究室に配属され、三年が過ぎようとしています。このように本研究をまとめることができたのは、研究室をはじめ、多くの方々のご協力、ご指導のおかげであると深く感謝しております。

本研究室の教授であります清水先生には、実験に対するものの考え方、姿勢、取り組み方など様々なことを教えていただきました。

また、准教授の八谷先生には、実験操作から、試薬の扱い方等厳しく指導していただき、大変お世話になりました。

事務官の森川さんには、いろいろと細かい事務の仕事をしていただきました。

今年度卒業する同期の石原君、岩尾君、柴田君、南君。この研究室で得たものを活かして、立派な社会人になれるようお互いがんばりましょう。

研究室に残る M2 の溝田君、M1 の梅田君、波多君、松本君、吉富君、B4 の稲垣君、大倉さん、近藤君、松田さん、山田君。よい上級生として、新入生の面倒を見てあげてください。

今年就職する B4 の河合さん、山口君、他研究室に移る柴田君、園田君。一年間この厳しい研究室生活を乗り切った経験は、今後大きなプラスになると思います。新しい生活も、この勢いで乗り切ってください。

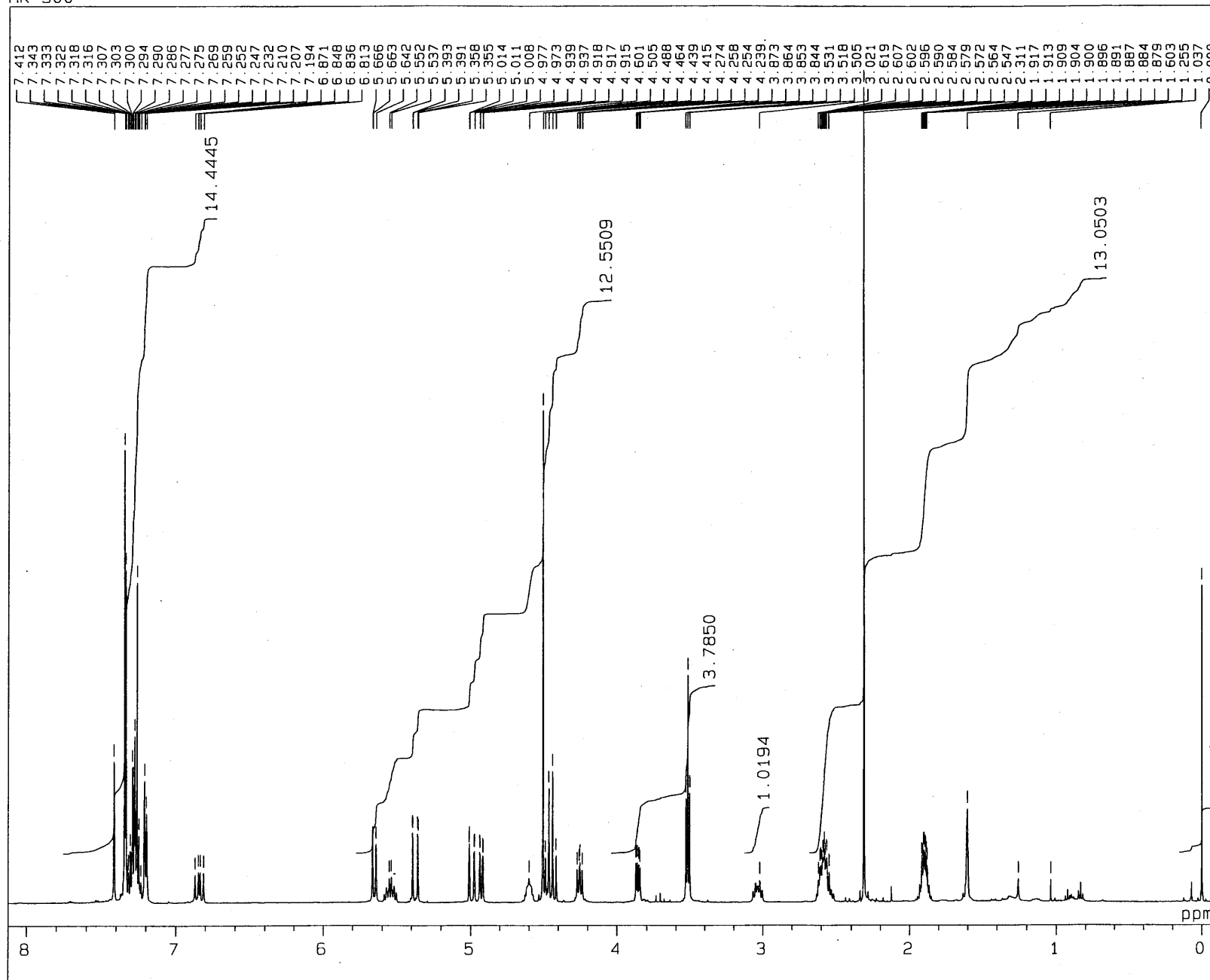
この三年間、この研究室に本当にお世話になりました。ありがとうございました。

最後に、経済的、精神的に支えてくれた家族に深く感謝します。

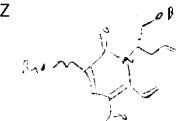
平成 20 年 3 月 24 日 加藤 裕之

HK-300

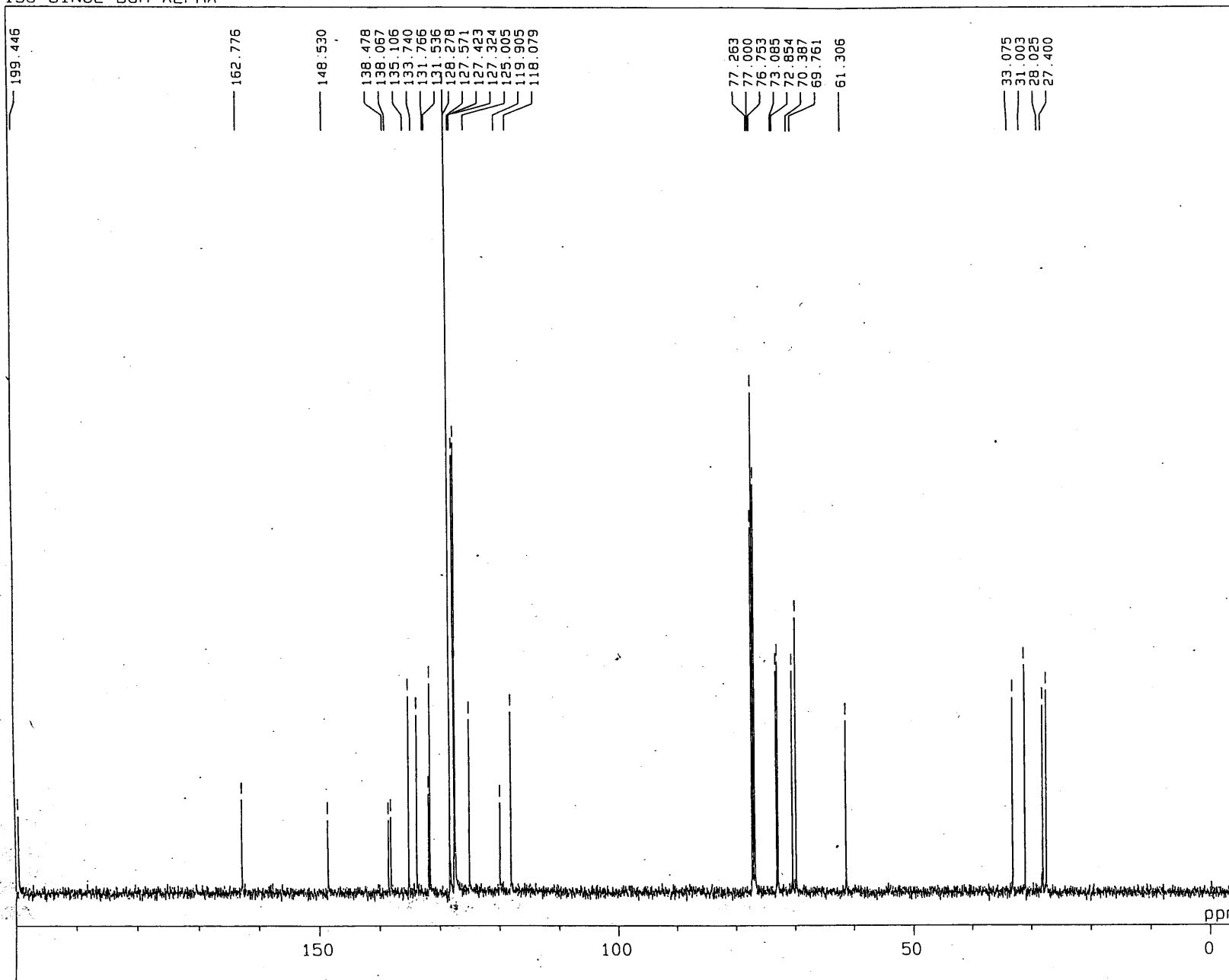
14-SEP-2007 14: 43: 34.37

OF FILE : ALPHA
SF FILE : SHIMIZUCOMNT : HK-300
EXMOD : SINGL
IRMOD : NON
POINT : 32768
FREQU : 10000.00 Hz
SCANS : 8
DUMMY : 1
ACQTM : 3.2768 sec
PD : 3.7232 sec
RGAIN : 20

PW1 : 5.15 usec

OBNUC : 1H
OBFRQ : 500.00 MHz
OBSET : 162410.00 HzIRNUC : 1H
IRFRQ : 500.00 MHz
IRSET : 162410.00 Hz
IRATN : 511
IRRPW : 50.0 usec
IRBP1 : 25
IRBP2 : 6
IRRNS : 0ADBIT : 16
CTEMP : 26.7 c
CSPED : 14 Hz
SLVNT : CDCL3RESOL : 0.31 Hz
BF : 0.15 Hz
T1 : 0.00 %
T2 : 0.00 %
T3 : 90.00 %
T4 : 100.00 %
REFVL : 0.00 ppm
XE : 4114.07 Hz
XS : 484.47 Hz
operator

13C SINGL BCM ALPHA



20-DEC-2006 11:27:40.09

DFILE : ALPHA1BCM
SFILE : ALPHA400

COMNT : 13C SINGL BCM ALPHA
EXMOD : SINGL
IRMOD : BCM
POINT : 16384
FREQU : 33898.31 Hz
SCANS : 256
DUMMY : 4
ACQTM : 0.4833 sec
PD : 2.5167 sec
RGAIN : 23

PW1 : 4.75 usec

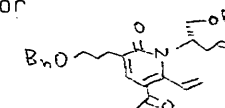
OBNUC : 13C
OBFRQ : 125.65 MHz
OBSET : 127958.00 Hz

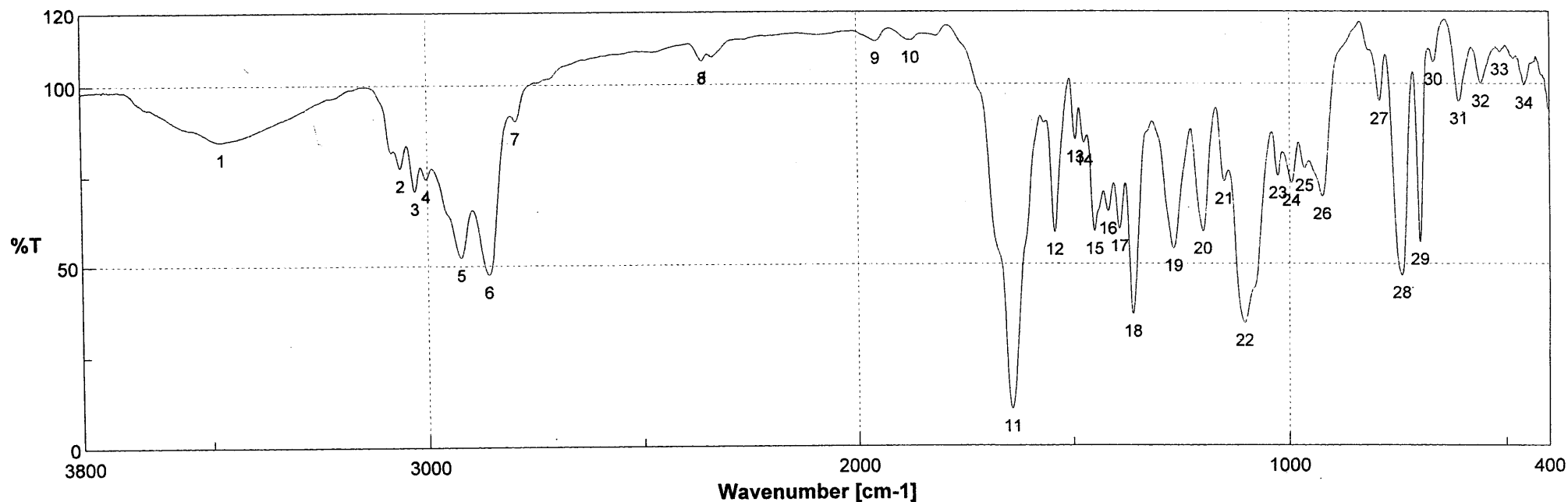
IRNUC : 1H
IRFRQ : 500.00 MHz
IRSET : 162410.00 Hz
IRATN : 511
IRRPW : 50.0 usec
IRBP1 : 25
IRBP2 : 6
IRNS : 0

ADBIT : 16
CTEMP : 21.5 c
CSPED : 13 Hz
SLVNT : CDCL3

RESOL : 2.07 Hz
BF : 1.50 Hz
T1 : 0.00 %
T2 : 0.00 %
T3 : 90.00 %
T4 : 100.00 %
REFVL : 77.00 ppm
XE : 25783.73 Hz
XS : 374.49 Hz

operator



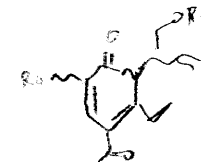


積算回数
ゼロフィリング
ゲイン
測定日時
測定者
ファイル名
サンプル名
コメント

8
ON
Auto (4)
2008/01/29 16:14
Memory#3

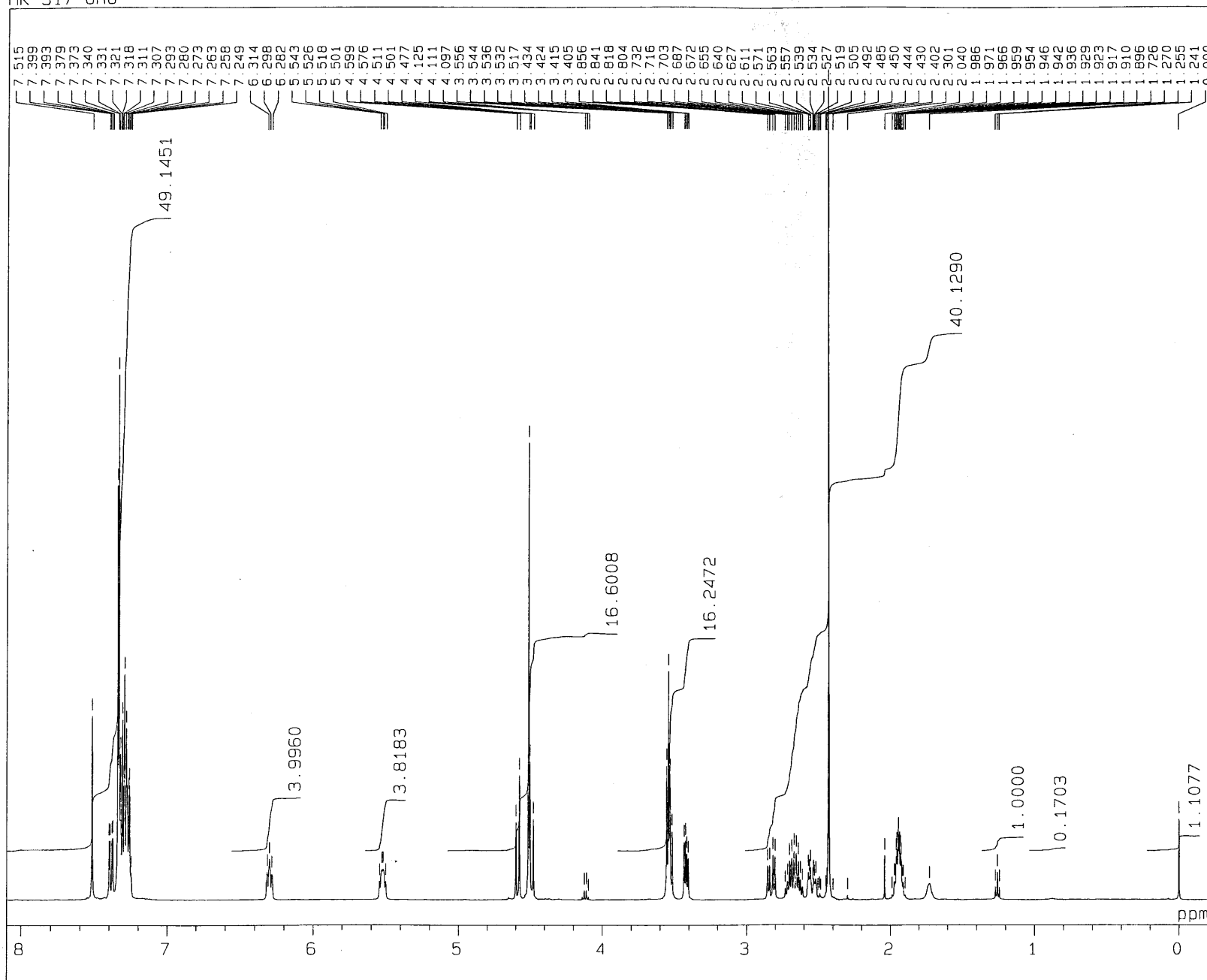
分解
アポダイゼーション
スキャンスピード
更新日時

2 cm-1
Cosine
Auto (2 mm/sec)
2008/01/29 16:17



No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T
1	3477.03	84.6505	2	3062.89	77.1918	3	3029.62	70.7796	4	3003.59	74.2025	5	2923.07	52.2671
6	2858.95	47.5145	7	2794.35	90.0871	8	2359.96	106.49	9	1955.95	111.949	10	1874.95	112.207
11	1642.09	10.2299	12	1543.26	58.8567	13	1495.04	84.7075	14	1474.8	83.8451	15	1450.69	59.0868
16	1419.35	64.719	17	1392.84	59.8282	18	1361.5	36.207	19	1267.48	54.2802	20	1199.99	59.1339
21	1151.29	73.0629	22	1103.57	33.6966	23	1026.43	74.6712	24	995.571	72.6499	25	965.198	76.7902
26	924.218	68.9056	27	792.118	95.2111	28	741.013	46.8782	29	699.069	56.1338	30	667.25	106.061
31	608.913	95.241	32	558.291	100.145	33	514.419	108.825	34	458.011	99.6144			

HK-317-GRU



18-OCT-2007 15:13:15.15

DFILE : ALPHA
SFILE : SHIMIZU

COMNT : HK-317-GRU
EXMOD : SINGL
IRMOD : NON
POINT : 32768
FREQU : 10000.00 Hz
SCANS : 8
DUMMY : 1
ACQTM : 3.2768 sec
PD : 3.7232 sec
RGAIN : 16

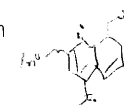
PW1 : 5.15 usec

OBNUC : 1H
OBFRQ : 500.00 MHz
OBSET : 162410.00 Hz

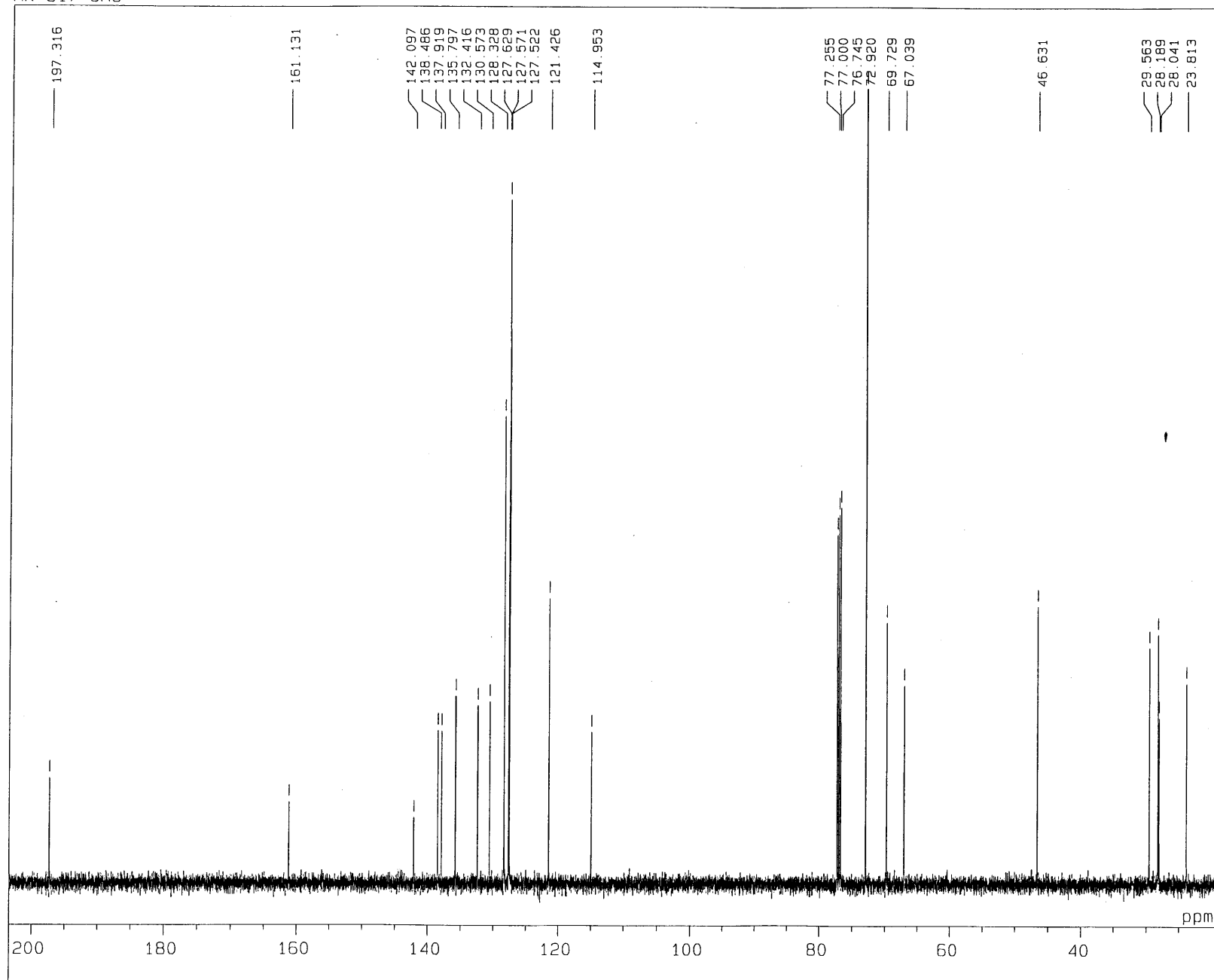
IRNUC : 1H
IRFRQ : 500.00 MHz
IRSET : 162410.00 Hz
IRATN : 511
IRRPW : 50.0 usec
IRBP1 : 25
IRBP2 : 6
IRRNS : 0

ADBIT : 16
CTEMP : 25.2 c
CSPED : 9 Hz
SLVNT : CDCL3

RESOL : 0.31 Hz
BF : 0.15 Hz
T1 : 0.00 %
T2 : 0.00 %
T3 : 90.00 %
T4 : 100.00 %
REFVL : 0.00 ppm
XE : 4166.87 Hz
XS : 524.29 Hz
operator



HK-317-GRU



18-OCT-2007 15:29:47.64

DFILE : ALPHA
SFILE : SHIMIZU

COMNT : HK-317-GRU
EXMOD : SINGL
IRMOD : BCM
POINT : 32768
FREQU : 33898.31 Hz
SCANS : 256
DUMMY : 4
ACQTM : 0.9667 sec
PD : 1.5000 sec
RGAIN : 23

PW1 : 4.75 usec

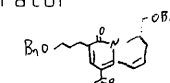
OBNUC : 13C
OBFRQ : 125.65 MHz
OBSET : 127958.00 Hz

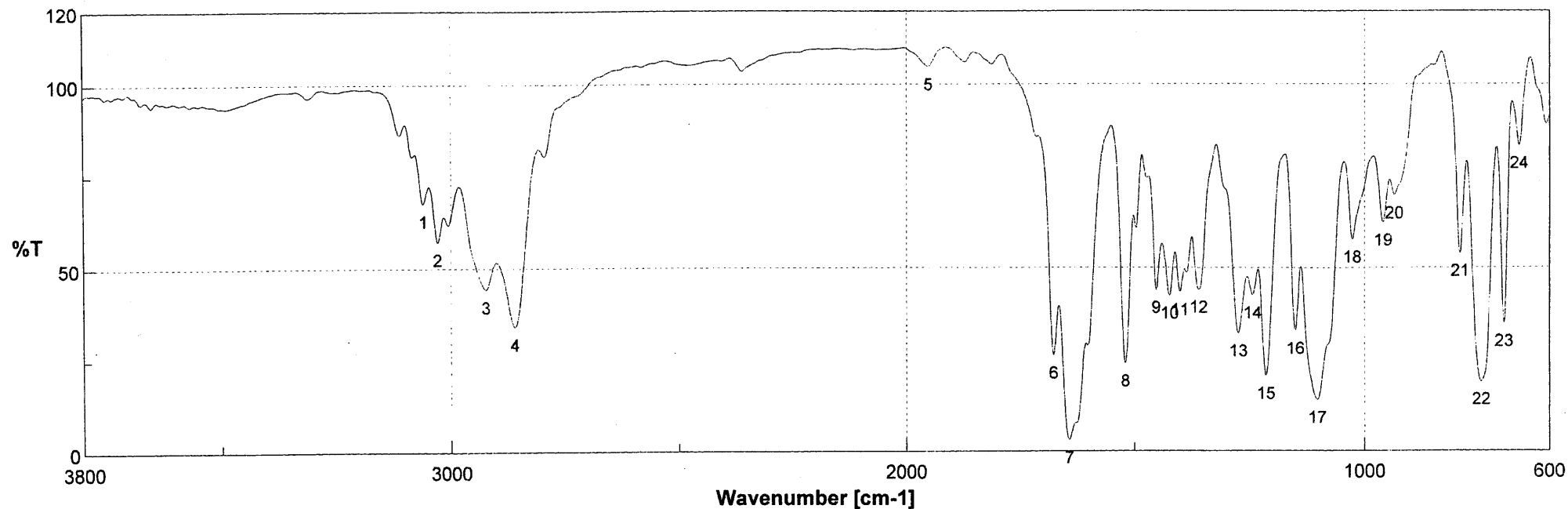
IRNUC : 1H
IRFRQ : 500.00 MHz
IRSET : 162410.00 Hz
IRATN : 511
IRRPW : 50.0 usec
IRBP1 : 25
IRBP2 : 6
IRRNS : 0

ADBIT : 16
CTEMP : 25.3 c
CSPED : 13 Hz
SLVNT : CDCL3

RESOL : 1.03 Hz
BF : 0.15 Hz
T1 : 0.00 %
T2 : 0.00 %
T3 : 90.00 %
T4 : 100.00 %
REFVL : 77.00 ppm
XE : 23192.32 Hz
XS : -1343.29 Hz

operator



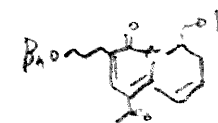


積算回数
ゼロフィリング
ゲイン
測定日時
測定者
ファイル名
サンプル名
コメント

16
ON
Auto (4)
2008/02/27 17:17
Memory#4

分解
アボダイゼーション
スキャンスピード
更新日時

2 cm-1
Cosine
Auto (2 mm/sec)
2008/02/27 17:24



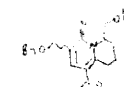
No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T
1	3060.96	67.7722	2	3029.14	57.282	3	2923.56	44.2563	4	2859.43	34.1548	5	1951.61	104.785
6	1677.28	26.1691	7	1643.05	3.11423	8	1520.11	23.9619	9	1452.62	43.9074	10	1423.69	42.3706
11	1401.03	43.2967	12	1359.57	44.0102	13	1274.23	32.1251	14	1243.38	42.5604	15	1214.45	20.4837
16	1150.81	32.9235	17	1103.08	13.9092	18	1026.43	57.7898	19	959.894	62.3867	20	935.306	69.7761
21	794.046	53.951	22	747.763	18.9643	23	699.069	34.8576	24	666.285	83.31			

1H NMR spectrum of 1,2,3,4,5-pentachlorobenzene in CDCl₃. The spectrum shows a multiplet at 7.26 ppm (aromatic protons), a singlet at 5.31 ppm (CHCl₃ solvent), a multiplet at 3.63 ppm (aromatic protons), a multiplet at 2.63 ppm (aromatic protons), and a multiplet at 1.86 ppm (aromatic protons). Integration values are shown below the peaks: 1.7734, 7.4911, 10.8855, 1.0000, and 0.1767. The x-axis is labeled 'ppm' and ranges from 0 to 8.

```

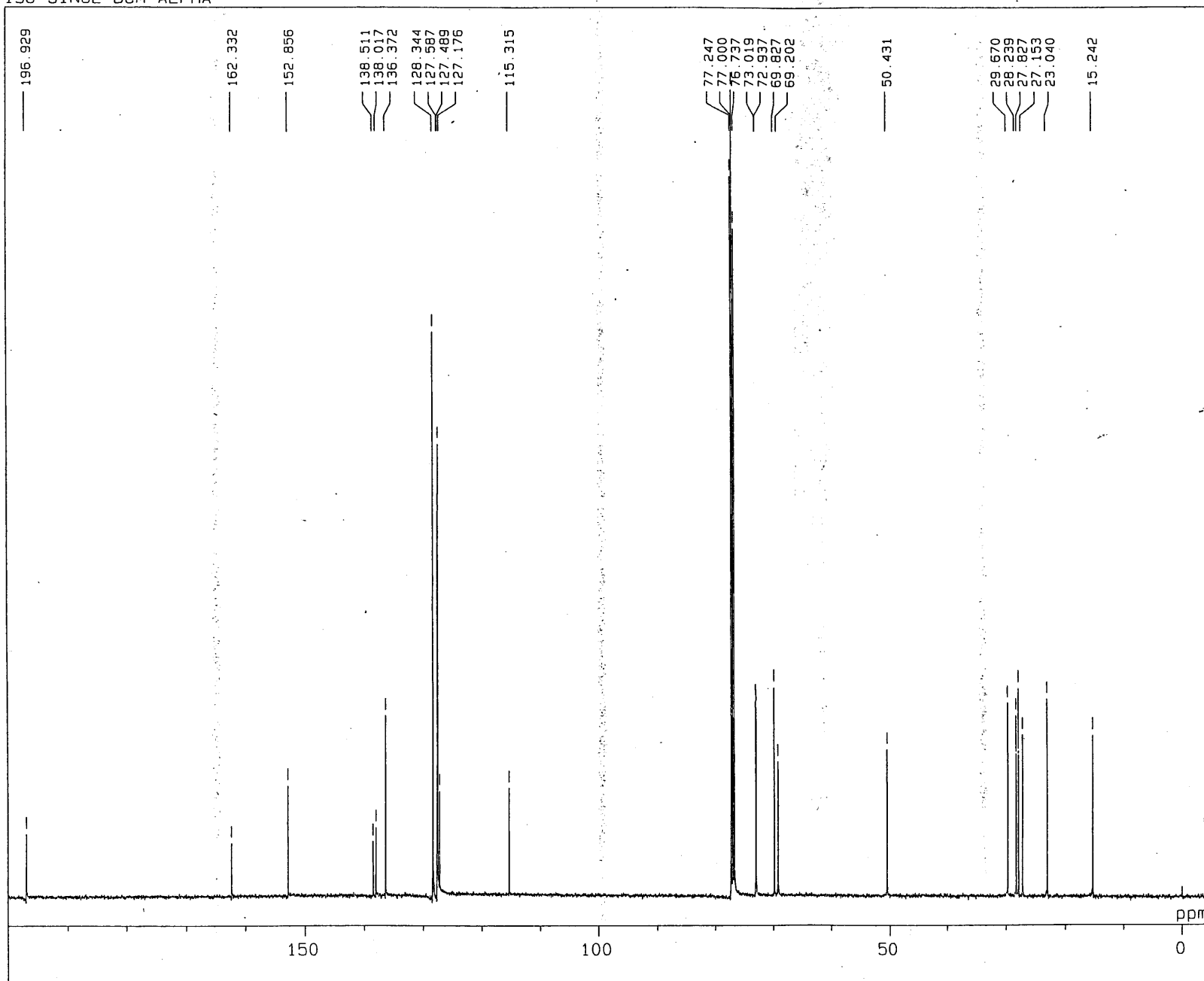
RESOL :      0.31 Hz
BF      :      0.15 Hz
T1      :      0.00 %
T2      :      0.00 %
T3      :     90.00 %
T4      :    100.00 %
REFVL   :      0.00 ppm
XE      : 4080.51 Hz
XS      : 501.25 Hz
operator

```



14-75

13C SINGL BCM ALPHA



20-MAR-2006 14:33:37.83

DFILE : ALPHA1BCM
SFILE : ALPHA400

COMNT : 13C SINGL BCM ALPHA
EXMOD : SINGL
IRMOD : BCM
POINT : 16384
FREQU : 33898.31 Hz
SCANS : 5120
DUMMY : 4
ACQTM : 0.4833 sec
PD : 2.5167 sec
RGAIN : 23

PW1 : 4.75 usec

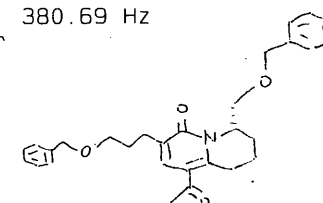
OBNUC : 13C
OBFRQ : 125.65 MHz
OBSET : 127958.00 Hz

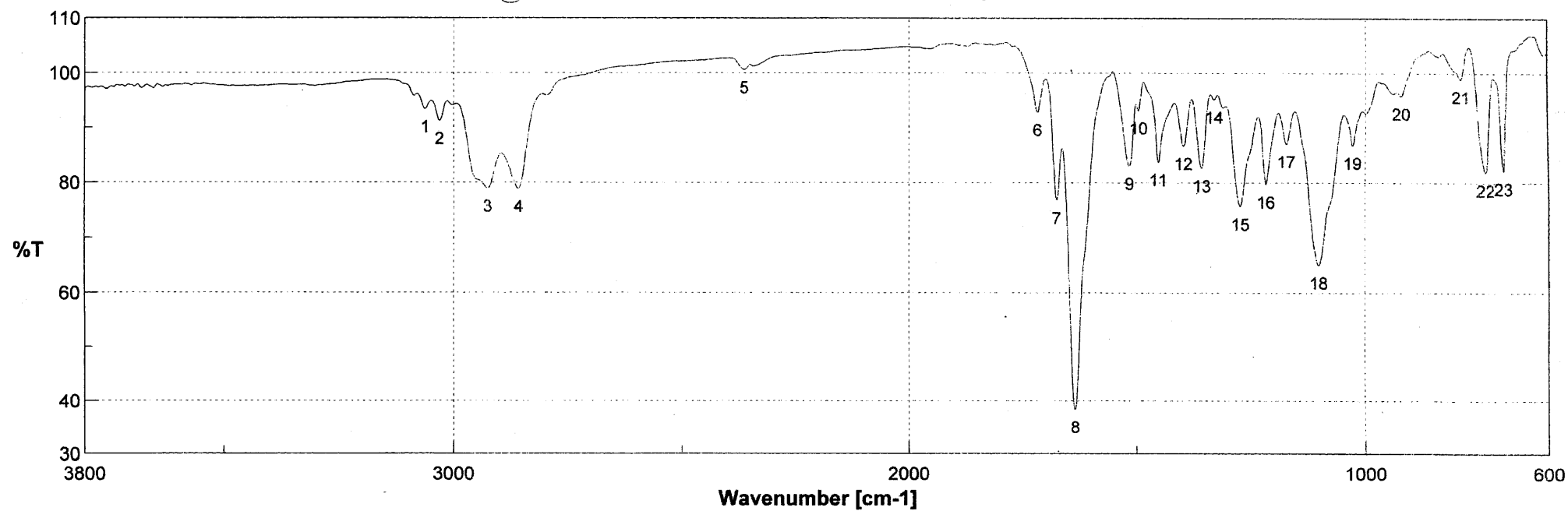
IRNUC : 1H
IRFRQ : 500.00 MHz
IRSET : 162410.00 Hz
IRATN : 511
IRRPW : 50.0 usec
IRBP1 : 25
IRBP2 : 6
IRNS : 0

ADBIT : 16
CTEMP : 23.0 c
CSPED : 14 Hz
SLVNT : CDCL3

RESOL : 2.07 Hz
BF : 1.50 Hz
T1 : 0.00 %
T2 : 0.00 %
T3 : 90.00 %
T4 : 100.00 %
REFVL : 77.00 ppm
XE : 25783.73 Hz
XS : 380.69 Hz

operator



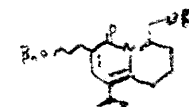


積算回数
 ゼロフィリング
 ゲイン
 測定日時
 測定者
 ファイル名
 サンプル名
 コメント

16
 ON
 Auto (4)
 2008/03/10 14:23
 Memory#4

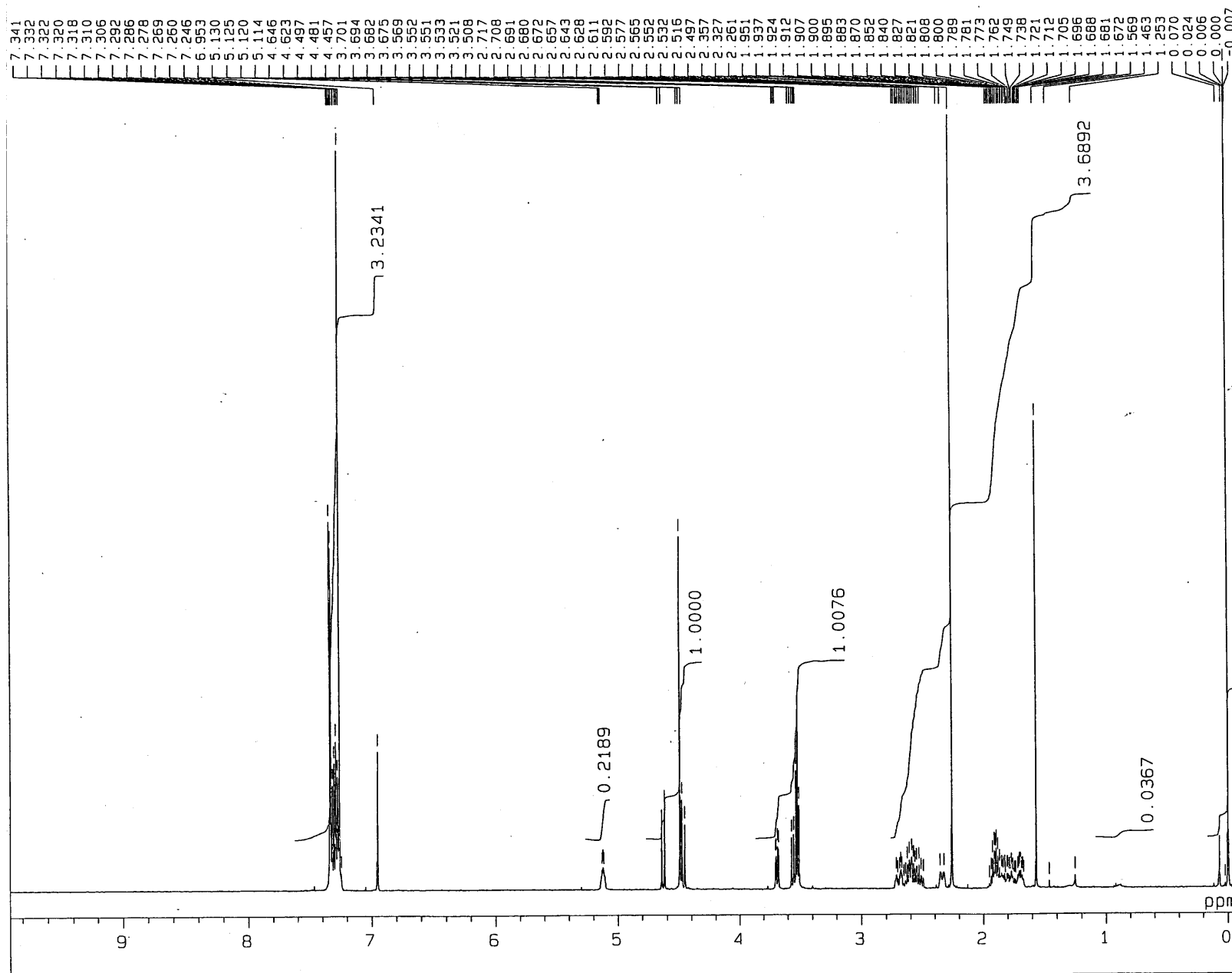
分解
 アポダイゼーション
 スキャンスピード
 更新日時

2 cm-1
 Cosine
 Auto (2 mm/sec)
 2008/03/10 14:24

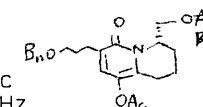


No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T
1	3061.44	93.4422	2	3030.1	91.2914	3	2925.48	78.9137	4	2857.99	78.8622
6	1718.26	92.859	7	1676.32	76.8233	8	1635.34	38.2496	9	1516.74	83.0501
11	1452.62	83.743	12	1397.17	86.7333	13	1357.16	82.6532	14	1330.16	95.2185
16	1216.38	79.7267	17	1172.03	87.116	18	1101.15	65.0958	15	1272.79	75.7076
21	790.671	98.9579	22	738.121	81.8835	23	698.587	82.186	19	1027.87	86.825
									20	921.807	95.8688

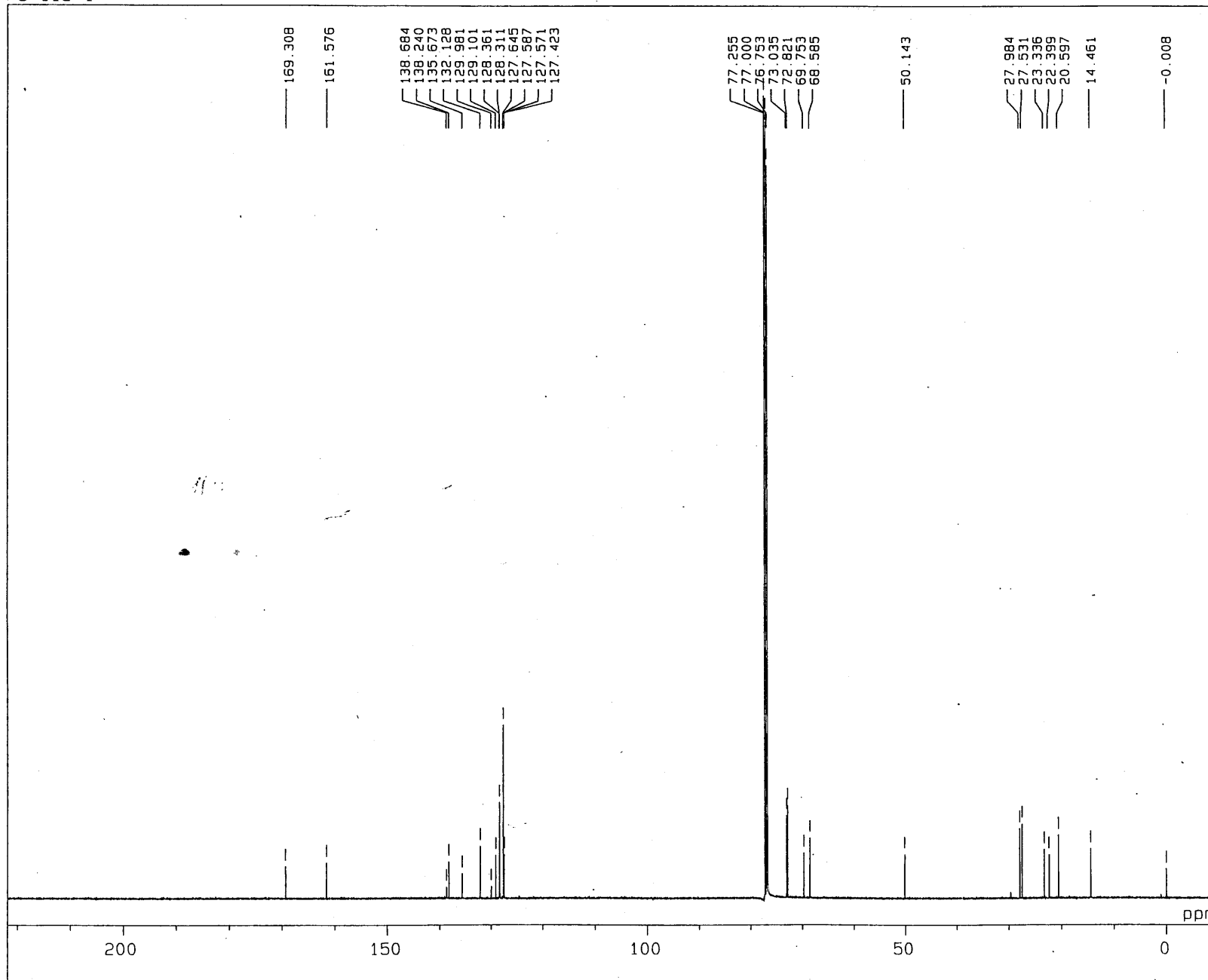
13-MAR-2007 17:55:46.62

DFILE : ALPHA
SFILE : SHIMIZUCOMNT : RS-113-1
EXMOD : SINGL
IRMOD : NON
POINT : 32768
FREQU : 10000.00 Hz
SCANS : 8
DUMMY : 1
ACQTM : 3.2768 sec
PD : 3.7232 sec
RGAIN : 22

PW1 : 5.15 usec

OBNUC : 1H
OBFRQ : 500.00 MHz
OBSET : 162410.00 HzIRNUC : 1H
IRFRQ : 500.00 MHz
IRSET : 162410.00 Hz
IRATN : 511
IRRPW : 50.0 usec
IRBP1 : 25
IRBP2 : 6
IRRNS : 0ADBIT : 16
CTEMP : 23.0 c
CSPED : 12 Hz
SLVNT : CDCL3RESOL : 0.31 Hz
BF : 0.15 Hz
T1 : 0.00 %
T2 : 0.00 %
T3 : 90.00 %
T4 : 100.00 %
REFVL : 0.00 ppm
XE : 5001.22 Hz
XS : 40.89 Hz
operator

