

平成 27 年度

博 士 論 文

環境調和型の有機反応の開発およびその利用による
抗アルツハイマー病候補薬の簡便合成

千葉科学大学
大学院薬学研究科
薬科学専攻

川島 裕也

平成 28 年 3 月

略語表

本論文中，以下の略語を使用した。

Ac	acetyl
AD	Alzheimer's disease
Ad	adamantyl
(+)-AMMP	(+)- <i>cis</i> -4-(<i>N</i> -adamantyl- <i>N</i> -methylamino)-2,3-methano-2-phenylbutan-1-ol
aq.	aqueous
Ar	aryl
br	broad singlet (spectral)
°C	degrees Celsius
cat.	catalytic
d	doublet (spectral)
DIBAL-H	diisobutylaluminium hydride
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
eq.	equivalent
<i>E</i>	entgegen
ee	enantiomeric excess
ESI	electrospray ionization
Et	ethyl
FBS	fluorous biphasic system
FSPE	fluorous solid-phase extraction
g	gram(s)
h	hour(s)
HPLC	high performance liquid chromatography
IBX	2-iodoxybenzoic acid
HRMS	high resolution mass spectrometry
Hz	hertz
IR	infrared
<i>J</i>	coupling constant (in NMR)
L	liter(s)
M	moles per liter
m	milli, multiplet(spectral)
m/z	mass to charge ratio (in mass spectrometry)

Me	methyl
mol	mole(s)
Ms	methanesulfonyl (mesyl)
NMR	nuclear magnetic resonance
NOESY	NOE correlated Spectroscopy
PB	phosphate buffer (1/15 M, pH 7.0)
Ph	phenyl
PPL	porcine pancreatic lipase
Pr	<i>n</i> -propyl
q	quartet (spectral)
rt	room temperature
s	singlet (spectral)
t	triplet (spectral)
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyl
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin-layer chromatography
TMS	tetramethylsilane
TOF	time-of-flight
Tr	trityl
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl
Z	zusammen
δ	chemical shift in parts per million downfield from tetramethylsilane
μ	micro

目 次

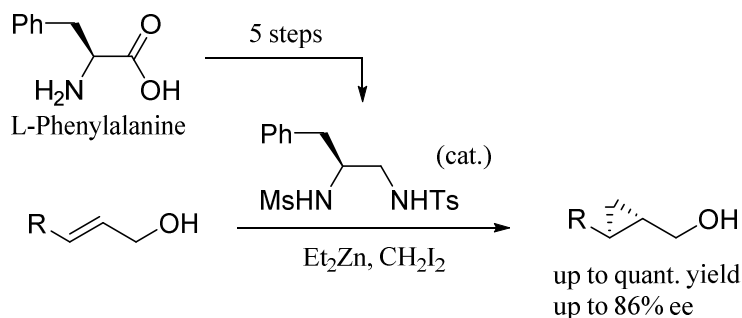
序論	4
第 1 章 生体内触媒を用いる 2 つの第一級ヒドロキシ基の位置選択的 モノアセチル化反応の開発	8
第 1 節 2-Alkylidenepropane-1,3-diol 由来(<i>E</i>)-monoacetate の簡便合成法開発	10
第 2 節 2-Alkylidenepropane-1,3-diol 由来(<i>Z</i>)-monoacetate の簡便合成法開発	12
第 3 節 (<i>Z</i>)-2-Alkylbut-2-ene-1,4-diol 由来位置選択的 monoacetate の簡便合成法開発	16
第 2 章 (+)- <i>cis</i> -4-(<i>N</i> -adamantyl- <i>N</i> -methylamino)-2,3-methano-2-phenylbutan-1-ol (+)-AMMP)の簡便合成法の確立	24
第 3 章 Simmons–Smith 反応に用いる簡便に回収可能な α -アミノ酸由来 新規フルオラス不斉配位子の開発	31
結論	38
第 4 章 実験の部	41
謝辞	88
参考文献	89

序 論

現代において、サステイナブル (持続可能な) 社会はもっとも重要な課題である. 1987 年に国際連合の「環境と開発に関する世界委員会 (WCED)」に発行された報告書“*Our Common Future*”では、サステイナブルは、「将来の世代のニーズを満たす能力を損なうことなく、今日の世代のニーズを満たすような開発」と説明され、その中心的な理念として位置付けられている.¹ 今日、この理念は様々な科学研究に浸透しており、有機合成化学の分野においても例外ではなく、1990 年に米国環境省 (EPA) より“*Green Chemistry Programs*”が提唱され、その後、2000 年には Anastas および Warner によりグリーンケミストリー概念を 12 原則にまとめた、“*Green Chemistry: Theory and Practice*”が出版された.² このグリーンケミストリーの 12 原則には、研究におけるリスクの低減を指向した無毒な合成設計およびより安全な反応条件などに加え、環境負荷の低減を指向した効率的な合成 (アトムエコノミー³) および触媒反応の利用などが盛り込まれており、現在の有機合成化学研究の根幹と言っても過言ではない. 中でも、触媒化学は著しく発展しており、特に不斉触媒の分野においては、2001 年に野依⁴, Sharpless⁵ および Knowles がその功績によりノーベル化学賞を受賞するなど、近年の不斉触媒化学の発展は目覚ましい. しかしながら、問題点もある. 医薬、農薬をはじめとする様々な分野で、光学的に純粋な分子へのニーズが高まり、それに伴い、様々な不斉配位子が開発されてきた.⁶ 近年では、高選択的な反応が強く求められるようになり、それに従って使用される不斉配位子は広い不斉場の構築という観点から、より大きな分子に改良されてきた. しかしながら、そのような配位子は高価であり、かつ実際に使用する質量も比較的大きくなる傾向がある.

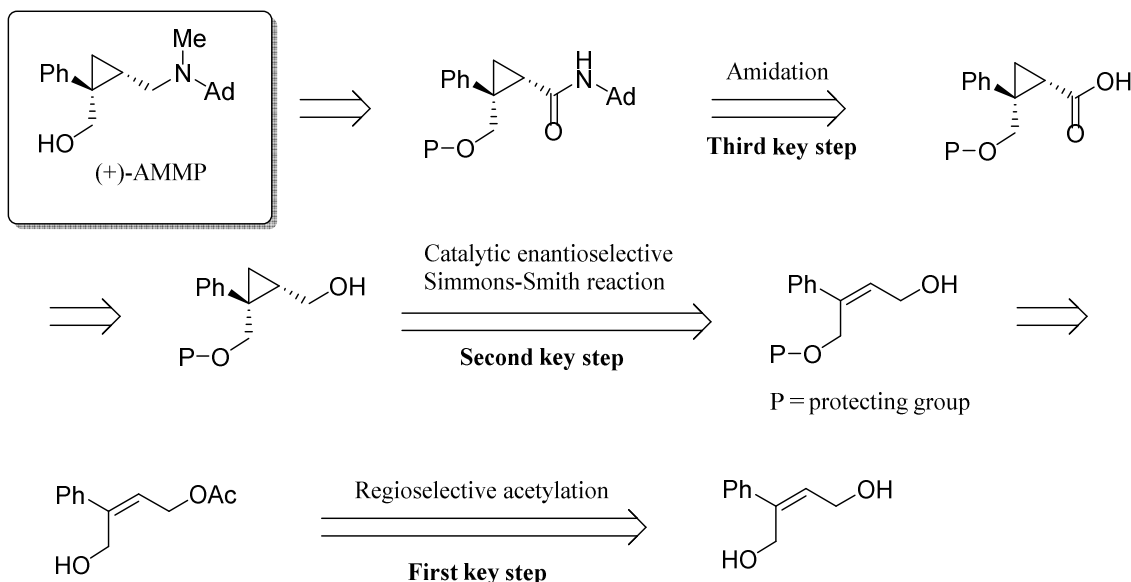
一方で、今井らは L-フェニルアラニンを出発原料とし、5 工程で調製されるジスルホンアミド不斉配位子を開発し、シンナミルアルコール類を用いる触媒的 Simmons-Smith 型シクロプロパン化反応において、最高 86% ee が得られている (Scheme 1).⁷

本配位子は天然に多く存在する α -アミノ酸から容易、かつ安価に合成されており、簡単な構造にもかかわらず、高いエナンチオ選択性が見出されている. さらに不斉 Simmons-Smith 反応に用いられる不斉配位子は C_2 対称構造であるのが一般的⁸ であるが、この α -アミノ酸由来の不斉配位子は C_2 非対称性の配位子として初めての例であり、その不斉場の構築、反応の遷移状態を含め大いに興味を持たれる.



Scheme 1. Catalytic asymmetric cyclopropanations using ligand derived from L-phenylalanine.

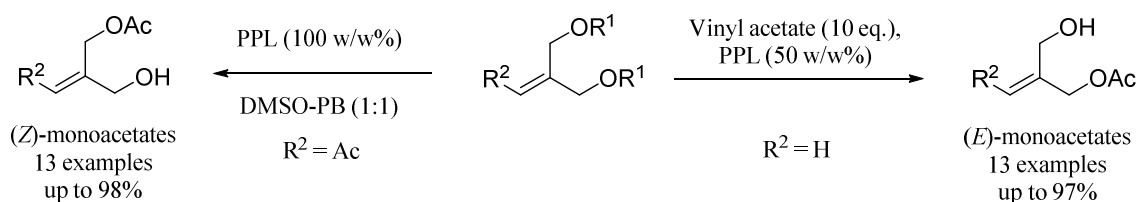
著者は、本反応に興味を抱き、本反応を鍵とする(+)-*cis*-4-(*N*-adamantyl-*N*-methylamino)-2,3-methano-2-phenylbutan-1-ol ((+)-AMMP)の新規合成法の確立を志向した。(+)-AMMPは、Marrazzoらによって初めて合成された σ_1 受容体アゴニストであり、抗アルツハイマー病治療薬として期待できる分子である。⁹ この逆合成解析を Scheme 2 に示す。



Scheme 2. Retrosynthetic analysis of (+)-*cis*-4-(*N*-adamantyl-*N*-methylamino)-2,3-methano-2-phenylbutan-1-ol ((+)-AMMP).

本合成経路には、触媒的不斉 Simmons–Smith 反応の他に 2 つの鍵反応がある。ひとつは、立体障害の大きな 1-アダマンタンアミン骨格の導入法、もうひとつは、触媒的不斉 Simmons–Smith 反応の基質に導くため、2 つの第一級ヒドロキシ基の位置選択的な保護が必要となる。そこでまず、同様なシナミルアルコール骨格を有し、2 つの第一級ヒドロキシ基が近接している 2-alkylidenepropane-1,3-diol で第一級ヒドロキシ基の位置選択的な保護を検討した。その結果、無毒な生体内触媒 (酵素) である豚膵臓リパーゼ (PPL) 50 w/w% 量存在下、酢酸ビニルを 10 当量作用させることで、所望の(*E*)-monoacetate を良好な化学収率、高い位置選択性で得ることに成功した(Scheme 3)。これについて、第 1 章–第 1 節にその詳細を記載する。¹⁰

また、この研究から PPL の立体認識がシナミルアルコール骨格のヒドロキシ基である

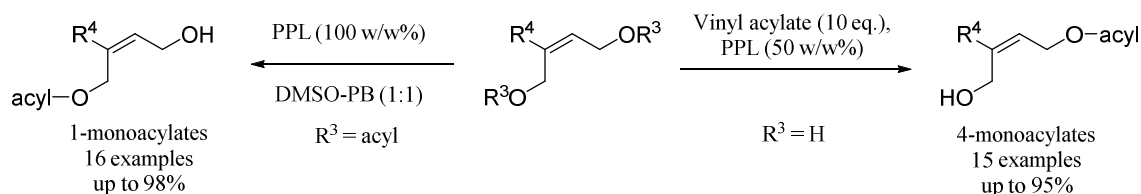


Scheme 3. Preparation of monoacetates of 2-alkylidenepropane-1,3-diols.

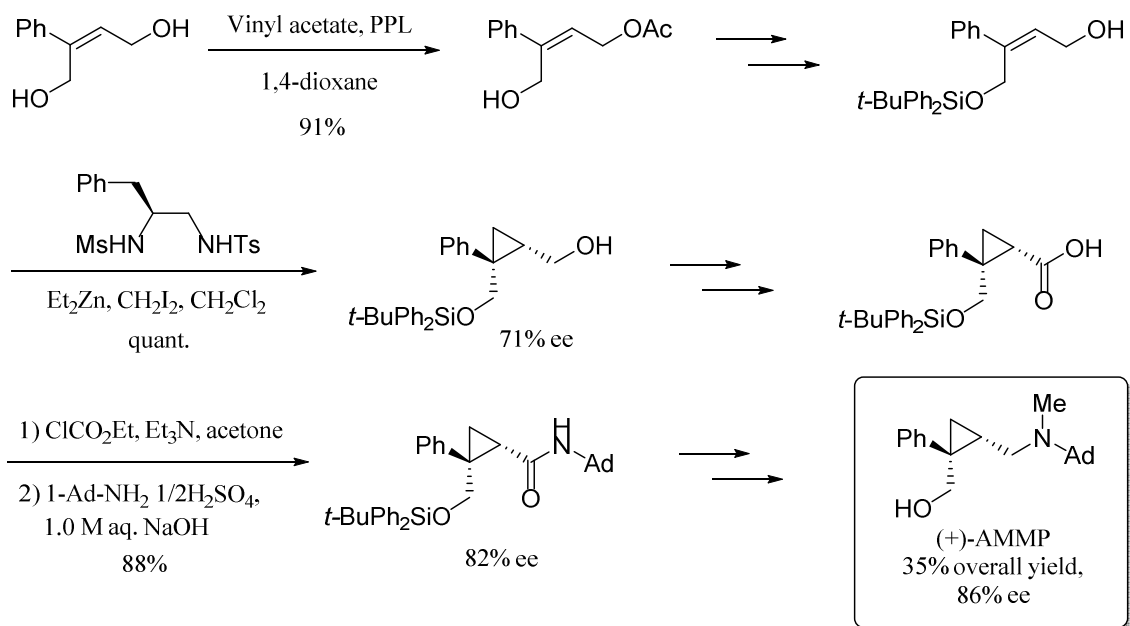
ことが示唆されたため、PPL を用いた反応の更なる発展を指向し、2-alkylidenepropane-1,3-diyl diacetate の位置選択的な加水分解反応を検討した。その結果、100 w/w%量の PPL 存在下、ジメチルスルホキシド (DMSO)–リン酸緩衝液 (PB) の 1:1 混合溶媒を用いることで、(Z)-monoacetate を良好な化学収率および高い位置選択性で得られることを見出した(Scheme 3)。これについては、第 1 章–第 2 節にその詳細を記載する。¹¹

第 1 章–第 1 節および第 2 節で得られた最適条件を(+)-AMMP の出発原料となる(Z)-2-phenylbut-2-ene-1,4-diol およびその diacetate に応用し、いずれにおいても良好な結果を得た(Scheme 4)。すなわち、(Z)-2-phenylbut-2-ene-1,4-diol からは、4-monoacetate が、(Z)-2-phenylbut-2-ene-1,4-diyl diacetate からは、1-monoacetate が、良好な化学収率および高い位置選択性で得られた。これについて、第 1 章–第 3 節にその詳細を記載する。¹²

次に第 1 章–第 3 節で調製した(Z)-4-hydroxy-3-phenylbut-2-en-1-yl acetate を鍵中間体とし、



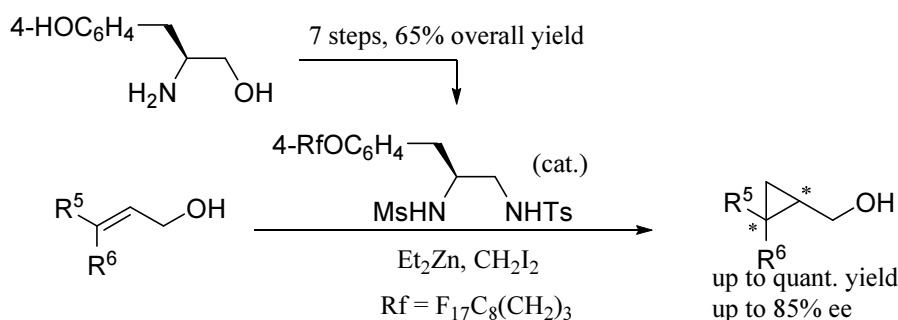
Scheme 4. Preparation of monoacetates of (Z)-2-phenylbut-2-ene-1,4-diols.



Scheme 5. Synthesis of (+)-AMMP.

(+)-AMMP の不斉合成に着手した。効率的な不斉合成を目指し、2つ目の鍵反応である触媒的不斉 Simmons–Smith 反応の基質となるシナミルアルコール類の保護基を種々検討した。その結果、本鍵反応において、*t*-butyldiphenylsilyl 基を導入することで、71% ee のエナンチオ選択性を見出した。また、3つ目の鍵反応となる 1-アダマンタンアミンの導入法においては、合成中間体となるカルボン酸をクロロ炭酸エチルで活性化し、より安価な 1-アダマンタンアミン硫酸塩と、塩基として 1.0 M の水酸化ナトリウム水溶液を 2.0 当量作用させることで、88% 収率で所望の amide が合成でき、より安価かつ効率的な 1-アダマンタンアミンの導入法に成功した。結果、総工程数 9 工程、総収率 35%、不斉収率 86% ee で、(+)-AMMP の不斉合成を達成し、Marrazzo らの既知合成法⁹と比較し、非常に効率的な(+)-AMMP 合成法を確立した(Scheme 5)。この詳細を第 2 章に記載する。¹³

さらに、今井らが開発したジスルホン不斉配位子を発展させるべく、フルオラス不斉位配位子を設計した。今日の不斉配位子の合成は煩雑であることが多く、また高コストであるにもかかわらず、反応後に回収し再利用することは少ない。そこで著者は、配位子の簡便な回収およびその再利用を目的とし、フルオラスを導入した新規ジスルホンアミド不斉配位子の開発およびその配位子を用いる触媒的不斉 Simmons–Smith 反応を志向した。フルオラス不斉配位子は L-チロシノールから 7 工程、総収率 65% で合成し、本配位子存在下、シナミルアルコール類を Simmons–Smith 反応に付すことで、最高 85% ee と高いエナンチオ選択性を見出した(Scheme 6)。また本配位子はフルオラス固相抽出 (FSPE) 法により簡便に回収でき、再利用しても化学収率および不斉収率が低下しないことを確認した。これについては、第 3 章に詳細に記載する。¹⁴

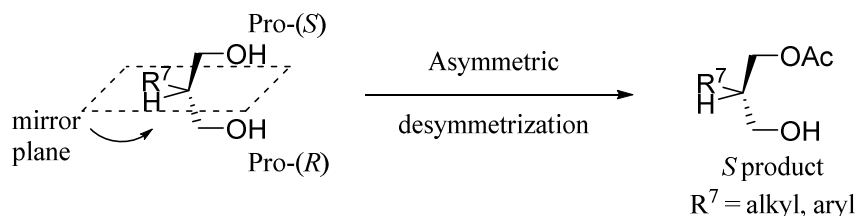


Scheme 6. Catalytic enantioselective cyclopropanations using fluorinated ligand derived from L- tyrosinol.

第1章 生体内触媒を用いる2つの第一級ヒドロキシ基の位置選択的モノアセチル化反応の開発

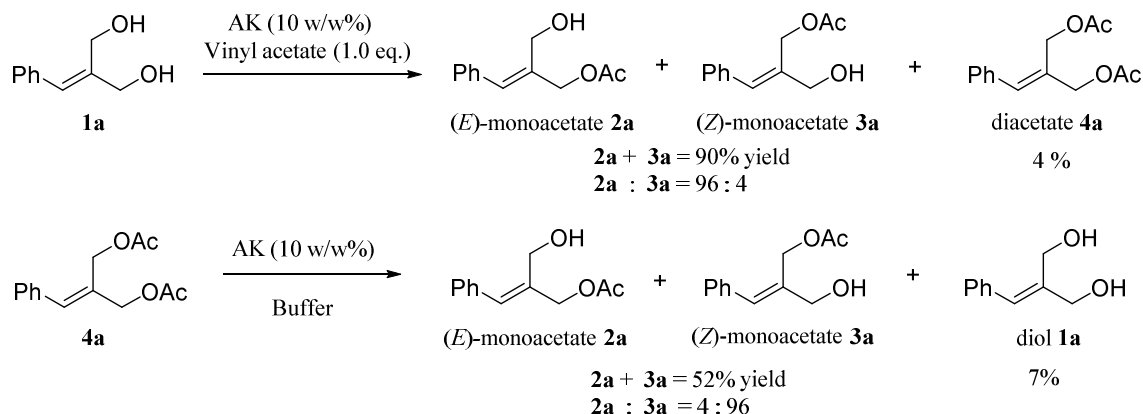
天然の酵素触媒を有機合成に利用する有機反応の開発は、以前より精力的な研究がなされている。1960年代、Cornforthらは動物肝臓のミクロソーム画分を用いて、フェルネシルピロリン酸の二量化的縮合反応を有機化学的に行い、スクアレンの生合成経路における反応の立体化学を証明した。¹⁵ Cornforthはこの功績により、1975年にノーベル化学賞を受賞しており、現在では、生体内触媒(酵素)反応は立体および位置選択的な有機合成化学手法のひとつとして考えられている。これは最先端の化学触媒でも達成が困難な常温常圧の穏和な条件下、簡単な操作で極めて高い立体選択性が得られ、非常に有用性が高いためである。さらに、環境への安全性から環境調和型反応としても期待も大きい。

エステル加水分解酵素として知られるリパーゼは、同様のエステル分解酵素であるエステラーゼとは異なり、疎水性の脂質層と水の界面で働く酵素であり、¹⁶ その疎水性(有機)溶媒に対する安定性から、有機合成化学への応用が進んでいる。有機化学におけるリパーゼの応用は、個々の特異的な立体認識能の高さから、主にエステル交換反応での光学分割に利用させてきた。¹⁷ 特にプロキラルなアルコール、エステル、またはカルボン酸などの基質が、対称構造である *meso* 体の場合、酵素を利用して光学活性体に導く方法を“*meso* trick¹⁸”といい(Scheme 7)、人口触媒²⁰も発展はしているものの、生体内触媒反応のエナンチオ選択性にはおよんでいない。¹⁹

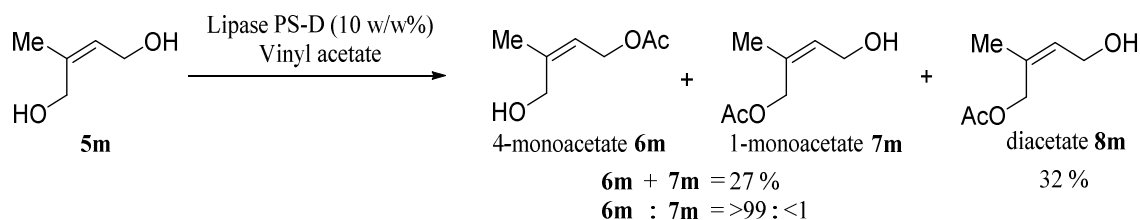


Scheme 7. Asymmetric desymmetrization of *meso*-propane-1,3-diols²⁰.

一方で、酵素を利用する非対称構造を有するポリオール類のジアステロ選択的なエステル化(主にアセチル化)反応は、ヒドロキシ基の位置選択的な保護として発展し、数多くの報告がなされている。しかしながら、その基質としては、オリゴ糖類²¹およびヌクレオシド類²²が中心であり、2つの第一級ヒドロキシ基の位置選択的な保護の報告は極端に少なく、2-alkylidenepropane-1,3-diol **1** および(Z)-2-alkylbut-2-ene-1,4-diol **5** の位置選択的なモノアセチル体の合成法は高部らが報告しているのみである。²³ 高部らは、2-alkylidenepropane-1,3-diol **1** を、酵素である AK 存在下、酢酸ビニルを 1.0 当量作用させることで、(*E*)-monoacetate **2** を、また 2-alkylidenepropane-1,3-diol diacetate **4** を、AK 存在下、加水分解することで、(*Z*)-monoacetate **3** を位置選択的に得ている(Scheme 8)。しかしながら、すべての例において、過剰反応である diacetate **4** または diol **1** やもう一方の異性体 **3** や **2** が副生成物として得られており、加水分解反応に至っては、最高 52% 収率と改善の余地を残している。さらに高部ら



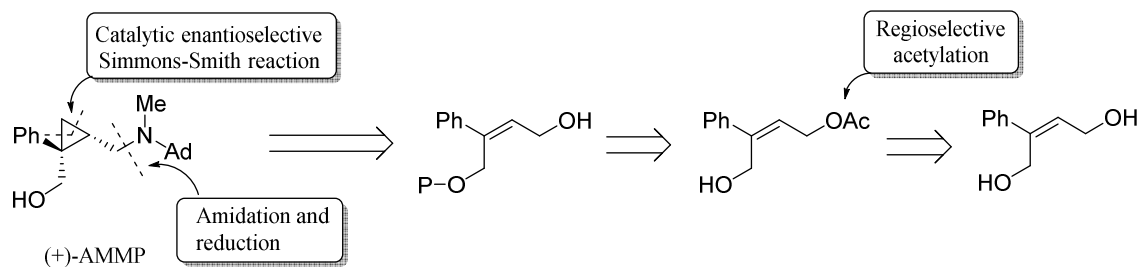
Scheme 8. Synthesis of monoacetates of 2-alkylidenepropane-1,3-diols reported by Takabe *et al.*.



Scheme 9. Synthesis of monoacetates of (Z)-2-alkylbut-2-ene-1,4-diols reported by Takabe *et al.*.

は、(Z)-2-alkylbut-2-ene-1,4-diol **5** にも応用しているが、diol **5** から monoacetate **6** への変換に位置選択性が認められないとの実験結果を示しており、その収率も 27%と高部らの方法を標的分子の合成へ応用することは困難とされた (Scheme 9).

著者は、今井らにより開発された L-フェニルアラニンから、5 工程で調製されるジスルホンアミド不斉配位子を利用した触媒的不斉 Simmons–Smith 型シクロプロパン化反応⁷に興味を抱き、本反応を鍵とする (+)-*cis*-4-(*N*-adamantyl-*N*-methylamino)-2,3-methano-2-phenylbutan-1-ol ((+)-AMMP)の新規不斉合成法の確立を目指した。その合成過程において、2つの第一級ヒドロキシ基の位置選択的な保護を必要とした (Scheme 10)。第一章では、第1節から第3節にわたり、リパーゼに、より安価な豚膵臓リパーゼ (PPL) を選択し、2-alkylidenepropane-1,3-diol および (Z)-2-alkylbut-2-ene-1,4-diol の位置選択的なモノアセチル化および加水分解反応を記載する。¹⁰⁻¹²

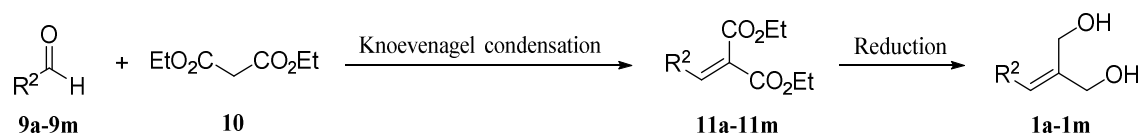


Scheme 10. Retrosynthetic analysis of (+)-AMMP.

第1節. 2-Alkylidenepropene-1,3-diol 由来(*E*)-monoacetate の簡便合成法開発

様々なリパーゼを用いた 2-alkylidenepropene-1,3-diol **1** の位置選択的なアセチル化反応が高部らによって報告されている。²³ しかしながら、すべての例において、過剰反応である diacetate **4** や(*Z*)-monoacetate **3** が副生成物として得られており、過剰反応を避ける目的でアセチル供与体である酢酸ビニルを基質に対して、1.0 当量としており、改善の余地を残している。本節では、より安価な豚膵臓リパーゼ (PPL) を触媒とする、2-alkylidenepropene-1,3-diol **1** に対しての位置選択的なアセチル化反応について記載する。¹⁰

まず、本反応の出発物質となる 2-alkylidenepropene-1,3-diol **1** の調法を示す (Scheme 11)。各種アルデヒド **9** とマロン酸ジエチル(**10**)の Knoevenagel 縮合反応により 2-アルキリデンマロン酸ジエチル **11** へと導き、²⁴ 得られた 2-アルキリデンマロン酸ジエチル **11** をアルゴン



Scheme 11. Preparation of 2-alkylidenepropene-1,3-diols **1**.

Table 1. Preparation of 2-alkylidenepropene-1,3-diols **1** from diethyl 2-alkylidenedicarboxylates **11**^a

Entry	R ²	Time (h)	Product 1	Yield (%)
1	Ph	2	1a	62
2	4-MeOC ₆ H ₄	3	1b	48
3	4-F ₃ CC ₆ H ₄	3	1c	34
4	4-ClC ₆ H ₄	3	1d	53
5	4-MeC ₆ H ₄	3	1e	57
6	3-MeC ₆ H ₄	2	1f	55
7	2-MeC ₆ H ₄	3	1g	57
8	2,4,6-Me ₃ C ₆ H ₂	3	1h	58
9	PhCH ₂ CH ₂	3	1i	20
10	2-Naphthyl	3	1j	47
11	2-Furyl	3	1k	44
12	2-Thienyl	3	1l	51
13	3-Thienyl	2	1m	47

^a All reactions were carried out with 1.0 equiv of diethyl 2-alkylidene-dicarboxylate **11** and 4.5 equiv of DIBAL-H in toluene at -30 °C.

雰囲気下、トルエン溶媒中、 -30°C にて diisobutylaluminium hydride (DIBAL-H) を作用させ還元することにより対応する 2-alkylidenepropene-1,3-diol **1** を調製した (Table 1).²⁵

次に調製した 2-alkylidenepropene-1,3-diol **1** を出発物質とする位置選択的なモノアセチル化反応を Table 2 に示す。まず、2-benzylidenepropene-1,3-diol (**1a**) を 50 w/w% 量の PPL 存在下、酢酸ビニル 10 当量をアセチル供与体として、1,4-ジオキサン溶媒中、室温で 23 時間攪拌することにより、所望の (*E*)-2-hydroxymethyl-3-phenyl-2-propenyl acetate (**2a**) を 95% の収率で得た (entry 1)。さらに、粗生成物を $^1\text{H NMR}$ で解析した結果、過剰反応である diacetate **4a** や (*Z*)-monoacetate **3a** などの副生成物は観測させなかった。そこで、本酵素反応の基質特異性を明確にするため、ベンゼン環に電子供与基または電子求引基を有する 1,3-diol **1b-1h** およびフェネチル基、ナフチル基、複素環を有する 1,3-diol **1i-1m** を検討した (Table 2)。電気的効果を検討するために、2-benzylidenepropene-1,3-diol のベンゼン環に電子供与性基として、メトキシ基およびメチル基を選択し、電子求引性基として、トリフルオロメチル基およびクロロ基を選択した。4-メトキシフェニルおよび 4-トル基を有する 1,3-diol **1b** および **1e** においては、それぞれ 94% および 97% と、いずれにおいても、所望の (*E*)-monoacetate **2b** および **2e** を良好な化学収率、高い位置選択性で得た (entries 2 and 5)。4-トリフルオロメチルフェニルおよび 4-クロロフェニル基を有する 1,3-diol **1c** および **1d** においても、時間を要するもの、それぞれ 90% および 94% の収率で対応する (*E*)-monoacetate **2c** および **2d** を得た (entries 3-4)。このことから、本触媒反応において、ベンゼン環の電気的効果は大きく影響しないことが示唆された。また、立体的効果を検討するために、ベンゼン環の 3 位および 2 位にメチル基を有する 1,3-diol **1f** および **1g** を検討した (entries 6-7)。いずれにおいても、所望の (*E*)-monoacetate **2f** および **2g** を良好な化学収率、高い位置選択性で得た。しかしながら、mesitylidenepropene-1,3-diol (**1h**) を基質とするモノアセチル化反応においては、(*E*)-monoacetate **2h** が 30% 得られ、61% の原料回収であった (entry 8)。このことから立体障害による影響が示唆された。さらに脂肪族であるフェネチル基を有する 1,3-diol **1i** では、対応する (*E*)-monoacetate **2i** が 80% の収率で得られるが、(*Z*)-monoacetate **3i** および diacetate **4i** がそれぞれ 4.6% および 5.6% 得られ、位置選択性の低下が見られた (entry 9)。多環であるナフチル基、複素環であるフリル基、チエニル基を検討した結果、ナフチル基の立体的にかさ高い diol **1j** を用いたとき、収率の低下見られるものの目的とする (*E*)-monoacetate **2j-2m** が高い位置選択性で得られた (entries 10-13)。よって、本触媒反応は電気的効果よりも立体的効果がより重要であることが示唆された。

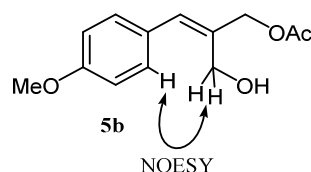
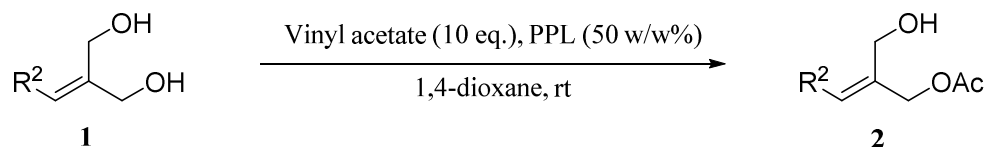


Figure 1. Determination of the Structure of **2b**.

本アセチル化反応において、得られる(*E*)-monoacetate **2** は三置換アルケンであるため、¹H NMR 測定の一次元解析のみからの立体構造決定は困難である。そこで今回は(*E*)-monoacetate **2** を NOE correlated Spectroscopy (NOESY) 測定によりその立体構造を決定した (Figure 1).

Table 2. *E*-acetylation of 2-alkylidenepropane-1,3-diol **1** in the presence of PPL^a



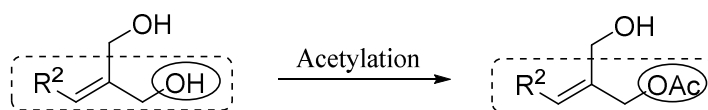
Entry	R ²	Time (h)	Product 2	Yield (%)
1	Ph	23	2a	95
2	4-MeOC ₆ H ₄	23	2b	94
3	4-F ₃ CC ₆ H ₄	47	2c	90
4	4-ClC ₆ H ₄	48	2d	94
5	4-MeC ₆ H ₄	31	2e	97
6	3-MeC ₆ H ₄	20	2f	92
7	2-MeC ₆ H ₄	26	2g	95
8	2,4,6-Me ₃ C ₆ H ₂	72	2h	30 ^b
9	PhCH ₂ CH ₂	28	2i	80 ^c
10	2-Naphthyl	24	2j	38 ^d
11	2-Furyl	24	2k	65 ^e
12	2-Thienyl	24	2l	82
13	3-Thienyl	24	2m	97

^a All reactions were carried out with 2-alkylidenepropane-1,3-diol **1**, 10 equiv of vinyl acetate, and 50 w/w% of PPL in 3 mL of 1,4-dioxane at rt. ^b The starting material **1h** was recovered in 61% yield. ^c The starting material **1i** was recovered in 3.7% yield, and the *Z*-isomer **3i** and the diacetate **4i** were obtained in 4.6% and 5.6% yields, respectively. ^d The starting material **1j** was recovered in 37% yield. ^e The starting material **1k** was recovered in 14% yield.

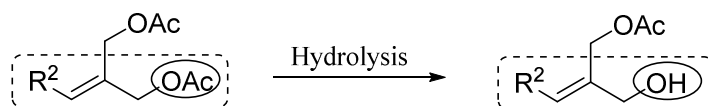
第2節 2-Alkylidenepropane-1,3-diol 由来(*Z*)-monoacetate の簡便合成法開発

前節において、2-alkylidenepropane-1,3-diol **1** の2つのヒドロキシ基が PPL によって *E* 選択的に認識され、位置選択的にアセチル化された (Scheme 12)。そのため、2-alkylidenepropane-1,3-diol diacetate **4** を PPL 存在下において、加水分解反応を行えば、*E* 選択的にアセチル基が加水分解され、(*Z*)-monoacetate **3** が生成されることが予想された (Scheme

13). そこで本節では、(Z)-monoacetate **3** の簡便合成法を指向した PPL を用いる 2-alkylidenepropane-1,3-diyl diacetate **4** の位置選択的な加水分解反応について記述する.¹¹

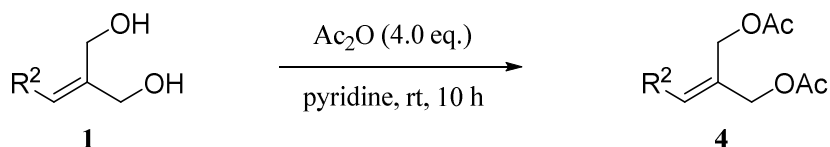


Scheme 12. Regioselective acetylation.



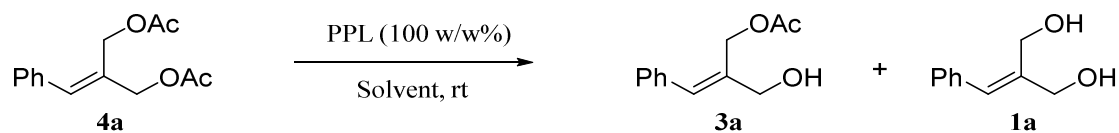
Scheme 13. Regioselective hydrolysis.

まず出発原料となる 2-alkylidenepropane-1,3-diyl diacetate **4** は、ピリジン溶媒中、2-alkylidenepropane-1,3-diol **1** に無水酢酸を作用させることにより 82%~定量的に調製できた (Scheme 14).



Scheme 14. Preparation of 2-Alkylidenepropane-1,3-diyl diacetate **4**.

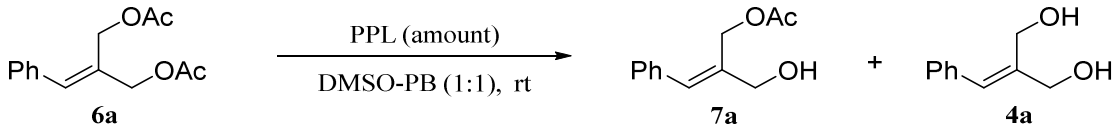
Table 3. Solvent effect for *E*-hydrolysis of 2-benzylidenepropane-1,3-diyl diacetate (**4a**) in the presence of PPL.^a



Entry	Solvent	Reaction time	Yield 3a (%)	Yield 1a (%)	Recovery 4a (%)
1	MeOH	5 days	Trace	N.D. ^c	99
2	EtOH	5 days	35	N.D.	55
3	<i>i</i> -PrOH	5 days	24	N.D.	67
4	PB ^b	23 h	59	19	13
5	DMSO-PB ^b (1:4)	21 h	61	16	16
6	DMSO-PB ^b (1:1)	25 h	98	Trace	N.D.
7	Acetone-PB ^b (1:1)	25 h	75	N.D.	22
8	MeCN-PB ^b (1:1)	25 h	4.3	N.D.	93
9	THF-PB ^b (1:1)	25 h	N.D.	N.D.	98

^a All reactions were carried out with 2-benzylidenepropane-1,3-diyl diacetate (**4a**) and 100 w/w% of PPL in 3 mL of solvent at rt. ^b 1/15M Phosphate buffer (pH 7.0). ^c Not detected.

Table 4. Amount effect of PPL for *E*-hydrolysis of 2-benzylidenepropane-1,3-diyl diacetate (**4a**).^a



Entry	Amount (w/w%)	Reaction time (h)	Yield 7a (%)	Yield 4a (%)	Recovery 6a (%)
1	10	25	65	N.D. ^b	31
2	20	25	81	N.D.	15
3	50	25	92	N.D.	5.8
4	100	25	98	Trace	N.D.

^a All reactions were carried out with 2-benzylidenepropane-1,3-diyl diacetate (**4a**) and PPL in 3 mL of a 1:1 mixture of DMSO-PB^c at rt. ^b Not detected. ^c 1/15M Phosphate buffer (pH 7.0).

調製した 2-benzylidenepropane-1,3-diyl diacetate (**4a**) をモデル基質とし、100 w/w%量の PPL 存在下、アセチル受容体となる溶媒の検討を行った (Table 3). 100 w/w%量の PPL 存在下、2-benzylidenepropane-1,3-diyl diacetate (**4a**) をメタノール溶媒中、室温で 5 日間攪拌したが、目的の (*Z*)-monoacetate **3a** は全く得られず、99%の原料回収となった (entry 1). 溶媒をエタノールまたはイソプロパノールとしても、目的の (*Z*)-monoacetate **3a** はそれぞれ 35%および 24%であり、アルコール溶媒をアセチル受容体とする加溶媒分解反応では、満足のいく結果は得られなかった (entries 2-3). この結果から、アルコール溶媒による PPL の酵素活性の失活が関与していると考え、溶媒に 1/15M Phosphate buffer (PB, pH 7.0)を選択し、100 w/w%量の PPL 存在下、2-benzylidenepropane-1,3-diyl diacetate (**4a**) を室温、23 時間攪拌した. その結果、所望の (*Z*)-monoacetate **3a** を中程度 (59%) で得られ、収率の改善が見られた (entry 4). さらに 2-benzylidenepropane-1,3-diyl diacetate (**4a**) を溶解し、効率よく反応させる目的で、ジメチルスルホキシド (DMSO) を共溶媒として検討した結果、DMSO-PB の 1:1 混合溶媒を用いたとき、所望の (*Z*)-monoacetate **3a** を 98%と良好な収率および高い位置選択性で得た (entries 5-6). また DMSO をアセトン、アセトニトリルおよびテトラヒドロフラン (THF)の水と混合しやすい溶媒に変更して検討したが、DMSO ほど良い結果は得られなかった (entries 7-9).

次に PPL の触媒量を 10, 20, 50, 100 w/w%とそれぞれ検討した結果、100 w/w%量のときに 25 時間で反応が完結することが判明した (Table 4). 以上の結果から、DMSO-PB の 1:1 混合溶媒、100 w/w%量の PPL を最適条件とした.

