

# 博士論文

論文題目 非古典的なアンドロゲン受容体モジュレーターの新製研究

氏 名 沼館 慧剛



# 目次

目次	ii
略語表	iv
第一章 研究背景	1
1.1 核内受容体	1
1.1.1 核内受容体概説	1
1.1.2 核内受容体のドメイン構造	2
1.1.3 核内受容体 N 末端ドメイン (NTD)	3
1.2 アンドロゲン受容体 AR	4
1.2.1 AR 内因性リガンドとしてのアンドロゲン	4
1.2.2 アンドロゲンによる AR 転写活性化の分子機構	5
1.3 AR 関連疾患	6
1.3.1 前立腺がん	6
1.3.2 アンドロゲン不応症 (AIS)	7
1.3.3 球脊髄性筋萎縮症 (SBMA)	7
1.4 AR-NTD の構造・機能制御	8
1.4.1 AR の構造情報	8
1.4.2 AR-NTD が関与する AR の機能制御	10
1.5 AR に対する低分子化合物アプローチ	11
1.5.1 AR-LBD アゴニスト	11
1.5.2 AR-LBD アンタゴニスト	12
1.5.3 AR に対する非古典的な低分子化合物アプローチ	13
1.5.4 非古典的 AR モジュレーターの有用性	14
1.6 研究目的	15
第二章 AR-NTD 転写活性評価系	16
2.1 AR-NTD 転写調節活性評価系の構築	16
2.1.1 AR-NTD レポーター遺伝子アッセイ系	16
2.1.2 AR-NTD 評価系では DHT は転写亢進活性を示さない	17
2.1.3 FSK は AR-NTD 転写調節系において転写抑制活性を有する	17
2.1.4 FSK による転写抑制活性は LNCaP 細胞でも起こる	18
2.1.5 FSK による脱リン酸化	19
2.2 EPI-001 及びその誘導体合成と活性評価	20
2.2.1 EPI-001 誘導体の合成	20
2.2.2 EPI-001 誘導体は AR-NTD 転写亢進活性を有する	22
2.2.3 EPI-001 誘導体の活性評価	22
2.2.4 クロロヒドリンの単一エナンチオマー体の合成について	23
第三章 AR-NTD 転写活性を指標とした構造展開	24
3.1 クロロヒドリンの重要性	24
3.2 求電子官能基部分の検討	25
3.3 骨格構造の変換	28
3.4 左側アルコキシ基の検討	32
3.5 左側アルコキシ基 (極性基) の検討	33
3.6 アミド体の合成	34
3.7 補足-濃度依存的な発光強度の減少を認める化合物	35
3.8 メトキシ体 95a の光学活性体の活性評価	36
3.9 第三章のまとめ	37
第四章 AR-NTD 転写活性化合物のプロファイル解析	38

4.1 AR-LBD 結合試験	38
4.2 全長 AR に対する転写活性	39
4.3 他の核内受容体に対する活性評価	40
<b>第五章 非古典的 AR モジュレーターの結合解析</b>	<b>42</b>
5.1 AR-NTD 結合証明へ向けた取り組み	42
5.2 AR-NTD との共有結合に対する疑問符と AR-NTD と異なるタンパク質の存在の示唆	43
5.3 AR-NTD との結合の検証を指向した構造展開（仮説）	45
<b>終章</b>	<b>46</b>
<b>補章 1 95a、102 の LNCaP 細胞を用いた PSA 産生活性評価</b>	<b>47</b>
<b>補章 2 132a、132b の全長 AR 依存的な転写抑制活性</b>	<b>48</b>
<b>補章 3 AR<math>\Delta</math>C コンストラクトを用いた評価</b>	<b>50</b>
<b>補章 4 AR-NTD 転写調節化合物 niphatenone</b>	<b>55</b>
<b>実験項 1 生化学実験</b>	<b>57</b>
<b>実験項 2 有機合成</b>	<b>59</b>
<b>謝辞</b>	<b>112</b>

## 略語表

Ac	acetyl
AcOEt	ethyl acetate
AcOH	acetic acid
AF-1	activation function 1
AIS	androgen insensitivity syndrome
AR	androgen receptor
BCA	bicinchoninic acid
BCA	bicinchoninic acid
BF3	binding function 3
BIC	bicalutamide
BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
BPA	bisphenol A
Bu	butyl
c-	cycro-
CAIS	complete androgen insensitivity syndrome
conc.	concentrated
OSA	10-camphorsulfonic acid
DBD	DNA binding domain
DCC	dextran coated charcoal
DCE	1,2-dichloroethane
DHT	dihydrotestosterone
DMAP	N,N-dimethyl-4-aminopyridine
DMEM	Dulbecco's modified Eagle medium
DMF	N,N-dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
DMT-MM	4-(4,6-Dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium Chloride n-Hydrate
Et	ethyl
ESI	electrospray ionization
ER	estrogen receptor
EDCI	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide
EC50	half maximal (50%) effective concentration
FAB	fast atom bombardment
FBS	fetal bovine serum
FSK	forskolin
gal	galactosidase

GR	glucocorticoid receptor
GST	Glutathione S-transferase
h	hour
hAR	human androgen receptor
HEK	Human Embryonic Kidney
Hex	hexyl, hexane
HOBt	1-hydroxybenzotriazole
HRP	horse radish peroxidase
HSP	heat shock protein
<i>i</i> -	iso-
IP	immunoprecipitation
IPTG	Isopropyl $\beta$ -D-1-thiogalactopyranoside
LBD	Ligand binding domain
mCPBA	m-chloroperbenzoic acid
Me	methyl
MeCN	acetonitrile
MeOH	methanol
Ms	methanesulfonyl
MS	mass spectrometry
MTPA	$\alpha$ -Methoxy- $\alpha$ -(trifluoromethyl)phenylacetyl
n.s.	nonspecific
NA	no activity
NMR	nuclear magnetic resonance
NT	not tested
NTD	N terminal domain
o/n	overnight
OH-Flu	hydroxyflutamide
PAIS	partial androgen insensitivity syndrome
PBS	phosphate buffered saline
Pent	pentyl
Ph	phenyl
PPAR	peroxisome proliferator-activated receptor
Pr	propyl
PSA	prostate specific antigen
quant.	quantative
r.t.	room temperature
RAR	retinoic acid receptor
RLU	relative luminescent unit

SA	streptoavidin
SBMA	Spinal-Bulbar Muscular Atrophy
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TS	testosterone
Ts	p-toluenesulfonyl
VDR	vitamin D receptor
WB	western blot

# 第一章 研究背景

## 1.1 核内受容体

### 1.1.1 核内受容体概説

核内受容体は、代表的にはステロイドホルモンなどの脂溶性低分子化合物をリガンドとする転写因子であり、発生・分化・代謝等を調節する重要な役割を担っている。ヒトには 48 種類の核内受容体が存在するとされている<sup>1, 2</sup>。多くの核内受容体はがん、代謝系疾患などの発症に関わっており、そのような疾患の治療標的としても注目されている。例えば、レチノイン酸受容体 (RAR: Retinoic Acid Receptor) アゴニストであるタミバロテン (1) は再発または難治性の急性骨髄性白血病治療薬として<sup>3, 4</sup>、エストロゲン受容体 $\alpha$  (ER $\alpha$ : Estrogen Receptor  $\alpha$ ) アンタゴニストであるタモキシフェン (2) は乳がん治療薬として<sup>5</sup>、ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 $\gamma$  (PPAR $\gamma$ : Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\gamma$ ) アゴニストであるピオグリタゾン (3) はインスリン抵抗性改善薬として<sup>6</sup>それぞれ医薬応用されている。

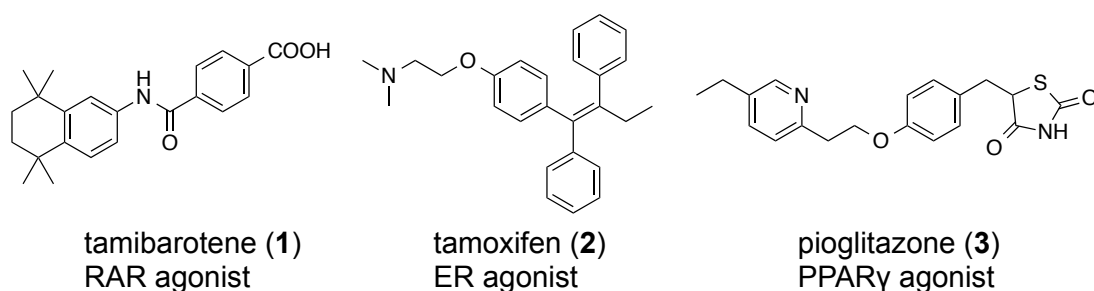


Fig. 1-1. 医薬応用されている主な核内受容体リガンド

<sup>1</sup> Tanatani A. *YAKUGAKU ZASSHI*, **2007**, 127, 341

<sup>2</sup> Maglich, J.M., Sluder A., Guan X., Shi Y., McKee, D.D., Carrick, K., Kamder, K. Willson T.M. Moore J.T., *Genome Biol.*, **2001**, 2, RESEARCH0029, 1.