RS-113-1



19-MAR-2007 09:01:30.83

DFILE : ALPHA
SFILE : SHIMIZU

COMNT : RS-113-1
EXMOD : SINGL
IRMOD : BCM
POINT : 32768
FREQU : 33898.31 Hz
SCANS : 60500
DUMMY : 4
ACQTM : 0.9667 sec
PD : 1.5000 sec
RGAIN : 23

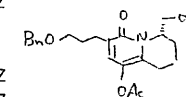
PW1 : 4.75 usec

OBNUC : 13C
OBFRQ : 125.65 MHz
OBSET : 127958.00 Hz

IRNUC : 1H
IRFRQ : 500.00 MHz
IRSET : 162410.00 Hz
IRATN : 511
IRRPW : 50.0 usec
IRBP1 : 25
IRBP2 : 6
IRRNS : 0

ADBIT : 16
CTEMP : 22.3 c
CSPED : 12 Hz
SLVNT : CDCL3

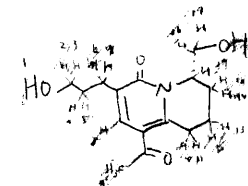
RESOL : 1.03 Hz
BF : 0.15 Hz
T1 : 0.00 %
T2 : 0.00 %
T3 : 90.00 %
T4 : 100.00 %
REFVL : 77.00 ppm
XE : 29160.32 Hz
XS : -682.77 Hz
operator



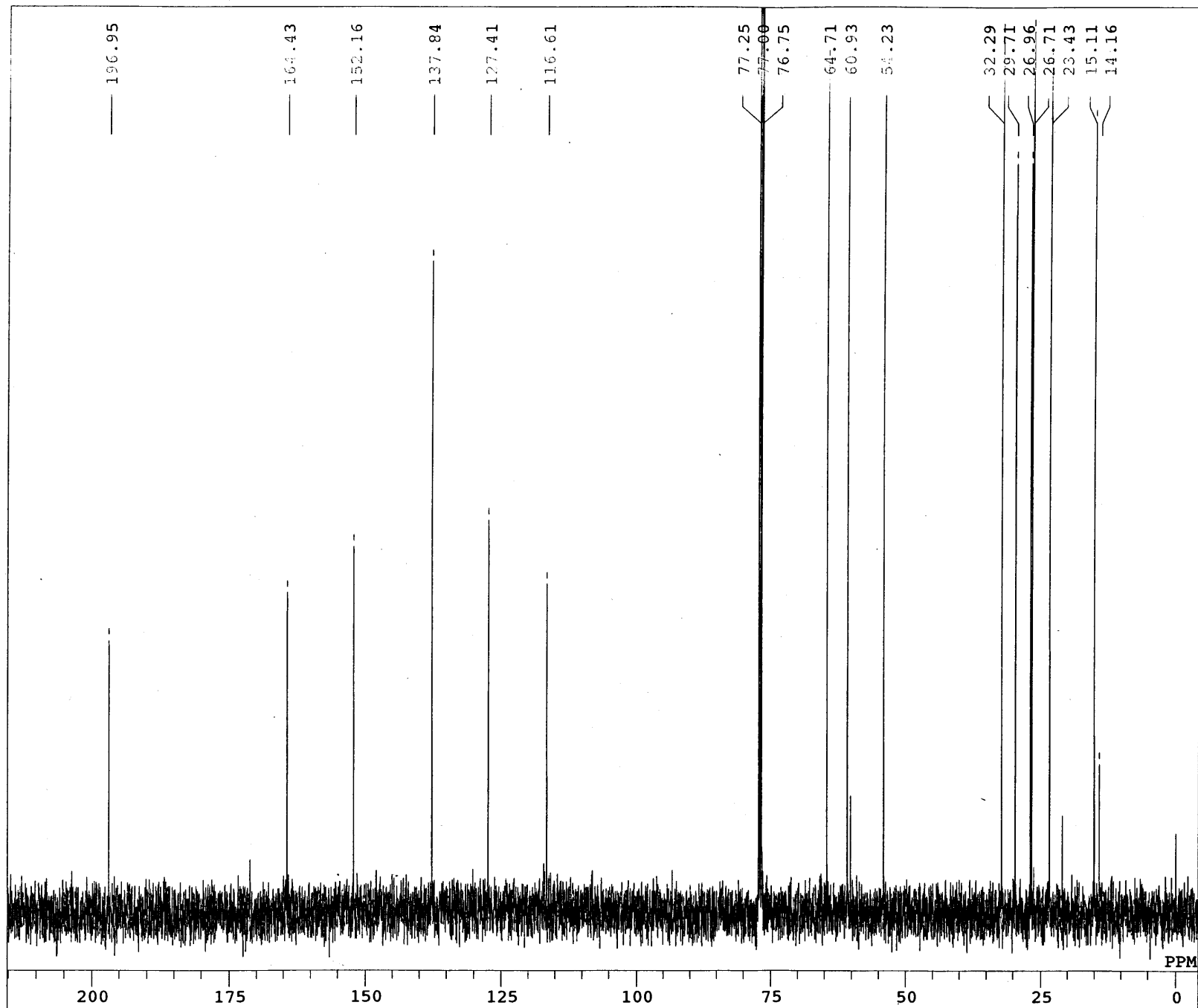
1284

2/9 8:30 - 17:00

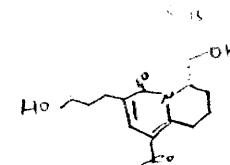
2/10

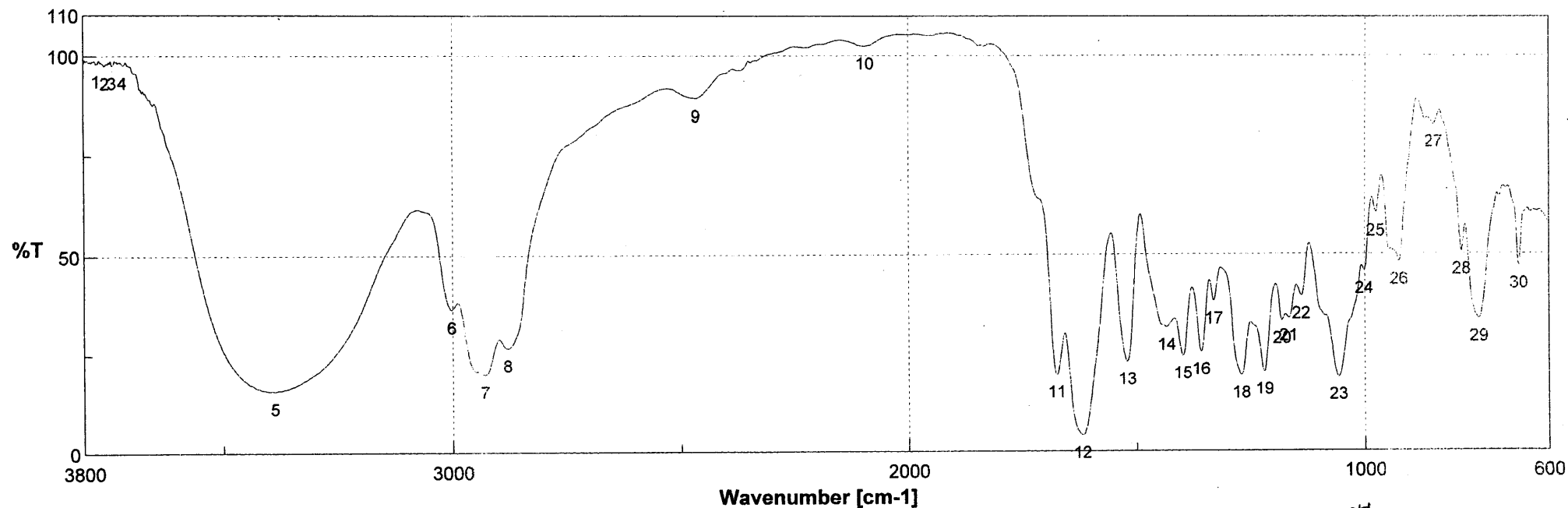


suiten-2



DFILE suite-21BCM_E1_FT.als
OBNUC 13C
EXMOD SINGL
OBFRQ 125.65 MHz
OBFIN 127958.00 Hz
POINT 32768
FREQU 33898.30 Hz
SCANS 512
ACQTM 0.9667 sec
PD 1.0000 sec
PW1 4.75 usec
IRATN 511
CTEMP 22.2 c
SLVNT CDCL3
EXREF 77.00 ppm
BF 1.20 Hz
RGAIN 32



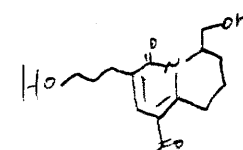


積算回数
ゼロフィリング
ゲイン
測定日時
測定者
ファイル名
サンプル名
コメント

16
ON
Auto (4)
2008/03/18 18:43
Memory#3

分解
アボダイゼーション
スキャンスピード
更新日時

2 cm-1
Cosine
Auto (2 mm/sec)
2008/03/18 18:44

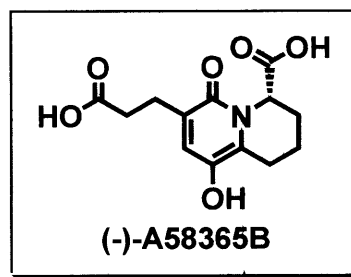
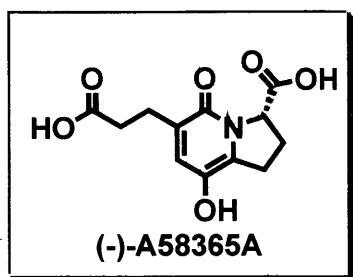


No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T
1	3772.56	97.9419	2	3753.28	97.4327	3	3737.85	97.5049	4	3715.19	97.5694
6	3001.66	36.4594	7	2929.34	19.9534	8	2879.68	26.7342	9	2466.99	89.259
11	1674.87	19.6203	12	1618.95	4.13073	13	1520.11	22.9666	14	1433.82	31.7123
16	1358.12	25.4466	17	1331.12	38.3051	18	1269.9	19.3255	19	1219.76	20.2607
21	1166.24	33.9794	22	1138.76	39.5053	23	1057.28	18.8813	24	1001.36	45.7895
26	925.182	48.0626	27	850.936	82.4237	28	790.189	50.6471	29	752.584	33.7508
									5	3388.32	15.7494
									10	2094.8	102.424
									15	1398.14	24.4031
									20	1181.19	33.3284
									25	976.286	60.2121
									30	665.321	47.074

2-ピリドン合成反応を鍵反応に用いる (-)-A58365Aおよび(-)-A58365B の 全合成研究

三重大学大学院 工学研究科
博士前期課程 分子素材工学専攻
加藤 裕之

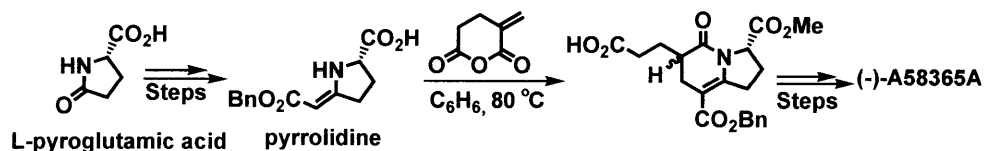
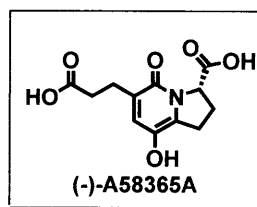
**Total Synthesis of
(-)-A58365A and (-)-A58365B**



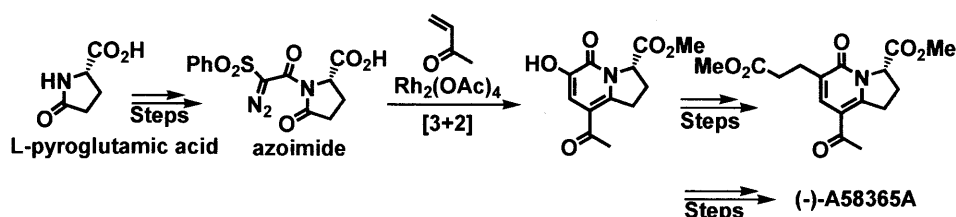
2

こちらの(-)-A58365Aおよび(-)-A58365Bは、1985年にイーライリリー社で発見されたビシクロ-2-ピリドンであり、血液中の血圧上昇物質アンギオテンシン変換酵素を抑制する働きを持っております。構造の特徴として、(-)-A58365A は2-ピリドン骨格と5員環を、(-)-A58365Bは2-ピリドン骨格と6員環を持ち、それぞれその5員環、6員環に不斉炭素を一つ有しております。

Total Synthesis of (-)-A58365A



F. G. Fang, S. J. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 3621 (1989).

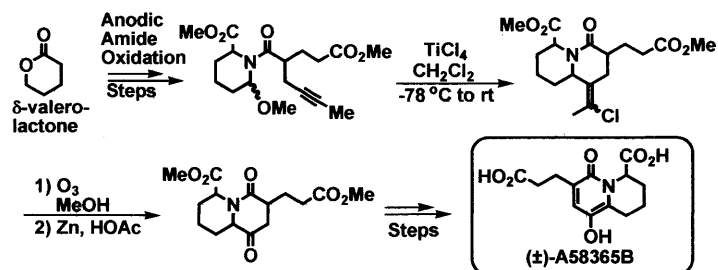


C. S. Staub, A. Padwa, *Org. Lett.*, **1**, 83 (1999).

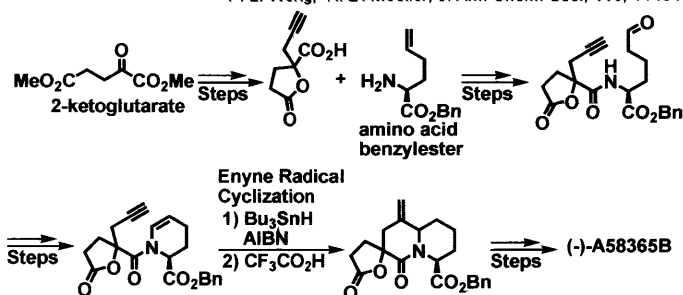
3

(-)-A58365Aに関しまして、これまでも、いくつかのグループがその全合成を達成しており、その中の代表的な合成例として、キラルな出発物質としてL-ピログルタミン酸を用いた例が報告されております。1989年Danishefskyらは、L-ピログルタミン酸から合成したビニルピロリジンと、 α -メチレングルタル酸無水物との環化反応を鍵反応に用いる全合成を報告しております。また、1999年Padwaらは、同じくL-ピログルタミン酸から合成したアゾイミドとメチルビニルケトンとの、ロジウム触媒を用いる[3+2]-環化反応を鍵反応に使い、中間体として、5位にアセチル基を有する2-ピリドンを経る全合成を報告しております。

Total Synthesis of (-)-A58365B



P. L. Wong, K. D. Moeller, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 11434 (1993).

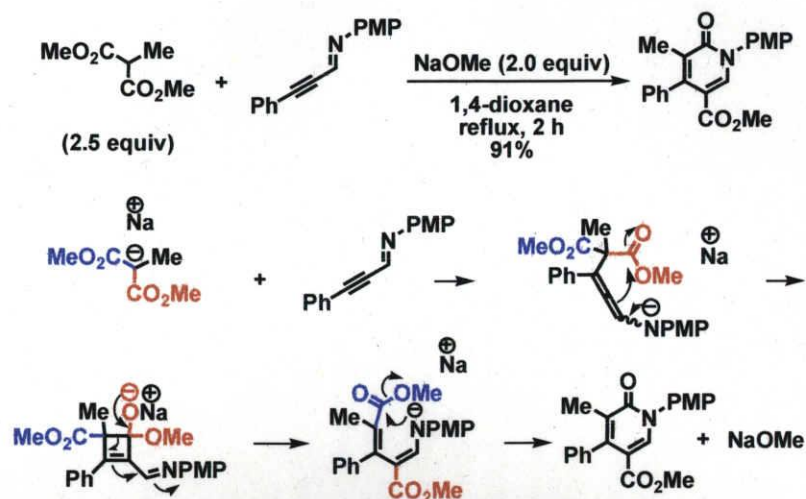


D. L. J. Clive, D. M. Coltart, Y. Zhon, *J. Org. Chem.*, **64**, 1447 (1999).

4

また、(-)-A58365Bに関しまして、これまでにラセミ体の合成がMoellerらによって、また、不斉合成がCliveらによって報告されております。1993年にMoellerらは、 δ -バレロラクトンから調製したアミドの陽極酸化で合成したNO-アセタールの四塩化チタンによるPrins型反応を鍵反応に用い、全合成を報告しております。一方、1999年、Cliveらは2-ketoglutarateから合成したラクトンとキラルなアミノ酸ベンジルエステルとのカップリングにより調製したアルキニル基を有するアミドのラジカル環化反応を鍵反応に用い、不斉合成を達成し、報告しております。本研究では、本研究室で見出した、2-ピリドン合成反応を鍵反応に用い、(-)-A58365Aおよび(-)-A58365Bの全合成を検討したので、報告します。

Synthesis of 2-Pyridone

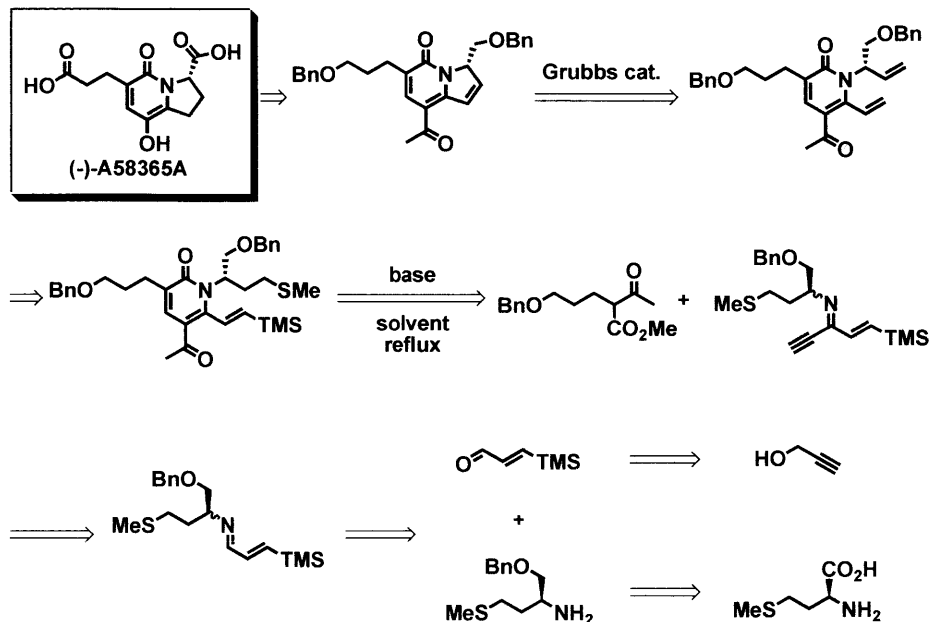


I. Hachiya, K. Ogura, M. Shimizu, *Org. Lett.*, 4, 2755 (2002).

5

鍵反応である2-ピリドン合成に関しまして、本研究室では以前に、マロン酸エステルのアルキニルイミンへの共役付加反応による2-ピリドンの合成を報告しております。反応機構は図のように説明できます。マロン酸エステルのナトリウム塩が、アルキニルイミンに対し1,4付加し、メタロアレナミンを形成し、続いてメキシカルボニル基に求核攻撃することにより、シクロブテノキシドと成ります。次にシクロブテノキシドが開環し、メタロエナミンを形成し、再度分子内環化反応が進行することにより、5-位にメキシカルボニル基を持つ、2-ピリドンが生成するというものです。

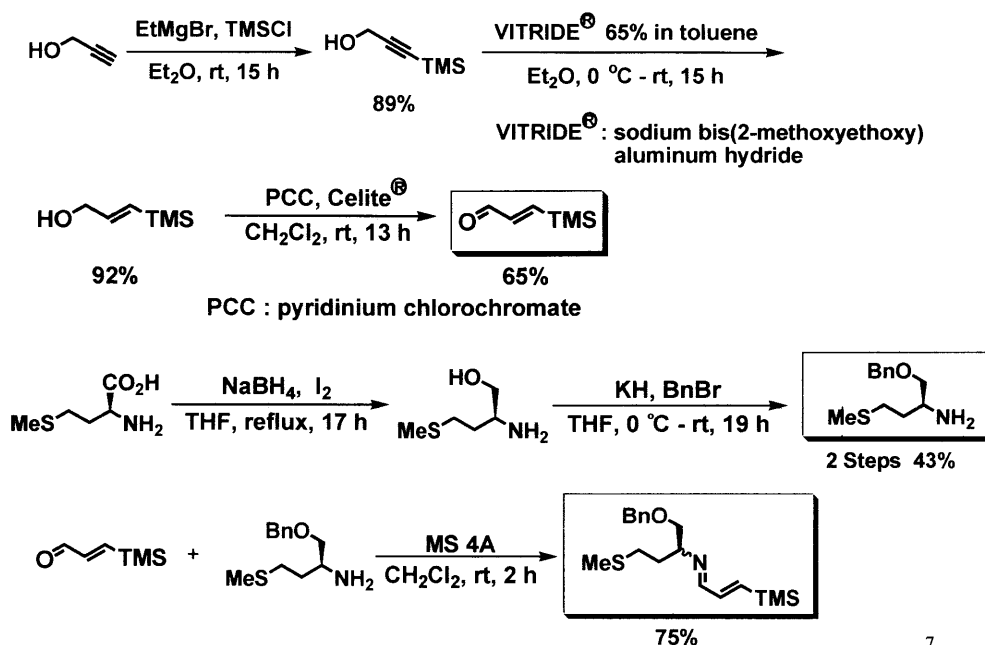
Retrosynthetic Analysis of (-)-A58365A



6

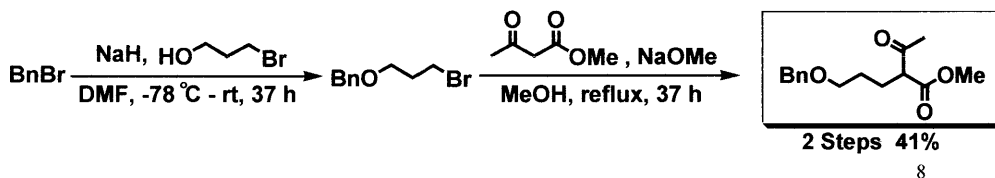
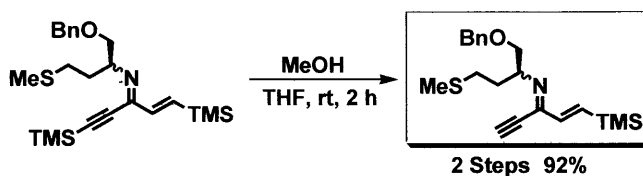
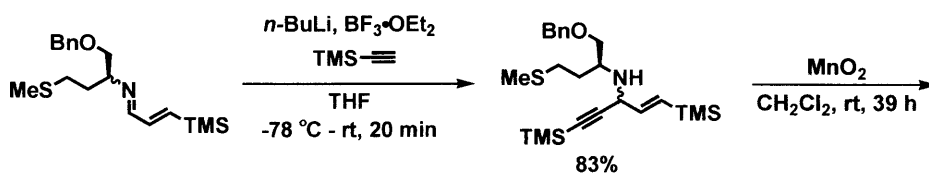
まず、[-]-A58365Aの逆合成解析を行いました。[-]-A58365A の二つのカルボキシ基は水酸基を酸化する事により合成できると考え、また5位の水酸基はアセチル基をBaeyer-Villiger酸化により酢酸エステルにした後、加水分解することにより合成できると考えました。このジヒドロキシ-2-ピリドンにはベンジル基および二重結合を還元することにより得ることができると考え、また、この5員環部分はGrubbs触媒を用いるオレフィンメタセシスにより構築できると考えました。このジアルケニル-2-ピリドンは以前に本研究室で報告した、 β -ケトエステルのキラルなアルキニルケチミンへの共役付加反応により構築できると考えました。また、キラルなケチミンは、市販のプロパルギルアルコールとL-メチオニンから合成できると考えました。

Synthesis of Alkenal and Chiral Amine



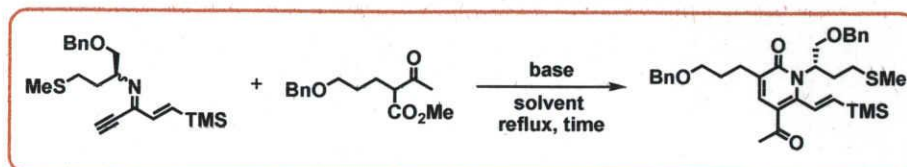
まず、鍵反応である2-ピリドン合成反応の原料としてキラルなアルキニルケチミンとβケトエステルの合成を行いました。市販のプロパルギルアルコールをTMS保護した後、VITRIDEで還元することにより、アリルアルコールを合成し、PCCで酸化することにより、アルケナールを良好な収率で得ることができました。一方、キラルなアミンは入手容易なL-メチオニンを経由して水素化ホウ素ナトリウムとヨウ素で還元しアミノアルコールとし、その後、水酸基を選択的にベンジル化することにより良好な収率で得ることができました。得られたアルケナールとキラルアミンを脱水縮合することにより、収率75%で目的のイミンを得ることができました。

Synthesis of Chiral Alkynyl Ketimine and β -Ketoester



その後トリメチルシリルアセチレンを付加させることにより、アルキニルアルケニルアミンを合成し、二酸化マンガンで酸化することにより、アルキニルケチミンを得、最後に脱トリメチルシリル化することにより、アルキニルアルケニルケチミンが高収率で得られることを見出しました。また、もう一方の原料である β -ケトエステルは、市販のプロモプロパノールの水酸基をベンジル化した後、メチルアセトアセテートとカップリングさせることにより、2ステップ41%で得ることができました。

2-Pyridone Synthesis via Conjugate Addition of β -Ketoester to Alkynyl Ketimine

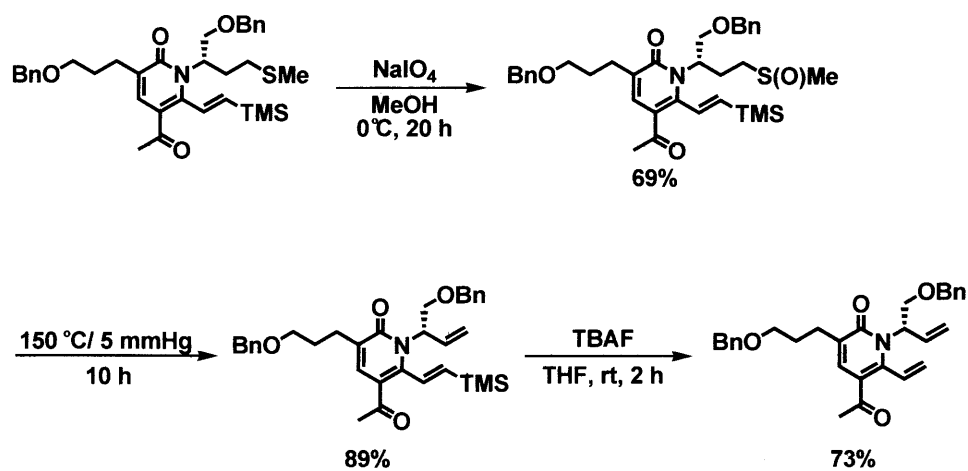


entry	base (eq)	ester (eq)	solvent	time	yield (%)
1	NaH (2.0)	2.5	1,4-dioxane	100 min	40
2	KH (2.0)	3.0	1,4-dioxane	2 h	52
3	KHMDS (2.0)	2.5	1,4-dioxane-toluene (4.5 : 1)	17 h	65
4	KHMDS (1.0)	1.5	1,4-dioxane-toluene (9.0 : 1)	13 h	66
5	KHMDS (1.1)	1.2	1,4-dioxane-toluene (8.0 : 1)	13 h	68

9

鍵反応である2-ピリドン合成に関しまして、まず、エントリー1のように塩基として水素化ナトリウムを用い、1,4-ジオキサン中、 β -ケトエステルとキラルなアルキニルケチミンを加熱還流下反応させましたところ、位置選択的にアルキニル部位で共役付加反応が進行し、1,3,5,6位に側鎖を持つ望みの2-ピリドンを収率40%で得ることができました。エントリー2や3のように塩基としてカリウム塩基を用い反応を行ったところ、収率の向上が見られました。また、エントリー4, 5のように塩基、エステルの当量を減らし反応を行っても、同等の収率で目的の2-ピリドンを得ることができ、最もよい条件ではエントリー5で、塩基としてポタシウムヘキサジシラジド1.1当量、エステルを1.2当量用い、反応を行いましたところ、68%の収率で対応する2-ピリドンを得ることができました。

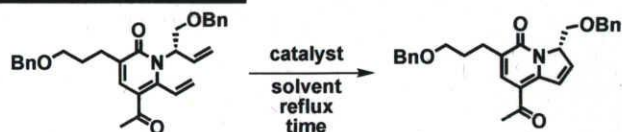
Synthesis of Dialkenyl 2-Pyridone



10

次に、オレフィンメタセシスを行うために、ジアルケニル-2-ピリドンへの官能基変換を行いました。得られた2-ピリドンを経ヨウ素酸ナトリウムにより酸化しスルホキシドを収率69%で得、その後、クーゲルロールを用い、減圧下、加熱することによるdehydrosulfenylationにより、アルケニル2-ピリドンを経率89%で得、その後TBAFを用い脱トリメチルシリル化を行い、ジアルケニル-2-ピリドンを経率73%で得ました。

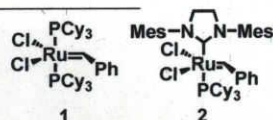
Ring Closing Metathesis



entry	catalyst (mol%)	solvent	addition time (h)	reaction time (h) ^a	yield (%) ^b
1	2 (10)	CH ₂ Cl ₂	-	67	21 (39)
2	2 (10)	C ₂ H ₄ Cl ₂	-	13	-
3	2 (12)	CH ₂ Cl ₂	13	14	16 (84)
4	1 (12)	CH ₂ Cl ₂	13	13	30 (91)
5	1 (12)	CH ₂ Cl ₂	2	13	32 (89)
6	1 (30)	CH ₂ Cl ₂	21	21	7 (9)

^a Including the addition time of the catalyst.

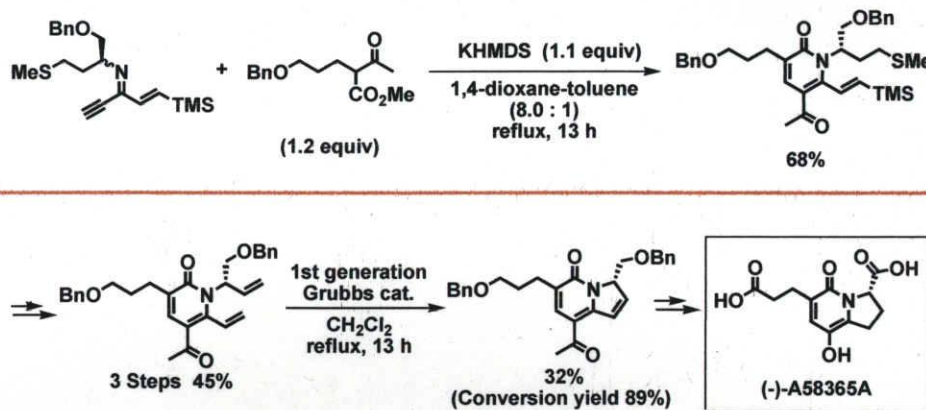
^b Conversion yield in parentheses.



11

オレフィンメタセシスのステップに関しまして、エントリー1のように第二世代グラブス触媒を用いたスタンダードな条件では21%の収率で閉環体を得ることができました。エントリー2のように反応温度を上げても、収率の向上は見られませんでした。エントリー3から6では0.001Mの濃度に薄めた触媒をゆっくり滴下しており、最もよい条件ではエントリー5のように、第一世代グラブス触媒1を用い閉環体32%変換効率89%という結果が得られました。

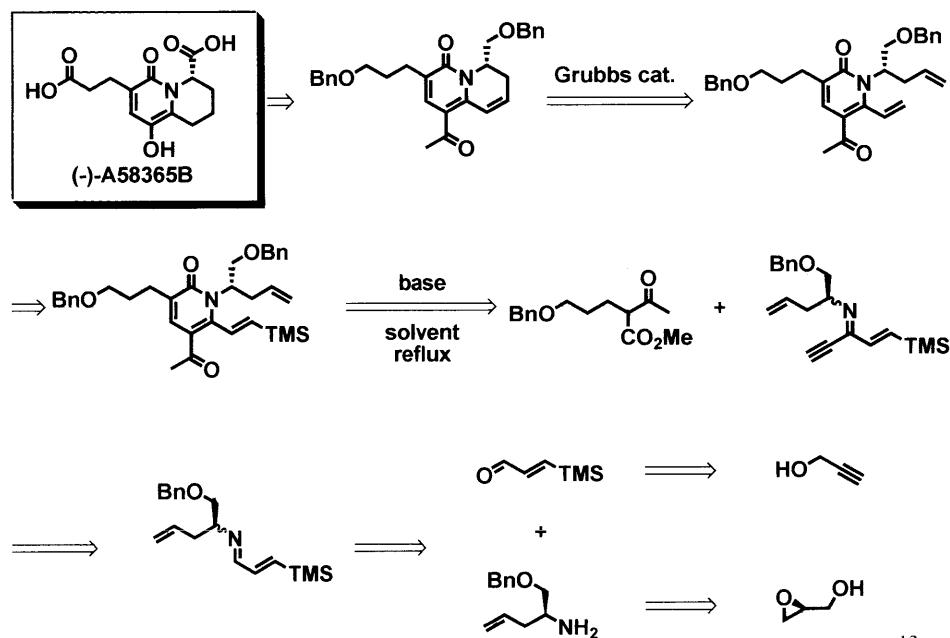
Synthetic Study of (-)-A58365A Using a 2-Pyridone Synthesis as a Key Reaction



12

以上述べましたように、市販のメチルアセトアセテートとL-メチオニンから合成した、 β -ケトエステルとキラルなアルキニルケチミンとの共役付加反応により、1,3,5,6位に置換基を有する2-ピリドンが良好な収率で得られることを明らかにしました。続いて官能基変換を行い、ジアルケニルピリドンを経由して3Step収率45%で得ました。次に、Grubbs触媒を用いるオレフィンメタセシスにより、ビシクロ-2-ピリドンを経由して32%の収率で得ることができました。今後、収率の向上の検討を行い、全合成を達成する予定であります。

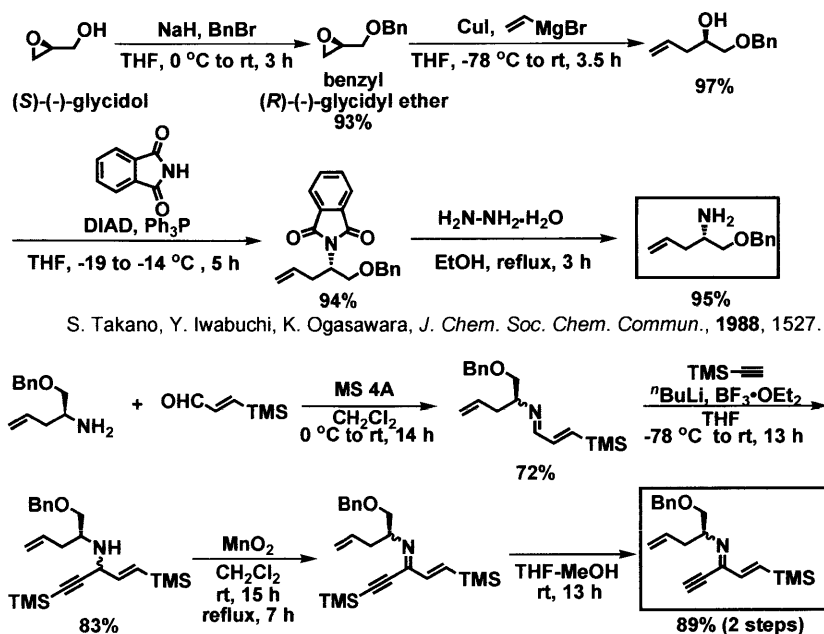
Retrosynthetic Analysis of (-)-A58365B



13

続いて、(-)-A58365Bの合成を行いました。まず、[-]-A58365Bの逆合成解析を行いました。[-]-A58365Aと同様、[-]-A58365Bの二つのカルボキシ基は水酸基を酸化する事により合成できると考え、また5位の水酸基はアセチル基をBaeyer-Villiger酸化により酢酸エステルにした後、加水分解することにより合成できると考えました。このジヒドロキシ-2-ピリドンにはベンジル基および二重結合を還元することにより得ることができると考え、また、この6員環部分はGrubbs触媒を用いるオレフィンメタセシスにより構築できると考えました。このジアルケニル-2-ピリドンは以前に本研究室で報告した、 β -ケトエステルのキラルなアルキニルケチミンへの共役付加反応により構築できると考えました。また、キラルなケチミンは、市販のプロパルギルアルコールと(S)-(-)-グリシドールから合成できると考えました。

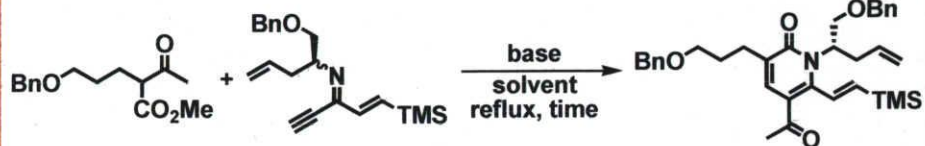
Synthesis of Chiral Amine and Chiral Alkynyl Ketimine



14

(-)-A58365Bの鍵反応である2-ピリドン合成反応の原料であるキラルなアルキニルケチミンの合成を行いました。キラルなホモアリルアミンは小笠原らの報告例を参考に合成しました。市販されているS-(-)グリシドールをベンジル化し、得られたグリシジルエーテルに、銅触媒存在下、ビニルマグネシウムブロミドを付加させ、その後、光延反応によりフタルイミドを導入し、最後にヒドラジンを作用させることにより、キラルなホモアリルアミンを合成しました。合成したキラルアミンと、(-)-A58365Aで合成したアルケナールから、(-)-A58365Aと同様に、脱水縮合でイミンを合成し、TMSアセチレンを付加し、二酸化マンガで酸化し、メタノールでトリメチルシリル基を脱保護することにより、キラルなアルキニルケチミンを高収率で合成しました。

2-Pyridone Synthesis via Conjugate Addition of β -Ketoester to Alkynyl Ketimine

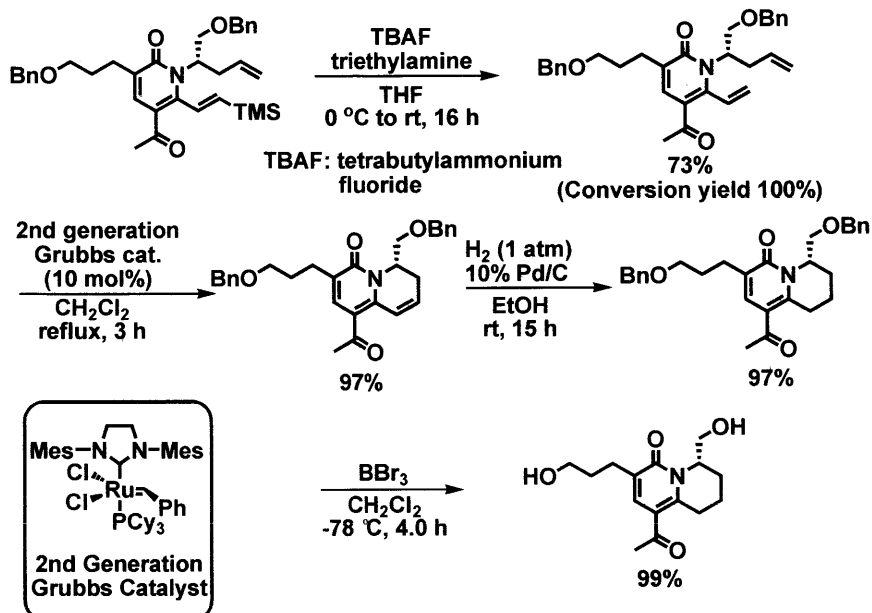


entry	base (equiv)	ester (equiv)	solvent	time (h)	yield (%)
1	NaH (2.0)	2.5	1,4-dioxane	1.7	27
2	KHMDS (2.0)	2.5	1,4-dioxane-toluene (6.2 : 1)	2.0	33
3	KHMDS (1.1)	1.2	1,4-dioxane-toluene (8.3 : 1)	2.0	48

15

次に鍵反応である2-ピリドン合成反応の検討を行いました。まず、エントリー1のように、塩基として水素化ナトリウムを用い、1,4-ジオキサン中、(-)-A58365 Aで合成した β -ケトエステルと、キラルなアルキニルケチミンを加熱還流下反応させましたところ、望みの2-ピリドンを収率27%で得ることができました。最もよい条件では、(-)-A58365Aと同様、塩基としてポタシウムヘキサメチルジシラジド1.1当量、エステル1.2当量を用いジオキサン中2時間加熱還流しましたところ、収率48%で対応する2-ピリドンを得ることが出来ました。

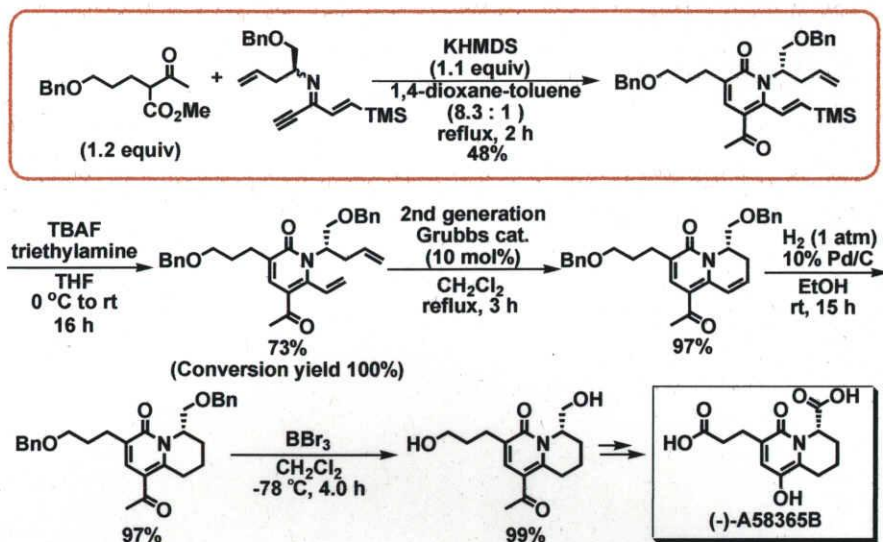
Synthesis of Bicyclo Pyridone



16

続いて、合成した2-ピリドンにTBAFを作用させ、脱トリメチルシリル化することにより収率79%でジアルケニル-2-ピリドンを得、次に、第二世代Grubbs触媒を用い、オレフィンメタセシスを行ったところ、5員環の場合67時間かけリフラックスしても対応するビスクロ2ピリドンが21%と低収率であったのに対し、6員環では反応は速やかに進行し、ビスクロ-2-ピリドンを受率97%で得ることが出来ました。得られたビスクロ-2-ピリドンの側鎖の二重結合を水素添加によって還元することにより、還元されたビスクロ2-ピリドンを受率97%で得ることが出来ました。続いて、BBBr₃を用いてベンジルの脱保護を行い、こちらのビスクロ-2-ピリドンを受率99%で得ることが出来ました。

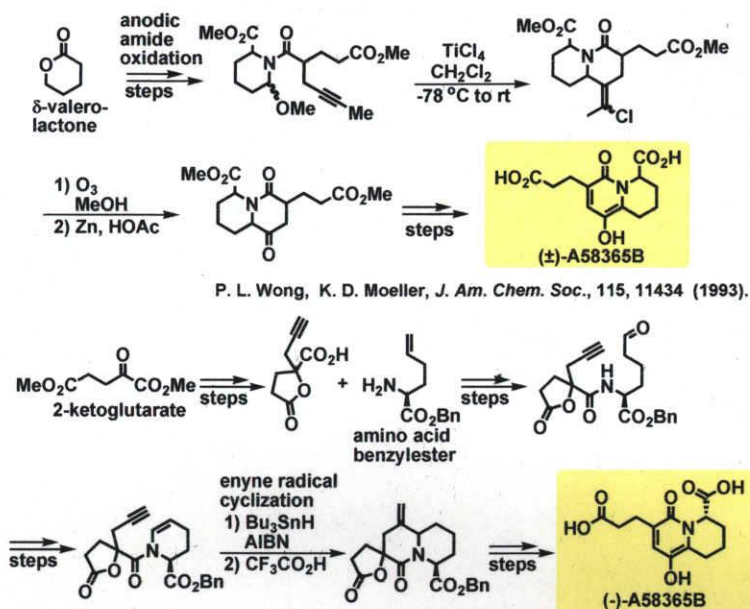
Synthetic Study of (-)-A58365B Using a 2-Pyridone Synthesis as a Key Reaction



17

以上、述べましたように、市販のメチルアセトアセテートおよびベンジル(R)-(-)-グリシジルエーテルから合成した、β-ケトエステルとキラルなアルキニルケチミンとの共役付加反応により、1,3,5,6位に置換基を有する2-ピリドンが得られることを明らかにしました。また、第二世代Grubbs触媒を用いるオレフィンメタセシスにより、ビスクロ-2-ピリドンが高収率で得られることも明らかにしました。今後、二重結合を水素添加によって還元し、ベンジル基の脱保護を行ったこのビスクロ-2-ピリドンから逆合成解析に従って、全合成を達成する予定であります。以上です。

Total Synthesis of (-)-A58365B



P. L. Wong, K. D. Moeller, *J. Am. Chem. Soc.*, 115, 11434 (1993).

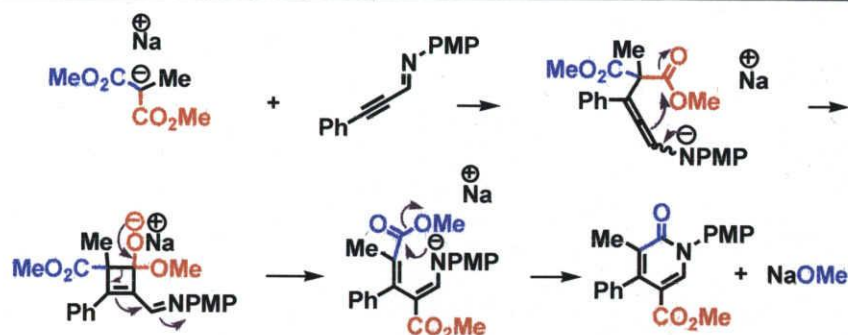
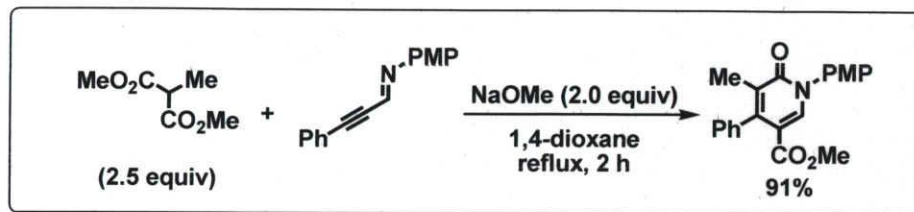
D. L. J. Clive, D. M. Coltart, Y. Zhon, *J. Org. Chem.*, 64, 1447 (1999).