得られた最適条件で本加水分解反応の基質特異性を検討した (Table 5). まず電氣的効果を検討するために、2-benzylidenepropane-1,3-diyl diacetate (**4a**) のベンゼン環に電子供与性基として、メトキシ基およびメチル基を選択し、電子求引性基として、トリフルオロメチル基およびクロロ基を選択した. 4-メトキシフェニルおよび 4-トル基を有する diacetate **4b** および **4e** においては、それぞれ 95%および 92%と、いずれにおいても、所望の (*Z*)-monoacetate **3b** および **3e** を良好な化学収率、高い位置選択性で得た (entries 2 and 5). 4-トリフルオロメ

チルフェニルおよび4-クロロフェニル基を有する diacetate **4c** および **4d** においては、短時間で反応が進行し、それぞれ 90% および 84% の収率で対応する (*Z*)-monoacetate **3c** および **3d** を得た (entries 3-4). このことから、本反応においも、ベンゼン環の電気的効果は大きく影響しないことが示唆された. また、立体的効果を検討するために、ベンゼン環の3位および2位にメチル基を有する diacetate **4f** および **4g** を検討した (entries 6-7). いずれにおいても、所望の (*Z*)-monoacetate **3f** および **3g** を良好な化学収率、高い位置選択性で得た. しかしながら、mesitylidene propane-1,3-diol (**4h**) を基質とする加水分解反応においては、(*Z*)-monoacetate **3h** が 17% 得られ、66% の原料回収であり、モノアセチル化反応同様に立体障害による影響が示唆された (entry 8). さらに脂肪族であるフェネチル基では、対応する (*Z*)-monoacetate **3i** が 67% の収率で得られるが、1,3-diol **1i** および原料がそれぞれ 13% および 8.1% 得られ、位置選択性の低下が見られた (entry 9). 多環であるナフチル基、複素環であるフリル基、チエニル基を検討した結果、いずれにおいても目的とする (*E*)-monoacetate **3j-3m** が効率よく得られ、高い位置選択性を得た (entries 10-13).

Table 5. *E*-Hydrolysis of 2-alkylidene propane-1,3-diyl diacetate **4a-4m** in the presence of PPL.^a

Entry	4	R ²	Reaction time (h)	Yield 3a (%)	Yield 1a (%)	Recovery 4a (%)
1	4a	Ph	25	98	Trace	N.D. ^b
2	4b	4-MeOC ₆ H ₄	20	95	N.D.	1.7
3	4c	4-F ₃ CC ₆ H ₄	24	92	N.D.	1.7
4	4d	4-ClC ₆ H ₄	4	84	N.D.	3.7
5	4e	4-MeC ₆ H ₄	18	85	N.D.	1.6
6	4f	3-MeC ₆ H ₄	27	95	N.D.	2.3
7	4g	2-MeC ₆ H ₄	21	92	N.D.	0.4
8	4h	2,4,6-Me ₃ C ₆ H ₂	48	17	N.D.	66
9	4i	PhCH ₂ CH ₂	19	67	13	8.1
10	4j	2-Naphthyl	24	89	1.9	7.1
11	4k	2-Furyl	22	67	N.D.	15
12	4l	2-Thienyl	18	85	1.7	Trace
13	4m	3-Thienyl	18	90	N.D.	0.9

^a All reactions were carried out with 2-alkylidene propane-1,3-diyl diacetates **4** and 100 w/w% of PPL in 3 mL of a 1 : 1 mixture of DMSO-PB at rt. ^b Not detected.

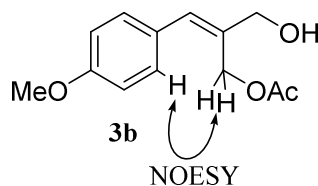
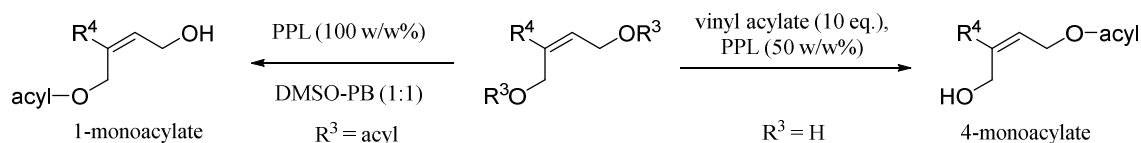


Figure 2. Determination of the structure of **3b**.

本加水分解反応において、得られた(*Z*)-monoacetate **3** の立体構造は NOESY 測定を行い、第 1 節で合成した(*E*)-monoacetate **2** と比較することで構造決定した (Figure 2).

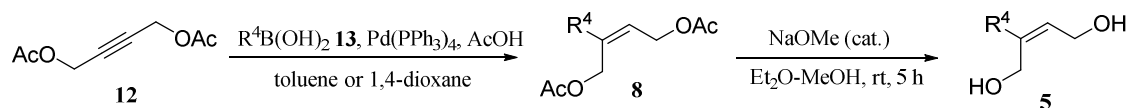
第 3 節 (*Z*)-2-alkylbut-2-ene-1,4-diol 由来位置選択的 monoacetate の簡便合成法開発

第 1 節から第 2 節にわたり、2-alkyldenepropene-1,3-diol **1** の位置選択的モノアセチル化および 2-alkyldenepropene-1,3-diyl diacetate **4** の位置選択的加水分解反応を達成した。そこで、本章では、これら得られた最適条件に基づき、(+)-AMMP の出発原料とも成りえる(*Z*)-2-alkylbut-2-ene-1,4-diol **5** の位置選択的モノアセチル化反応および(*Z*)-2-alkylbut-2-ene-1,4-diyl diacetate **8** の位置選択的加水分解反応によるモノアセチル体の合成を検討した(Scheme 15).



Scheme 15. Preparation of monoacetates of (*Z*)-2-phenylbut-2-ene-1,4-diols **5**.

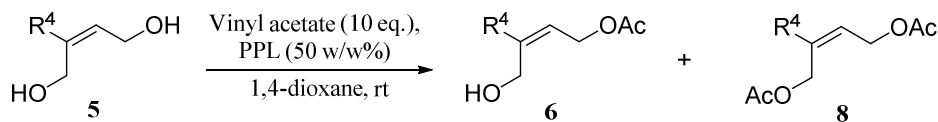
まず(*Z*)-2-alkylbut-2-ene-1,4-diol **5** およびその diacetate **8** の調製法を Table 6 に示す。2-But-2-yne-1,4-diyl diacetate (**12**) と種々の alkylboronic acid **13** を Pd 触媒存在下、反応させることで、diacetate **8aa-8ja** を簡便に調製した。²⁶ (*Z*)-2-alkylbut-2-ene-1,4-diyl diacetate **5aa-5fa** および **5ha** はそれぞれ 49-67% および 76% と中程度の収率で得た (entries 1-6, 8). Alkylboronic acid **13g, 13i**, および **13j** の反応はそれぞれ 14%, 31%, および 38% 収率と低収率ではあるが、調製可能であった(entries 7, 9-10). しかしながら、脂肪族アルキルである(*Z*)-2-(2-phenylethyl)but-2-ene-1,4-diyl diacetate (**8ka**) および複素環を有する(*Z*)-2-thienylbut-2-ene-1,4-diyl diacetate (**8la**) の調製には、満足な収量、収率は得られなかった。また diacetate **8aa-8ja** の精製において、シリカゲルカラムクロマトグラフィーの後に、しばしば微量の出発原料 **1** や(*E*)体が混和してしまうことがある。その場合、diacetate **8** に sodium methoxide を作用させることにより脱アセチル化し、生成する(*Z*)-2-alkylbut-2-ene-1,4-diol **5** を分離精製し、これをピリジン中、無水酢酸を作用させ、純粋な diacetate **8** を調製した。

Table 6. Preparation of (Z)-2-alkylbut-2-ene-1,4-diyl diacetates **8**^a and 1,4-diols **5**^b

Entry	13	R ⁴	Reaction conditions	Diacetate 3 (%)	Diol 4 (%)
1	13a	Ph	80 °C, 16 h	67	93
2	13b	4-MeOC ₆ H ₄	80 °C, 17 h	49	Quant.
3	13c	4-MeC ₆ H ₄	80 °C, 7 h	66	97
4	13d	4-FC ₆ H ₄	80 °C, 7 h	49	98
5	13e	4-ClC ₆ H ₄	80 °C, 7 h	54	97
6	13f	3-MeC ₆ H ₄	80 °C, 24 h	65	97
7	13g	2-MeC ₆ H ₄	80 °C, 22 h	14	99
8	13h	2-Naphthyl	70 °C, 2.5h	76 ^c	67
9	13i	PhCH=CH	60 °C, 3 h	31 ^c	90
10	13j	C ₆ H ₁₃ CH=CH	80 °C, 6 h	38 ^c	84
11	13k	PhCH ₂ CH ₂	60 °C, 3 h	Trace	--
12	13l	Thienyl	80 °C, 6 h	Trace	--

^a All reactions were carried out with but-2-yne-1,4-diyl diacetate **12**, 1.5 equiv of alkylboronic acid **13**, 0.03 equiv of Pd(PPh₃)₄, and 0.1 equiv of AcOH in toluene under an argon atmosphere. ^b All reactions were carried out with (Z)-2-alkylbut-2-ene-1,4-diyl diacetate **8** and a catalytic amount (6 drops) of 28% methanol solution of MeONa in 1:1 mixture of Et₂O-MeOH at rt for 5 h. ^c 1,4-Dioxane was used instead of toluene.

次に調製した(Z)-2-alkylbut-2-ene-1,4-diol **5** の位置選択的モノアセチル化反応を Table 7 に示す。(Z)-2-phenylbut-2-ene-1,4-diol (**5a**) に、50 w/w%量の PPL 存在下、酢酸ビニルを 10 当量用いて、室温、24 時間反応させることにより、所望の(Z)-4-hydroxy-3-phenylbut-2-en-1-yl acetate (**6aa**) を 91%と良好な化学収率、位置選択性で得た(entry 1)。同時に過剰反応の副生成物である diacetate **8aa** が 3% 生成されたが、異性体である(Z)-4-hydroxy-2-phenylbut-2-en-1-yl acetate (**7aa**)は全く得られなかった。さらに詳細な基質特異性を検討するため、ベンゼン環に電子供与基および電子求引基を有する diol **5b-5g** またナフチル基を有する diol **5h** の位置選択的モノアセチル化反応を試みた。電子供与基として4-メトキシ基および4-メチル基、また電子求引基として 4-フルオロおよび 4-クロロをベンゼン環に有する diol **5b-5g** を本反応に付した結果、対応する(Z)-3-aryl-4-hydroxybut-2-en-1-yl acetates **6ba-6ga** が 86-93%で得られ、いずれの基質においても、良好な化学収率、位置選択性を与えた(entries 2-5)。したがって、ベンゼン環の電気的効果は差ほど影響がないことが示唆された。次に本反応の立体的効果を確認するために、3-メチルおよび2-メチルを有する diol **5f**および**5g**を検討したところ、monoacetate **6fa** および**6ga** をそれぞれ 90%および 88%収率で得た(entries 6-7)。またナフチ

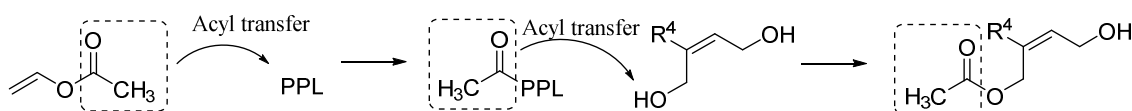
Table 7. Acetylation of (Z)-2-alkylbut-2-ene-1,4-diols **5** in the presence of PPL^a

Entry	5	R ⁴	Yield of 6 (%)	Yield of 8 (%)	Recovery 5 (%)
1	5a	Ph	91	3	N.D. ^b
2	5b	4-MeOC ₆ H ₄	89	Trace	3
3	5c	4-MeC ₆ H ₄	91	N.D.	N.D.
4	5d	4-FC ₆ H ₄	93	4	N.D.
5	5e	4-ClC ₆ H ₄	86	3	N.D.
6	5f	3-MeC ₆ H ₄	90	3	N.D.
7	5g	2-MeC ₆ H ₄	88	Trace	4
8	5h	2-Naphthyl	42 (98) ^c	Trace (2) ^c	57 (Trace) ^c
9	5i	PhCH=CH	22	N.D.	24
10	5j	C ₆ H ₁₃ CH=CH	20	N.D.	N.D.

^a All reactions were carried out with (Z)-2-alkylbut-2-ene-1,4-diol **5**, 10 equiv of vinyl acetate, and 50 w/w% of PPL in 3 mL of 1,4-dioxane at rt for 24 h. ^b Not detected. ^c This reaction was stirred for 19 days.

ル基を有する diol **5h** においては、monoacetate **6ha** が 42% 収率と高い位置選択性が得られるものの、57% の原料回収となった (entry 8)。これはナフチル基の立体障害の影響により反応速度が低下したものと考えられ、反応時間を 19 日とすることで、98% とほぼ定量的に所望の monoacetate **6ha** が得られた。また共役ジエンを有する **5i-5j** においては、それぞれ 22% および 20% であり、反応が複雑化した (entries 9-10)。したがって、本反応条件においては共役ジエンを有する化合物は、異性化を含む副反応が示唆されたため、本反応には適さないことが判明した。

PPL はアセチル基の授受を触媒することが知られている。²⁷ すなわち、アセチル供与体である酢酸ビニルからアセチル基を受け取り、そのアセチル受容体である基質のヒドロキシ基に受け渡す役割を PPL が担っている (Scheme 16)。この反応機構の詳細な考察は後述する。

**Scheme 16.** Proposed reaction pathway of acyl transfer.

そこで著者は、アセチル供与体の立体的効果および電子的効果を明確化するために種々

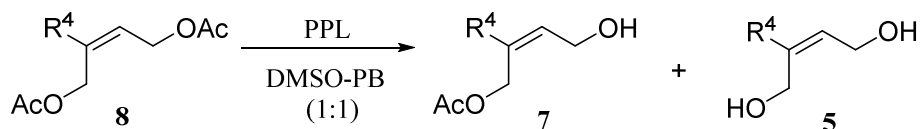
Table 8. Acylation of (Z)-2-phenylbut-2-ene-1,4-diols (**5a**) in the presence of PPL^a

Entry	acyl	6a	6a (%)	Yield of 7a (%)	Yield of 8a (%)	Recov. 5a (%)
1	CH ₃ CO	6aa	91	N.D. ^b	3	N.D. ^b
2	C ₂ H ₅ CO	6ab	82	1	10	N.D. ^b
3	C ₇ H ₁₅ CO	6ac	82	3	6	N.D. ^b
4	C ₁₁ H ₂₃ CO	6ad	92	N.D. ^b	1	N.D. ^b
5	PhCO	6ae	2	N.D. ^b	N.D. ^b	95
6	ClCH ₂ CO	6af	50	4	N.D. ^b	42
7	<i>trans</i> - CH ₃ CH=CHCO	6ag	45	N.D. ^b	N.D. ^b	54

^a All reactions were carried out with (Z)-2-phenylbut-2-ene-1,4-diol (**5a**), 10 equiv of vinyl acylate, and 50 w/w% of PPL in 3 mL of 1,4-dioxane at rt for 24 h. ^b Not detected.

の vinyl acylate を用いて、本反応の検討を行った (Table 8)。まずアシル供与体に vinyl propanoate を 10 当量用いて、50 w/w% 存在下、(Z)-2-phenylbut-2-ene-1,4-diol (**5a**) をモノアセチル化反応に付すことで、所望の monopropionate **6ab** を 82% 収率で得た (entry 2)。しかしながら、副生成物として isomer **7ab** を 1% および dipropionate **8ab** を 10% 生成され、選択性の低下が見られた。さらにアシル基を octanoyl, laury と炭素鎖を長くすることにより、目的物の収率 (82% および 92%) および位置選択性が向上する結果を得た (entries 3-4)。またアシル供与体に vinyl benzoate を用いたとき、monoacetate **6ae** が若干得られるものの (2%)、95% の原料回収となった (entry 5)。これは、立体障害の影響ではなく、vinyl benzoate の乏しい反応性によるものと考えている。電子求引基を有する vinyl chloroacetate を用いたとき、mono(chloroacetate) **6af** を 50% と中程度の収率で与え、副生成物として isomer **7af** を 4% 収率で得られ、また 42% の原料回収となり、反応速度の低下および若干の位置選択性の低下が見られた (entry 6)。エノンである Crotonyl をアシル基とする反応では、所望の monocrotonate **6ag** を 45% 収率で与え、54% の原料回収となった (entry 7)。この例においては、反応速度の低下は認められるものの、極めて高い位置選択性が得られた。

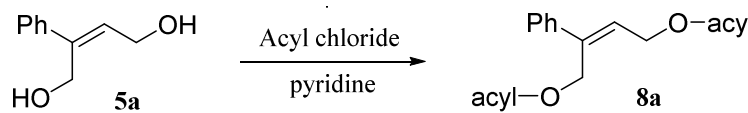
次に (Z)-2-Alkylbut-2-ene-1,4-diyl diacetate **8** の位置選択的加水分解反応による (Z)-4-hydroxy-2-alkylbut-2-en-1-yl acetate **7** の調製法を示す (Table 9)。(Z)-2-Phenylbut-2-ene-1,4-diyl diacetate (**8aa**) を、100 w/w% 量の PPL 存在下、DMSO-PB の 1:1 混合溶媒中で、室温、48 時間反応させることにより、所望の (Z)-4-hydroxy-2-phenylbut-2-en-1-yl acetate (**7aa**) を 89% と良好な化学収率で得た。同時に異性体である (Z)-4-hydroxy-3-phenylbut-2-en-1-yl acetate (**6aa**) および過剰に加水分解された diol **5aa** が 1% および 1% 生成されたが、極めて高い位置選択性

Table 9. Hydrolysis of (Z)-2-alkylbut-2-ene-1,4-diyl diacetates **3** in the presence of PPL^a

Entry	8	R	Yield of 7 (%)	Yield of 5 (%)	Recovery 8 (%)
1	8aa	Ph	89	1	1
2	8ba	4-MeOC ₆ H ₄	78 (90) ^c	7 (2) ^c	2 (N.D.) ^c
3	8ca	4-MeC ₆ H ₄	77 (88) ^d	13 (3) ^d	7 (6) ^d
4	8da	4-FC ₆ H ₄	94	N.D. ^b	5
5	8ea	4-ClC ₆ H ₄	68 (86) ^c	22 (Trace) ^c	7 (7) ^c
6	8fa	3-MeC ₆ H ₄	80	Trace	4
7	8ga	2-MeC ₆ H ₄	95	N.D.	N.D.
8	8ha	2-Naphthyl	78	10	2
9	8ia	PhCH=CH	30	2	Trace
10	8ja	C ₆ H ₁₃ CH=CH	26	Trace	25

^a All reactions were carried out with (Z)-2-alkylbut-2-ene-1,4-diyl diacetate **8** and 100 w/w % of PPL in 6 mL of a 1:1 mixture of DMSO-PB at rt for 48 h. ^b Not detected. ^c This reaction was stirred for 3 days. ^d This reaction was stirred for 1 week.

を得た(entry 1). さらに詳細な基質特異性を検討するため、ベンゼン環に電子供与基および電子求引基を有する diacetate **8ba-8ga** またナフチル基を有する diacetate **8ha** の位置選択的加水分解化反応を試みた. 電子供与基として 4-メトキシ基および 4-メチル基, また電子求引基として 4-フルオロおよび 4-クロロをベンゼン環に有する diacetate **8ba-8ga** を本反応に付した結果, 対応する(Z)-3-aryl-4-hydroxybut-3-en-1-yl acetates **7ba-7ga** が 68-94%で得られ, いずれの基質においても, 良好な化学収率, 位置選択性を与えた(entries 2-5). しかしながら, 4-フルオロを除く diacetate **8ba**, **8ca** および **8ea** は, 48 時間の攪拌においても, TLC による反応追跡から反応が完結していないことが示唆されたため, さらに収率の向上を目的とし, 反応時間を延長した. その結果, いずれの例においても収率が向上する結果を得た. 次に本反応の立体的効果を確認するために, 3-メチルおよび 2-メチルを有する diacetate **8fa** および **8ga** を検討したところ, monoacetate **7fa** および **7ga** をそれぞれ 80%および 95%収率で得た(entries 6-7). またナフチル基を有する diacetate **8ha** においては, monoacetate **7ha** が 78%と好収率が得られるものの, 過剰反応の生成物である diol **5h** も 10%与えた(entry 8). また共役ジエンを有する **8ia-8ja** においては, それぞれ 30%および 26%であり, 反応が複雑化した(entries 9-10). PPL を用いるモノアセチル化反応と同様に, 本加水分解反応条件においても共役ジエンを有する化合物は適さないことが示唆された.

Table 10. Preparation of various diacylates of (*Z*)-2-phenylbut-2-ene-1,4-diol (**5a**)^a

Entry	acyl	8a	8a (%)
1	C ₂ H ₅ CO	8ab	96
2	C ₇ H ₁₅ CO	8ac	59
3	C ₁₁ H ₂₃ CO	8ad	60
4	PhCO	8ae	73
5	ClCH ₂ CO	8af	0 (88) ^b
6	<i>trans</i> -CH ₃ CH=CHCO	8ag	0 (0) ^b

^a The reactions were carried out with (*Z*)-2-phenylbut-2-ene-1,4-diol (**5a**), 2.2 equiv of acyl chloride in pyridine. ^b The reactions were carried out with (*Z*)-2-phenylbut-2-ene-1,4-diol (**5a**), 3.2 equiv of acyl chloride, and 3.5 equiv of triethylamine in THF.

次に加水分解反応における、アシル基の検討を行うため、種々の(*Z*)-2-phenylbut-2-ene-1,4-diyl diacylate **8a** を調製した(Table 10). (*Z*)-2-Phenylbut-2-ene-1,4-diol (**5a**) に pyridine 溶媒中、室温で、2.2 当量の propionyl chloride を反応させた結果、所望の(*Z*)-2-phenylbut-2-ene-1,4-diyl dipropionate (**8ab**) を 96% 収率で得た(entry 1). また同様に diol **5a** に octanoyl chloride, lauryl chloride および benzoyl chloride を作用させ、diacylate **8ac**, **8ad** および **8ae** をそれぞれ 59%, 60% および 73% 収率で調製した(entries 2-3). しかしながら、pyridine 溶媒中、diol **5a** と chloroacetyl chloride および crotonyl chloride との反応は、反応が複雑化し、目的物を精製することは出来なかった(entries 5-6). そこで反応条件を変更し、tetrahydrofuran (THF) 溶媒中、Et₃N 存在下、diol **5a** と chloroacetyl chloride および crotonyl chloride を反応させた. その結果、diacylate **8af** は 88% と良好な収率で得られたが、crotonyl chloride との反応においては、異性体である(*Z*)-2-phenylbut-2-ene-1,4-diyl bis(but-3-enoate) **8ah** が 68% 得られるのみであった(Scheme 17). この理由として、Et₃N 塩基性条件下、crotonyl chloride からジケテンが生成し、これが活性種となり、反応が進行したためと推測している(Scheme 18).

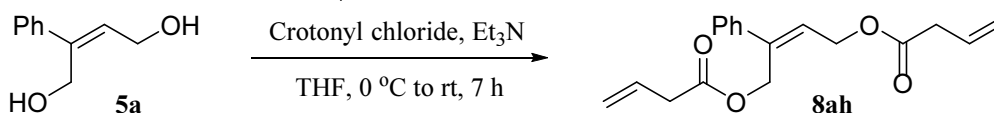
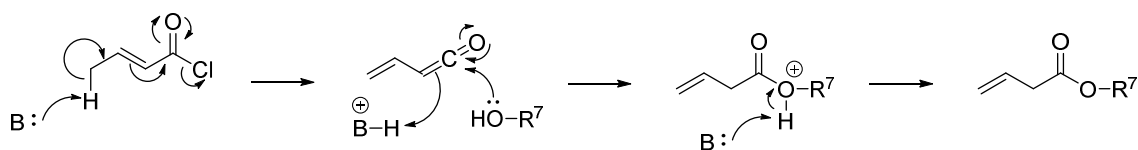
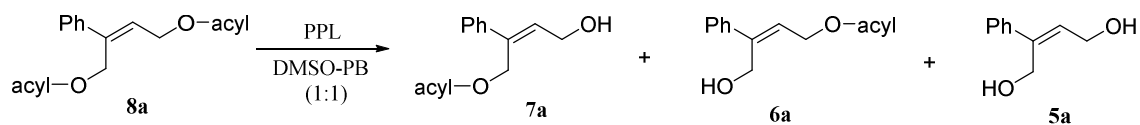
**Scheme 17.** Preparation of (*Z*)-2-phenylbut-2-ene-1,4-diyl bis(but-3-enoate) **8ah**.**Scheme 18.** Proposed reaction pathway of isomerization of crotonyl chloride.

Table 11. Hydrolysis of (Z)-2-phenylbut-2-ene-1,4-diyl diacylates **8a** in the presence of PPL^a

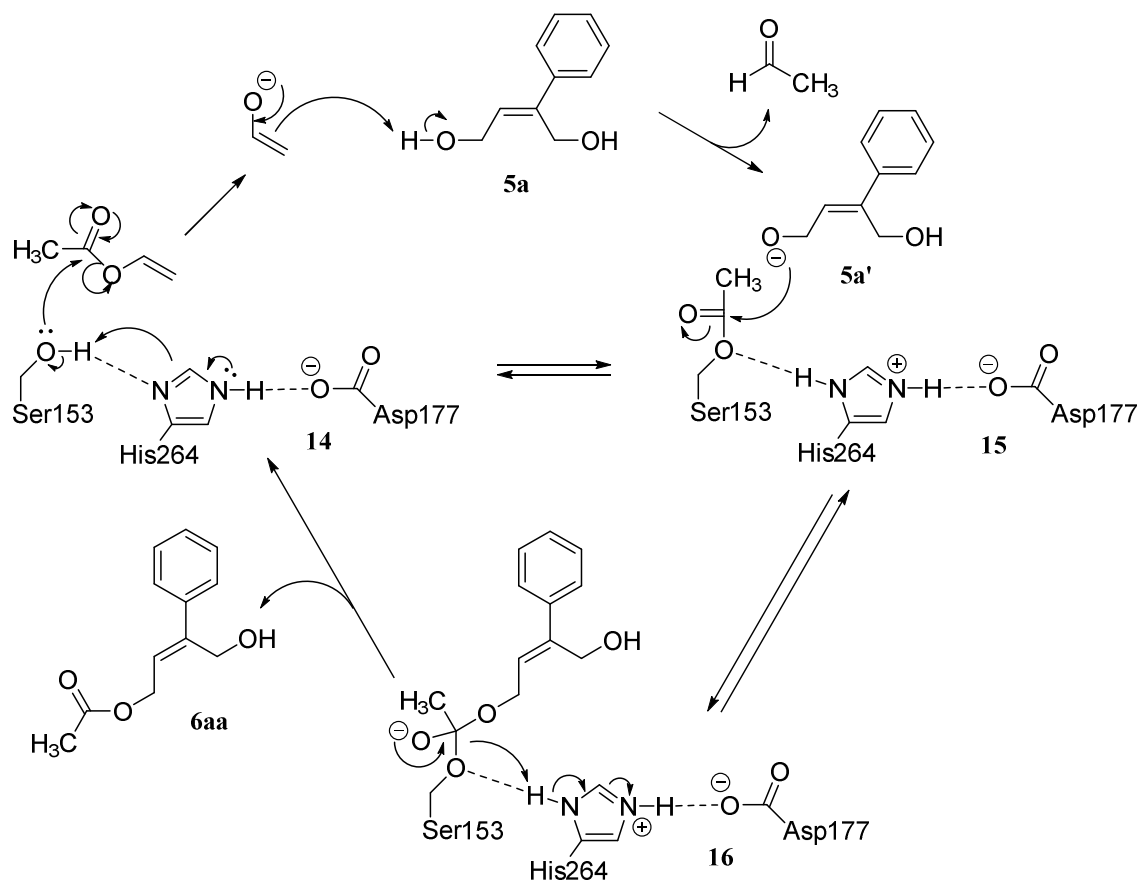
Entry	8a	acyl	7a (%)	Yield of 6a (%)	Yield of 5a (%)	Recovery 8a (%)
1	8aa	CH ₃ CO	89	N.D. ^b	1	1
2	8ab	C ₂ H ₅ CO	74	N.D. ^b	3	15
3	8ac	C ₇ H ₁₅ CO	10	1	10	38
4	8ad	C ₁₁ H ₂₃ CO	4	1	12	56
5	8ae	PhCO	0	N.D. ^b	0	Quant.
6	8af	ClCH ₂ CO	4	1	26	66

^a All reactions were carried out with (Z)-2-phenylbut-2-ene-1,4-diyl diacylate **8a** and 100 w/w% of PPL in 6 mL of a 1:1 mixture of DMSO-PB at rt for 48 h. ^b Not detected.

調製した diacylate **8ab-8af** について、本加水分解反応を検討した (Table 11). (Z)-2-Phenylbut-2-ene-1,4-diyl dipropionate (**8ab**) を、100 w/w% 量の PPL 存在下、DMSO-PB の 1:1 混合溶媒中で、室温、48 時間反応させることにより、所望の (Z)-4-hydroxy-2-phenylbut-2-en-1-yl propionate (**7ab**) を 74% と好収率で得た (entry 2). Dioctanoate **8ac** および dilaurate **8ad** と炭素鎖が長くなるにつれ、収率および位置選択性の低下が見られた (entries 3-4). Diol **5a** の双方のヒドロキシ基がアシル化されているため、炭素鎖が長くなるにつれ、その立体障害も倍増する。そのために PPL の活性部位への接近が困難になり、収率および位置選択性が低下したと考えられる。また、dibenzoate **8ae** においては全く反応が進行せず、原料回収のみであった (entry 5). Bis(chloroacetate) **8af** においては、位置選択性はほとんど見られず、diol **5a** が 26% 生成し、66% の原料回収となった (entry 6).

最後に (Z)-2-phenylbut-2-ene-1,4-diol (**5a**) の位置選択的モノアセチル化反応における PPL の触媒反応の反応機構を考察する (Scheme 19).²⁷ PPL は、プロテアーゼおよびエステラーゼに見られるアミノ酸 3 残基から構成される活性部位を有する。²⁸ すなわち、153 番目のセリン残基 (Ser153)、177 番目のアスパラギン酸残基 (Asp177)、および 264 番目のヒスチジン残基 (His264) から構成される α/β 加水分解フォールドを有する。まず Asp177 の負電荷が塩基として働き、His264 のプロトンの引き抜きを介する Ser153 の活性化が起こる。続いて、求核性が向上した Ser153 のヒドロキシ基が酢酸ビニルを攻撃し、対応するアセチル-酵素複合体 **15** を形成する。脱離した vinyl alkoxide は (Z)-2-phenylbut-2-ene-1,4-diol (**5a**) からプロトンを引き抜き、(Z)-4-hydroxy-3-phenylbut-2-en-1-olate (**5a'**) および acetaldehyde を生成する。次に (Z)-4-hydroxy-3-phenylbut-2-en-1-olate (**5a'**) がアセチル-酵素複合体 **15** のアセチル基を攻撃して、(Z)-4-hydroxy-3-phenylbut-2-en-1-yl acetate (**6aa**) が生成し、Ser153-Asp177-His264 複合体が再生される。このとき、アセチル-酵素複合体 **15** から (Z)-4-hydroxy-3-phenylbut-2-

en-1-olate (**5a'**) のアセチル基転移は、立体的にかさ高い1位のヒドロキシ基よりも立体的に空いている4位のヒドロキシ基で起こるものと推測される。モノアシル化反応も同様の反応機構と考えており、またアシル供与体をエステルとし、アシル受容体が水であれば加水分解反応が進行するものと推定している。



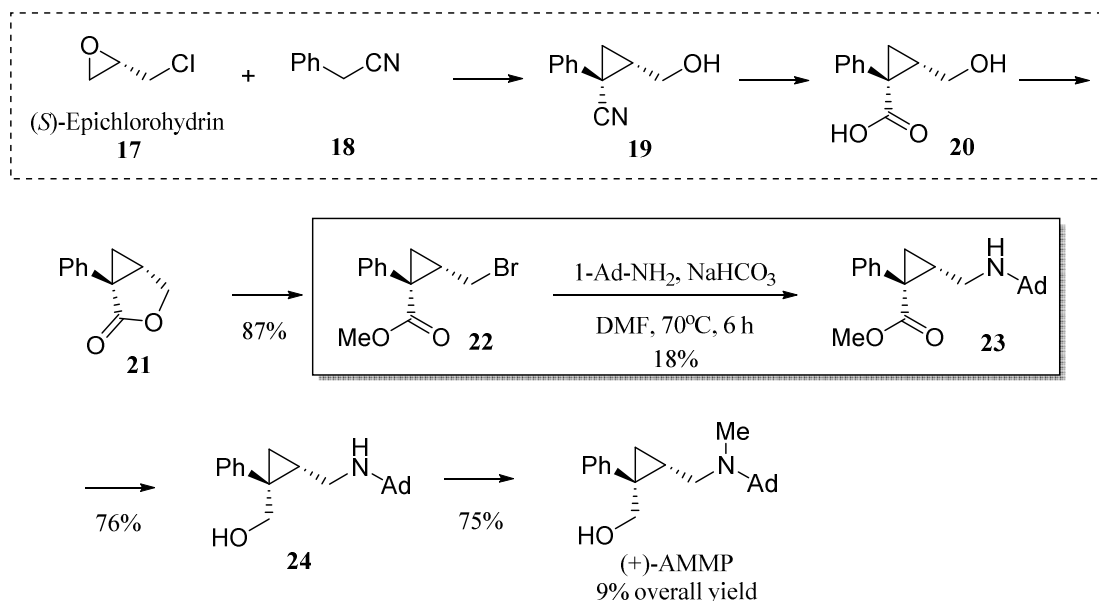
Scheme 19. Proposed reaction pathway of the acetylation using PPL.

第2章 (+)-(2R, 3S)-4-(N-adamantyl-N-methylamino)-2,3-methano-2-phenylbutan-1-ol ((+)-AMMP)の簡便合成法の確立

アルツハイマー病(AD)は認知機能を破壊する進行性の脳疾患であり、もともと一般的な認知症として知られている。²⁹ 世界的な高齢化が進行し、ADを含む脳変性疾患の増加が大きな社会問題となっている。世界保健機構(WHO)によると、ADを含む認知症患者数は、2012年に3560万人、2030年には倍の6570万人、2050年には、1億人を超す見解を示している。そのような背景の中、AD治療薬としては、現在、アセチルコリン仮説に基づくドネペジル、リバスチグミンおよびガランタミンに加え、グルタミン仮説に基づくメマンチンが知られているが、いずれのAD治療薬においても進行を遅らせる対処療法であり、そのために根本的なAD治療薬の開発ならびに早急なADの病態解明が強く望まれている。

近年、 σ 受容体が、AD治療薬の新たな作用点として注目されている。 σ 受容体は、分子構造および薬理学上の観点から $\sigma 1$ と $\sigma 2$ の二つのサブタイプが同定されている。特に $\sigma 1$ 受容体は、分子量約25 kDa、223のアミノ酸残基から成るたんぱく質であり、人間や数種類の動物からクローニングされている。³⁰ 中枢神経系に多く発現しており、小胞体(ER)膜上に存在し、主にミトコンドリアとの接合部に局在している。 $\sigma 1$ 受容体の機能としては、リガンド調整性分子シャペロンとして同定されており、たんぱく質の折りたたみ並びに分解、小胞体酸化的ストレス、および分子シャペロン活性を介した細胞生存機能に関与している報告がなされている。³¹ さらに培養された神経細胞においてアミロイド β_{25-35} (A β_{25-35})から誘導される毒性に対して様々な $\sigma 1$ 受容体アゴニストを作用させることにより、神経細胞保護作用が示唆されており、³² 他にも、A β_{25-35} を脳室内に注入されたマウスに対して、 $\sigma 1$ 受容体アゴニストを投与することで、マウスの記憶障害阻害作用が報告されている。³³ したがって、 $\sigma 1$ 受容体の誘導または活性化は、ADの臨床症状を改善し、関連する神経病理学的変化から防ぐ可能性が示唆される。実際に、ANAVEX社が開発した $\sigma 1$ 受容体アゴニストであるtetrahydro-N,N-dimethyl-2,2-diphenyl-3-furanmethanamine hydrochloride (ANAVEX2-73)が、2011年3月からアルツハイマー病治療薬としてPhase Iの臨床試験が行われている。³⁴ ANAVEX2-73はアルツハイマー病に関与すると考えられる様々な神経病理学的変化に対し良好な結果を与えており、特に過剰リン酸化タウタンパク質の顕著な抑制作用が報告されている。

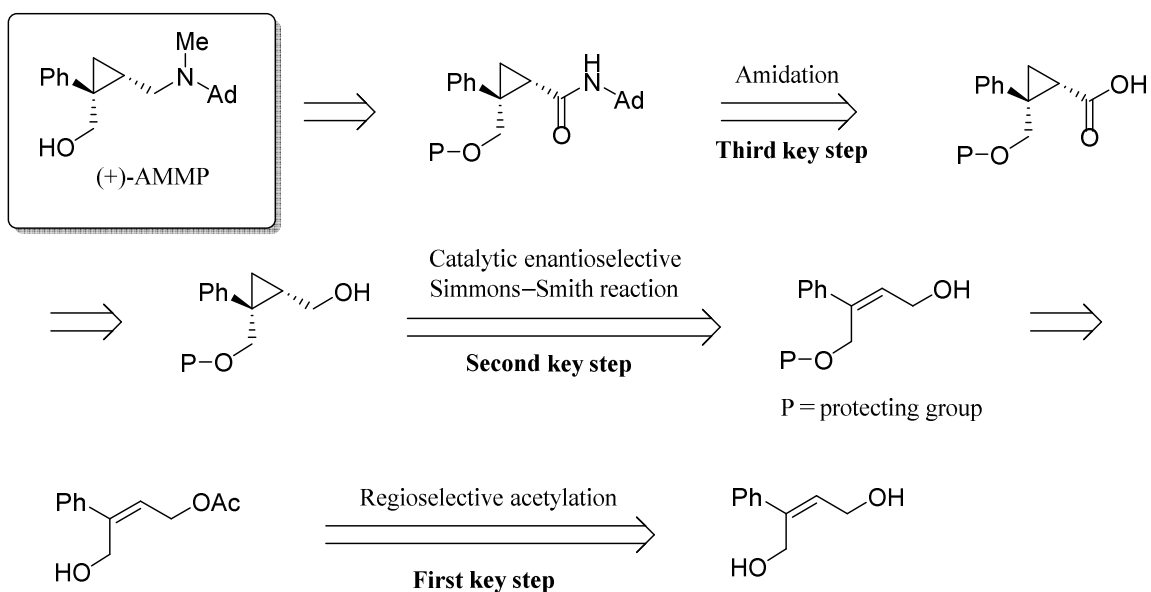
一方で、Marrazzoらは、(+)-*cis*-4-(N-adamantyl-N-methylamino)-2,3-methano-2-phenylbutan-1-ol ((+)-AMMP)を合成し、(+)-pentazocineを指標とする $\sigma 1$ 受容体に対する結合強度実験を行い、比較的高い親和性があることを報告しており、⁹ 更なる関連誘導体の合成およびその $\sigma 1$ 受容体アゴニストの作用として興味を持たれる。しかしながら、Marrazzoらの合成経路では、(+)-AMMPを総工程4工程と少ないものの、総収率9%と合成効率が良いとは言えない(Scheme 20)。特にハロゲン化アルキルに対して立体障害の大きなアダマンタンアミンを S_N2 反応で導入しているが、困難が予想され、実際に収率にも問題がある。また出発原料としているシクロプロパン骨格を有する γ -lactone **21**は市販されておらず、これも(*S*)-epichlo



Scheme 20. First synthesis of (+)-AMMP reported by Marrazzo *et al.*.

-rohydrin **17** と phenylacetonitrile **18** から調製しているものと考えられる (Scheme 16 点線内). 光学的に純粋な (S)-epichlorohydrin **17** は高価であり, その他使用されている試薬も比較的安価とは言えず, (+)-AMMP の合成法としては, 改善の余地を大いに残している.

筆者は, 今井らが開発した L-フェニルアラニンから 5 工程で調製されるジスルホンアミド不斉配位子を用いる触媒的 Simmons–Smith 型シクロプロパン化反応⁷ を利用することで, (+)-AMMP が簡便に合成できるのではないかと考えた. すなわち, (+)-AMMP のシクロプロパン骨格の 2 つの不斉点を本反応により一挙に構築することで, 安価かつ効率的な合成法となる. その逆合成解析を Scheme 21 に示す.

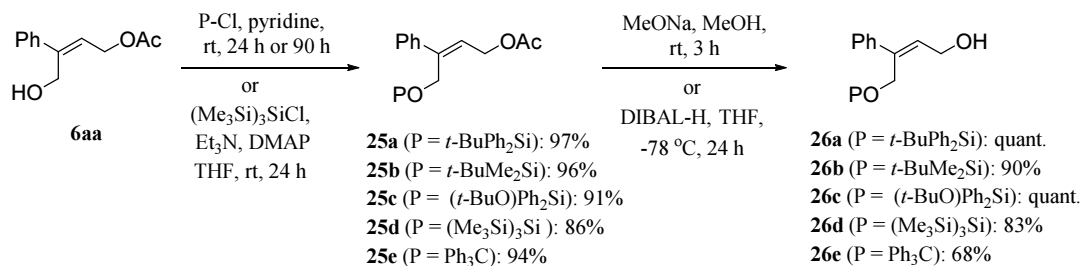


Scheme 21. Retrosynthetic analysis of (+)-AMMP via the three key reactions.