<sup>3</sup> Kagechika H., Kawachi E., Hashimoto Y., Himi T., Shudo K., *J. Med. Chem.*, 1988, 31, 2182.

<sup>4</sup> Hashimoto Y., Petkovich M., Gaub MP., Kagechika H., Shudo K., Chambon P., *Mol. Endocrinol.*, **1989**, 3, 1046.

<sup>5</sup> Ward HW., *Br. Med. J.* **1973**, 1, 13.

<sup>6</sup> Sugiyama Y., Shimura Y., Ikeda H., *Arzneimittelforschung*, **1990**, 40, 43.



### 1.1.2 核内受容体のドメイン構造

一般に核内受容体群は、共通して A から F までのドメイン構造を有していることが知られている<sup>7</sup>。A/B 領域は基本的にリガンド非依存的な転写活性を担う一方で、E/F 領域はリガンド依存的な転写活性を担う。特に E/F 領域はリガンドが結合するリガンド結合ポケットが存在するため、リガンド結合ドメイン (LBD: Ligand Binding Domain) とも呼ばれることが多い。C 領域は各受容体固有の DNA 配列を認識する DNA 結合ドメイン (DBD: DNA Binding Domain) と呼ばれる他、D 領域は核内に移行するためのシグナル配列が存在する。核内受容体間におけるアミノ酸配列相同性は DBD (40~95%)、LBD (15~60%) で比較的良好に保存されていることが知られている<sup>8</sup>。

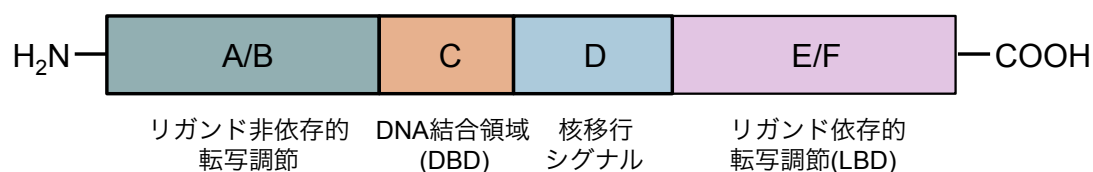


Fig. 1-2. 核内受容体のドメイン構造

<sup>7</sup> 穴戸 宏造(編)、新藤 充(編). 創薬を目指す有機合成戦略—進化する医薬品づくり、化学同人、2007、p149.

<sup>8</sup> 橋本 祐一(編)、村田 道雄(編). 生体有機化学、東京化学同人、2012.

### 1.1.3 核内受容体 N 末端ドメイン (NTD)

核内受容体は、LBD や DBD でのアミノ酸配列相同性が高いことは知られている一方で NTD (N terminal domain) に目を向けてみると、その配列や構造は各核内受容体の間で大きく異なることが見受けられる。例えば、ステロイド受容体として知られているアンドロゲン受容体 (AR : androgen receptor) やグルココルチコイド受容体  $\alpha$  ( $\text{GR}\alpha$ : Glucocorticoid Receptor  $\alpha$ ) は長い NTD を有している。一方、エストロゲン受容体  $\text{ER}\alpha$  やペルオキシソーム増殖剤応答性受容体  $\text{PPAR}\gamma$  は 200 残基ほどの比較的短い NTD を有し、さらにビタミン D 受容体 (VDR: Vitamin D Receptor) の NTD に至ってはわずか 20 残基である。このような事実からも、NTD は核内受容体の個性の一旦を担っていると予想でき、個々の受容体特異的な機能の解明を目指す上では NTD は重要な領域であると考えられる。特に本研究の標的である AR においては、その長さから、機能に対する NTD の寄与は他の受容体に比べて大きい事が考えられる。しかし、NTD 側に焦点を当てた AR の基礎研究は、他のドメインに比べて遅れを取っているのが現状である。

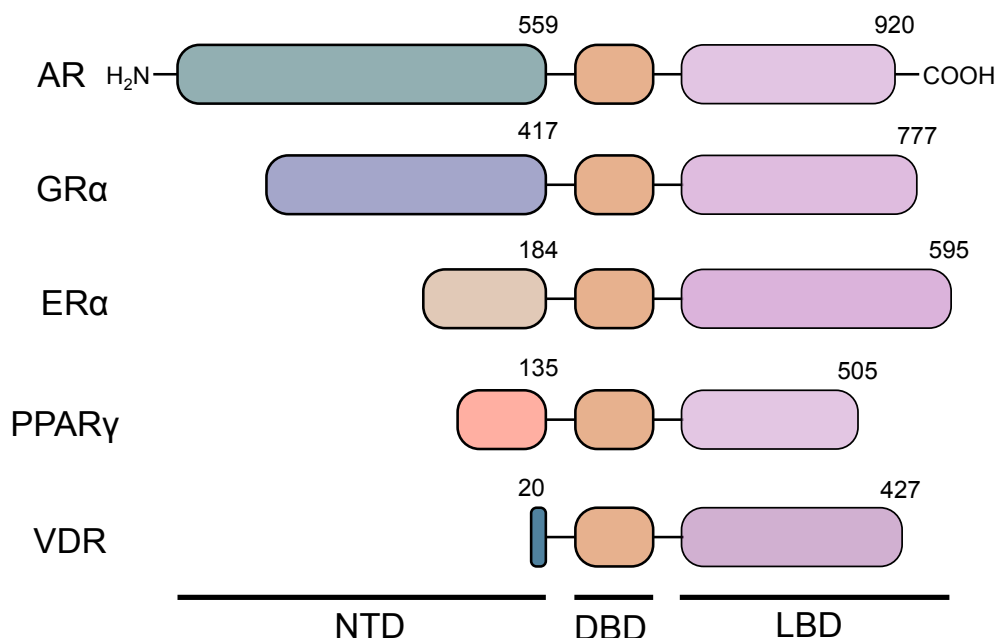


Fig. 1-3. 代表的な核内受容体のドメイン構造<sup>9</sup>

<sup>9</sup> Web サイト「uniprot」の protein データベース (<http://www.uniprot.org>) に収録されている各核内受容体の配列情報を参照

## 1.2 アンドロゲン受容体 AR

### 1.2.1 AR 内因性リガンドとしてのアンドロゲン

アンドロゲン受容体 AR は、前立腺を始めとして、骨格筋や肝臓、中枢神経系に発現している<sup>10</sup>。AR はテストステロン (4) やジヒドロテストステロン (DHT、5) などのアンドロゲンを内因性リガンドとして標的遺伝子の転写を調節し、男性の二次性徴や筋肉、骨の形成など重要な機能を有している<sup>11</sup>。テストステロンは精巣で分泌され、標的の細胞に入った後、5 $\alpha$ 還元酵素によってよりより AR 親和性の高い DHT に変換される<sup>12</sup>。AR の機能に深く関わるドメインとして、DNA 結合ドメイン (DBD) の他、リガンド結合ポケットを有し、リガンド依存的な転写活性化を担うリガンド結合ドメイン (LBD)、リガンド非依存的な転写活性化を担う N 末端ドメイン (NTD) が知られており、転写活性化においては LBD と NTD は協調的に機能していると考えられている。