こちらの(-)-A58365Bは、1985年にイーライリリー社で発見されたビスクロ-2-ピリドンであり、血液中の血圧上昇物質アンギオテンシン変換酵素を抑制する働きを持っております。構造の特徴として、2-ピリドン骨格と6員環を持ち、その6員環に不斉炭素を一つ有しております。

これまでにいくつかの研究グループがその全合成を達成しており、1993年にMoellerらは、 δ -バレロラクトンから調製したアミドの陽極酸化で合成したNO-アセタールの四塩化チタンによるPrins型反応を鍵反応に用い、全合成を報告しております。

一方、1999年、Cliveらは2-ketoglutarateから合成したラクトンとキラルなアミノ酸ベンジルエステルとのカップリングにより調製した、アルキニル基を有するアミドのラジカル環化反応を鍵反応に用い、不斉合成を達成し、報告しております。

Synthesis of 2-Pyridone



I. Hachiya, K. Ogura, M. Shimizu, *Org. Lett.*, 4, 2755 (2002).

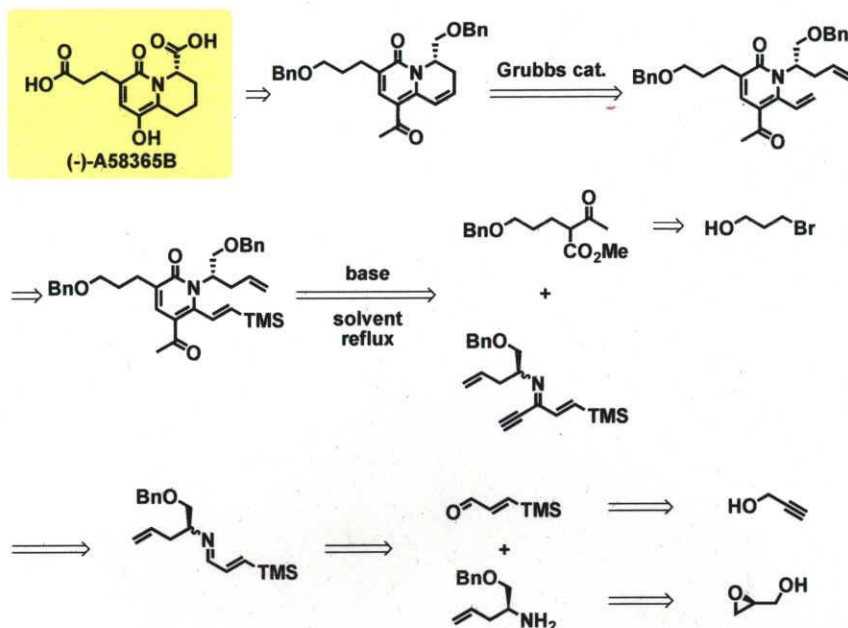
2

本研究室では以前に、マロン酸エステルのアルキニルイミンへの共役付加反応による2-ピリドンの合成を報告しております。

反応機構は図のように説明できます。マロン酸エステルのナトリウム塩が、アルキニルイミンに対し1,4付加し、メタロアレナミンを形成し、続いてメキシカルボニル基に求核攻撃することにより、シクロブテノキシドと成ります。次にシクロブテノキシドが開環し、メタロエナミンを形成し、再度分子内環化反応が進行することにより、5-位にメキシカルボニル基を持つ、2-ピリドンが生成するというもので

あります。本研究では、この2-ピリドン合成反応を鍵反応に用い、(-)-A58365Bの全合成を検討したので、報告します。

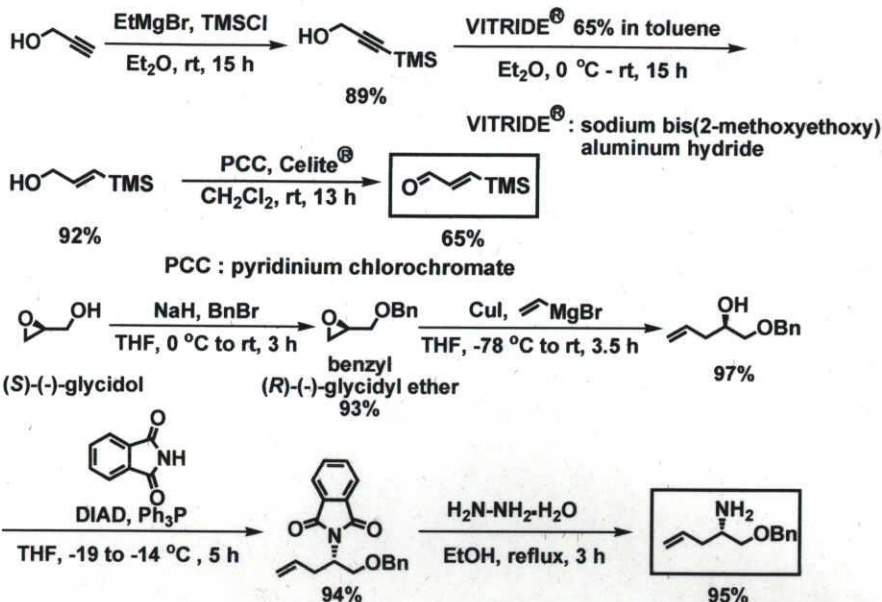
Retrosynthetic Analysis of (-)-A58365B



3

まず、[-]-A58365Bの逆合成解析を行いました。[-]-A58365B の二つのカルボキシ基は水酸基を酸化する事により合成できると考え、また5位の水酸基はアセチル基をBaeyer-Villiger酸化により酢酸エステルにした後、加水分解することにより合成できると考えました。このジヒドロキシ-2-ピリドンにはベンジル基および二重結合を還元することにより得ることができると考え、また、この6員環部分はGrubbs触媒を用いるオレフィンメタセシスにより構築できると考えました。このジアルケニル-2-ピリドンは以前に本研究室で報告した、 β -ケトエステルのキラルなアルキニルケチミンへの共役付加反応により構築できると考えました。また、キラルなケチミンは、市販のプロパルギルアルコールと(S)-(-)-グリシドールから、 β ケトエステルは3-ブロモプロパノールから合成できると考えました。

Synthesis of Alkenal and Chiral Amine

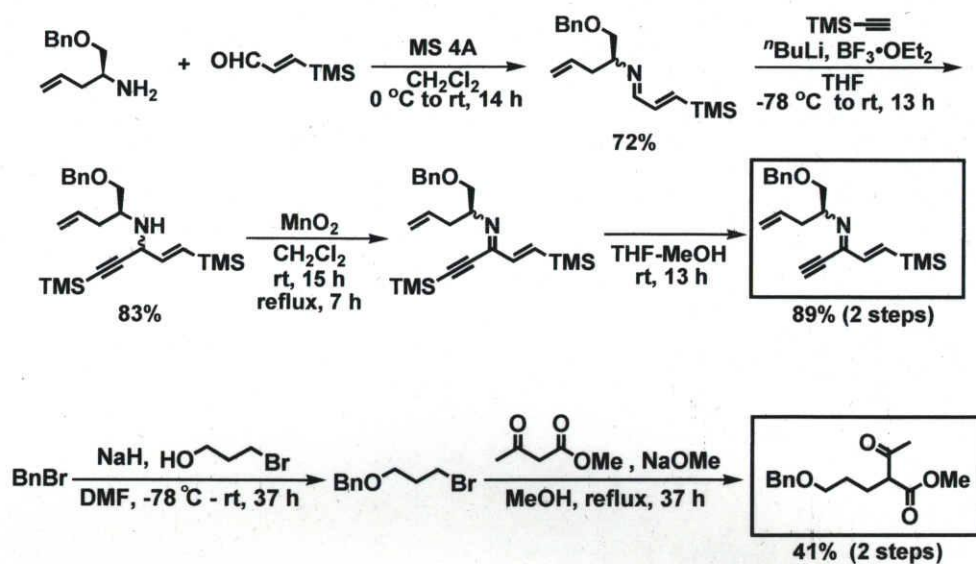


S. Takano, Y. Iwabuchi, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1988**, 1527.

4

まず、鍵反応である2-ピリドン合成反応の原料としてキラルなアルキニルケチミンと β ケトエステルの合成を行いました。市販のプロパルギルアルコールをTMS保護した後、VITRIDEで還元することにより、アリルアルコールを合成し、PCCで酸化することにより、アルケナールを良好な収率で得ることができました。キラルなホモアリルアミンは小笠原らの報告例を参考に合成しました。市販されているS-(-)グリシドールをベンジル化し、得られたグリシジルエーテルに、銅触媒存在下、ビニルマグネシウムブロミドを付加させ、その後、光延反応によりフタルイミドを導入し、最後にヒドラジンを作用させることにより、キラルなホモアリルアミンを合成しました。

Synthesis of Chiral Alkynyl Ketimine and β -Ketoester

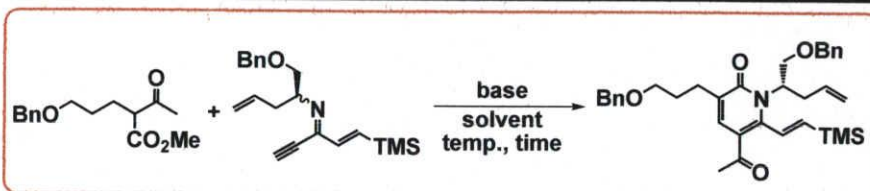


5

続いて合成したキラルアミンとアルケナールから、脱水縮合でイミンを合成し、TMSアセチレンを付加し、二酸化マンガンで酸化し、メタノールでトリメチルシリル基を脱保護することにより、キラルなアルキニルケチミンを高収率で合成しました。

また、もう一方の原料である β -ケトエステルは、市販のプロモプロパノールの水酸基をベンジル化した後、メチルアセトアセテートとカップリングさせることにより、2ステップ41%で得ることができました。

2-Pyridone Synthesis via Conjugate Addition of β -Ketoester to Alkynyl Ketimine



entry	base (equiv)	ester (equiv)	additive	solvent temp.	time (h)	yield (%)
1	NaH (2.0)	2.5	-	1,4-dioxane reflux	1.7	27
2	KHMDS (2.0)	2.5	-	1,4-dioxane-toluene (6.2 : 1) reflux	2.0	33
3	KHMDS (1.1)	1.2	-	1,4-dioxane-toluene (8.3 : 1) reflux	2.0	48
4	KHMDS (1.0)	1.0	HMPA (1.0 eq)	1,4-dioxane-toluene (8.3 : 1) reflux	16	25
5	KHMDS (1.0)	1.0	-	1,4-dioxane-toluene (8.3 : 1) 80 °C	20	25
6	KHMDS (1.1)	1.2	-	THF-toluene (8.3 : 1) reflux	13	-

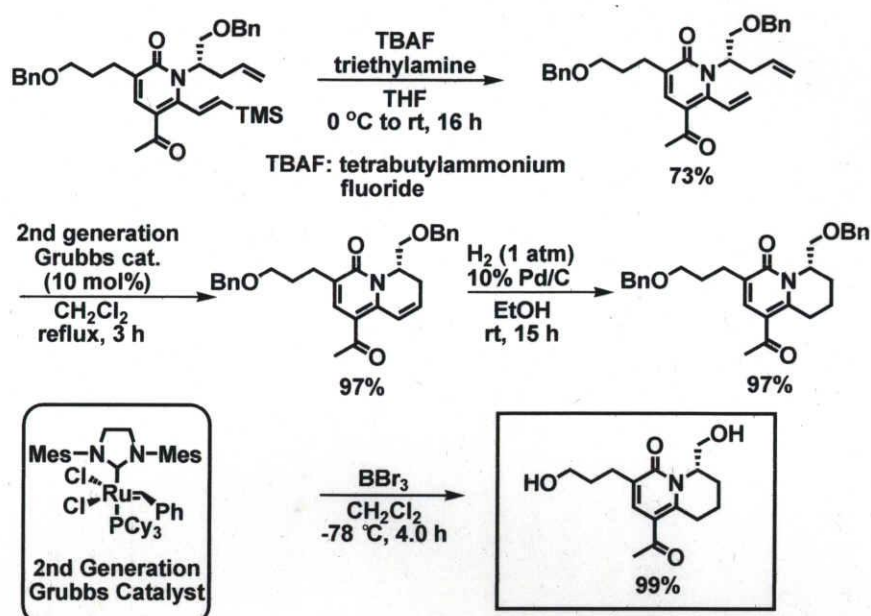
6

次に鍵反応である2-ピリドン合成反応の検討を行いました。まず、エントリー1のように、塩基として水素化ナトリウムを用い、1,4-ジオキサン中、 β -ケトエステルと、キラルなアルキニルケチミンを加熱還流下反応させましたところ、位置選択的にアルキニル部位で共役付加反応が進行し、1,3,5,6位に側鎖を持つ望みの2-ピリドンを収率27%で得ることができました。

エントリー2や3のように塩基としてカリウム塩基を用い反応を行ったところ、収率の向上が見られました。また、エントリー3のように塩基、エステルの当量を減らし反応を行っても、同等の収率で目的の2-ピリドンを得ることができ、最もよい条件ではエントリー3で、塩基としてポタシウムヘキサジシラジド1.1当量、エステルを1.2当量用い、反応を行いましたところ、48%の収率で対応する2-ピリドンを得ることができました。

エントリー4のように添加剤としてHMPAを加えても、エントリー5のように反応温度を80度に下げても、また、エントリー6のように溶媒をTHFに変え反応を行っても、収率の向上は見られませんでした。

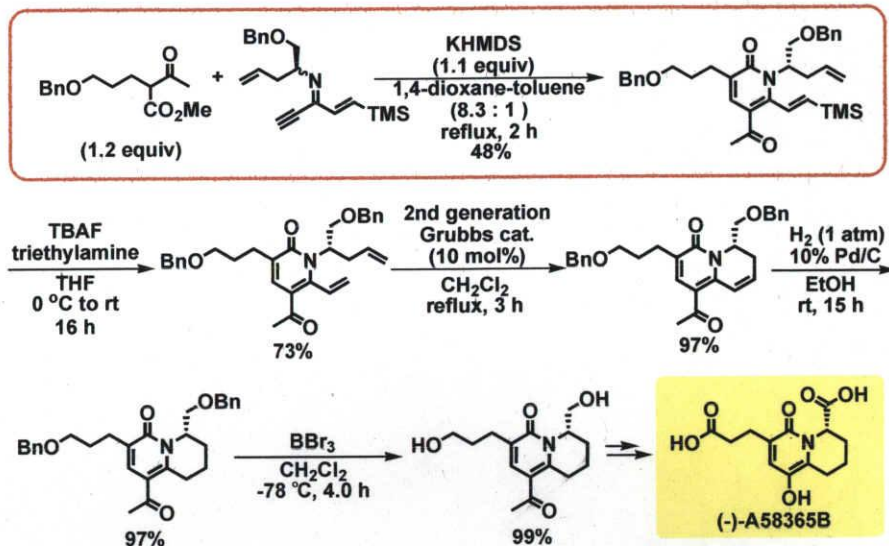
Synthesis of Bicyclo Pyridone



7

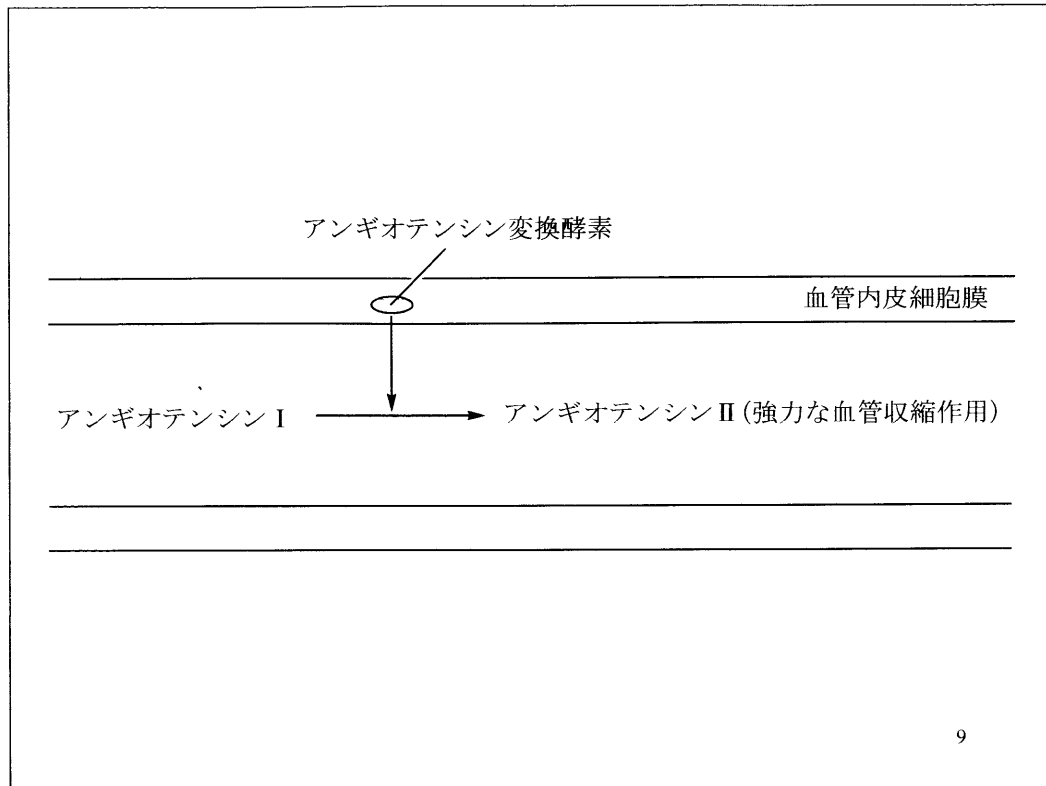
続いて、合成した2-ピリドンにTBAFを作用させ、脱トリメチルシリル化することにより収率73%でジアルケニル-2-ピリドンを得、次に、第二世代Grubbs触媒を用い、オレフィンメタセシスを行ったところ、反応は速やかに進行し、ビスクロ-2-ピリドンを受率97%で得ることが出来ました。得られたビスクロ-2-ピリドンの側鎖の二重結合を水素添加によって還元することにより、還元されたビスクロ2-ピリドンを受率97%で得ることができました。続いて、BBr₃を用いてベンジルの脱保護を行い、こちらのビスクロ-2-ピリドンを受率99%で得ることが出来ました。

**Synthetic Study of (-)-A58365B
Using a 2-Pyridone Synthesis as a Key Reaction**

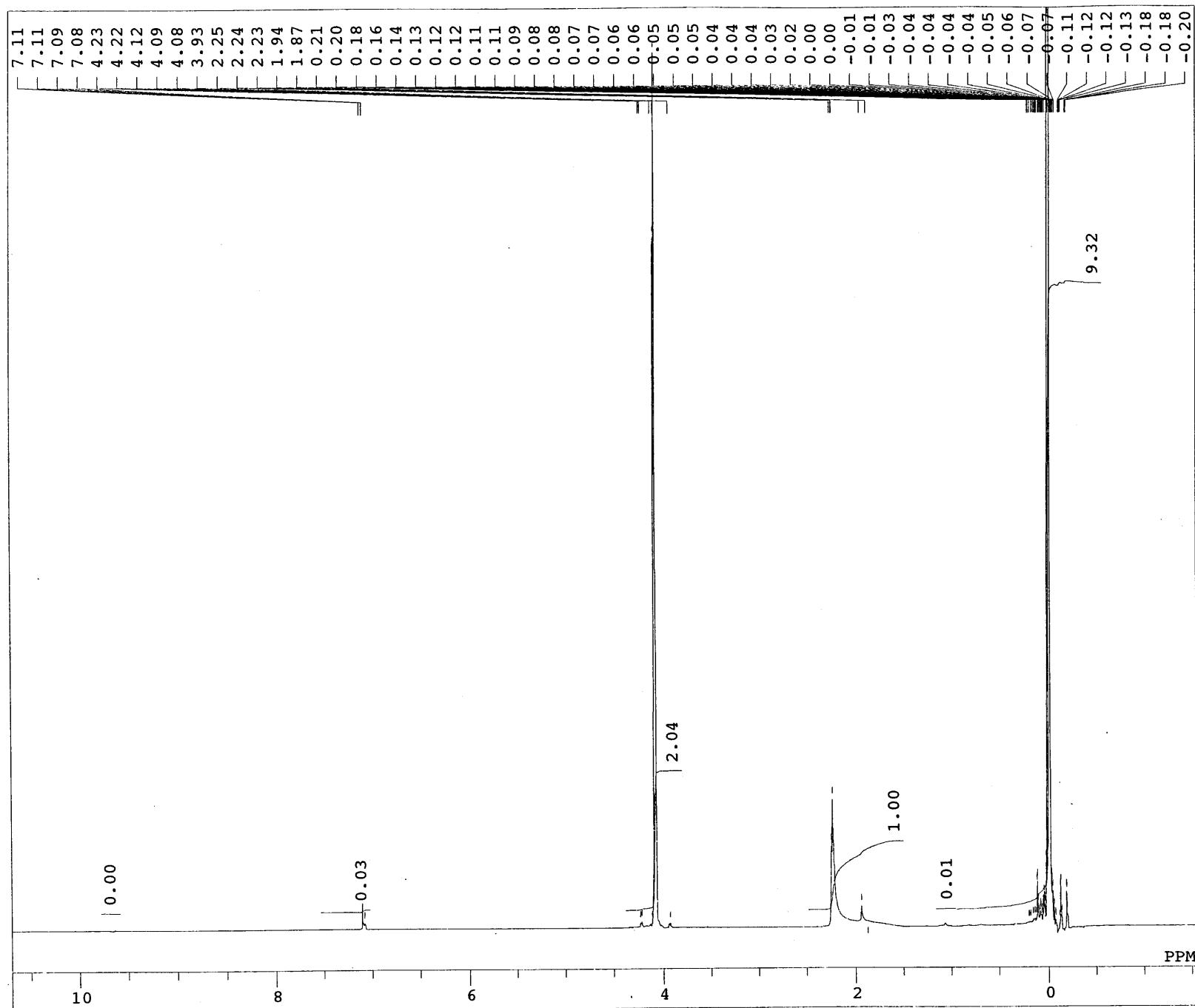


8

以上、述べましたように、市販のメチルアセトアセテートおよび(S)-(-)-グリシドールから合成した、β-ケトエステルとキラルなアルキニルケチミンとの共役付加反応により、1,3,5,6位に置換基を有する2-ピリドンが得られることを明らかにしました。また、第二世代Grubbs触媒を用いるオレフィンメタセシスにより、ビスクロ-2-ピリドンが高収率で得られることも明らかにしました。今後、二重結合を水素添加によって還元し、ベンジル基の脱保護を行ったこのビスクロ-2-ピリドンから逆合成解析に従って、全合成を達成する予定であります。以上です。



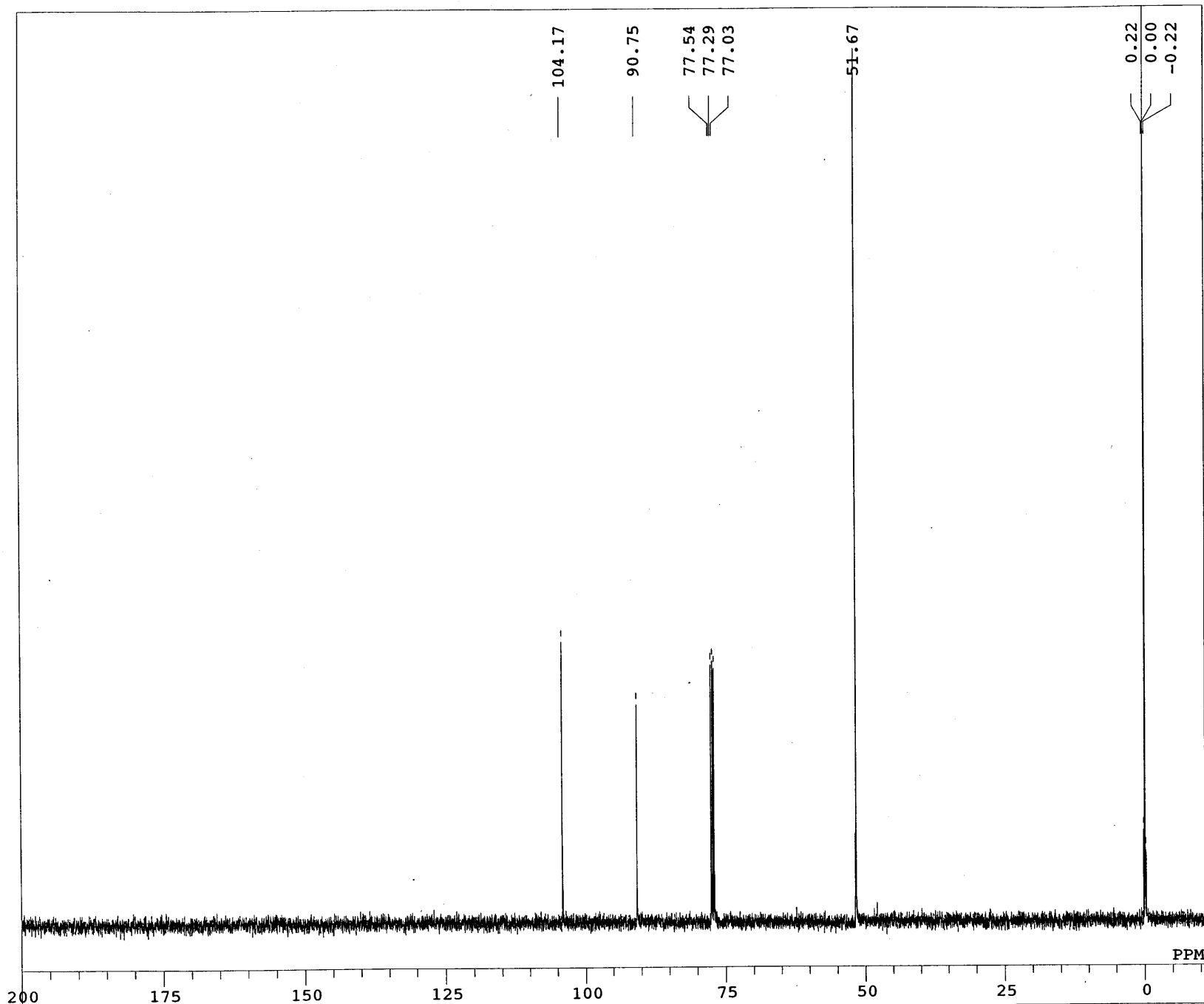
TMSOH



EXMOD	SINGL
IRMOD	NON
OBNUC	1H
OBFRQ	500.00 MHz
OBSET	0.00 KHz
PW1	5.65 usec
POINT	16384
SAMPO	16384
TIMES	8
SCANS	8
DUMMY	1
FREQU	10000.00 Hz
FILTR	5000 Hz
ACQTM	1.6384 sec
DEADT	57.17 usec
DELAY	40.00 usec
PD	2.0000 sec
ADBIT	16
RGAIN	10
IRNUC	1H
IRFRQ	500.00 MHz
IRSET	0.00 KHz
IRRPW	50 usec
IRATN	511
IRRNS	0
IRBP1	25
IRBP2	6
BF	0.12 Hz
T1	0.00
T2	0.00
T3	90.00
T4	100.00
XE	6118.77 Hz
XS	124.51 Hz
REFVL	
DFILE	TMSOH1NON_E1_FT.als
MENUF	NON
SHMFL	th5
LKSET	0.00 KHz
LKLEV	200
LGAIN	23
LKPHS	276
LKSIG	550
CTEMP	21.3 c
CSPED	14 Hz
FIELD	-12716

TMS OH

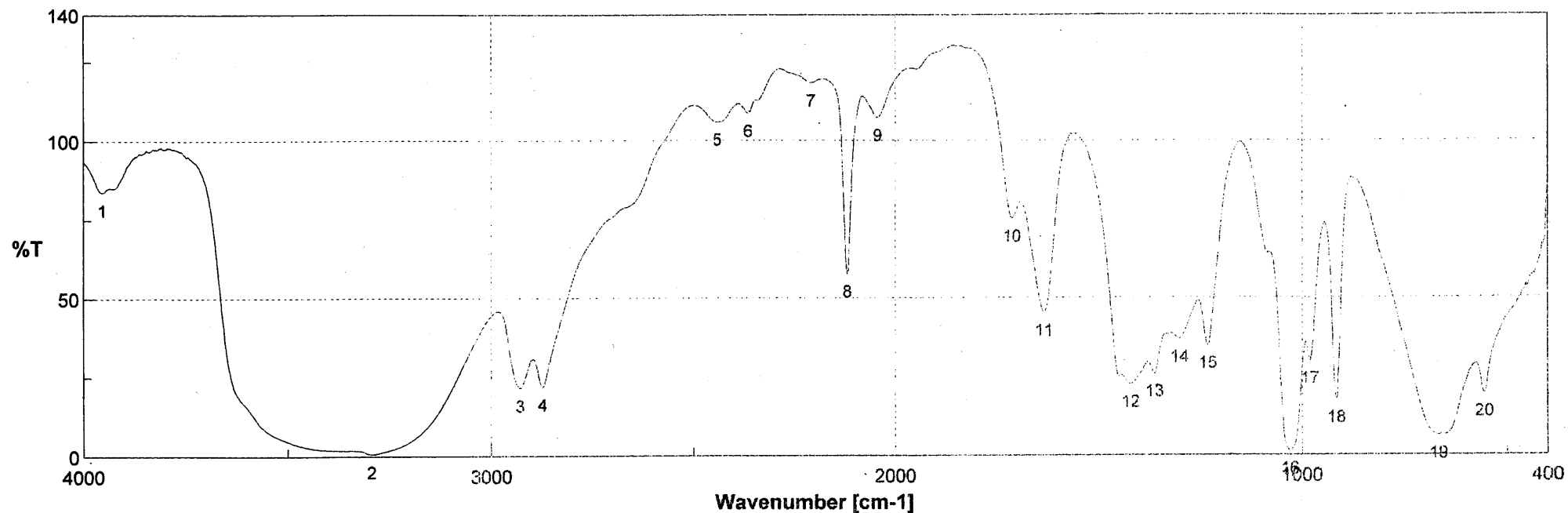
TMSOH



```

EXMOD  SINGL
IRMOD  BCM
OBNUC  13C
OBFRQ   125.65 MHz
OBSET   0.00 KHz
PW1     4.75 usec
POINT   32768
SAMPO   32768
TIMES   256
SCANS   256
DUMMY   1
FREQU   33898.30 Hz
FILTR   16950 Hz
ACQTM   0.9667 sec
DEADT   15.32 usec
DELAY   11.80 usec
PD       1.0000 sec
ADBIT   16
RGAIN   32
IRNUC   1H
IRFRQ   500.00 MHz
IRSET   0.00 KHz
IRRPW   50 usec
IRATN   511
IRRNS   0
IRBP1   25
IRBP2   6
BF       1.20 Hz
T1       0.00
T2       0.00
T3       90.00
T4       100.00
XE       26494.43 Hz
XS       771.73 Hz
REFVL
DFILE   TMSOH2BCM_E1_FT.als
MENUF   BCM
SHMFL   th5
LKSET   0.00 KHz
LKLEV   200
LGAIN   23
LKPHS   276
LKSIG   540
CTEMP   22.0 c
CSPED   14 Hz
FIELD   -12716
  
```

TMSOH



積算回数
 ゼロフィリング
 ゲイン
 測定日時
 測定者
 ファイル名
 サンプル名
 コメント

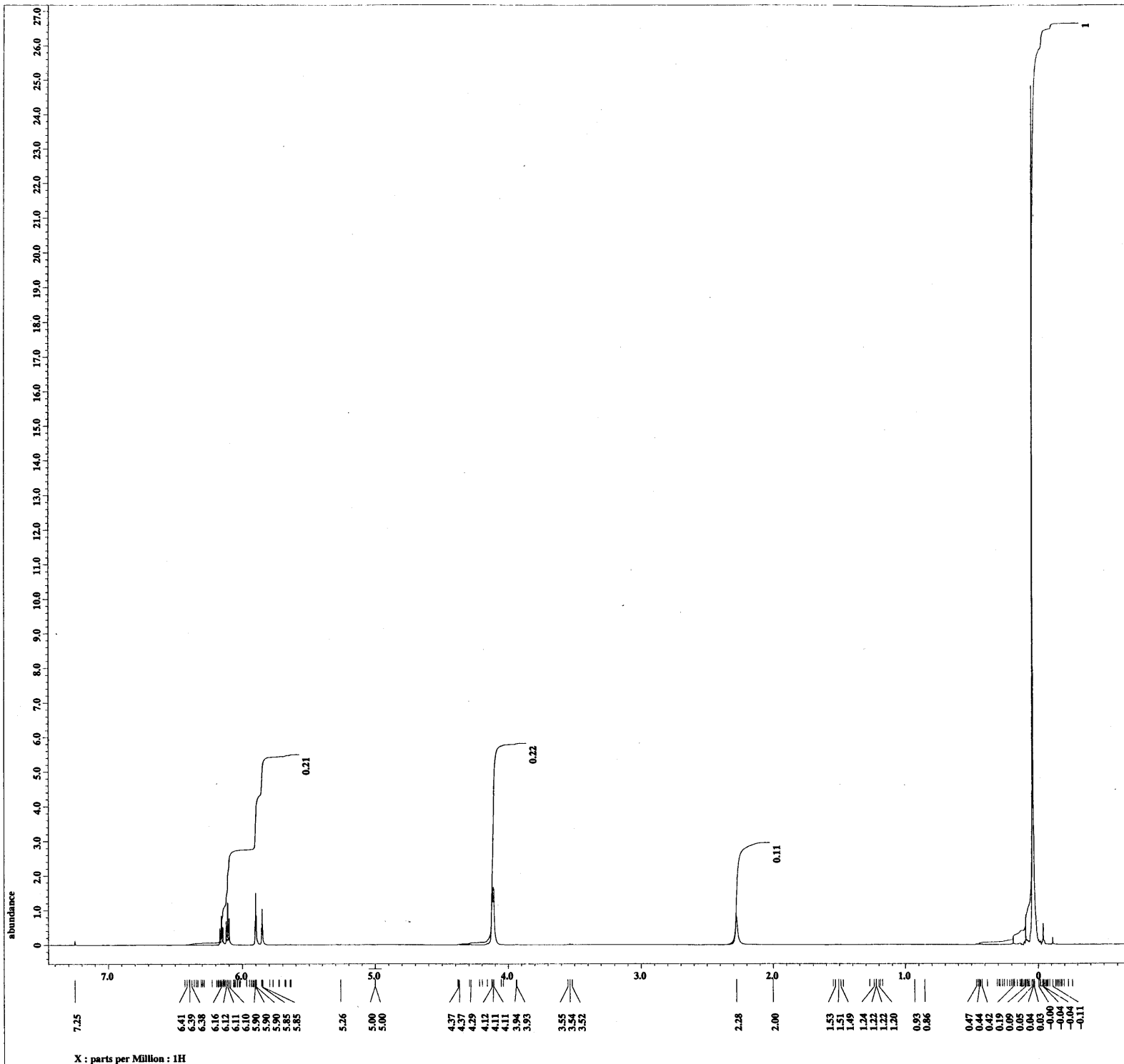
16
 ON
 Auto (4)
 2007/03/05 13:53
 Memory#4

分解
 アポダイゼーション
 スキャンスピード
 更新日時

2 cm-1
 Cosine
 Auto (2 mm/sec)
 2007/03/05 13:57

TMS → 04

No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T
1	3953.84	83.772	2	3293.82	0.717546	3	2928.86	21.4668	4	2873.42	21.7891
6	2364.78	108.67	7	2209.54	118.329	8	2119.87	57.5863	9	2044.66	107.333
11	1633.89	45.2073	12	1419.83	22.5345	13	1361.5	25.8475	14	1299.79	36.935
16	1029.32	1.43978	17	980.143	30.0152	18	915.54	17.459	19	665.803	6.18128
									5	2440.96	105.932
									10	1712.96	75.2755
									15	1230.36	34.9559
									20	554.916	19.3506



----- PROCESSING PARAMETERS -----
dc_balance : 0 : FALSE
sweep : 0.2[MHz] : 0.0[s]
trapezoid3 : 0[%] : 80[%] : 100[%]
zerofill : 1
fft : 1 : TRUE : TRUE
machinephase
ppm
Derived from: 08.02.06-aka-1.jdf

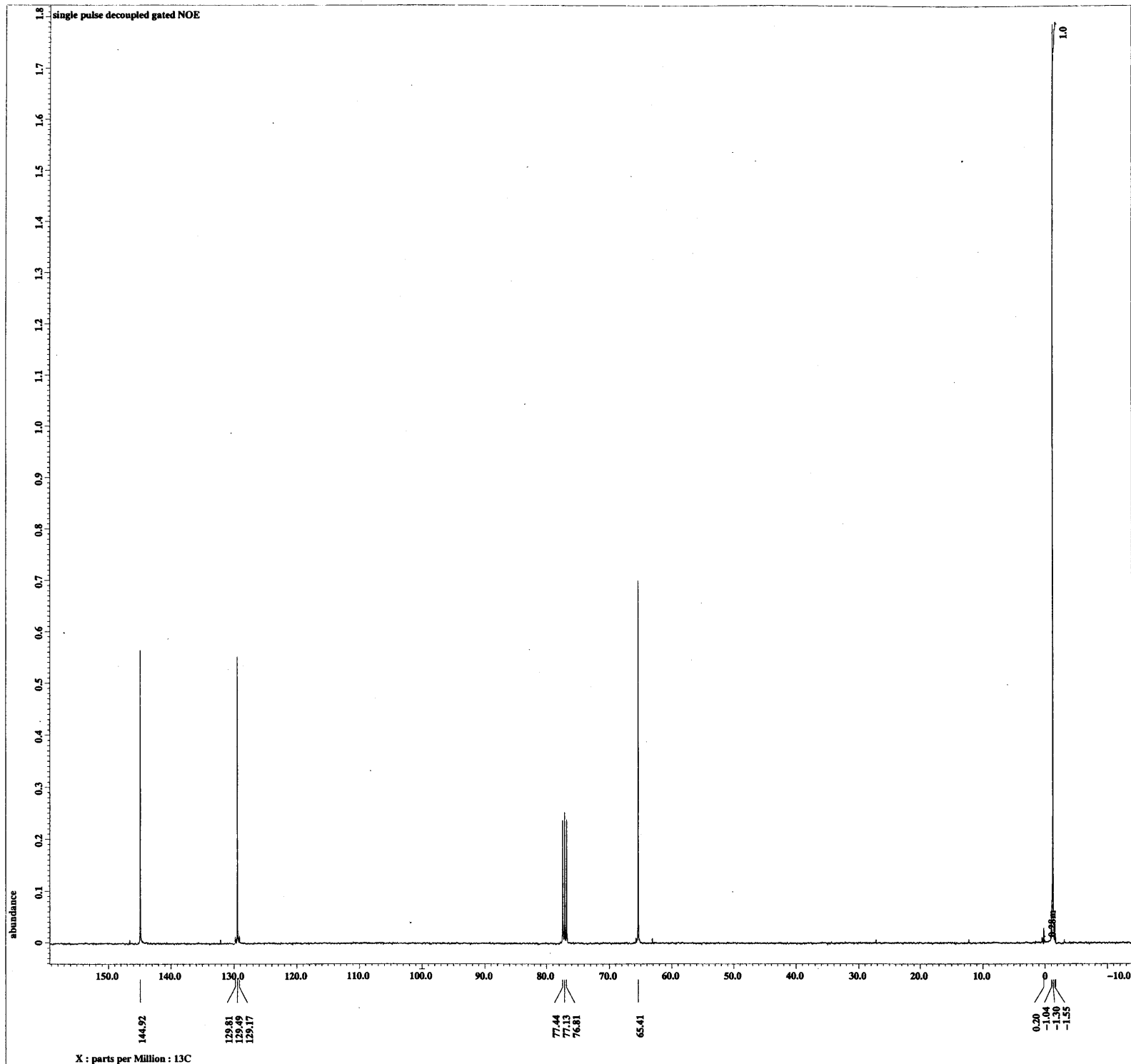
Filename = 08.02.06-aka-4.jdf
Author = delta
Experiment = single_pulse.ex2
Sample_id = S#528828
Solvent = CHLOROFORM-D
Creation_time = 6-FEB-2008 14:50:31
Revision_time = 6-FEB-2008 15:01:13
Current_time = 6-FEB-2008 15:01:29

Data_format = 1D COMPLEX
Dia_size = 13107
Dia_title = 1H
Dia_units = [ppm]
Dimensions = X
Site = ECK 400P
Spectrometer = DELTA2 NMR

Field_strength = 9.389766[T] (400[MHz])
X_acq_duration = 2.18365952[s]
X_domain = 1H
X_freq = 399.78219838[MHz]
X_offset = 5[ppm]
X_points = 16384
X_prescans = 1
X_resolution = 0.45794685[Hz]
X_sweep = 7.5030012[kHz]
Irr_domain = 1H
Irr_freq = 399.78219838[MHz]
Irr_offset = 5[ppm]
Tri_domain = 1H
Tri_freq = 399.78219838[MHz]
Tri_offset = 5[ppm]
Clipped = FALSE
Mod_return = 1
Scans = 8
Total_scans = 8

X_90_width = 11[us]
X_acq_time = 2.18365952[s]
X_angle = 45[deg]
X_atn = 0.9[db]
X_pulse = 5.5[us]
Irr_mode = Off
Tri_mode = Off
Dante_presat = FALSE
Initial_wait = 1[s]
Recvr_gain = 20
Relaxation_delay = 5[s]
Repetition_time = 7.18365952[s]
Temp_get = 24.6[degC]

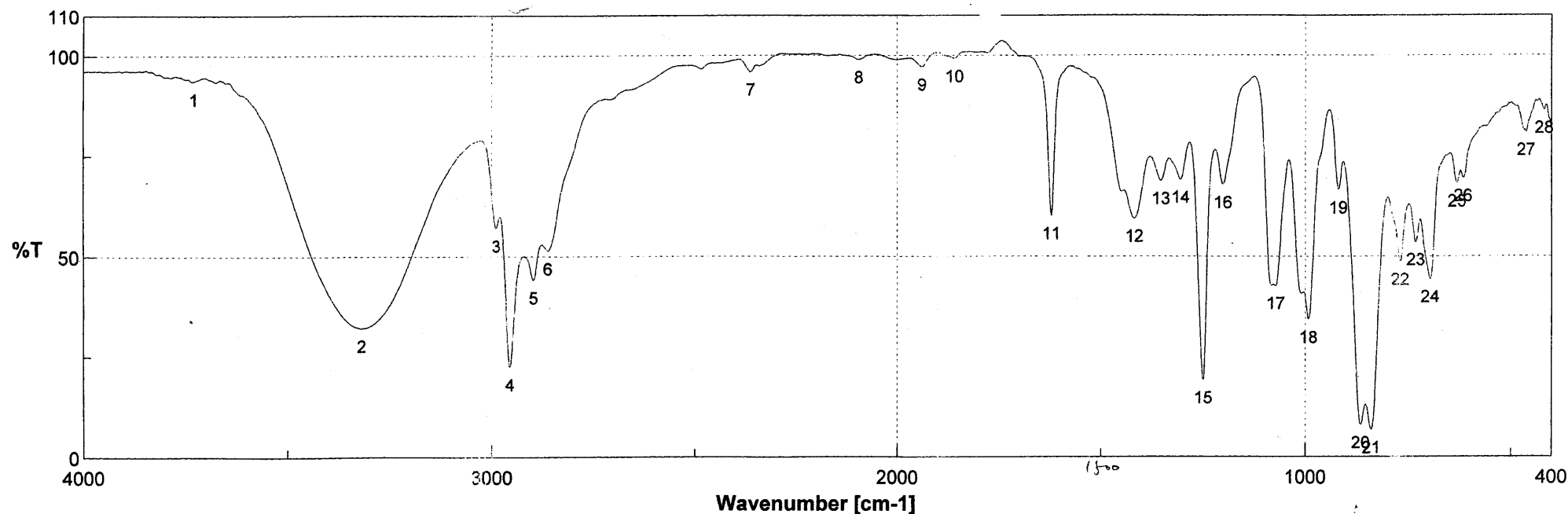
TMS CC(C)(C)O



----- PROCESSING PARAMETERS -----
dc_balance : 0 : FALSE
sweep : 2.0 [Hz] : 0.0 [s]
trapasolid3 : 0 [%] : 80 [%] : 100 [%]
zerofill : 1
fft : 1 : TRUE : TRUE
machinephase
ppm
Derived from: 08.02.06-aka-2.jdf

Filename = 08.02.06-aka-4.jdf
Author = delta
Experiment = single_pulse_dec
Sample_id = S9542842
Solvent = CHLOROFORM-D
Creation_time = 6-FEB-2008 15:30:29
Revision_time = 6-FEB-2008 15:48:40
Current_time = 6-FEB-2008 15:48:44
Comment = single pulse decouple
Data_format = 1D COMPLEX
Dia_size = 26214
Dia_title = 13C
Dia_units = [ppm]
Dimensions = X
Site = ECX 400P
Spectrometer = DELTA2_MM
Field_strength = 9.389766 [T] (400 [MHz])
X_acq_duration = 1.04333312 [s]
X_domain = 13C
X_freq = 100.52530333 [MHz]
X_offset = 100 [ppm]
X_points = 32768
X_prescans = 4
X_resolution = 0.95846665 [Hz]
X_sweep = 31.40703518 [kHz]
Irr_domain = 1H
Irr_freq = 399.78219838 [MHz]
Irr_offset = 5 [ppm]
Clipped = FALSE
Mod_return = 1
Scans = 512
Total_scans = 512
X_90_width = 9.6 [us]
X_acq_time = 1.04333312 [s]
X_angle = 30 [deg]
X_atn = 5.6 [dB]
X_pulse = 3.2 [us]
Irr_atn_dec = 21.29 [dB]
Irr_atn_noe = 21.29 [dB]
Irr_noise = WALTZ
Decoupling = TRUE
Initial_wait = 1 [s]
Noe = TRUE
Noe_time = 2 [s]
Recvr_gain = 50
Relaxation_delay = 2 [s]
Repetition_time = 3.04333312 [s]
Temp_get = 25.2 [dC]