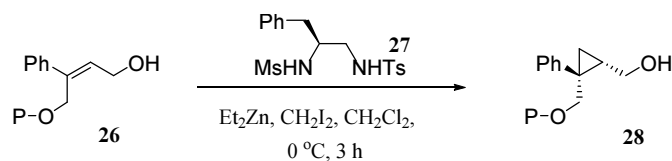
本合成法では、触媒的不斉 Simmons-Smith 反応の他に 2 つの鍵反応がある。ひとつは、立体障害の大きな 1-アダマンタンアミン骨格の導入法、もうひとつは、触媒的不斉 Simmons-Smith 反応の基質に導くため、2 つの第一級ヒドロキシ基の位置選択的な保護が必要となる。この 1 つ目の鍵反応である 2 つの第一級ヒドロキシ基の位置選択的な保護は第 1 章第 3 節で記述した。3 つ目の鍵反応である 1-アダマンタンアミン骨格の導入はカルボン酸との縮合反応 (アミド化) による導入法を計画した。カルボン酸とクロロ炭酸エチルから調製される混合酸無水物が、他のカルボン酸活性化体と比べ、水-有機混合溶媒中で比較的安定であることが報告されており、塩化アンモニウムを用いた第一級アミドの合成、アニリン類を用いたアニリドの合成、およびペプチドの合成が達成されている。³⁵ 本法は、安価であり、また水-有機混合溶媒を使用できることから、取り扱い容易な 1-アダマンタンアミン硫酸塩 (アマンタジン) または 1-アダマンタンアミン硫酸塩を利用できると考えた。以上、3 つの反応 (①PPL を用いる位置選択的なモノアセチル化反応, ②L-phenylalanine 由来ジスルホンアミドを不斉配位子とする触媒的不斉 Simmons-Smith 反応, ③水-有機混合溶媒中で安定な混合酸無水物を中間体とするアミド化反応) を鍵とする安価かつ簡便な (+)-AMMP の新規不斉合成法の確立を目指した。

まず、1 つ目の鍵反応である 2 つの第一級ヒドロキシ基の位置選択的なアセチル保護は第 1 章第 3 節を参照されたい。

次に触媒的不斉 Simmons-Smith 反応に用いる cinnamyl alcohol 類の最適な保護基を検討するため、そのもう一方のヒドロキシ基が保護された 4-*O*-protected (Z)-3-phenylbut-2-en-1-ols **26a-26e** の合成に着手した (Scheme 22)。第 1 章第 3 節で得られた 4-hydroxy-3-phenylbut-2-en-1-yl acetate (**6aa**) に種々の silyl chloride または trityl chloride を作用させ、シリルまたはトリチル保護された acetate **25a-25e** を収率 86-97% で得た。続いて、sodium methoxide による脱アセチル化を試みた。*tert*-Butyldiphenylsilyl, *tert*-butyldimethylsilyl, および trityl 保護基を有する acetate **25a**, **25b** および **25e** においては、所望の cinnamyl alcohol **26a**, **26b** および **26e** が 68% ~ 定量的な収率で得られた。しかしながら、*tert*-butoxydiphenylsilyl, tris(trimethylsilyl)silyl 基を有する acetate **25c**, **25d** においては、脱シリル化が進行してしまい、収率の顕著な低下が見られたため、DIBAL-H 還元による脱アセチル化を検討し、対応する cinnamyl alcohol **26c** および **26d** を良好な収率で調製した。



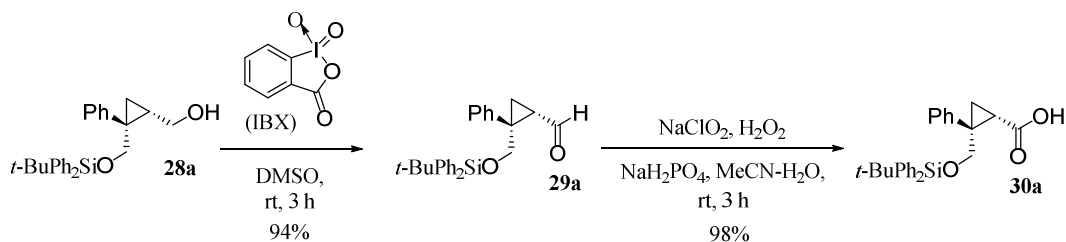
Scheme 22. Preparation of 4-*O*-protected (Z)-3-phenylbut-2-en-1-ols **3a-3e**.

Table 12. Simmons–Smith reaction of 4-*O*-protected (*Z*)-3-phenylbut-2-en-1-ols **26a-26e**^a

Entry	Product	P	Yield (%)	ee (%) ^b
1	28a	<i>t</i> -BuPh ₂ Si	quant.	71
2	28b	<i>t</i> -BuMe ₂ Si	93	48
3	28c	<i>t</i> -BuOPh ₂ Si	66	21
4	28d	(Me ₃ Si) ₃ Si	90	68
5	28e	Ph ₃ C	89	19

^a All reactions were carried out with 4-*O*-protected (*Z*)-3-phenylbut-2-en-1-ol **26**, 0.1 equiv of ligand **27**, 2.0 equiv of Et₂Zn, and 3.0 equiv of CH₂I₂ in anhydrous CH₂Cl₂. ^b Determined by HPLC analysis with a 95 : 5 mixture of hexane and 2-propanol as an eluent using Chiralcel OD (1.0 mL/min).

得られた cinnamyl alcohol **26a-26e** を用いて、2 つ目の鍵反応である触媒的不斉 Simmons–Smith 反応を検討した (Table 12). 調製した cinnamyl alcohol **26a** に対して、ジスルホンアミド不斉配位子 **27** (0.1 equiv) 存在下、Et₂Zn (2.0 equiv) および CH₂I₂ (3.0 equiv) を、0 °C、3 時間反応させることにより、所望の 2,3-methanopropanol **28a** を定量的に 71% ee と良いエナンチオ選択性で合成した (entry 1). *tert*-Butyldiphenylsilyl より立体障害の小さな *tert*-butyldimethylsilyl を有する cinnamyl alcohol **26b** においては、93%, 48% ee とエナンチオ選択性の低下が見られた (entry 2). また、*tert*-butoxydiphenylsilyl を有する cinnamyl alcohol **26c** では、エナンチオ選択性の顕著な低下が認められた (entry 3). この理由としてはシリル基酸素原子への亜鉛の配位が、反応の遷移状態を大きく変化させていることが考えられる. さらに立体的にかさ高い tris(trimethylsilyl)silyl 基を有する cinnamyl alcohol **26d** においては、対応する 2,3-methanopropanol **28d** が 90%, 68% ee で得られ、*tert*-butyldiphenylsilyl から立体的にかさ高くしてもほとんど差異はないことが示唆された (entry 4). また炭素保護である trityl 基を用いた場合、満足のいくエナンチオ選択性は得られなかった (entry 5). すなわち、水酸基保護は電氣的にもその酸素原子のルイス塩基性を低下させる必要性が示唆された. したがって、*tert*-butyldiphenylsilyl 基を保護基として導入したとき、71% ee ともっとも良い結果を

**Scheme 23.** Preparation of the 2,3-methano-3-phenylbutanoic acid **30a**.

与えた(Table1, entry1).

続いて、3つ目の鍵反応となるアミド化反応の基質の合成であるが、Simmons–Smith 反応で得られた 2,3-methano-3-phenylbutan-1-ol **28a** に 2-iodoxybenzoic acid (IBX) を混合し、DMSO 溶媒中、室温、3 時間反応させることにより、収率 94%で aldehyde **29a** へと導き、これに NaClO₂ および H₂O₂ を NaH₂PO₄ 存在下、acetonitrile (MeCN)-水混合溶媒中、室温、3 時間反応させることで、対応する 2,3-methano-3-phenylbutanoic acid **30a** を 98%収率で合成した (Scheme 23).

次に3つ目の鍵反応となるアミド化反応であるが、まず 3-phenylpropanoic acid (**30'**) をモデル基質とし、1-アダマンタンアミン (1-Ad-NH₂) との縮合反応における条件検討を行った (Table 13). 3-phenylpropanoic acid (**30'**) を Et₃N 存在下、0 °C、30 分間、ClCO₂Et を作用させ、カルボン酸活性化体である混合酸無水物へと導き、さらに 1-Ad-NH₂ · HCl を加え、0 °C、6 時間反応させることで、27%と低収率ではあるが、所望の amide **31'**を得た(entry 1). 1-Ad-NH₂ · HCl(アマンタジン) はパーキンソン治療薬として知られており、高価であったため、これ以降、より安価な 1-Ad-NH₂ · 1/2H₂SO₄ を求核剤として検討した(entries 2-9). そこで、ほぼ同様な条件下で、1-Ad-NH₂ · 1/2H₂SO₄ を求核剤として加えたが、目的物は全く得られず、

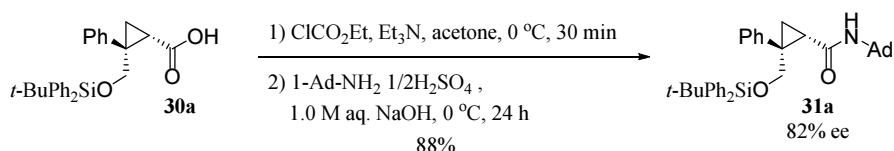
Table 13. Amidation of 3-phenylpropionic acid (**7'**) for optimization of the reaction conditions^a

Entry	Base	Equiv of base	Time (h)	Yield (%) ^d
1 ^b	Free	-	6	27
2 ^c	Free	-	8	0
3	NaHCO ₃	2.0	20	16
4	NaOH	2.0	1	42
5	NaOH	2.0	6	58
6	NaOH	2.0	24	84
7	NaOH	2.0	48	82
8	NaOH	1.1	24	46
9	NaOH	3.0	24	65

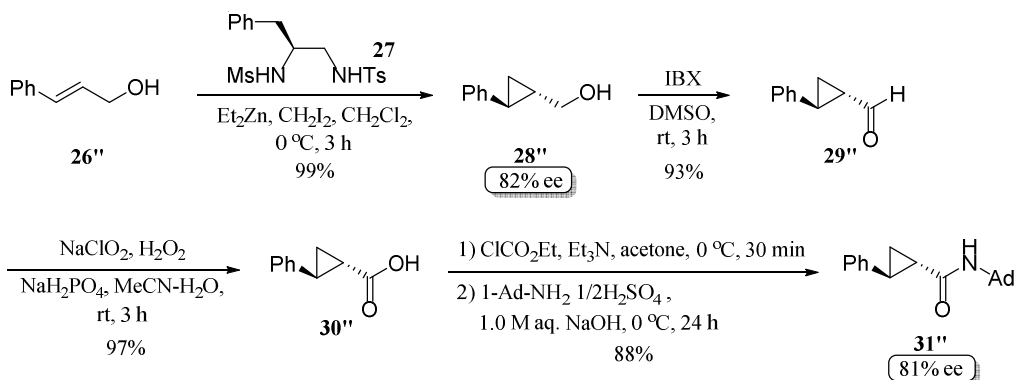
^a All reactions were carried out with 3-phenylpropionic acid (**30'**), 1.1 equiv of 1-adamantanamine sulfate (Ad-NH₂ 1/2H₂SO₄), 1.1 equiv of ClCO₂Et, and 1.1 equiv of Et₃N in 10 mL of acetone. ^b 1-Adamantanamine hydrochloride (1-Ad-NH₂ HCl) was used instead of 1-adamantanamine sulfate (1-Ad-NH₂ 1/2H₂SO₄) in a mixture of 10 mL of MeCN and 0.5 mL of water. ^cA mixture of 10 mL of MeCN and 1.0 mL of water was used instead of acetone. ^d Isolated yield

原料回収となった(entries 2). これは, 1-Ad-NH₂·HCl は比較的溶解しやすいのに対し, 1-Ad-NH₂·1/2H₂SO₄ は有機溶媒にも水にも溶解しにくいために反応しなかったものと考えられる. そこで, 1-Ad-NH₂·1/2H₂SO₄ の有機溶媒への溶解を促進する目的で, 1.0 M NaHCO₃ 水溶液, または 1.0 M NaOH 水溶液を 2.0 当量添加した. その結果, それぞれ 16% および 42% の収率と中程度ではあるが, amide **31'** が得られた(entries 3-4). 1.0 M NaOH 水溶液の系において, 反応時間を 6 時間, 24 時間, 48 時間と検討した結果, それぞれ 58%, 84%, 82% で amide **31'** を与え, 24 時間反応させるとき, もっとも良好な結果を得た(entries 5-7). また, 水酸化ナトリウムによる混合酸無水物の加水分解が危惧されたため, 1.0 M NaOH 水溶液の当量を化学両論量 (1.1 equiv) および過剰量 (3.0 equiv) を検討したが, いずれも 2.0 当量よりも良い結果を与えなかった(entries 8-9). したがって, 最適条件を求核試薬に 1-Ad-NH₂·1/2H₂SO₄ を用い, 2.0 当量の 1.0 M NaOH 水溶液, 反応時間を 24 時間と決定した.

得られた最適条件に 2,3-methano-3-phenylbutanoic acid **30a** を付した結果, 所望の 2,3-methano-3-phenylbutanamide **31a** を 88% と良好な収率で得られ, 立体的にかさ高い 1-アダマンタンアミンを非常に効率良く導入することに成功した(Scheme 24). さらに合成した **31a** を, キラルカラムを用いた HPLC でエナンチオ過剰率を確認した結果, 82% ee³⁶ であり, 触媒的不斉 Simmons-Smith 反応から 3 段階においてエナンチオ過剰率が低下しないことを確認した. しかしながら, そのエナンチオ過剰率は 11% ee も向上しており, そのような光学純度を向上させる操作は行っていない. さらに, 同様の条件で, **31a** を再度合成したが, 同様に 10% ee 程向上した. また, このエナンチオ過剰率の変化の要因を調査すべく, cinnamyl alcohol (**26''**) を同様の条件にて, amide **31''** を合成したが, エナンチオ過剰率の変化は認められなかった(Scheme 25). この要因は現在も判明していないが, 2,3-methanopropanol **28a** を



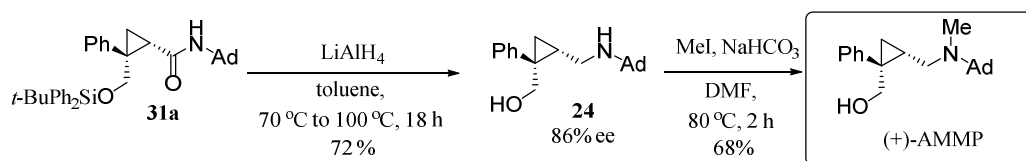
Scheme 24. Preparation of the 2,3-methano-3-phenylbutanamide **31a**.



Scheme 25. Preparation of the 2,3-methano-3-phenylbutanamide (**31''**).

HPLC で分析する際、マイナーピークにカラム精製できなかった不純物が重なってしまったと考えている。しかしながら、そのような不純物も $^1\text{H NMR}$ では観測されておらず、エナンチオ過剰率の変化の要因説明は今後の課題としたい。

最後に得られた 2,3-methano-3-phenylbutanamide **31a** を LiAlH_4 による還元反応に付し、アミドの還元およびシリル基の脱保護を一挙に進行させ、2,3-methano-2-phenylbutan-1-ol **26** へと 72% 収率で導いた。続いて、 NaHCO_3 存在下、 MeI を作用させることで、総工程数 9 工程、総収率 35%、86% ee³⁷ で、標的分子である (+)-AMMP を合成に成功した (Scheme 26)。



Scheme 26. Synthesis of (+)-AMMP via reduction and methylation from the 2,3-methano-3-phenylbutanamide **31a**.

第3章 Simmons–Smith 反応に用いる簡便に回収可能な α -アミノ酸由来新規フルオラス不斉配位子の開発

近年、フルオラスケミストリーが、有機合成化学、特に触媒化学の分野において、非常に注目されている。フルオラス (fluorous) とは、fluorine と「～性の」などの意味を持つ“-ous”を組み合わせた造語であり、一般にペルフルオロヘキサンなどの高度にフッ素化されたペルフルオロカーボン類を指す。このような化合物群は、水または有機溶媒にも混和しにくく、同様な高度にフッ素化されたフルオラス溶媒に溶けやすい性質を持つ。Horváth と Rábai は、「フルオラス層とは、二層系において主にフルオロカーボン (ペルフルオロカーボン、エーテル、3級アミン) からなる層である」と定義し、フルオラス溶媒と有機溶媒を用いることでフルオラス化合物と有機化合物を簡便に分離することができる Fluorous Biphasic System (FBS) という水層を用いない独自の液–液分離精製を実現させた。³⁸ すなわち、ペルフルオロメチルシクロヘキサン (フルオラス溶媒) とトルエンを溶媒とし、フルオラスが導入された (フルオラストグ) ホスフィン配位子とするロジウム錯体 (フルオラス触媒) を触媒に用いるオレフィンのヒドロホルミル化反応を例とし、室温では二層に分離しているが、加熱することでフルオラス溶媒とトルエンが混和し、ヒドロホルミル化反応を進行させ、反応終了後、冷却することで再び二層に分離し、このとき、フルオラス触媒はフルオラス層に、生成物はトルエン層に溶解しているため、フルオラス層とトルエン層を分離させるだけで、簡便に触媒と生成物を分離精製する手法である。しかしながら、FBS は一般に、フルオラス化合物を効率的にフルオラス層へ分配させるためには重量比で 60%以上のフッ素含量が必要であり、60%未満では、フルオラス化合物が有機溶媒にも溶解してしまい、液–液分離での精製は困難である。そこで、さらに Curran は、60%未満のフッ素含量であるフルオラス化合物に適用可能なフルオラス固相抽出 (FSPE) 法を開発した。³⁹ すなわち、フルオラス化合物同士の親和力を利用して通常の有機化合物とフルオラス化合物を効率的に分離できる性質を持つフルオラスシリカゲルを開発し、これを利用することで、展開溶媒の組み合わせによっては 40%程度のフッ素含量フルオラス化合物も精製が可能となった。フルオラスケミストリーは、この FBS および FSPE 法によるフルオラス化合物の簡便な回収および再利用可能な観点から、グリーンケミストリーの一つの分野として、著しく発展している。⁴⁰

このような背景のなか、筆者は、(+)-AMMP 不斉合成法の鍵反応をして利用したジスルホン不斉配位子の簡便な回収および再利用を指向し、ベンゼン環にフルオラスを導入したジスルホンアミド不斉配位子 **32** およびスルホンアミド部位にフルオラスを導入したジスルホンアミド不斉配位子 **33** を設計し (Figure 3)、本配位子を用いる触媒的不斉 Simmons–Smith 反応を検討した。以下、詳細を記載する。

まず、新規フルオラス不斉配位子として設計したジスルホンアミド **32** の合成を Scheme 27 に示す。L-tyrosinol を出発原料とし、1.0 M の水酸化ナトリウム存在下、(Boc)₂O を作用させ、アミンを Boc 保護した化合物 **35** を 98%収率で得た。これに K₂CO₃ 存在下、fluorous

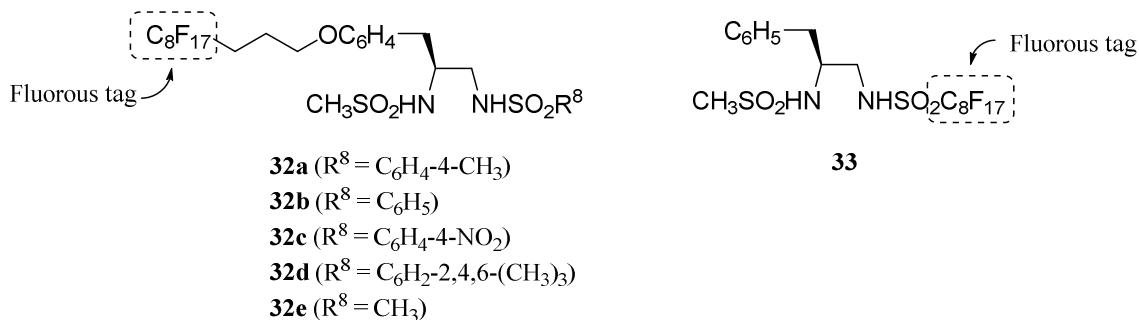
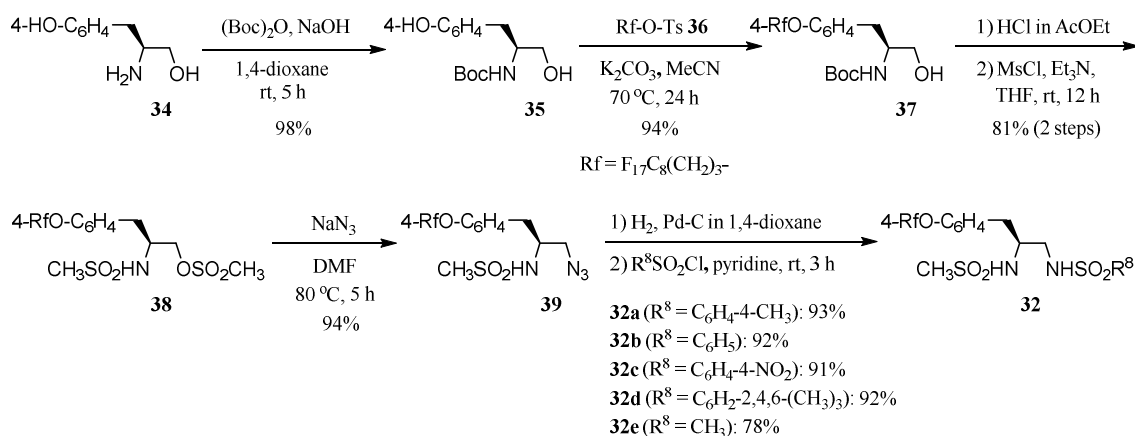


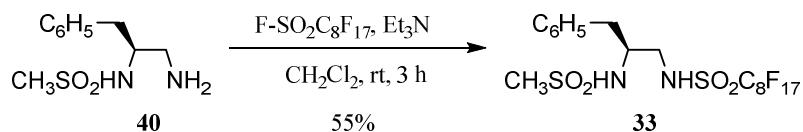
Figure 3. Novel chiral ligands containing fluororous tag.



Scheme 27. Preparations of the fluororous disulfonamides **32**.

tosylate **36** をフェノール性ヒドロキシ基と反応させることにより収率 94%でフルオラスが導入された alcohol **37** へ導いた。その後、4.0 M 塩化水素 酢酸エチル溶媒で、Boc を脱保護し、続いて脱保護されたアミンおよびヒドロキシ基に mesyl chloride を一挙に作用させ、methanesulfonamide および mesylate とした化合物 **38** を 81% (2 steps) で調製した。Mesylate に対し、NaN₃ を作用させることにより azide **39** を 94%で与え、これに接触水素化を行い、アジドをアミンに還元し、続いて種々の sulfonyl chloride を作用させ 78-93% (2 steps) で、もう一方のスルホンアミドを構築した。結果、7 工程、総収率 55-65%と非常に効率よく 5 種類のフルオラス不斉配位子 **32a-32e** を合成した。

またスルホンアミド部位にフルオラスを導入したジスルホンアミド不斉配位子 **33** は、今井らのジスルホンアミド不斉配位子の合成中間体である amine **40** に Et₃N 存在下、perfluorooctanesulfonyl fluoride を CH₂Cl₂ 中、室温で反応させることにより、55%と中程度の収率ではあるが、所望のフルオラス不斉配位子 **33** を得た(Scheme 28)。



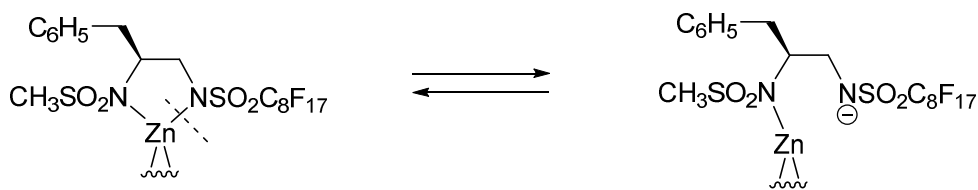
Scheme 28. Preparation of the fluororous disulfonamide **33**.

次に合成したフルオラス不斉配位子 **32** および **33** を用いて、触媒的不斉 Simmons–Smith 反応の反応条件を検討した (Table 14). まず今井らの従来の条件に基づいて, cinnamyl alcohol **41a** をモデル基質とし, フルオラス不斉配位子 **32a** (0.1 equiv) 存在下, Et₂Zn (2.0 equiv) および CH₂I₂ (3.0 equiv) を -23 °C, 23 時間反応させることにより, 所望の 2,3-methanopropanol **42a** を 88%, 63% ee とまずまずのエナンチオ選択性で得た (entry 1). さらに温度を -10 °C, -5 °C, 0 °C, 5 °C, 10 °C と 5 °C 刻みで検討した結果, それぞれ 69% ee, 68% ee, 74% ee, 66% ee, 66% ee のエナンチオ選択性が得られ, 0 °C にもっとも良い結果を与えた (entries 2-6). フルオラス不斉配位子 **32a** の触媒量を 0.1 当量から 0.2 当量および 0.3 当量に変更した結果, それぞれ 78% ee, 79% ee と良いエナンチオ選択性が得られた (entries 7-8). フルオラス不斉配位子 **32a** の触媒量は 0.2 当量と 0.3 当量では, 大きな差が認められなかったため, 本フルオラス不斉配位子を用いる触媒的不斉 Simmons–Smith 反応において, フルオラス不斉配位子 0.2 当量および温度 0 °C を最適条件とした. またフルオラス不斉配位子 **33** を従来の条件および今回得られた最適条件に付したが, 定量的に 2,3-methanopropanol **42a** が生成されるものの, それぞれ 9% ee および 31% ee と満足のいくエナンチオ選択性は得られなかった (entries 9-10). これは, スルホンアミド部位に強力な電子求引性基であるペルフルオロアルカンを導入した結果, スルホンアミドの酸性度が上昇したためと考えられる. すなわち, 触媒活性種と考えられるジスルホンアミド–亜鉛錯体の酸性度が上昇し, その触媒活性および触媒回転は上昇するものの, 本体のジスルホンアミド–亜鉛錯体の安定性が低下し, 触

Table 14. Optimization of reaction conditions

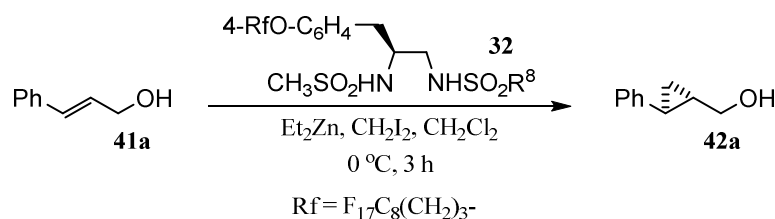
Entry	Ligand	Temp. (°C)	equiv.	Time (h)	Yield (%)	ee (%) ^b
1	32a	-23	0.1	23	88	63
2	32a	-10	0.1	3	95	69
3	32a	-5	0.1	3	95	68
4	32a	0	0.1	2.5	97	74
5	32a	5	0.1	2.5	97	66
6	32a	10	0.1	2.5	95	66
7	32a	0	0.2	2.5	93	78
8	32a	0	0.3	2.5	97	79
9	33	-23	0.1	23	Quant.	9
10	33	0	0.2	2.5	Quant.	31

^a All reactions were carried out with cinnamyl alcohol **41a**, 2.0 equiv of Et₂Zn, and 3.0 equiv of CH₂I₂ in anhydrous CH₂Cl₂. ^b Determined by HPLC analysis using Chiralcel OD.



Scheme 29. Proposed reaction mechanism of equilibrium state of the fluorosulfonyl ligand **33** – zinc complex.

Table 15. Optimization of chiral ligands



Entry	Ligand	R ⁸	Yield (%)	ee (%) ^b
1	32a	C ₆ H ₄ -4-CH ₃	93	78
2	32b	C ₆ H ₅	96	79
3	32c	C ₆ H ₄ -4-NO ₂	98	65
4	32d	C ₆ H ₂ -2,4,6-(CH ₃) ₃	94	35
5	32e	CH ₃	92	73

^a All reactions were carried out with cinnamyl alcohol **41a**, 2.0 equiv of Et₂Zn, and 3.0 equiv of CH₂I₂ in anhydrous CH₂Cl₂. ^b Determined by HPLC analysis using Chiralcel OD.

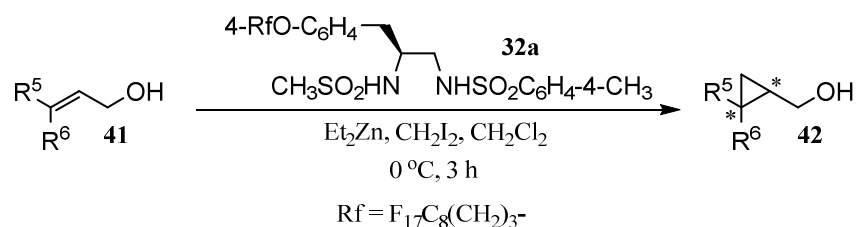
媒活性種の構造が維持できていないと推測している(Scheme 29).

さらにフルオラス不斉配位子のスルホンアミドの立体的および電子的効果を検討した (Table 15). Cinnamyl alcohol **41a** をモデル基質とし, Et₂Zn (2.0 equiv) および CH₂I₂ (3.0 equiv) をフルオラス不斉配位子 **32a** (0.2 equiv) 存在下, 0 °C, 3 時間反応させることにより, 所望の 2,3-methanopropanol **42a** を 93%, 78% ee と良いエナンチオ選択性を得た (entry 1). Benzenesulfonyl 基を有するフルオラス不斉配位子 **32b** および 4-nitrobenzenesulfonyl 基を有するフルオラス不斉配位子 **32c** を触媒に用いたとき, それぞれ 96%, 79% ee および 98%, 65% ee と **32b** は, **32a** と比較し大きな差異は得られなかったが, **32c** では, 収率が向上するものの, エナンチオ選択性は若干ながら低下する結果を得た (entries 2-3). さらに立体障害の大きな mesitylsulfonyl 基を有するフルオラス不斉配位子 **32d** では, 94%, 35% ee とエナンチオ選択性の顕著な低下が認められた. また立体障害の小さな methanesulfonyl 基を有するフルオラス不斉配位子 **32e** では, 92%, 73% ee が得られ, **32a** と若干のエナンチオ選択性の低下が見られた. したがって, mesitylsulfonyl 基ほどの立体障害の大きなスルホンアミドは本反応のエナンチオ選択性に大きな影響を与えることが示唆された. 以上の結果から, 調製が

もっとも容易かつ安価である **32a** を最適なフルオラス不斉配位子として採用した。

得られた最適反応条件およびフルオラス不斉配位子において、種々のアリルアルコール類について、本反応の基質一般性を検討した(Table 16)。電子供与基である 4-メトキシ基および 4-メチル有する cinnamyl alcohol **41b** および **41c** を本反応に付すことで、所望の 2,3-methanopropanol **42b** および **42c** が、それぞれ 94%, 77% ee および 96%, 70% ee と良いエナンチオ選択性で得られた(entries 2-3)。また、電子求引基である 4-トリフルオロメチル基, 4-クロロ, 4-ブromoを有する cinnamyl alcohol **41f**, **41g**, および **41j** では、対応する 2,3-methanopropanol **42f**, **42g**, および **42j** がそれぞれ 93%, 83% ee, 89%, 72% ee, および 96%,

Table 16. Cyclopropanation of various allylic alcohols **41a-41p** in the presence of **32a**^a



Entry	41	R ⁵	R ⁶	Yield (%)	ee (%)
1	41a	Ph	H	93	78 ^b
2	41b	4-MeOC ₆ H ₄	H	94	77 ^b
3	41c	4-MeC ₆ H ₄	H	96	70 ^b
4	41d	3-MeC ₆ H ₄	H	99	73 ^b
5	41e	2-MeC ₆ H ₄	H	99	75 ^b
6	41f	4-CF ₃ C ₆ H ₄	H	90	83 ^c
7	41g	4-ClC ₆ H ₄	H	89	72 ^c
8	41h	3-ClC ₆ H ₄	H	Quant.	77 ^b
9	41i	2-ClC ₆ H ₄	H	99	85 ^b
10	41j	4-BrC ₆ H ₄	H	96	77 ^b
11	41k	2,4,6-MeC ₆ H ₄	H	Quant.	54 ^b
12	41l	PhMe ₂ Si	H	95	74 ^b
13	41m	PhCH ₂ CH ₂	H	95	67 ^d
14	41n	TrOCH ₂	H	91	70 ^b
15	41o	H	TrOCH ₂	69	49 ^b
16	41p	Ph	Ph	88	71 ^b

^a All reactions were carried out with allylic alcohol **41**, 0.2 equiv of **32a**, 2.0 equiv of Et₂Zn, and 3.0 equiv of CH₂I₂ in anhydrous CH₂Cl₂. ^b Determined by HPLC analysis using Chiralcel OD. ^c Determined by HPLC analysis using Chiralcel AD after acetylation. ^d Determined by HPLC analysis using Chiralcel AD.

77% ee と、いずれにおいても良いエナンチオ選択性を与えた(entries 6-7, 10). また 3-メチル基および 2-メチル基, または 3-クロロおよび 2-クロロ有する cinnamyl alcohol **41d** および **41e**, または **41h** および **41i** ではそれぞれ 72% ee および 77% ee, 77% ee および 85% ee と、置換基が 4 位, 3 位, 2 位と近づくにつれ, エナンチオ選択性が向上する結果を得た(entries 4-5 and 8-9). しかしながら, 立体障害の大きな mesityl 基を有する cinnamyl alcohol **41k** においては, 定量的に 2,3-methanopropanol **42k** が得られるが, 54% ee と低いエナンチオ選択性となる結果が得られた(entry 11). また, *trans*-allylic alcohol **41l-41n** においては, 対応する 2,3-methanopropanol **42l-42n** が良好な化学収率および 67-74% ee のエナンチオ選択性が得られ, 本反応はシンナミルアルコール類だけでなく, アリルアルコール類にも適用できた(entries 12-14). *cis*-allylic alcohol **41o** では, 49% ee と *trans*-allylic alcohol と比較するとエナンチオ選択性の低下が見られた(entry 15). これは, *cis*-allylic alcohol とフルオラス不斉配位子との立体的相互作用によるものと考えている. さらに 3,3-diphenyl-2-propen-1-ol **41p** においても, 71% ee と良いエナンチオ選択性を与えた(see entry 16).

本配位子 **32a** のフッ素含量は重量比で 37.6% である. そのため, FSPE 法によるフルオラス配位子の回収および再利用を試みた(Table 17). フルオラスシリカゲルを用いた FSPE 法により, 反応混合物からフルオラス配位子 **32a** のみを 92% で回収し, さらに精製することなく, **41a** の Simmons–Smith 反応を行った. 一度目の再利用では 93%, 78% ee, 二度目の再利用では 94%, 77% ee で所望の 2,3-methanopropanol **42a** を与えた. 今回開発したフルオラス配位子 **32a** は FSPE 法により簡便に回収が可能であり, 回収した本配位子を再利用しても化学収率および不斉収率を損なうことなく目的の所望の 2,3-methanopropanol **42a** を得られることを見出した.

Table 17. Recycling and reuse of the fluorous ligand **32a**

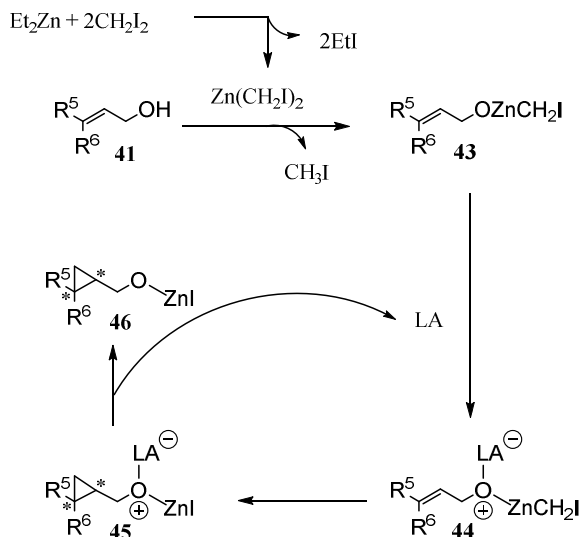
Reaction scheme: Cinnamyl alcohol (**41a**) reacts with Fluorous ligand **32a**, Et_2Zn , CH_2I_2 , CH_2Cl_2 at $0\text{ }^\circ\text{C}$, 3 h to yield 2,3-methanopropanol (**42a**).

Entry	Yield (%)	ee (%) ^b
Initial	93	78
First reuse	93	78
Second reuse	94	77

^a All reactions were carried out with cinnamyl alcohol (**41a**), the recovered **32a** (ca. 0.2 equiv), 2.0 equiv of Et_2Zn , and 3.0 equiv of CH_2I_2 in anhydrous CH_2Cl_2 at the first and second reuses. ^b Determined by HPLC analysis using Chiralcel OD.

Charette らは触媒的 Simmons–Smith 反応の考えうる触媒サイクルを提案しており, それに基づき, 本反応の触媒サイクルを考察した(Scheme 30).⁴¹ まず, Et_2Zn と CH_2I_2 から carbenoid が調製され, allyl alcohol **41** と反応し, iodomethylzinc alkoxide **43** が生成される. この反応

中間体 **43** は一般的にルイス酸なしに methylene transfer 試薬として働きにくいことが知られている。フルオラス不斉配位子 **32a** と亜鉛から生成されるフルオラス配位子—亜鉛錯体がルイス酸として **43** の酸素原子に配位することで **44** となり、これが本反応の活性種と考えられる。シクロプロパン化が進行した後、フルオラス配位子—亜鉛錯体が解離し、**46** が生成し、フルオラス配位子—亜鉛錯体はルイス酸として再生されるものと考えている。



Scheme 30. Proposed reaction pathway of the cyclopropanation.

さらにフルオラス不斉配位子 **32a** の存在下、cinnamyl alcohol **41a** との遷移状態を考察する (Figure 4)。カルベノイドからの cinnamyl alcohol **41a** への methylene transfer はスルホンアミドの酸素原子によってさらに加速されていると推測している。また cinnamyl alcohol **41a** は立体障害を回避するために、L-チロシンのベンゼン環の反対側に位置すると考えている。カルベノイドの cinnamyl alcohol **41a** へのアプローチは、4-トルエンスルホニル基を避け、結果、(2*S*,3*S*)-2,3-methano-3-phenylpropan-1-ol (**42a**) が生成するものと推測している。しかしながら、提案した遷移状態を支持する実験的な情報はなく、今後の課題としたい。

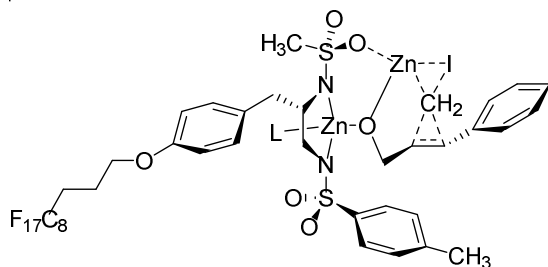
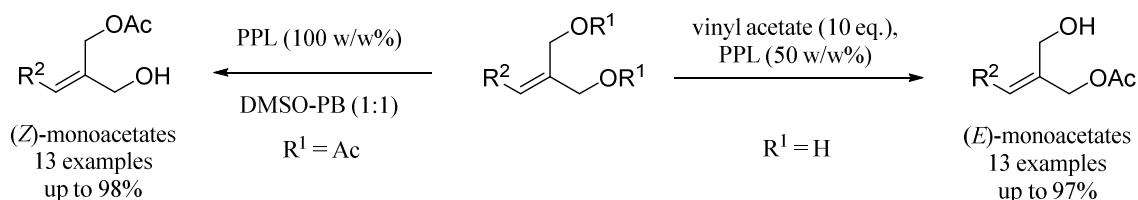


Figure.4. Possible transition state of the cyclopropanation.

結 論

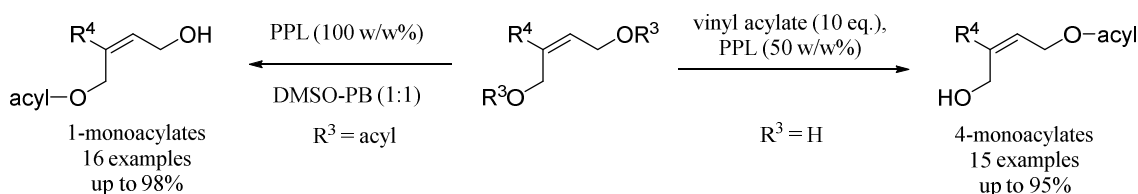
第一章 生体内触媒を用いる 2 つの第一級ヒドロキシ基の位置選択的モノアセチル化反応の開発

生体内触媒である PPL を用いることで、2-alkylidenepropane-1,3-diol および 2-alkylidenepropane-1,3-diyl diacetate の位置選択的モノアセチル化および加水分解反応において、極めて高い位置選択性を見出した。すなわち、2-alkylidenepropane-1,3-diol のアセチル化により (*Z*)-monoacetate を、また、2-alkylidenepropane-1,3-diyl diacetate の加水分解により (*Z*)-monoacetate を高い位置選択性で合成することに成功した(Scheme 31)。¹⁰⁻¹¹

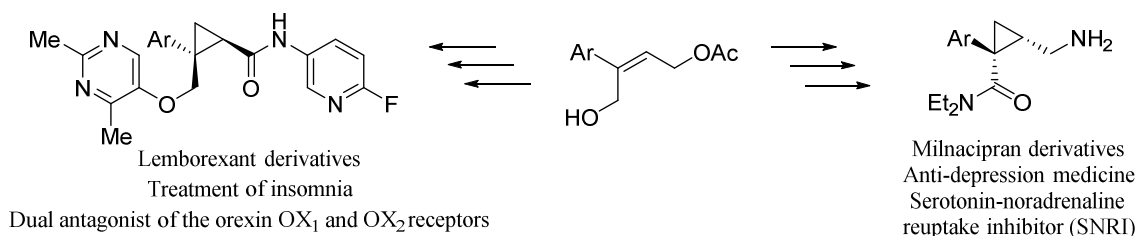


Scheme 31. Preparation of monoacetates of 2-alkylidenepropane-1,3-diols.

さらに、本法は(*Z*)-2-phenylbut-2-ene-1,4-diol およびその diacetate にも応用が可能であり、アセチル化および加水分解のいずれにおいても位置選択的に対応するモノアセチル体を合成できることが判明した(Scheme 32)。尚、PPL は比較的安価であり、操作が簡便、条件が温和であることから本法は有用である。¹²



Scheme 32. Preparation of monoacetates of (*Z*)-2-phenylbut-2-ene-1,4-diols.