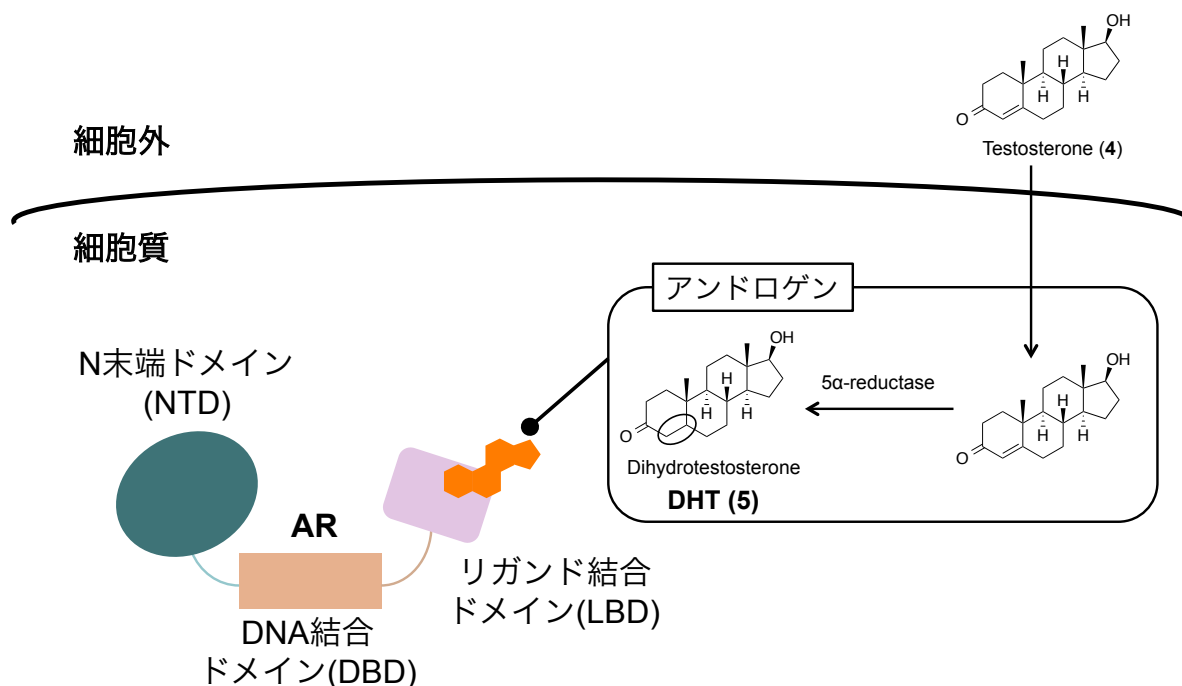


Fig. 1-4. アンドロゲンと AR 模式図

<sup>10</sup> Keller ET., Ershler WB., Chang C., *Front. Biosci.*, **1996**, 1, d59.

<sup>11</sup> Johansen KL., *Semin. Dial.*, **2004**, 17, 202.

<sup>12</sup> Rasmusson G.H., *Annu., Rep., Med., Chem.*, **1986**, 22, 179.

### 1.2.2 アンドロゲンによる AR 転写活性化の分子機構

AR は通常、細胞質において熱ショックタンパク質 (HSP: heat-shock protein) と結合している状態で存在している<sup>13</sup>が、アンドロゲンとの結合に伴い HSP の乖離が起こる。その後は、AR の N 末端と C 末端が分子内あるいは分子間で相互作用する N/C interaction を経て AR の核移行が起こり、2 量化の後<sup>14</sup>、種々のコアクチベーター<sup>15</sup>との複合体形成、DNA 上に存在する AR response element (ARE) との結合を経て、標的遺伝子の転写活性化を引き起こす<sup>16</sup>。

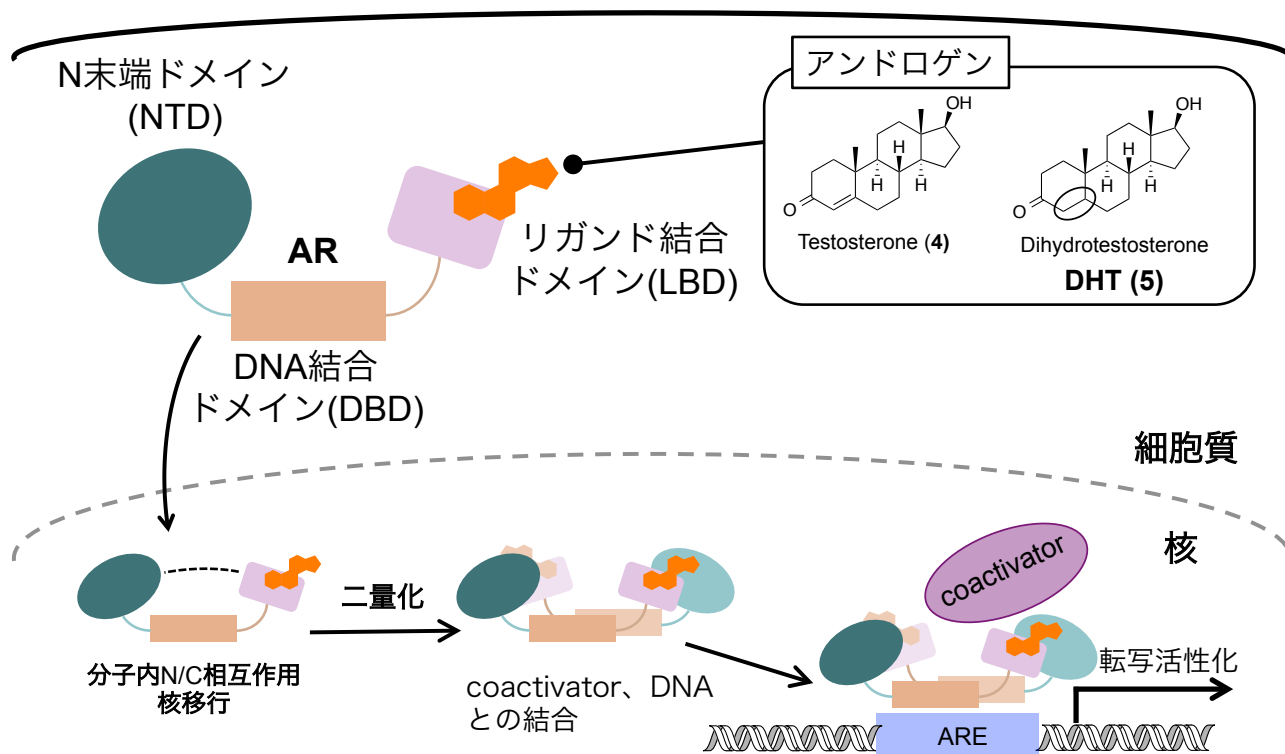


Fig. 1-5. アンドロゲンによる AR の転写活性化機構

<sup>13</sup> Pratt WB., Toft DO., *Endocr., Rev.*, **1997**, 18, 306.

<sup>14</sup> van Royen ME., van Cappellen WA., de Vos C., Houtsmuller AB., Trapman J., *J. Cell. Sci.*, **2012**, 125, 1970.

<sup>15</sup> Heinlein CA., Chang C., *Endocr. Rev.*, **2002**, 23, 175.

<sup>16</sup> Shang Y., Myers M., Brown M. *Mol. Cell.*, **2002**, 9, 601.