積算回数
 ゼロフィリング
 ゲイン
 測定日時
 測定者
 ファイル名
 サンプル名
 コメント

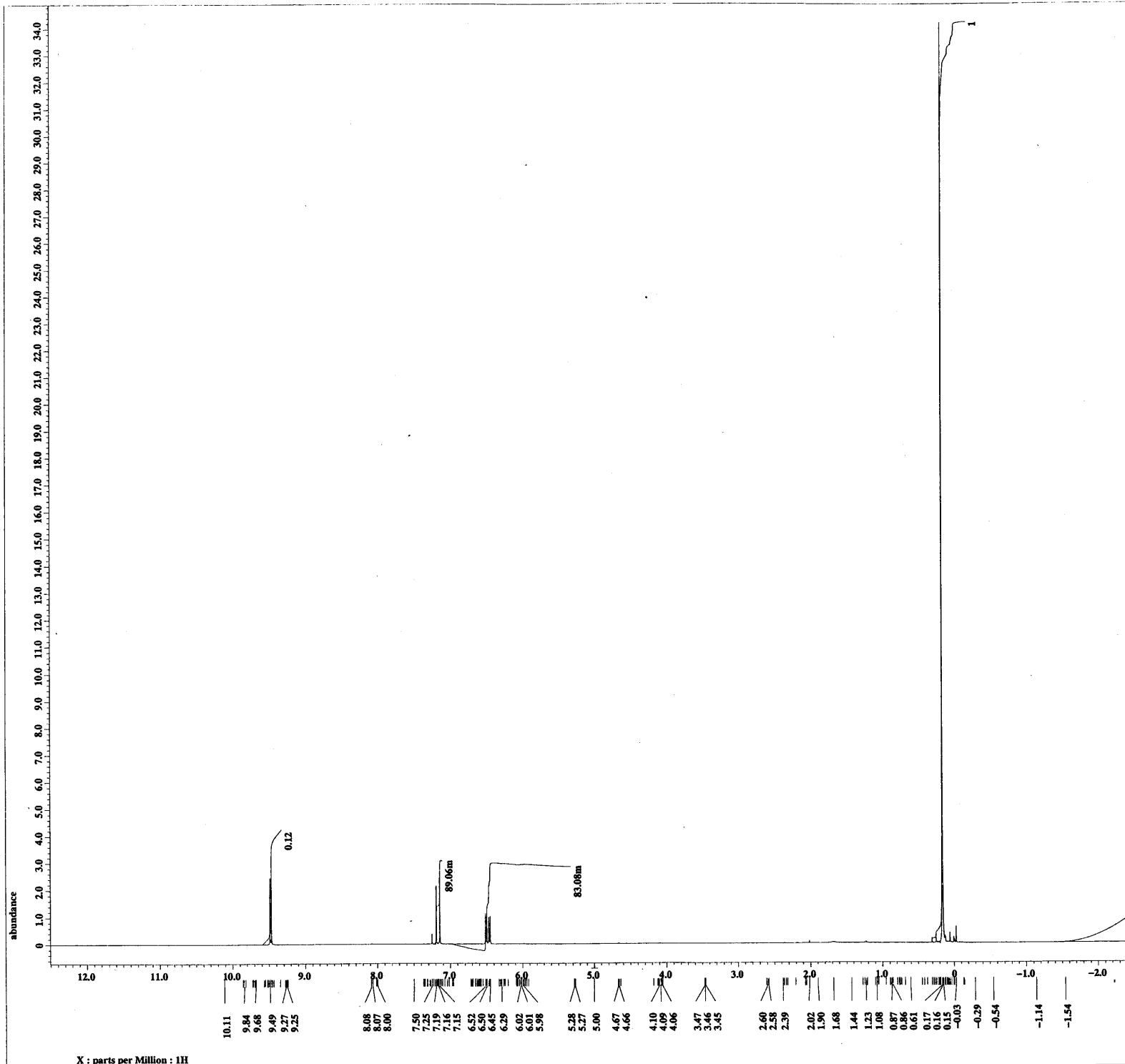
16
 ON
 Auto (2)
 2006/03/16 17:18
 Memory#3

分解
 アポダイゼーション
 スキャンスピード
 更新日時

2 cm-1
 Cosine
 Auto (2 mm/sec)
 2006/03/16 17:19

TM 5 041

No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T
1	3731.1	93.5682	2	3318.89	32.135	3	2989.12	57.0589	4	2954.89	22.4582
6	2862.33	51.3831	7	2362.37	95.9193	8	2095.76	98.9846	9	1939.07	97.2041
11	1621.84	60.1495	12	1417.42	59.5107	13	1352.82	68.8562	14	1304.13	69.1631
16	1200.47	67.864	17	1072.23	42.6134	18	992.196	34.231	19	918.914	66.5804
21	838.401	6.75187	22	768.012	48.6159	23	729.925	53.6055	24	694.73	44.3332
26	615.663	69.4987	27	461.868	80.9177	28	417.513	86.3993	5	2898	44.0974
									10	1859.52	99.2723
									15	1248.68	19.1327
									20	864.435	7.97471
									25	630.609	68.1332



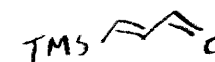
----- PROCESSING PARAMETERS -----
 dc_balance : 0 : FALSE
 sump : 0.2[Hz] : 0.0[s]
 trapexoid3 : 0[%] : 80[%] : 100[%]
 zerofill : 1
 fft : 1 : TRUE : TRUE
 machinephase
 ppm
 Derived from: CHO-1.jdf

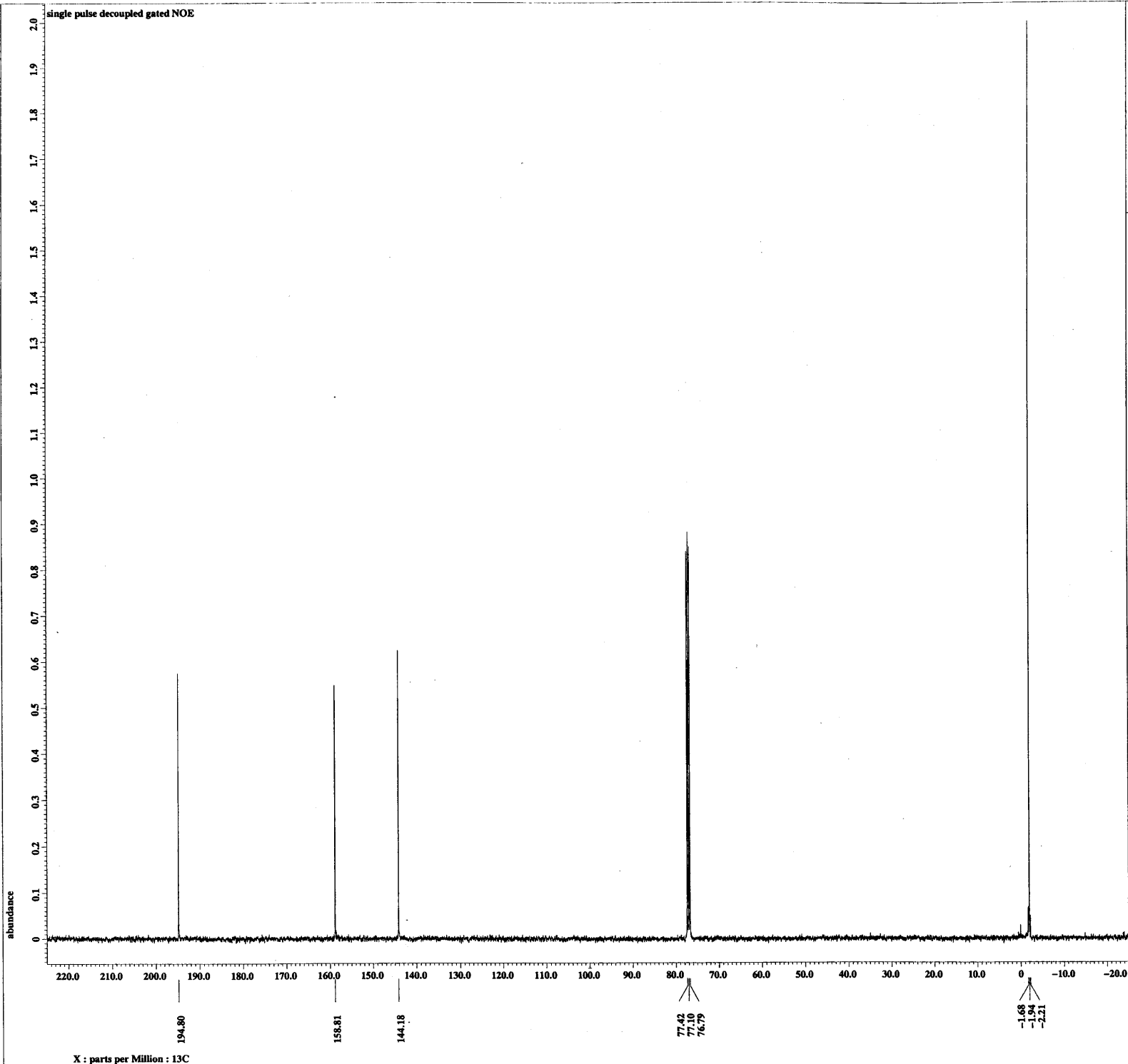
Filename = CHO-3-jdf
 Author = delta
 Experiment = single_pulse.ex2
 Sample_id = S8557918
 Solvent = CHLOROFORM-D
 Creation_time = 14-FEB-2008 15:37:33
 Revision_time = 14-FEB-2008 15:45:13
 Current_time = 14-FEB-2008 15:45:26

Data_format = 1D COMPLEX
 Dia_size = 13107
 Dia_title = 1H
 Dia_units = [ppm]
 Dimensions = X
 Site = ECK 400P
 Spectrometer = DELTA2 NMR

Field_strength = 9.389766[T] (400[MHz])
 X_acq_duration = 2.18365952[s]
 X_domain = 1H
 X_freq = 399.78219838[MHz]
 X_offset = 5[ppm]
 X_points = 16384
 X_prescans = 1
 X_resolution = 0.45794685[Hz]
 X_sweep = 7.5030012[kHz]
 Irr_domain = 1H
 Irr_freq = 399.78219838[MHz]
 Irr_offset = 5[ppm]
 Tri_domain = 1H
 Tri_freq = 399.78219838[MHz]
 Tri_offset = 5[ppm]
 Clipped = FALSE
 Mod_return = 1
 Scans = 8
 Total_scans = 8

X_90_width = 11[us]
 X_acq_time = 2.18365952[s]
 X_angle = 45[deg]
 X_atn = 0.9[db]
 X_pulse = 5.5[us]
 Irr_mode = Off
 Tri_mode = Off
 Dante_preset = FALSE
 Initial_wait = 1[s]
 Recvr_gain = 30
 Relaxation_delay = 5[s]
 Repetition_time = 7.18365952[s]
 Temp_get = 25[degC]

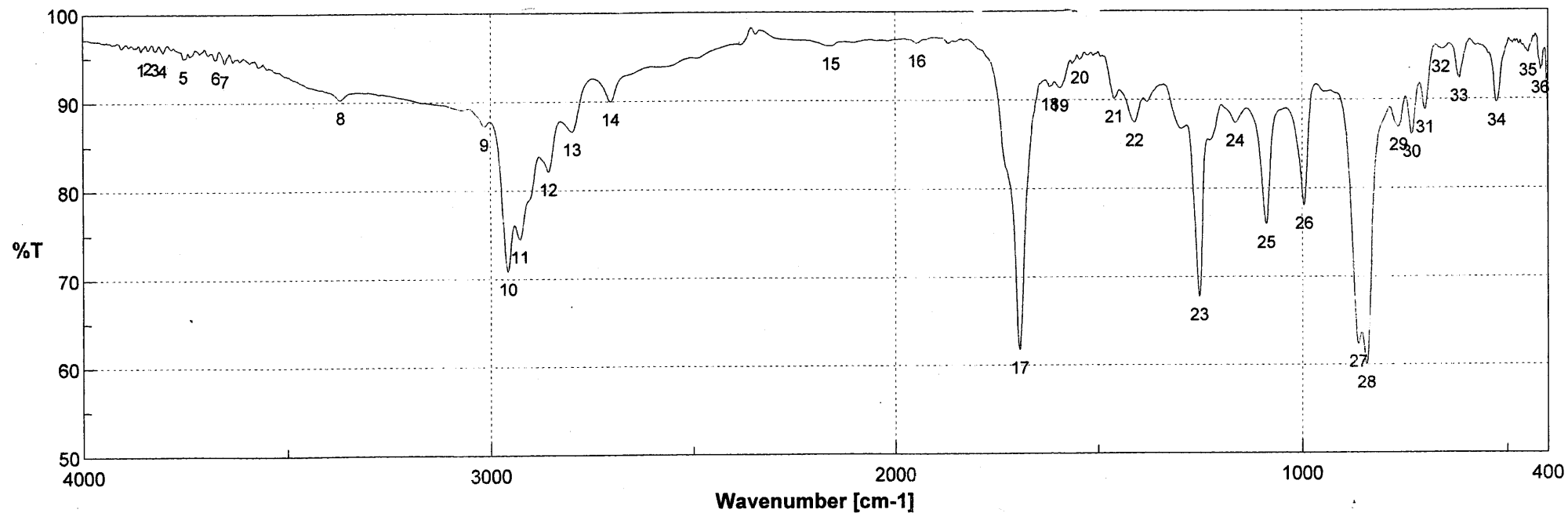




----- PROCESSING PARAMETERS -----
dc_balance : 0 : FALSE
sweep : 2.0[Hz] : 0.0[s]
trapezoid3 : 0[%] : 80[%] : 100[%]
zerofill : 1
fft : 1 : TRUE : TRUE
machinphase
ppm
Derived from: CHO-C-1.jdf

Filename = CHO-C-3.jdf
Author = delta
Experiment = single pulse_dec
Sample_id = S8563915
Solvent = CHLOROFORM-D
Creation_time = 14-FEB-2008 16:04:22
Revision_time = 14-FEB-2008 16:09:47
Current_time = 14-FEB-2008 16:09:55
Comment = single pulse decouple
Data_format = 1D COMPLEX
Dia_name = 26214
Dia_title = 13C
Dia_units = [ppm]
Dimensions = X
Site = ECK 400P
Spectrometer = DELTA2_NMR
Field_strength = 9.389766[T] (400[MHz])
X_acq_duration = 1.04333312[s]
X_domain = 13C
X_freq = 100.52530333[MHz]
X_offset = 100[ppm]
X_points = 32768
X_prescans = 4
X_resolution = 0.95846665[Hz]
X_sweep = 31.40703518[kHz]
Irr_domain = 1k
Irr_freq = 399.78219838[MHz]
Irr_offset = 5[ppm]
Clipped = TRUE
Mod_return = 1
Scans = 512
Total_scans = 512
X_90_width = 9.6[us]
X_acq_time = 1.04333312[s]
X_angle = 30[deg]
X_atn = 5.6[db]
X_pulse = 3.2[us]
Irr_atn_dec = 21.29[db]
Irr_atn_noe = 21.29[db]
Irr_noise = WALTZ
Decoupling = TRUE
Initial_wait = 1[s]
Noc = TRUE
Noc_time = 2[s]
Recvr_gain = 60
Relaxation_delay = 2[s]
Repetition_time = 3.04333312[s]
Temp_get = 25.5[dc]

TMS CC(C)(C)C



積算回数
ゼロフィリング
ゲイン
測定日時
測定者
ファイル名
サンプル名
コメント

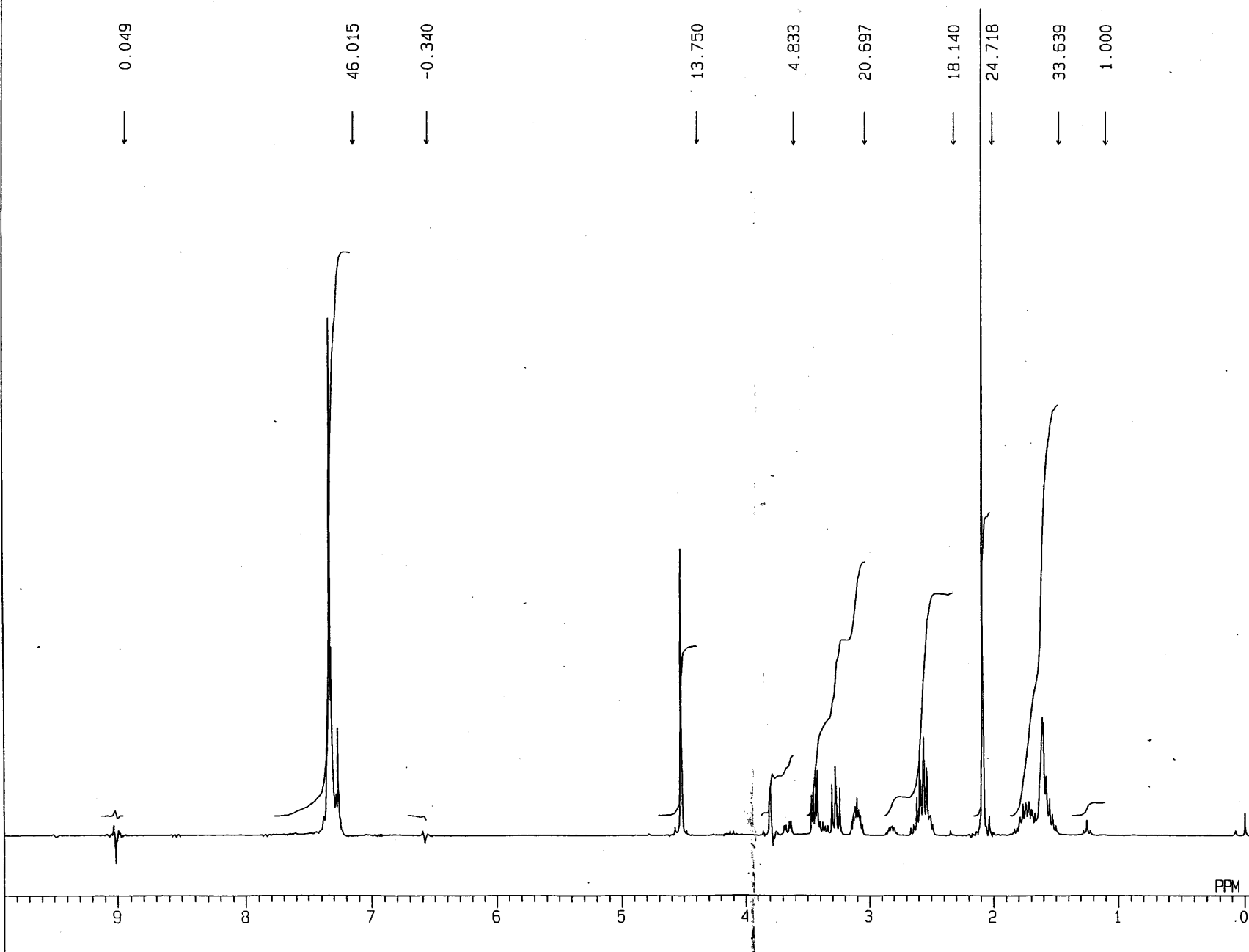
16
ON
Auto (2)
2006/03/16 17:50
Memory#3

分解
アボダイゼーション
スキャンスピード
更新日時

2 cm-1
Cosine
Auto (2 mm/sec)
2006/03/16 17:51

No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T
1	3857.9	95.82	2	3840.54	95.9713	3	3823.67	95.8706	4	3804.38	95.6958
6	3674.69	94.8899	7	3653.48	94.4484	8	3368.07	90.296	9	3014.68	87.2291
11	2927.89	74.5227	12	2856.54	82.1225	13	2798.21	86.6284	14	2704.19	89.9828
16	1945.82	96.4248	17	1694.64	61.7261	18	1617.98	91.4839	19	1594.36	91.3289
21	1459.37	90.1252	22	1408.75	87.462	23	1251.58	67.7342	24	1162.87	87.3882
26	994.607	78.08	27	862.507	62.3589	28	842.258	60.0018	29	763.191	86.8842
31	698.587	88.8437	32	661.464	95.6281	33	617.109	92.3492	34	525.507	89.5645
36	417.513	93.2376									
									5	3754.73	95.0002
									10	2957.3	70.8685
									15	2158.92	96.1481
									20	1543.74	94.4961
									25	1087.66	75.9688
									30	730.889	86.1037
									35	447.886	95.1616

BENZILLAMINE



11-FEB-06 07:11:07

DFILE Q1H

OBNUC 1H

EXMOD NON

OFR 270.05 MHz

OBSET 112.00 kHz

OBFIN 5800.0 Hz

POINT 32768

FREQU 5405.4 Hz

SCANS 16

ACQTM 3.031 sec

PD 3.969 sec

PW1 5.5 us

IRNUC 1H

CTEMP 22.5 c

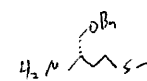
SLVNT CDCL3

EXREF 0.00 ppm

BF 0.16 Hz

RGAIN 18

OPERATOR : _____



BENZILLAMINE

11-FEB-06 07:32:14
DFILE Q13C
OBNUC 13C
EXMOD BCM
OFR 67.80 MHz
OBSET 135.00 kHz
OBFIN 5200.0 Hz
POINT 32768
FREQ 20000.0 Hz
SCANS 242
ACQTM 0.819 sec
PD 2.181 sec
PW1 3.8 us
IRNUC 1H
CTEMP 23.0 c
SLVNT CDCL3
EXREF 77.00 ppm
BF 1.50 Hz
RGAIN 28
OPERATOR : _____

220 210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0

PPM

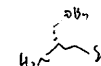
138.149
128.410
128.320
127.014
127.583
127.026

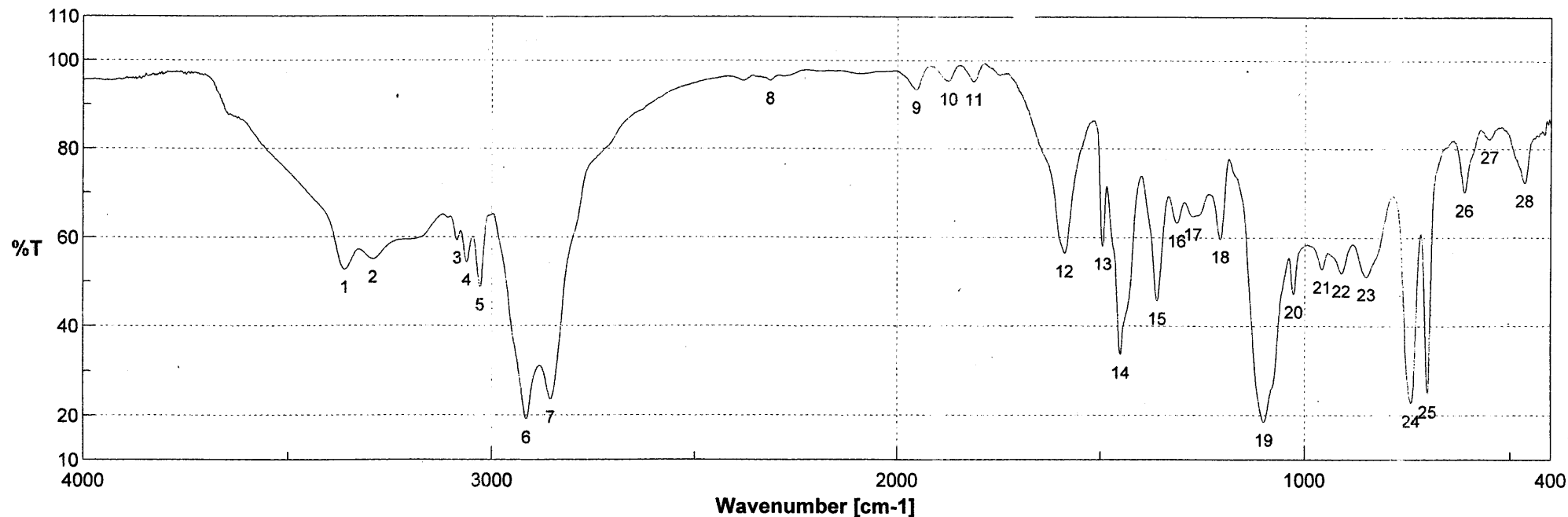
77.467
77.000
76.533
75.419
73.137

62.625
57.432
50.945
50.118

33.443
30.827
30.819

15.510
15.438
PPM





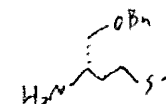
積算回数
ゼロフィリング
ゲイン
測定日時
測定者
ファイル名
サンプル名
コメント

16
ON
Auto (2)
2006/03/16 17:34

Memory#3

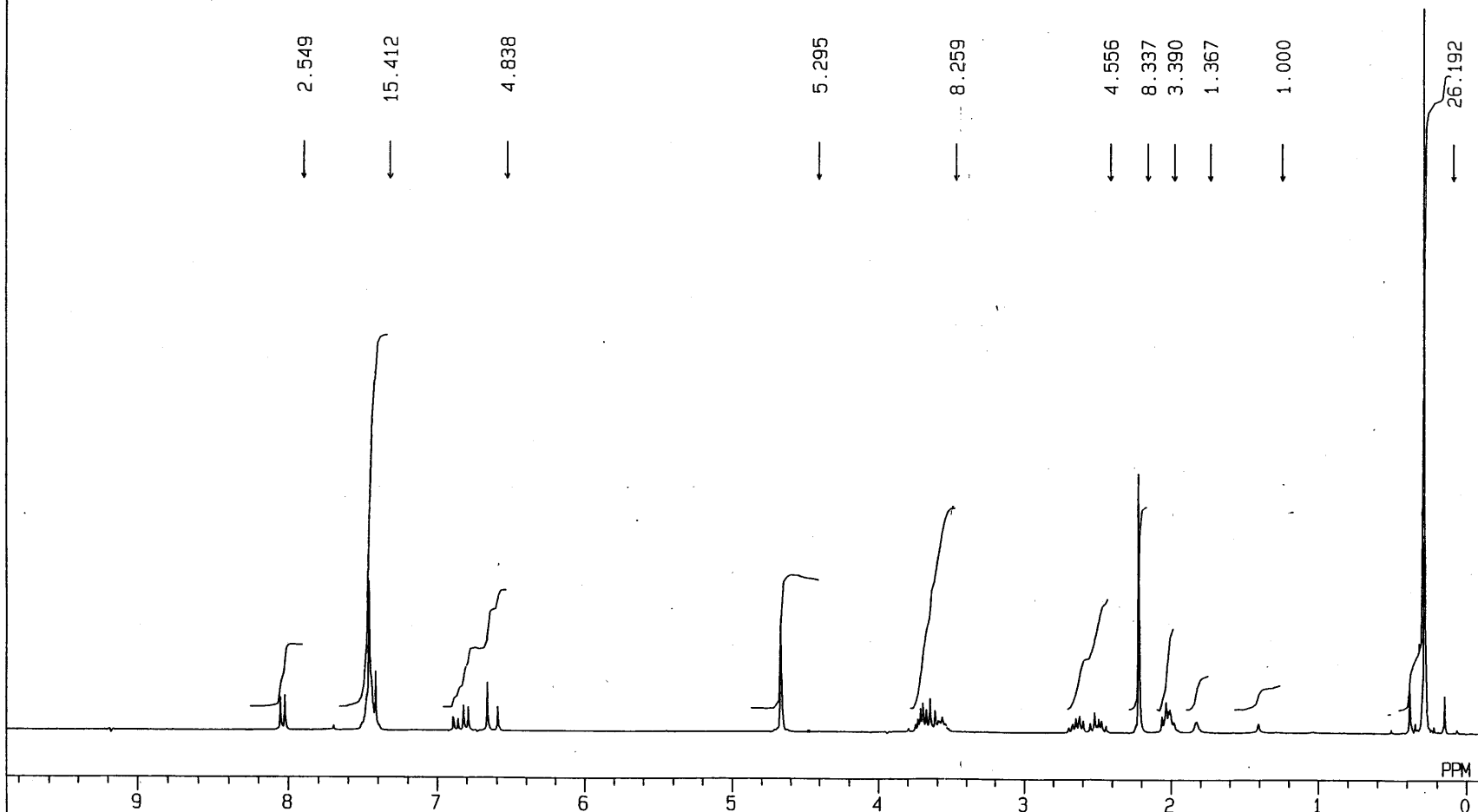
分解
アポダイゼーション
スキャンスピード
更新日時

2 cm-1
Cosine
Auto (2 mm/sec)
2006/03/16 17:36



No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T
1	3361.32	52.702	2	3291.89	55.0449	3	3085.55	59.327	4	3061.92	54.3491
6	2914.88	19.0455	7	2855.58	23.5701	8	2314.64	95.3657	9	1954.5	93.3359
11	1812.76	95.145	12	1588.57	56.3689	13	1494.56	58.083	14	1450.69	33.6041
16	1312.8	63.322	17	1273.75	64.8001	18	1206.26	59.693	19	1099.71	18.4199
21	957.484	52.8192	22	909.754	51.97	23	849.008	51.1537	24	740.049	22.7019
26	611.324	70.0892	27	549.613	82.2018	28	464.761	72.2797	25	699.551	24.8068
									5	3029.14	48.7395
									10	1874.95	95.2756
									15	1360.53	45.6865
									20	1026.91	47.1868

HK-71IMINE



11-FEB-06 06:09:02

DFILE Q1H

OBNUC 1H

EXMOD NON

OFR 270.05 MHz

OBSET 112.00 kHz

OBFIN 5800.0 Hz

POINT 32768

FREQU 5405.4 Hz

SCANS 16

ACQTM 3.031 sec

PD 3.969 sec

PW1 5.5 us

IRNUC 1H

CTEMP 22.1 c

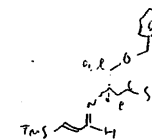
SLVNT CDCL3

EXREF 0.00 ppm

BF 0.16 Hz

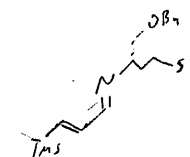
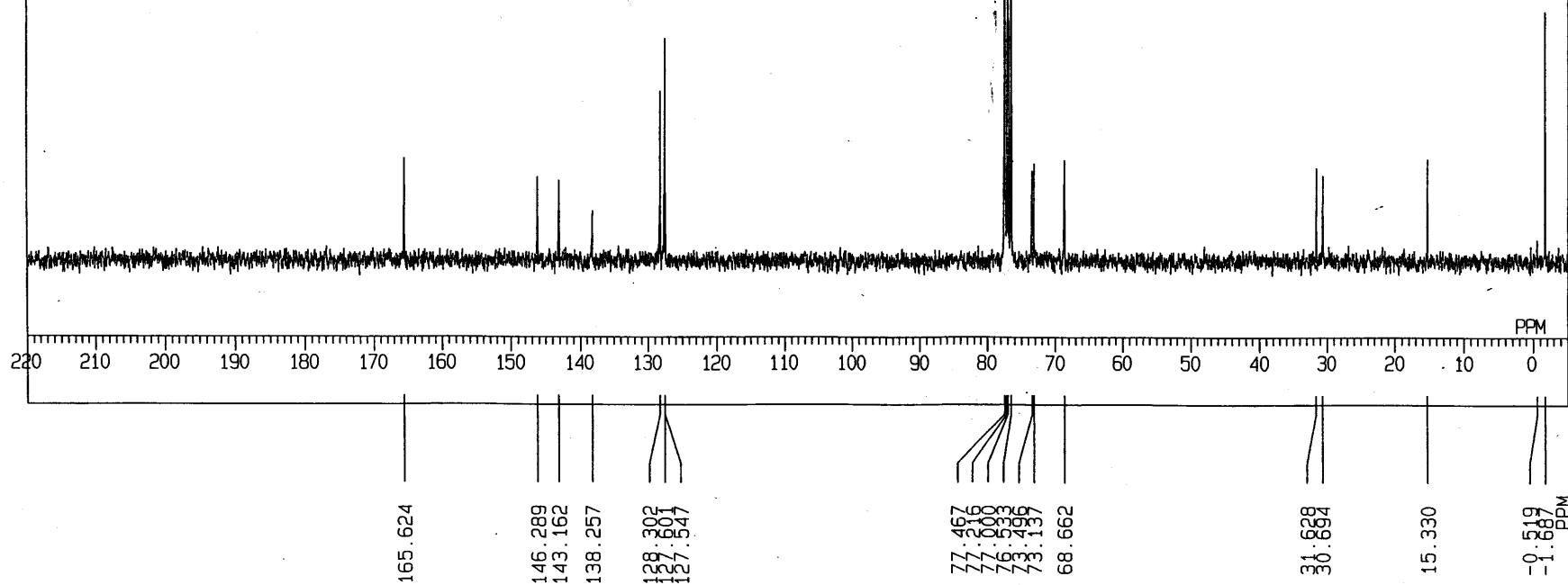
RGAIN 21

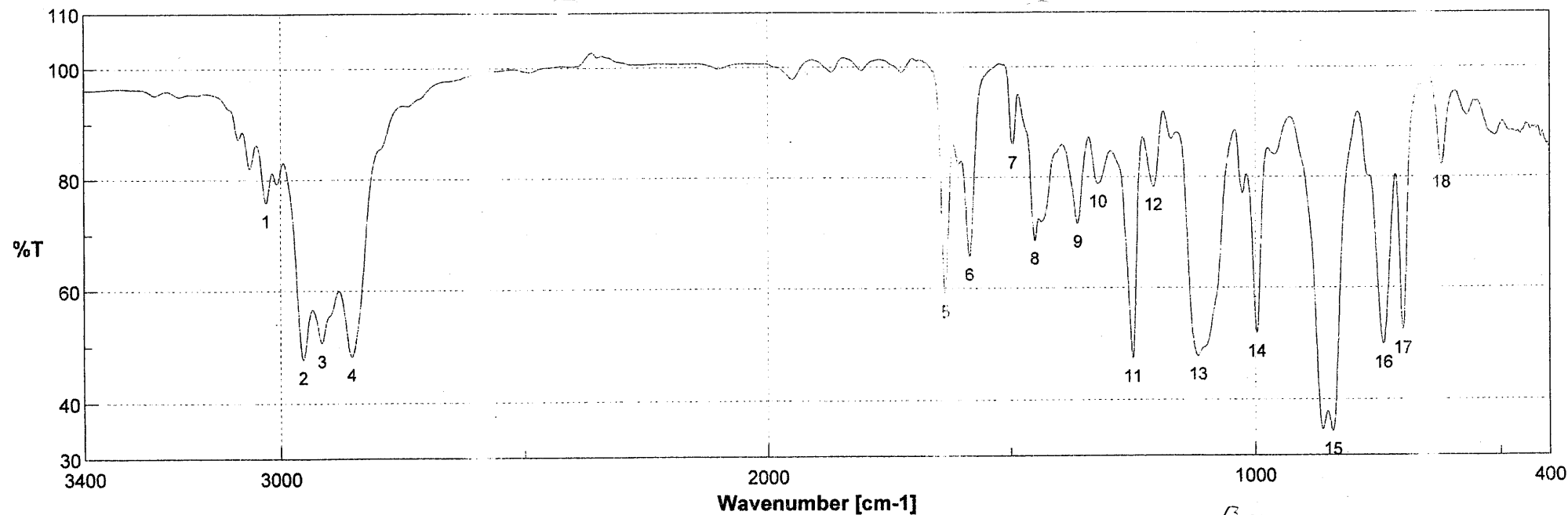
OPERATOR : _____



HK-71IMINE

11-FEB-06 07: 01: 36
DFILE Q13C
OBNUC 13C
EXMOD BCM
OFR 67.80 MHz
OBSET 135.00 kHz
OBFIN 5200.0 Hz
POINT 32768
FREQU 20000.0 Hz
SCANS 825
ACQTM 0.819 sec
PD 2.181 sec
PW1 3.8 us
IRNUC 1H
CTEMP 22.9 c
SLVNT CDCL3
EXREF 77.00 ppm
BF 1.50 Hz
RGAIN 28
OPERATOR : _____



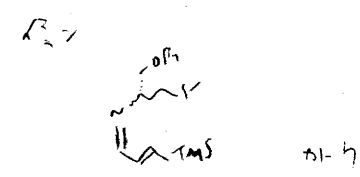


積算回数
 ゼロフィリング
 ゲイン
 測定日時
 測定者
 ファイル名
 サンプル名
 コメント

16
 ON
 Auto (2)
 2006/02/11 2:46
 Memory#3

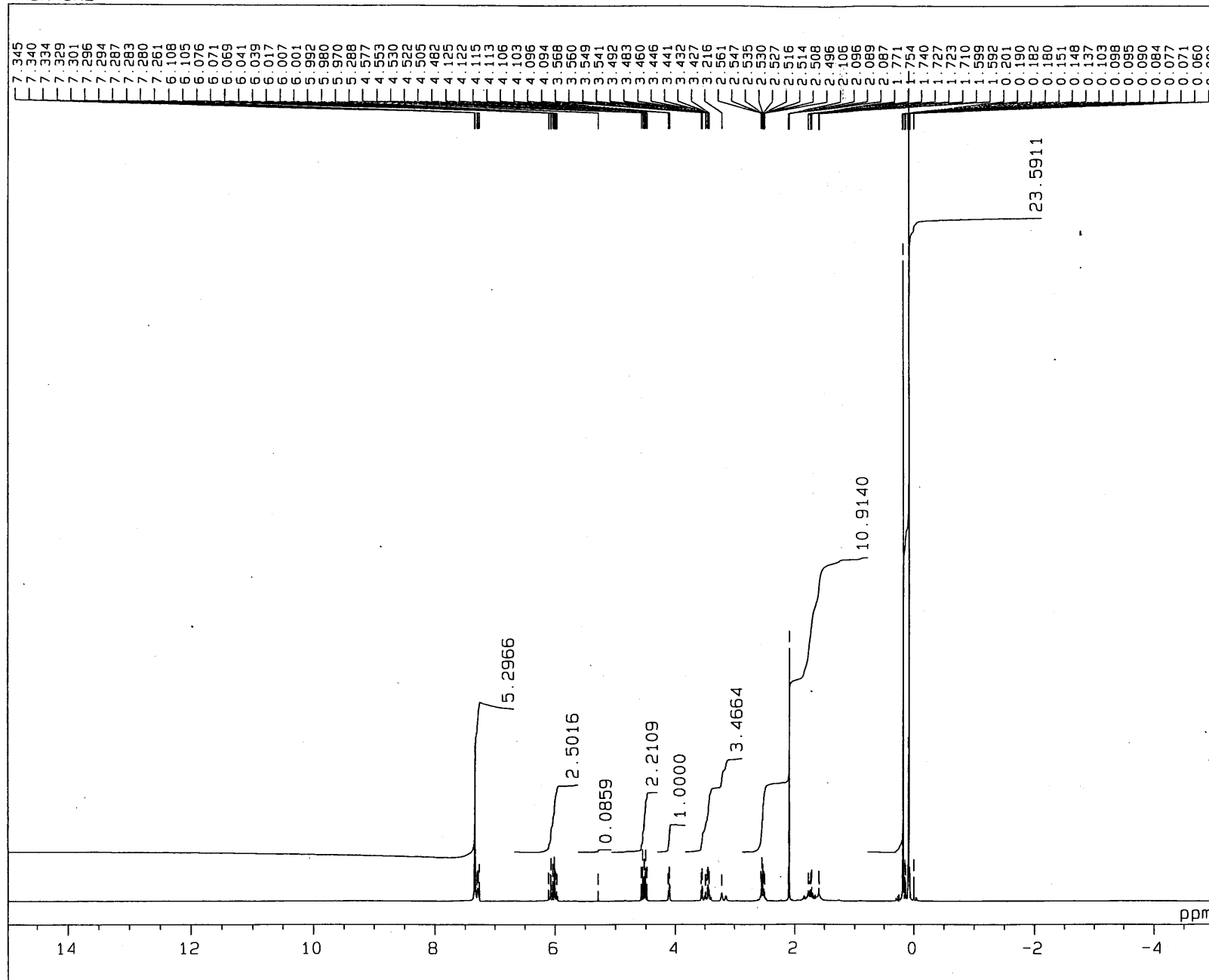
分解
 アポダイゼーション
 スキャンスピード
 更新日時

2 cm-1
 Cosine
 Auto (2 mm/sec)
 2006/02/11 2:48



No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T
1	3029.14	75.8486	2	2953.45	47.7735	3	2915.36	50.7083	4	2854.61	48.3122
6	1584.24	65.7565	7	1495.53	85.85	8	1450.69	68.5726	9	1362.46	71.6037
11	1249.16	47.4013	12	1206.74	78.2475	13	1116.1	47.8182	14	997.017	51.8622
16	737.156	49.8754	17	698.105	52.4414	18	619.52	82.186	5	1634.38	59.0692
									10	1320.04	78.7955
									15	841.294	34.2688

TMSAMINE



10-FEB-2006 19:08:53.95

DFILE : ALPHA
SFILE : SHIMIZU

COMNT : TMSAMINE
EXMOD : SINGL
IRMOD : NON
POINT : 32768
FREQU : 10000.00 Hz
SCANS : 8
DUMMY : 1
ACQTM : 3.2768 sec
PD : 5.3616 sec
RGAIN : 13

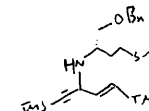
PW1 : 5.15 usec

OBNUC : 1H
OBFRQ : 500.00 MHz
OBSET : 162410.00 Hz

IRNUC : 1H
IRFRQ : 500.00 MHz
IRSET : 162410.00 Hz
IRATN : 511
IRRPW : 50.0 usec
IRBP1 : 25
IRBP2 : 6
IRRNS : 0

ADBIT : 16
CTEMP : 22.1 C
CSPED : 13 Hz
SLVNT : CDCL3

RESOL : 0.31 Hz
BF : 0.15 Hz
T1 : 0.00 %
T2 : 0.00 %
T3 : 90.00 %
T4 : 100.00 %
REFVL : 0.00 ppm
XE : 10000.00 Hz
XS : 0.00 Hz
operator

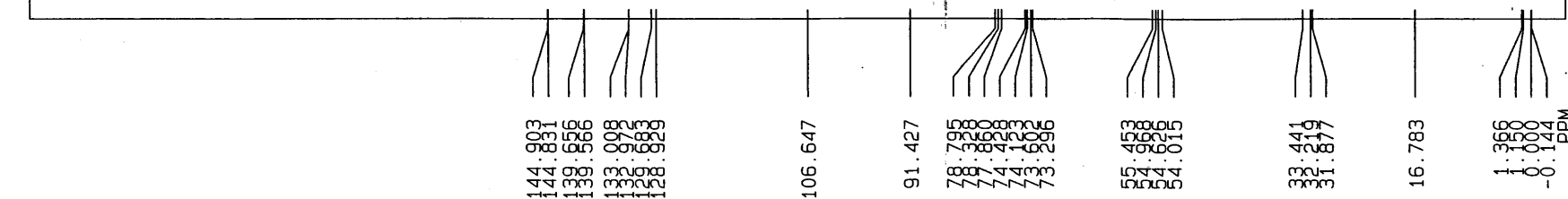


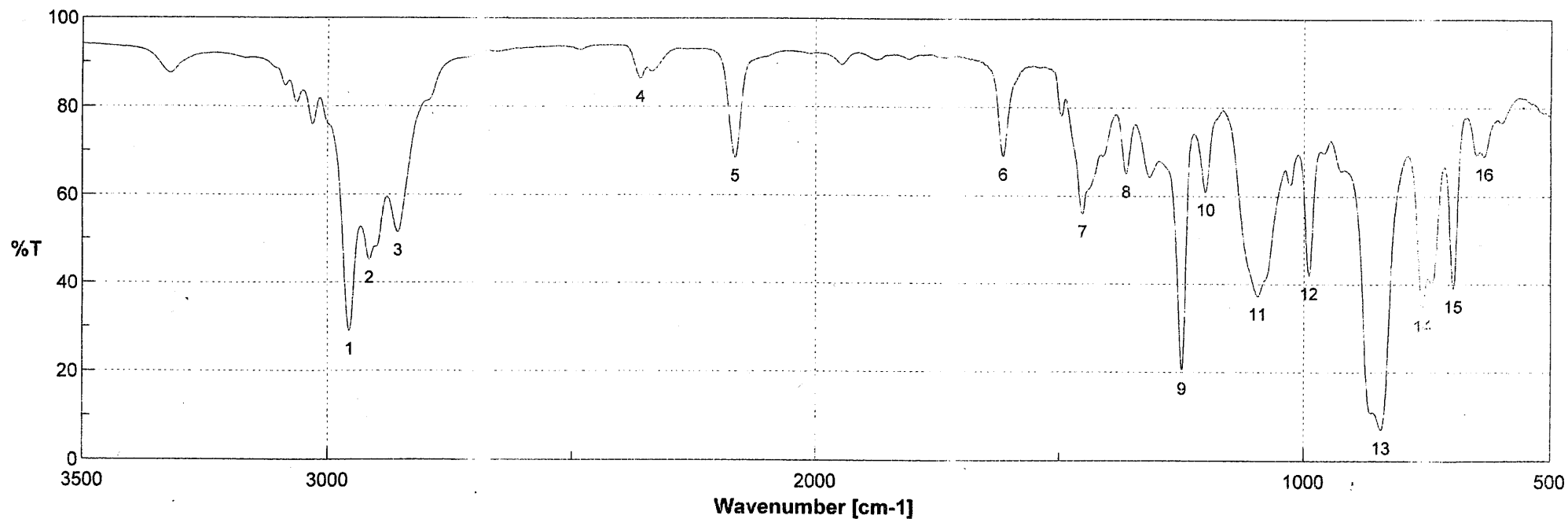
HK-42

13C NMR spectrum (CDCl₃) of compound 14a. The x-axis represents chemical shift in PPM, ranging from 0 to 210. The spectrum shows several sharp peaks: a triplet for the CDCl₃ solvent at approximately 77 PPM, a peak for the carbonyl group at approximately 168 PPM, and several peaks in the aliphatic region between 30 and 60 PPM.