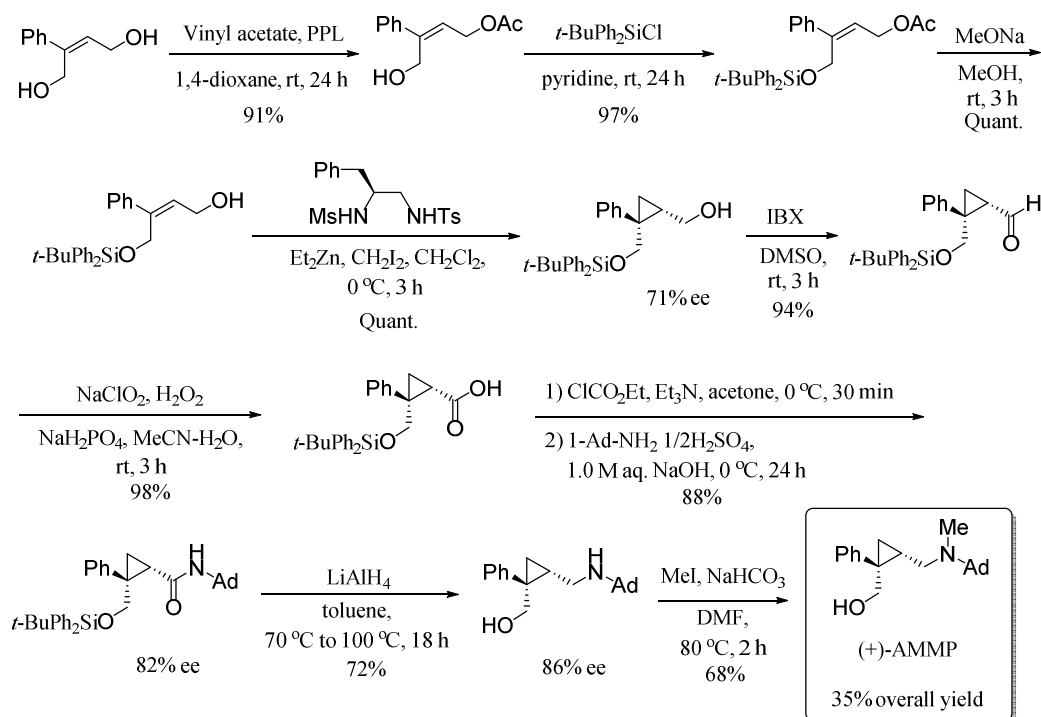


Scheme 33. Challenging synthesis using my synthetic intermediate.

今回調製したモノアセチル体は、有機合成上、有用な合成中間体と成りえる分子である。第2章で合成した(+)-AMMPの他に、近年、非常に注目されているオレキシン受容体拮抗薬(睡眠導入剤)である lemborexant 類縁体⁴²や抗うつ薬として知られるミルナシブラン誘導体に応用可能であり、今後、これらの合成も挑戦したい(Scheme 33)。

第2章 (+)-*cis*-4-(*N*-adamantyl-*N*-methylamino)-2,3-methano-2-phenylbutan-1-ol ((+)-AMMP)の簡便合成法の確立

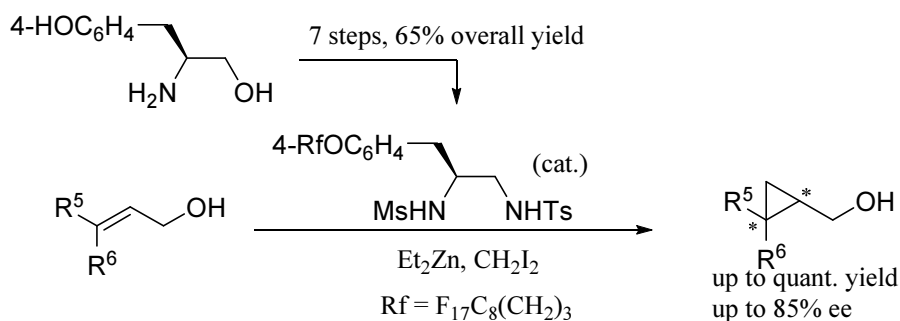
第1章—第3節で調製したモノアセチル体を出発原料とし、触媒的不斉 Simmons–Smith 反応および簡便なアミド化反応の3つの鍵反応を含む9工程、総収率35%で σ_1 受容体アゴニストとして知られる(+)-AMMPの安価かつ効率的な不斉合成を達成した(Scheme 34)¹³。 σ_1 受容体は、近年著しく解明が進んだ受容体であり、抗アルツハイマー病治療薬を含む医薬品の新たな作用点として非常に注目されているが、未だ脱オーファン化されておらず、薬理学上の更なる解明が待たれる。そのような背景の中、本合成法に基づく、様々な(+)-AMMP類縁体を合成することは、 σ_1 受容体の薬理作用の更なる発展に大きく寄与できるものと考えている。さらに様々な(+)-AMMP類縁体を合成し、抗アルツハイマー病治療薬として治験に進んでいる ANAVEX2-73 との比較実験を行うことで、新規抗アルツハイマー病治療薬として発展させたい。



Scheme 34. Convenient enantioselective total synthesis of (+)-AMMP.

第3章 Simmons–Smith 反応に用いる簡便に回収可能な α -アミノ酸由来新規フルオラス不斉配位子の開発

今井らが開発したジスルホンアミド配位子の簡便な回収およびその再利用を目的とし、新規フルオラス不斉配位子を開発した。¹⁴ すなわち、フルオラスを導入した新規ジスルホンアミド不斉配位子を L-チロシノールから 7 工程、総収率 65% で合成し、本配位子存在下、シナミルアルコール類を Simmons–Smith 反応に付すことで、最高 85% ee と良好なエナンチオ選択性を見出した (Scheme 35)。本配位子は、従来の配位子と比べて遜色ない化学収率および不斉収率が得られており、従来の配位子の触媒活性を損なうことなくフルオラスの導入に成功した。また、フルオラス固相抽出 (FSPE) 法にて簡便に回収が可能であり、回収した本配位子を再利用しても触媒活性が低下しないことを明らかにした。



Scheme 35. Catalytic enantioselective cyclopropanations using fluorinated ligand derived from L- tyrosinol.

第4章 実験の部

4-1. General

塩化メチレンは、脱イオン水で洗浄し、塩化カルシウムで二日間、予備乾燥後、水素化カルシウム存在下、24 時間加熱還流し、常圧蒸留したものを使用した。その他の試薬は、購入したものをそのまま使用した (Aldrich, Wako, TCI, Nacalai).

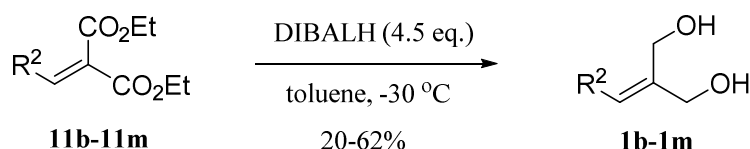
薄層クロマトグラフィー (TLC) はシリカゲルガラスプレート (60F₂₅₄, Art5715) を使用した (Merck). 発色剤には、リンモリブデン酸 (PMA) を使用した (Wako). シリカゲルは、ワコーシル C-200 (64-210 mm, 球状) を使用した (Wako).

¹H NMR (400 MHz) および ¹³C NMR (100 MHz) は Bruker AV-400 で測定した。ケミカルシフトは δ の相対的スケールの百万分率 (ppm) で表示し、テトラメチルシラン (TMS, $\delta=0.00$ ppm) または CDCl₃ ($\delta=7.26$ ppm for ¹H NMR and $\delta=77.0$ ppm for ¹³C NMR) を内部標準とした。またデータは以下の略語で表示した：ケミカルシフトの多重線 (br = broad singlet, s = singlet, d = doublet, t = triplet, m = multiplet). 高分解能質量分析器 (HRMS) は、LCT Premier (ESI-TOF-MS) を使用した (Waters). 赤外分光器 (IR) は HORIBA FT-IR を使用した。高速液体クロマトグラフィー (HPLC) は、Waters 2996 (photodiode array detector) および Waters 1525, または Waters 2487 (dual λ absorbance detector) および Waters 1515 を使用した (Waters). 旋光計は P-1030 で測定した (日本分光).

第1章 生体内触媒を用いる2つの第一級ヒドロキシ基の位置選択的モノアセチル化反応の開発

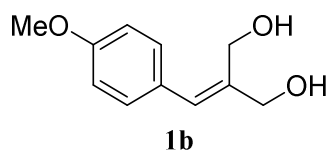
第1節 2-Alkylidenepropane-1,3-diol 由来(*E*)-monoacetate の簡便合成法開発

4-2. A typical procedure for preparation of 2-(4-methoxybenzylidene)propane-1,3-diol (**1b**)



To a colorless solution of 5.44 g (22.0 mmol, 1.0 equiv) of diethyl 2-(4-methoxybenzylidene)dicarboxylate **11b**⁸ in 10 mL of dry toluene was added dropwise at -30 °C 100 mL (99.0 mmol, 4.5 equiv) of a 0.99M solution of DIBAL-H in toluene under an argon atmosphere. The mixture was stirred at -30 °C for 3 h, and quenched at -30 °C with 10 mL of MeOH. To the reaction mixture was added a solution of 126 g of potassium sodium tartarate in 350 mL water. After stirring at rt for 1 h, the reaction mixture was extracted three times with AcOEt. The AcOEt layers were combined, washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄, and evaporated. The crude product was chromatographed on silica gel with a 2:1 mixture of AcOEt and hexane to afford 2.04 g (48% yield) of **1b**.

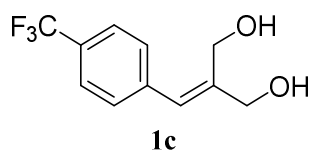
4.2.1. 2-(4-Methoxybenzylidene)propane-1,3-diol (**1b**).



1b

Colorless powder; mp 69-70 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.14 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, OH), 2.21 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H, OH), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 4.39 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H, CH₂), 4.47 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H, CH₂), 6.60 (s, 1H, =CH), 6.89, 7.22 (d, d, *J* = 8.8 Hz, 2H, 2H, C₆H₄); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 55.3, 60.9, 68.0, 113.8, 128.7, 129.8, 130.2, 137.6, 158.9; HRMS (ESI-TOF): Calcd for C₁₁H₁₄O₃Na (M+Na)⁺: 217.0835, Found: 217.0820.

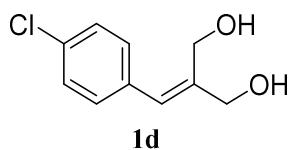
4.2.2. 2-(4-Trifluoromethylbenzylidene)propane-1,3-diol (**1c**).



1c

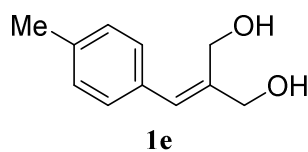
Colorless powder; mp 97-99 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.35 (br, 2H, OH X2), 4.36 (s, 2H, CH₂), 4.38 (s, 2H, CH₂), 6.64 (s, 1H, =CH), 7.34, 7.56 (d, d, *J* = 8.4 Hz, 2H, 2H, C₆H₄); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 60.4, 67.3, 124.1 (q, ¹J_{C-F} = 272 Hz), 125.3 (q, ³J_{C-F} = 3.8 Hz), 128.2, 129.1, 129.3 (q, ²J_{C-F} = 32.5 Hz), 139.7, 141.2; HRMS (ESI-TOF): Calcd for C₁₁H₁₂F₃O₂Na (M+Na)⁺: 255.0603, Found: 255.0646.

4.2.3. 2-(4-Chlorobenzylidene)propane-1,3-diol (1d).



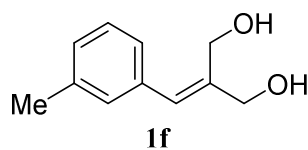
Colorless cotton crystal; mp 103-105 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.24 (br, 2H, OH x 2), 4.40 (s, 2H, CH_2), 4.42 (s, 2H, CH_2), 6.60 (s, 1H, =CH), 7.21, 7.32 (d, d, $J = 8.5$ Hz, 2H, 2H, C_6H_4); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 60.6, 67.6, 128.5, 128.6, 130.2, 133.3, 134.6, 139.8; HRMS (ESI-TOF): Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClO}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 221.0340, Found: 221.0321.

4.2.4. 2-(4-Methylbenzylidene)propane-1,3-diol (1e).



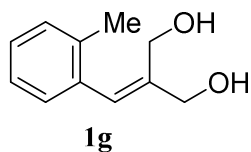
Colorless plate crystal; mp 107-108 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.08 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H, OH), 2.11 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H, OH), 2.36 (s, 3H, CH_3), 4.41 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H, CH_2), 4.48 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H, CH_2), 6.63 (s, 1H, =CH), 7.17 (s, 4H, C_6H_4); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): δ 21.2, 59.2, 65.5, 129.2, 129.9, 135.2, 137.9, 141.0; HRMS (ESI-TOF): Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 201.0886, Found: 201.0888.

4.2.5. 2-(3-Methylbenzylidene)propane-1,3-diol (1f).



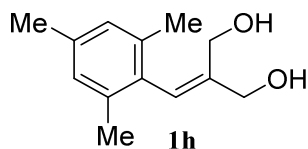
Colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.30 (s, 3H, CH_3), 3.50 (br, 1H, OH), 3.63 (br, 1H, OH), 4.31 (s, 2H, CH_2), 4.37 (s, 2H, CH_2), 6.55 (s, 1H, =CH), 7.03, 7.18 (m, t, $J = 8.0$ Hz, 3H, 1H, C_6H_4); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 21.4, 60.1, 66.9, 125.9, 128.0, 128.2, 129.5, 129.7, 136.1, 137.8, 139.1; HRMS (ESI-TOF): Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 201.0886, Found: 201.0888.

4.2.6. 2-(2-Methylbenzylidene)propane-1,3-diol (2g).



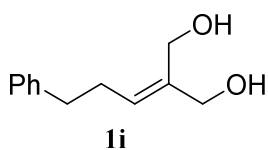
Colorless powder; mp 61-62 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.23 (s, 3H, CH_3), 3.05 (br, 1H, OH), 3.15 (br, 1H, OH), 4.29 (s, 2H, CH_2), 4.39 (s, 2H, CH_2), 6.62 (s, 1H, =CH), 7.15 (m, 4H, C_6H_4); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 19.9, 60.5, 66.9, 125.6, 127.6, 128.6, 129.1, 129.9, 135.3, 136.4, 139.2; HRMS (ESI-TOF): Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 201.0886, Found: 201.0888.

4.2.7. 2-(2,4,6-Trimethylbenzylidene)propane-1,3-diol (2h).



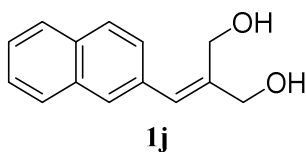
Colorless powder; mp 88-89 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.11 (s, 6H, CH_3 x 2), 2.25 (s, 3H, CH_3), 2.93 (br, 1H, OH), 3.27 (br, 1H, OH), 4.01 (s, 2H, CH_2), 4.38 (s, 2H, CH_2), 6.37 (s, 1H, =CH), 6.83 (s, 2H, C_6H_2); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 20.3, 20.9, 60.8, 66.1, 127.3, 128.0, 132.2, 135.9, 136.5, 139.8; HRMS (ESI-TOF): Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 229.1199, Found: 229.1197.

4.2.8. 3-Phenyl-2-propylidenepropane-1,3-diol (**1i**).



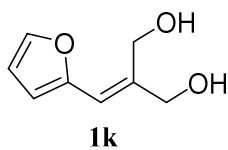
Colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.39 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$), 2.59 (br, 1H, OH), 2.67 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, PhCH_2), 3.01 (br, 1H, OH), 4.11 (s, 4H, $\text{CH}_2 \times 2$), 5.56 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, $=\text{CH}$), 7.16, 7.27 (m, m, 3H, 2H, C_6H_5); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 29.3, 35.6, 59.4, 66.9, 126.0, 128.4, 128.5, 129.5, 137.9, 141.4; HRMS (ESI-TOF): Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 215.1043, Found: 215.1061.

4.2.9. 2-(2-Naphthylidene)propane-1,3-diol (**1j**).



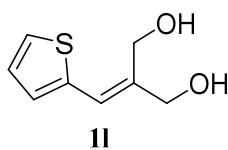
Colorless powder; mp 107-108 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.21 (br, 2H, OH $\times 2$), 4.47 (s, 2H, CH_2), 4.55 (s, 2H, CH_2), 6.81 (s, 1H, $=\text{CH}$), 7.40, 7.48, 7.72, 7.82 (dd, m, s, m, $J = 1.6, 8.4$ Hz, 1H, 2H, 1H, 3H, C_{10}H_7); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 60.9, 67.7, 126.1, 126.3, 126.9, 127.6, 127.8, 127.9, 128.1, 129.8, 132.5, 133.2, 133.6, 139.6; HRMS (ESI-TOF): Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 237.0886, Found: 237.0865.

4.2.10. 2-(2-Furylidene)propane-1,3-diol (**1k**).



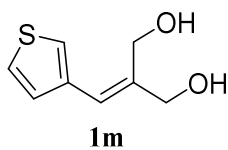
Pale yellow oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.04 (br, 1H, OH), 2.22 (br, 1H, OH), 4.37 (s, 2H, CH_2), 4.65 (s, 2H, CH_2), 6.32 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, furan), 6.35 (s, 1H, $=\text{CH}$), 6.42 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H, furan), 7.42 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, furan); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 60.8, 66.6, 110.8, 111.5, 116.1, 137.8, 142.5, 151.7; HRMS (ESI-TOF): Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 177.0522, Found: 177.0517.

4.2.11. 2-(2-Thienylidene)propane-1,3-diol (**1l**).



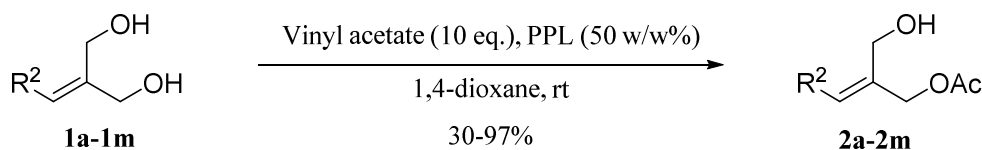
Colorless powder; mp 51-52 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.17 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H, OH), 2.24 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H, OH), 4.40 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H, CH_2), 4.65 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H, CH_2), 6.69 (s, 1H, $=\text{CH}$), 7.03, 7.31 (m, m, 2H, 1H, thiophene); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 61.2, 67.4, 121.5, 126.3, 127.3, 128.3, 137.9, 138.6; HRMS (ESI-TOF): Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2\text{SNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 193.0294, Found: 193.0312.

4.2.12. 2-(3-Thienylidene)propane-1,3-diol (**1m**).



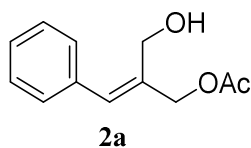
Colorless powder; mp 82-83 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.98 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H, OH), 2.07 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H, OH), 4.39 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H, CH_2), 4.52 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H, CH_2), 6.58 (s, 1H, $=\text{CH}$), 7.09, 7.24, 7.31 (dd, m, dd, $J = 1.2, 5.0$ Hz, $J = 3.0, 5.0$ Hz, 1H, 1H, 1H, thiophene); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 61.1, 67.7, 123.8, 124.0, 125.6, 128.5, 137.1, 138.6; HRMS (ESI-TOF): Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2\text{SNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 193.0294, Found: 193.0273.

4.3. A typical procedure for acetylation using PPL



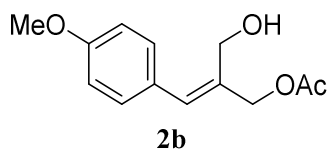
A pale yellow suspension of 194 mg (1.00 mmol, 1.0 equiv) of 2-(4-methoxybenzylidene)propane-1,3-diol **1b**, 0.92 mL (10.0 mmol, 10 equiv) of vinyl acetate, and 97 mg (50 w/w%) of PPL in 3 mL of 1,4-dioxane was stirred at rt for 23 h. The reaction suspension was diluted with 10 mL of AcOEt and dried over anhydrous MgSO₄. The mixture was filtered, and the filtrate was evaporated. The crude product was chromatographed on silica gel with a 2:3 mixture of AcOEt and hexane to afford 222 mg (94% yield) of **2b**.

4.3.1. (*E*)-2-Hydroxymethyl-3-phenyl-2-propenyl acetate (**2a**).



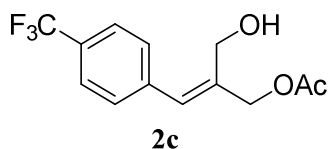
Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.12 (s, 3H, COCH₃), 2.53 (br, 1H, OH), 4.31 (s, 2H, CH₂OH), 4.82 (s, 2H, CH₂OAc), 6.71 (s, 1H, =CH), 7.31 (m, 5H, C₆H₅); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 21.1, 59.3, 67.2, 127.6, 128.3, 128.9, 132.5, 135.5, 135.7, 171.4; HRMS (ESI-TOF): Calcd for C₁₂H₁₄O₃Na (M+Na)⁺: 229.0835, Found: 229.0831.

4.3.2. (*E*)-2-Hydroxymethyl-3-(4-methoxyphenyl)-2-propenyl acetate (**2b**).



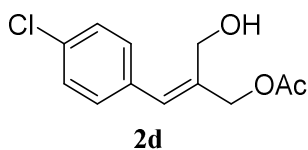
Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.13 (s, 3H, COCH₃), 2.23 (br, 1H, OH), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 4.33 (s, 2H, CH₂OH), 4.80 (s, 2H, CH₂OAc), 6.67 (s, 1H, =CH), 6.89, 7.26 (d, d, *J* = 8.7 Hz, 2H, 2H, C₆H₄); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 21.1, 55.3, 59.4, 67.8, 113.8, 128.2, 130.3, 132.8, 133.8, 159.2, 171.4; HRMS (ESI-TOF): Calcd for C₁₃H₁₆O₄Na (M+Na)⁺: 259.0941, Found: 259.0958.

4.3.3. (*E*)-2-Hydroxymethyl-3-(4-trifluoromethylphenyl)-2-propenyl acetate (**2c**).



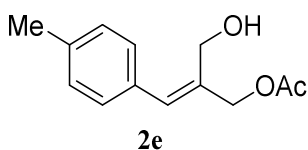
Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.15 (s, 3H, COCH₃), 2.49 (br, 1H, OH), 4.28 (s, 2H, CH₂OH), 4.84 (s, 2H, CH₂OAc), 6.73 (s, 1H, =CH), 7.41, 7.60 (d, d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 2H, C₆H₄); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 21.0, 58.9, 66.8, 124.1 (q, ¹*J*_{C-F} = 272 Hz), 125.3 (q, ³*J*_{C-F} = 3.8 Hz), 129.2, 129.6 (q, ²*J*_{C-F} = 32.5 Hz), 130.7, 137.6, 139.4, 171.4; HRMS (ESI-TOF): Calcd for C₁₃H₁₃F₃O₃Na (M+Na)⁺: 297.0709, Found: 297.0739.

4.3.4. (E)-2-Hydroxymethyl-3-(4-chlorophenyl)-2-propenyl acetate (2d).



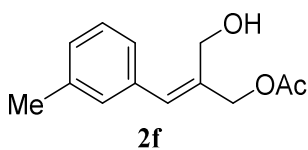
Colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.14 (s, 3H, COCH_3), 2.23 (br, 1H, OH), 4.28 (s, 2H, CH_2OH), 4.81 (s, 2H, CH_2OAc), 6.67 (s, 1H, =CH), 7.24, 7.33 (d, d, $J = 8.4$ Hz, 2H, 2H, C_6H_4); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 21.0, 59.1, 67.1, 128.5, 130.3, 131.3, 133.6, 134.1, 136.1, 171.3; HRMS (ESI-TOF): Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClO}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 263.0445, Found: 263.0488.

4.3.5. (E)-2-Hydroxymethyl-3-(4-methylphenyl)-2-propenyl acetate (2e).



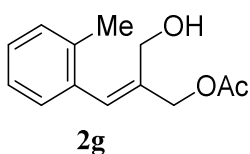
Colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.13 (s, 3H, COCH_3), 2.21 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H, OH), 2.35 (s, 3H, CH_3), 4.33 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H, CH_2OH), 4.81 (s, 2H, CH_2OAc), 6.70 (s, 1H, =CH), 7.16, 7.19 (d, d, $J = 8.2$ Hz, 2H, 2H, C_6H_4); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 21.1, 21.2, 59.2, 67.4, 128.9, 129.0, 132.6, 132.8, 134.8, 137.5, 171.4; HRMS (ESI-TOF): Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 243.0992, Found: 243.1003.

4.3.6. (E)-2-Hydroxymethyl-3-(3-methylphenyl)-2-propenyl acetate (2f).



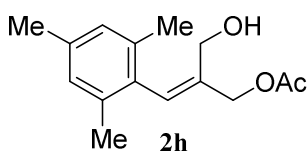
Colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.12 (s, 3H, COCH_3), 2.35 (s, 3H, CH_3), 2.40 (br, 1H, OH), 4.32 (s, 2H, CH_2OH), 4.81 (s, 2H, CH_2OAc), 6.69 (s, 1H, =CH), 7.09, 7.23 (m, t, $J = 7.8$ Hz, 3H, 1H, C_6H_4); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 21.1, 21.4, 59.2, 67.3, 126.0, 128.2, 128.4, 129.6, 132.7, 135.3, 135.7, 137.9, 171.4; HRMS (ESI-TOF): Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 243.0992, Found: 243.1003.

4.3.7. (E)-2-Hydroxymethyl-3-(2-methylphenyl)-2-propenyl acetate (2g).



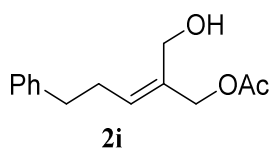
Colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.13 (s, 3H, COCH_3), 2.24 (s, 3H, CH_3), 2.40 (br, 1H, OH), 4.20 (s, 2H, CH_2OH), 4.85 (s, 2H, CH_2OAc), 6.71 (s, 1H, =CH), 7.17 (m, 4H, C_6H_4); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 19.9, 21.1, 59.1, 66.7, 125.6, 127.8, 129.1, 129.9, 131.2, 134.9, 135.6, 136.4, 171.4; HRMS (ESI-TOF): Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 243.0992, Found: 243.1003.

4.3.8. (E)-2-Hydroxymethyl-3-(2,4,6-trimethylphenyl)-2-propenyl acetate (2h).



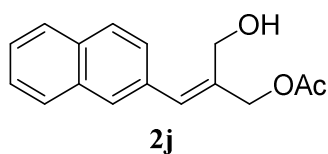
Colorless powder; mp 36-37 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.12 (s, 6H, $\text{CH}_3 \times 2$), 2.13 (s, 3H, COCH_3), 2.27 (s, 3H, CH_3), 3.92 (s, 2H, CH_2OH), 4.86 (s, 2H, CH_2OAc), 6.48 (s, 1H, =CH), 6.85 (s, 2H, C_6H_2); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 20.2, 20.96, 21.00, 59.4, 65.9, 128.0, 129.8, 131.8, 135.8, 136.5, 136.7, 171.4; HRMS (ESI-TOF): Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 271.1305, Found: 271.1321.

4.3.9. (E)-2-Hydroxymethyl-5-phenyl-2-pentenyl acetate (2i).



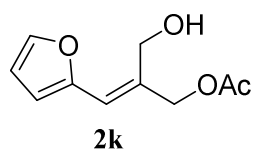
Colorless oil; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.67 (br, 1H, OH), 2.06 (s, 3H, COCH_3), 2.44 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}$), 2.69 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2Ph), 4.00 (s, 2H, CH_2OH), 4.59 (s, 2H, CH_2OAc), 5.67 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, $=\text{CH}$), 7.19, 7.26 (m, m, 3H, 2H, C_6H_5); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 20.9, 29.3, 35.4, 58.1, 66.8, 126.0, 128.3, 128.5, 132.4, 134.4, 141.1, 171.2; HRMS (ESI-TOF): Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 257.1148, Found: 257.1150.

4.3.10. (E)-2-Hydroxymethyl-3-(2-naphthyl)-2-propenyl acetate (2j).



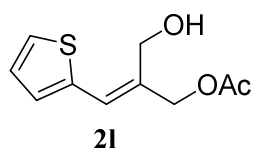
Colorless powder; mp 92-93 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.16 (s, 3H, COCH_3), 2.18 (br, 1H, OH), 4.41 (s, 2H, CH_2OH), 4.88 (s, 2H, CH_2OAc), 6.89 (s, 1H, $=\text{CH}$), 7.42, 7.48, 7.76, 7.83 (dd, m, s, m, $J = 1.7, 8.5$ Hz, 1H, 2H, 1H, 3H, C_{10}H_7); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 21.1, 59.4, 67.4, 126.28, 126.34, 126.9, 127.6, 127.95, 128.05, 128.13, 132.6, 132.8, 133.17, 133.19, 135.8, 171.4; HRMS (ESI-TOF): Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 279.0992, Found: 279.1013.

4.3.11. (E)-2-Hydroxymethyl-3-(2-furyl)-2-propenyl acetate (2k).



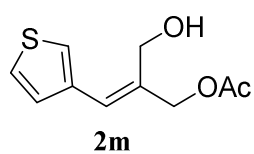
Colorless oil; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.12 (s, 3H, COCH_3), 2.30 (br, 1H, OH), 4.55 (s, 2H, CH_2OH), 4.78 (s, 2H, CH_2OAc), 6.38 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H, furan), 6.40 (s, 1H, $=\text{CH}$), 6.43 (dd, $J = 1.8, 3.4$ Hz, 1H, furan), 7.44 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, furan); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 21.0, 60.0, 67.1, 111.6, 111.8, 119.2, 133.5, 142.9, 151.3, 171.2; HRMS (ESI-TOF): Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 219.0628, Found: 219.0602.

4.3.12. (E)-2-Hydroxymethyl-3-(2-thienyl)-2-propenyl acetate (2l).



Colorless oil; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.11 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, OH), 2.13 (s, 3H, COCH_3), 4.52 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, CH_2OH), 4.81 (s, 2H, CH_2OAc), 6.77 (s, 1H, $=\text{CH}$), 7.04, 7.08, 7.34 (dd, d, dd, $J = 3.6, 5.1$ Hz, $J = 3.6$ Hz, $J = 1.1, 5.1$ Hz, 1H, 1H, 1H, thiophene); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 21.1, 59.9, 67.3, 125.0, 126.9, 127.3, 129.1, 133.9, 138.1, 171.3; HRMS (ESI-TOF): Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{SNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 235.0399, Found: 235.0360.

4.3.13. (E)-2-Hydroxymethyl-3-(3-thienyl)-2-propenyl acetate (2m).

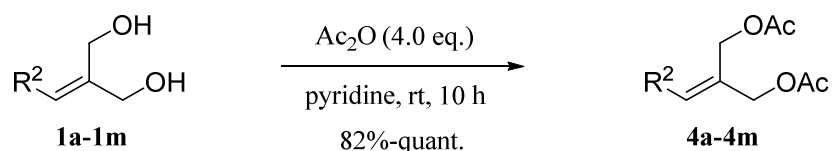


Colorless oil; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.09 (s, 3H, COCH_3), 3.11 (brs, 1H, OH), 4.34 (s, 2H, CH_2OH), 4.76 (s, 2H, CH_2OAc), 6.60 (s, 1H, $=\text{CH}$), 7.09, 7.27 (m, m, 1H, 2H, thiophene); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 21.0, 59.3, 67.3, 124.5, 125.5, 126.4, 128.5, 134.6, 136.7, 171.4; HRMS (ESI-

TOF): Calcd for C₁₀H₁₂O₃SNa (M+Na)⁺: 235.0399, Found: 235.0399.

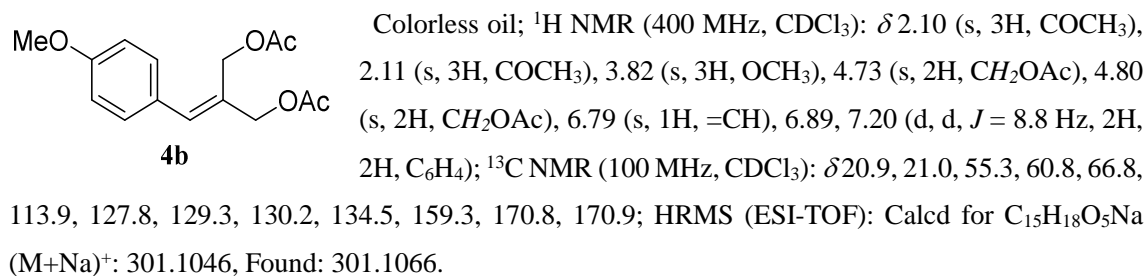
第2節 2-Alkylidenepropane-1,3-diol 由来(Z)-monoacetate の簡便合成法開発

4.4. A typical procedure for preparation of 2-alkylidenepropane-1,3-diyl diacetate (4a)

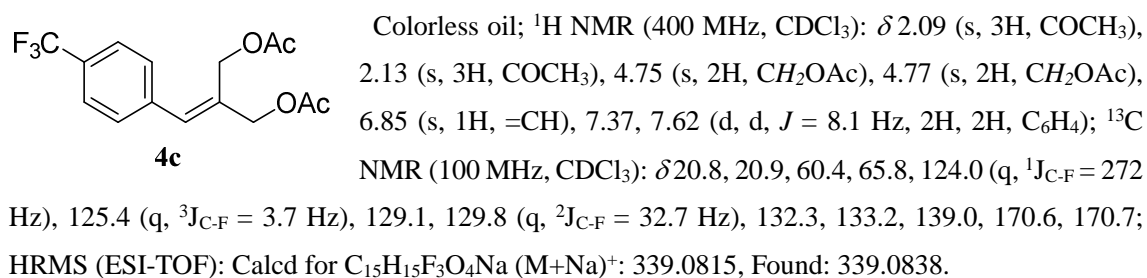


To a colorless solution of 301 mg (1.84 mmol, 1.0 equiv) of 2-benzylidenepropane-1,3-diol **1a** in 1.0 mL of pyridine was added at rt 0.70 mL (7.34 mmol, 4.0 equiv) of acetic anhydride. The mixture was stirred at rt for 10 h, and quenched with 3 mL of MeOH at 0 °C. To the reaction mixture was added toluene, and evaporated. The crude product was chromatographed on silica gel with a 1:7 mixture of AcOEt and hexane to afford 452 mg (99% yield) of **4a**.

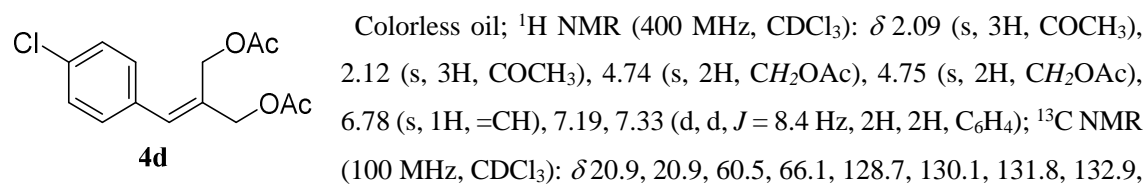
4.4.1. 2-(4-Methoxybenzylidene)propane-1,3-diyl diacetate (4b).



4.4.2. 2-(4-Trifluoromethylbenzylidene)propane-1,3-diyl diacetate (4c).

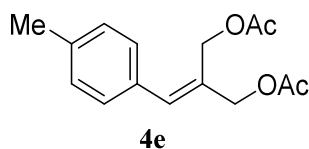


4.4.3. 2-(4-Chlorobenzylidene)propane-1,3-diyl diacetate (4e).



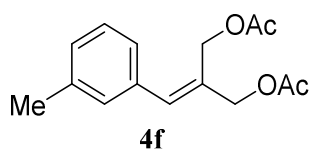
133.7, 133.8, 170.6, 170.7; HRMS (ESI-TOF): Calcd for C₁₄H₁₅ClO₄Na (M+Na)⁺: 305.0551, Found: 305.0544.

4.4.4. 2-(4-Methylbenzylidene)propane-1,3-diyl diacetate (4e).



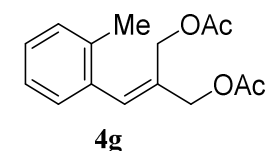
Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.09 (s, 3H, COCH₃), 2.11 (s, 3H, COCH₃), 2.35 (s, 3H, CH₃), 4.74 (s, 2H, CH₂OAc), 4.79 (s, 2H, CH₂OAc), 6.81 (s, 1H, =CH), 7.14, 7.17 (d, d, *J* = 8.4 Hz, 2H, 2H, C₆H₄); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 20.9, 21.0, 21.2, 60.8, 66.5, 128.7, 129.2, 130.2, 132.4, 134.5, 137.8, 170.7, 170.8; HRMS (ESI-TOF): Calcd for C₁₅H₁₈O₄Na (M+Na)⁺: 285.1097, Found: 285.1073.

4.4.5. 2-(3-Methylbenzylidene)propane-1,3-diyl diacetate (4f).



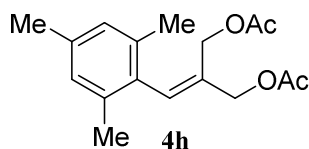
Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.09 (s, 3H, COCH₃), 2.11 (s, 3H, COCH₃), 2.35 (s, 3H, CH₃), 4.75 (s, 2H, CH₂OAc), 4.79 (s, 2H, CH₂OAc), 6.82 (s, 1H, =CH), 7.05, 7.11, 7.25 (m, d, t, *J* = 7.8 Hz, *J* = 7.8 Hz, 2H, 1H, 1H, C₆H₄); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 20.9, 21.0, 21.4, 60.7, 66.4, 125.8, 128.3, 128.6, 129.5, 130.8, 134.5, 135.3, 138.0, 170.7, 170.8; HRMS (ESI-TOF): Calcd for C₁₅H₁₈O₄Na (M+Na)⁺: 285.1097, Found: 285.1112.

4.4.6. 2-(2-Methylbenzylidene)propane-1,3-diyl diacetate (4g).



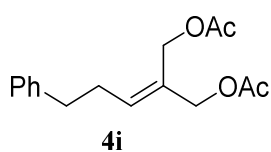
Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.06 (s, 3H, COCH₃), 2.12 (s, 3H, COCH₃), 2.25 (s, 3H, CH₃), 4.67 (s, 2H, CH₂OAc), 4.77 (s, 2H, CH₂OAc), 6.84 (s, 1H, =CH), 7.09-7.23 (m, 4H, C₆H₄); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 19.9, 20.9, 21.0, 60.8, 65.9, 125.7, 128.0, 128.9, 130.0, 131.3, 133.4, 134.5, 136.5, 170.70, 170.74; HRMS (ESI-TOF): Calcd for C₁₅H₁₈O₄Na (M+Na)⁺: 285.1097, Found: 285.1073.

4.4.7. 2-(2,4,6-Trimethylbenzylidene)propane-1,3-diyl diacetate (4h).



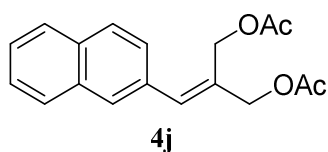
Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.99 (s, 3H, COCH₃), 2.11 (s, 6H, CH₃ x 2), 2.12 (s, 3H, COCH₃), 2.27 (s, 3H, CH₃), 4.40 (s, 2H, CH₂OAc), 4.78 (s, 2H, CH₂OAc), 6.62 (s, 1H, =CH), 6.85 (s, 2H, C₆H₂); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 20.1, 20.7, 21.0, 61.0, 65.3, 128.1, 131.4, 132.2, 132.3, 135.7, 136.9, 170.8; HRMS (ESI-TOF): Calcd for C₁₇H₂₂O₄Na (M+Na)⁺: 313.1410, Found: 313.1383.

4.4.8. 3-Phenyl-2-propylidenepropane-1,3-diyl diacetate (4i).



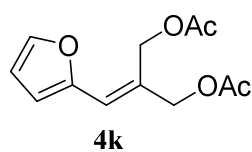
Colorless oil; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.03 (s, 3H, COCH_3), 2.06 (s, 3H, COCH_3), 2.48 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$), 2.70 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, CH_2Ph), 4.55 (s, 4H, $\text{CH}_2\text{OAc} \times 2$), 5.81 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, $=\text{CH}$), 7.18, 7.28 (m, m, 3H, 2H, C_6H_5); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 20.9, 21.0, 29.6, 35.4, 59.7, 66.5, 126.1, 128.4, 128.5, 129.8, 135.2, 141.0, 170.7, 170.8; HRMS (ESI-TOF): Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 299.1254, Found: 299.1215.

4.4.9. 2-(2-Naphthylidene)propane-1,3-diyl diacetate (4j).



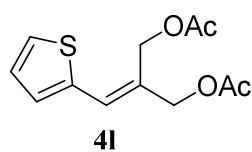
Colorless powder; mp 33-34 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.11 (s, 3H, COCH_3), 2.14 (s, 3H, COCH_3), 4.81 (s, 2H, CH_2OAc), 4.88 (s, 2H, CH_2OAc), 7.00 (s, 1H, $=\text{CH}$), 7.37, 7.49, 7.71, 7.82 (dd, m, s, m, $J = 1.7, 8.5$ Hz, 1H, 2H, 1H, 3H, C_{10}H_7); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 20.9, 21.0, 60.8, 66.4, 126.40, 126.42, 126.6, 127.7, 128.05, 128.09, 128.14, 131.3, 132.7, 132.8, 133.1, 134.4, 170.7, 170.8; HRMS (ESI-TOF): Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 321.1097, Found: 321.1100.

4.4.10. 2-(2-Furylidene)propane-1,3-diyl diacetate (4k).



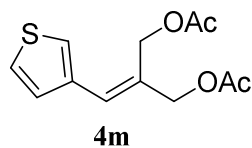
Pale yellow oil; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.09 (s, 3H, COCH_3), 2.10 (s, 3H, COCH_3), 4.73 (s, 2H, CH_2OAc), 5.10 (s, 2H, CH_2OAc), 6.40 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H, furan), 6.42 (dd, $J = 1.8, 3.4$ Hz, 1H, furan), 6.49 (s, 1H, $=\text{CH}$), 7.45 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, furan); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 20.9, 21.0, 61.4, 66.4, 111.5, 112.4, 120.9, 128.0, 143.2, 150.8, 170.7, 171.0; HRMS (ESI-TOF): Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 261.0733, Found: 261.0727.