## 1.3 AR 関連疾患

前節では核内受容体 AR の機能について現在知られている分子機構を中心に述べた。本説では AR の転写活性あるいは AR そのものが関連する疾患について述べる。

### 1.3.1 前立腺がん

前立腺がんは米国で男性の死亡率第二位のがんであり<sup>17</sup>、日本でも患者の増加が問題となっている。AR のアンドロゲン依存的転写活性化は前立腺がんの増悪要因であると考えられているため、AR の転写を抑制するヒドロキシフルタミド (7)<sup>18</sup>やビカルタミド (8)<sup>19</sup>などの AR アンタゴニストが前立腺がん治療薬として臨床応用されている。AR アンタゴニストによる前立腺がん治療は一定の期間は有効であるが、長期投与によりビカルタミドやフルタミドがARアゴニストとして働いてしまう変異ARの発現<sup>20, 21</sup>が起こることが明らかになっている。このため、耐性獲得 AR に対する有効性の獲得を指向した AR アンタゴニストの創製研究が現在でも盛んになされており、2012 年にはこれまでの AR アンタゴニストとは骨格が異なる enzalutamide (9) が FDA で承認されている<sup>22</sup>。

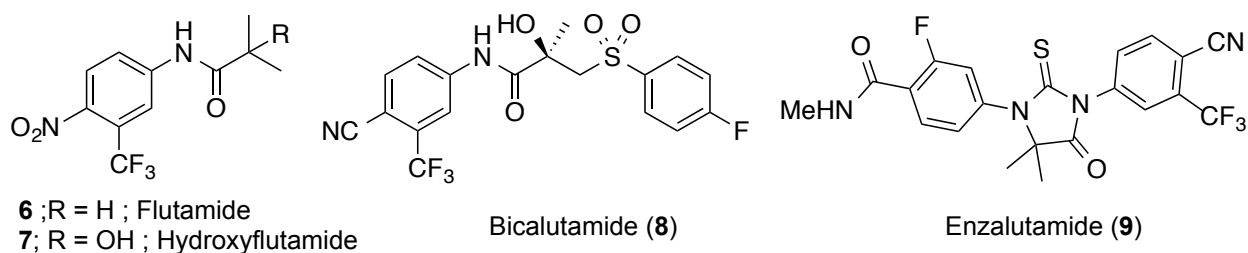


Fig. 1-6. 医薬応用されている AR アンタゴニスト

<sup>17</sup> Hoffman RM., *N. Engl. J. Med.*, **2011**, 365, 2013.

<sup>18</sup> Liao S., Howell DK., Chang TM., *Endocrinology*, **1974**, 94, 1205.

<sup>19</sup> Furr BJA. Tucker H., *Urology*, **1996**, 47, 13.

<sup>20</sup> Fenton MA., Shuster TD., Ferting AM., Taplin ME., Kolvenbag G., Bubley GJ., Balk SP., *Clin. Cancer Res.*, **1997**, 3, 1383.

<sup>21</sup> Hara T., Miyazaki J., Araki H., Yamaoka M., Kanzaki N., Kusaka M., Miyamoto M., *Cancer Res.*, **2003**, 63, 149.

<sup>22</sup> Bishr M., Saad F., *Nat. Rev. Urol.*, **2013**, 10, 522.

### 1.3.2 アンドロゲン不応症 (AIS) <sup>23, 24</sup>

アンドロゲン不応症は性分化疾患の一つであり、2 万~10 万に 1 人の割合で発症する。男性ホルモン不応により男性への性分化に障害を生じるが、アンドロゲンの分泌量は健常人とほぼ同じである。アンドロゲンの応答性の程度により完全型 (CAIS)、部分型 (PAIS) に分類され、CAIS の 95% は AR の変異が原因であると言われている。中でも、いくつかの AR-LBD の点変異体では DHT の転写活性化能や結合親和性が低下することが知られている<sup>25</sup>。

### 1.3.3 球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) <sup>26, 27, 28</sup>

球脊髄性筋萎縮症 (Spinal-Bulbar Muscular Atrophy : SBMA) は Kennedy 病とも呼ばれている緩徐進行性の下位運動ニューロン病である。X 染色体に存在する AR 遺伝子の第一 exon に存在する CAG リピートに異常な伸長が認められる、ポリグルタミン病の一つである。CAG リピートは健常人では 36 以下だが、SBMA 患者では 38 以上になっていることが知られている。患者数は 10 万人あたり 1、2 人程度の希少疾病であり、現在この疾患に対する有効な治療法は確立されていない。

---

<sup>23</sup> Mongan NP., Tadokoro-Cuccaro R., Bunch T., Hughes IA., *Best Pract. Res. Cl. En.*, **2015**, 29, 569.

<sup>24</sup> Hornig NC., Ukat M., Schweikert HU., Hiort O., Werner R., Drop SL., Cools M., Hughes IA., Audi L., Ahmed SF., Demiri J., Rodens P., Worch L., Wehner G., Kulle AE., Dunstheimer D., Müller-Roßberg E., Reinehr T., Hadidi AT., Eckstein AK., van der Horst C., Seif C., Siebert R., Ammerpohl O., Holterhus PM., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **2016**, 101(11), 4468.

<sup>25</sup> Szafran AT., Hartig S., Sun H., Uray IP., Szwarc M., Shen Y., Mediwala SN., Bell J., McPhaul MJ., Mancini MA., Marcelli M., *PLoS One*, **2009**, 4(12), e8179.

<sup>26</sup> 難病情報センターweb site(<http://www.nanbyou.or.jp/entry/234>)

<sup>27</sup> Finsterer J., *Eur. J. Neurol.*, **2009**, 16, 556.

<sup>28</sup> La Spada AR., Wilson EM., Lubahn DB., Harding AE., Fischbeck KH., *Nature*, **1991**, 352, 77.

## 1.4 AR-NTD の構造・機能制御

ここまで、核内受容体としての AR、ならびにその機能制御の分子機構、関連疾患について述べてきた。これらの知見の元になった基礎研究は、LBD と、LBD のリガンド結合ポケットに結合するアンドロゲンを代表とした古典的 AR モジュレーターが中心部分を担っていたことは否定できない。しかし前節で述べたように AR は、核内受容体間で特に相同性が低いドメインである NTD の長さが際立っている。また、構造的にも機能的にも LBD とは異なる特徴を有していることが知られている。本節では AR-NTD の構造や機能制御について述べる。

### 1.4.1 AR の構造情報

AR の構造については程度の差はあるが、ドメイン毎に調べられている。LBD は $\alpha$ ヘリックスなどの 2 次構造が豊富なことが知られているが、NTD は $\alpha$ ヘリックスが数個しかないことが示唆されている<sup>29</sup>。このことから、AR-NTD は決まった 3 次元構造を取らない、立体構造的に不安定な領域であることが知られている。このような構造不確定性を有するドメインは一般的に intrinsic disorder domain (ID ドメイン<sup>30</sup>) と呼ばれている。AR-NTD の構造不確定性は、LBD や DBD の部分結晶構造が取られている一方で、NTD の結晶構造が未だ明らかになっていない事からも伺える。

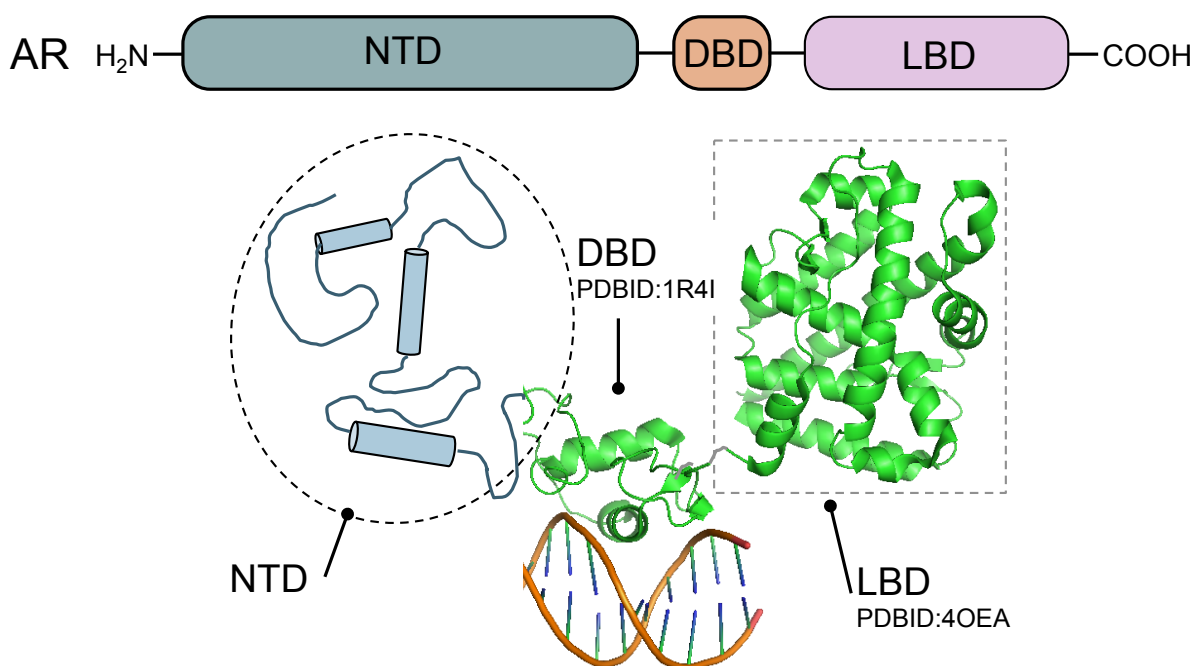


Fig. 1-7. AR の立体構造

<sup>29</sup> McEwan IJ., *Mol. BioSyst.*, **2012**, 8, 82.