Hand-drawn chemical structure of a complex organic molecule, possibly a polymer or a large molecule, with various numerical labels and letters. The structure includes a benzene ring, a carbonyl group, and a long chain with a double bond. Labels include:

- Top left:** 178.7, 179.7, 179.5, 179.3, 179.5, 179.7
- Top center:** n
- Top right:** 75.0 d
- Middle right:** 75.2 f, 3.8 j, 30.6 i, 12.9
- Bottom left:** 80.7, 53.1, 126.9 f, 144.0, 59.3, 0.0, a
- Bottom center:** e
- Bottom right:** Si-g, 2.8



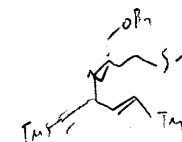


積算回数
ゼロフィリング
ゲイン
測定日時
測定者
ファイル名
サンプル名
コメント

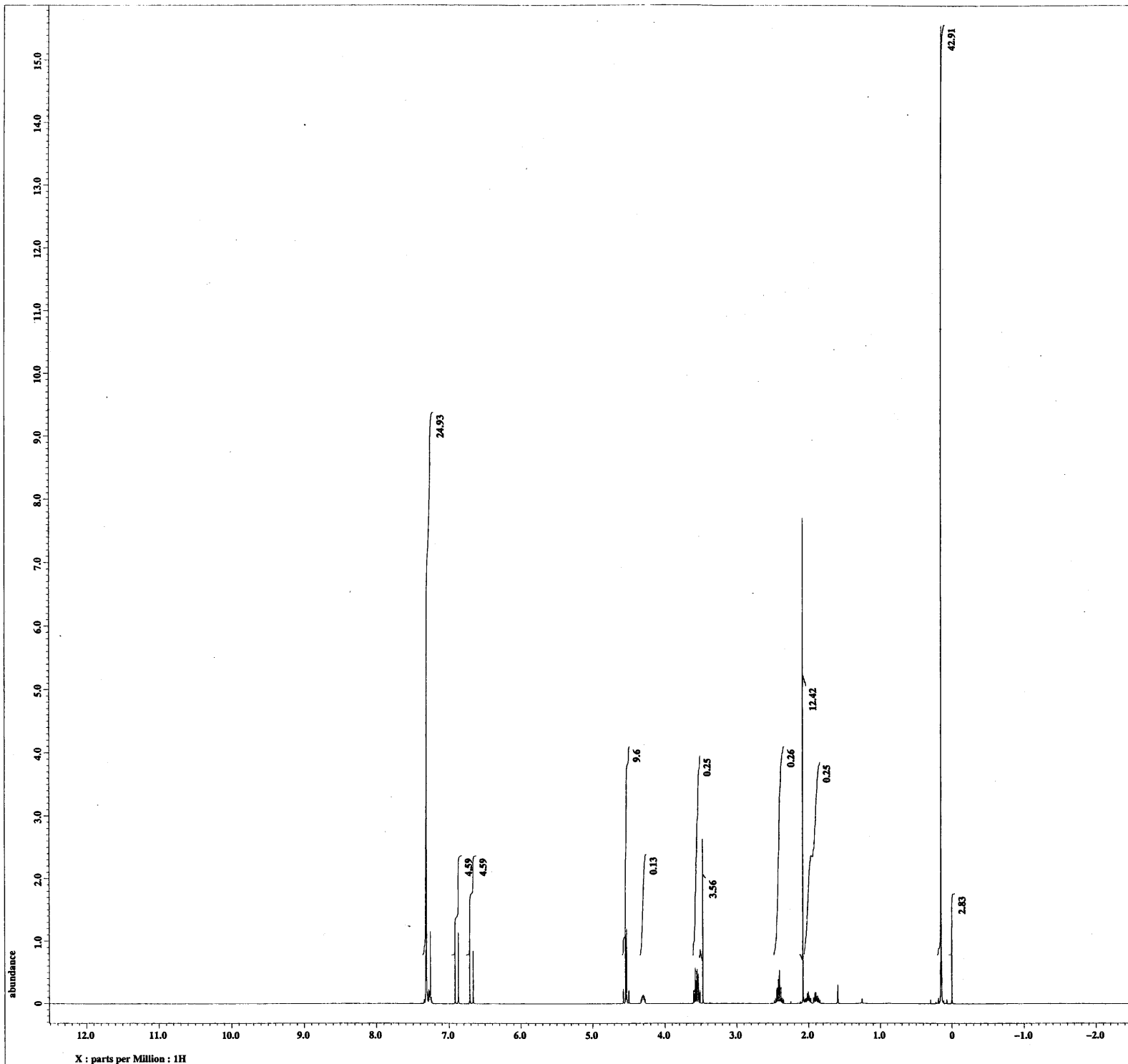
16
ON
Auto (2)
2006/02/10 22:48
Memory#4

分解
アポダイゼーション
スキャンスピード
更新日時

2 cm-1
Cosine
Auto (2 mm/sec)
2006/02/10 22:53



No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T
1	2955.86	28.9207	2	2914.4	45.1493	3	2857.02	51.4305	4	2360.44	86.3607
6	1614.61	68.8698	7	1452.14	55.9693	8	1362.46	65.1023	9	1248.68	20.3545
11	1095.37	37.2112	12	989.786	41.9608	13	842.258	7.04961	14	758.852	34.5928
16	635.43	69.0475							15	697.623	38.9904
									5	2164.7	68.4189
									10	1200.47	60.9777

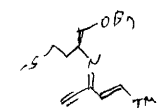


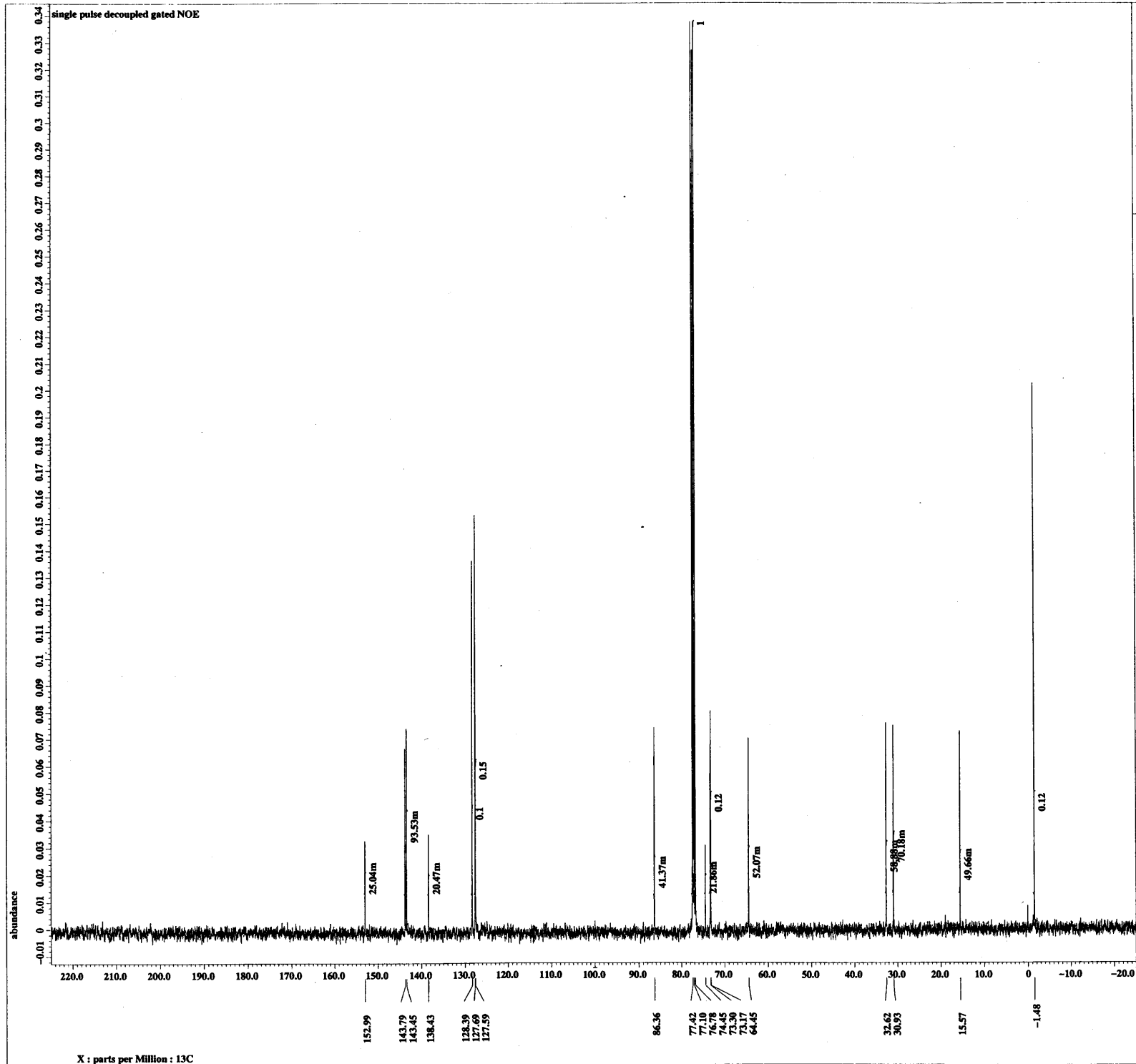
----- PROCESSING PARAMETERS -----
 dc_balance : 0 : FALSE
 smp_auto : 0.2
 trapezoid3 : 0[%] : 80[%] : 100[%]
 fft : 1
 machinphase
 dc_correct
 ppm
 thresh : 5[%] : 1
 peak_pick : 0[Hz] : 0.1[ppm] : Both : 0
 auto_reference : 5[%]

Filename = YF-ketamine_PROTON-6.
 Author = delta
 Experiment = single_pulse.ex2
 Sample_id = S#432666
 Solvent = CHLOROFORM-D
 Creation_time = 17-DEC-2007 12:02:34
 Revision_time = 19-MAR-2008 18:00:14
 Current_time = 19-MAR-2008 18:00:34

Data_format = 1D COMPLEX
 Dia_size = 13107
 Dia_title = 1H
 Dia_units = [ppm]
 Dimensions = X
 Site = ECX 400P
 Spectrometer = DELTA2_NMR

Field_strength = 9.399766[T] (400[MHz])
 X_acq_duration = 2.18365952[s]
 X_domain = 1H
 X_freq = 399.78219838[MHz]
 X_offset = 5[ppm]
 X_points = 16384
 X_prescans = 1
 X_resolution = 0.45794685[Hz]
 X_sweep = 7.5030012[kHz]
 Irr_domain = 1H
 Irr_freq = 399.78219838[MHz]
 Irr_offset = 5[ppm]
 Tri_domain = 1H
 Tri_freq = 399.78219838[MHz]
 Tri_offset = 5[ppm]
 Clipped = FALSE
 Mod_return = 1
 Scans = 16
 Total_scans = 16
 X_90_width = 11[us]
 X_acq_time = 2.18365952[s]
 X_angle = 45[deg]
 X_atn = 0.9[db]
 X_pulse = 5.5[us]
 Irr_mode = Off
 Tri_mode = Off
 Dante_presat = FALSE
 Initial_wait = 1[s]
 Recvr_gain = 32
 Relaxation_delay = 4[s]
 Repetition_time = 6.18365952[s]
 Temp_get = 26.6[degC]





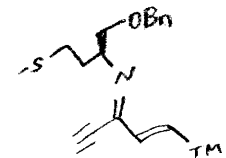
----- PROCESSING PARAMETERS -----
dc_balance : 0 : FALSE
sweep : 2.0[MHz] : 0.0[s]
trapezoid3 : 0[%] : 80[%] : 100[%]
zerofill : 1
fft : 1 : TRUE : TRUE
machinphase
ppm
Derived from: ketimine-C-1.jdf

Filename = ketimine-C-2.jdf
Author = delta
Experiment = single_pulse_dec
Sample_id = S8815576
Solvent = CHLOROFORM-D
Creation_time = 16-DEC-2007 23:08:05
Revision_time = 8-FEB-2008 19:13:39
Current_time = 8-FEB-2008 19:13:47

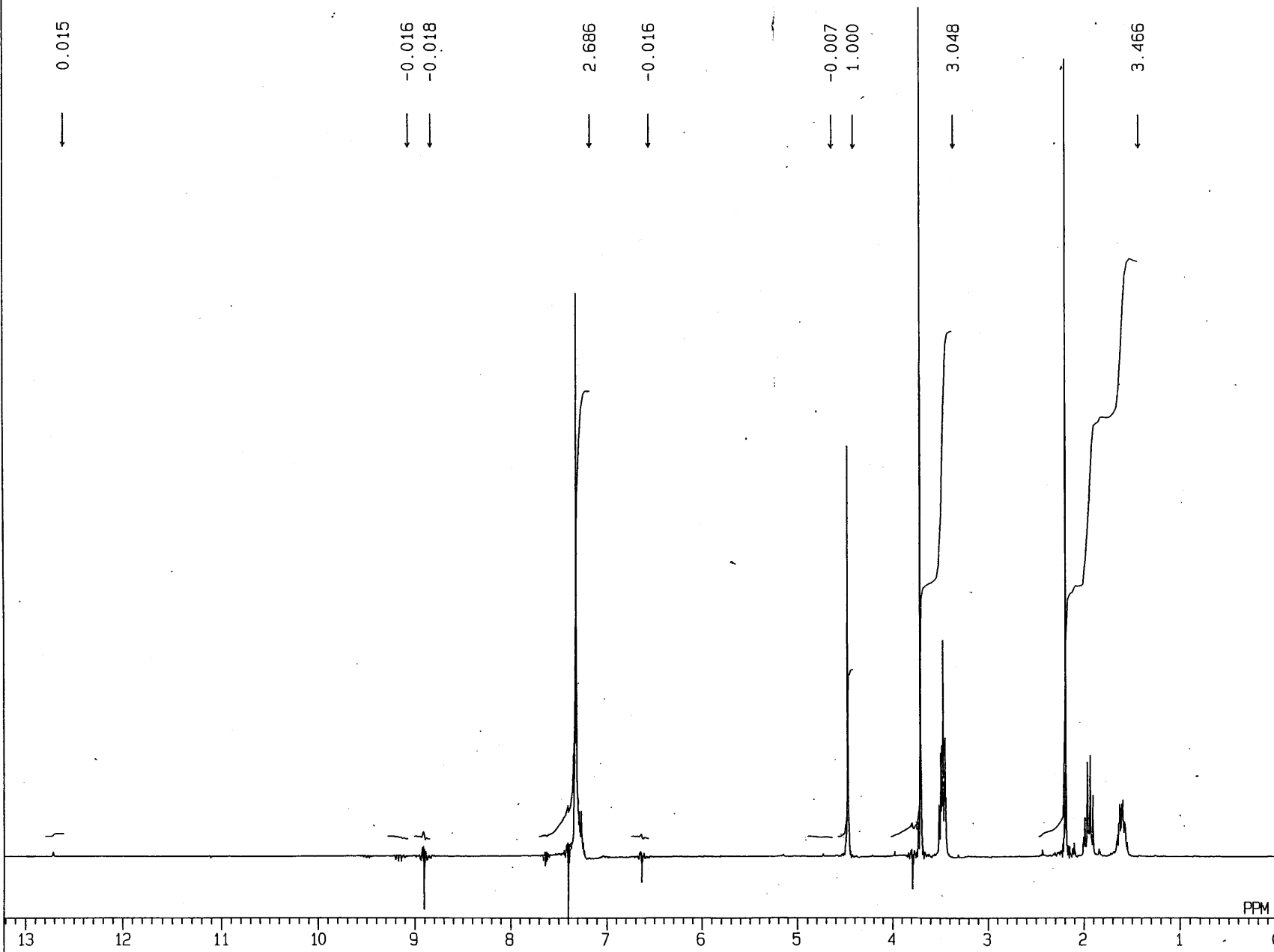
Comment = single pulse decouple
Data_format = 1D COMPLEX
Dim_size = 26214
Dim_title = 13C
Dim_units = [ppm]
Dimensions = X
Site = ECX 400P
Spectrometer = DELTA2_NMR

Field_strength = 9.389766[T] (400[MHz])
X_acq_duration = 1.04333312[s]
X_domain = 13C
X_freq = 100.52530333[MHz]
X_offset = 100[ppm]
X_points = 32768
X_prescans = 4
X_resolution = 0.95846665[Hz]
X_sweep = 31.40703518[MHz]
Irr_domain = 1H
Irr_freq = 399.78219838[MHz]
Irr_offset = 5[ppm]
Clipped = FALSE
Mod_return = 1
Scans = 514
Total_scans = 514

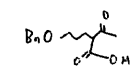
X_90_width = 9.6[us]
X_acq_time = 1.04333312[s]
X_angle = 30[deg]
X_atn = 5.6[dB]
X_pulse = 3.2[us]
Irr_atn_dec = 21.29[dB]
Irr_atn_noe = 21.29[dB]
Irr_noise = WALTZ
Decoupling = TRUE
Initial_wait = 1[s]
Noe = TRUE
Noe_time = 2[s]
Recvr_gain = 52
Relaxation_delay = 2[s]
Repetition_time = 3.04333312[s]
Temp_get = 27.3[degC]



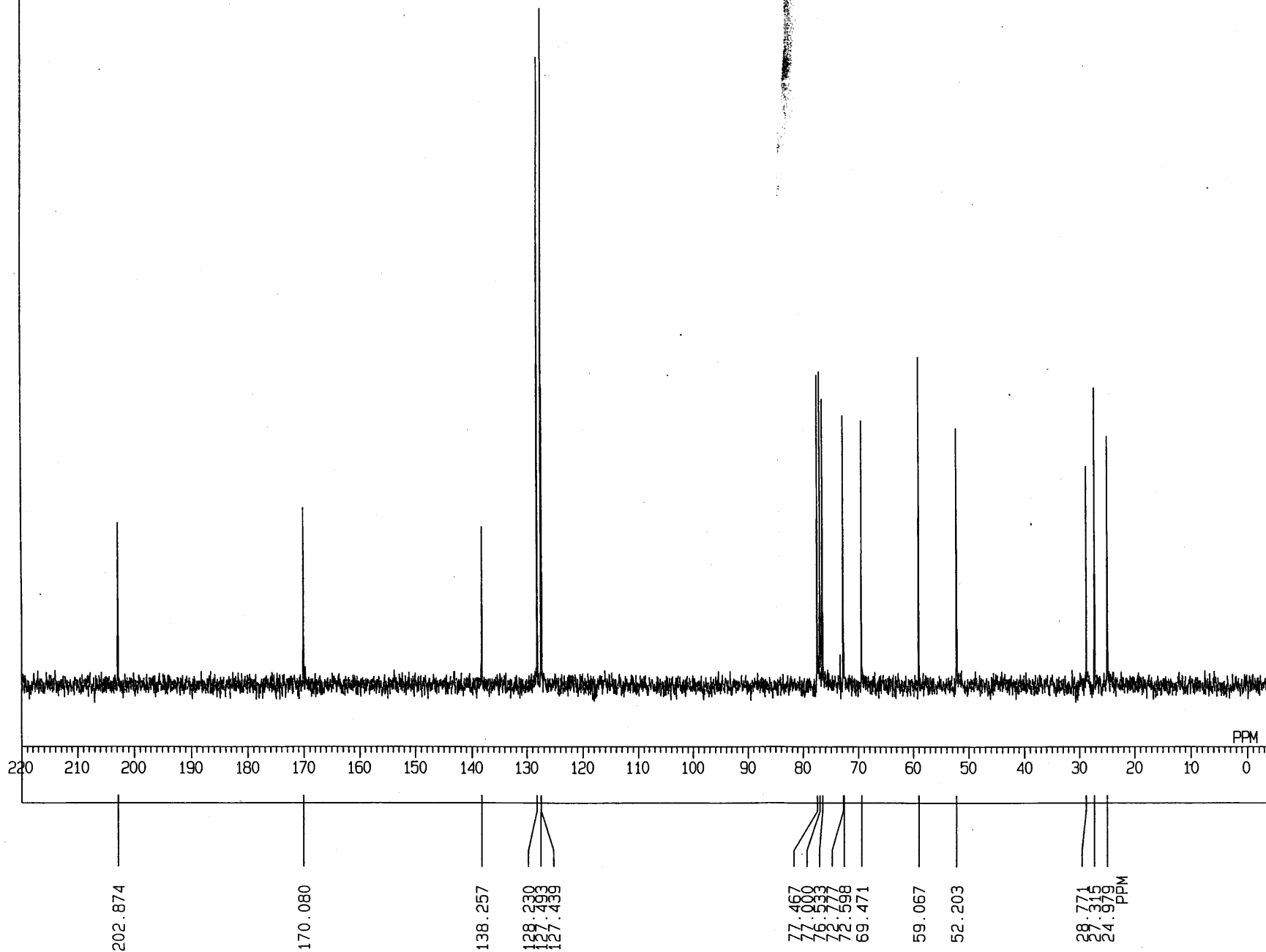
HK-85



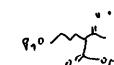
09-MAR-06 12:11:51
 DFILE Q1H
 OBNUC 1H
 EXMOD NON
 OFR 270.05 MHz
 OBSET 112.00 kHz
 OBFIN 5800.0 Hz
 POINT 32768
 FREQU 5405.4 Hz
 SCANS 16
 ACQTM 3.031 sec
 PD 3.969 sec
 PW1 5.5 us
 IRNUC 1H
 CTEMP 24.4 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 0.00 ppm
 BF 0.16 Hz
 RGAIN 16
 OPERATOR : _____

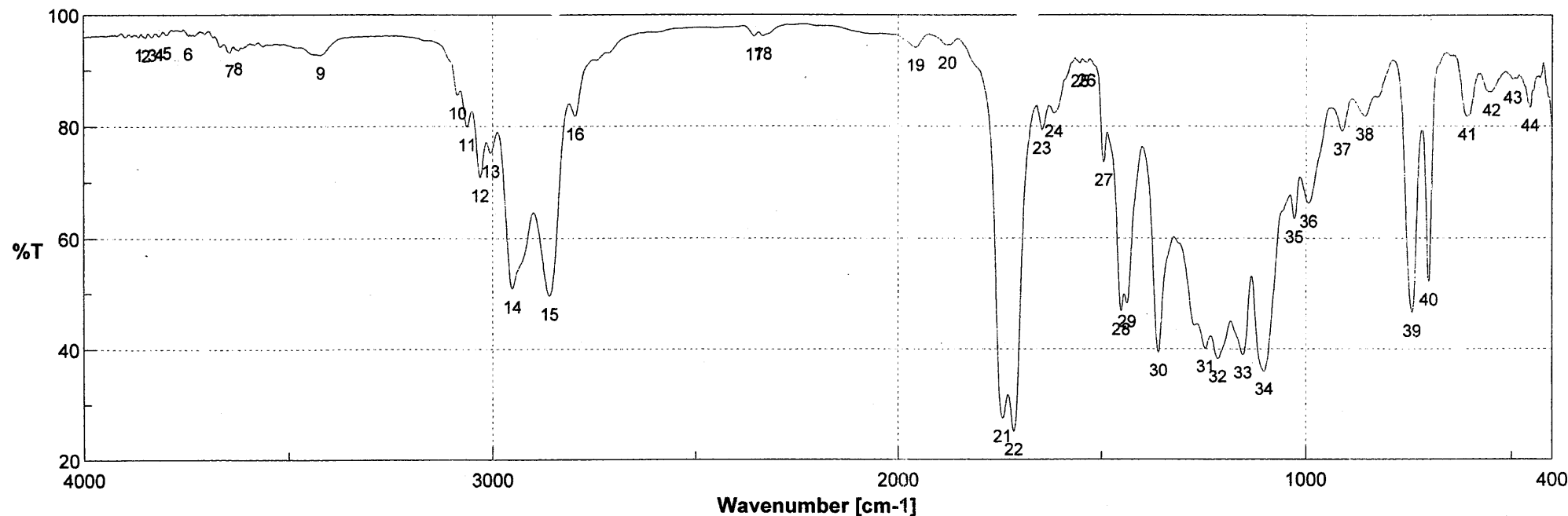


HK-85



09-MAR-06 12:24:49
DFILE Q13C
OBNUC 13C
EXMOD BCM
OFR 67.80 MHz
OBSET 135.00 kHz
OBFIN 5200.0 Hz
POINT 32768
FREQU 20000.0 Hz
SCANS 102
ACQTM 0.819 sec
PD 2.181 sec
PW1 3.8 us
IRNUC 1H
CTEMP 24.9 c
SLVNT CDCL3
EXREF 77.00 ppm
BF 1.50 Hz
RGAIN 28
OPERATOR : _____





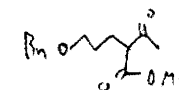
積算回数
 ゼロフィリング
 ゲイン
 測定日時
 測定者
 ファイル名
 サンプル名
 コメント

16
 ON
 Auto (2)
 2006/03/16 17:02

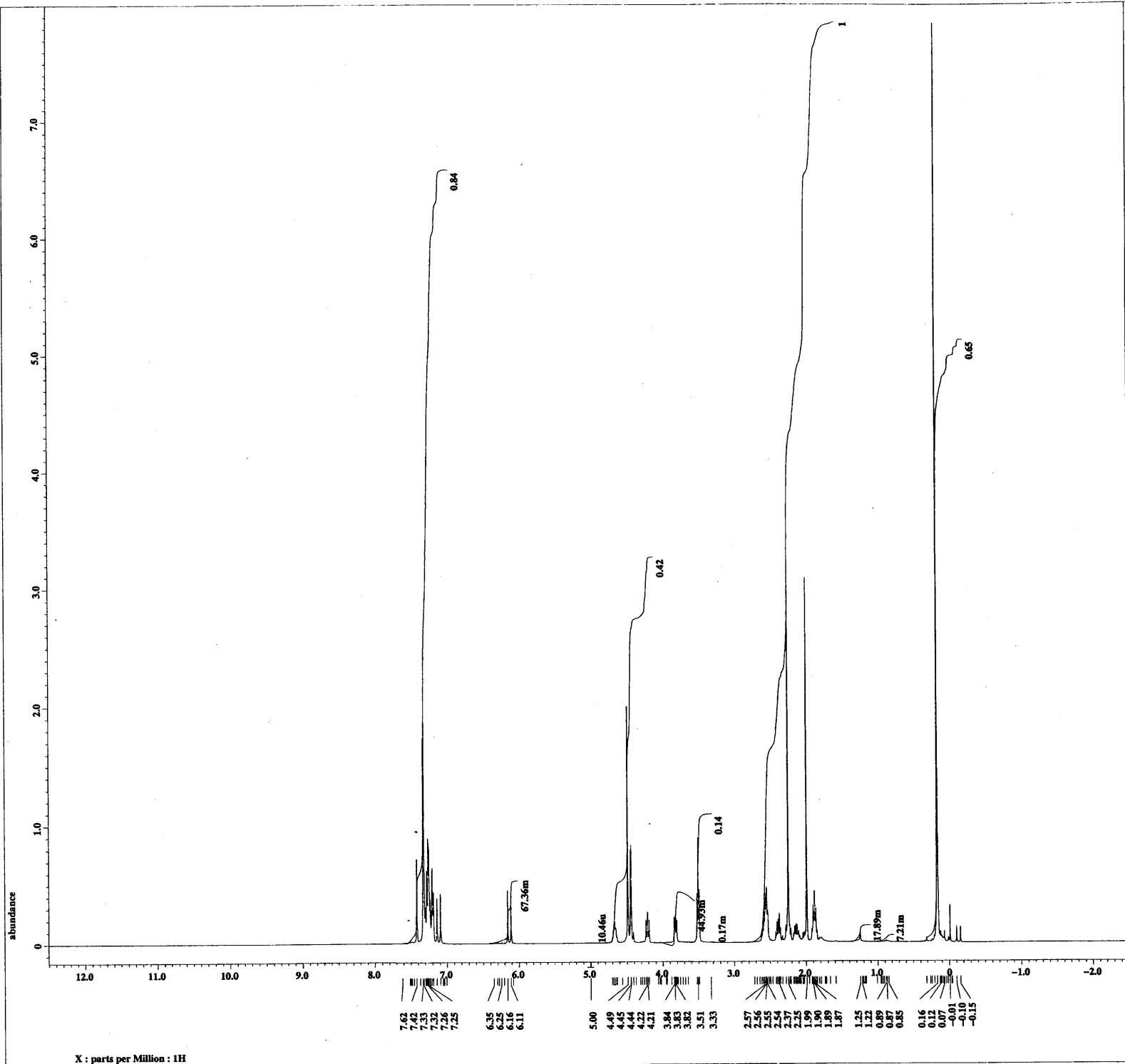
Memory#3

分解
 アポダイゼーション
 スキャンスピード
 更新日時

2 cm-1
 Cosine
 Auto (2 mm/sec)
 2006/03/16 17:04

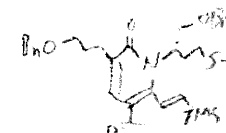


No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T
1	3865.13	96.0127	2	3847.77	95.9047	3	3832.35	96.034	4	3815.95	96.116	5	3796.67	96.3998
6	3745.08	96.2083	7	3644.32	93.1616	8	3623.11	93.5551	9	3421.58	92.783	10	3086.03	85.5886
11	3062.41	79.9166	12	3030.1	70.8261	13	3004.07	75.2126	14	2951.04	50.8137	15	2859.92	49.5393
16	2796.76	81.8318	17	2355.14	96.0729	18	2333.93	96.1754	19	1957.88	94.1397	20	1879.29	94.5806
21	1743.33	27.4281	22	1715.85	25.0358	23	1646.91	79.2848	24	1617.5	82.3549	25	1553.86	91.2694
26	1536.99	91.3686	27	1494.56	73.5947	28	1451.17	46.7916	29	1436.71	48.2246	30	1360.05	39.375
31	1244.83	40.0775	32	1214.93	38.268	33	1154.19	38.9737	34	1102.6	35.9442	35	1028.84	63.482
36	993.643	66.2451	37	910.719	79.1365	38	856.721	81.8203	39	740.531	46.5406	40	700.033	52.0781
41	607.467	81.7745	42	548.167	86.1572	43	496.58	88.3868	44	454.154	83.3752			

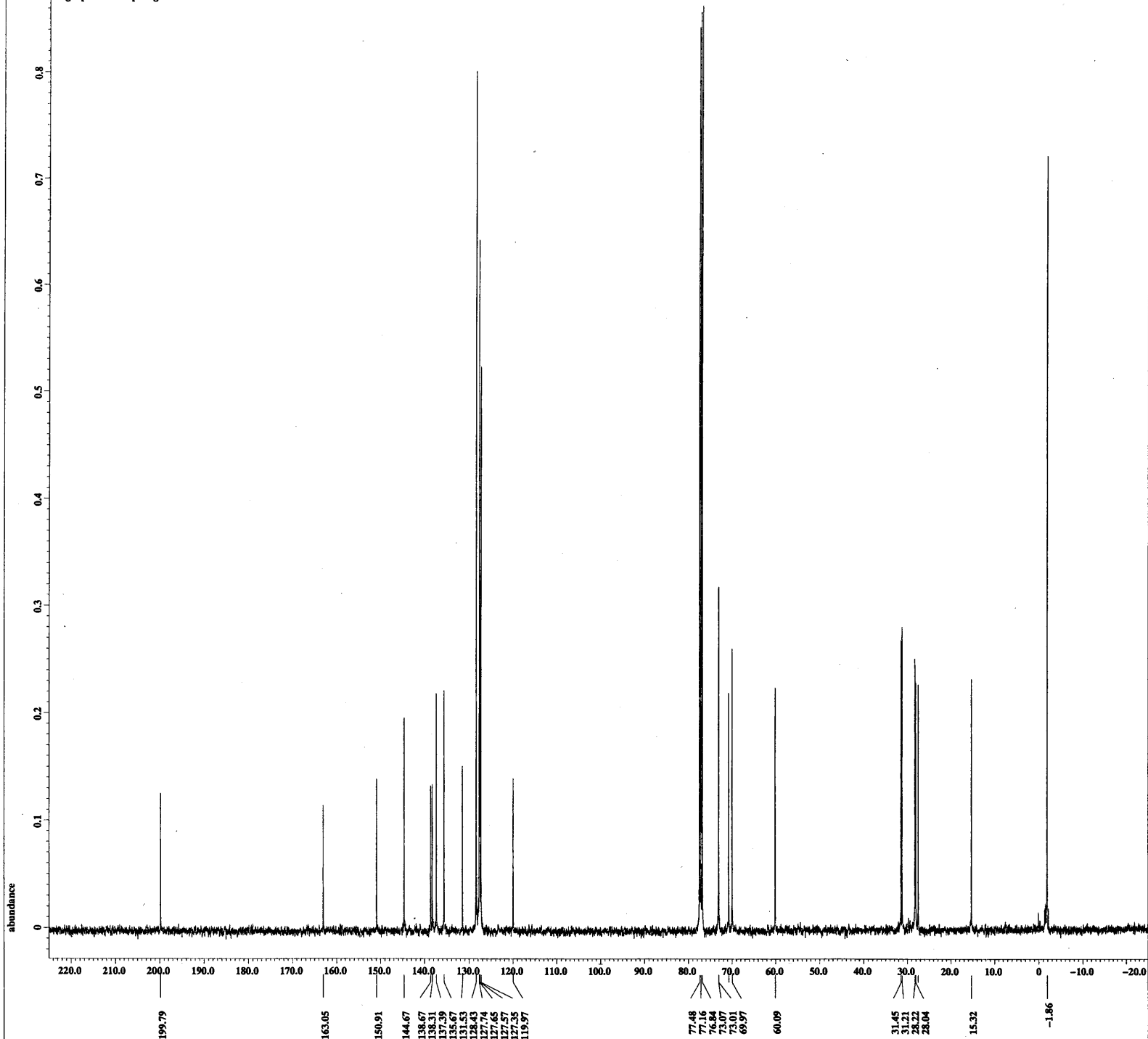


----- PROCESSING PARAMETERS -----
dc_balance : 0 : FALSE
sweep : 0.2[Hz] : 0.0[s]
trapezoid3 : 0[%] : 80[%] : 100[%]
zerofill : 1
fft : 1 : TRUE : TRUE
machinphase
ppm
Derived from: 1.22-2-PY-2-1.jdf

Filename = 1.22-2-PY-2-2.jdf
Author = Delta
Experiment = single_pulse.ex2
Sample_id = 1.22-2--py-2
Solvent = CHLOROFORM-D
Creation_time = 22-JAN-2008 15:37:47
Revision_time = 22-JAN-2008 15:42:44
Current_time = 22-JAN-2008 15:42:57
Data_format = 1D COMPLEX
Dia_size = 13107
Dia_title = 1H
Dia_units = [ppm]
Dimensions = X
Site = ECU 400P
Spectrometer = DELTA2_NMR
Field_strength = 9.389766[T] (400[MHz])
X_acq_duration = 2.18365952[s]
X_domain = 1H
X_freq = 399.78219838[MHz]
X_offset = 5[ppm]
X_points = 16384
X_prescans = 1
X_resolution = 0.45794685[Hz]
X_sweep = 7.5030012[kHz]
Irr_domain = 1H
Irr_freq = 399.78219838[MHz]
Irr_offset = 5[ppm]
Tri_domain = 1H
Tri_freq = 399.78219838[MHz]
Tri_offset = 5[ppm]
Clipped = FALSE
Mod_return = 1
Scans = 8
Total_scans = 8
X_90_width = 11[us]
X_acq_time = 2.18365952[s]
X_angle = 45[deg]
X_atn = 0.9[dB]
X_pulse = 5.5[us]
Irr_mode = Off
Tri_mode = Off
Dante_presat = FALSE
Initial_wait = 1[s]
Recvr_gain = 30
Relaxation_delay = 5[s]
Repetition_time = 7.18365952[s]
Temp_get = 23.7[degC]



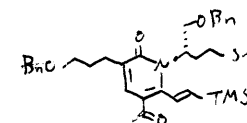
single pulse decoupled gated NOE

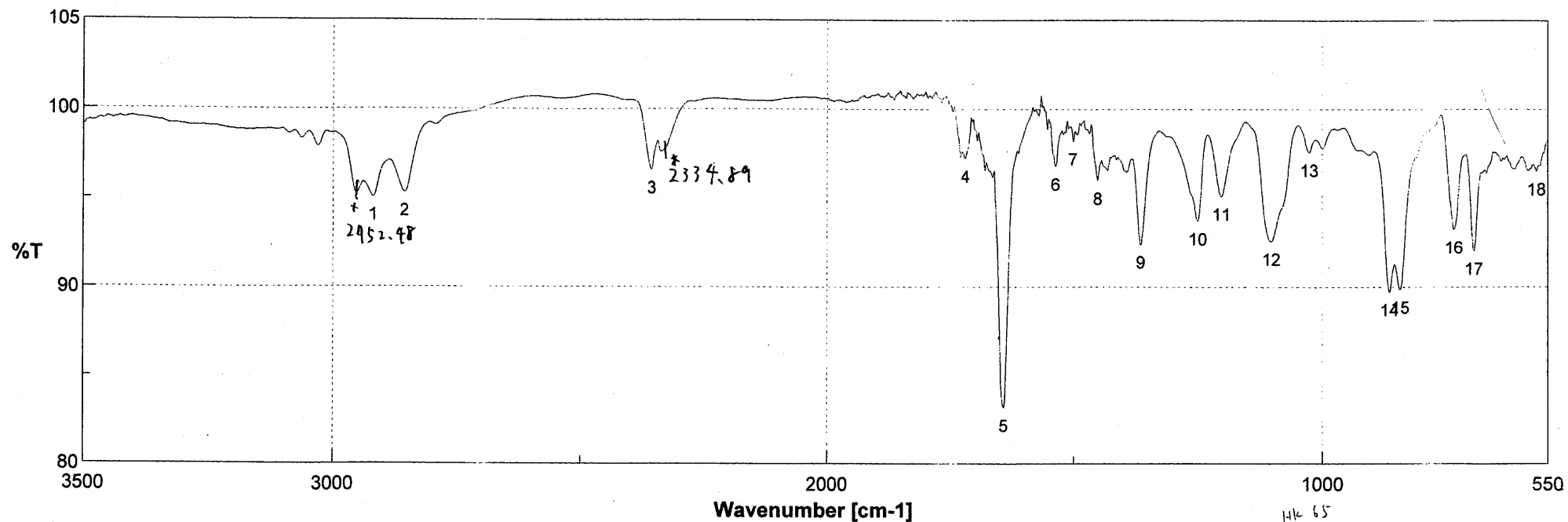


X : parts per Million : 13C

----- PROCESSING PARAMETERS -----
 dc_balance : 0 : FALSE
 smp : 2.0[Hz] : 0.0[s]
 trapezoid3 : 0[%] : 80[%] : 100[%]
 zerofill : 1
 fft : 1 : TRUE : TRUE
 machinephase
 ppm
 Derived from: 1.22-2-PY-1.jdf

Filename = 1.22-2-PY-3.jdf
 Author = delta
 Experiment = single_pulse_dec
 Sample_id = 2-Py
 Solvent = CHLOROFORM-D
 Creation_time = 22-JAN-2008 16:50:35
 Revision_time = 19-MAR-2008 18:02:15
 Current_time = 19-MAR-2008 18:02:18
 Comment = single pulse decouple
 Data_format = 1D COMPLEX
 Dia_size = 26214
 Dia_title = 13C
 Dia_units = [ppm]
 Dimensions = X
 Site = ECX 400P
 Spectrometer = DELTA2_BMR
 Field_strength = 9.389766[T] (400[MHz])
 X_acq_duration = 1.04333312[s]
 X_domain = 13C
 X_freq = 100.52530333[MHz]
 X_offset = 100[ppm]
 X_points = 32768
 X_prescans = 4
 X_resolution = 0.95846665[Hz]
 X_sweep = 31.40703518[kHz]
 Irr_domain = 1H
 Irr_freq = 399.78219838[MHz]
 Irr_offset = 5[ppm]
 Clipped = TRUE
 Mod_return = 1
 Scans = 1024
 Total_scans = 1024
 X_90_width = 9.6[us]
 X_acq_time = 1.04333312[s]
 X_angle = 30[deg]
 X_atn = 5.6[dB]
 X_pulse = 3.2[us]
 Irr_atn_dec = 21.29[dB]
 Irr_atn_noe = 21.29[dB]
 Irr_noise = WALTE
 Decoupling = TRUE
 Initial_wait = 1[s]
 Noe = TRUE
 Noe_time = 2[s]
 Recvr_gain = 60
 Relaxation_delay = 2[s]
 Repetition_time = 3.04333312[s]
 Temp_get = 24.3[degC]





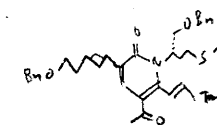
積算回数
ゼロフィリング
ゲイン
測定日時
測定者
ファイル名
サンプル名
コメント

16
ON
Auto (2)
2006/02/07 19:11

Memory#4

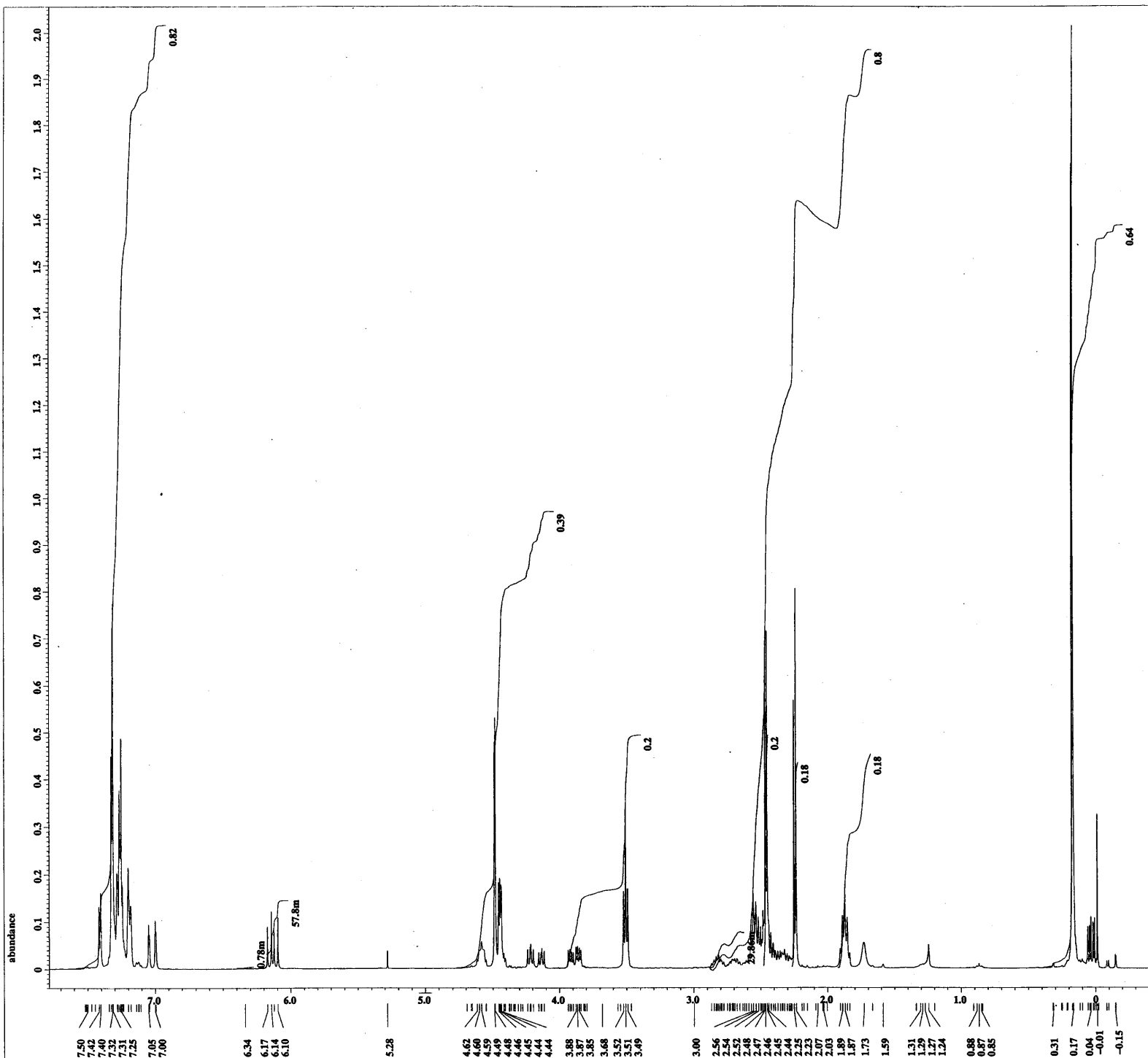
分解
アポダイゼーション
スキャンスピード
更新日時

2 cm-1
Cosine
Auto (2 mm/sec)
2006/02/07 19:18



NaCl 板

No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T
1	2919.22	95.0561	2	2856.06	95.3029	3	2356.1	96.5693	4	1718.26	97.2273
6	1536.02	96.7937	7	1500.35	98.1998	8	1450.69	96.0053	9	1363.91	92.4157
11	1202.88	95.1164	12	1102.6	92.5953	13	1025.94	97.5761	10	1249.65	93.7481
16	737.639	93.2511	17	697.623	92.0426	18	572.273	96.5015	15	843.704	89.8549



X : parts per Million : 1H

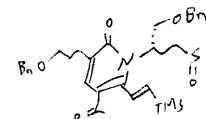
----- PROCESSING PARAMETERS -----
 dc_balance : 0 : FALSE
 secp : 0.2[Hz] : 0.0[s]
 trapzoid3 : 0[%] : 80[%] : 100[%]
 zerofill : 1
 ift : 1 : TRUE : TRUE
 machinephase : X
 ppm
 Derived from: SULFO-1-1-1.jdf

Filename = SULFO-1-1-3.jdf
 Author = delta
 Experiment = single_pulse.ex2
 Sample_id = S867212
 Solvent = CHLOROFORM-D
 Creation_time = 24-JAN-2008 01:53:06
 Revision_time = 24-JAN-2008 02:29:04
 Current_time = 24-JAN-2008 02:29:17