4.4.11. 2-(2-Thienylidene)propane-1,3-diyl diacetate (4l).



Colorless oil; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.10 (s, 3H, COCH_3), 2.11 (s, 3H, COCH_3), 4.75 (s, 2H, CH_2OAc), 4.95 (s, 2H, CH_2OAc), 6.88 (s, 1H, $=\text{CH}$), 7.04 (dd, $J = 3.6, 5.0$ Hz, 1H, thiophene), 7.08 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, thiophene), 7.35 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, thiophene); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 20.9, 21.0, 61.1, 66.8, 126.9, 127.2, 127.3, 128.9, 129.3, 137.7, 170.7, 170.9; HRMS (ESI-TOF): Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{SNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 277.0505, Found: 277.0532.

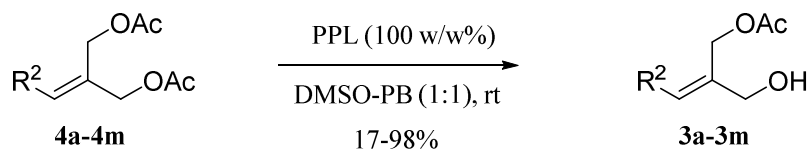
4.4.12. 2-(3-Thienylidene)propane-1,3-diyl diacetate (4m).



Colorless oil; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.11 (s, 6H, $\text{COCH}_3 \times 2$), 4.74 (s, 2H, CH_2OAc), 4.85 (s, 2H, CH_2OAc), 6.76 (s, 1H, $=\text{CH}$), 7.08 (dd, $J = 1.2, 5.0$ Hz, 1H, thiophene), 7.26 (m, 1H, thiophene), 7.32 (dd, $J = 3.0, 5.0$ Hz,

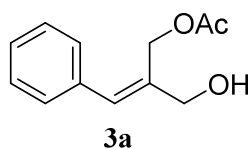
1H, thiophene); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 20.9, 21.0, 61.0, 66.7, 124.8, 125.9, 128.3, 128/7, 130.1, 136.3, 170.7, 170.9; HRMS (ESI-TOF): Calcd for C₁₂H₁₄O₄SNa (M+Na)⁺: 277.0505, Found: 277.0500.

4.5. A typical procedure for hydrolysis using PPL



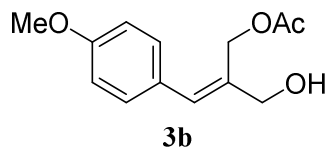
To a pale yellow suspension of 124 mg (0.50 mmol, 1.0 equiv) of 2-benzylidenepropane-1,3-diacetate **4a** and 124 mg (100 w/w%) of PPL in 3 mL of a 1:1 mixture of DMSO-1/15 M phosphate buffer (pH 7.0) was stirred at rt for 25 h. The reaction mixture was filtered on Celite, and washed with AcOEt. The filtrate was added to water, and then extracted three times with AcOEt. The combined AcOEt layers were washed with brine, and dried over anhydrous MgSO₄. The mixture was filtered, and the filtrate was evaporated. The crude product was chromatographed on silica gel with a 2:3 mixture of AcOEt and hexane to afford 101 mg (98% yield) of **3a**.

4.5.1. (Z)-2-Hydroxymethyl-3-phenyl-2-propenyl acetate (3a).



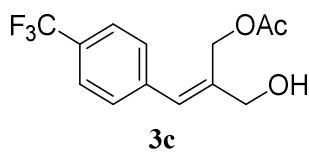
Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.08 (s, 3H, COCH₃), 2.64 (br, 1H, OH), 4.28 (s, 2H, CH₂OH), 4.82 (s, 2H, CH₂OAc), 6.81 (s, 1H, =CH), 7.23-7.36 (m, 5H, C₆H₅); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 20.9, 60.9, 65.3, 127.5, 128.4, 128.8, 131.5, 135.6, 135.8, 171.5; HRMS (ESI-TOF): Calcd for C₁₂H₁₄O₃Na (M+Na)⁺: 229.0835, Found: 229.0806.

4.5.2. (Z)-2-Hydroxymethyl-3-(4-methoxyphenyl)-2-propenyl acetate (3b).



Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.10 (s, 3H, COCH₃), 2.57 (br, 1H, OH), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 4.26 (s, 2H, CH₂OH), 4.83 (s, 2H, CH₂OAc), 6.74 (s, 1H, =CH), 6.88, 7.19 (d, d, *J* = 8.8 Hz, 2H, 2H, C₆H₄); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 21.0, 55.3, 61.1, 65.7, 113.9, 128.3, 130.1, 131.5, 134.0, 159.1, 171.5; HRMS (ESI-TOF): Calcd for C₁₃H₁₆O₄Na (M+Na)⁺: 259.0941, Found: 259.0913.

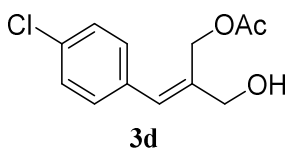
4.5.3. (Z)-2-Hydroxymethyl-3-(4-trifluoromethylphenyl)-2-propenyl acetate (3c).



Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.10 (s, 3H, COCH₃), 2.33 (br, 1H, OH), 4.31 (s, 2H, CH₂OH), 4.78 (s, 2H, CH₂OAc), 6.84 (s, 1H, =CH), 7.37, 7.61 (d, d, *J* = 8.4 Hz, 2H, 2H, C₆H₄); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 20.9, 60.5, 65.1, 124.1 (q, ¹J_{C-F} = 272 Hz), 125.4 (q, ³J_{C-}

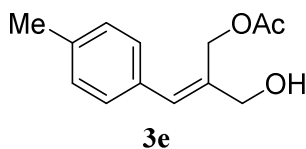
F = 3.7 Hz), 129.0, 129.5 (q, $^2J_{C-F}$ = 32.6 Hz), 129.8, 137.7, 139.5, 171.3; HRMS (ESI-TOF): Calcd for $C_{13}H_{13}F_3O_3Na$ (M+Na) $^+$: 297.0709, Found: 297.0679.

4.5.4. (Z)-2-Hydroxymethyl-3-(4-chlorophenyl)-2-propenyl acetate (3d).



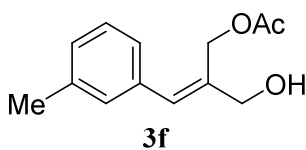
Colorless oil; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.11 (s, 3H, $COCH_3$), 2.22 (br, 1H, OH), 4.28 (s, 2H, CH_2OH), 4.79 (s, 2H, CH_2OAc), 6.76 (s, 1H, =CH), 7.19, 7.33 (d, d, J = 8.4 Hz, 2H, 2H, C_6H_4); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 20.9, 60.6, 65.3, 128.6, 130.1, 130.3, 133.5, 134.2, 136.3, 171.3; HRMS (ESI-TOF): Calcd for $C_{12}H_{13}O_3ClNa$ (M+Na) $^+$: 263.0445, Found: 263.0441.

4.5.5. (Z)-2-Hydroxymethyl-3-(4-methylphenyl)-2-propenyl acetate (3e).



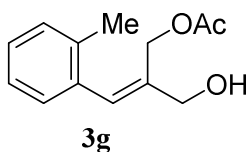
Colorless oil; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.10 (s, 3H, $COCH_3$), 2.23 (br, 1H, OH), 2.35 (s, 3H, CH_3), 4.28 (s, 2H, CH_2OH), 4.84 (s, 2H, CH_2OAc), 6.78 (s, 1H, =CH), 7.15 (s, 4H, C_6H_4); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 21.0, 21.2, 61.0, 65.7, 128.7, 129.1, 131.9, 132.9, 134.9, 137.5, 171.5; HRMS (ESI-TOF): Calcd for $C_{13}H_{16}O_3Na$ (M+Na) $^+$: 243.0992, Found: 243.0969.

4.5.6. (Z)-2-Hydroxymethyl-3-(3-methylphenyl)-2-propenyl acetate (3f).



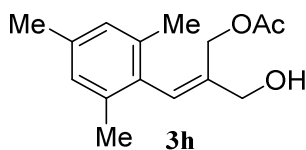
Colorless oil; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.10 (s, 3H, $COCH_3$), 2.27 (t, J = 5.9 Hz, 1H, OH), 2.35 (s, 3H, CH_3), 4.28 (d, J = 5.9 Hz, 2H, CH_2OH), 4.83 (s, 2H, CH_2OAc), 6.78 (s, 1H, =CH), 7.05, 7.10, 7.24 (m, d, t, J = 7.7 Hz, J = 7.7 Hz, 2H, 1H, 1H, C_6H_4); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 21.0, 21.4, 61.0, 65.5, 125.8, 128.30, 128.33, 129.5, 131.9, 135.4, 135.7, 138.0, 171.4; HRMS (ESI-TOF): Calcd for $C_{13}H_{17}O_3$ (M+H) $^+$: 221.1172, Found: 221.1139.

4.5.7. (Z)-2-Hydroxymethyl-3-(2-methylphenyl)-2-propenyl acetate (3g).



Colorless oil; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.05 (s, 3H, $COCH_3$), 2.24 (s, 3H, CH_3), 2.73 (br, 1H, OH), 4.29 (s, 2H, CH_2OH), 4.70 (s, 2H, CH_2OAc), 6.80 (s, 1H, =CH), 7.09-7.21 (m, 4H, C_6H_4); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 19.9, 20.9, 61.1, 64.9, 125.7, 127.7, 129.0, 129.9, 130.5, 135.1, 135.8, 136.5, 171.5; HRMS (ESI-TOF): Calcd for $C_{13}H_{16}O_3Na$ (M+Na) $^+$: 243.0992, Found: 243.0969.

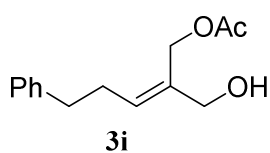
4.5.8. (Z)-2-Hydroxymethyl-3-(2,4,6-trimethylphenyl)-2-propenyl acetate (3h).



Colorless oil; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.01 (s, 3H, $COCH_3$), 2.13 (s, 6H, CH_3 x 2), 2.22 (br, 1H, OH), 2.27 (s, 3H, CH_3), 4.30 (s, 2H, CH_2OH), 4.47 (s, 2H, CH_2OAc), 6.57 (s, 1H, =CH), 6.85 (s, 2H, C_6H_2); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 20.3, 20.8, 21.0, 61.3, 64.5, 128.1, 129.7,

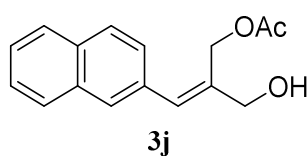
131.9, 135.8, 136.67, 136.71, 171.4; HRMS (ESI-TOF): Calcd for $C_{15}H_{20}O_3Na$ ($M+Na$)⁺: 271.1305, Found: 271.1293.

4.5.9. (Z)-2-Hydroxymethyl-5-phenyl-2-pentenyl acetate (3i).



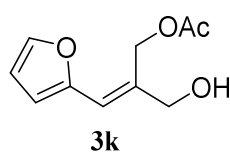
Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.04 (s, 3H, COCH₃), 2.19 (br, 1H, OH), 2.46 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH₂CH=), 2.69 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH₂Ph), 4.07 (s, 2H, CH₂OH), 4.61 (s, 2H, CH₂OAc), 5.74 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, =CH), 7.18, 7.28 (m, m, 3H, 2H, C₆H₅); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 20.9, 29.5, 35.6, 60.1, 65.6, 126.0, 128.38, 128.44, 132.2, 134.3, 141.3, 171.3; HRMS (ESI-TOF): Calcd for $C_{14}H_{18}O_3Na$ ($M+Na$)⁺: 257.1148, Found: 257.1107.

4.5.10. (Z)-2-Hydroxymethyl-3-(2-naphthyl)-2-propenyl acetate (3j).



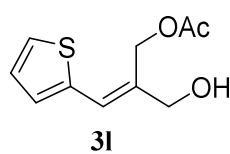
Colorless powder; mp 65-66 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.11 (s, 3H, COCH₃), 2.42 (br, 1H, OH), 4.33 (s, 2H, CH₂OH), 4.91 (s, 2H, CH₂OAc), 6.95 (s, 1H, =CH), 7.37, 7.47, 7.70, 7.81 (dd, m, s, m, *J* = 1.7, 8.5 Hz, 1H, 2H, 1H, 3H, C₁₀H₇); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 21.0, 61.0, 65.5, 126.2, 126.3, 126.7, 127.6, 127.9, 128.0, 128.1, 131.6, 132.6, 133.2, 133.3, 136.0, 171.4; HRMS (ESI-TOF): Calcd for $C_{16}H_{16}O_3Na$ ($M+Na$)⁺: 279.0992, Found: 279.1013.

4.5.11. (Z)-2-Hydroxymethyl-3-(2-furyl)-2-propenyl acetate (3k).



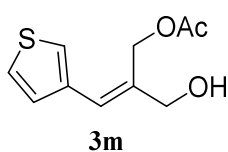
Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.09 (s, 3H, COCH₃), 2.60 (br, 1H, OH), 4.26 (s, 2H, CH₂OH), 5.10 (s, 2H, CH₂OAc), 6.37 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, furan), 6.41 (dd, *J* = 1.8, 3.3 Hz, 1H, furan), 6.48 (s, 1H, =CH), 7.43 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, furan); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 21.0, 61.7, 65.4, 111.39, 111.44, 118.3, 133.0, 142.8, 151.3, 171.5; HRMS (ESI-TOF): Calcd for $C_{10}H_{12}O_4Na$ ($M+Na$)⁺: 219.0628, Found: 219.0602.

4.5.12. (Z)-2-Hydroxymethyl-3-(2-thienyl)-2-propenyl acetate (3l).



Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.11 (s, 3H, COCH₃), 2.27 (br, 1H, OH), 4.29 (s, 2H, CH₂OH), 4.96 (s, 2H, CH₂OAc), 6.85 (s, 1H, =CH), 7.03, 7.05, 7.32 (dd, m, dd, *J* = 3.6, 5.0 Hz, *J* = 1.2, 5.0 Hz, 1H, 1H, 1H, thiophene); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 20.9, 61.3, 65.9, 124.1, 126.7, 127.3, 128.6, 133.8, 138.2, 171.4; HRMS (ESI-TOF): Calcd for $C_{10}H_{12}O_3SNa$ ($M+Na$)⁺: 235.0399, Found: 235.0360.

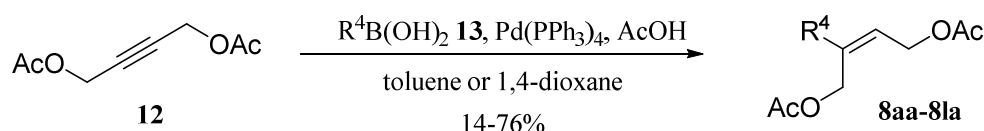
4.5.13. (Z)-2-Hydroxymethyl-3-(3-thienyl)-2-propenyl acetate (3m).



Colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.11 (s, 3H, COCH_3), 2.37 (br, 1H, OH), 4.27 (s, 2H, CH_2OH), 4.87 (s, 2H, CH_2OAc), 6.72 (s, 1H, =CH), 7.08, 7.25, 7.31 (d, m, dd, $J = 5.0$ Hz, $J = 2.9, 5.0$ Hz, 1H, 1H, 1H, thiophene); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 21.0, 61.2, 65.8, 124.2, 125.7, 126.0, 128.4, 134.8, 136.7, 171.5; HRMS (ESI-TOF): Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{SNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 235.0399, Found: 235.0399.

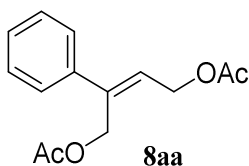
第3節 (Z)-2-alkylbut-2-ene-1,4-diol の位置選択的 monoacetate の簡便合成法の開発

4.6. A typical procedure for preparation of (Z)-2-alkylbut-2-ene-1,4-diyl diacetate 8a from but-2-yn-1,4-yl diacetate 12



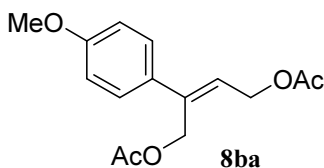
To a mixture of 1.00 g (5.88 mmol, 1.0 equiv) of but-2-yn-1,4-diyl diacetate **12**, 1.07 g (8.82 mmol, 1.5 equiv) of phenylboronic acid **13a**, and 204 mg (0.18 mmol, 0.03 equiv) of $\text{Pd(PPh}_3)_4$ in 20 mL of anhydrous toluene was added at 0 °C 33.6 μL (0.59 mmol, 0.1 equiv) of AcOH under an argon atmosphere. The mixture was stirred at 80 °C for 16 h, quenched with 30 mL of water, and extracted with 50 mL x 3 of AcOEt. The organic layers were combined, washed with 50 mL of brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered, and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel with a 1:5 mixture of AcOEt and hexane to afford 975 mg (67% yield) of **8aa**.

4.6.1. (Z)-2-phenylbut-2-ene-1,4-diyl diacetate (8aa).



Colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.01 (s, 3H, COCH_3), 2.09 (s, 3H, COCH_3), 4.87 (d, $J=6.8$ Hz, 2H, CH_2OAc), 5.05 (s, 2H, CH_2OAc), 6.07 (t, $J=6.8$ Hz, 1H, =CH), 7.30-7.37, 7.40-7.42 (m, m, 3H, 2H, C_6H_5); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 20.9, 20.9, 60.9, 61.0, 126.4, 127.4, 128.0, 128.5, 138.7, 139.4, 170.8, 170.8; HRMS (ESI-TOF): calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 271.0941, found: 271.0944.

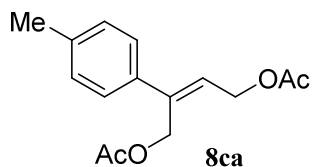
4.6.2. (Z)-2-(4-methoxyphenyl)but-2-ene-1,4-diyl diacetate (8ba).



Pale yellow oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.01 (s, 3H, COCH_3), 2.08 (s, 3H, COCH_3), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 4.85 (d, $J=6.8$ Hz, 2H, CH_2OAc), 5.03 (s, 2H, CH_2OAc), 6.02 (t, $J=6.8$ Hz, 1H, =CH), 6.88, 7.36 (d, d, $J=9.0$ Hz, 2H, 2H, C_6H_4); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 20.9, 21.0, 55.3, 60.9, 113.9, 125.6, 127.5, 131.7, 138.2, 159.5, 170.8,

170.9; HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₅H₁₈O₅Na (M+Na)⁺: 301.1046, found: 301.1035.

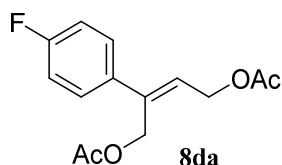
4.6.3. (Z)-2-(4-methylphenyl)but-2-ene-1,4-diyl diacetate (8ca).



Pale yellow oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.01 (s, 3H, COCH₃), 2.08 (s, 3H, COCH₃), 2.35 (s, 3H, ArCH₃), 4.86 (d, *J*=6.8 Hz, 2H, CH₂OAc), 5.03 (s, 2H, CH₂OAc), 6.05 (t, *J*=6.8 Hz, 1H, =CH), 7.15, 7.31 (d, d, *J*= 7.8 Hz, 2H, 2H, C₆H₄); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ

20.9, 21.0, 21.1, 60.9, 61.0, 126.2, 126.5, 129.2, 136.4, 137.9, 138.5, 170.8, 170.8; HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₅H₁₈O₄Na (M+Na)⁺: 285.1097, found: 285.1107.

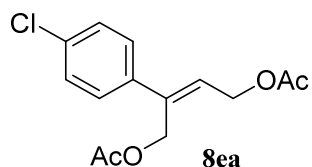
4.6.4. (Z)-2-(4-fluorophenyl)but-2-ene-1,4-diyl diacetate (8da).



Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.01 (s, 3H, COCH₃), 2.09 (s, 3H, COCH₃), 4.86 (d, *J*=7.2 Hz, 2H, CH₂OAc), 5.02 (s, 2H, CH₂OAc), 6.02 (t, *J*=7.2 Hz, 1H, =CH), 7.01-7.05, 7.36-7.39 (m, m, 2H, 2H, C₆H₄); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 20.8, 20.9, 60.8, 60.9, 115.4 (d, ²*J*_{C-F}=21.5 Hz), 127.3, 128.1 (d, ³*J*_{C-F}=8.0 Hz), 135.4 (d, ⁴*J*_{C-F}=3.3 Hz), 137.8, 162.6

(d, ¹*J*_{C-F}=245 Hz), 170.7, 170.8; HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₄H₁₅FO₄Na (M+Na)⁺: 289.0847, found: 289.0836.

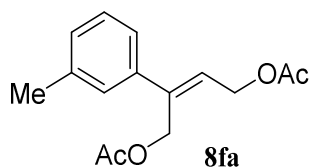
4.6.5. (Z)-2-(4-chlorophenyl)but-2-ene-1,4-diyl diacetate (8ea).



Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.01 (s, 3H, COCH₃), 2.09 (s, 3H, COCH₃), 4.86 (d, *J*=6.8 Hz, 2H, CH₂OAc), 5.02 (s, 2H, CH₂OAc), 6.05 (t, *J*=6.8 Hz, 1H, =CH), 7.31, 7.35 (d, d, *J*= 9.0 Hz, 2H, 2H, C₆H₄); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 20.8, 20.9, 52.1, 60.7, 127.7, 127.8, 128.7, 134.0, 137.7, 137.8, 170.7, 170.8; HRMS (ESI-TOF):

calcd for C₁₄H₁₅ClO₄Na (M+Na)⁺: 305.0551, found: 305.0578.

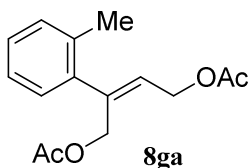
4.6.6. (Z)-2-(3-methylphenyl)but-2-ene-1,4-diyl diacetate (8fa).



Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.02 (s, 3H, COCH₃), 2.09 (s, 3H, COCH₃), 2.36 (s, 3H, ArCH₃), 4.86 (d, *J*=6.9 Hz, 2H, CH₂OAc), 5.03 (s, 2H, CH₂OAc), 6.06 (t, *J*=6.9 Hz, 1H, =CH), 7.11-7.26, 7.22 (m, s, 3H, 1H, C₆H₄); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 20.9, 21.0, 21.5, 60.9, 61.1, 123.5, 127.1, 127.2, 128.4, 128.8, 138.1, 138.7,

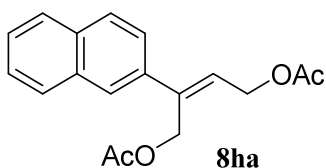
139.4, 170.8, 170.8; HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₅H₁₈O₄Na (M+Na)⁺: 285.1097, found: 285.1096.

4.6.7. (Z)-2-(2-methylphenyl)but-2-ene-1,4-diyl diacetate (8ga).



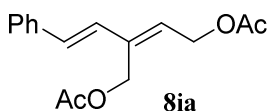
Pale yellow oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.96 (s, 3H, COCH_3), 2.08 (s, 3H, COCH_3), 2.26 (s, 3H, ArCH_3), 4.84 (d, $J=6.8$ Hz, 2H, CH_2OAc), 4.89 (s, 2H, CH_2OAc), 5.67 (t, $J=6.8$ Hz, 1H, $=\text{CH}$), 7.08-7.22 (m, 4H, C_6H_4); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 19.8, 20.8, 20.9, 60.6, 62.5, 125.5, 127.6, 128.4, 128.8, 130.1, 135.4, 139.5, 140.9, 170.6, 170.8; HRMS (ESI-TOF): calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 285.1097, found: 285.1107.

4.6.8. (Z)-2-Naphthylbut-2-ene-1,4-diyl diacetate (8ha).



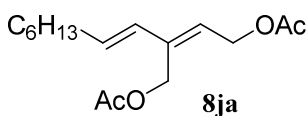
Colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.01 (s, 3H, COCH_3), 2.11 (s, 3H, COCH_3), 4.93 (d, $J=6.8$ Hz, 2H, CH_2OAc), 5.16 (s, 2H, CH_2OAc), 6.21 (t, $J=6.8$ Hz, 1H, $=\text{CH}$), 7.46-7.49, 7.54, 7.80-7.85 (m, d, m, $J=8.8$ Hz, 2H, 1H, 4H, C_{10}H_7); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 20.9, 21.0, 61.0, 61.0, 124.3, 125.5, 126.3, 126.4, 127.6, 127.8, 128.1, 128.3, 133.0, 133.3, 136.6, 138.7, 170.8, 170.8; HRMS (ESI-TOF): calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 321.1097, found: 321.1070.

4.6.9. (2Z,1'E)-2-(2-phenylethenyl)but-2-ene-1,4-diyl diacetate (8ia).



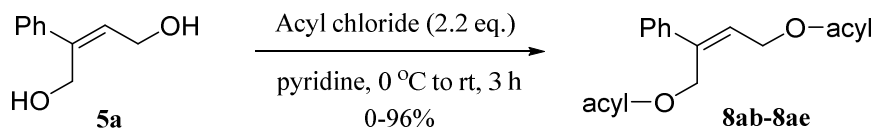
Colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.07 (s, 3H, COCH_3), 2.08 (s, 3H, COCH_3), 4.85 (d, $J=7.2$ Hz, 2H, CH_2OAc), 4.94 (s, 2H, CH_2OAc), 5.94 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, $=\text{CH}$), 6.71 (s, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.22-7.27, 7.30-7.35, 7.40-7.43 (m, m, m, 1H, 2H, 2H, C_6H_5); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 20.9, 58.6, 60.7, 126.6, 127.9, 128.7, 129.1, 130.0, 130.0, 136.5, 136.9, 170.7, 170.8; HRMS (ESI-TOF): calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 297.1097, found: 297.1078.

4.6.10. (2Z,1'E)-2-(oct-1-enyl)but-2-ene-1,4-diyl diacetate (8ja).



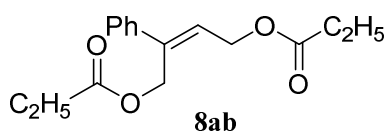
Pale yellow oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.88 (t, $J=6.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.25-1.41 (m, 8H, $\text{CH}_2 \times 4$), 2.04-2.13 (m, 2H, $=\text{CH}-\text{CH}_2$), 2.06 (s, 6H, $\text{COCH}_3 \times 2$), 4.77 (d, $J=7.2$ Hz, 2H, CH_2OAc), 4.80 (s, 2H, CH_2OAc), 5.71 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, $=\text{CH}$), 5.83 (dt, $J=15.8, 6.8$ Hz, 1H, $=\text{CH}$), 6.00 (d, $J=15.8$ Hz, 1H, $=\text{CH}$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 14.1, 20.9, 20.9, 22.6, 28.8, 29.2, 31.7, 33.0, 58.8, 60.6, 127.1, 130.2, 132.9, 136.7, 170.8 (2C); HRMS (ESI-TOF): calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 305.1723, found: 305.1763.

4.7. A typical procedure for preparation of (Z)-2-phenylbut-2-ene-1,4-diyl diacylate **3** from (Z)-2-phenylbut-2-ene-1,4-diol **4a**



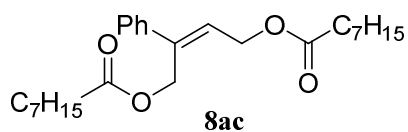
To a colorless solution of 100 mg (0.61 mmol, 1.0 equiv) of (Z)-2-phenylbut-2-ene-1,4-diol **5a** in 5 mL of pyridine was added dropwise at 0 °C 117 μ L (1.34 mmol, 2.2 equiv) of propionyl chloride under an argon atmosphere. After stirring at 0 °C for 2 h and at rt for 1 h, the reaction mixture was quenched with 10 mL of water and extracted with 10 mL x 3 of AcOEt. The organic layers were combined, washed with 5 mL of brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered, and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel with a 1:6 mixture of AcOEt and hexane to afford 161 mg (96 % yield) of **8ab**

4.7.1. (Z)-2-phenylbut-2-ene-1,4-diyl dipropionate (**8ab**).



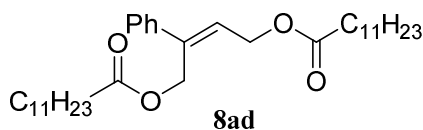
Reaction temperature and time: 0 °C, 2 h to rt, 1 h; Colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.07 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 1.16 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 2.28 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, CH_3CH_2), 2.37 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, CH_3CH_2), 4.89 (d, $J=6.9$ Hz, 2H, CH_2OCO), 5.07 (s, 2H, CH_2OCO), 6.07 (t, $J=6.9$ Hz, 1H, =CH), 7.30-7.36, 7.40-7.42 (m, m, 3H, 2H, C_6H_5); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 9.0, 9.1, 27.5, 27.5, 60.8, 60.9, 126.4, 127.4, 128.0, 128.5, 138.4, 139.4, 174.2, 174.2; HRMS (ESI-TOF): calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 299.1254, found: 299.1263.

4.7.2. (Z)-2-phenylbut-2-ene-1,4-diyl dioctanoate (**8ac**).



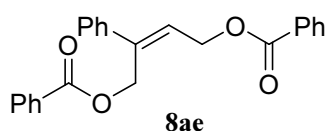
Reaction temperature and time: rt, 1 h to 50 °C, 1 h; Colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.85-0.89 (m, 6H, CH_3 , x 2), 1.22-1.31 (m, 16H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4$ x 2), 1.49-1.56 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 1.60-1.67 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 2.24 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, CH_2CO), 2.33 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, CH_2CO), 4.88 (d, $J=6.9$ Hz, 2H, CH_2OCO), 5.06 (s, 2H, CH_2OCO), 6.06 (t, $J=6.9$ Hz, 1H, =CH), 7.27-7.36, 7.38-7.41 (m, m, 3H, 2H, C_6H_5); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 14.1, 22.6, 22.6, 24.9, 25.0, 28.9, 28.9, 29.0, 29.1, 31.6, 31.7, 34.2, 34.3, 60.7, 60.8, 126.4, 127.3, 127.9, 128.4, 138.8, 139.4, 173.5, 173.6; HRMS (ESI-TOF): calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 439.2824, found: 439.2806.

4.7.3. (Z)-2-phenylbut-2-ene-1,4-diyl dilaurate (8ad).



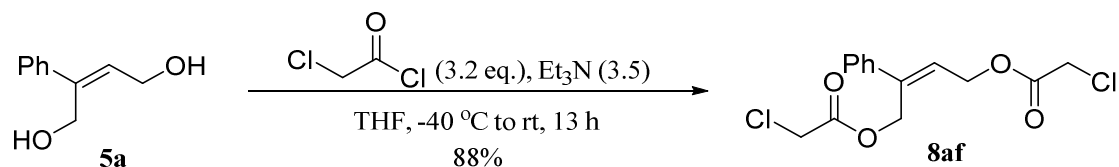
Reaction temperature and time: 0 °C, 2 h to rt, 16 h; Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.88 (d, *J*=6.6 Hz, 6H, CH₃, x 2), 1.21-1.29 (m, 32H, CH₃(CH₂)₈ x 2), 1.51-1.54 (m, 2H, CH₂CH₂CO), 1.59-1.67 (m, 2H, CH₂CH₂CO), 2.24 (t, *J*=7.5 Hz, 2H, CH₂CO), 2.33 (t, *J*=7.6 Hz, 2H, CH₂CO), 4.88 (d, *J*=6.9 Hz, 2H, CH₂OCO), 5.06 (s, 2H, CH₂OCO), 6.07 (t, *J*=6.9 Hz, 1H, =CH), 7.29-7.36, 7.38-7.41 (m, m, 3H, 2H, C₆H₅); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 14.1, 22.7, 24.9, 25.0, 29.0, 29.2, 29.2, 29.3, 29.3, 29.4, 29.5, 29.6, 31.9, 34.2, 34.3, 60.7, 60.8, 126.4, 127.3, 127.9, 128.4, 138.8, 139.4, 173.6, 173.6; HRMS (ESI-TOF): calcd for C₃₄H₅₆O₄Na (M+Na)⁺: 551.4071, found: 551.4053.

4.7.4. (Z)-2-phenylbut-2-ene-1,4-diyl dibenzoate (8ae).



Reaction temperature and time: rt, 1 h to 50 °C, 1 h; Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.20 (d, *J*=6.9 Hz, 2H, CH₂OCO), 5.39 (s, 2H, CH₂OCO), 6.30 (t, *J*=6.9 Hz, 1H, =CH), 7.28-7.44, 7.50-7.57, 7.94-7.97, 8.03-8.06 (m, m, m, m, 7H, 4H, 2H, 2H, C₆H₅ x 3); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 61.4, 61.7, 126.5, 127.5, 128.1, 128.4 (2C), 128.5, 129.7 (2C), 129.9, 130.0, 133.1 (2C), 139.1, 139.5, 166.3, 166.4; HRMS (ESI-TOF): calcd for C₂₄H₂₀O₄Na (M+Na)⁺: 395.1259, found: 395.1246.

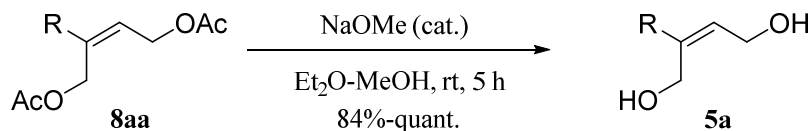
4.8. A procedure for preparation of (Z)-2-phenylbut-2-ene-1,4-diyl bis(chloroacetate) (8af) from (Z)-2-phenylbut-2-ene-1,4-diol 4a



To a colorless solution of 100 mg (0.61 mmol, 1.0 equiv) of (Z)-2-phenylbut-2-ene-1,4-diol **5a** in 5 mL of anhydrous THF were added dropwise at -40 °C 108 μL (1.34 mmol, 2.2 equiv) of chloroacetyl chloride and 213 μL (1.52 mmol, 2.5 equiv) of triethylamine under an argon atmosphere. After the mixture was stirred at -40 °C for 3 h and at rt for 10 h, 64 μL (0.61 mmol, 1.0 equiv) of an additional chloroacetyl chloride and 85 μL (0.61 mmol, 1.0 equiv) of an additional triethylamine were added to the mixture. After stirring at rt for 3 h, the reaction mixture was quenched with 10 mL of water, and extracted with 10 mL x 3 of AcOEt. The organic layers were combined, washed with 5 mL of brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel with a 1:4 mixture of AcOEt and hexane to afford 169 mg (88 % yield) of **8af**. **8af**: Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.00 (s, 2H, CH₂Cl), 4.10 (s, 2H, CH₂Cl), 5.01 (d, *J*=7.1 Hz, 2H, CH₂OCO), 5.20 (s, 2H, CH₂OCO), 6.10 (t, *J*=7.1 Hz, 1H, =CH), 7.30-7.42 (m, 5H, C₆H₅); ¹³C NMR

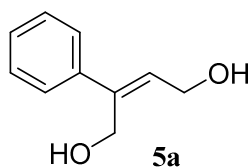
(100 MHz, CDCl₃): δ 40.7, 40.8, 62.3, 62.5, 126.4, 126.7, 128.4, 128.6, 138.7, 139.0, 167.1, 167.1; HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₄H₁₄Cl₂O₄Na (M+Na)⁺: 339.0161, found: 339.0168.

4.9. A typical Procedure for Preparation of (Z)-2-alkylbut-2-ene-1,4-diol 4



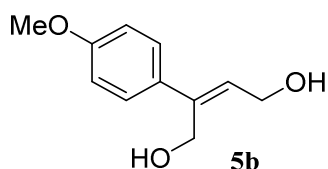
To a colorless solution of 1.84 g (7.41 mmol, 1.0 equiv) of (Z)-2-phenylbut-2-ene-1,4-diyl diacetate **8aa** in 200 ml of 1:1 mixture of Et₂O-MeOH was added a catalytic amount (6 drops) of 28% methanol solution of MeONa. The mixture was stirred at rt for 5 h and quenched with 5 mL of saturated aqueous NH₄Cl. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with 10 mL x 2 of AcOEt. The organic layers were combined, washed with 10 mL of brine, and dried over anhydrous MgSO₄. The residue was chromatographed on silica gel with AcOEt to afford 1.13 g (93% yield) of **5a**.

4.9.1. (Z)-2-phenylbut-2-ene-1,4-diol (5a).



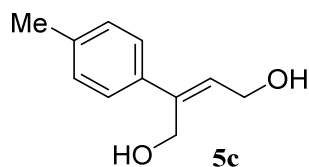
Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.51 (br, 2H, OH x 2), 4.37 (d, $J=6.8$ Hz, 2H, CH₂OH), 4.56 (s, 2H, CH₂OH), 6.10 (t, $J=6.8$ Hz, 1H, =CH₂), 7.26-7.30, 7.32-7.36, 7.42-7.45 (m, m, m, 1H, 2H, 2H, C₆H₅); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 58.9, 60.3, 126.4, 127.7, 128.6, 129.8, 140.5, 142.8; HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₀H₁₂O₂Na (M+Na)⁺: 187.0730, found: 187.0731.

4.9.2. (Z)-2-(4-Methoxyphenyl)but-2-ene-1,4-diol (5b).



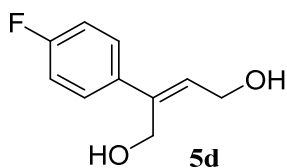
Pale yellow oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.51 (br, 2H, OH x 2), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 4.34 (d, $J=7.2$ Hz, 2H, CH₂OH), 4.53 (s, 2H, CH₂OH), 6.03 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, =CH), 6.87, 7.38 (d, d, $J=8.8$ Hz, 2H, 2H, C₆H₄); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 55.3, 58.9, 60.1, 113.9, 127.5, 128.1, 132.7, 142.2, 159.3; HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₁H₁₄O₃Na (M+Na)⁺: 217.0835, found: 217.0824.

4.9.3. (Z)-2-(4-Methylphenyl)but-2-ene-1,4-diol (5c).



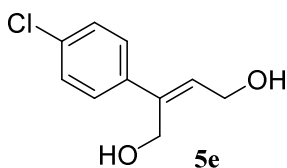
Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.23 (br, 2H, OH x 2), 2.35 (s, 3H, ArCH₃), 4.38 (d, $J=6.8$ Hz, 2H, CH₂OH), 4.58 (s, 2H, CH₂OH), 6.09 (t, $J=6.8$ Hz, 1H, =CH), 7.16, 7.35 (d, d, $J=8.4$ Hz, 2H, 2H, C₆H₄); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 21.1, 59.0, 60.4, 126.3, 128.9, 129.3, 137.4, 137.6, 142.7; HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₁H₁₄O₂Na (M+Na)⁺: 201.0886, found: 201.0892.

4.9.4. (Z)-2-(4-Fluorophenyl)but-2-ene-1,4-diol (5d).



Colorless oil; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.32 (br, 1H, OH), 2.42 (br, 1H, OH), 4.37 (d, $J=6.8$ Hz, 2H, CH_2OH), 4.54 (s, 2H, CH_2OH), 6.06 (t, $J=6.8$ Hz, 1H, =CH), 7.00-7.06, 7.39-7.44 (m, m, 2H, 2H, C_6H_4); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 58.9, 60.3, 115.4 (d, $^2J_{\text{C-F}}=21.2$ Hz), 128.0 (d, $^3J_{\text{C-F}}=7.8$ Hz), 129.6, 136.5, 141.9, 162.5 (d, $^1J_{\text{C-F}}=246$ Hz); HRMS (ESI-TOF): calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{FO}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 205.0635, found: 205.0632.

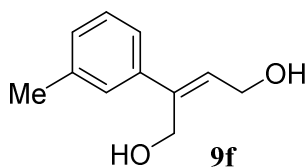
4.9.5. (Z)-2-(4-Chlorophenyl)but-2-ene-1,4-diol (5e).



Colorless oil; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.59 (br, 2H, OH x 2), 4.36 (d, $J=6.8$ Hz, 2H, CH_2OH), 4.52 (s, 2H, CH_2OH), 6.08 (t, $J=6.8$ Hz, 1H, =CH), 7.30, 7.37 (d, d, $J=8.6$ Hz, 2H, 2H, C_6H_4); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 58.8, 60.1, 127.7, 128.7, 130.1, 133.6, 138.9, 141.6; HRMS (ESI-TOF): calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClO}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 221.0340, found:

221.0329.

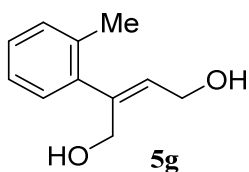
4.9.6. (Z)-2-(3-Methylphenyl)but-2-ene-1,4-diol (5f).



Colorless oil; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.35 (s, 3H, ArCH_3), 2.51 (br, 2H, OH x 2), 4.36 (d, $J=6.8$ Hz, 2H, CH_2OH), 4.55 (s, 2H, CH_2OH), 6.08 (t, $J=6.8$ Hz, 1H, =CH), 7.09-7.12, 7.22-7.26 (m, m, 1H, 3H, C_6H_4); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 21.5, 58.9, 60.3, 123.5, 127.1, 128.5, 128.5, 129.5, 138.2, 140.4, 142.9; HRMS (ESI-TOF): calcd for

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 201.0886, found: 201.0909.

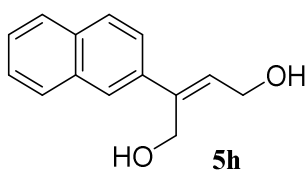
4.9.7. (Z)-2-(2-Methylphenyl)but-2-ene-1,4-diol (5g).



Colorless oil; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.19 (br, 2H, OH x 2), 2.30 (s, 3H, ArCH_3), 4.39 (d, $J=6.8$ Hz, 2H, CH_2OH), 4.43 (s, 2H, CH_2OH), 5.75 (t, $J=6.8$ Hz, 1H, =CH), 7.12-7.21 (m, 4H, C_6H_4); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 20.0, 58.9, 61.9, 125.7, 127.5, 128.9, 130.3, 130.8, 135.4, 141.0, 143.8; HRMS (ESI-TOF): calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 201.0886, found:

201.0909.

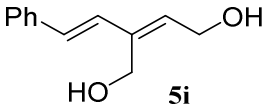
4.9.8. (Z)-2-Naphthylbut-2-ene-1,4-diol (5h).