<sup>30</sup> Wright PE., Dyson HJ., *J. Mol. Biol.*, **1999**, 293(2), 321.

一次構造においても、NTD には特徴的な配列が存在する。例えば、N/C interaction の際に重要とされる FQNLF 配列、WHTLF 配列が存在する<sup>31</sup>。また、AR の NTD をコードする exon 1 にはグルタミン(Q) をコードする CAG のリピート領域やグリシン(G)をコードする GGC のリピート領域が存在しており、この繰り返しの反復数には個人差が認められる<sup>32</sup>。CAG リピートに関しては、その繰り返し配列の増加によって、 $\alpha$ ヘリックスの割合が増加する等の 2 次構造に影響を与えること<sup>33</sup>、繰り返し数と AR の転写活性の間にはおおまかに反比例の関係にあること<sup>34, 35, 36</sup>が示唆されている。

---

<sup>31</sup> He B., Kemppainen JA., Wilson EM., *J. Biol. Chem.*, **2000**, 275, 22986.

<sup>32</sup> Sasaki M., Kaneuchi M., Sakuragi N., Fujimoto S., Carroll PR., Dahiya R., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2003**, 312, 1244.

<sup>33</sup> Davies P., Watt K., Kelly SM., Clark C., Price NC., McEwan IJ., *J. Mol. Endocrinol.*, **2008**, 41, 301.

<sup>34</sup> Werner R., Holterhus PM., Binder G., Schwarz HP., Morlot M., Struve D., Marschke C., Hiort O., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **2006**, 91, 3515.

<sup>35</sup> Choong CS., Kemppainen JA., Zhou ZX., Wilson EM., *Mol. Endocrinol.*, **1996**, 10, 1527.

<sup>36</sup> Callewaert L., Christiaens V., Haelens A., Verrijdt G., Verhoeven G., Claessens F., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2003**, 306, 46.



#### 1.4.2 AR-NTD が関与する AR の機能制御

AR-NTD の機能制御についても多くの研究がなされている。AR は LBD を介したリガンド依存的な転写活性化を担う一方で、NTD を介したリガンド非依存的な転写活性化を担うことが知られている。例えば、protein kinase A (PKA) 活性化剤として知られている forskolin (FSK) やサイトカインの一種である interleukin 6 (IL-6) による、キナーゼ経路によるシグナル伝達を介したリン酸化を含む翻訳後修飾<sup>37, 38</sup>や、タンパク質間相互作用を介したリガンド非依存的な転写活性化を担っており、その転写調節は多岐にわたる。AR にはリン酸化を含む翻訳後修飾箇所が複数あるが、そのほとんどは NTD に存在することが知られている<sup>39</sup>。また、AR-NTD と相互作用するコファクターは 150 近く知られている<sup>40, 41, 42, 43</sup>。CD スペクトルの測定や、プロテアーゼに対する感受性の評価などの実験結果から、翻訳後修飾やタンパク質との相互作用に伴い、特定の 3 次元構造に折り畳まれること<sup>44</sup>が予想されている。これにより、AR-NTD は、同一の一次構造を持ちながら、多様な機能制御に関わる事ができる。

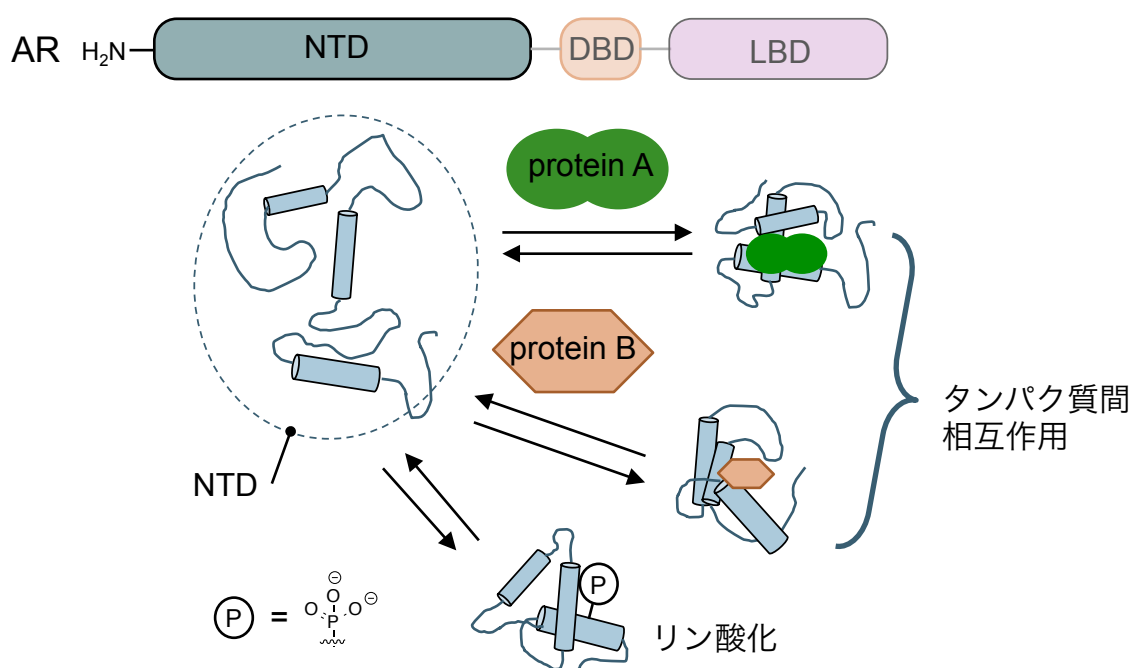


Fig. 1-8. AR-NTD の機能制御の模式図

<sup>37</sup> Ueda T., Bruchovsky N., Sadar MD., *J. Biol. Chem.*, **2002**, 277, 7076.

<sup>38</sup> Sadar MD., *J. Biol. Chem.*, **1999**, 274, 7777.

<sup>39</sup> Gioeli D., Paschal BM., *Mol. Cell. Endocrinol.*, **2012**, 352, 70.

<sup>40</sup> Callewaert L., Van Tilborgh N., Claessens F., *Cancer Res.*, **2006**, 66, 543.

<sup>41</sup> Heermers HV., Tindall DJ., *Endocr. Rev.*, **2007**, 28, 778.

<sup>42</sup> Lavery DN., McEwan IJ., *Biochem J.*, **2005**, 391, 449.

<sup>43</sup> Van de Wijngaert DJ., Dubbink HJ., van Royen ME., Trapman J., Jenster G., *Mol. Cell. Endocrinol.*, **2012**, 352, 57.

<sup>44</sup> Reid J., Kelly SM., Watt K., Price NC., McEwan IJ., *J. Biol. Chem.*, **2002**, 277(22), 20079.