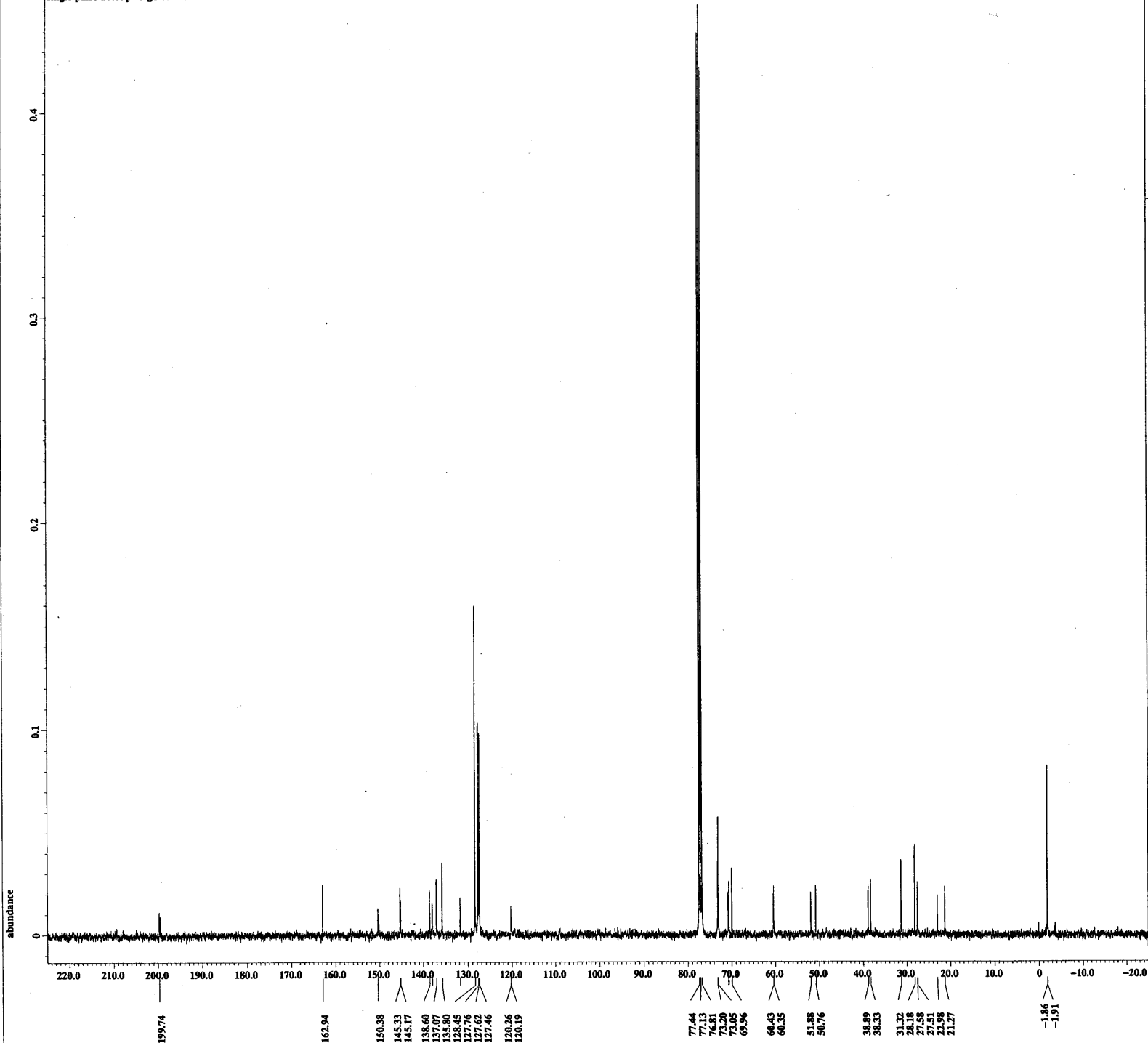
Data_format = 1D COMPLEX
 Dia_size = 26214
 Dia_title = 1H
 Dia_units = [ppm]
 Dimensions = X
 Site = ECK 400P
 Spectrometer = DELTA2_NMR

Field_strength = 9.389766[T] (400[MHz])
 X_acq_duration = 4.36731904[s]
 X_domain = 1H
 X_freq = 399.78219838[MHz]
 X_offset = 5[ppm]
 X_points = 32768
 X_prescans = 1
 X_resolution = 0.22897343[Hz]
 X_sweep = 7.5030012[kHz]
 Irr_domain = 1H
 Irr_freq = 399.78219838[MHz]
 Irr_offset = 5[ppm]
 Tri_domain = 1H
 Tri_freq = 399.78219838[MHz]
 Tri_offset = 5[ppm]
 Clipped = FALSE
 Mod_return = 1
 Scans = 8
 Total_scans = 8

X_90_width = 11[us]
 X_acq_time = 4.36731904[s]
 X_angle = 45[deg]
 X_atn = 0.9[db]
 X_pulse = 5.5[us]
 Irr_mode = Off
 Tri_mode = Off
 Dants_presat = FALSE
 Initial_wait = 1[s]
 Recvr_gain = 34
 Relaxation_delay = 5[s]
 Repetition_time = 9.36731904[s]
 Temp_get = 24[dc]

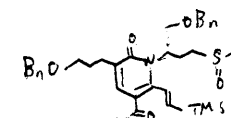


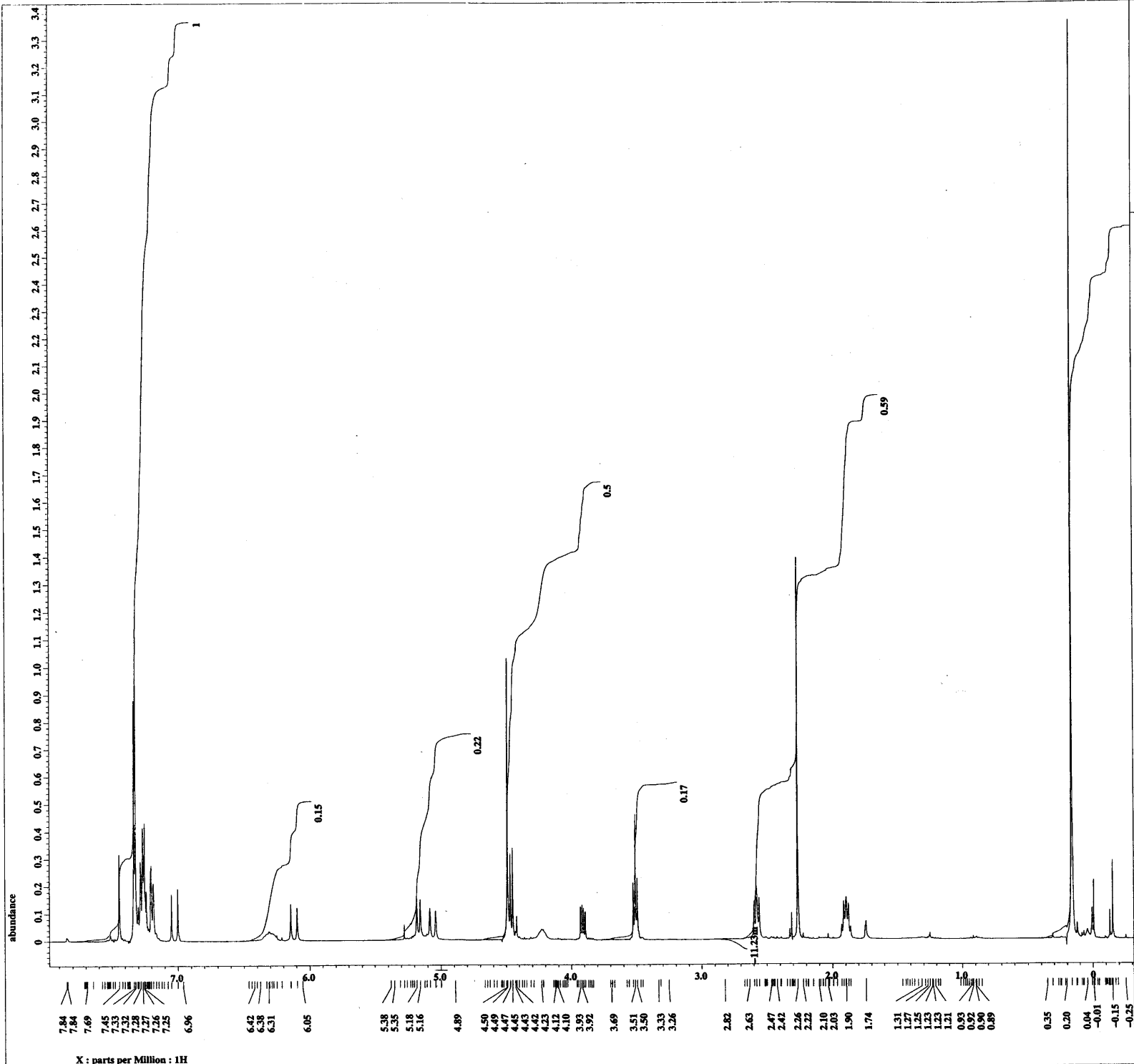
single pulse decoupled gated NOE



----- PROCESSING PARAMETERS -----
 dc_balance : 0 : FALSE
 smp : 2.0[Hz] : 0.0[s]
 trapezoid3 : 0[%] : 80[%] : 100[%]
 zerofill : 1
 fft : 1 : TRUE : TRUE
 machinephase
 ppm
 Derived from: SULFO-C-1.jdf

Filename = SULFO-C-3.jdf
 Author = delta
 Experiment = single_pulse_dec
 Sample_id = S871820
 Solvent = CHLOROFORM-D
 Creation_time = 24-JAN-2008 02:48:15
 Revision_time = 19-MAR-2008 18:06:15
 Current_time = 19-MAR-2008 18:06:23
 Comment = single pulse decouple
 Data_format = 1D COMPLEX
 Dia_size = 26214
 Dia_title = 13C
 Dia_units = [ppm]
 Dimensions = X
 Site = ECK 400P
 Spectrometer = DELTA2_NMR
 Field_strength = 9.389766[T] (400[MHz])
 X_acq_duration = 1.04333312[s]
 X_domain = 13C
 X_freq = 100.52530333[MHz]
 X_offset = 100[ppm]
 X_points = 32768
 X_prescans = 4
 X_resolution = 0.95846665[Hz]
 X_sweep = 31.40703518[kHz]
 Irr_domain = 1H
 Irr_freq = 399.78219838[MHz]
 Irr_offset = 5[ppm]
 Clipped = FALSE
 Mod_return = 1
 Scans = 1024
 Total_scans = 1024
 X_90_width = 9.6[us]
 X_acq_time = 1.04333312[s]
 X_angle = 30[deg]
 X_atn = 5.6[db]
 X_pulse = 3.2[us]
 Irr_atn_dec = 21.29[db]
 Irr_atn_noe = 21.29[db]
 Irr_noise = WALTZ
 Decoupling = TRUE
 Initial_wait = 1[s]
 Noe = TRUE
 Noe_time = 2[s]
 Recvr_gain = 54
 Relaxation_delay = 2[s]
 Repetition_time = 3.04333312[s]
 Temp_get = 24.6[dc]





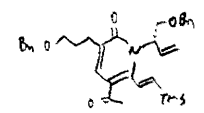
----- PROCESSING PARAMETERS -----
dc_balance : 0 : FALSE
sweep : 0.2[Hz] : 0.0[s]
trapezoid3 : 0[%] : 80[%] : 100[%]
zerofill : 1
fft : 1 : TRUE : TRUE
machinephase
ppm
Derived from: arkenyl-1.jdf

Filename = arkenyl-3.jdf
Author = delta
Experiment = single_pulse.ex2
Sample_id = S888076
Solvent = CHLOROFORM-D
Creation_time = 25-JAN-2008 02:29:01
Revision_time = 25-JAN-2008 02:34:52
Current_time = 25-JAN-2008 02:35:00

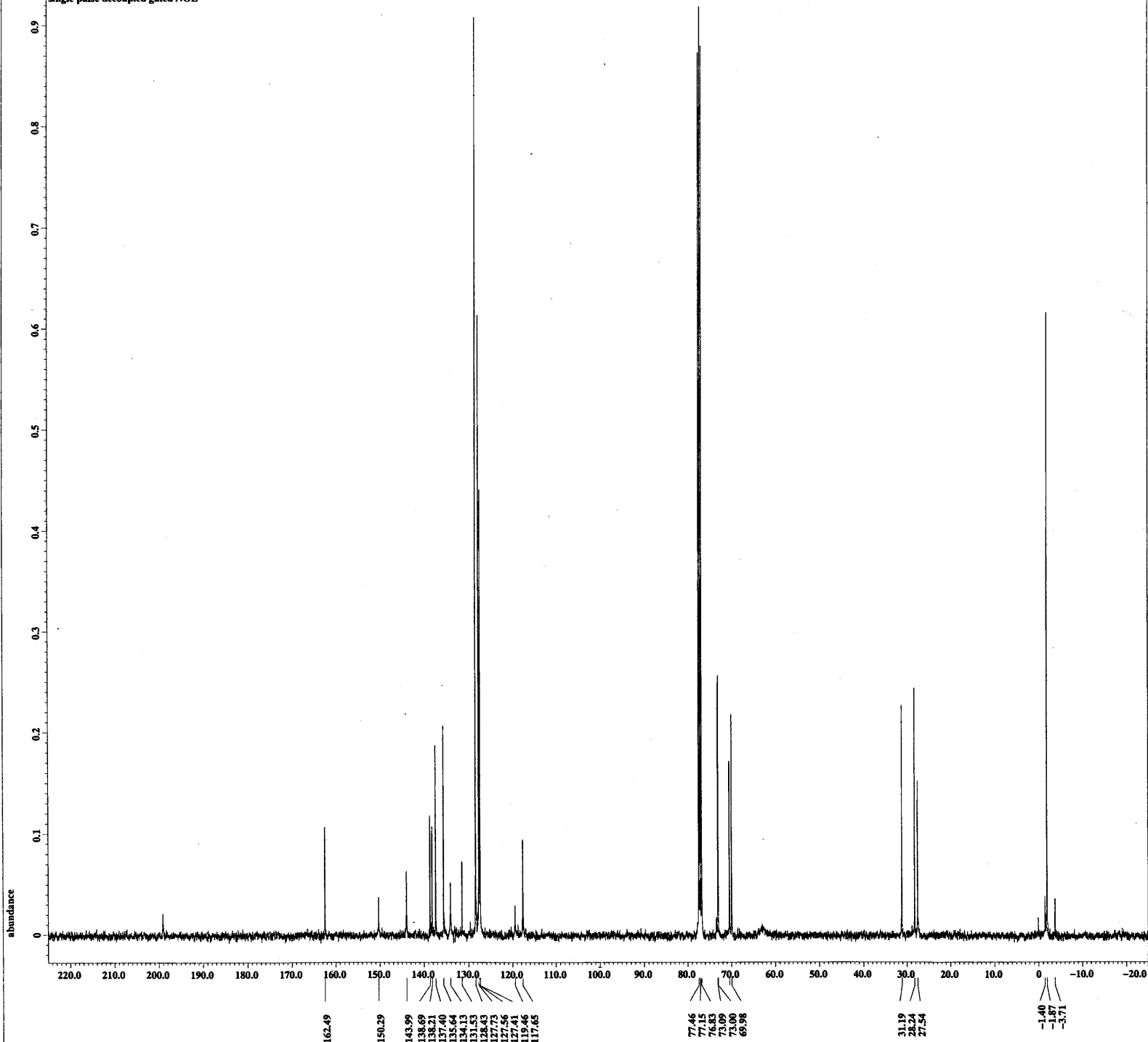
Data_format = 1D COMPLEX
Dim_size = 26214
Dim_title = 1H
Dim_units = [ppm]
Dimensions = X
Site = ECU 400P
Spectrometer = DELTA2_NMR

Field_strength = 9.389766[T] (400[MHz])
X_acq_duration = 4.36731904[s]
X_domain = 1H
X_freq = 399.78219838[MHz]
X_offset = 5[ppm]
X_points = 32768
X_prescans = 1
X_resolution = 0.22897343[Hz]
X_sweep = 7.5030012[kHz]
Irr_domain = 1H
Irr_freq = 399.78219838[MHz]
Irr_offset = 5[ppm]
Tri_domain = 1H
Tri_freq = 399.78219838[MHz]
Tri_offset = 5[ppm]
Clipped = FALSE
Mod_return = 1
Scans = 8
Total_scans = 8

X_90_width = 11[us]
X_acq_time = 4.36731904[s]
X_angle = 45[deg]
X_atn = 0.9[db]
X_pulse = 5.5[us]
Irr_mode = Off
Tri_mode = Off
Dante_preset = FALSE
Initial_wait = 1[s]
Recvr_gain = 28
Relaxation_delay = 5[s]
Repetition_time = 9.36731904[s]
Temp_get = 23.2[degC]



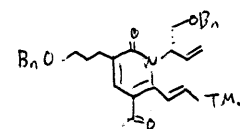
single pulse decoupled gated NOE

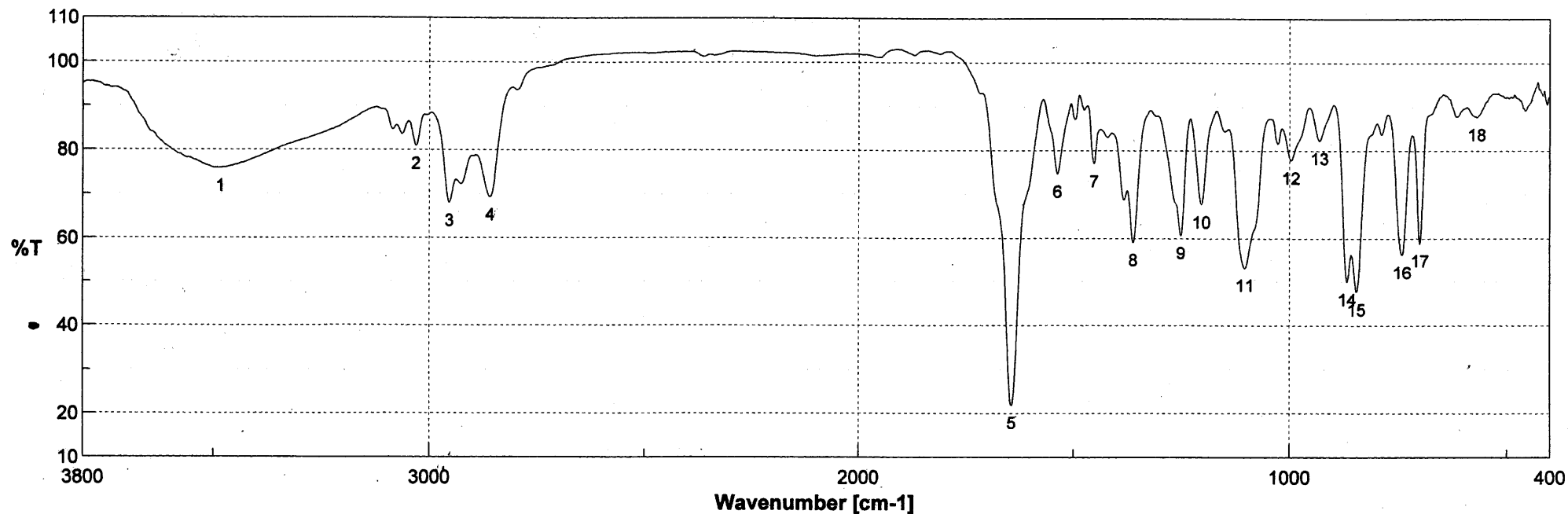


X : parts per Million : 13C

----- PROCESSING PARAMETERS -----
 dc_balance : 0 : FALSE
 sump : 2.0[Hz] : 0.0[s]
 trapezoid3 : 0[%] : 80[%] : 100[%]
 zerofill : 1
 fft : 1 : TRUE : TRUE
 machinephase
 ppm
 Derived from: arkenyl-C-1.jdf

Filename = arkenyl-C-3.jdf
 Author = delta
 Experiment = single_pulse_dec
 Sample_id = S#93963
 Solvent = CHLOROFORM-D
 Creation_time = 25-JAN-2008 03:24:21
 Revision_time = 19-MAR-2008 18:12:02
 Current_time = 19-MAR-2008 18:12:09
 Comment = single pulse decouple
 Data_format = 1D COMPLEX
 Dia_size = 26214
 Dia_title = 13C
 Dia_units = [ppm]
 Dimensions = X
 Site = ECX 400P
 Spectrometer = DELTA2_MMR
 Field_strength = 9.389766[T] (400[MHz])
 X_acq_duration = 1.04333312[s]
 X_domain = 13C
 X_freq = 100.52530333[MHz]
 X_offset = 100[ppm]
 X_points = 32768
 X_prescans = 4
 X_resolution = 0.95846665[Hz]
 X_sweep = 31.40703518[kHz]
 Irr_domain = 1H
 Irr_freq = 399.78219838[MHz]
 Irr_offset = 5[ppm]
 Clipped = TRUE
 Mod_return = 1
 Scans = 1024
 Total_scans = 1024
 X_90_width = 9.6[us]
 X_acq_time = 1.04333312[s]
 X_angle = 30[deg]
 X_atn = 5.6[db]
 X_pulse = 3.2[us]
 Irr_atn_dec = 21.29[db]
 Irr_atn_noe = 21.29[db]
 Irr_noise = WAITX
 Decoupling = TRUE
 Initial_wait = 1[s]
 Noe = TRUE
 Noe_time = 2[s]
 Recvr_gain = 60
 Relaxation_delay = 2[s]
 Repetition_time = 3.04333312[s]
 Temp_get = 23.9[dc]





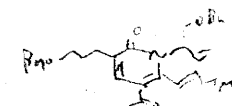
積算回数
ゼロフィリング
ゲイン
測定日時
測定者
ファイル名
サンプル名
コメント

16
ON
Auto (4)
2006/10/05 15:57

Memory#4

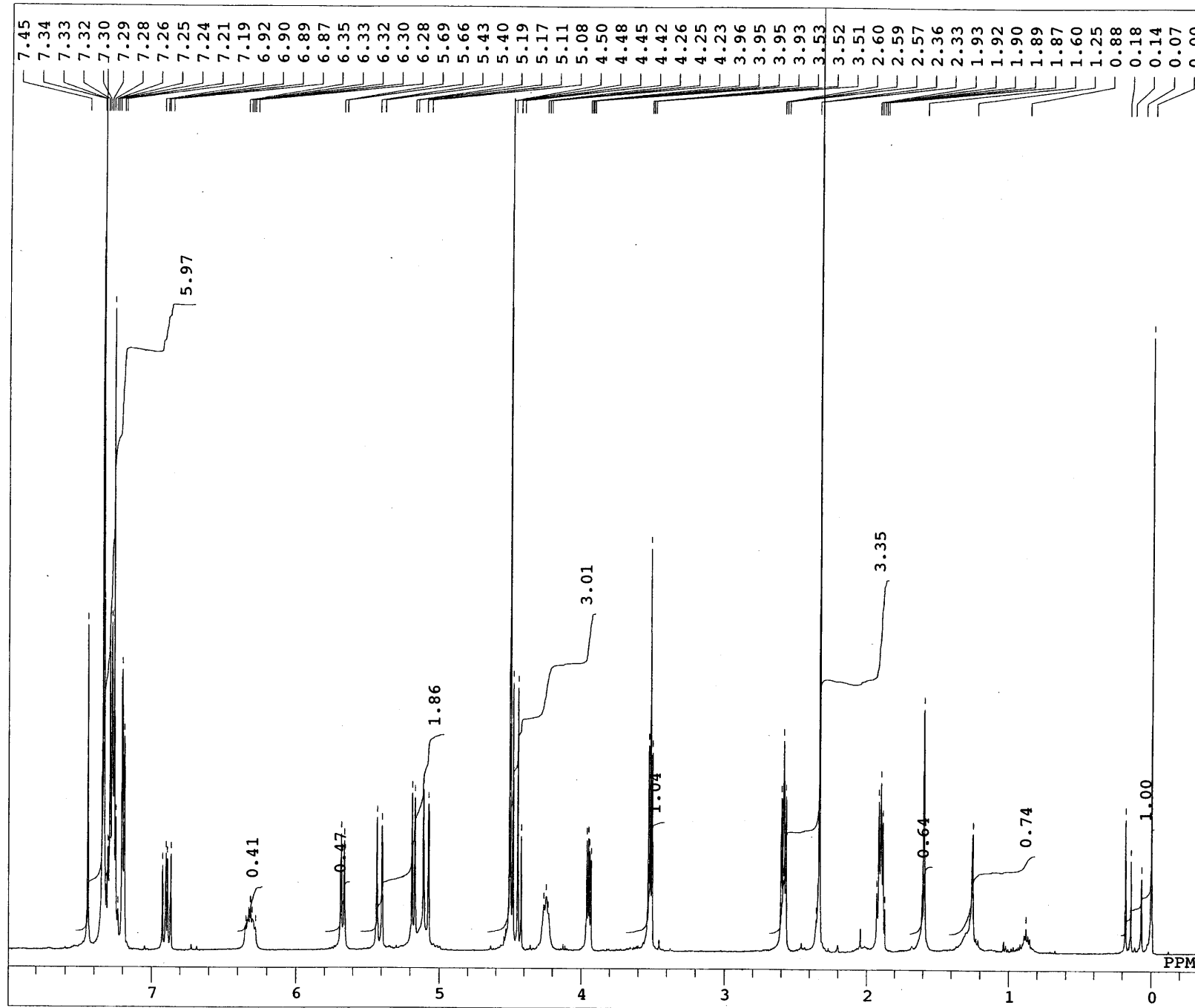
分解
アポダイゼーション
スキャンスピード
更新日時

2 cm-1
Cosine
Auto (2 mm/sec)
2006/10/05 16:01

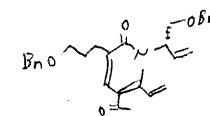


No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T
1	3483.29	75.8685	2	3031.07	80.9067	3	2953.45	67.9442	4	2857.99	69.2783
6	1536.99	74.7166	7	1451.65	77.0134	8	1360.53	59.0451	9	1249.65	60.6819
11	1102.6	53.148	12	996.535	77.8069	13	930.003	82.3006	14	865.882	49.9579
16	739.085	56.1672	17	698.105	58.8679	18	568.898	87.7337	5	1643.54	21.8971
									10	1202.4	67.7712
									15	844.669	47.6635

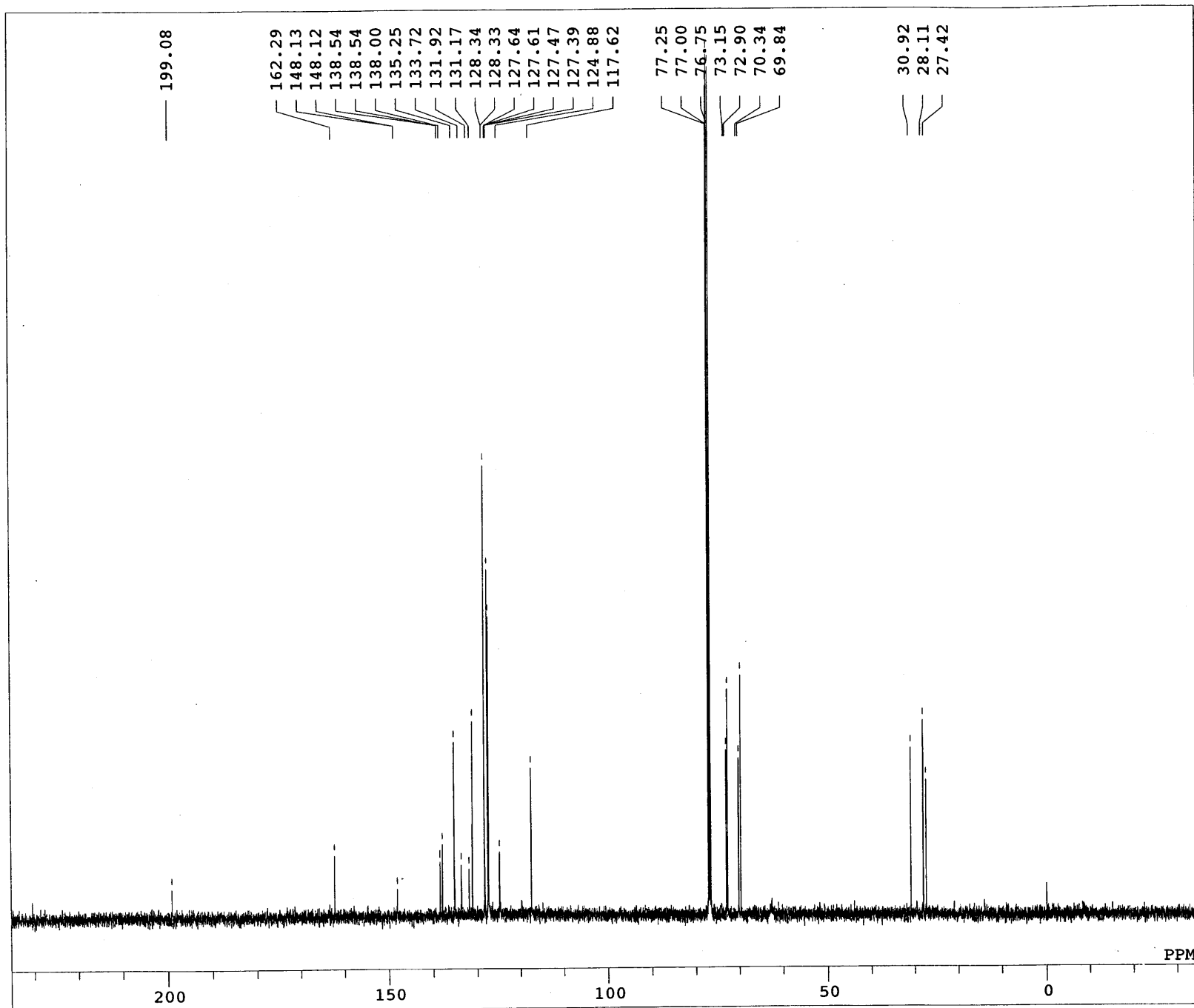
diarkenyyl



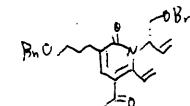
EXMOD SINGL
 IRMOD NON
 OBNUC 1H
 OBFRQ 500.00 MHz
 OBSET 0.00 KHz
 PW1 5.65 usec
 POINT 16384
 SAMPO 16384
 TIMES 16
 SCANS 16
 DUMMY 1
 FREQU 10000.00 Hz
 FILTR 5000 Hz
 ACQTM 1.6384 sec
 DEADT 57.17 usec
 DELAY 40.00 usec
 PD 2.0000 sec
 ADBIT 16
 RGAIN 20
 IRNUC 1H
 IRFRQ 500.00 MHz
 IRSET 0.00 KHz
 IRRPW 50 usec
 IRATN 511
 IRRNS 0
 IRBP1 25
 IRBP2 6
 BF 0.12 Hz
 T1 0.00
 T2 0.00
 T3 90.00
 T4 100.00
 XE 4155.27 Hz
 XS 573.73 Hz
 REFVL
 DFILE diarkenyyl1NON_E1.ALS
 MENUF NON
 SHMFL th5
 LKSET 0.00 KHz
 LKLEV 200
 LGAIN 20
 LKPHS 276
 LKSIG 567
 CTEMP 21.5 c
 CSPED 17 Hz
 FIELD -12708

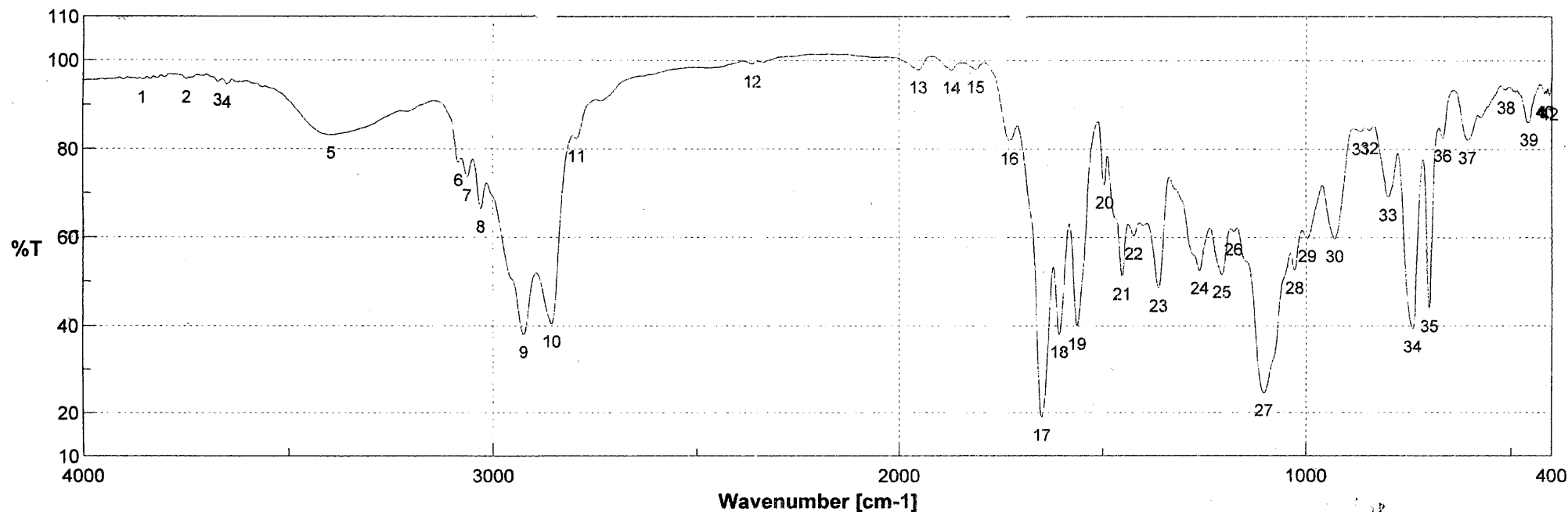


diarkenyl-C



EXMOD SINGL
IRMOD BCM
OBNUC 13C
OBFRQ 125.65 MHz
OBSET 0.00 KHz
PW1 4.75 usec
POINT 32768
SAMPO 32768
TIMES 1024
SCANS 1024
DUMMY 1
FREQU 33898.30 Hz
FILTR 16950 Hz
ACQTM 0.9667 sec
DEADT 15.32 usec
DELAY 11.80 usec
PD 1.0000 sec
ADBIT 16
RGAIN 32
IRNUC 1H
IRFRQ 500.00 MHz
IRSET 0.00 KHz
IRRPW 50 usec
IRATN 511
IRRNS 0
IRBP1 25
IRBP2 6
BF 1.20 Hz
T1 0.00
T2 0.00
T3 90.00
T4 100.00
XE 33898.30 Hz
XS 0.00 Hz
REFVL
DFILE diarkenyl-clBCM_E2_FT.als
MENUF BCM
SHMFL th5
LKSET 0.00 KHz
LKLEV 200
LGAIN 22
LKPHS 276
LKSIG 1218
CTEMP 22.5 c
CSPED 18 Hz
FIELD -12710





積算回数
 ゼロフィリング
 ゲイン
 測定日時
 測定者
 ファイル名
 サンプル名
 コメント

16
 ON
 Auto (4)
 2007/01/19 18:05

Memory#3

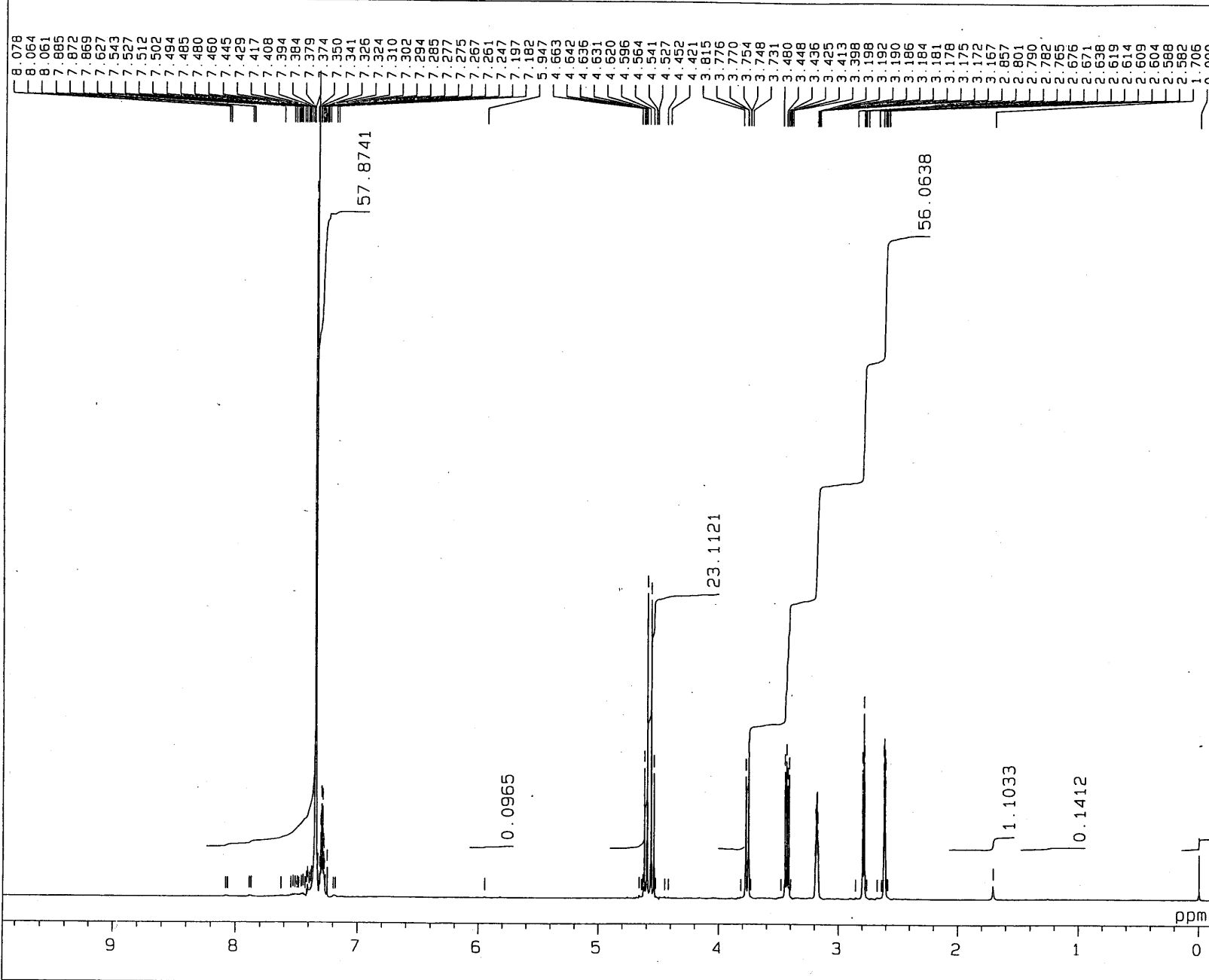
分解
 アポダイゼーション
 スキャンスピード
 更新日時

2 cm-1
 Cosine
 Auto (2 mm/sec)
 2007/01/19 18:07

No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T
1	3856.93	95.6382	2	3748.46	95.7244	3	3673.25	95.1083	4	3651.07	94.6032
6	3084.1	76.9555	7	3062.41	73.5153	8	3029.14	66.4578	9	2925	38.0191
11	2794.35	82.3478	12	2362.37	99.2414	13	1953.05	97.962	14	1871.58	97.8511
16	1728.39	81.8652	17	1649.32	18.8596	18	1606.41	38.0061	19	1563.02	39.9177
21	1452.62	51.2189	22	1423.69	60.3618	23	1363.43	48.5702	24	1261.7	52.5335
26	1177.33	61.3739	27	1103.57	24.5237	28	1027.87	52.6513	29	997.017	59.8474
31	865.882	84.0535	32	844.669	84.262	33	799.832	69.1357	34	739.567	39.2714
36	667.25	82.5668	37	606.985	82.169	38	512.49	93.4314	39	456.082	86.2003
41	413.174	92.5565	42	406.424	92.1231				40	417.513	92.5562

IH-700

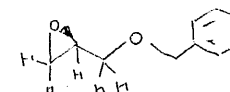
14-FEB-2007 11:57:24.65

DFILE : ALPHA
SFILE : SHIMIZUCOMNT : IH-700
EXMOD : SINGL
IRMOD : NON
POINT : 32768
FREQU : 10000.00 Hz
SCANS : 8
DUMMY : 1
ACQTM : 3.2768 sec
PD : 3.7232 sec
RGAIN : 14

PW1 : 5.15 usec

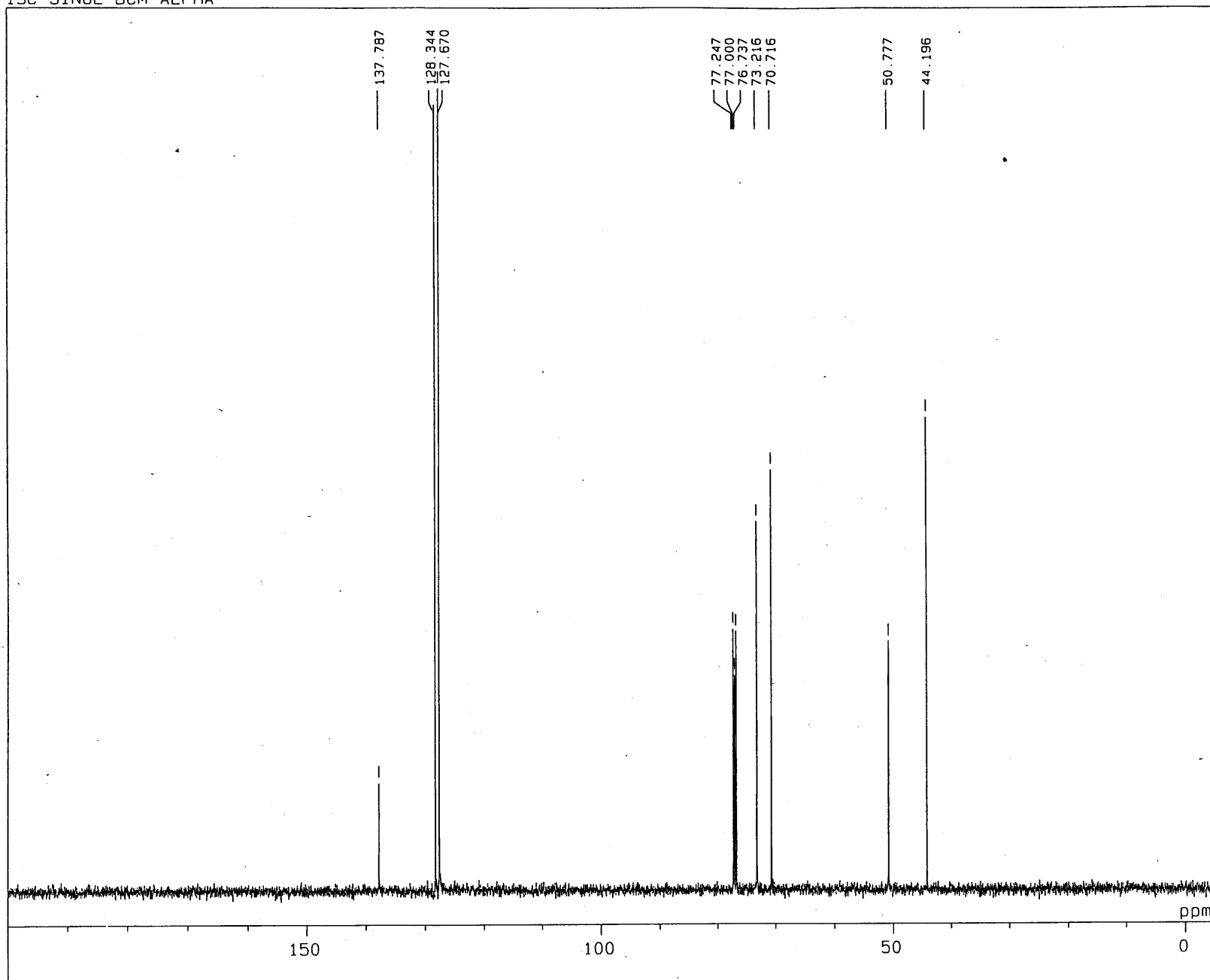
OBNUC : 1H
OBFRQ : 500.00 MHz
OBSET : 162410.00 HzIRNUC : 1H
IRFRQ : 500.00 MHz
IRSET : 162410.00 Hz
IRATN : 511
IRRPW : 50.0 usec
IRBP1 : 25
IRBP2 : 6
IRRNS : 0ADBIT : 16
CTEMP : 21.7 c
CSPED : 14 Hz
SLVNT : CDCL3RESOL : 0.31 Hz
BF : 0.15 Hz
T1 : 0.00 %
T2 : 0.00 %
T3 : 90.00 %
T4 : 100.00 %
REFVL : 0.00 ppm
XE : 5001.22 Hz
XS : 34.48 Hz

operator



1H-700

13C SINGL BCM ALPHA



14-FEB-2007 11:48:49.10

DFILE : ALPHA1BCM

SFILE : ALPHA400

COMNT : 13C SINGL BCM ALPHA

EXMOD : SINGL

IRMOD : BCM

POINT : 16384

FREQU : 33898.31 Hz

SCANS : 64

DUMMY : 4

ACQTM : 0.4833 sec

PD : 2.5167 sec

RGAIN : 23

PW1 : 4.75 usec

OBNUC : 13C

OBFRQ : 125.65 MHz

OBSET : 127958.00 Hz

IRNUC : 1H

IRFRQ : 500.00 MHz

IRSET : 162410.00 Hz

IRATN : 511

IRRPW : 50.0 usec

IRBP1 : 25

IRBP2 : 6

IRRNS : 0

ADBIT : 16

CTEMP : 21.4 c

CSPED : 14 Hz

SLVNT : CDCL3

RESOL : 2.07 Hz

BF : 1.50 Hz

T1 : 0.00 %

T2 : 0.00 %

T3 : 90.00 %

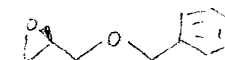
T4 : 100.00 %

REFVL : 77.00 ppm

XE : 25783.73 Hz

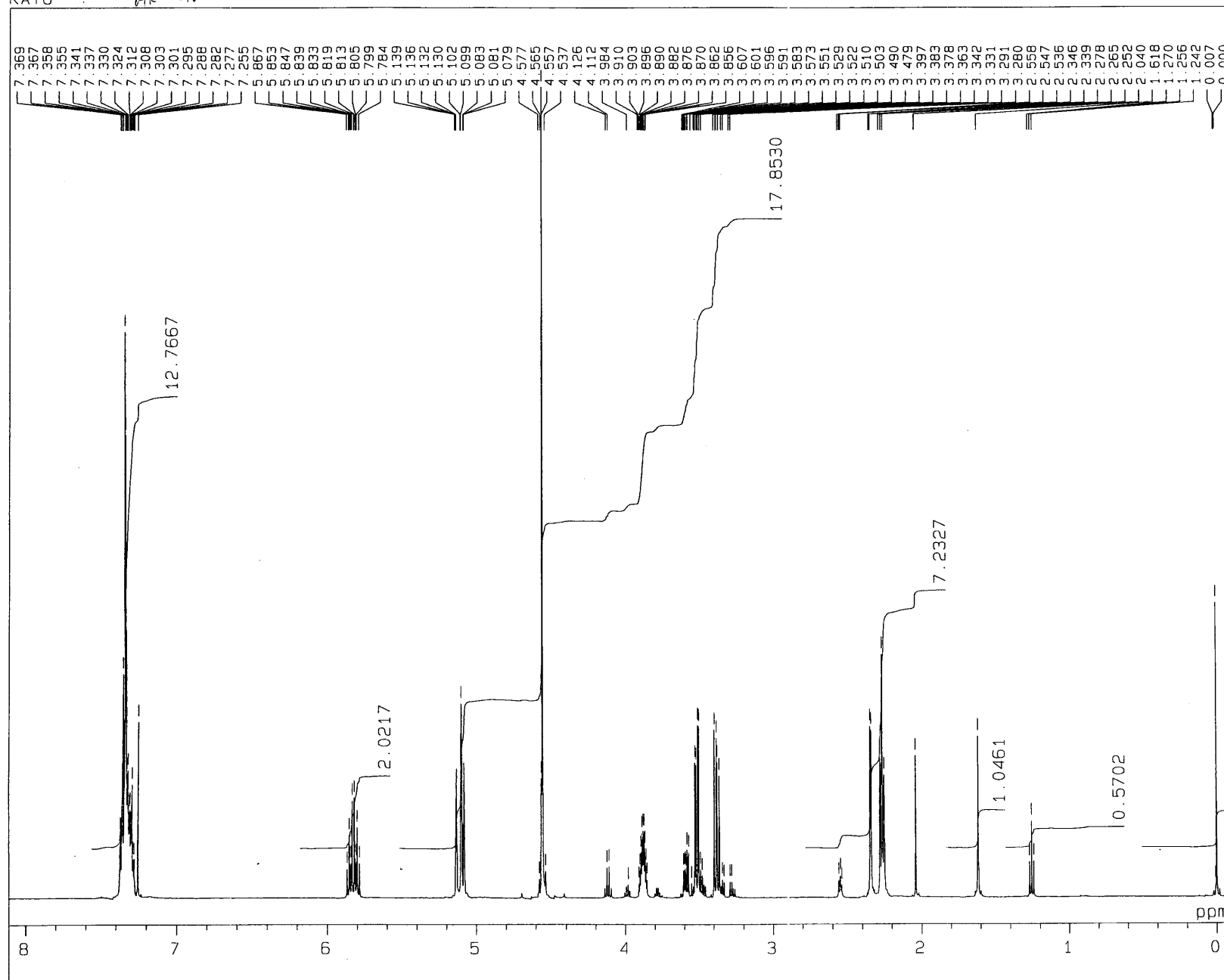
XS : 372.42 Hz

operator



KATO

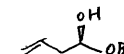
HK-292



31-AUG-2007 16: 06: 34.63

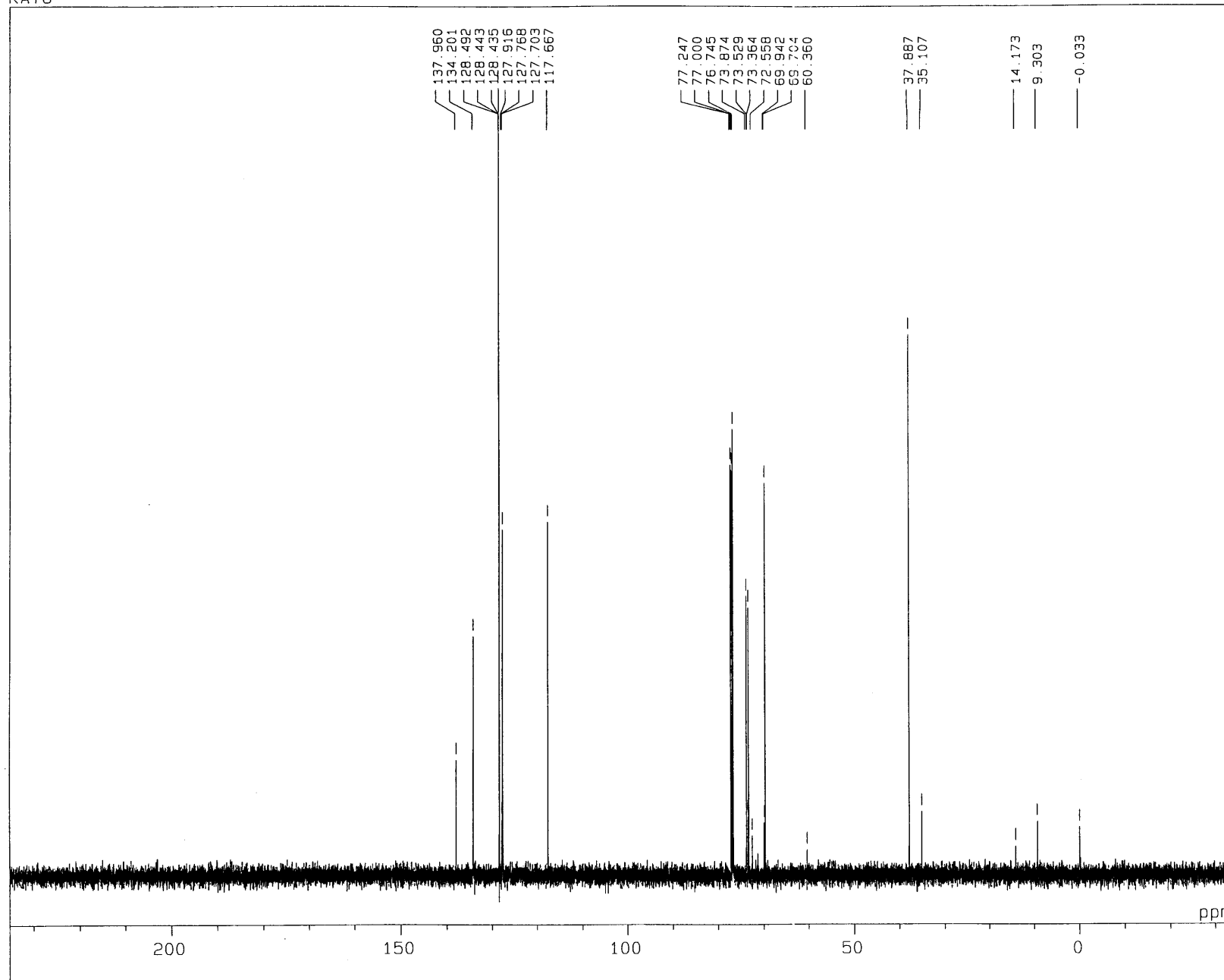
DFILE : ALPHA
SFILE : SHIMIZUCOMNT : KATO INPO-
EXMOD : SINGL
IRMOD : NON
POINT : 32768
FREQU : 10000.00 Hz
SCANS : 8
DUMMY : 1
ACQTM : 3.2768 sec
PD : 3.7232 sec
RGAIN : 18