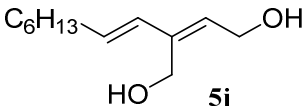
Colorless solid; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.34 (br, 1H, OH), 2.46 (br s, 1H, OH), 4.44 (d, $J=6.8$ Hz, 2H, CH_2OH), 4.67 (s, 2H, CH_2OH), 6.25 (t, $J=6.8$ Hz, 1H, =CH), 7.43-7.49, 7.57, 7.79-7.83, 7.90 (m, dd, m, d, $J=1.6$, 8.4 Hz, $J=1.6$ Hz, 2H, 1H, 3H, 1H, C_{10}H_7); $^{13}\text{C NMR}$ (100

MHz, CDCl₃): δ 59.1, 60.4, 124.5, 125.3, 126.1, 126.3, 127.6, 128.2, 128.2, 130.3, 132.9, 133.4, 137.7, 142.7; HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₄H₁₄O₂Na (M+Na)⁺: 237.0886, found: 237.0887.

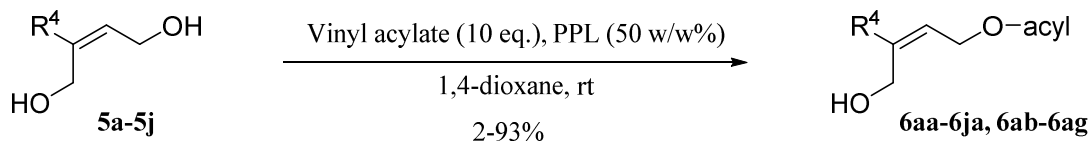
4.9.9. (Z)-2-(2-Phenylethenyl)but-2-ene-1,4-diol (5i).

 Colorless solid; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.61 (br, 2H, OH x 2), 4.35 (d, *J*=6.8 Hz, 2H, CH₂OH), 4.47 (s, 2H, CH₂OH), 5.98 (t, *J*=6.8 Hz, 1H, =CH), 6.72 (d, *J*=16.4 Hz, 1H, ArCH=CH), 6.79 (d, *J*=16.4 Hz, 1H, ArCH=CH), 7.21-7.26, 7.30-7.33, 7.41-7.43 (m, m, m, 1H, 2H, 2H, C₆H₅); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 57.4, 58.7, 126.5, 127.7, 128.7, 129.0, 129.9, 132.9, 137.1, 140.4; HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₂H₁₄O₂Na (M+Na)⁺: 213.0886, found: 213.0908.

4.9.10. (Z)-2-(1-Octenyl)but-2-ene-1,4-diol (5j).

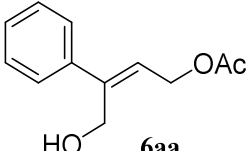
 Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.88 (t, *J*=6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.25-1.32 (m, 6H, CH₂ x 3), 1.38-1.42 (m, 2H, CH₂), 1.99 (br, 1H, OH), 2.04 (br, 1H, OH), 2.12 (q, *J*=6.8 Hz, 2H, =CH-CH₂), 4.30 (d, *J*=6.8 Hz, 2H, CH₂OH), 4.36 (s, 2H, CH₂OH), 5.76 (t, *J*=6.8 Hz, 1H, =CH), 5.89 (dt, *J*=16.0, 6.4 Hz, 1H, CH₂CH=CH), 6.00 (d, *J*=16.0 Hz, 1H, CH₂CH=CH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 14.1, 22.6, 28.9, 29.3, 31.7, 33.0, 57.7, 58.8, 129.9, 130.9, 131.6, 140.7; HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₂H₂₂O₂Na (M+Na)⁺: 221.1512, found: 213.1539.

4.10. A typical procedure of acetylation with (Z)-2-alkylbut-2-ene-1,4-diol using PPL



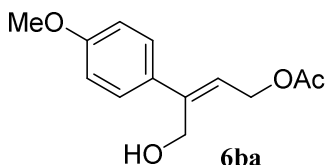
To a pale yellow suspension of 164 mg (1.00 mmol, 1.0 equiv) of (Z)-2-phenylbut-2-ene-1,4-diol **5a**, 0.92 mL (10.0 mmol, 10 equiv) of vinyl acetate, and 82 mg (50 w/w%) of PPL in 3 mL of 1,4-dioxane was stirred at rt for 24 h. The reaction suspension was diluted with 10 mL of AcOEt, dried over anhydrous MgSO₄, and filtered. The residue was chromatographed on silica gel with a 1:2 mixture of AcOEt and hexane to afford 187 mg (91% yield) of **6aa**.

4.10.1. (Z)-4-Hydroxy-3-phenylbut-2-en-1-yl acetate (6aa).

 Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.08 (s, 3H, COCH₃), 2.45 (br, 1H, OH), 4.60 (s, 2H, CH₂OH), 4.88 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂OAc), 5.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, =CH), 7.28-7.38, 7.48-7.50 (m, m, 3H, 2H, C₆H₅); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 21.1, 60.1, 61.2, 124.3, 126.4, 128.0, 128.6, 140.1, 143.9, 171.5; HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₂H₁₄O₃Na (M+Na)⁺: 229.0835,

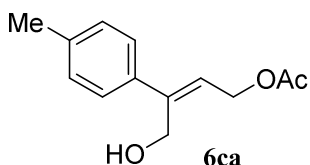
found: 229.0815.

4.10.2. (Z)-4-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)but-2-en-1-yl acetate (6ba).



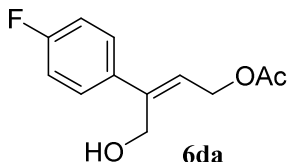
Colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.08 (s, 3H, COCH_3), 2.43 (t, $J=6.1$ Hz, 1H, OH), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 4.58 (d, $J=6.1$ Hz, 2H, CH_2OH), 4.85 (d, $J=7.4$ Hz, 2H, CH_2OAc), 5.86 (t, $J=7.4$ Hz, 1H, =CH), 6.91, 7.14 (d, d, $J=8.8$ Hz, 2H, 2H, C_6H_4); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 21.1, 55.3, 60.0, 61.3, 113.9, 122.5, 127.6, 132.4, 143.4, 159.5, 171.5; HRMS (ESI-TOF): calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 259.0941, found: 259.0915.

4.10.3. (Z)-4-Hydroxy-3-(4-methylphenyl)but-2-en-1-yl acetate (6ca).



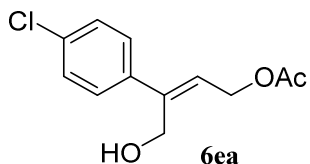
Colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.08 (s, 3H, COCH_3), 2.35 (s, 4H, ArCH_3 , OH), 4.59 (d, $J=5.4$ Hz, 2H, CH_2OH), 4.87 (d, $J=7.4$ Hz, 2H, CH_2OAc), 5.90 (t, $J=7.4$ Hz, 1H, =CH), 7.16, 7.39 (d, d, $J=8.2$ Hz, 2H, 2H, C_6H_4); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 21.0, 21.1, 60.0, 61.2, 123.4, 126.3, 129.3, 137.1, 137.9, 143.8, 171.4; HRMS (ESI-TOF): calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 243.0992, found: 243.1007.

4.10.4. (Z)-4-Hydroxy-3-(4-fluorophenyl)but-2-en-1-yl acetate (6da).



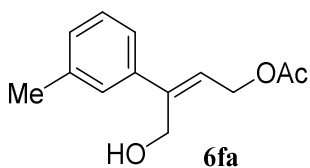
Colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.08 (s, 3H, COCH_3), 2.51 (br, 1H, OH), 4.57 (s, 2H, CH_2OH), 4.86 (d, $J=7.2$ Hz, 2H, CH_2OAc), 5.87 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, =CH), 7.01-7.06, 7.45-7.50 (m, m, 2H, 2H, C_6H_4); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 21.1, 60.0, 61.1, 115.4 (d, $^2J_{\text{C-F}}=21.2$ Hz), 124.1, 128.1 (d, $^3J_{\text{C-F}}=7.9$ Hz), 136.2 (d, $^4J_{\text{C-F}}=3.3$ Hz), 142.9, 162.6 (d, $^1J_{\text{C-F}}=245$ Hz), 171.5; HRMS (ESI-TOF): calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{FO}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 247.0741, found: 247.0726.

4.10.5. (Z)-4-Hydroxy-3-(4-chlorophenyl)but-2-en-1-yl acetate (6ea).



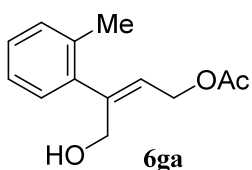
Colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.08 (s, 3H, COCH_3), 2.49-2.54 (m, 1H, OH), 4.56 (d, $J=6.0$ Hz, 2H, CH_2OH), 4.86 (d, $J=7.2$ Hz, 2H, CH_2OAc), 5.90 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, =CH), 7.31, 7.44 (d, d, $J=8.6$ Hz, 2H, 2H, C_6H_4); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 21.1, 59.9, 61.1, 124.7, 127.8, 128.7, 133.9, 138.6, 142.8, 171.5; HRMS (ESI-TOF): calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClO}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 263.0445, found: 263.0425.

4.10.6. (Z)-4-Hydroxy-3-(3-methylphenyl)but-2-en-1-yl acetate (6fa).



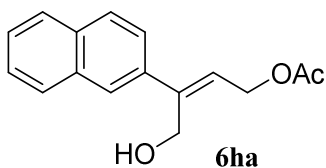
Colorless oil; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.08 (s, 3H, COCH_3), 2.36 (s, 3H, ArCH_3), 2.42 (t, $J=6.4$ Hz, 1H, OH), 4.59 (d, $J=6.4$ Hz, 2H, CH_2OH), 4.87 (d, $J=7.2$ Hz, 2H, CH_2OAc), 5.90 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, =CH), 7.11-7.13, 7.22-7.31 (m, m, 1H, 3H, C_6H_4); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 21.1, 21.5, 60.1, 61.2, 123.5, 124.0, 127.2, 128.5, 128.8, 138.2, 140.1, 144.0, 171.5; HRMS (ESI-TOF): calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 243.0992, found: 243.0993.

4.10.7. (Z)-4-Hydroxy-3-(2-methylphenyl)but-2-en-1-yl acetate (6ga).



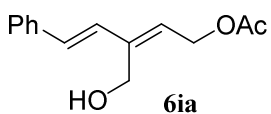
Colorless oil; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.09 (s, 3H, COCH_3), 2.21 (t, $J=6.0$ Hz, 1H, OH), 2.28 (s, 3H, ArCH_3), 4.45 (d, $J=6.0$ Hz, 2H, CH_2OH), 4.86 (d, $J=7.2$ Hz, 2H, CH_2OAc), 5.54 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, =CH), 7.11-7.20 (m, 4H, C_6H_4); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 19.9, 21.1, 60.8, 61.7, 125.5, 125.7, 127.6, 128.8, 130.3, 135.4, 140.5, 144.8, 171.4; HRMS (ESI-TOF): calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 243.0992, found: 243.0993.

4.10.8. (Z)-4-Hydroxy-3-naphthylbut-2-en-1-yl acetate (6ha).



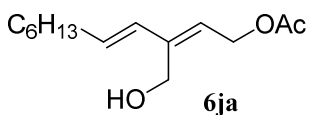
Colorless oil; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.10 (s, 3H, COCH_3), 2.45 (t, $J=6.0$ Hz, 1H, OH), 4.71 (d, $J=6.0$ Hz, 2H, CH_2OH), 4.93 (d, $J=7.6$ Hz, 2H, CH_2OAc), 6.07 (t, $J=7.6$ Hz, 1H, =CH), 7.45-7.50, 7.62, 7.80-7.85, 7.96 (m, dd, m, d, $J=2.0$, 8.4 Hz, $J=1.6$ Hz, 2H, 1H, 3H, 1H, C_{10}H_7); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 21.1, 60.1, 61.3, 124.4, 124.8, 125.5, 126.2, 126.3, 127.6, 128.2, 128.3, 133.0, 133.4, 137.4, 143.8, 171.5; HRMS (ESI-TOF): calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 279.0992, found: 279.0988.

4.10.9. (2Z,4E)-3-Hydroxymethyl-5-phenylpent-2,4-dienyl acetate (6ia).



Pale yellow oil; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.07 (s, 3H, COCH_3), 2.32 (br, 1H, OH), 4.51 (d, $J=4.8$ Hz, 2H, CH_2OH), 4.84 (d, $J=7.6$ Hz, 2H, CH_2OAc), 5.78 (t, $J=7.6$ Hz, 1H, =CH), 6.71 (d, $J=16.4$ Hz, 1H, $\text{ArCH}=\text{CH}$), 6.88 (d, $J=16.4$ Hz, 1H, $\text{ArCH}=\text{CH}$), 7.22-7.26, 7.30-7.34, 7.42-7.44 (m, m, m, 1H, 2H, 2H, C_6H_5); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 21.1, 57.3, 60.9, 126.6, 126.9, 127.9, 128.7, 129.4, 130.2, 137.0, 141.8, 171.4; HRMS (ESI-TOF): calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 255.0992, found: 255.0988.

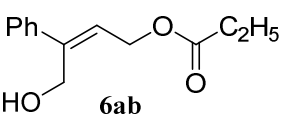
4.10.10. (2Z,4E)-3-Hydroxymethylundec-2,4-dienyl acetate (6ja).



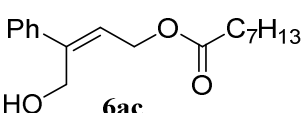
Colorless oil; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.88 (t, $J=6.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.23-1.44 (m, 8H, $\text{CH}_2 \times 4$), 2.05 (s, 3H, COCH_3), 2.09-2.14 (m, 2H, =CH- CH_2), 2.20 (br, 1H, OH), 4.36 (s, 2H, CH_2OH), 4.77 (d, $J=7.6$

Hz, 2H, CH₂OAc), 5.54 (t, *J*=7.6 Hz, 1H, =CH), 5.97-5.99 (m, 2H, CH=CH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 14.1, 21.1, 22.6, 28.9, 29.2, 31.7, 33.1, 57.4, 60.9, 124.2, 130.5, 132.9, 141.9, 171.4; HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₄H₂₄O₃Na (M+Na)⁺: 263.1618, found: 263.1596.

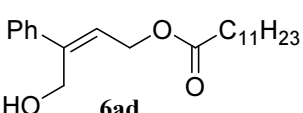
4.10.11. (Z)-4-Hydroxy-3-phenylbut-2-en-1-yl propionate (6ab).


Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.15 (t, *J*=7.6 Hz, 3H, CH₃CH₂), 2.36 (q, *J*=7.6 Hz, 2H, CH₃CH₂), 2.53 (br, 1H, OH), 4.61 (s, 2H, CH₂OH), 5.09 (d, *J*=7.4 Hz, 2H, CH₂OCO), 5.92 (t, *J*=7.4 Hz, 1H, =CH), 7.28-7.38, 7.48-7.51 (m, m, 3H, 2H, C₆H₅); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 9.0, 27.7, 60.1, 61.1, 124.4, 126.4, 127.9, 128.5, 140.2, 143.8, 174.9; HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₃H₁₆O₃Na (M+Na)⁺: 243.0992, found: 243.0984.

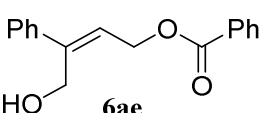
4.10.12. (Z)-4-Hydroxy-3-phenylbut-2-en-1-yl octanoate (6ac).


Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.87 (t, *J*=7.0 Hz, 3H, CH₃CH₂), 1.25-1.32 (m, 8H, CH₃(CH₂)₄), 1.58-1.66 (m, 2H, CH₂CH₂CO), 2.32 (br, 1H, OH), 2.32 (t, *J*=7.4 Hz, 2H, CH₂CO), 4.60 (s, 2H, CH₂OH), 4.88 (d, *J*=7.4 Hz, 2H, CH₂OCO), 5.91 (t, *J*=7.4 Hz, 1H, =CH₂), 7.27-7.37, 7.47-7.50 (m, m, 3H, 2H, C₆H₅); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 14.1, 22.6, 24.9, 28.9, 29.1, 31.6, 34.4, 60.1, 61.0, 124.4, 126.4, 127.9, 128.5, 140.2, 143.8, 174.3; HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₈H₂₆O₃Na (M+Na)⁺: 313.1774, found: 313.1776.

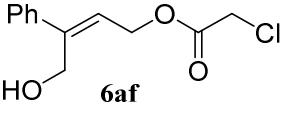
4.10.13. (Z)-4-Hydroxy-3-phenylbut-2-en-1-yl laurate (6ad).


Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 1.25-1.28 (m, 16H, CH₃(CH₂)₈), 1.60-1.64 (m, 2H, COCH₂CH₂), 2.32 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, COCH₂), 2.34 (br, 1H, OH), 4.61 (s, 2H, CH₂OH), 4.88 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH₂OCO), 5.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, =CH), 7.28-7.37, 7.47-7.50 (m, m, 3H, 2H, C₆H₅); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 14.1, 22.7, 24.9, 29.1, 29.2, 29.3, 29.5, 29.6, 31.9, 34.4, 60.1, 61.0, 124.4, 126.4, 127.9, 128.5, 140.2, 143.8, 174.3; HRMS (ESI-TOF): calcd for C₂₂H₃₄O₃Na (M+Na)⁺: 369.2406, found: 369.2414.

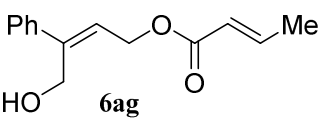
4.10.14. (Z)-4-Hydroxy-3-phenylbut-2-en-1-yl benzoate (6ae).


Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.58 (br, 1H, OH), 4.69 (s, 2H, CH₂OH), 5.14 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH₂OCO), 6.04 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, =CH), 7.28-7.38, 7.42-7.47, 7.50-7.53, 7.55-7.59, 8.05 (m, m, m, m, d, *J* = 8.4 Hz, 3H, 2H, 2H, 1H, 2H, C₆H₅ x 2); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 60.1, 61.7, 124.3, 126.5, 128.0, 128.4, 128.6, 129.7, 130.0, 133.2, 140.1, 144.1, 166.9; HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₇H₁₆O₃Na (M+Na)⁺: 291.0992, found: 291.0986.

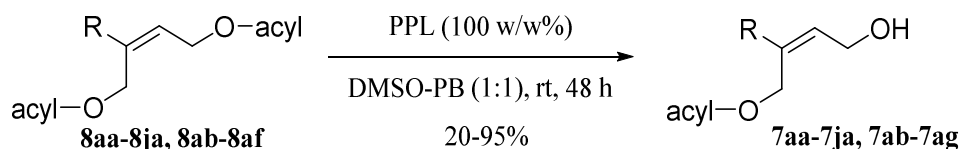
4.10.15. (Z)-4-Hydroxy-3-phenylbut-2-en-1-yl chloroacetate (6af).

 Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.26 (br, 1H, OH), 4.09 (s, 2H, COCH₂Cl) 4.62 (s, 2H, CH₂OH), 5.00 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH₂OCO), 5.93 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, =CH), 7.29-7.38, 7.46-7.49 (m, m, 3H, 2H, C₆H₅); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 40.9, 60.0, 62.7, 123.2, 126.5, 128.2, 128.6, 139.7, 144.8, 167.6; HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₂H₁₃ClO₃Na (M+Na)⁺: 263.0445, found: 263.0474.

4.10.16. (Z)-4-Hydroxy-3-phenylbut-2-en-1-yl crotonate (6ag).

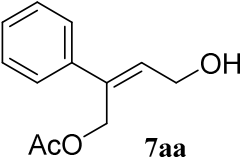
 Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.89 (dd, *J* = 1.7, 6.9 Hz, 3H, CH₃CH=), 2.70 (br, 1H, OH), 4.61 (s, 2H, CH₂OH), 4.93 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH₂OCO), 5.86 (dq, *J* = 15.5, 1.7 Hz, 1H, =CHCOO), 5.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, =CH), 7.02 (dq, *J* = 15.5, 6.9 Hz, 1H, CH₃CH=), 7.27-7.34, 7.48-7.51 (m, m, 3H, 2H, C₆H₅); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 18.1, 60.1, 61.0, 122.3, 124.4, 126.4, 127.9, 128.5, 140.2, 143.8, 145.8, 166.8; HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₄H₁₆O₃Na (M+Na)⁺: 255.0992, found: 255.0998.

4.11. A typical procedure for hydrolysis with (Z)-2-alkylbut-2-ene-1,4-diyl diacylate using PPL

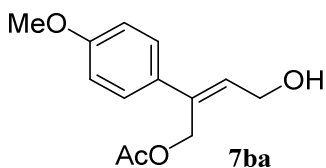


To a pale yellow suspension of 248 mg (1.00 mmol, 1.0 equiv) of (Z)-2-phenylbut-2-ene-1,4-diyl diacetate **8aa** and 248 mg (100 w/w %) of PPL in 6 mL of a 1:1 mixture of DMSO-1/15 M phosphate buffer (pH 7.0) was stirred at rt for 48 h. The reaction mixture was filtered through Celite, and washed with 10 mL of AcOEt. The filtrate was diluted with 10 mL of water and extracted with 10 mL x 3 of AcOEt. The organic layers were combined, washed with 20 mL of brine, and dried over anhydrous MgSO₄. The residue was chromatographed on silica gel with a 1:2 mixture of AcOEt and hexane to afford 183 mg (89% yield) of **7aa**.

4.11.1. (Z)-4-Hydroxy-2-phenylbut-2-en-1-yl acetate (7aa).

 Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.00 (s, 3H, COCH₃), 2.07-2.13 (m, 1H, OH), 4.43 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂OH), 5.07 (s, 2H, CH₂OAc), 6.21 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H, =CH), 7.27-7.37, 7.40-7.43 (m, m, 3H, 2H, C₆H₅); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 21.0, 59.0, 61.1, 126.3, 127.8, 128.5, 132.2, 136.7, 139.6, 171.2; HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₂H₁₄O₃Na (M+Na)⁺: 229.0835, found: 229.0830.

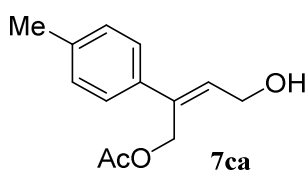
4.11.2. (Z)-4-Hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)but-2-en-1-yl acetate (7ba).



Colorless oil; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.00 (s, 3H, COCH_3), 2.09 (br, 1H, OH), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 4.41 (d, $J=7.2$ Hz, 2H, CH_2OH), 5.05 (s, 2H, CH_2OAc), 6.15 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, =CH), 6.88, 7.37 (d, d, $J=8.8$ Hz, 2H, 2H, C_6H_4); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 21.0, 55.3, 59.0, 61.0, 113.9, 127.5, 130.5, 131.9, 136.1, 159.4, 171.3; HRMS

(ESI-TOF): calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 259.0941, found: 259.0951.

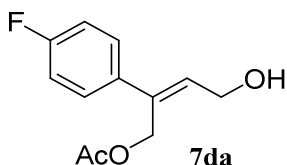
4.11.3. (Z)-4-Hydroxy-2-(4-methylphenyl)but-2-en-1-yl acetate (7ca).



Colorless oil; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.00 (s, 3H, COCH_3), 2.10 (br, 1H, OH), 2.35 (s, 3H, ArCH_3), 4.41 (d, $J=7.2$ Hz, 2H, CH_2OH), 5.06 (s, 2H, CH_2OAc), 6.19 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, =CH), 7.16, 7.32 (d, d, $J=8.4$ Hz, 2H, 2H, C_6H_4); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 21.0, 21.1, 59.0, 61.0, 126.2, 129.2, 131.4, 136.4, 136.6, 137.8, 171.3; HRMS (ESI-

TOF): calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 243.0992, found: 243.0987.

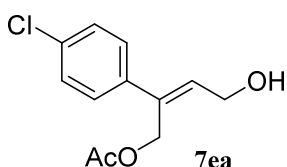
4.11.4. (Z)-4-Hydroxy-2-(4-fluorophenyl)but-2-en-1-yl acetate (7da).



Colorless oil; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.00 (s, 3H, COCH_3), 2.12 (br, 1H, OH), 4.42 (d, $J=6.8$ Hz, 2H, CH_2OH), 5.04 (s, 2H, CH_2OAc), 6.15 (t, $J=6.8$ Hz, 1H, =CH), 7.01-7.05, 7.37-7.40 (m, m, 2H, 2H, C_6H_4); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 21.0, 58.9, 61.0, 115.4 (d, $^2J_{\text{C-F}}=21.5$ Hz), 128.0 (d, $^3J_{\text{C-F}}=8.0$ Hz), 132.1, 135.6 (d, $^4J_{\text{C-F}}=3.0$ Hz), 135.7, 162.5 (d,

$^1J_{\text{C-F}}=245$ Hz), 171.2; HRMS (ESI-TOF): calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{FO}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 247.0741, found: 247.0725.

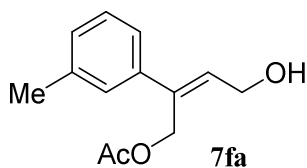
4.11.5. (Z)-4-Hydroxy-2-(4-chlorophenyl)but-2-en-1-yl acetate (7ea).



Colorless oil; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.00 (s, 3H, COCH_3), 2.12 (br, 1H, OH), 4.43 (d, $J=6.8$ Hz, 2H, CH_2OH), 5.04 (s, 2H, CH_2OAc), 6.19 (t, $J=6.8$ Hz, 1H, =CH), 7.32, 7.36 (d, d, $J=8.8$ Hz, 2H, 2H, C_6H_4); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 21.0, 58.9, 60.8, 127.7, 128.7, 132.6, 133.7, 135.5, 138.0, 171.2; HRMS (ESI-TOF): calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClO}_3\text{Na}$

($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 263.0445, found: 263.0433.

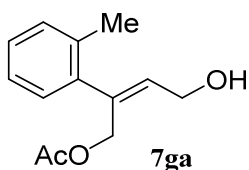
4.11.6. (Z)-4-Hydroxy-2-(3-methylphenyl)but-2-en-1-yl acetate (7fa).



Colorless oil; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.00 (s, 3H, COCH_3), 2.11 (t, $J=5.6$ Hz, 1H, OH), 2.36 (s, 3H, ArCH_3), 4.40-4.43 (m, 2H, CH_2OH), 5.05 (s, 2H, CH_2OAc), 6.19 (t, $J=6.8$ Hz, 1H, $=\text{CH}$), 7.11-7.13, 7.20-7.24 (m, m, 1H, 3H, C_6H_4); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 21.0, 21.5, 59.0, 61.1, 123.4, 127.1, 128.4, 128.6, 132.1, 136.7, 138.1, 139.6

171.3; HRMS (ESI-TOF): calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 243.0992, found: 243.0993.

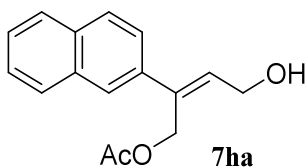
4.11.7. (Z)-4-Hydroxy-2-(2-methylphenyl)but-2-en-1-yl acetate (7ga).



Colorless oil; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.96 (s, 3H, COCH_3), 2.15 (br, 1H, OH), 2.27 (s, 3H, ArCH_3), 4.40 (dd, $J=6.8$, 6.8 Hz, 2H, CH_2OH), 4.91 (s, 2H, CH_2OAc), 5.80 (t, $J=6.8$ Hz, 1H, $=\text{CH}$), 7.05-7.07, 7.13-7.21 (m, m, 1H, 3H, C_6H_4); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 19.7, 20.9, 58.7, 62.6, 125.6, 127.5, 128.9, 130.2, 133.5, 135.4, 137.4, 140.3, 171.2; HRMS (ESI-TOF):

calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 243.0992, found: 243.0993.

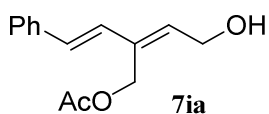
4.11.8. (Z)-4-Hydroxy-2-naphthylbut-2-en-1-yl acetate (7ha).



Colorless oil; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.98 (s, 3H, COCH_3), 2.25 (br, 1H, OH), 4.47-4.48 (m, 2H, CH_2OH), 5.18 (s, 2H, CH_2OAc), 6.35 (t, $J=6.8$ Hz, 1H, $=\text{CH}$), 7.44-7.50, 7.56, 7.80-7.86 (m, dd, m, $J=1.6$, 8.4 Hz, 2H, 1H, 4H, C_{10}H_7); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 21.0, 59.1, 61.0, 124.4, 125.4, 126.1, 126.3, 127.6, 128.1, 128.2, 132.7, 132.9, 133.3,

136.5, 136.8, 171.3; HRMS (ESI-TOF): calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 279.0992, found: 279.0986.

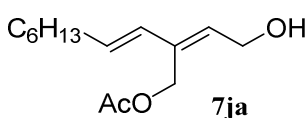
4.11.9. (2Z,3E)-2-(2-Hydroxyethylidene)-4-phenylbut-3-en-1-yl acetate (7ia).



Pale yellow oil; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.06 (s, 3H, COCH_3), 2.26 (br, 1H, OH), 4.39-4.40 (m, 2H, CH_2OH), 4.96 (s, 2H, CH_2OAc), 6.06 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, $=\text{CH}$), 6.71 (s, 2H, $\text{ArCH}=\text{CH}$), 7.22-7.26, 7.31-7.35, 7.41-

7.43 (m, m, m, 1H, 2H, 2H, C_6H_5); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 21.0, 58.7, 58.8, 126.5, 127.8, 128.7, 129.5, 129.5, 134.6, 135.1, 137.0, 171.3; HRMS (ESI-TOF): calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 255.0992, found: 255.0988.

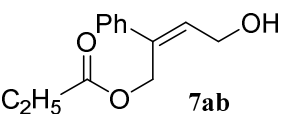
4.11.10. (2Z,3E)-2-(2-Hydroxyethylidene)dec-3-en-1-yl acetate (7ja).



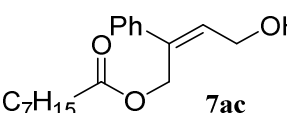
Colorless oil; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.88 (t, $J=6.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.27-1.40 (m, 8H, $\text{CH}_2 \times 4$), 2.04 (s, 3H, COCH_3), 2.08-2.13 (m, 3H, OH, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2$), 4.30 (d, $J=6.8$ Hz, 2H, CH_2OH), 4.83 (s, 2H, CH_2OAc), 5.80-5.85 (m, 2H, $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{CH}=\text{CH}$, $=\text{CHCH}_2\text{OH}$), 5.97 (d, $J=15.6$ Hz, 1H, $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{CH}=\text{CH}$);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 14.1, 21.0, 22.6, 28.8, 29.2, 31.7, 33.0, 58.6, 59.1, 130.5, 132.2, 132.3, 134.7, 171.3; HRMS (ESI-TOF): calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 263.1618, found: 263.1596.

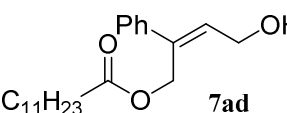
4.11.11. (Z)-4-Hydroxy-2-phenylbut-2-en-1-yl propionate (7ab).

 **7ab** Colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.05 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 2.21 (br, 1H, OH), 2.26 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, CH_3CH_2), 4.44 (d, $J=7.0$ Hz, 2H, CH_2OH), 5.09 (s, 2H, CH_2OCO), 6.21 (t, $J=7.0$ Hz, 1H, =CH), 7.27-7.37, 7.41-7.44 (m, m, 3H, 2H, C_6H_5); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 9.0, 27.6, 59.0, 61.0, 126.4, 127.8, 128.5, 132.0, 136.7, 139.6, 174.7; HRMS (ESI-TOF): calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 243.0992, found: 243.0997.

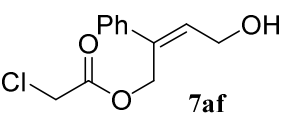
4.11.12. (Z)-4-Hydroxy-2-phenylbut-2-en-1-yl octanoate (7ac).

 **7ac** Colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.86 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 1.17-1.23 (m, 8H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4$), 1.49-1.52 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 1.57 (br, 1H, OH), 2.23 (t, $J=7.4$ Hz, 2H, CH_2CO), 4.43 (d, $J=7.0$ Hz, 2H, CH_2OH), 5.09 (s, 2H, CH_2OCO), 6.21 (t, $J=7.0$ Hz, 1H, =CH), 7.29-7.37, 7.40-7.44 (m, m, 3H, 2H, C_6H_5); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 14.1, 22.6, 24.9, 28.9, 28.9, 31.6, 34.3, 59.0, 60.8, 126.4, 127.8, 128.5, 131.9, 136.8, 139.6, 174.1; HRMS (ESI-TOF): calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 313.1774, found: 313.1773.

4.11.13. (Z)-4-Hydroxy-2-phenylbut-2-en-1-yl laurate (7ad).

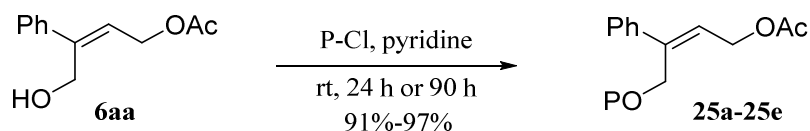
 **7ad** Colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.88 (t, $J=6.7$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 1.20-1.30 (m, 16H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8$), 1.48-1.53 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 1.57 (br, 1H, OH), 2.22 (t, $J=7.4$ Hz, 2H, CH_2CO), 4.43 (d, $J=7.0$ Hz, 2H, CH_2OH), 5.09 (s, 2H, CH_2OCO), 6.21 (t, $J=7.0$ Hz, 1H, =CH), 7.28-7.36, 7.41-7.43 (m, m, 3H, 2H, C_6H_5); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 14.1, 22.7, 24.7, 24.9, 29.1, 29.2, 29.3, 29.4, 29.6, 31.9, 34.3, 59.0, 60.8, 126.4, 127.8, 128.5, 131.8, 136.8, 139.6, 174.1; HRMS (ESI-TOF): calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 369.2406, found: 369.2414.

4.11.14. (Z)-4-Hydroxy-2-phenylbut-2-en-1-yl chloroacetate (7af).

 **7af** Colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.94 (br, 1H, OH), 3.99 (s, 2H, CH_2Cl), 4.46 (d, $J=6.9$ Hz, 2H, CH_2OH), 5.19 (s, 2H, CH_2OCO), 6.23 (t, $J=6.9$ Hz, 1H, =CH), 7.29-7.43 (m, 5H, C_6H_5); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 40.8, 59.1, 62.7, 126.3, 128.0, 128.6, 133.1, 135.7, 139.2, 167.4; HRMS (ESI-TOF): calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClO}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 263.0451, found: 263.0424.

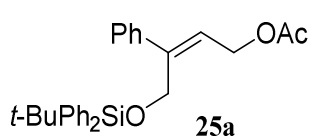
第 2 章 (+)-*cis*-4-(*N*-adamantyl-*N*-methylamino)-2,3-methano-2-phenylbutan-1-ol ((+)-AMMP)の
簡便合成法の確立

4.12. A typical procedure for preparation of (*Z*)-1-(*tert*-butyldiphenylsiloxy)-2-phenylbut-2-en-4-yl acetate (**25a**)



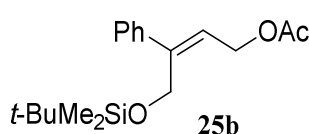
To a colorless solution of 206 mg (1.00 mmol, 1.0 equiv) of (*Z*)-4-hydroxy-3-phenylbut-2-en-1-yl acetate (**6aa**) in 5 mL of pyridine was added 330 mg (1.20 mmol 1.2 equiv) of *t*-BuPh₂SiCl under an argon atmosphere. After stirring at rt for 24 h, the reaction mixture was quenched with 10 mL of water and extracted with 10 mL x 3 of AcOEt. The organic layers were combined, washed with 5 mL of brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel with a 1:8 mixture of AcOEt and hexane to afford 431 mg (97 % yield) of **25a**.

4.12.1. (*Z*)-1-(*tert*-Butyldiphenylsiloxy)-2-phenylbut-2-en-4-yl acetate (**25a**).



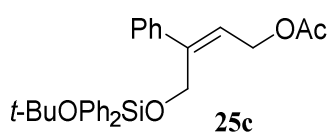
Pale yellow oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.97 (s, 9H, (CH₃)₃C), 2.03 (s, 3H, CH₃CO), 4.60 (s, 2H, CH₂OSi), 4.65 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH₂OAc), 5.84 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, =CH), 7.25-7.31, 7.34-7.44, 7.62-7.65 (m, m, m, 3H, 8H, 4H, C₆H₅ x 3); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 19.1, 20.8, 26.6, 61.0, 61.3, 124.2, 126.8, 127.3, 127.6, 128.0, 129.7, 133.1, 135.5, 140.3, 142.8, 170.5; HRMS (ESI-TOF): calcd for C₂₈H₃₂O₃SiNa (M+Na)⁺: 467.2013, found: 467.2010.

4.12.2. (*Z*)-1-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-2-phenylbut-2-en-4-yl acetate (**25b**).



Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.00 (s, 6H, (CH₃)₂Si) 0.80 (s, 9H, (CH₃)₃C), 2.04 (s, 3H, CH₃CO), 4.54 (s, 2H, CH₂OSi), 4.83 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH₂OAc), 5.83 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, =CH), 7.20-7.29, 7.33-7.36 (m, m, 3H, 2H, C₆H₅); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ -5.4, 18.2, 21.0, 25.8, 61.0, 61.3, 124.3, 126.7, 127.5, 128.1, 140.7, 143.2, 171.0; HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₈H₂₈O₃SiNa (M+Na)⁺: 343.1700, found: 343.1694.

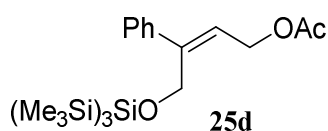
4.12.3. (*Z*)-1-(*tert*-Butoxydiphenylsiloxy)-2-phenylbut-2-en-4-yl acetate (**25c**).



Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.26 (s, 9H, (CH₃)₃C), 2.04 (s, 3H, CH₃CO), 4.67 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂OAc) 4.69 (s, 2H, CH₂OSi), 5.85 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H, =CH), 7.26-7.32, 7.36-7.40, 7.55-7.58 (m, m, m, 7H, 4H, 4H, C₆H₅ x 3); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 21.0, 31.9, 60.1, 61.1, 74.0, 124.5, 126.8, 127.5, 127.6, 128.2, 129.9, 134.6, 135.0, 140.4, 142.6, 170.8;

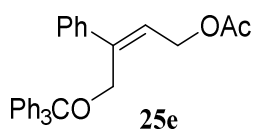
HRMS (ESI-TOF): calcd for C₂₈H₃₂O₄SiNa (M+Na)⁺: 483.1962, found: 483.1963.

4.12.4. (Z)-2-Phenyl-1-{tris(trimethylsilyl)siloxy}but-2-en-4-yl acetate (25d).



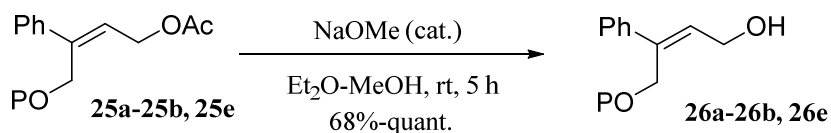
Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.19 (s, 27H, (CH₃)₃Si x 3), 2.08 (s, 3H, CH₃CO), 4.42 (s, 2H, CH₂OSi), 4.86 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH₂OAc), 5.82 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H, =CH), 7.23-7.37 (m, 5H, C₆H₅); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 0.3, 21.0, 61.4, 66.2, 124.4, 126.7, 127.4, 128.1, 140.9, 143.2, 170.9; HRMS (ESI-TOF): calcd for C₂₁H₄₀O₃Si₄Na (M+Na)⁺: 475.1947, found: 475.1951.

4.12.5. (Z)-2-Phenyl-1-(triphenylmethoxy)but-2-en-4-yl acetate (25e).



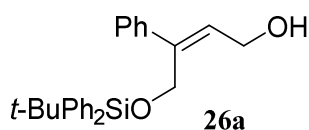
Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.05 (s, 3H, CH₃CO), 4.02 (s, 2H, CH₂OCPH₃), 4.67 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂OAc), 5.96 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H, =CH), 7.21-7.33, 7.41-7.44 (m, m, 14H, 6H, C₆H₅ x 4); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 21.0, 61.0, 61.4, 87.1, 125.5, 126.7, 127.1, 127.5, 127.8, 128.1, 128.7, 140.5, 141.2, 143.8, 170.8; HRMS (ESI-TOF): calcd for C₃₁H₂₈O₃Na (M+Na)⁺: 471.1931, found: 471.1919.

4.13. A typical procedure for preparation of (Z)-4-(*tert*-butyldiphenylsiloxy)-3-phenylbut-2-en-1-ol (26a)



To a colorless solution of 907 mg (2.03 mmol) of (Z)-1-(*tert*-butyldiphenylsiloxy)-2-phenylbut-2-en-4-yl acetate (**25a**) in 58 ml of 1:1 mixture of Et₂O-MeOH was added a catalytic amount (3 drops) of 28% methanol solution of MeONa. The mixture was stirred at rt for 5 h and quenched with 5 mL of saturated aqueous NH₄Cl. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with 10 mL x 2 of AcOEt. The organic layers were combined, washed with 10 mL of brine, and dried over anhydrous MgSO₄. The residue was chromatographed on silica gel with a 1:5 mixture of AcOEt and hexane to afford 821 mg (quantitative yield) of **26a**.

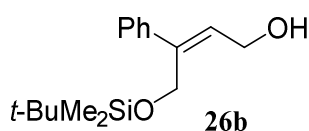
4.13.1. (Z)-4-(*tert*-Butyldiphenylsiloxy)-3-phenylbut-2-en-1-ol (26a).



Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.98 (s, 9H, (CH₃)₃C), 1.64 (br, 1H, OH), 4.16 (t like, 2H, CH₂OH), 4.59 (s, 2H, CH₂OSi), 5.97 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H, =CH), 7.23-7.46, 7.64-7.66 (m, m, 11H, 4H, C₆H₅ x 3); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 19.1, 26.7, 59.3, 61.6, 126.8, 127.3, 127.7, 128.1, 129.7, 129.8, 133.2, 135.7, 140.8, 141.3; HRMS (ESI-TOF): calcd for C₂₆H₃₀O₂SiNa

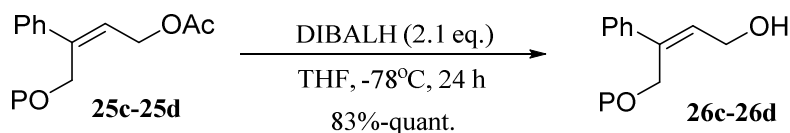
(M+Na)⁺: 425.1907, found: 425.1915.