## 1.5 AR に対する低分子化合物アプローチ

AR の内因性リガンドであるテストステロンや DHT は、AR の機能に対する低分子化合物アプローチの中心として多く使われてきたことは事実であろう。その一方で、代謝安定性の獲得、あるいはアンドロゲンが有するステロイド骨格に起因する副作用の回避を目的として、ステロイド型、非ステロイド型の AR リガンドが数多く創製されてきた。以下にその紹介をする。

### 1.5.1 AR-LBD アゴニスト

精巣に障害が起こり、男性ホルモンの量が低下してしまう性腺機能低下症においては、アンドロゲン補充療法が用いられる。そのため AR アゴニストの創製研究は、上述したアンドロゲンの問題を回避・解決するための方法論を確立する上で意義がある。ステロイド性 AR アゴニストとしてはテストステロンや DHT の他に methyltrienolone (R1881; **10**) などがよく知られている。非ステロイドとしては LG121071 (**11**)<sup>45</sup>や、pyrazoline 骨格を有する化合物 (**12**)<sup>46</sup>が報告されている (Fig. 1-9)。

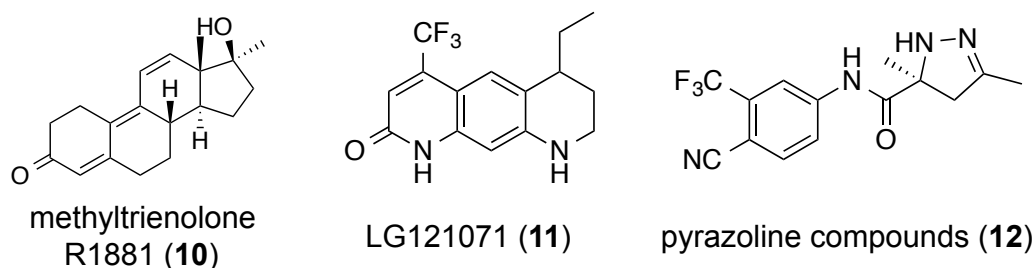


Fig. 1-9. AR-LBD アゴニスト

<sup>45</sup> Hamann LG., Mani NS., Davis RL., Wang X.-N., Marschke KB., Jones TK., *J. Med. Chem.*, **1999**, 42, 210.

<sup>46</sup> Zhang X., Li X., Allan GF., Sbriscia T., Linton O., Lundeen SG., Sui Z., *J. Med. Chem.*, **2007**, 50, 3857.

### 1.5.2 AR-LBD アンタゴニスト

AR は前立腺がんの重要な治療標的だが、先に述べた薬剤耐性の問題から既存のアンタゴニストとは異なる骨格の AR アンタゴニストの創製が求められている。そのため、AR の転写活性化を阻害する新規低分子化合物の創製研究は盛んに行われている。以下ではその一部を紹介する。ステロイド骨格を有するものとしては、cyproterone acetate (**13**)<sup>47</sup>などが知られている。非ステロイド化合物はキノリン骨格を有する化合物 (**14**)<sup>48</sup>や、イソキサザロン骨格化合物 (**15**)<sup>49</sup>の他、ステロイド骨格の脂溶性部分をカルボラン<sup>50</sup>骨格に変換した化合物群 (**16**)<sup>51</sup>や、ジフェニルメタン骨格化合物 (**17**)<sup>52</sup>など、多様な構造のリガンドが知られている (Fig. 1-10)。

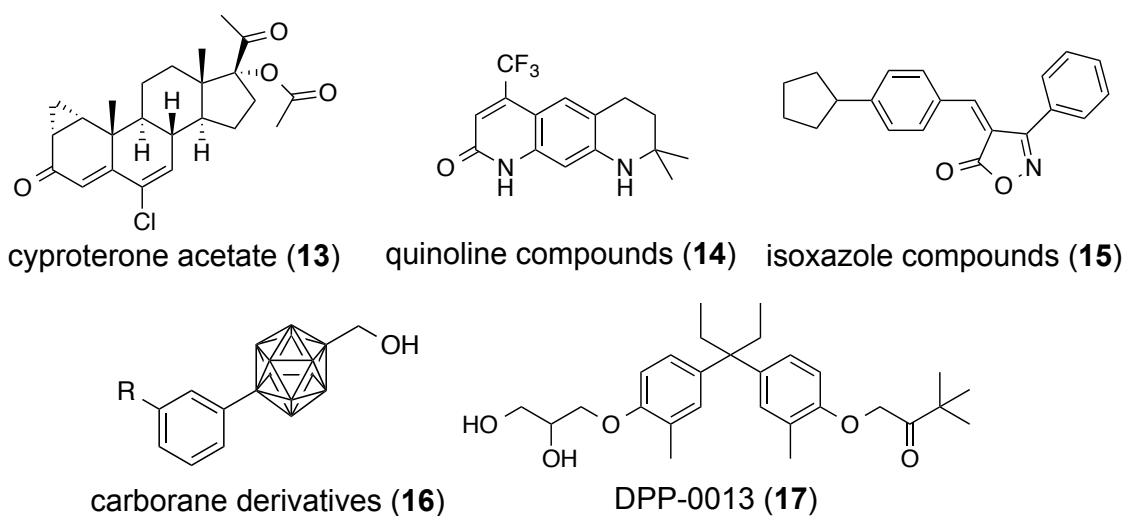


Fig. 1-10. AR-LBD アンタゴニスト

<sup>47</sup> Neumann F., Elger W., *Endokrinologie*, **1966**, 50, 209.

<sup>48</sup> Hamann LG., Higuchi RI., Zhi L., Edwards JP., Wang X.-N., Marschke, KB., Kong, JW., Farmer, LJ., Jones TK., *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 623.

<sup>49</sup> Ishioka T., Kubo A., Koiso Y., Nagasawa K., Itai A., Hashimoto Y., *Bioorg. Med. Chem.*, **2002**, 10(5), 1555.

<sup>50</sup> ホウ素と炭素からなるクラスターの名称。ここでは C<sub>2</sub>B<sub>10</sub>H<sub>12</sub> の分子式を持つものカルボランと呼んでいる。

<sup>51</sup> Fujii S., Goto T., Ohta K., Hashimoto Y., Suzuki T., Ohta S., Endo Y., *J. Med. Chem.*, **2005**, 48(14), 4654.

<sup>52</sup> Hosoda S., Tanatani A., Wakabayashi K., Makishima M., Imai K., Miyachi H., Nagasawa K., Hashimoto Y., *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, 14, 5489.

### 1.5.3 AR に対する非古典的な低分子化合物アプローチ

1.5.1、1.5.2 節では、AR-LBD のリガンド結合ポケットに作用する古典的な AR 転写調節化合物を紹介してきた。一方で従来のリガンド結合ポケットとは異なる部位に作用することを期待した非古典的 AR 転写調節低分子化合物の創製研究がなされつつある。なお本論文では、従来のリガンド結合ポケット以外の部位に作用する AR 転写調節化合物を、非古典的 AR モジュレーターと呼ぶ事にする。以下に例を紹介する (Fig. 1-11)。

LBD の表面部分にはリガンド結合部位の他にコアクチベーターが結合する部位が存在する。AR を含む核内受容体は、コアクチベーター上の LXXLL 配列 (L : Leu、X : 任意のアミノ酸) を介して相互作用する。すなわち AR とそのコアクチベーターの相互作用を阻害し AR の転写活性化を阻害する化合物は、従来とはメカニズムの異なる AR モジュレーターであり、前立腺がん治療への応用が期待される。この仮説に基づき、コアクチベーター上の LXXLL 配列部分を模倣したペプチド等価体 (**18**) の創製が報告されている<sup>53</sup>。この化合物の創製においては AR と結晶構造をもとに低分子化合物をデザインする、ペプチドミメティクスの手法が用いられている。また、最近では、計算化学を用いた *in silico* スクリーニングにより、LBD に存在する配列である BF3 (Binding function 3) に作用するとされている化合物群 (**19**) の報告<sup>54</sup>がなされている。Pyrole-imidazole polyamide (**20**) は AR そのものではなく ARE に結合することで、AR と DNA の結合を阻害し、関連遺伝子の発現を阻害する化合物<sup>55</sup>として報告されている。また、1-[3-(2-chlorophenoxy)propyl]-1H-indole-3-carbonitrile (CPIC; **21**) は、160000 化合物の HTS から見出された化合物であり、AR と DNA の結合を阻害することが報告<sup>56</sup>されている。しかしこの化合物が AR のどの部位に結合しているかの検討はなされていない。