PW1 : 5.15 usec

OBNUC : 1H
OBFRQ : 500.00 MHz
OBSET : 162410.00 HzIRNUC : 1H
IRFRQ : 500.00 MHz
IRSET : 162410.00 Hz
IRATN : 511
IRRPW : 50.0 usec
IRBP1 : 25
IRBP2 : 6
IRRNS : 0ADBIT : 16
CTEMP : 26.8 c
CSPED : 10 Hz
SLVNT : CDCL3RESOL : 0.31 Hz
BF : 0.15 Hz
T1 : 0.00 %
T2 : 0.00 %
T3 : 90.00 %
T4 : 100.00 %
REFVL : 0.00 ppm
XE : 4107.36 Hz
XS : 485.69 Hz
operator

HK-278

KATO



31-AUG-2007 16:22:22.67

DFILE : ALPHA
SFILE : SHIMIZU

COMNT : KATO INPO-
EXMOD : SINGL
IRMOD : BCM
POINT : 32768
FREQU : 33898.31 Hz
SCANS : 256
DUMMY : 1
ACQTM : 0.9667 sec
PD : 1.5000 sec
RGAIN : 23

PW1 : 4.75 usec

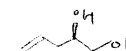
OBNUC : 13C
OBFRQ : 125.65 MHz
OBSET : 127958.00 Hz

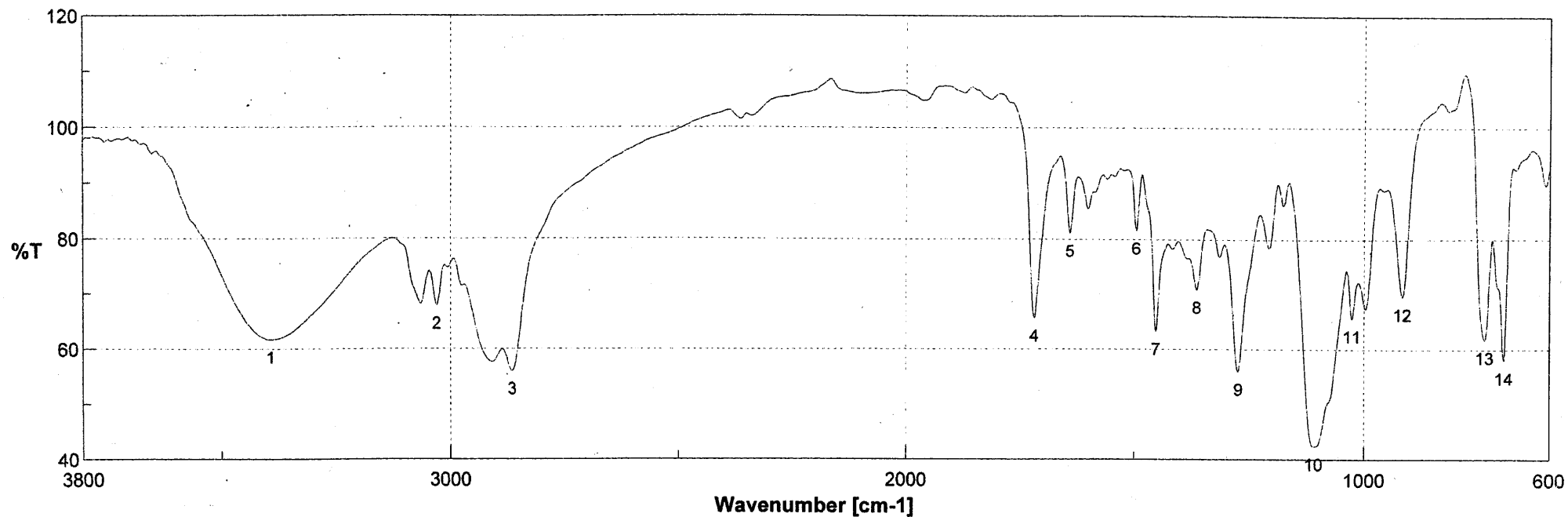
IRNUC : 1H
IRFRQ : 500.00 MHz
IRSET : 162410.00 Hz
IRATN : 511
IRRPW : 50.0 usec
IRBP1 : 25
IRBP2 : 6
IRRNS : 0

ADBIT : 16
CTEMP : 26.6 c
CSPED : 10 Hz
SLVNT : CDCL3

RESOL : 1.03 Hz
BF : 0.15 Hz
T1 : 0.00 %
T2 : 0.00 %
T3 : 90.00 %
T4 : 100.00 %
REFVL : 77.00 ppm
XE : 33898.31 Hz
XS : 0.00 Hz

operator



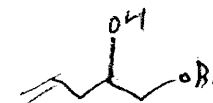


積算回数
ゼロフィリング
ゲイン
測定日時
測定者
ファイル名
サンプル名
コメント

16
ON
Auto (4)
2008/02/27 17:10
Memory#4

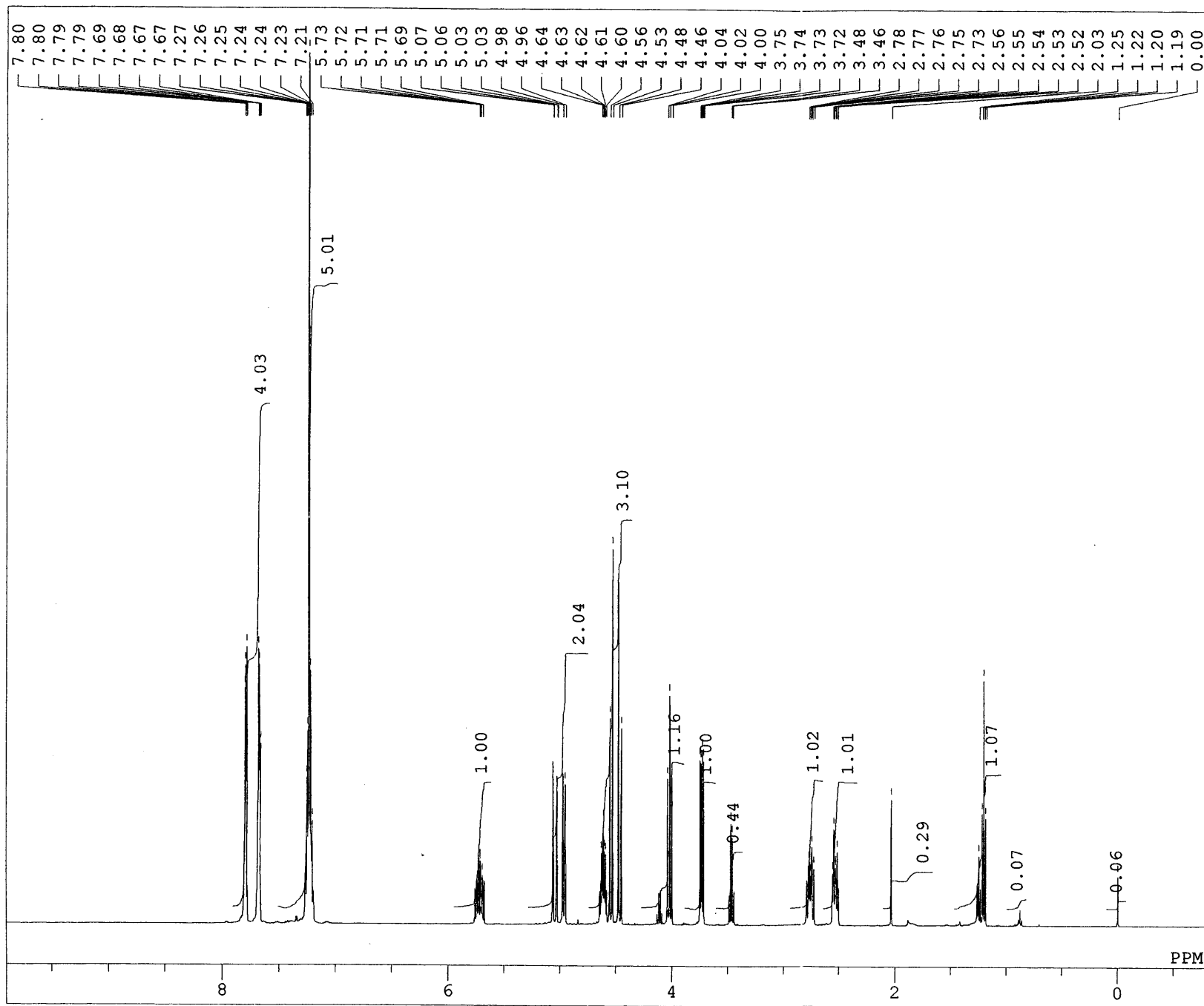
分解
アボダイゼーション
スキャンスピード
更新日時

2 cm-1
Cosine
Auto (2 mm/sec)
2008/02/27 17:11



No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T
1	3392.66	61.6854	2	3030.59	67.8764	3	2864.26	55.9435	4	1718.75	65.6565
6	1496.01	81.624	7	1452.62	63.2782	8	1363.91	70.8553	9	1274.23	55.9164
11	1026.91	65.66	12	917.468	69.6691	13	740.531	61.7972	14	699.551	57.9809
									5	1641.61	81.0956
									10	1109.83	42.4152

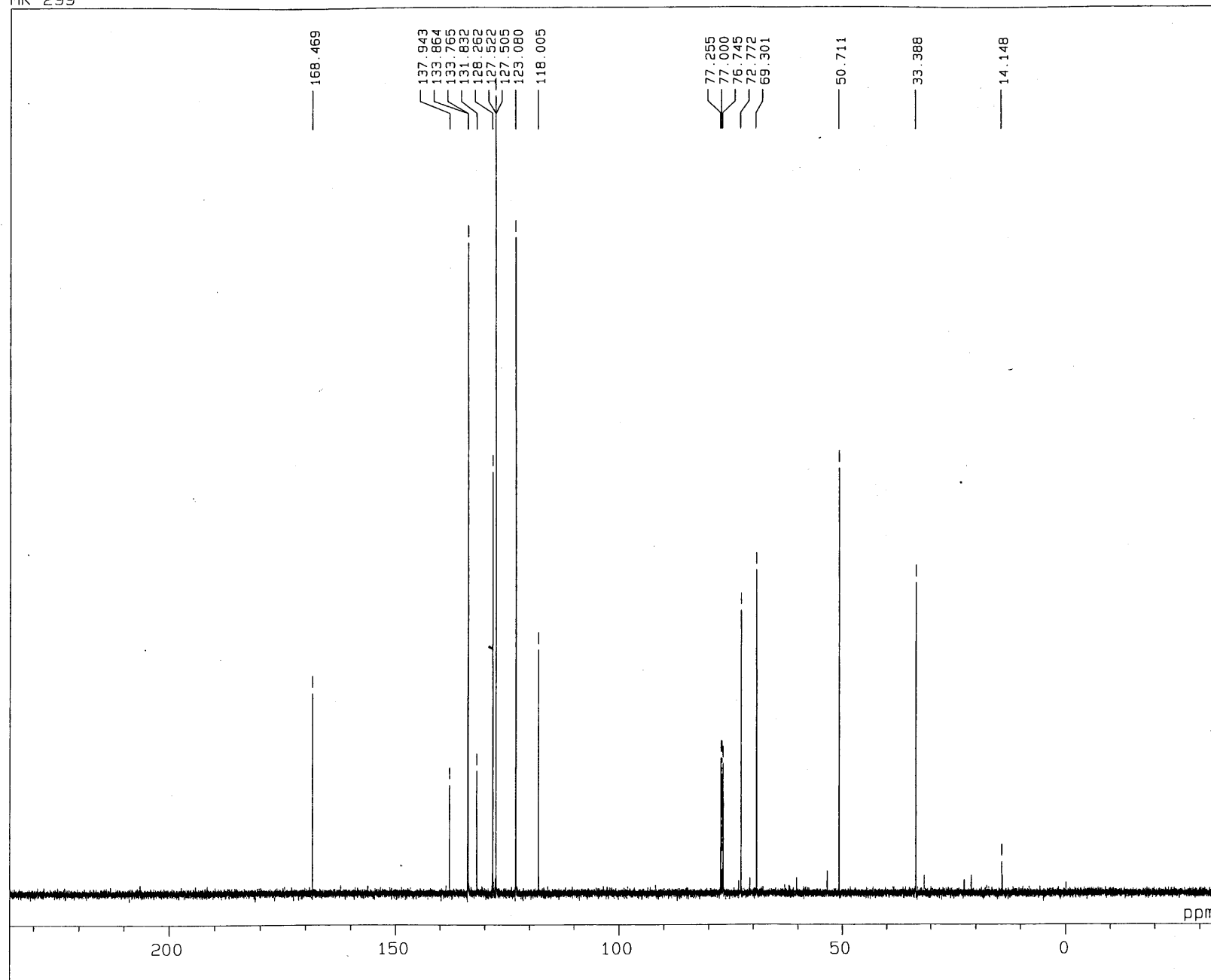
imide



EXMOD	SINGL
IRMOD	NON
OBNUC	1H
OBFRQ	500.00 MHz
OBSET	0.00 KHz
PW1	5.65 usec
POINT	16384
SAMPO	16384
TIMES	8
SCANS	8
DUMMY	1
FREQU	10000.00 Hz
FILTR	5000 Hz
ACQTM	1.6384 sec
DEADT	57.17 usec
DELAY	40.00 usec
PD	2.0000 sec
ADBIT	16
RGAIN	12
IRNUC	1H
IRFRQ	500.00 MHz
IRSET	0.00 KHz
IRRPW	50 usec
IRATN	511
IRRNS	0
IRBP1	25
IRBP2	6
BF	0.12 Hz
T1	0.00
T2	0.00
T3	90.00
T4	100.00
XE	5343.63 Hz
XS	209.96 Hz
REFVL	
DFILE	imide1NON_E1_FT.als
MENUF	NON
SHMFL	th5
LKSET	0.00 KHz
LKLEV	200
LGAIN	20
LKPHS	276
LKSIG	604
CTEMP	21.2 c
CSPED	18 Hz
FIELD	-12691



HK-299



6-SEP-2007 16:33:15.96

DFILE : ALPHA
SFILE : SHIMIZU

COMNT : HK-299
EXMOD : SINGL
IRMOD : BCM
POINT : 32768
FREQU : 33898.31 Hz
SCANS : 256
DUMMY : 4
ACQTM : 0.9667 sec
PD : 1.5000 sec
RGAIN : 23

PW1 : 4.75 usec

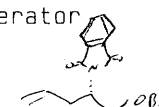
OBNUC : 13C
OBFRQ : 125.65 MHz
OBSET : 127958.00 Hz

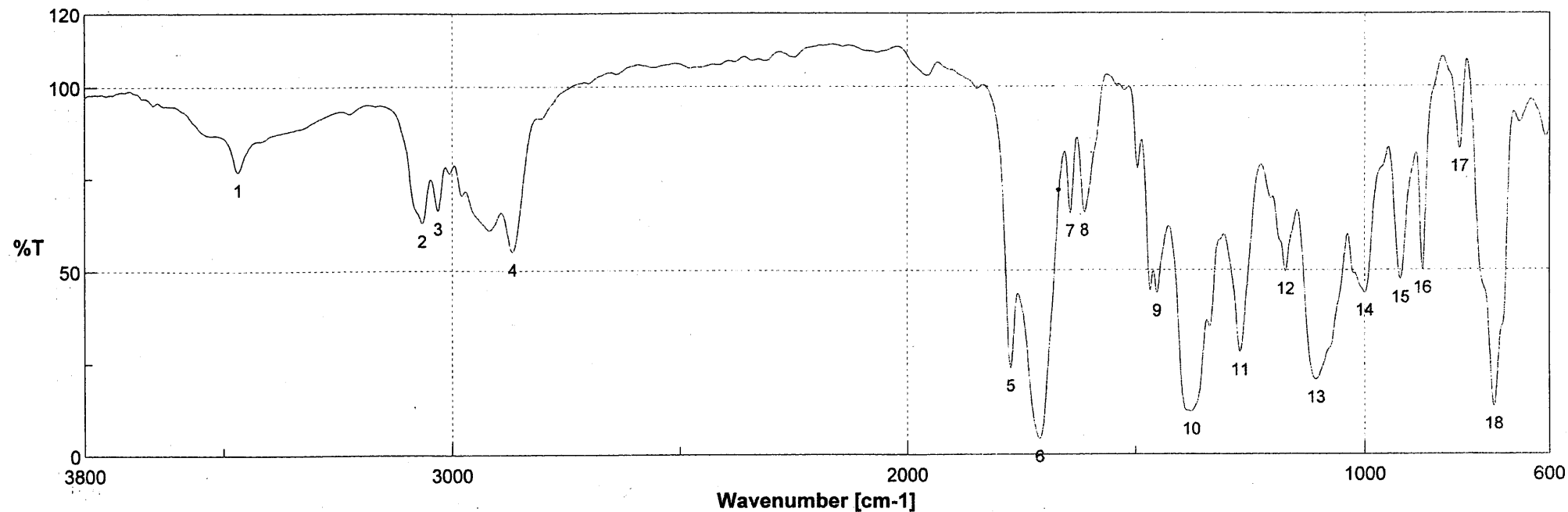
IRNUC : 1H
IRFRQ : 500.00 MHz
IRSET : 162410.00 Hz
IRATN : 511
IRRPW : 50.0 usec
IRBP1 : 25
IRBP2 : 6
IRRNS : 0

ADBIT : 16
CTEMP : 26.8 c
CSPED : 14 Hz
SLVNT : CDCL3

RESOL : 1.03 Hz
BF : 0.15 Hz
T1 : 0.00 %
T2 : 0.00 %
T3 : 90.00 %
T4 : 100.00 %
REFVL : 77.00 ppm
XE : 33898.31 Hz
XS : 0.00 Hz

operator





積算回数
 ゼロフィリング
 ゲイン
 測定日時
 測定者
 ファイル名
 サンプル名
 コメント

16
 ON
 Auto (4)
 2008/02/27 16:59

Memory#4

分解
 アボダイゼーション
 スキャンスピード
 更新日時

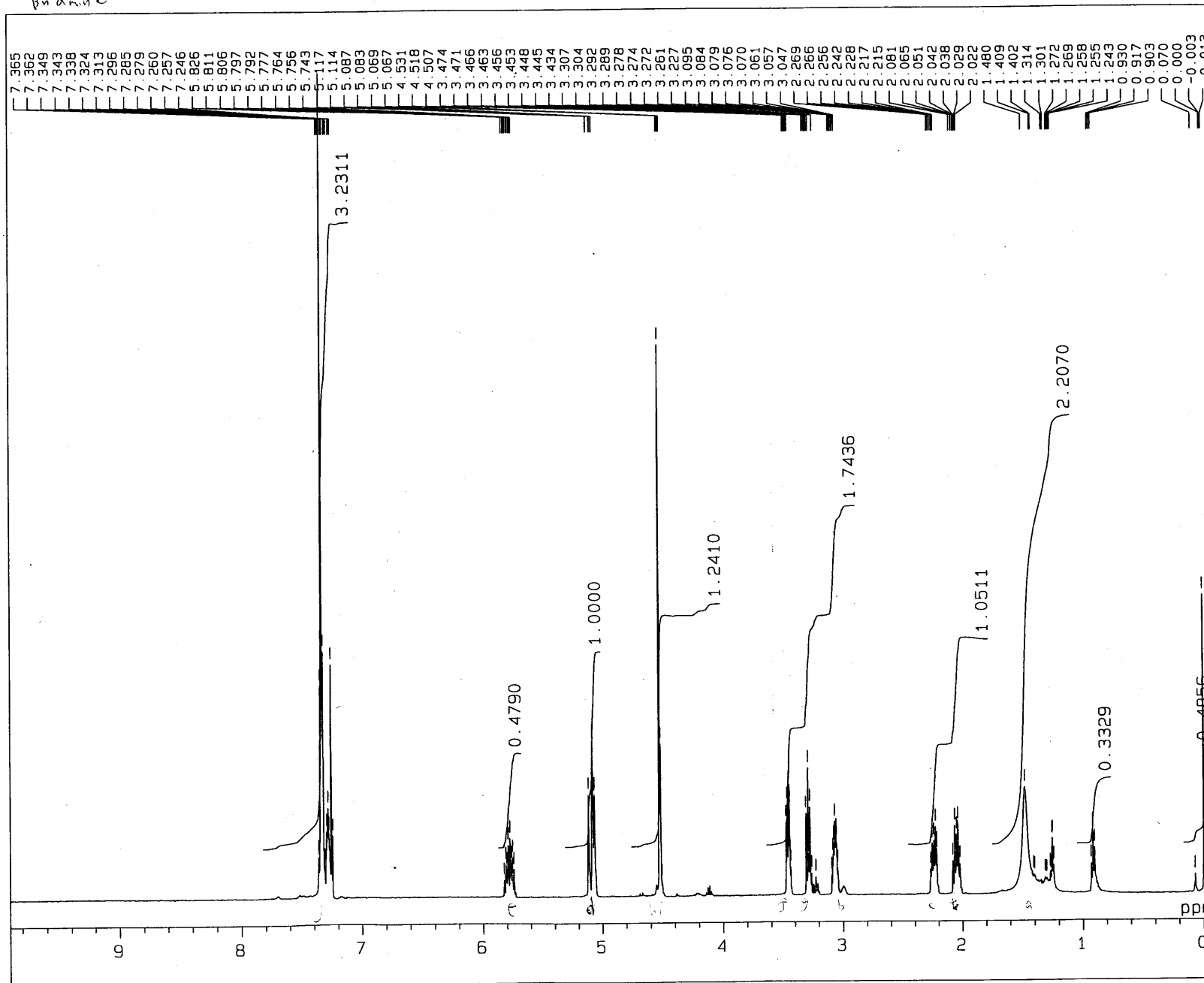
2 cm-1
 Cosine
 Auto (2 mm/sec)
 2008/02/27 17:02



No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T
1	3467.38	76.9094	2	3065.3	62.9131	3	3031.07	66.2513	4	2866.67	55.0922
6	1710.07	4.33487	7	1642.57	65.4068	8	1611.23	65.6968	9	1452.14	43.7535
11	1271.34	27.7438	12	1173.47	49.7091	13	1105.98	20.2949	14	999.91	43.899
16	874.078	49.9912	17	795.01	83.0321	18	720.765	13.0273	15	922.289	47.4367
									5	1773.23	23.4648
									10	1377.41	11.6515

Bn amine

27-JUN-2007 16:27:02.97



DFILE : ALPHA
SFILE : SHIMIZU

COMNT :
EXMOD : SINGL
IRMOD : NON
POINT : 32768
FREQU : 10000.00 Hz
SCANS : 8
DUMMY : 1
ACQTM : 3.2768 sec
PD : 3.7232 sec
RGAIN : 19

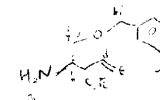
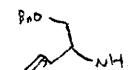
PW1 : 5.15 usec

OBNUC : 1H
OBFRQ : 500.00 MHz
OBSET : 162410.00 Hz

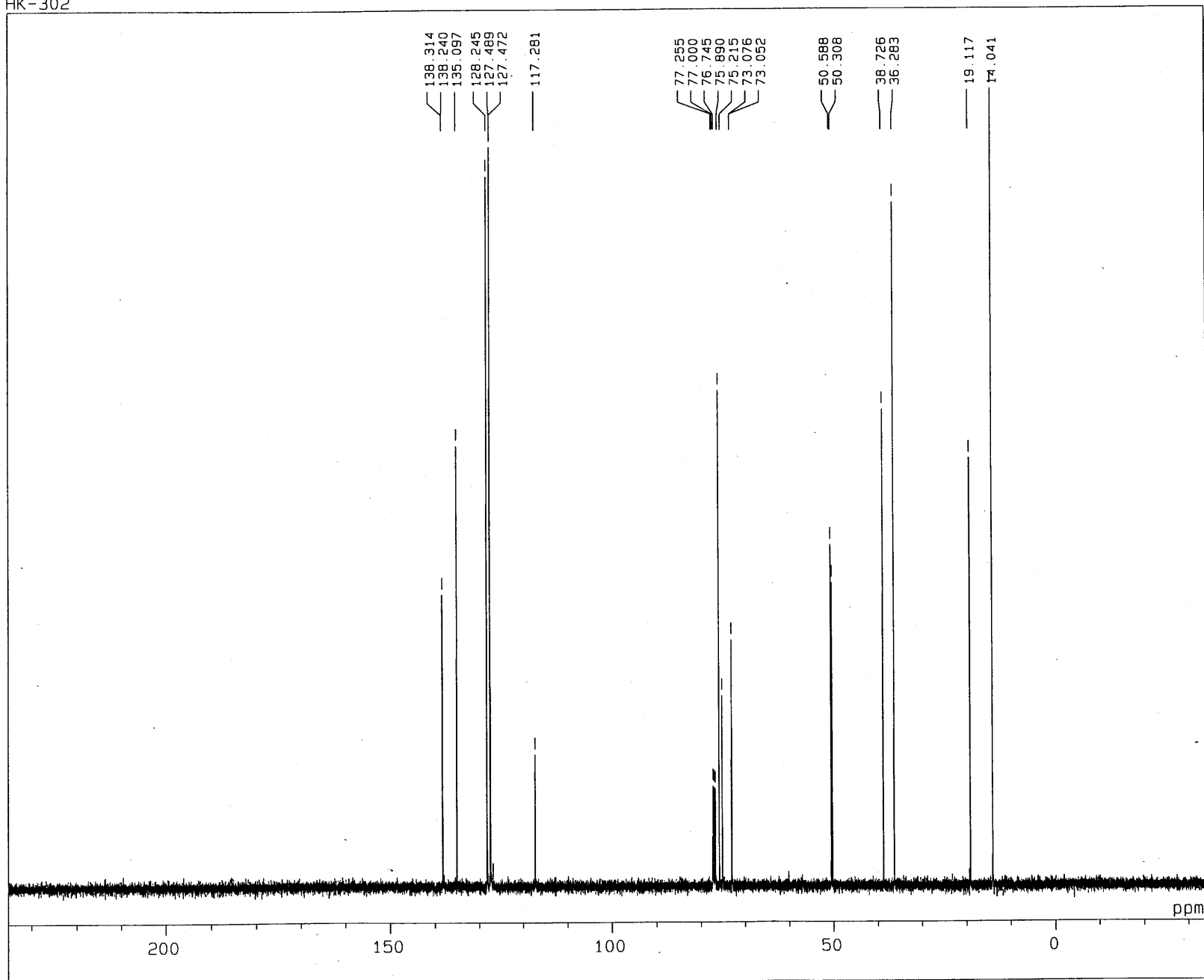
IRNUC : 1H
IRFRQ : 500.00 MHz
IRSET : 162410.00 Hz
IRATN : 511
IRRPW : 50.0 usec
IRBP1 : 25
IRBP2 : 6
IRRNS : 0

ADBIT : 16
CTEMP : 26.2 c
CSPED : 16 Hz
SLVNT : CDCL3

RESOL : 0.31 Hz
BF : 0.15 Hz
T1 : 0.00 %
T2 : 0.00 %
T3 : 90.00 %
T4 : 100.00 %
REFVL : 0.00 ppm.
XE : 5001.22 Hz
XS : 39.98 Hz
operator



HK-302



14-SEP-2007 14:33:35.34

DFILE : ALPHA
SFILE : SHIMIZU

COMNT : HK-302
EXMOD : SINGL
IRMOD : BCM
POINT : 32768
FREQU : 33898.31 Hz
SCANS : 256
DUMMY : 1
ACQTM : 0.9667 sec
PD : 1.5000 sec
RGAIN : 23

PW1 : 4.75 usec

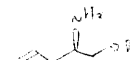
OBNUC : 13C
OBFRQ : 125.65 MHz
OBSET : 127958.00 Hz

IRNUC : 1H
IRFRQ : 500.00 MHz
IRSET : 162410.00 Hz
IRATN : 511
IRRPW : 50.0 usec
IRBP1 : 25
IRBP2 : 6
IRRNS : 0

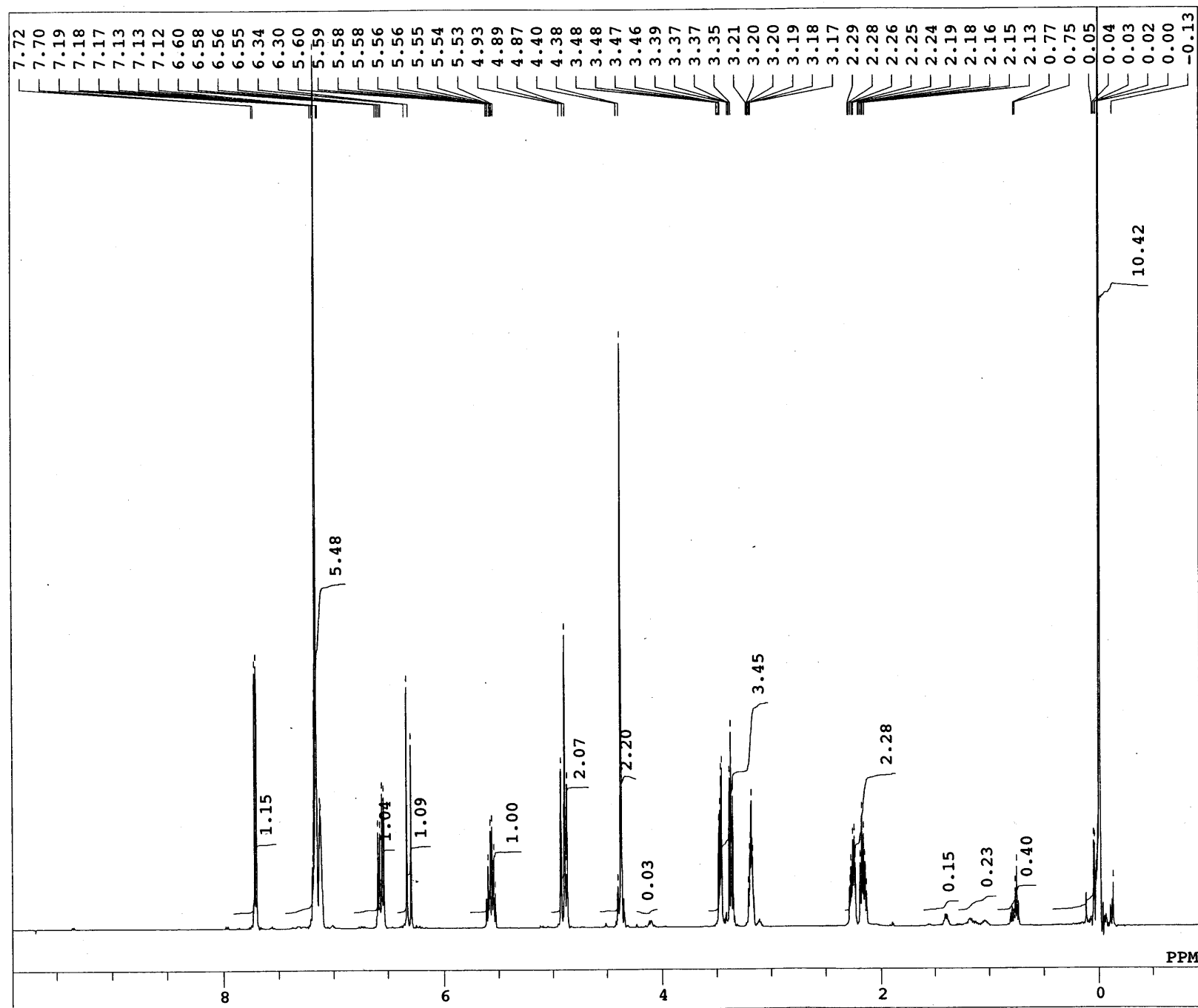
ADBIT : 16
CTEMP : 26.6 c
CSPED : 12 Hz
SLVNT : CDCL3

RESOL : 1.03 Hz
BF : 0.15 Hz
T1 : 0.00 %
T2 : 0.00 %
T3 : 90.00 %
T4 : 100.00 %
REFVL : 77.00 ppm
XE : 33898.31 Hz
XS : 0.00 Hz

operator



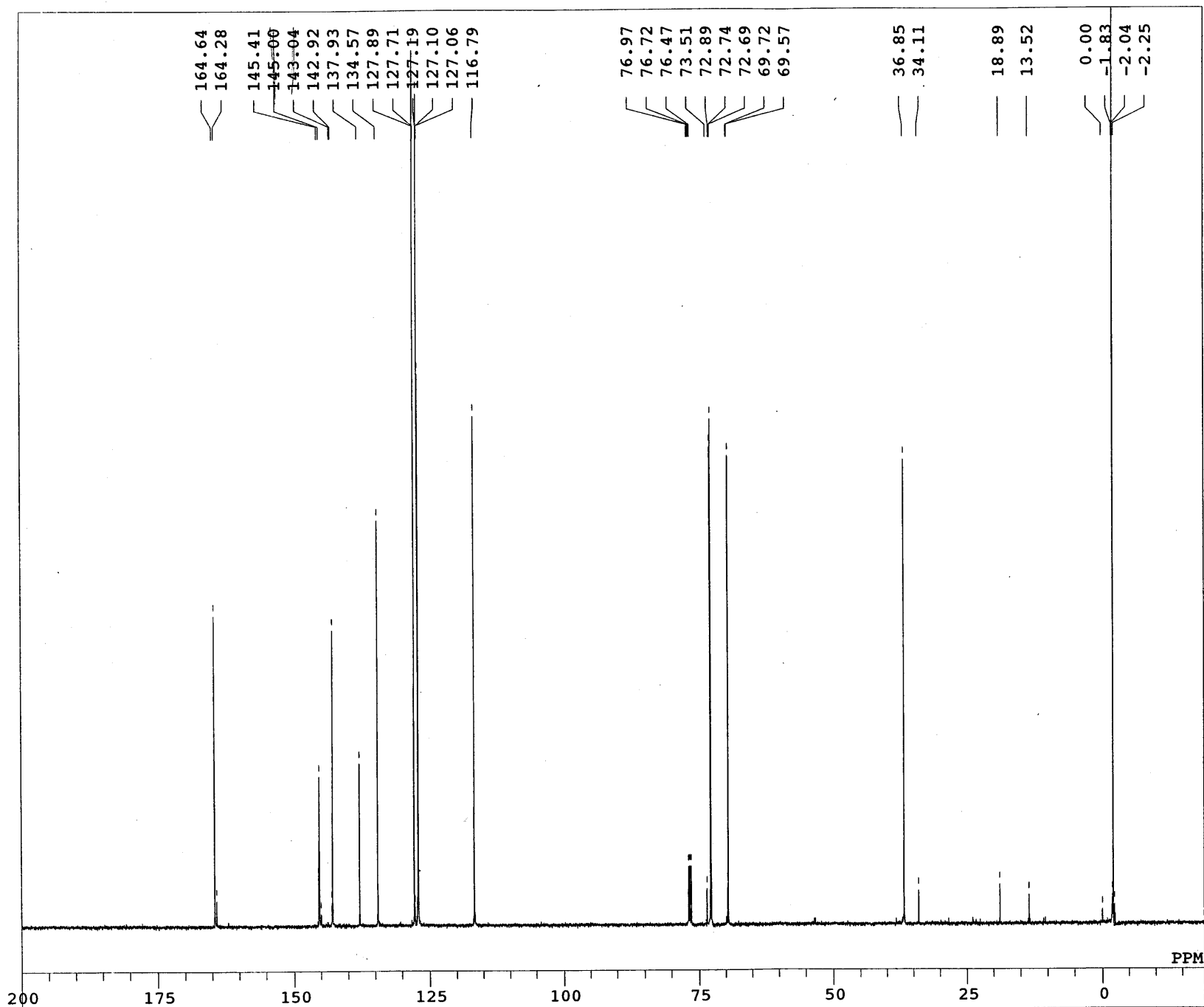
hk363-imine



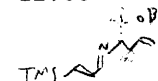
EXMOD	SINGL
IRMOD	NON
OBNUC	1H
OBFRQ	500.00 MHz
OBSET	0.00 KHz
PW1	5.65 usec
POINT	16384
SAMPO	16384
TIMES	8
SCANS	8
DUMMY	1
FREQU	10000.00 Hz
FILTR	5000 Hz
ACQTM	1.6384 sec
DEADT	57.17 usec
DELAY	40.00 usec
PD	2.0000 sec
ADBIT	16
RGAIN	10
IRNUC	1H
IRFRQ	500.00 MHz
IRSET	0.00 KHz
IRRPW	50 usec
IRATN	511
IRRNS	0
IRBP1	25
IRBP2	6
BF	0.12 Hz
T1	0.00
T2	0.00
T3	90.00
T4	100.00
XE	5410.16 Hz
XS	177.00 Hz
REFVL	
DFILE	hk363-imine1NON_E1_FT.als
MENUF	NON
SHMFL	th5
LKSET	0.00 KHz
LKLEV	200
LGAIN	26
LKPHS	276
LKSIG	2580
CTEMP	21.6 c
CSPED	16 Hz
FIELD	-12708

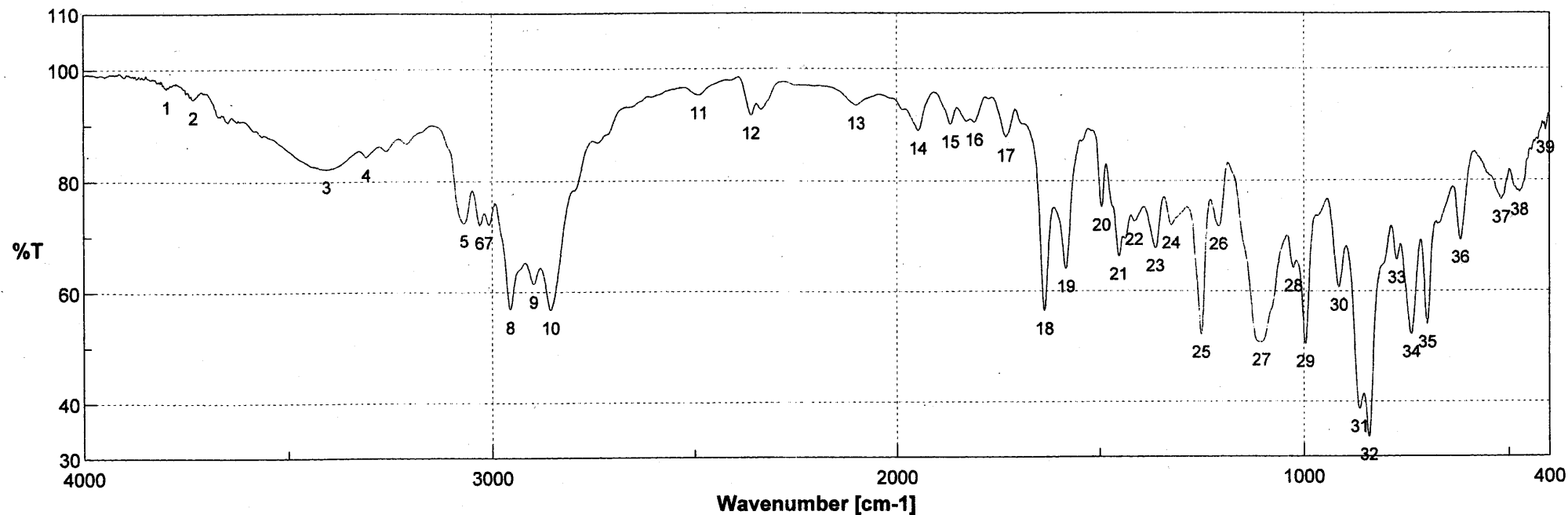
TMS

hk363-imine



EXMOD	SINGL
IRMOD	BCM
OBNUC	13C
OBFRQ	125.65 MHz
OBSET	0.00 KHz
PW1	4.75 usec
POINT	32768
SAMPO	32768
TIMES	512
SCANS	512
DUMMY	1
FREQU	33898.30 Hz
FILTR	16950 Hz
ACQTM	0.9667 sec
DEADT	15.32 usec
DELAY	11.80 usec
PD	1.0000 sec
ADBIT	16
RGAIN	32
IRNUC	1H
IRFRQ	500.00 MHz
IRSET	0.00 KHz
IRRPW	50 usec
IRATN	511
IRRNS	0
IRBP1	25
IRBP2	6
BF	1.20 Hz
T1	0.00
T2	0.00
T3	90.00
T4	100.00
XE	27536.17 Hz
XS	1208.29 Hz
REFVL	
DFILE	hk363-imine1BCM_E1_FT.als
MENUF	BCM
SHMFL	th5
LKSET	0.00 KHz
LKLEV	200
LGAIN	26
LKPHS	276
LKSIG	2707
CTEMP	22.0 c
CSPED	16 Hz
FIELD	-12708