4.13.2. (Z)-4-(tert-Butyldimethylsiloxy)-3-phenylbut-2-en-1-ol (26b).



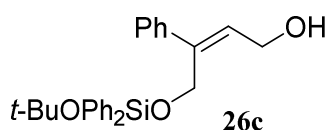
Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.08 (s, 6H, (CH₃)₂Si) 0.88 (s, 9H, (CH₃)₃C), 2.25 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, OH), 4.37 (t like, 2H, CH₂OH), 4.59 (s, 2H, CH₂OSi), 6.07 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, =CH), 7.25-7.39 (m, 5H, C₆H₅); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ -5.3, 18.2, 25.8, 59.3, 61.7, 126.5, 127.3, 128.3, 130.2, 141.4, 142.2; HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₆H₂₆O₂SiNa (M+Na)⁺: 301.1594, found: 301.1585.

4.14. A typical procedure for preparation of (Z)-4-(tert-butoxydiphenylsiloxy)-3-phenylbut-2-en-1-ol (26c)



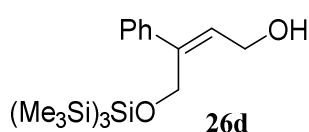
To a colorless solution of 187 mg (0.41 mmol) of (Z)-4-(tert-butoxydiphenylsiloxy)-3-phenylbut-2-en-1-yl acetate (**25c**) in 3 mL of dry THF was added dropwise at -78 °C 0.84 mL (0.86 mmol, 2.1 equiv) of a 1.02 M solution of DIBAL-H in hexane under an argon atmosphere. The mixture was stirred at -78 °C for 24 h, and quenched at -78 °C with 2 mL of MeOH. To the reaction mixture was added a solution of 7.20 g of potassium sodium tartarate in 20 mL water. After stirring at rt for 3 h, the reaction mixture was extracted 20 mL x 3 of with AcOEt. The AcOEt layers were combined, washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄, and evaporated. The crude product was chromatographed on silica gel with a 5:1 mixture of AcOEt and hexane to afford 170 mg (quantitative yield) of **26c**.

4.14.1. (Z)-4-(tert-Butoxydiphenylsiloxy)-3-phenylbut-2-en-1-ol (26c).



Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.27 (s, 9H, (CH₃)₃C), 1.51 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H, OH), 4.16 (t like, 2H, CH₂OH), 4.69 (s, 2H, CH₂OSi), 5.97 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, =CH), 7.24-7.42, 7.56-7.59 (m, m, 11H, 4H, C₆H₅ x 3); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 31.9, 59.2, 60.2, 74.1, 126.7, 127.3, 127.7, 128.2, 129.8, 130.0, 134.6, 135.0, 140.7, 140.8; HRMS (ESI-TOF): calcd for C₂₆H₃₀O₃SiNa (M+Na)⁺: 441.1856, found: 441.1872.

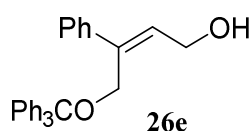
4.14.2. (Z)-3-Phenyl-4-{tris(trimethylsilyl)siloxy}but-2-en-1-ol (26d).



Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.21 (s, 27H, (CH₃)₃Si x 3), 2.48 (br, 1H, OH), 4.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH₂OH), 4.44 (s, 2H, CH₂OSi), 6.08 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, =CH), 7.24-7.34 (m, 5H, C₆H₅); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 0.4, 59.2, 67.1, 126.5, 127.3, 128.2, 130.4,

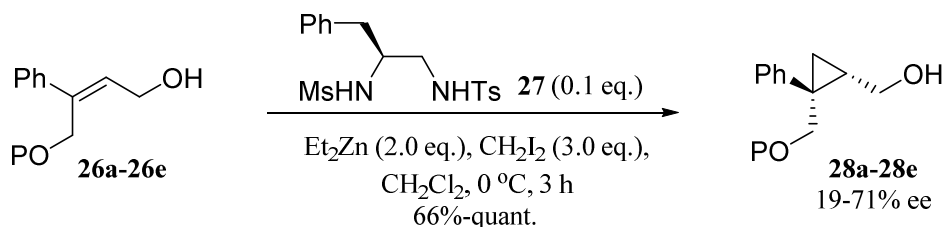
141.6, 142.7; HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₉H₃₈O₂Si₄Na (M+Na)⁺: 433.1841, found: 433.1854.

4.14.3. (Z)-3-Phenyl-4-(triphenylmethoxy)but-2-en-1-ol (26e).



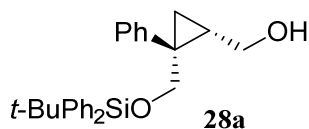
Colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.71 (br, 1H, OH), 4.03 (s, 2H, CH₂OCPh₃), 4.16 (t like, 2H, CH₂OH), 6.10 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, =CH), 7.21-7.34, 7.41-7.44 (m, m, 14H, 6H, C₆H₅ x 4); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 59.4, 61.3, 87.2, 126.7, 127.1, 127.4, 127.7, 127.9, 128.1, 128.2, 128.7, 131.0, 139.7, 141.0, 143.7; HRMS (ESI-TOF): calcd for C₂₉H₂₆O₂Na (M+Na)⁺: 429.1825, found: 429.1830.

4.15. A typical procedure for cyclopropanation of 26a in the presence of a catalytic amount of 27



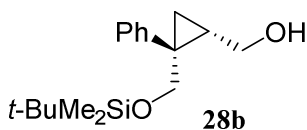
To a colorless solution of 201 mg (0.50 mmol, 1.0 equiv) of **26a** and 19 mg (0.05 mmol, 0.1 equiv) of the disulfonamide **27** in 7.5 mL of anhydrous CH₂Cl₂ were added dropwise at -40 °C under an argon atmosphere 1.0 mL (1.00 mmol, 2.0 equiv) of 1.0 M Et₂Zn solution in hexane and 121 μL (1.50 mmol, 3.0 equiv) of CH₂I₂. After stirring at 0 °C for 3 h, the reaction mixture was quenched with 0.3 mL of Et₃N and extracted with 20 mL x 3 of AcOEt. The organic layers were combined, washed with 5 mL of brine, dried over MgSO₄, filtered, and evaporated. The crude product was purified by column chromatography on silica gel with a 8:1 mixture of hexane and AcOEt to afford 208 mg (quantitative yield) of the corresponding 2,3-methano-3-phenylbutan-1-ol **28a**.

4.15.1. (2*S*, 3*R*)-4-(*tert*-Butyldiphenylsiloxy)-2,3-methano-3-phenylbutan-1-ol (28a).



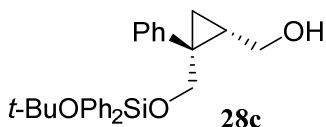
Colorless oil; 71% ee; [α]_D²⁸ +51.2 (*c* 1.02, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃): δ 0.74 (t like, 1H, CH_A of cyclopropane), 0.81 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.03 (dd, *J* = 5.0, 8.5 Hz, 1H, CH_B of cyclopropane), 1.69-1.75 (m, 1H, CHCH₂OH), 3.37-3.43 (m, 1H, OH), 3.58-3.64 (m, 2H, CH_AOSi, CH_AOH), 4.06-4.14 (m, 2H, CH_BOSi, CH_BOH), 7.05-7.07, 7.11-7.15, 7.28-7.45, 7.56-7.59 (m, m, m, 2H, 2H, 9H, 2H, C₆H₅ x 3); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 16.0, 19.0, 25.8, 26.7, 32.5, 63.7, 69.2, 126.8, 127.5, 127.9, 128.2, 129.5, 129.8, 130.6, 131.7, 132.7, 135.4, 135.5, 143.9; HRMS (ESI-TOF): Calcd for C₂₇H₃₂O₂SiNa (M+Na)⁺: 439.2064, Found: 439.2069.

4.15.2. (2*S*, 3*R*)-4-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-2,3-methano-3-phenylbutan-1-ol (28b).



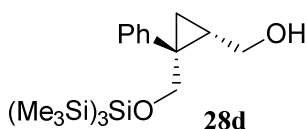
Colorless oil; 48% ee; $[\alpha]_D^{25} +4.04$ (c 0.15, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ -0.28 (s, 3H, CH_3Si), -0.16 (s, 3H, CH_3Si), 0.69 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H, CH_A of cyclopropane), 0.96 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.96-0.99 (m, 1H, CH_B of cyclopropane), 1.81-1.89 (m, 1H, CHCH_2OH), 3.45-3.59 (m, 2H, CH_AOH , OH), 3.55 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, CH_AOSi), 4.06 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, CH_BOSi), 4.12-4.19 (m, 1H, CH_BOH), 7.05-7.07, 7.11-7.15, 7.28-7.45, 7.56-7.59 (m, m, m, m, 2H, 2H, 9H, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5 \times 3$); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ -6.0, -5.9, 16.1, 18.1, 25.7, 25.8, 32.5, 63.7, 68.8, 126.6, 128.0, 130.1, 144.1; HRMS (ESI-TOF): Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{SiNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 315.1751, Found: 315.1725.

4.15.3. (2*S*, 3*R*)-4-(*tert*-Butoxydiphenylsiloxy)-2,3-methano-3-phenylbutan-1-ol (28c).



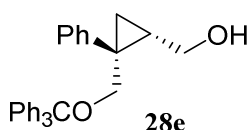
Colorless oil; 21% ee; $[\alpha]_D^{25} +2.30$ (c 0.19, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 0.71 (t like, 1H, CH_A of cyclopropane), 1.00 (dd, $J = 5.0$, 8.6 Hz, 1H, CH_B of cyclopropane), 1.13 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.79-1.86 (m, 1H, CHCH_2OH), 3.38-3.44 (m, 2H, CH_AOH , OH), 3.59 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, CH_AOSi), 4.07-4.14 (m, 1H, CH_BOH), 4.28 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, CH_BOSi), 7.19-7.43, 7.50-7.53 (m, m, 13H, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5 \times 3$); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 16.2, 25.9, 31.7, 32.3, 63.6, 68.2, 74.0, 126.7, 127.7, 127.8, 128.2, 129.9, 130.0, 130.2, 133.6, 134.2, 134.7, 144.0; HRMS (ESI-TOF): Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{SiNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 455.2013, Found: 455.2033.

4.15.4. (2*S*, 3*R*)-2,3-Methano-3-phenyl-4-{tris(trimethylsilyl)siloxy}butan-1-ol (28d).



Colorless oil; 68% ee; $[\alpha]_D^{25} +35.0$ (c 0.98, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 0.09 (s, 27H, $(\text{CH}_3)_3\text{Si} \times 3$), 0.72 (t like, 1H, CH_A of cyclopropane), 1.05 (dd, $J = 5.0$, 8.5 Hz, 1H, CH_B of cyclopropane), 1.63-1.70 (m, 1H, CHCH_2OH), 3.27-3.33 (m, 1H, OH), 3.52 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, CH_AOSi), 3.65 (dd, $J = 1.2$, 11.8 Hz, 1H, CH_AOH), 3.87 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, CH_BOSi), 4.08 (dt, $J = 12.0$, 5.2 Hz, 1H, CH_BOH), 7.18-7.22, 7.25-7.29, 7.34-7.37 (m, m, m, 1H, 2H, 2H, C_6H_5); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 0.1, 16.2, 26.3, 32.9, 63.7, 73.4, 126.6, 128.1, 130.1, 144.3; HRMS (ESI-TOF): Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{O}_2\text{Si}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 447.1998, Found: 447.1974.

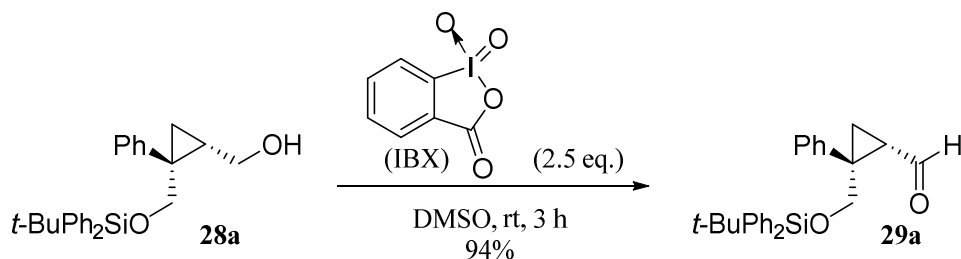
4.15.5. (2*S*, 3*R*)-2,3-methano-3-phenyl-4-(triphenylmethoxy)butan-1-ol (28e).



Colorless oil; 19% ee; $[\alpha]_D^{25} +16.0$ (c 0.17, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 0.50 (t like, 1H, CH_A of cyclopropane), 0.94 (dd, $J = 4.9$, 8.6 Hz, 1H, CH_B of cyclopropane), 1.81-1.88 (m, 1H, CHCH_2OH), 2.49 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, CH_AOC), 2.81-2.88 (m, 1H, OH), 3.45 (dd, $J = 1.7$, 11.8 Hz, 1H, CH_AOH), 3.85 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, CH_BOC), 3.91 (dt, $J = 12.0$, 5.0 Hz, 1H, CH_BOH), 7.17-7.22 (m, 15H, $\text{C}_6\text{H}_5 \times 3$), 7.35-7.39, 7.43-7.47, 7.60-7.62 (m, m, m, 1H, 2H, 2H, C_6H_5); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ

16.2, 25.4, 30.7, 63.1, 69.5, 87.1, 127.0, 128.0, 128.2, 128.4, 130.6, 143.4, 144.3; HRMS (ESI-TOF): Calcd for C₃₀H₂₈O₂Na (M+Na)⁺: 443.1982, Found: 443.1961.

4.16. A typical procedure for oxidation of the alcohol **28a** into the aldehyde **29a**.

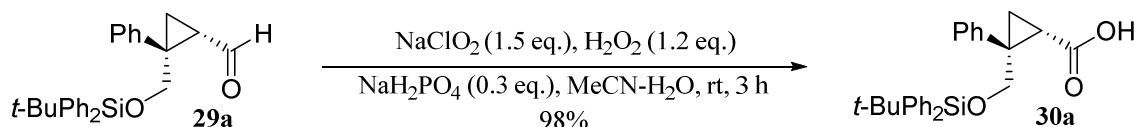


To a solution of 204 mg (0.46 mmol, 1.0 equiv) of the alcohol **28a** in 5 mL of dimethylsulfoxide (DMSO) was added 320 mg (1.14 mmol, 2.5 equiv) of 2-iodoxybenzoic acid (IBX) at room temperature. After the mixture was stirred for 3 h at room temperature, AcOEt (10 mL) was added to the reaction mixture. The suspension was filtered on celite. To the filtrate was added 10 mL of half brine, extracted with 10 mL x 3 of AcOEt. The combined AcOEt layers were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄, and evaporated. The crude product was chromatographed on silica gel with a 5:1 mixture of hexane and AcOEt to afford 191 mg (94 % yield) of the aldehyde **29a**.

4.16.1. (2*S*, 3*R*)-4-(*tert*-Butyldiphenylsiloxy)-2,3-methano-3-phenylbutanal (**29a**).

Colorless oil; 71% ee from **15a**; $[\alpha]_D^{28} +57.4$ (*c* 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃): δ 0.96 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.49 (dd, *J* = 4.9, 8.1 Hz, 1H, CH_A of cyclopropane), 1.79 (t like, 1H, CH_B of cyclopropane), 2.30 (dt like, *J* = 8.0, 5.4 Hz 1H, CHCHO), 3.76 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, CH_AOSi), 4.04 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, CH_BOSi), 7.19-7.43, 7.49-7.52 (m, m, 13H, 2H, C₆H₅ x 3), 9.63 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, CHO); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 18.6, 19.1, 26.6, 34.3, 41.1, 66.5, 127.4, 127.5, 127.7, 128.4, 129.5, 129.7, 129.8, 132.8, 132.9, 135.4, 135.5, 142.0, 200.1; HRMS (ESI-TOF): Calcd for C₂₇H₃₀O₂SiNa (M+Na)⁺: 437.1907, Found: 437.1900.

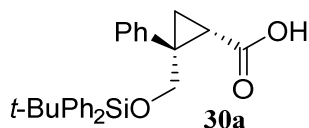
4.17. A typical procedure for oxidation of the aldehyde **29a** into the carboxylic acid **30a**.



To a colorless solution of 187 mg (0.45 mmol, 1.0 equiv) of the aldehyde **29a** and 16 mg (0.14 mmol, 0.3 equiv) of NaH₂PO₄ in 5 mL of MeCN and 0.5 mL of H₂O was added 61 μL (0.54 mmol, 1.2 equiv) of 35% H₂O₂ and a solution of 76 mg (0.68 mmol, 1.5 equiv) of NaClO₂ in 2 mL of H₂O at 0°C. After the mixture was stirred for 3 h at room temperature, saturated aq. Na₂SO₃ (1 mL) was added to the reaction mixture. Next, 1.0 M aq. HCl was added, and the reaction mixture was adjusted to pH 3. The

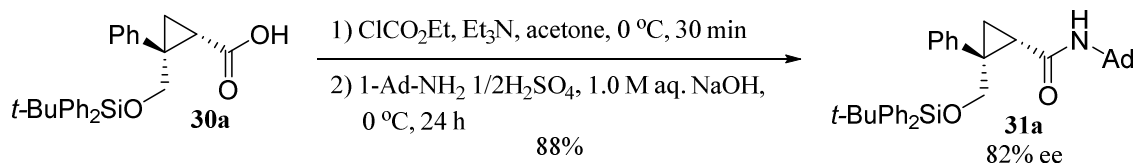
reaction mixture was extracted 10 mL x 3 of AcOEt. The combined AcOEt layers were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄, and evaporated. The crude product was chromatographed on silica gel with a 5:1 mixture of hexane and AcOEt to afford 190 mg (98 % yield) of carboxylic acid **30a**.

4.17.1. (2*S*, 3*R*)-4-(*tert*-Butyldiphenylsiloxy)-2,3-methano-3-phenylbutanoic acid (**30a**).



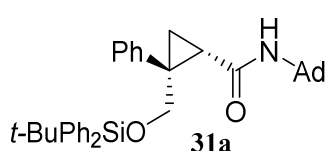
Colorless solid; 71% ee from **15a**; $[\alpha]_D^{28} +57.4$ (*c* 1.00, CHCl₃); mp 143-145 °C; ¹H NMR (CDCl₃): δ 0.92 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.38 (dd, *J* = 4.7, 8.0 Hz, 1H, CH_A of cyclopropane), 1.55 (dd, *J* = 4.9, 5.6 Hz, 1H, CH_B of cyclopropane), 2.18 (dd, *J* = 5.8, 8.0 Hz 1H, CHCO₂H), 3.98 (s, 2H, CH₂OSi), 7.15-7.23, 7.28-7.38, 7.43-7.46, 7.50-7.52 (m, m, m, m, 4H, 7H, 2H, 2H, C₆H₅ x 3), 11.59 (br, 1H, CO₂H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 19.2, 24.5, 26.5, 39.6, 66.4, 127.2, 127.4, 127.6, 128.2, 129.3, 129.5, 130.1, 133.2, 133.4, 135.4, 135.5, 142.7, 178.2; HRMS (ESI-TOF): Calcd for C₂₇H₃₀O₃SiNa (M+Na)⁺: 453.1856, Found: 453.1852.

4.18. A typical procedure for the amidation of **30a** with 1-adamantanamine sulfate.



To a solution of 124 mg (0.29 mmol, 1.0 equiv) of the acid **30a** in 6 mL of acetone were added dropwise at 0 °C 30 μ L (0.32 mmol, 1.1 equiv) of ClCO₂Et and 44 μ L (0.32 mmol, 1.1 equiv) of Et₃N. After stirring for 30 min at 0 °C, 63 mg (0.32 mmol, 1.1 equiv) of 1-adamantanamine sulfate and 0.58 mL (0.58 mmol, 2.0 equiv) of 1.0 M aq. NaOH solution were added at 0 °C to the colorless suspension. The mixture was stirred for 24 h at 0 °C, diluted with 30 mL of AcOEt, washed with 5 mL of brine, and dried over anhydrous MgSO₄. The crude product was chromatographed on silica gel with a 6:1 mixture of hexane and AcOEt to afford 143 mg (88% yield) of the corresponding 2,3-methano-3-phenylbutanamide **31a**.

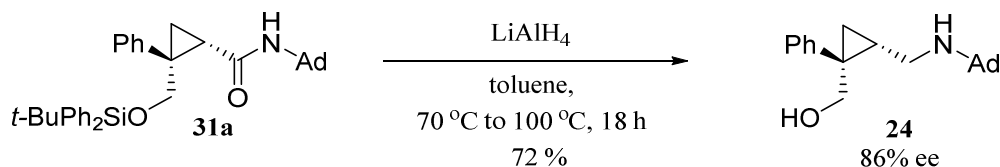
4.18.1. (2*S*, 3*R*)-*N*-Adamantyl-4-(*tert*-butyldiphenylsiloxy)-2,3-methano-3-phenylbutanamide (**31a**).



Colorless oil; 82% ee; $[\alpha]_D^{28} +43.4$ (*c* 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃): δ 0.92 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.14 (dd, *J* = 4.7, 8.1 Hz, 1H, CH_A of cyclopropane), 1.43 (dd, *J* = 4.7, 5.7 Hz, 1H, CH_B of cyclopropane), 1.67 (br, 6H, CH₂ x 3 of adamantane), 1.82 (dd, *J* = 5.7, 8.1 Hz, 1H, CHCON), 2.04 (br, 9H, CH₂ x 3, CH x 3 of adamantane), 3.89 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, CH_AO), 4.05 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, CH_BO), 5.51 (br, 1H, NH), 7.16-7.50 (m, 15H, C₆H₅ x 3); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 16.1, 19.2, 26.8, 28.3, 29.5, 36.4, 36.8, 41.8, 52.1, 65.9, 126.8, 127.3, 127.5, 127.7, 128.0, 129.2,

129.3, 130.1, 133.4, 133.7, 135.6, 143.6, 169.2; HRMS (ESI-TOF): Calcd for C₃₇H₄₅NO₂SiNa (M+Na)⁺: 586.3112, Found: 586.3122.

4.19. A typical procedure of the reduction of **31a**.

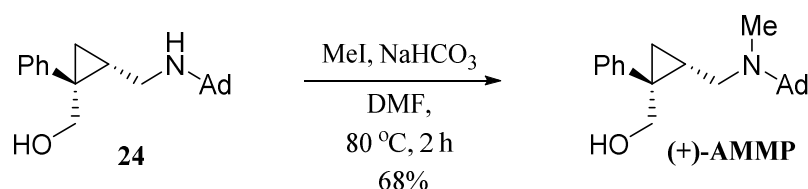


A solution of 96 mg (0.17 mmol, 1.0 equiv) of the amide **31a** in 1 mL of anhydrous CH₂Cl₂ was added at 0 °C to a suspension of 32 mg (0.85 mmol, 5.0 equiv) of LiAlH₄ in 5 mL of anhydrous toluene under an argon atmosphere. After stirring at 70 °C for 5 h and 100 °C for 13 h, the colorless suspension was treated with 109 mg (2.55 mmol, 15 equiv) of NaF, diluted with 15 mL of AcOEt, quenched with 61 μL (3.40 mmol, 20 equiv) of water, and filtered on celite. The filtrate was evaporated. The crude product was chromatographed on silica gel with a 9:1 mixture of hexane and AcOEt containing 2% Et₃N to afford 38 mg (72% yield) of the corresponding 4-(1-adamantylamino)-2,3-methano-2-phenylbutan-1-ol (**24**).

4.19.1. (2*R*, 3*S*)-4-(1-adamantylamino)-2,3-methano-2-phenylbutan-1-ol (**24**).

Colorless solid; 86% ee; [α]_D²⁵ +16.6 (*c* 1.00, CHCl₃); mp 89-90 °C; ¹H NMR (CDCl₃): δ 0.77 (t like, 1H, CH_A of cyclopropane), 1.14 (dd, *J* = 4.9, 8.5 Hz, 1H, CH_B of cyclopropane), 1.27-1.34 (m, 2H, CHCH₂NH), 1.60-1.74 (m, 13H, CH₂ × 6 of adamantane, OH), 2.08 (br, 3H, CH × 3 of adamantane), 2.28 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H, CH_AN), 3.39 (dd, *J* = 5.0, 11.9 Hz, 1H, CH_BN), 3.51 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, CH_AO), 4.15 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, CH_BO), 7.17-7.21, 7.27-7.33, 7.37-7.39 (m, m, m, 1H, 2H, 2H, C₆H₅); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 19.5, 25.3, 29.5, 31.9, 36.6, 40.8, 42.4, 50.7, 67.6, 126.0, 128.1, 128.2, 145.2; IR (NaCl, cm⁻¹): 3269, 2906, 2846; HRMS (ESI-TOF): Calcd for C₂₁H₃₀NO (M+H)⁺: 312.2327, Found: 312.2304.

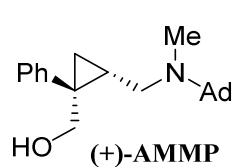
4.20. A typical procedure of the methylation of **24**.



To a colorless solution of 30 mg (0.10 mmol, 1.0 equiv) of the amino alcohol **24** and 13 mg (0.15 mmol, 1.5 equiv) of NaHCO₃ in 3 mL of anhydrous DMF was added at rt 12 μL (0.19 mmol, 2.0 equiv) of MeI. After stirring at rt for 1.5 h, 40 °C for 1 h, and 80 °C for 1 h, the reaction mixture was

diluted with 15 mL of AcOEt and 5 ml of hexane, washed with 10 mL of water and 5 mL of half brine, and dried over anhydrous MgSO₄. The crude product was chromatographed on silica gel with a 9:1 mixture of hexane and AcOEt containing 1% Et₃N to afford 22 mg (68% yield) of (+)-AMMP.

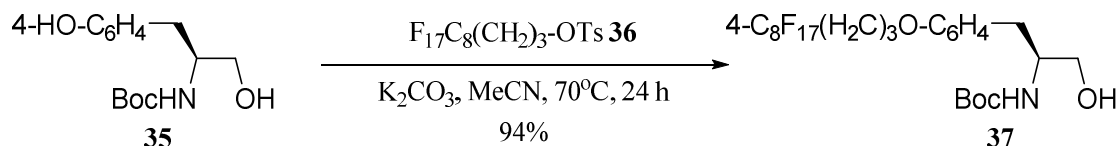
4.20.1. (+)-(2*R*, 3*S*)-4-(*N*-adamantyl-*N*-methylamino)-2,3-methano-2-phenylbutan-1-ol ((+)-AMMP).



Colorless oil; 86% ee from **19**; $[\alpha]_D^{28} +42.8$ (*c* 0.90, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃): δ 0.76, 1.21-1.25 (t, m, *J* = 5.1 Hz, 1H, 1H, CH₂ of cyclopropane), 1.39-1.47 (m, 1H, CHCH₂N), 1.60-1.68 (m, 6H, CH₂ x 3 of adamantane), 1.76 (d, *J* = 2.8 Hz, 6H, CH₂ x 3 of adamantane), 2.10 (br s, 3H, CH x 3 of adamantane), 2.36 (s, 3H, CH₃), 2.66 (dd, *J* = 10.4, 12.7 Hz, 1H, CH_AN), 2.81 (dd, *J* = 5.6, 12.7 Hz, 1H, CH_BN), 3.41 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, CH_AO), 4.12 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, CH_BO), 6.73 (br, 1H, OH), 7.17-7.21, 7.27-7.31, 7.40-7.43 (m, m, m, 1H, 2H, 2H, C₆H₅); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 20.8, 24.1, 29.6, 32.2, 32.3, 36.7, 37.9, 48.8, 54.7, 67.4, 125.9, 127.8, 128.2, 145.4; IR (NaCl, cm⁻¹): 2904, 2850, 2366, 2322; HRMS (ESI-TOF): Calcd for C₂₂H₃₂NO (M+H)⁺: 326.2484, Found: 326.2498.

第3章 Simmons-Smith 反応に用いる簡便に回収可能な α -アミノ酸由来新規フルオラス不斉配位子の開発

4.21. Preparation of the fluorous alcohol **37**

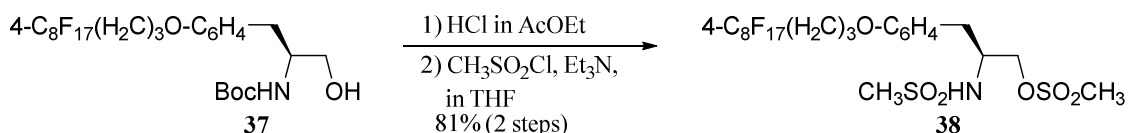


A colorless suspension of **35** (328 mg, 1.23 mmol, 1.0 equiv), the fluorous tosylate **36** (834 mg, 1.35 mmol, 1.1 equiv), and K_2CO_3 (356 mg, 2.57 mmol, 2.1 equiv) in 10 ml of MeCN was stirred for 24 h at 70 °C. The reaction mixture was diluted with 20 mL of AcOEt, washed with 10 mL of water, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered, and evaporated. The residue was purified by column chromatography on silica gel with a 3:2 mixture of hexane and AcOEt to afford the pure **37** (839 mg, 94%) as a colorless solid.

4.21.1. (*S*)-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3-[4-(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11heptafluoroundecoxy) phenyl]-1-propanol (**37**).

Colorless solid; mp 106-107 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.42 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 2.05-2.13 (m, 2H, $\text{F}_{17}\text{C}_8\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.19 (br, 1H, OH), 2.24-2.38 (m, 2H, $\text{F}_{17}\text{C}_8\text{CH}_2$), 2.78 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, ArCH_2), 2.52-3.57 (m, 1H, CH_AOH), 3.64-3.69 (m, 1H, CH_BOH), 3.82 (br, 1H, NHCH), 4.02 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H, ArOCH_2), 4.69 (br, 1H, NH), 6.83, 7.13 (d, d, $J = 8.6$ Hz, 2H, 2H, C_6H_4); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 20.6 (br), 28.0 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 22.3$ Hz), 28.3, 36.6, 64.4, 66.3, 79.7, 114.6, 130.2, 130.3, 157.3; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ -126.1, -123.4, -122.7, -121.9, -121.7, -114.3, -80.7; IR (KBr, cm^{-1}): 3768, 3369, 2979, 2945, 2873, 2322, 1693, 1614, 1531, 1479, 1448, 1394, 1371, 1315, 1248, 1217, 1186, 1142, 1113, 1057, 1030, 1007, 974, 822, 704; HRMS (ESI-TOF): Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_{17}\text{NO}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 750.1483, Found: 750.1478.

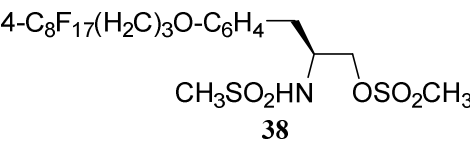
4.22. Preparation of the mesylate **38**



To a colorless solution of **37** (387 mg, 0.53 mmol, 1.0 equiv) in 4 mL of AcOEt was added dropwise at rt a 4.0 M HCl solution (4.00 mL, 16.0 mmol) of AcOEt. After stirring for 3 h at rt, the mixture was evaporated. To the solution of the resulted colorless solid in 10 mL of THF were added at rt under an argon atmosphere Et_3N (371 μL , 2.66 mmol, 5.0 equiv) and the MsCl (91 μL , 1.17 mmol, 2.2 equiv). The mixture was stirred for 12h at rt, diluted with 10 mL of AcOEt, washed with 10 mL of half brine.

The aqueous layer was extracted with 10 mL x 2 of AcOEt. The organic layers were combined, washed with 5 mL of brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and evaporated. The residue was purified by column chromatography on silica gel with a 1:1 mixture of hexane and AcOEt to afford the pure **38** (337 mg, 81%) as a colorless solid.

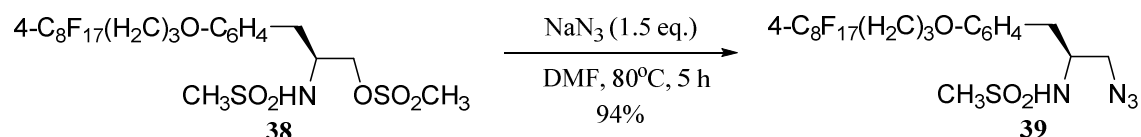
4.22.1. (S)-3-[4-(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-heptafluoroundecyloxy)phenyl]-2-(methanesulfonylamino)propyl methanesulfonate (38).



38

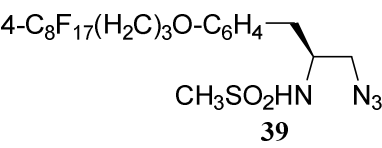
Colorless solid; mp 96-99 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.06-2.14 (m, 2H, F₁₇C₈CH₂CH₂), 2.24-2.41 (m, 2H, F₁₇C₈CH₂), 2.59 (s, 3H, NHSO₂CH₃), 2.79 (dd, *J* = 8.6, 14.0 Hz, 1H, ArCH_A), 2.93 (dd, *J* = 6.0, 14.0 Hz, 1H, ArCH_B), 3.09 (s, 3H, OSO₂CH₃), 3.80-3.88 (m, 1H, NHCH), 4.01 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, ArOCH₂), 4.22 (dd, *J* = 4.6, 10.3 Hz, 1H, MsOCH_A), 4.28 (dd, *J* = 4.4, 10.3 Hz, 1H, MsOCH_B), 4.98 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, NH), 6.87, 7.16 (d, d, *J* = 8.6 Hz, 2H, 2H, C₆H₄); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 20.5 (br), 27.9 (t, ²*J*_{C-F} = 22.2 Hz), 37.4, 37.4, 41.2, 54.9, 66.4, 71.0, 114.9, 128.7, 130.6, 157.9; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -126.3, -123.5, -122.9, -122.0, -121.8, -114.5, -80.8; IR (KBr, cm⁻¹): 3658, 3359, 2952, 2875, 2382, 1736, 1616, 1585, 1516, 1477, 1446, 1360, 1317, 1248, 1207, 1147, 1101, 1032, 1007, 974, 843, 818, 785, 756, 704; HRMS (ESI-TOF): Calcd for C₂₂H₂₂F₁₇NO₆S₂Na (M+Na)⁺: 806.0509, Found: 806.0490.

4.23. Preparation of the azide 39



A colorless suspension of **38** (264 mg, 0.34 mmol, 1.0 equiv) and sodium azide (34 mg, 0.51 mmol, 1.5 equiv) in 5 mL of DMF was stirring for 5h at 80 °C under an argon atmosphere, diluted with 50 mL of AcOEt, and washed with 25 mL of water. The aqueous layer was extracted with 10 mL x 2 of AcOEt. The organic layers were combined, washed with 10 mL of brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and evaporated. The residue was purified by column chromatography on silica gel with a 5:2 mixture of hexane and AcOEt to afford the pure **39** (232 mg, 94%) as a colorless solid.

4.23.1. (S)-N-[1-azido-3-[4-(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-heptafluoroundecyloxy)phenyl]prop-2-yl]methanesulfonamide (39).

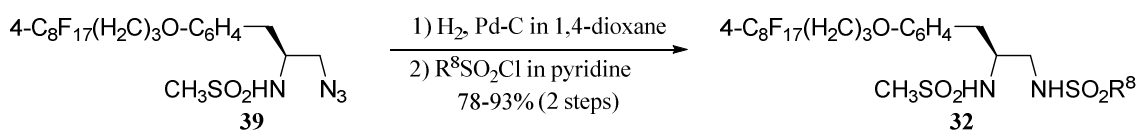


39

Colorless solid; mp 76-77 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.07-2.14 (m, 2H, F₁₇C₈CH₂CH₂), 2.25-2.38 (m, 2H, F₁₇C₈CH₂), 2.65 (s, 3H, SO₂CH₃), 2.77 (dd, *J* = 7.8, 13.9 Hz, 1H, ArCH_A), 2.86 (dd, *J* = 6.4, 13.9 Hz, 1H, ArCH_B), 3.43 (dd, *J* = 4.8, 12.3

Hz, 1H, N₃CH_A), 3.52 (dd, *J* = 4.8, 12.3 Hz, 1H, N₃CH_B), 3.63-3.74 (m, 1H, NHCH), 4.02 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, ArOCH₂), 4.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, NH), 6.87, 7.13 (d, d, *J* = 8.6 Hz, 2H, 2H, C₆H₄); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 20.6 (br), 27.8 (t, ²*J*_{C-F} = 23.5 Hz), 38.5, 41.3, 54.9, 55.3, 66.4, 114.9, 128.9, 130.6, 157.8; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -126.1, -123.4, -122.7, -121.9, -121.6, -121.7, -114.4, -80.7; IR (KBr, cm⁻¹): 3730, 3658, 3294, 2933, 2873, 2386, 2108, 1612, 1583, 1514, 1473, 1450, 1373, 1331, 1309, 1250, 1213, 1147, 1113, 1059, 1030, 978, 831, 748, 704; HRMS (ESI-TOF): Calcd for C₂₁H₁₉F₁₇N₄O₃SNa (M+Na)⁺: 753.0799, Found: 753.0815.

4.24. Preparation of the disulfonamide **32**



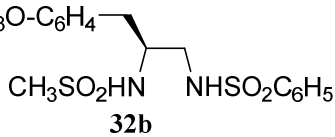
A black suspension of **39** (750 mg, 1.03 mmol, 1.0 equiv) and 10% Pd on carbon (50 mg) in 14 mL of 1,4-dioxane was stirred for 17 h at rt under a hydrogen atmosphere. The reaction mixture was filtered, washed with 10 mL of MeOH, evaporated, and concentrated in vacuo. To the solution of the resulted colorless solid in 10 mL of pyridine was added at rt TsCl (393 mg, 2.06 mmol, 2.0 equiv). After stirring for 3 h at rt under an argon atmosphere, the mixture was diluted with 30 mL of AcOEt and washed with 15 mL of half brine. The aqueous layer was extracted with 15 mL x 2 of AcOEt. The organic layers were combined, washed with 10 mL of brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and evaporated. The residue was purified by column chromatography on silica gel with a 1:1 mixture of hexane and AcOEt to afford the pure **32a** (824 mg, 93%) as a colorless solid.

4.24.1. (S)-N-{3-[4-(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-heptafluoroundecoxy)phenyl]-2-(methanesulfonylamino)propyl}-4-toluenesulfonamide (**32a**).

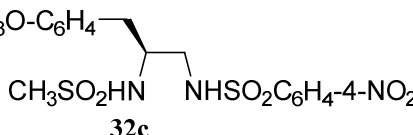
4-C₈F₁₇(H₂C)₃O-C₆H₄-CH₂-CH(CH₂NH₂SO₂CH₃)-CH₂NH₂SO₂C₆H₄-4-CH₃ **32a** Colorless amorphous solid; mp 136 °C; [α]_D²⁵ -16.6 (c 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.05-2.13 (m, 2H, F₁₇C₈CH₂CH₂), 2.24-2.38 (m, 2H, F₁₇C₈CH₂), 2.43 (s, 3H, ArCH₃), 2.50 (s, 3H, SO₂CH₃), 2.70 (dd, *J* = 8.9, 14.0 Hz, 1H, ArCH_A), 2.89 (dd, *J* = 5.5, 14.0 Hz, 1H, ArCH_B), 2.96-3.03 (m, 1H, TsNHCH_A), 3.10-3.18 (m, 1H, TsNHCH_B), 3.55- 3.65 (m, 1H, NHCH), 3.98 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, ArOCH₂), 5.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, CHNH), 5.70 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H, CH₂NH), 6.81, 7.11 (d, d, *J* = 8.6 Hz, 2H, 2H, OC₆H₄), 7.28, 7.73 (d, d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 2H, CH₃C₆H₄); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 20.6 (br), 21.5, 28.0 (t, ²*J*_{C-F} = 22.3 Hz), 38.4, 40.8, 47.4, 56.3, 66.4, 105.6-121.8 (complex signals of -CF₂- and -CF₃), 114.8, 127.2, 129.9, 129.9, 130.8, 136.7, 143.7, 157.8; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -126.1, -123.4, -122.7, -121.9, -121.7, -114.4, -80.7; IR (KBr, cm⁻¹): 3903, 3751, 3676, 3649, 3618, 3587, 3566, 3282, 2322, 1869, 1749, 1647, 1616, 1541, 1516, 1458, 1396, 1369, 1327, 1248, 1201, 1149, 1022, 984, 661; HRMS (ESI-TOF): Calcd for

C₂₈H₂₇F₁₇N₂O₅S₂Na (M+Na)⁺: 881.0982, Found: 881.0981.

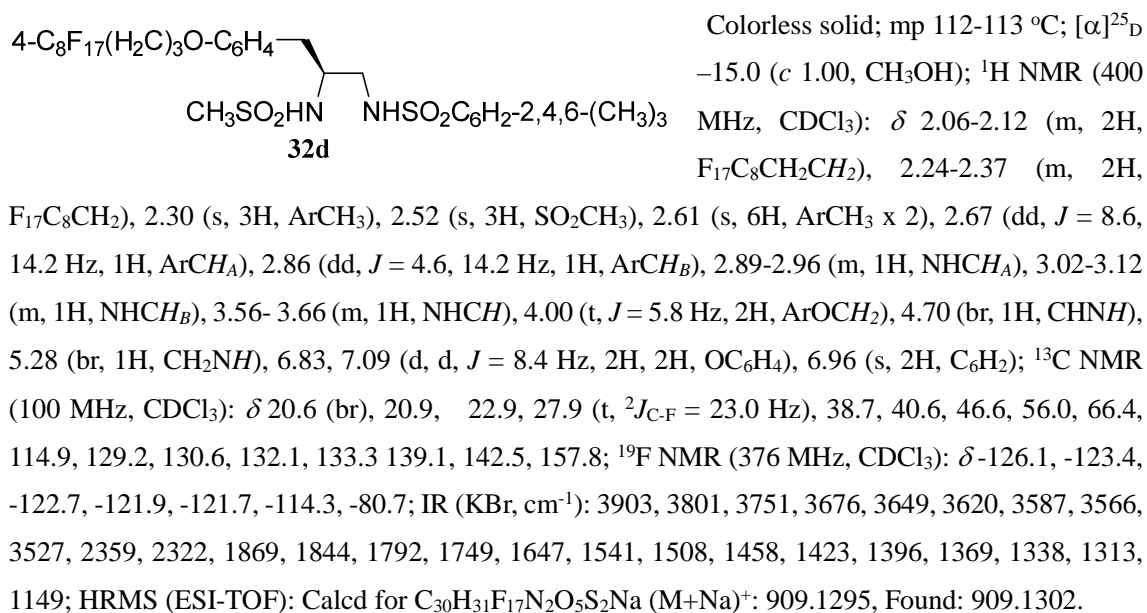
4.24.2. (S)-N-{3-[4-(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-heptafluoroundecoxy)phenyl]-2-(methanesulfonylamino)propyl}benzenesulfonamide (32b).