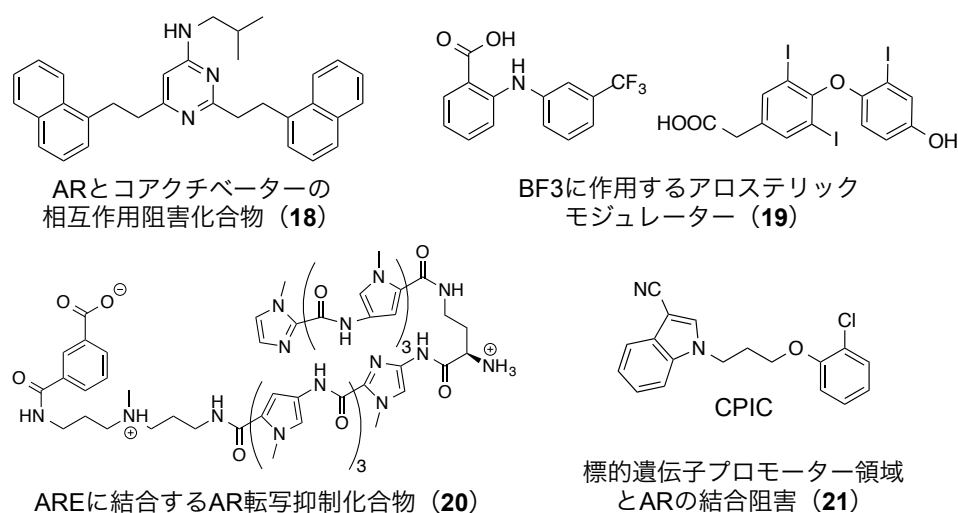


Fig. 1-11. 非古典的な AR モジュレーター

<sup>53</sup> Gunther JR., Parent AA., Katzenellenbogen JA., *ACS Chem. Biol.*, **2009**, 4, 435.

<sup>54</sup> Estébanez-Perpiñá E., Arnold LA., Nguyen P., Rodrigues ED., Mar E., Bateman R., Pallai P., Shokat KM., Baxter JD., Guy RK., Webb P., Fletterick RJ., *Proc. Natl. Acad. Sci., U. S. A.*, **2007**, 104, 16074.

<sup>55</sup> Nickols NG., Dervan PB., *Proc. Natl. Acad. Sci., U. S. A.*, **2007**, 104, 10418.

<sup>56</sup> Cherian MT., Wilson EM., Shapiro DJ., *J. Biol. Chem.*, **2012**, 287(28), 23368.

NTD に至っては、これまで低分子化合物による転写制御の標的にはされてきておらず、1 グループによる数化合物の報告 (EPI-001 (**22**)<sup>57</sup>、Sintokamide (**23**)<sup>58</sup>) がなされているのみである。なお、筆者が本研究を開始した後に同グループから新たに niphatenone (**24**)<sup>59</sup>が報告された (Fig. 1-12)。いずれの化合物も海洋天然物からの抽出物として報告されている。特に EPI-001 は、当研究室で核内受容体リガンドのテンプレートとして提案しているジフェニルメタン骨格を有する低分子化合物であり、クロロヒドリン部分において AR-NTD と共有結合することが示唆されている<sup>60</sup>。

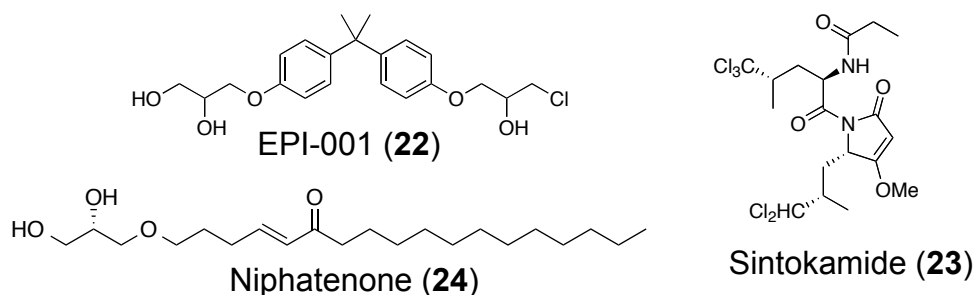


Fig. 1-12. AR-NTD に作用するとして報告された化合物

#### 1.5.4 非古典的 AR モジュレーターの有用性

これまで、AR に限らず LBD リガンドを用いた研究によって、核内受容体に関わる数多くの知見を明らかにし、医薬応用につながる成果を残してきたことは事実ではあるが、AR の機能をより詳細に解明するためのケミカルツールとしては、従来のリガンド結合部位に作用する古典的モジュレーターでは限界があると考えられる。従って、重要な機能を有すると考えられる NTD を含めた AR の機能の解明を目指すためには AR の NTD に作用する非古典的なモジュレーターが求められる。

前述のように、AR の機能制御の標的部位としては従来のリガンド結合ポケット以外の部位を想定した低分子化合物の創製研究がなされつつある。しかしながら従来のリガンド結合ポケット以外の部位、特に NTD を標的とした低分子化合物アプローチは、AR の機能の詳細な解明をめざす上で重要と考えられている一方、未だ発展途上であると言える。

<sup>57</sup> Andersen RJ., Mawji NR., Wang J., Wang G., Haile S., Myung JK., Watt K., Tam T., Yang YC., Bañuelos CA., Williams DE., McEwan IJ., Wang Y., Sadar MD., *Cancer Cell*, **2010**, *17*, 535.

<sup>58</sup> Sadar MD., Williams DE., Mawji NR., Patrick BO., Wikanta T., Chasanah E., Irianto HE., Soest RV., Andersen RJ., *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 4947.

<sup>59</sup> Banuelos CA., Lal A., Tien AH., Shah N., Yang YC., Mawji NR., Meimetis LG., Park J., Kunzhong J., Andersen RJ., Sadar MD., *PLoS One.*, **2014**, *9*(9), e107991.

<sup>60</sup> Myung JK., Banuelos CA., Fernandez JG., Mawji NR., Wang J., Tien AH., Yang YC., Tavakoli I., Haile S., Watt K., McEwan IJ., Plymate S., Andersen RJ., Sadar MD., *J. Clin. Invest.*, **2013**, *123*, 2948.

## 1.6 研究目的

前述の通り AR は、NTD における翻訳後修飾箇所や相互作用するタンパク質が多いことが知られている。しかしながら、AR の NTD を標的とした低分子化合物の創製研究はこれまでほとんどなかったため、N 末端側の転写調節機構については未だ明らかになっていないことが多いと考えられる。もし NTD に対する低分子化合物アプローチができれば、より複雑で多様と考えられる AR の機能の詳細な解明や関連する病態の理解につながることを考えられるが、AR-NTD を標的とした低分子化合物は数化合物の報告のみであり、研究例は乏しい。これらの背景をふまえ、私は AR-NTD に焦点を当てた非古典的 AR モジュレーターの創製を目的とした。しかしながら AR-NTD は、その構造不確定性に起因する構造情報の少なさから、合理的な化合物デザインによるリードの創出は難しいと考えられる。そのため、近年報告された AR-NTD に作用するとされる化合物をリード化合物に設定し、それをもとにした構造展開を行うことを考えた。