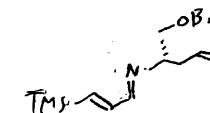


積算回数
ゼロフィリング
ゲイン
測定日時
測定者
ファイル名
サンプル名
コメント

8
ON
Auto (4)
2008/01/29 16:50
Memory#3

分解
アボダイゼーション
スキャンスピード
更新日時

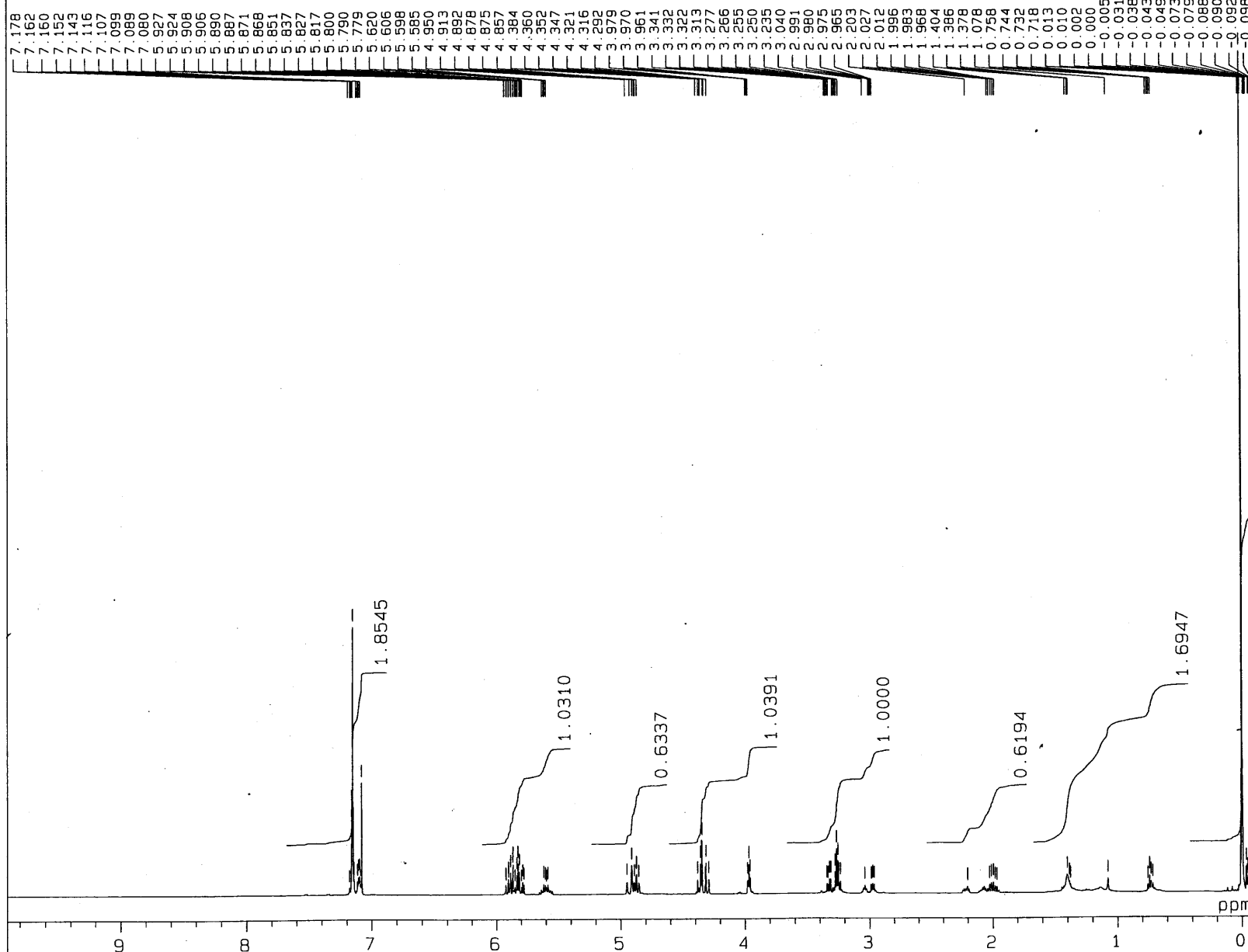
2 cm-1
Cosine
Auto (2 mm/sec)
2008/01/29 16:51



No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T
1	3798.12	96.5486	2	3732.55	94.6722	3	3406.15	82.2729	4	3308.28	84.4089
6	3030.1	72.1137	7	3007.44	72.1975	8	2954.89	56.8786	9	2897.52	61.4357
11	2488.2	95.3228	12	2359.96	91.6925	13	2100.58	93.4941	14	1946.79	89.0072
16	1807.94	90.522	17	1730.32	87.7527	18	1636.3	56.4694	19	1583.27	64.0743
21	1452.62	66.2836	22	1414.53	72.6591	23	1362.94	67.7993	24	1323.89	72.0256
26	1207.22	71.8417	27	1103.08	50.8106	28	1025.46	64.2133	29	996.053	50.4687
31	863.471	38.6479	32	840.329	33.5513	33	771.869	65.6914	34	736.192	52.2596
36	617.592	69.2217	37	517.793	76.4722	38	473.439	77.8108	39	409.799	88.9313
									5	3069.16	72.4842
									10	2855.58	56.8029
									15	1867.24	90.1567
									20	1495.04	75.2606
									25	1249.65	52.1826
									30	913.611	60.7772
									35	697.141	54.0843

AMINE

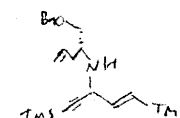
3-JUL-2007 18:15:35.74

DFILE : ALPHA
SFILE : SHIMIZUCOMNT : AMINE
EXMOD : SINGL
IRMOD : NON
POINT : 32768
FREQU : 10000.00 Hz
SCANS : 8
DUMMY : 1
ACQTM : 3.2768 sec
PD : 3.7232 sec
RGAIN : 18

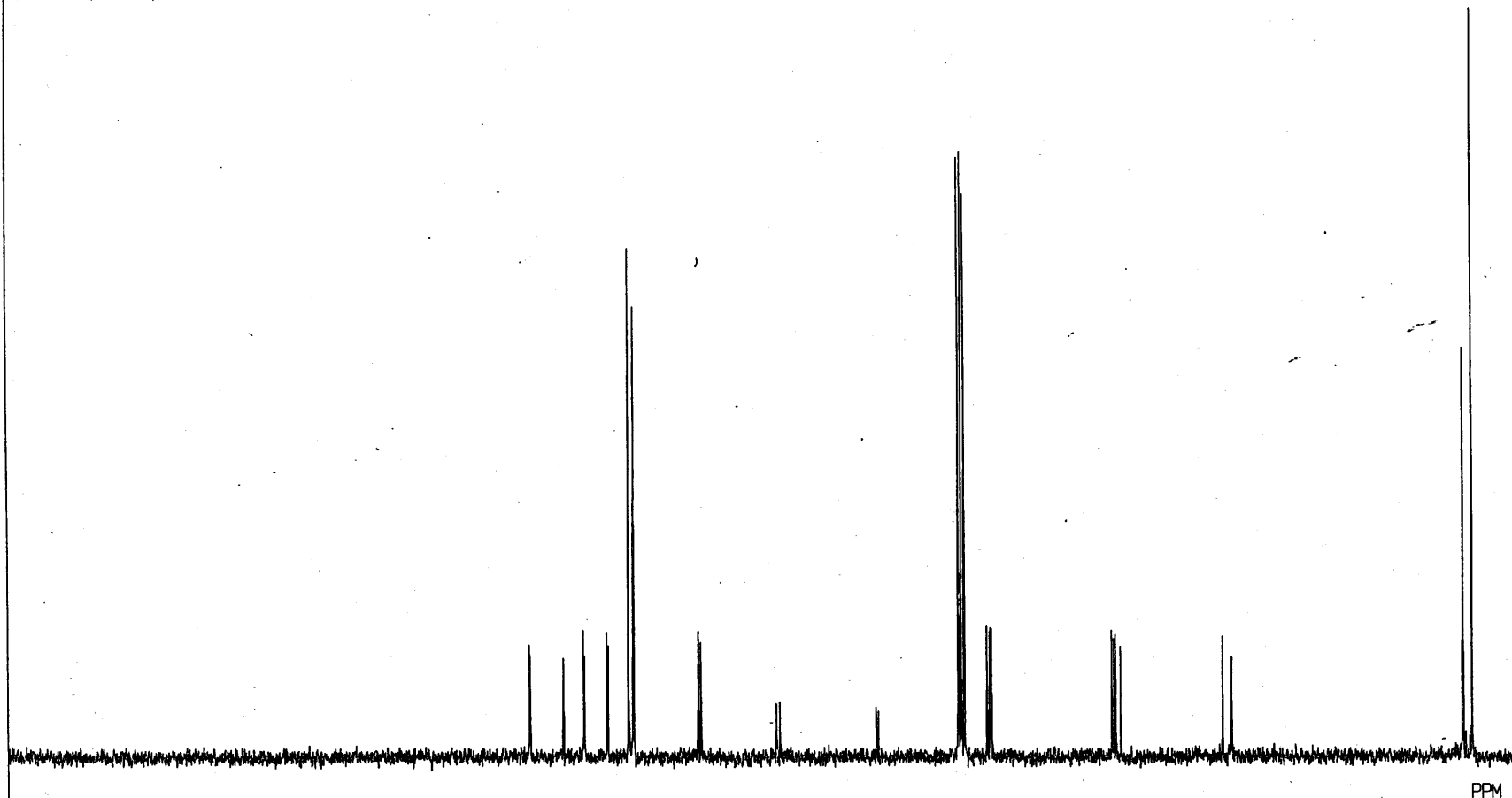
PW1 : 5.15 usec

OBNUC : 1H
OBFRQ : 500.00 MHz
OBSET : 162410.00 HzIRNUC : 1H
IRFRQ : 500.00 MHz
IRSET : 162410.00 Hz
IRATN : 511
IRRPW : 50.0 usec
IRBP1 : 25
IRBP2 : 6
IRRS : 0ADBIT : 16
CTEMP : 26.2 c
CSPED : 14 Hz
SLVNT : CDCL3RESOL : 0.31 Hz
BF : 0.15 Hz
T1 : 0.00 %
T2 : 0.00 %
T3 : 90.00 %
T4 : 100.00 %
REFVL : 0.00 ppm
XE : 5001.22 Hz
XS : -49.13 Hz

operator



IH-720 (14-20)



10-JAN-06 13: 04: 04

DFILE .Q13C

OBNUC 13C

EXMOD BCM

OFR 67.80 MHz

OBSET 135.00 kHz

OBFIN 5200.0 Hz

POINT 32768

FREQU 20000.0 Hz

SCANS 393

ACQTM 0.819 sec

PD 2.181 sec

PW1 3.8 us

IRNUC 1H

CTEMP 22.3 c

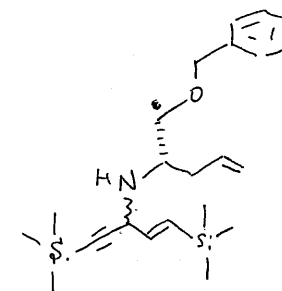
SLVNT CDCL3

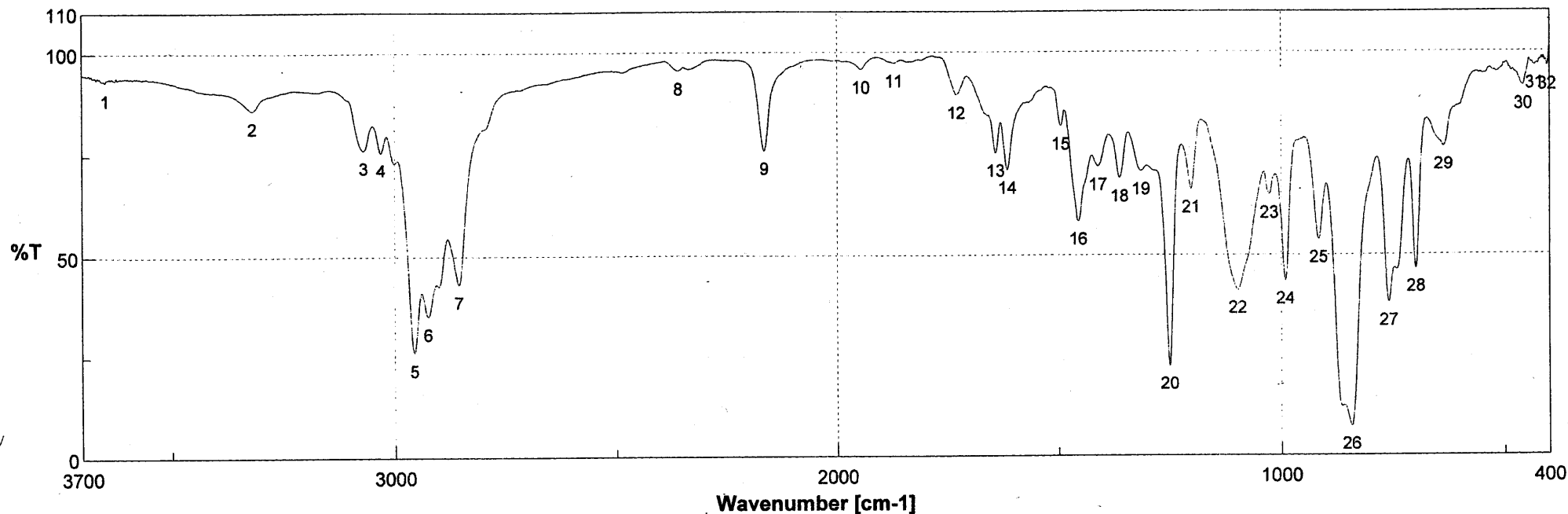
EXREF 77.00 ppm

BF 0.16 Hz

RGAIN 27

OPERATOR : _____



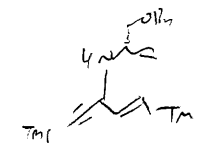


積算回数
 ゼロフィリング
 ゲイン
 測定日時
 測定者
 ファイル名
 サンプル名
 コメント

8
 ON
 Auto (4)
 2008/01/29 16:31
 Memory#3

分解
 アポダイゼーション
 スキャンスピード
 更新日時

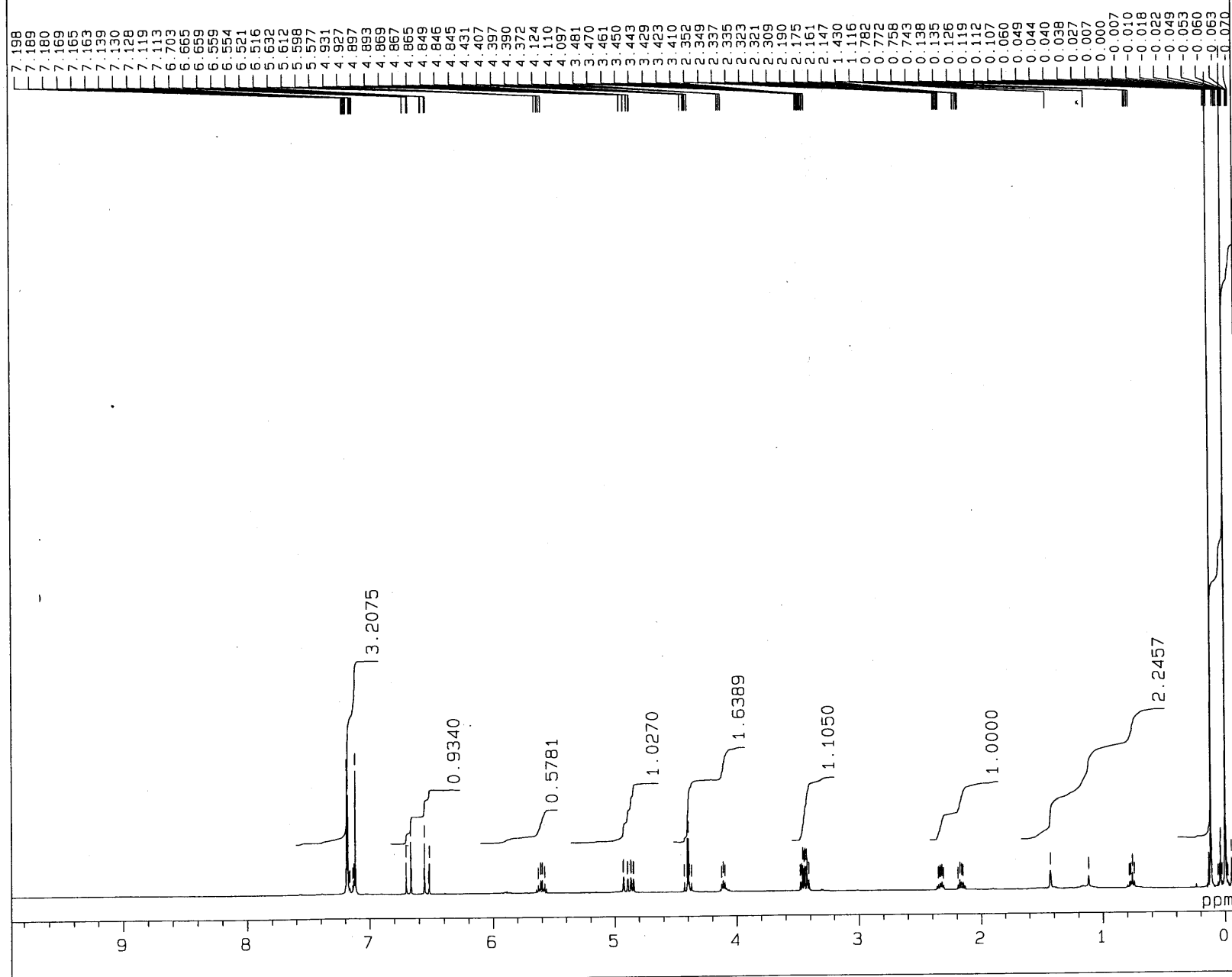
2 cm-1
 Cosine
 Auto (2 mm/sec)
 2008/01/29 16:33



No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T
1	3647.7	93.029	2	3318.89	86.2125	3	3069.64	76.2799	4	3030.59	75.73
6	2925.48	35.1475	7	2855.58	43.0097	8	2359.48	95.5027	9	2164.7	75.8682
11	1870.61	97.3279	12	1729.83	89.5762	13	1641.13	75.3385	14	1615.09	71.1109
16	1455.03	58.4674	17	1410.67	71.9191	18	1361.98	69.0474	19	1313.77	70.8083
21	1200.95	66.3372	22	1097.3	41.2538	23	1026.43	64.9184	24	990.75	43.5726
26	842.258	7.25943	27	758.37	38.114	28	697.141	46.5424	29	636.394	76.6519
31	432.941	96.483	32	404.978	96.1962				30	458.493	91.532
									5	2956.82	26.1389
									10	1945.82	95.8149
									15	1495.04	81.9576
									20	1249.16	22.345
									25	915.54	53.8494

MNO2ALKENYL

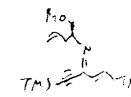
10-JUL-2007 15:55:50.87

DFILE : ALPHA
SFILE : SHIMIZUCOMNT : MNO2ALKENYL
EXMOD : SINGL
IRMOD : NON
POINT : 32768
FREQU : 10000.00 Hz
SCANS : 8
DUMMY : 1
ACQTM : 3.2768 sec
PD : 3.7232 sec
RGAIN : 19

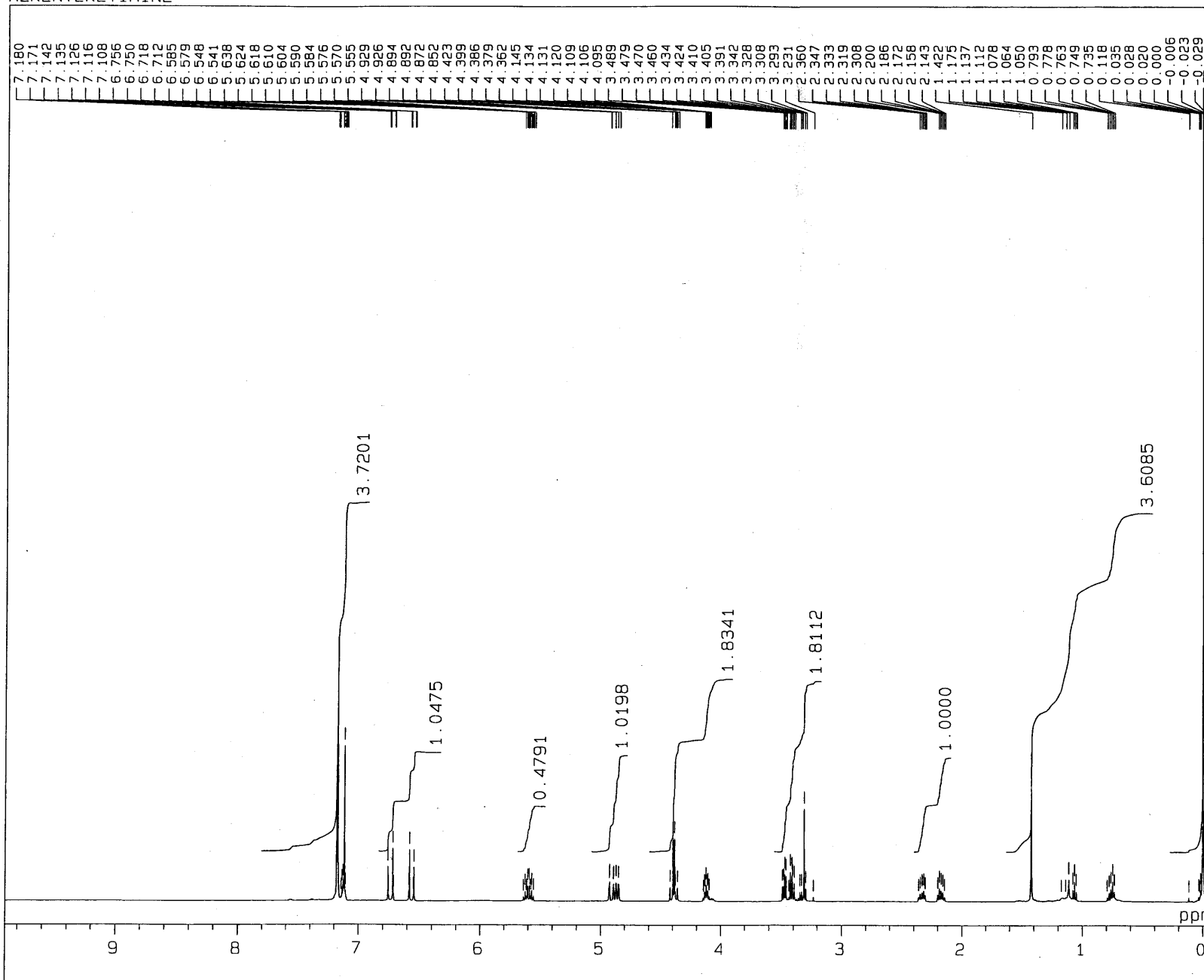
PW1 : 5.15 usec

OBNUC : 1H
OBFRQ : 500.00 MHz
OBSET : 162410.00 HzIRNUC : 1H
IRFRQ : 500.00 MHz
IRSET : 162410.00 Hz
IRATN : 511
IRRPW : 50.0 usec
IRBP1 : 25
IRBP2 : 6
IRRNS : 0ADBIT : 16
CTEMP : 26.1 c
CSPED : 11 Hz
SLVNT : CDCL3RESOL : 0.31 Hz
BF : 0.15 Hz
T1 : 0.00 %
T2 : 0.00 %
T3 : 90.00 %
T4 : 100.00 %
REFVL : 0.00 ppm
XE : 5001.22 Hz
XS : -29.91 Hz

operator



ALKENYLKETIMINE



12-JUL-2007 17: 51: 26.48

DFILE : ALPHA
SFILE : SHIMIZU

COMNT : ALKENYLKETIMINE
EXMOD : SINGL
IRMOD : NON
POINT : 32768
FREQU : 10000.00 Hz
SCANS : 8
DUMMY : 1
ACQTM : 3.2768 sec
PD : 3.7232 sec
RGAIN : 20

PW1 : 5.15 usec

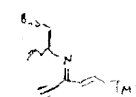
OBNUC : 1H
OBFRQ : 500.00 MHz
OBSET : 162410.00 Hz

IRNUC : 1H
IRFRQ : 500.00 MHz
IRSET : 162410.00 Hz
IRATN : 511
IRRPW : 50.0 usec
IRBP1 : 25
IRBP2 : 6
IRRNS : 0

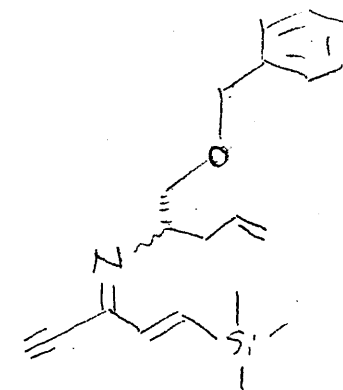
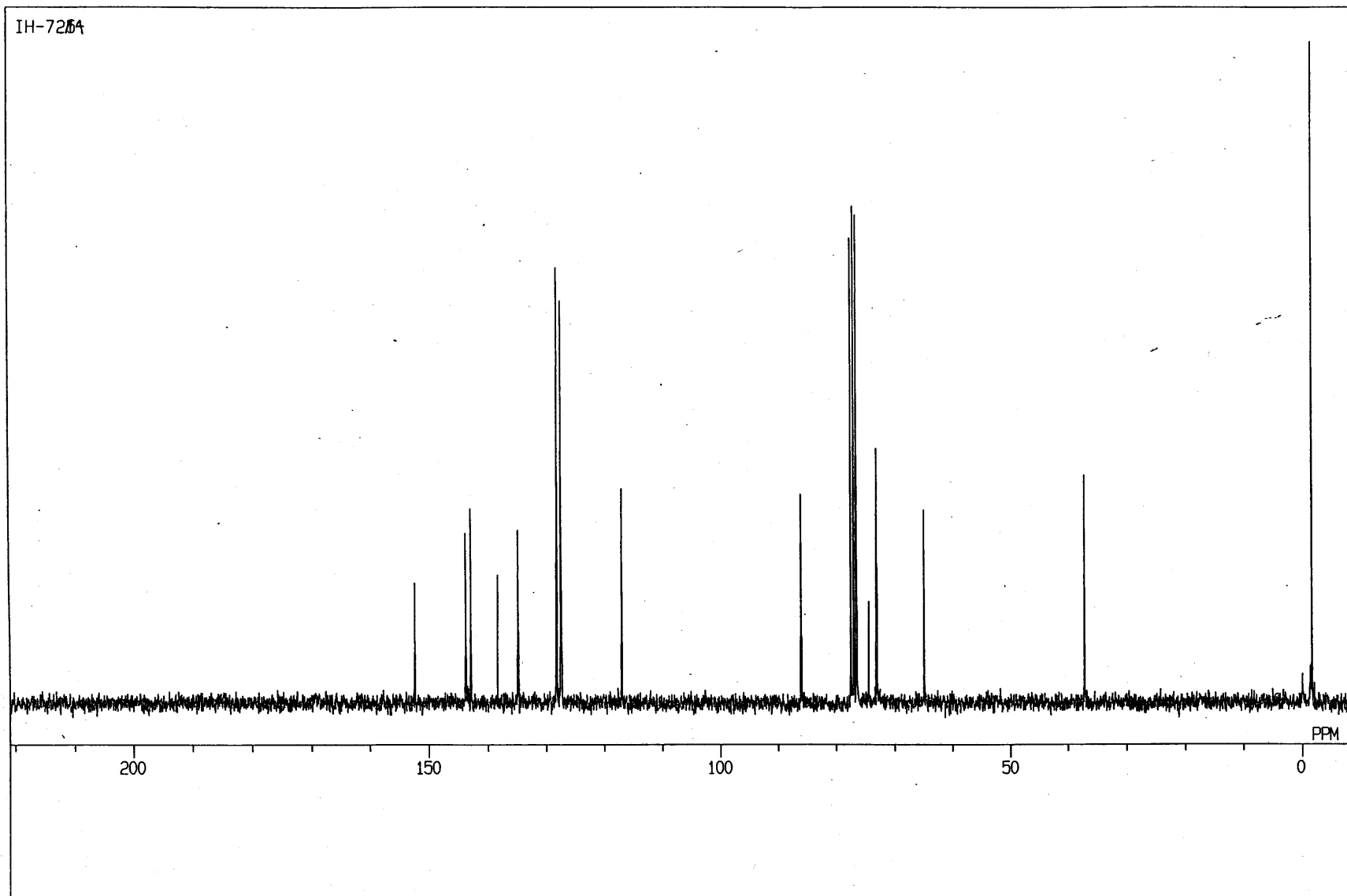
ADBIT : 16
CTEMP : 26.0 c
CSPED : 11 Hz
SLVNT : CDCL3

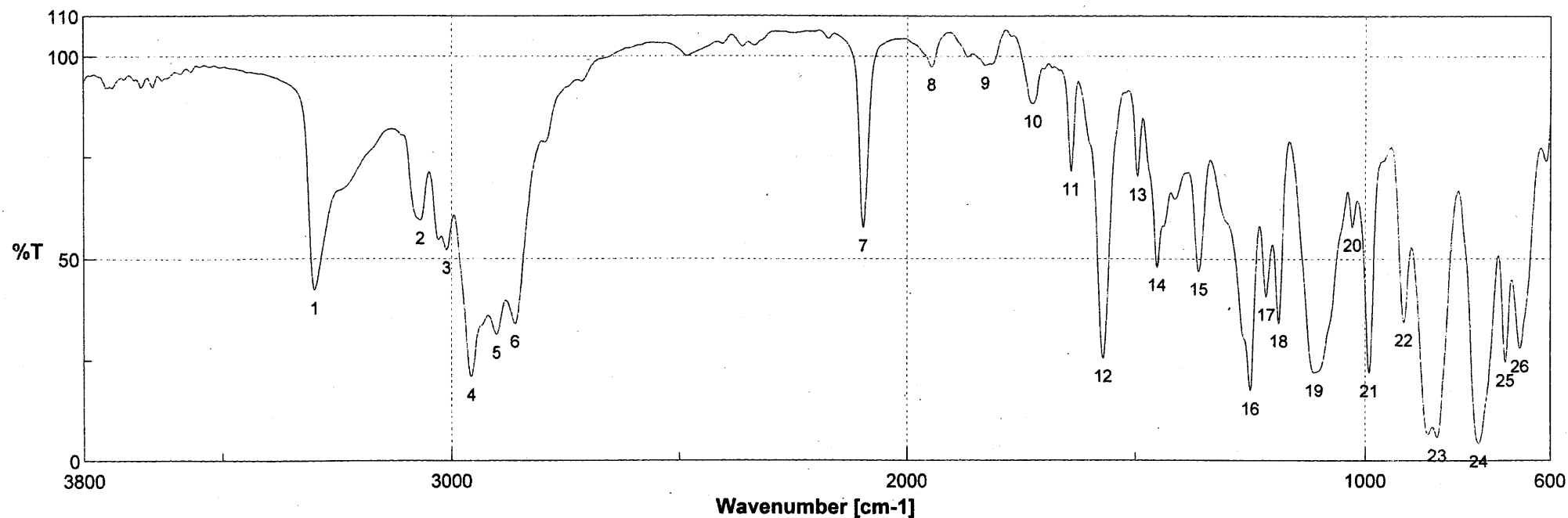
RESOL : 0.31 Hz
BF : 0.15 Hz
T1 : 0.00 %
T2 : 0.00 %
T3 : 90.00 %
T4 : 100.00 %
REFVL : 0.00 ppm
XE : 5001.22 Hz
XS : -31.43 Hz

operator



IH-7254



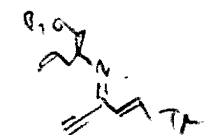


積算回数
 ゼロフィリング
 ゲイン
 測定日時
 測定者
 ファイル名
 サンプル名
 コメント

16
 ON
 Auto (2)
 2008/02/27 17:32
 Memory#4

分解
 アポダイゼーション
 スキャンスピード
 更新日時

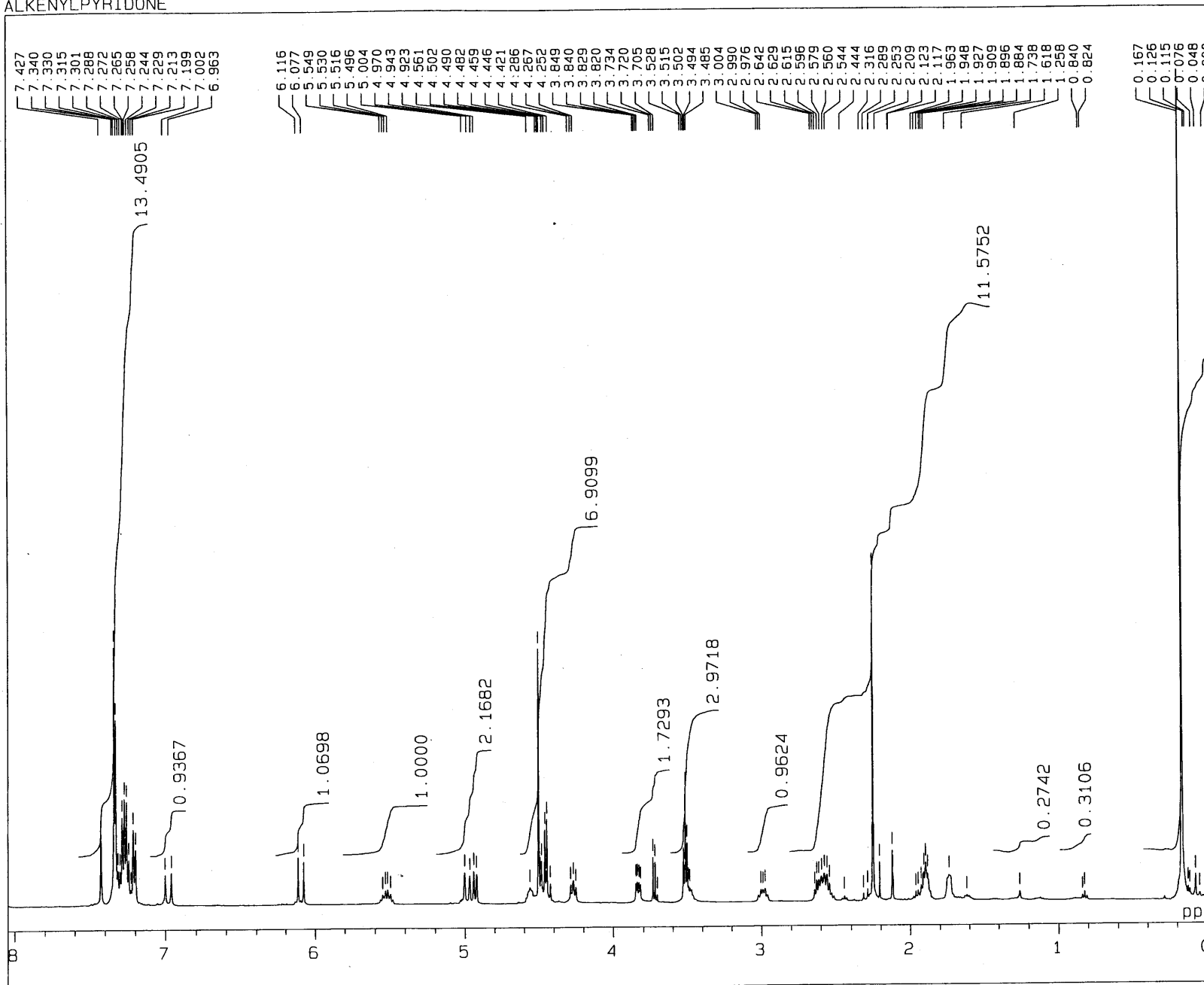
2 cm-1
 Cosine
 Auto (2 mm/sec)
 2008/02/27 17:32



No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T
1	3298.16	42.1727	2	3068.19	59.5223	3	3010.82	52.155	4	2956.34	20.7392
6	2859.92	33.9048	7	2096.73	57.6227	8	1946.79	97.3101	9	1829.15	97.7193
11	1641.61	71.5506	12	1570.74	25.3349	13	1496.01	70.2945	14	1453.1	47.8749
16	1250.13	17.2472	17	1215.9	40.6445	18	1188.42	34.0252	19	1110.8	21.7884
21	991.232	21.7868	22	916.022	34.3516	23	844.669	5.71313	24	754.995	4.30548
26	665.321	27.8182							5	2900.9	31.2223
									10	1725.5	88.2379
									15	1361.5	46.8885
									20	1027.87	57.8712
									25	697.623	24.3467

ALKENYLPYRIDONE

31-AUG-2007 15:37:10.02



DFILE : ALPHA
SFILE : SHIMIZU

COMNT : ALKENYLPYRIDONE
EXMOD : SINGL
IRMOD : NON
POINT : 32768
FREQU : 10000.00 Hz
SCANS : 8
DUMMY : 1
ACQTM : 3.2768 sec
PD : 3.7232 sec
RGAIN : 16

PW1 : 5.15 usec

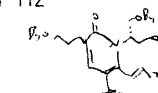
OBNUC : 1H
OBFRQ : 500.00 MHz
OBSET : 162410.00 Hz

IRNUC : 1H
IRFRQ : 500.00 MHz
IRSET : 162410.00 Hz
IRATN : 511
IRRPW : 50.0 usec
IRBP1 : 25
IRBP2 : 6
IRRNS : 0

ADBIT : 16
CTEMP : 26.8 c
CSPED : 14 Hz
SLVNT : CDCL3

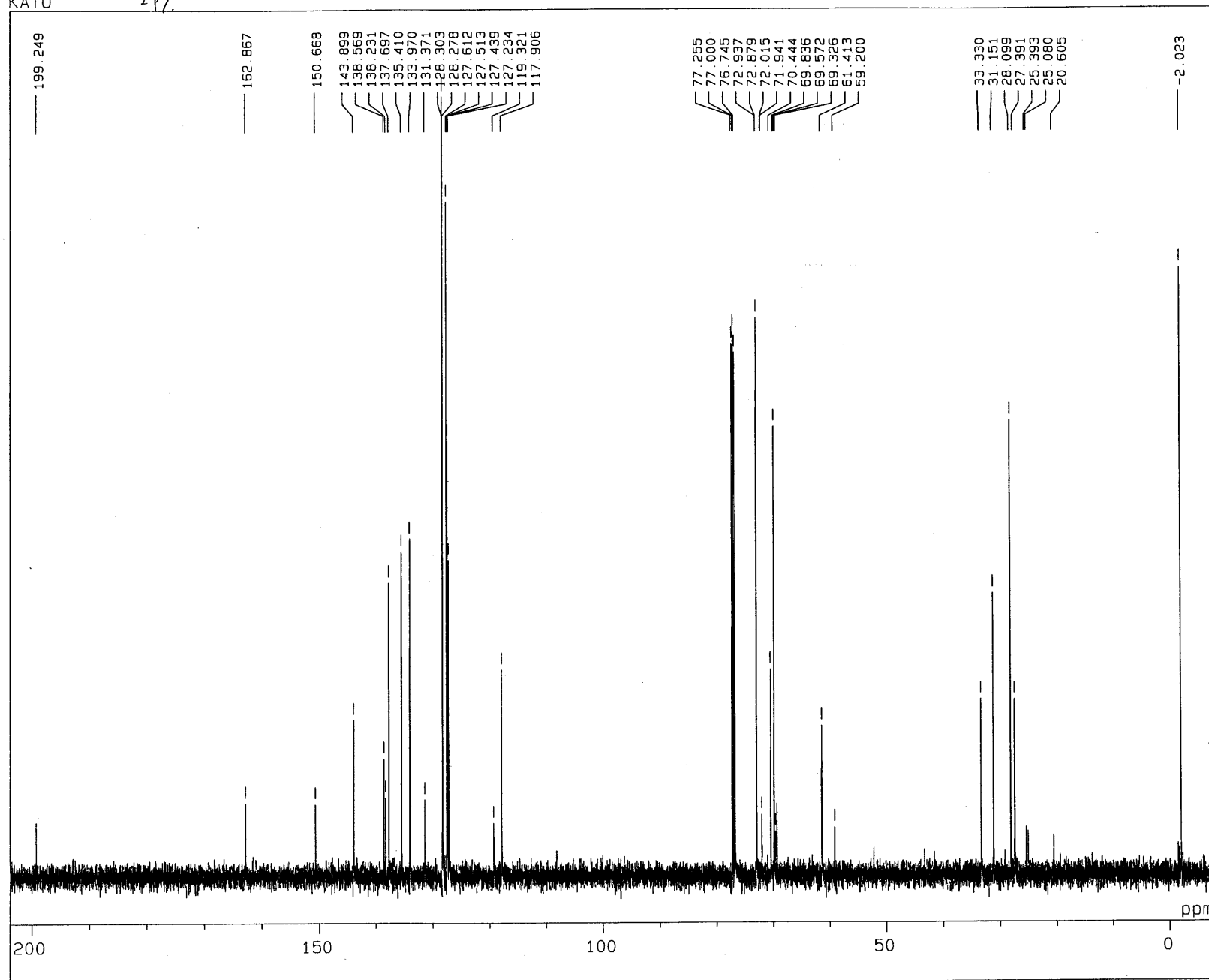
RESOL : 0.31 Hz
BF : 0.15 Hz
T1 : 0.00 %
T2 : 0.00 %
T3 : 90.00 %
T4 : 100.00 %
REFVL : 0.00 ppm
XE : 4059.45 Hz
XS : 497.44 Hz

operator



KATO

272



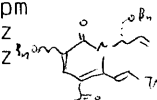
31-AUG-2007 15:58:32.58

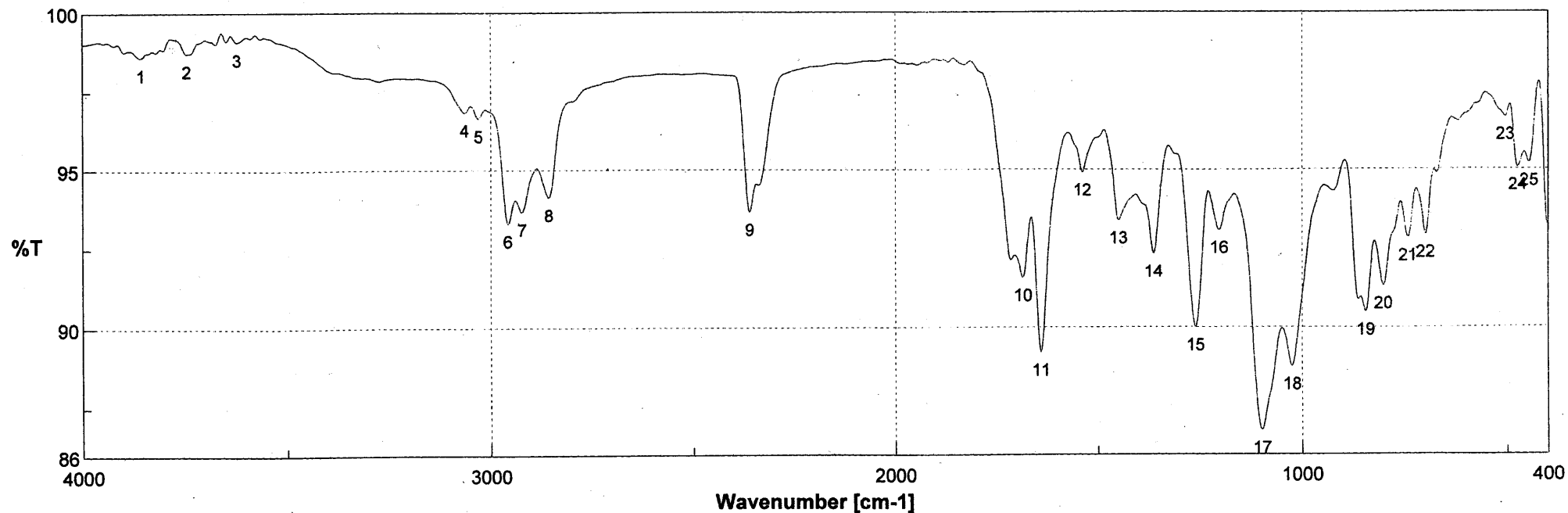
DFILE : ALPHA
SFILE : SHIMIZUCOMNT : KATO OBUTU
EXMOD : SINGL
IRMOD : BCM
POINT : 32768
FREQU : 33898.31 Hz
SCANS : 256
DUMMY : 1
ACQTM : 0.9667 sec
PD : 1.5000 sec
RGAIN : 23

PW1 : 4.75 usec

OBNUC : 13C
OBFRQ : 125.65 MHz
OBSET : 127958.00 HzIRNUC : 1H
IRFRQ : 500.00 MHz
IRSET : 162410.00 Hz
IRATN : 511
IRRPW : 50.0 usec
IRBP1 : 25
IRBP2 : 6
IRRNS : 0ADBIT : 16
CTEMP : 26.5 c
CSPED : 14 Hz
SLVNT : CDCL3RESOL : 1.03 Hz
BF : 0.15 Hz
T1 : 0.00 %
T2 : 0.00 %
T3 : 90.00 %
T4 : 100.00 %
REFVL : 77.00 ppm
XE : 26654.78 Hz
XS : 342.42 Hz

operator





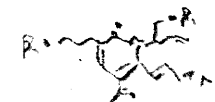
積算回数
ゼロフィリング
ゲイン
測定日時
測定者
ファイル名
サンプル名
コメント

16
ON
Auto (2)
2008/03/10 14:37

Memory#5

分解
アボダイゼーション
スキャンスピード
更新日時

2 cm-1
Cosine
Auto (2 mm/sec)
2008/03/10 14:40



No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T	No.	cm-1	%T
1	3857.9	98.5972	2	3746.53	98.7283	3	3623.59	99.0882	4	3064.33	96.8378
6	2956.82	93.3027	7	2922.59	93.6749	8	2857.02	94.1419	9	2360.93	93.6639
11	1641.13	89.2227	12	1538.92	94.9079	13	1450.21	93.3751	14	1363.91	92.3176
16	1203.36	93.0772	17	1098.74	86.7771	18	1024.98	88.7771	19	844.186	90.485
21	740.531	92.8291	22	698.105	92.9268	23	504.776	96.6705	24	473.921	95.0648
									5	3030.1	96.6491
									10	1685.48	91.5716
									15	1260.25	90.0056
									20	801.278	91.3168
									25	445.958	95.2002