4-C₈F₁₇(H₂C)₃O-C₆H₄ 
32b Colorless solid; mp 107-108 °C; [α]²⁵_D -10.5 (c 1.00, CH₃OH); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.06-2.15 (m, 2H, F₁₇C₈CH₂CH₂), 2.24-2.37 (m, 2H, F₁₇C₈CH₂), 2.49 (s, 3H, SO₂CH₃), 2.69 (dd, *J* = 8.9, 14.1 Hz, 1H, ArCH_A), 2.89 (dd, *J* = 5.4, 14.1 Hz, 1H, ArCH_B), 2.98-3.05 (m, 1H, NHCH_A), 3.13-3.19 (m, 1H, NHCH_B), 3.55-3.63 (m, 1H, NHCH), 4.00 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, ArOCH₂), 4.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, CHNH), 5.18 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, CH₂NH), 6.84, 7.10 (d, d, *J* = 8.6 Hz, 2H, 2H, OC₆H₄), 7.50-7.87 (m, 5H, C₆H₅); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 20.6 (br), 27.9, 38.5, 40.5, 47.4, 56.0, 66.4, 115.0, 127.1, 129.1, 129.3, 130.5, 133.0, 139.6, 157.9; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -126.1, -123.4, -122.7, -121.9, -121.7, -114.3, -80.7; IR (KBr, cm⁻¹): 3649, 3566, 3325, 2360, 2332, 1514, 1479, 1450, 1415, 1373, 1333, 1250, 1200, 1151, 1092, 1051, 985, 847, 806, 756; HRMS (ESI-TOF): Calcd for C₂₇H₂₅F₁₇N₂O₅S₂Na (M+Na)⁺: 867.0826, Found: 867.0838.

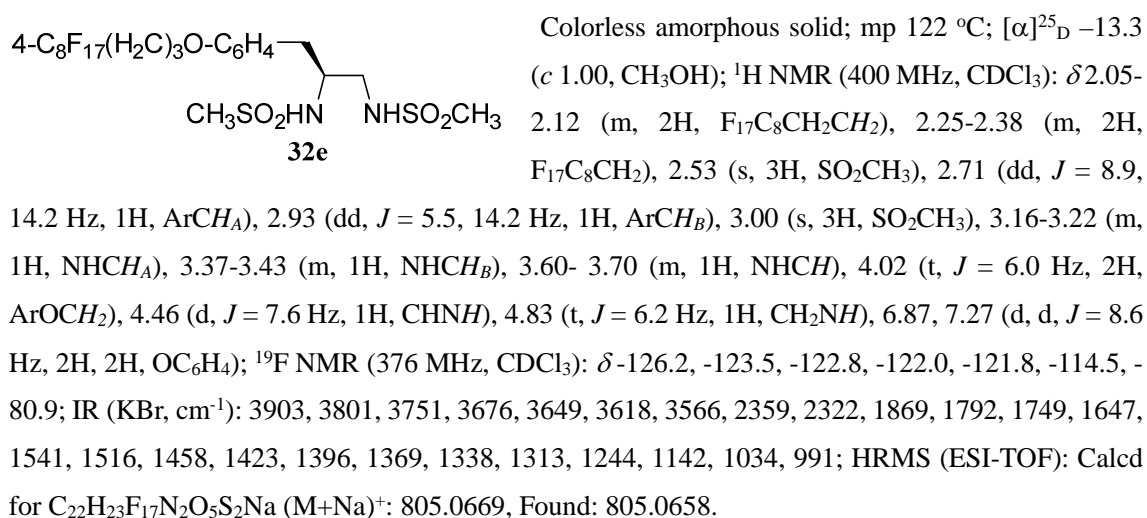
4.24.3. (S)-N-{3-[4-(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-heptafluoroundecoxy)phenyl]-2-(methanesulfonylamino)propyl}-4-nitrobenzenesulfonamide (32c).

4-C₈F₁₇(H₂C)₃O-C₆H₄ 
32c Pale yellow solid; mp 134-136 °C; [α]²⁵_D -18.5 (c 0.99, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.05-2.13 (m, 2H, F₁₇C₈CH₂CH₂), 2.24-2.38 (m, 2H, F₁₇C₈CH₂), 2.41 (s, 3H, SO₂CH₃), 2.64 (dd, *J* = 9.5, 14.1 Hz, 1H, ArCH_A), 2.89 (dd, *J* = 5.0, 14.1 Hz, 1H, ArCH_B), 3.01-3.08 (m, 1H, NHCH_A), 3.20-3.26 (m, 1H, NHCH_B), 3.55-3.64 (m, 1H, NHCH), 4.01 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, ArOCH₂), 4.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, CHNH), 5.76 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, CH₂NH), 6.85, 7.11 (d, d, *J* = 8.6 Hz, 2H, 2H, OC₆H₄), 8.04, 8.34 (d, d, *J* = 8.9 Hz, 2H, 2H, NO₂C₆H₄); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 20.5 (br), 27.9 (t, ²*J*_{C-F} = 22.6 Hz), 29.7, 38.3, 40.4, 47.7, 56.3, 66.4, 115.0, 124.5, 128.4, 130.5, 145.4, 150.1, 157.8; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -126.1, -123.4, -122.7, -121.9, -121.7, -114.4, -80.7; IR (KBr, cm⁻¹): 3903, 3751, 3676, 3649, 3620, 3568, 2359, 2322, 1869, 1749, 1647, 1616, 1541, 1508, 1458, 1340, 1313, 1250, 1209, 1151, 1092, 1028, 989, 856, 739; HRMS (ESI-TOF): Calcd for C₂₇H₂₄F₁₇N₃O₇S₂Na (M+Na)⁺: 912.0676, Found: 912.0681.

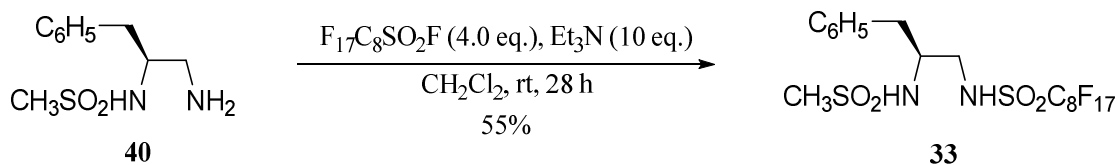
4.24.4. (S)-N-{3-[4-(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-heptafluoroundecoxy)phenyl]-2-(methanesulfonylamino)propyl}-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide (32d).



4.24.5. (S)-N-{3-[4-(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-heptafluoroundecoxy)phenyl]-2-(methanesulfonylamino)propyl}methanesulfonamide (32e).



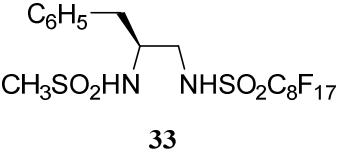
4.25. Preparation of the disulfonamide 33



To a colorless solution of **40** (80 mg, 0.35 mmol, 1.0 equiv) in 2 mL of CH₂Cl₂ were added dropwise at rt under an argon atmosphere Et₃N (0.49 mL, 3.50 mmol, 10 equiv) and CF₃(CF₂)₇SO₂F (0.39 mL,

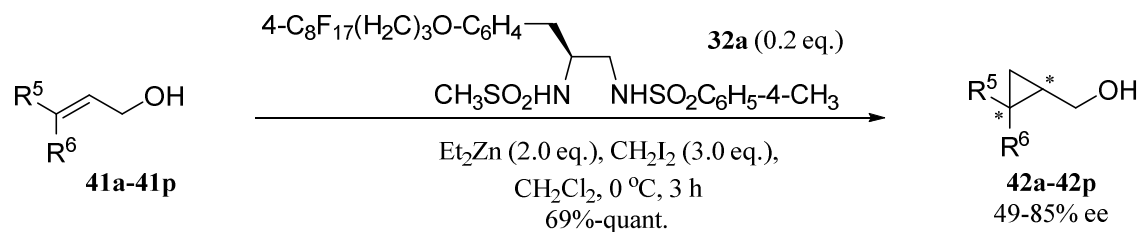
1.40 mmol, 4.0 equiv). After stirring for 28h at rt, the mixture was diluted with 10 mL of CH₂Cl₂ and washed with 5 mL of half brine. The aqueous layer was extracted with 10 mL x 2 of CH₂Cl₂. The organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and evaporated. The residue was purified by column chromatography on silica gel with a 2:1 mixture of hexane and AcOEt to afford the pure **33** (138 mg, 55%) as a colorless solid.

4.25.1. (S)-N-[3-phenyl-2-(methanesulfonylamino)propyl]heptadecafluoro-1-octanesulfonamide (33).



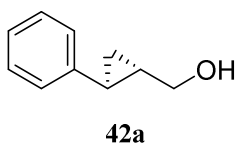
Colorless amorphous solid; mp 165-166 °C; [α]²⁵_D -14.1 (c 1.00, CH₃OH); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 2.32 (s, 3H, SO₂CH₃), 2.64 (dd, *J* = 9.6, 13.6 Hz, 1H, ArCH_A), 2.98 (dd, *J* = 5.2, 13.6 Hz, 1H, ArCH_B), 3.35 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H, NHCH₂), 3.60-3.67 (m, 1H, NHCH), 7.22-7.90 (m, 5H, C₆H₅); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 39.8, 411, 50.1, 58.0, 128.0, 129.8, 130.8, 139.4; ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD): δ -127.3, -123.7, -122.9, -122.7, -122.6, -121.4, -113.9, -82.3; IR (KBr, cm⁻¹): 3780, 3722, 3656, 3467, 3431, 3369, 3338, 3080, 2945, 2916, 2372, 1473, 1419, 1379, 1309, 1248, 1217, 1142, 1092, 995, 910, 866, 831, 748, 704; HRMS (ESI-TOF): Calcd for C₁₈H₁₅F₁₇N₂O₄S₂Na (M+Na)⁺: 733.0099, Found: 733.0128.

4.26. A typical procedure of cyclopropanation of 41 in the presence of a catalytic amount of 32a



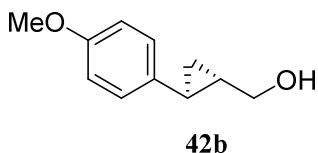
To a colorless solution of **41a** (67.0 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv) and the fluorosulfonamide **32a** (85.9 mg, 0.10 mmol, 0.2 equiv) in 7.5 mL of anhydrous CH₂Cl₂ were added dropwise at -40 °C under an argon atmosphere of a 1.0 M solution of Et₂Zn (1.0 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv) in hexane and CH₂I₂ (121 μL, 1.50 mmol, 3.0 equiv). After stirring at 0 °C for 2.5 h, the reaction mixture was quenched with 0.3 mL of Et₃N and extracted with 20 mL x 3 of AcOEt. The organic layers were combined, washed with 5 mL of brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and evaporated. The residue was chromatographed on fluorosulfonamide silica gel with 70% MeOH to afford 71.0 mg of a crude product. Then, the fluorosulfonamide silica gel was eluted with a 1:1 mixture of MeOH and AcOEt, and the fraction was evaporated to recover the fluorosulfonamide ligand **3a** (81.7 mg, 95%). The crude product **13a** was purified by column chromatography on silica gel with a 2:1 mixture of hexane and AcOEt to afford the pure **42a** (68.9 mg, 93%) as a colorless oil.

4.26.1. (2*S*, 3*S*)-3-Phenyl-2,3-methanopropan-1-ol (42a).^{8a,b}



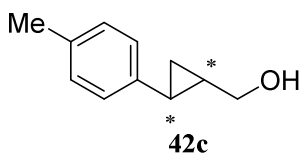
Colorless oil; $[\alpha]_D^{27} +67.2$ (*c* 1.17, CHCl₃) for 79% ee.; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.90-0.99 (m, 2H, CH₂ of cyclopropane), 1.41-1.49 (m, 1H, CHCH₂OH), 1.64 (br, 1H, OH), 1.79-1.84 (m, 1H, PhCH), 3.57-3.65 (m, 2H, CH₂OH), 7.05-7.08, 7.13-7.17, 7.24-7.27 (m, m, m, 2H, 1H, 2H, C₆H₅).

4.26.2. (2*S*, 3*S*)-3-(4-Methoxyphenyl)-2,3-methanopropan-1-ol (42b).^{7a, 8a}



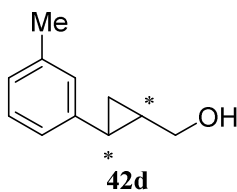
Colorless solid; mp 45-46 °C; $[\alpha]_D^{27} +54.8$ (*c* 1.06, CHCl₃) for 77% ee.; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.86-0.91 (m, 2H, CH₂ of cyclopropane), 1.35-1.43 (m, 2H, CHCH₂OH, OH), 1.77-1.81 (m, 1H, ArCH), 3.56-3.67 (m, 2H, CH₂OH), 3.78 (s, 3H, CH₃O), 6.81, 7.01 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, 2H, C₆H₄); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 13.3, 20.6, 24.8, 55.3, 66.7, 113.8, 127.0, 134.3, 157.8; HRMS (ESI-TOF): Calcd for C₁₁H₁₄O₂Na (M+Na)⁺: 201.0886, Found: 201.0866.

4.26.3. 3-(4-Methylphenyl)-2,3-methanopropan-1-ol (42c).^{7a}



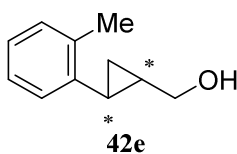
Colorless oil; $[\alpha]_D^{27} +56.7$ (*c* 1.00, CHCl₃) for 70% ee.; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.87-0.95 (m, 2H, CH₂ of cyclopropane), 1.38-1.46 (m, 1H, CHCH₂OH), 1.47 (br, 1H, OH), 1.77-1.82 (m, 1H, ArCH), 2.30 (s, 3H, CH₃), 3.56-3.65 (m, 2H, CH₂OH), 6.97, 7.07 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, 2H, C₆H₄); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 13.6, 21.0, 25.1, 66.7, 125.8, 129.0, 135.2, 139.3; HRMS (ESI-TOF): Calcd for C₁₁H₁₄ONa (M+Na)⁺: 185.0937, Found: 185.0950.

4.26.4. 3-(3-Methylphenyl)-2,3-methanopropan-1-ol (42d).^{7a}



Colorless oil; $[\alpha]_D^{27} +56.4$ (*c* 0.98, CHCl₃) for 73% ee.; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.89-0.98 (m, 2H, CH₂ of cyclopropane), 1.41-1.48 (m, 2H, CHCH₂OH, OH), 1.77-1.81 (m, 1H, ArCH), 2.31 (s, 3H, CH₃), 3.57-3.65 (m, 2H, CH₂OH), 6.87, 6.89, 6.97, 7.15 (d, s, d, t, *J* = 7.6 Hz, *J* = 7.5 Hz, *J* = 7.6 Hz, 1H, 1H, 1H, 1H, C₆H₄); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 13.7, 21.2, 21.4, 25.2, 66.6, 122.8, 126.4, 126.7, 128.3, 137.9, 142.3; HRMS (ESI-TOF): Calcd for C₁₁H₁₄ONa (M+Na)⁺: 185.0937, Found: 185.0950.

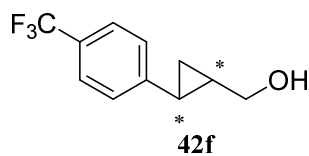
4.26.5. 3-(2-Methylphenyl)-2,3-methanopropan-1-ol (42e).^{7a}



Colorless oil; $[\alpha]_D^{27} +47.0$ (*c* 1.04, CHCl₃) for 75% ee.; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.86-0.96 (m, 2H, CH₂ of cyclopropane), 1.35-1.43 (m, 1H, CHCH₂OH), 1.56 (br, 1H, OH), 1.80-1.84 (m, 1H, ArCH), 2.41 (s, 3H, CH₃), 3.62 (dd, *J* = 6.9, 11.2 Hz, 1H, CH_AOH), 3.73 (dd, *J* = 6.6, 11.2 Hz, 1H, CH_BOH), 6.97-7.01, 7.08-7.16 (m, m, 1H, 3H, C₆H₄); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 11.6, 19.4, 19.7,

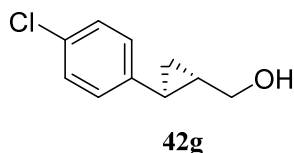
23.3, 66.8, 125.7, 125.9, 126.0, 129.7, 137.6, 139.8; HRMS (ESI-TOF): Calcd for C₁₁H₁₄ONa (M+Na)⁺: 185.0937, Found: 185.0950.

4.26.6. 3-(4-Trifluoromethylphenyl)-2,3-methanopropan-1-ol (42f).^{7a}



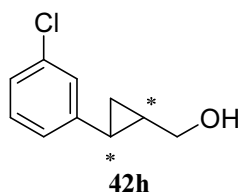
Colorless oil; $[\alpha]_D^{27} +54.0$ (c 0.99, CHCl₃) for 83% ee.; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.99-1.06 (m, 2H, CH₂ of cyclopropane), 1.46-1.54 (m, 2H, CHCH₂OH, OH), 1.87-1.91 (m, 1H, ArCH), 3.61-3.69 (m, 2H, CH₂OH), 7.16, 7.50 (d, d, $J = 8.1$ Hz, 2H, 2H, C₆H₄); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 14.4, 21.2, 26.0, 66.1, 124.3 (q, $^1J_{C-F} = 270$ Hz), 125.3 (q, $^3J_{C-F} = 3.8$ Hz), 126.0, 127.9 (q, $^2J_{C-F} = 31.8$ Hz), 146.8; HRMS (ESI-TOF): Calcd for C₁₁H₁₁F₃ONa (M+Na)⁺: 239.0654, Found: 239.0680.

4.26.7. (2S, 3S)-3-(4-Chlorophenyl)-2,3-methanopropan-1-ol (42g).^{7a, 8a}



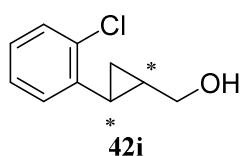
Colorless oil; $[\alpha]_D^{27} +60.0$ (c 1.02, CHCl₃) for 72% ee.; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.91-0.98 (m, 2H, CH₂ of cyclopropane), 1.38-1.46 (m, 2H, CHCH₂OH, OH), 1.78-1.83 (m, 1H, ArCH), 3.63 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, CH₂OH), 7.00, 7.22 (d, d, $J = 8.4$ Hz, 2H, 2H, C₆H₄); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 13.8, 20.8, 25.4, 66.3, 127.2, 128.4, 131.3, 141.0; HRMS (ESI-TOF): Calcd for C₁₀H₁₁ClONa (M+Na)⁺: 205.0391, Found: 205.0384.

4.26.8. 3-(3-Chlorophenyl)-2,3-methanopropan-1-ol (42h).^{7a}



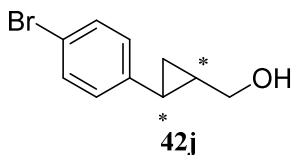
Colorless oil; $[\alpha]_D^{27} +57.5$ (c 1.02, CHCl₃) for 77% ee.; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.93-1.00 (m, 2H, CH₂ of cyclopropane), 1.41-1.49 (m, 1H, CHCH₂OH), 1.50 (br, 1H, OH), 1.79-1.83 (m, 1H, ArCH), 3.58-3.66 (m, 2H, CH₂OH), 6.95, 7.04, 7.11-7.20 (d, s, m, $J = 7.5$ Hz, 1H, 1H, 2H, C₆H₄); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 13.9, 21.0, 25.5, 66.2, 124.1, 125.8, 126.0, 129.5, 134.2, 144.7; HRMS (ESI-TOF): Calcd for C₁₀H₁₁ClONa (M+Na)⁺: 205.0391, Found: 205.0384.

4.26.9. 3-(2-Chlorophenyl)-2,3-methanopropan-1-ol (42i).^{7a}



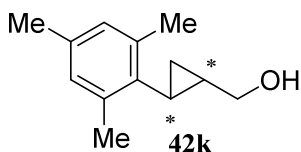
Colorless oil; $[\alpha]_D^{27} +1.88$ (c 1.00, CHCl₃) for 85% ee.; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.95 (dt, $J = 5.4, 8.8$ Hz, 1H, CH_A of cyclopropane), 1.06 (dt, $J = 5.4, 8.5$ Hz, 1H, CH_B of cyclopropane), 1.31-1.38 (m, 1H, CHCH₂OH), 1.66 (br, 1H, OH), 2.05-2.10 (m, 1H, ArCH), 3.63 (dd, $J = 7.2, 11.3$ Hz, 1H, CH_AOH), 3.72 (dd, $J = 6.4, 11.3$ Hz, 1H, CH_BOH), 6.99, 7.10-7.20, 7.35 (dd, m, dd, $J = 1.8, 7.5, J = 1.4, 7.7$, 1H, 2H, 1H, C₆H₄); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 11.5, 19.5, 24.5, 66.7, 126.8, 126.9, 127.1, 129.2, 135.2, 139.2; HRMS (ESI-TOF): Calcd for C₁₀H₁₁ClONa (M+Na)⁺: 205.0391, Found: 205.0384.

4.26.10. 3-(4-Bromophenyl)-2,3-methanopropan-1-ol (42j).^{7a}



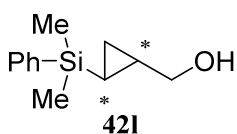
Colorless oil; $[\alpha]^{27}_D +55.0$ (*c* 1.00, CHCl₃) for 77% ee.; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.91-0.98 (m, 2H, CH₂ of cyclopropane), 1.38-1.46 (m, 2H, CHCH₂OH, OH), 1.77-1.82 (m, 1H, ArCH), 3.61-3.64 (m, 2H, CH₂OH), 6.94, 7.37 (d, d, *J* = 8.4 Hz, 2H, 2H, C₆H₄); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 13.8, 20.8, 25.4, 66.3, 119.2, 127.6, 131.3, 141.5; HRMS (ESI-TOF): Calcd for C₁₀H₁₁BrONa (M+Na)⁺: 248.9885, Found: 248.9668.

4.26.11. 3-(2,4,6-Trimethylphenyl)-2,3-methanopropan-1-ol (42k).^{7a}



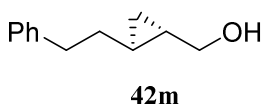
Colorless solid; mp 46-47 °C; $[\alpha]^{27}_D +43.9$ (*c* 1.10, CHCl₃) for 54% ee.; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.73-0.77 (m, 1H, CH_A of cyclopropane), 0.93-0.98 (m, 1H, CH_B of cyclopropane), 1.27-1.35 (m, 1H, CHCH₂OH), 1.49 (br, 1H, OH), 1.56-1.61 (m, 1H, ArCH), 2.24, 2.37 (s, s, 3H, 6H, CH₃ x 3), 3.48 (dd, *J* = 7.8, 11.2 Hz, 1H, CH_AOH), 4.01 (dd, *J* = 5.5, 11.2 Hz, 1H, CH_BOH), 6.82 (s, 2H, C₆H₂); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 13.4, 17.5, 20.6, 23.4, 66.9, 128.8, 134.7, 135.8, 138.6; HRMS (ESI-TOF): Calcd for C₁₃H₁₈ONa (M+Na)⁺: 213.1250, Found: 213.1229.

4.26.12. 3-(Dimethylphenylsilyl)-2,3-methanopropan-1-ol (42l).^{7a}



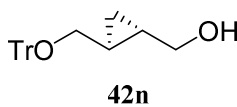
Colorless oil; $[\alpha]^{27}_D +10.9$ (*c* 1.00, CHCl₃) for 74% ee.; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ -0.30 - -0.24 (m, 1H, SiCH), 0.21, 0.22 (s, s, 3H, 3H, CH₃ x 2), 0.50-0.58 (m, 2H, CH₂ of cyclopropane), 1.04-1.12 (m, 1H, CHCH₂OH), 1.32 (br, 1H, OH), 3.44-3.54 (m, 2H, CH₂OH), 7.34-7.38, 7.53-7.57 (m, m, 3H, 2H, C₆H₅); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ -3.9, -3.9, 1.4, 7.2, 18.2, 68.5, 127.8, 129.0, 133.7, 138.7; HRMS (ESI-TOF): Calcd for C₁₂H₁₈OSiNa (M+Na)⁺: 229.1019, Found: 229.1030.

4.26.13. (2*S*, 3*S*)-5-Phenyl-2,3-methanopentan-1-ol (42m).^{8a,b}



Colorless oil; $[\alpha]^{27}_D +16.5$ (*c* 1.00, CHCl₃) for 67% ee.; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.31-0.40 (m, 2H, CH₂ of cyclopropane), 0.59-0.67 (m, 1H, PhCH₂CH₂CH), 0.80-0.88 (m, 1H, CHCH₂OH), 1.16 (br, 1H, OH), 1.48-1.70 (m, 2H, PhCH₂CH₂), 2.67-2.78 (m, 2H, PhCH₂), 3.30-3.46 (m, 2H, CH₂OH), 7.17-7.31 (m, 5H, C₆H₅).

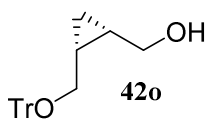
4.26.14. (2*S*, 3*S*)-trans-4-Trityloxy-2,3-methanobutan-1-ol (42n).^{8b}



Colorless solid; mp 89-90 °C; $[\alpha]^{27}_D +6.65$ (*c* 1.14, CHCl₃) for 70% ee.; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.42-0.49 (m, 2H, CH₂ of cyclopropane), 0.94-1.02 (m, 2H, CH of cyclopropane), 1.39 (br, 1H, OH), 2.88 (dd, *J* = 6.5, 9.6 Hz, 1H, CH_AOTr), 3.05 (dd, *J* = 5.7, 9.6 Hz, 1H, CH_BOTr), 3.40-3.45 (m, 1H, CH_AOH), 3.49-3.55 (m,

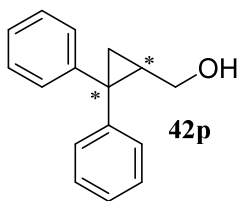
1H, CH_B OH), 7.21-7.31, 7.43-7.45 (m, m, 9H, 6H, C_6H_5 x 3).

4.26.15. (2S, 3R)-cis-4-Trityloxy-2,3-methanobutan-1-ol (42o).^{8b}



Colorless solid; mp 82-85 °C; $[\alpha]^{27}_D +73.4$ (c 1.11, $CHCl_3$) for 49% ee.; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ -0.02 (dd, $J = 5.3, 10.6$ Hz, 1H, CH_A of cyclopropane), 0.71 (dt, $J = 5.1, 8.2$ Hz, 1H, CH_B of cyclopropane), 1.31-1.45 (m, 2H, CH of cyclopropane x 2), 2.37 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H, OH), 2.84 (t like, $J = 10.7$ Hz, 1H, CH_AOTr), 3.20 (d like, $J = 10.6$ Hz, 1H, CH_BOTr), 3.78-3.85 (m, 2H, CH_2OH), 7.21-7.26, 7.29-7.33, 7.45-7.48 (m, m, m, 3H, 6H, 6H, C_6H_5 x 3).

4.26.16. 3,3-Diphenyl-2,3-methanopropan-1-ol (42p).⁴³



Pale yellow oil; $[\alpha]^{27}_D +111.3$ (c 1.02, $CHCl_3$) for 71% ee.; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.27 (dd, $J = 5.0, 8.8$ Hz, 1H, CH_A of cyclopropane), 1.34 (br, 1H, OH), 1.38 (dd, $J = 5.0, 5.6$ Hz, 1H, CH_B of cyclopropane), 1.96-2.04 (m, 1H, $CHCH_2OH$), 3.36 (dd, $J = 7.9, 11.5$ Hz, 1H, CH_AOH), 3.48 (dd, $J = 6.3, 11.5$ Hz, 1H, CH_BOH), 7.12-7.18, 7.19-7.26, 7.29-7.32, 7.37-7.40 (m, m, m, m, 1H, 5H, 2H, 2H, C_6H_5 x 2); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 17.9, 27.8, 35.6, 63.8, 126.0, 126.7, 127.9, 128.3, 128.6, 130.1, 141.1, 146.3; HRMS (ESI-TOF): Calcd for $C_{16}H_{16}ONa$ ($M+Na$)⁺: 247.1093, Found: 247.1077.

謝 辞

本研究において、厳しくも優しい熱心なご指導を賜りました千葉科学大学薬学部薬品合成化学研究室 今井信行教授に厚く御礼申し上げます。

また、研究および実験の細部にわたる御助言をいただきました東京薬科大学薬学部薬化学教室 三浦剛教授に御礼申し上げます。

さらに、日常の議論を通じて多くの知識や示唆をいただきました千葉科学大学薬学部薬品合成化学研究室野口拓也講師ならびに薬品合成化学研究室の皆様へ感謝致します。

最後に、多大なご支援いただきました妻をはじめとする家族に深く感謝致します。

参 考 文 献

- 1 “Report of the World Commission on Environment and Development” 国連総会決議 42/187, 1987年12月11日, <http://www.un.org/documents/ga/res/42/ares42-187.htm>, 2007年8月2日閲覧.
- 2 Anastas, P. T.; Warner, J. C. “Green Chemistry: Theory and Practice”, Pergamon, Oxford, 2000.
- 3 (a) Trost, B. M. *Science* **1991**, *254*, 1471-1477; (b) Trost, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259-281; (c) Sheldon, R. A. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1233-1246.
- 4 (a) Noyori, R. “Asymmetric Catalysis In Organic Synthesis” Wiley-Interscience. **1994**; (b) Kitamura, M.; Tokunaga, M.; Ohkuma, T.; Noyori, R. *Org. Synth.* **1993**, *71*, 1; (c) Noyori, R.; Ohkuma, T.; Kitamura, M.; Takaya, H.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akuragawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5856-5858.
- 5 (a) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102* (18), pp 5974-5976; (b) Hentges, S. G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4263-4265.
- 6 BINAP and SEGPHOS see: (a) Noyori, R.; Ohkuma, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 40; (b) Chen, G. et al. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2285; (c) Tomita, D. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4138; (d) Lipshutz, B. H. et al. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2969; (e) Ohkuma, T. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6510; (f) Shimizu, H. et al. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1385; MeOBIPHEP see: (a) Blaser, H.U. et al. *Chimica Oggi* **2007**, *25*(2), Supplement Catalytic Applications, p 8; (b) Blaser, H.U. et al. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1240; Josiphos see: Togni, A. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4062; Walphos see: Sturm, T. et al. *Chimia* **2001**, *55*, 688; Taniphos see: (a) Ireland, T. et al. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 3212; (b) Ireland, T. et al. *Chem.-Eur. J.* **2002**, *8*, 843; (c) Lotz, M. et al. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4708; (d) Tappe, K.; Knochel, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 91; Mandyphos see: Sawamura, M. et al. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 593.
- 7 (a) Imai, N.; Nomura, T.; Yamamoto, S.; Ninomiya, Y.; Nokami, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2433-2438; (b) Imai, N.; Sakamoto, K.; Maeda, M.; Kouge, K.; Yoshizane, K.; Nokami, J. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 1423-1426.
- 8 (a) Charette, A.B.; Molinaro, C.; Brochu, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12168-12175; (b) Takahashi, H.; Yoshioka, M.; Shibasaki, M.; Ohno, M.; Imai, N.; Kobayashi, S. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12013-12026; (c) Charette, A.B.; Juteau, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2651; (d) Ukaji, Y.; Nishimura, M.; Fujisawa, T. *Chem. Lett.* **1992**, *61*; (e) Ukaji, Y.; Sada, K.; Inomata, K. *Chem. Lett.* **1993**, 1227.
- 9 Marrazzo, A.; Prezzavento, O.; Pappalardo, M. S.; Bousquet, E.; Indanza, M.; Pike, V. W.; Ronsisvalle, G. *IL Farmaco* **2002**, *57*, 45-53.
- 10 (a) Miura, T.; Okazaki, K.; Ogawa, K.; Otomo, E.; Umetsu, S.; Takahashi, M.; Kawashima, Y.; Jyo, Y.; Koyata, N.; Murakami, Y.; Imai, N. *Synthesis* **2008**, 2695-2700; (b) Miura, T.; Kawashima, Y.; Takahashi, M.; Murakami, Y.; Imai, N. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 3105-3109.

- 11 (a) Miura, T.; Umetsu, S.; Kanamori, D.; Tsuyama, N.; Jyo, Y.; Kawashima, Y.; Koyata, N.; Murakami, Y.; Imai, N. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9305-9308; (b) Miura, T.; Kawashima, Y.; Umetsu, S.; Kanamori, D.; Tsuyama, N.; Jyo, Y.; Murakami, Y.; Imai, N. *Chem. Lett.*, **2007**, *36*, 814-815.
- 12 Kawashima, Y.; Ezawa, T.; Harada, T.; Noguchi, T.; Kawasaki, M.; Kirihara, M.; Imai, N. *Bull. Chem. Soc. Japan* **2016**, *89*, 257-267.
- 13 Kawashima, Y.; Ezawa, T.; Yamamura, M.; Harada, T.; Noguchi, T.; Miura, T.; Imai, N. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 668-671.
- 14 Kawashima, Y.; Ezawa, T.; Yamamura, M.; Harada, T.; Noguchi, T.; Miura, T.; Imai, N. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 8585-8592.
- 15 (a) Cornforth, J.W.; Cornforth, R.H.; Donninger, C.; Popják, G. *Proc. Roy. Soc. Ser. B* **1966**, *163*, 492; (b) Donninger, C.; Popják, G. *Proc. Roy. Soc., Ser. B* **1966**, *163*, 465; (c) Cornforth, J.W.; Cornforth, R.H.; Donninger, C.; Popják, G.; Ryhage, G.; Schroepfer, G.J. Jr. *Proc. Roy. Soc., Ser. B* **1966**, *163*, 436; (d) Popják, G.; Goodman, DeW. S. Cornforth, J.W.; Cornforth, R.H.; Ryhage, G. *J. Biol. Chem.* **1961**, *236*, 1934
- 16 岩井美枝子著 “リパーゼ その基礎と応用” 幸書房, **1991**.
- 17 Faber, K. “*Biotransformations in Organic Chemistry*” Springer-Verlag, **2000**; Wong, C.-H.; Whitesides, G. M. “*Enzymes in Synthetic Organic Chemistry*” Pergamon, Oxford, **1994**.
- 18 (a) Lauman, K.; Schneider, M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5875-5878, and references therein; (b) Wang Y.F.; Chen C.S.; Girdaukas C.S.; Sih C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3695-3696.
- 19 (a) Drauz, K.; Waldman, H. “*Enzymes Catalysis in Organic Synthesis*” VCH, Weinheim, **1995**; (b) Guanti, G. Banfi, R.; Riva, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 9-12; (c) Tombo, G. M. T.; Schaer, H.P.; Busquets, F. X.; Ghisalba, O. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5707.
- 20 Trost, B. M.; Malhotra, S.; Mino, T.; Rajapaksa, N. S. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7648-7657, and references therein.
- 21 (a) Riva, S.; Chopineau, J.; Kieboom, A. P. G.; Klibanov, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 584; (b) Therisod, M.; Klibanov, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3977; (c) Hennen, W. J.; Sweets, H. M.; Wang, Y. F.; Wong, C. H. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4939; For a review on enzymatic protective group techniques, see: (d) Kadereit, D.; Waldmann, H. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3367.
- 22 (a) Wong, C. H.; Chen, S. T.; Hennen, W. J.; Bibbs, J. A.; Wang, Y. F.; Liu, J. L. C.; Pantoliano, M. W.; Whitlow, M.; Bryan, P. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 945; (b) Moris, F.; Gotor, V. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2490.
- 23 (a) Hisano, T.; Onodera, K.; Toyabe, Y.; Mase, N.; Yoda, H.; Takabe, K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6293 and the references cited therein; (b) Takabe, K.; Mase, N.; Hisano, T.; Yoda, H. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3267.
- 24 a) Gu, J.-X.; Holland, H. L. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 3305; b) Hon, Y.-S.; Lu, L. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7937.

- 25 Cho, J.-H.; Ko, S. Y.; Oh, E.; Park, J. C.; Yoo, J. U. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 3994.
- 26 Oh, C. H.; Jung, H.H.; Kim, K.S.; Kim, N. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 805.
- 27 Mendes, A. A.; Oliveira, P. C.; de Castro, H.F. *J. Mol. Catal. B: Enzym.*, **2012**, *78*, 119.
- 28 Chaitanya, P.K.; Prabhu, N.P. *Appl. Biochem. Biotechnol.*, **2014**, *174*, 2711.
- 29 (a) Querfurth, H. W.; LaFerla, F. M. *New England Journal of Medicine*, **2010**, *362*, 329-344; (b) Hardy, J; Selkoe, D.J. *Science* **2002**, *297*, 353-356.
- 30 (a) Hanner, M.; Moebius, F.F.; Flandorfer, A.; Knaus, H.G.; Striessnig, J.; Kempner, E.; Glossmann, H. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 8072-8077; (b) Kekuda, R.; Prasad, P.D.; Fei, Y.; Leibach, F.H.; Ganapathy, V.; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1996**, *229*, 553-558.
- 31 (a) Hayashi, T. *J. Pharmacol. Sci.* **127**, 2015, 2-5; (b) Omi, T.; Tanimukai, H.; Kanayama, D.; Sakagami, Y.; Tagami, S.; Okochi, M.; Moriha T.; Sato, M.; Yanagida, K.; Kitasyoji, A.; Hara, H.; Imaizumi, K.; Maurice, T.; Chevallier, N.; Marchal, S.; Takeda, M.; Kudo, T. *Cell Death and Disease* **2014**, *5*, e1332; (c) Hayashi, T.; Su, T. *Cell* **131**, 2007, 596-610.
- 32 (a) Behensky, A.; Yasny, I.; Shuster, A.; Seredenin, S.; Petrov, A.; Cuevas, J. *J Pharmacol Exp Ther.* **2013**, *347*, 468-477; (b) Marrazzo, A.; Caraci, F.; Salinaro, E.; Su, T.; Copani, A.; Ronsisvalle, G. *Neuroreport.* **2005**, *16*, 1223-1226.
- 33 (a) Villard, V.; Espallergues, J.; Keller, E.; Alkam, T.; Nitta, A.; Yamada, K.; Nabeshima, T.; Vamvakides, A.; Maurice, T. *Neuropsychopharmacology* **2009**, *34*, 1552-1566; (b) Meunier, J.; Ieni, J.; Maurice, T. *Br J Pharmacol.* **2006**, *149*, 998-1012; (c) Maurice, T.; Su, T.; Privat, A. *Neuroscience* **1998**, *83*, 413-428.
- 34 (a) Froestl, W.; Muhs, A.; Preifer, A. *Journal of Alzheimer's Disease* **2014**, *41*, 961-1019; (b) Villard, V.; Espallergues, J.; Keller, E.; Vamvakides, A.; Maurice, T. *J. Psychopharmacol.* **2011**, *25*, 1101-1117
- 35 (a) Noguchi, T.; Jung, S.; Imai, N. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 394-396; (b) Jung, S.; Tsukuda, Y.; Kawashima, R.; Ishiki, T.; Matsumoto, A.; Nakaniwa, A.; Takagi, M.; Noguchi, T.; Imai, N. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5718-5720; (c) Noguchi, T.; Sekine, M.; Yokoo, Y.; Jung, S.; Imai, N. *Chem. Lett.* **2013**, *42*, 580-582; (d) Noguchi, T.; Jung, S.; Imai, N. *Chem. Lett.* **2012**, *41*, 577-579; (e) Noguchi, T.; Tehara, N.; Uesugi, Y.; Jung, S.; Imai, N. *Chem. Lett.* **2012**, *41*, 42-43.
- 36 Determined by HPLC analysis with a 95 : 5 mixture of hexane and 2-propanol as an eluent using Chiralcel OD-H (1.0 mL/min).
- 37 Determined by HPLC analysis with a 95 : 5 : 0.05 mixture of hexane, 2-propanol, and Et₂NH as an eluent using Chiralcel OD (1.0 mL/min).
- 38 Horváth, I. T.; Rábai, J. *Science* **1994**, *266*, 72-75.
- 39 (a) Curran, D. P. *Synlett* **2001**, 1488-1496; (b) Curran, D. P. In "The Handbook of Fluorous Chemistry" Gladysz, J. A., Horváth, I. T., Curran, D. P., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2004**; pp 128-156.
- 40 For catalytic enantioselective reactions using fluorous catalysts: (a) Deng, T.; Wang, H.; Cai, C.

- J. Fluor. Chem.*, **2015**, *169*, 72-77; (b) Kamito, Y.; Masuda, A.; Yuasa, H.; Tada, N.; Itoh, A.; Nakashima, K.; Hirashima, S.; Koseki, Y.; Miura, T.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **2014**, *25*, 974-979; (c) Vincent, J., *Fluorous Chemistry: Fluorous Catalysis: From the Origin to Recent Advances*; Horváth, I. T., Ed.; Springer Berlin Heidelberg, 2011; Vol. 308, pp 153-174. and the references cited therein; (d) Zu, L.; Xie, H.; Li, H.; Wang, J.; Wang, W. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 1211-1214; (e) Chu, Q.; Yu, M. S.; Curran, D. P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 749-752; (f) Cui, H.; Li, Y.; Zheng, C.; Zhao, G.; Zhu, S. *J. Fluor. Chem.* **2008**, *129*, 45-50; (g) Horn, J.; Bannwarth, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2058-2063.
- 41 Charette, A. B.; Brochu, C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 11367-11368.
- 42 EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD, Patent WO2013/123240, 2013.
- 43 Koyata, N.; Miura, T.; Akaiwa, Y.; Sasaki, H.; Sato, R.; Nagai, T.; Fujimori, H.; Noguchi, T.; Kirihara, M.; Imai, N. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, *20*, 2065-2071.