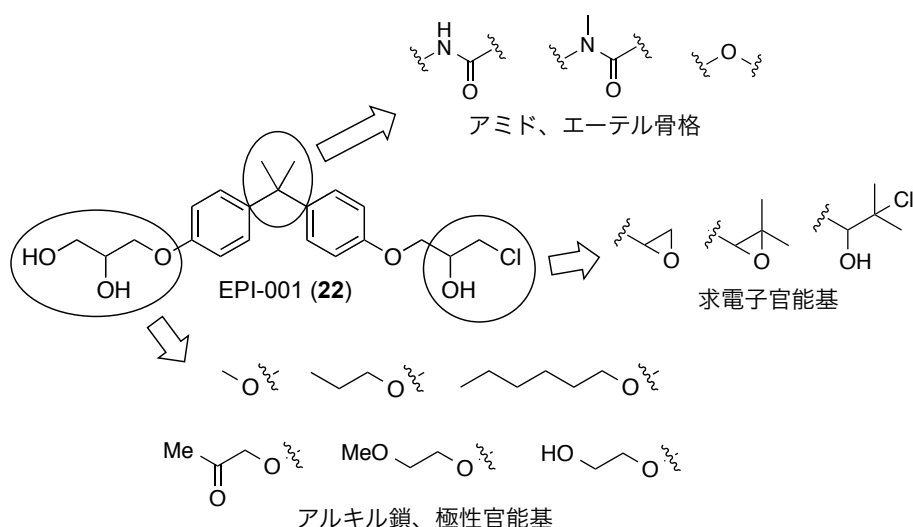


Fig. 1-13. EPI-001 からの系統的な構造展開

非古典的な AR モジュレーターの創製研究にあたり私は、ジフェニルメタン骨格を有する EPI-001 (**22**) をリード化合物に設定した。**22** はより系統的な構造展開が容易と考えられるジフェニルメタン構造を有しているため、構造展開による高活性化が容易であると考えたためである。しかしながら先行研究においては構造活性相関については 2 カ所存在する不斉点に起因する各ジアステレオマーや、結合実験を指向したアルキルタグ導入化合物などが主であり、活性向上を指向した構造最適化に関しては精査されていなかった。これらのことから私は、LBD を持たないコンストラクトでの活性評価系を用いて **22** をリードとした構造展開を行い、NTD に焦点を当てた新規作用部位を有する AR モジュレーターの創製および構造活性相関研究に着手した。以降では、この研究目的を達成すべく遂行した研究課題とその成果について記述する。

## 第二章 AR-NTD 転写活性評価系

AR-NTD が介在する転写調節化合物の創製を行うにあたり、適切な評価系を構築する必要があった。本章では、AR-NTD 評価系の構築と先行研究との不一致、転写亢進化合物の発見について記述する。

### 2.1 AR-NTD 転写調節活性評価系の構築

#### 2.1.1 AR-NTD レポータージーンアッセイ系

核内受容体リガンドは、核内受容体の C 末に存在するリガンド結合ドメイン (LBD) に結合し、その機能を調節している。本研究では、従来のリガンドとは異なる非古典的な AR モジュレーターの創製を目的としているため、全長 AR を用いた評価系は適さない。そのため、AR の N 末端側のみを含む CMX-GAL4N-hAR-NTD プラスミドを作製し、活性評価に用いることにした。本評価系は、酵母由来の転写因子である GAL4N と AR-NTD を融合させた "CMX-Gal4N-hAR-NTD" と MH100 とルシフェラーゼを融合させた "tk-MH100x4-luc" を HEK293 細胞に一過性に発現させた系である。転写活性化が起こると MH100 の下流に存在する LUC 遺伝子から luciferase が発現する (Fig. 2-1)。この luciferase により生成した luciferin の発光量を指標とする事で AR-NTD の転写調節活性を評価した。なお、各処理検体間のトランスフェクション効率の規格化には cotransfection した  $\beta$ -galactosidase の酵素活性を用いている。

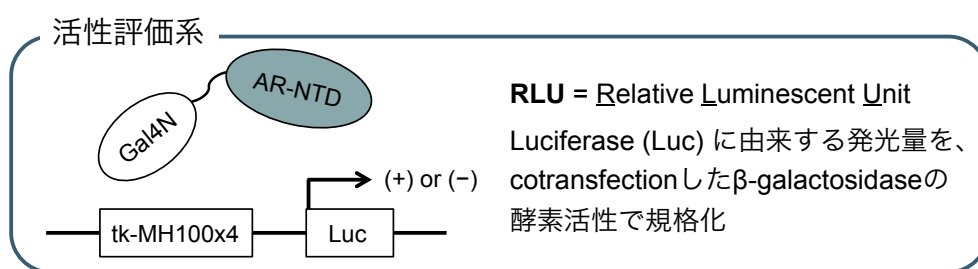


Fig. 2-1. AR-NTD レポータージーンアッセイ系

まず先行研究で示されている、Forskolin (FSK) による AR-NTD を介した転写活性化が起こるかどうかが確認を行った。しかし本評価系においては、後述するように、FSK や EPI-001 誘導体の転写活性において先行研究の結論との不一致が認められた。そのため、本研究では主に AR-NTD を介した転写亢進活性を指標に構造展開し、新規 AR-NTD 転写調節活性化合物の創製を目的として研究を進めた。

### 2.1.2 AR-NTD 評価系では DHT は転写亢進活性を示さない

DHT は AR-LBD に結合して転写を亢進する AR の内因性リガンドである。全長 AR、AR-NTD の両方の系での DHT の転写活性の評価結果を以下に示す (Fig. 2-2)。その結果 DHT は全長 AR においては 10 nM で 6 倍程度の転写亢進活性を示すが、AR-NTD 評価系では同濃度でも転写亢進活性は示さなかった。

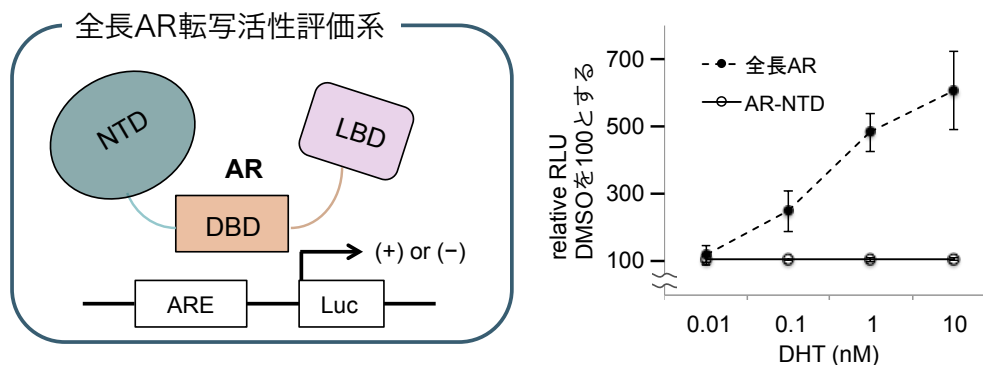


Fig. 2-2. 全長 AR 転写活性評価系 (左)。AR アゴニスト DHT は全長 AR において転写亢進活性を示すが AR-NTD 評価系においては転写亢進活性を示さない (右)。

### 2.1.3 FSK は AR-NTD 転写調節系において転写抑制活性を有する

まず一般的なリン酸カルシウムによるトランスフェクション法により、HEK293 細胞を用いたレポーター遺伝子アッセイを行った。その結果、論文に報告されている結果とは逆に、FSK での濃度依存的な転写抑制活性が認められた。この現象は全長 AR を用いたレポーター遺伝子アッセイにおいても観察された。

#### ○AR-NTD レポーター遺伝子アッセイ

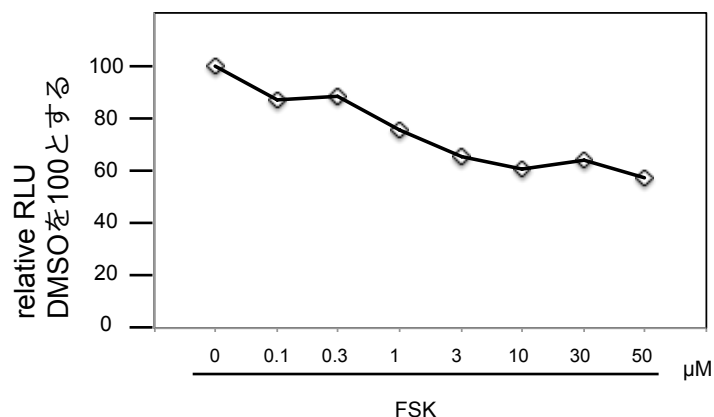


Fig. 2-3. FSK は AR-NTD レポーター遺伝子アッセイ系で転写抑制活性を有する



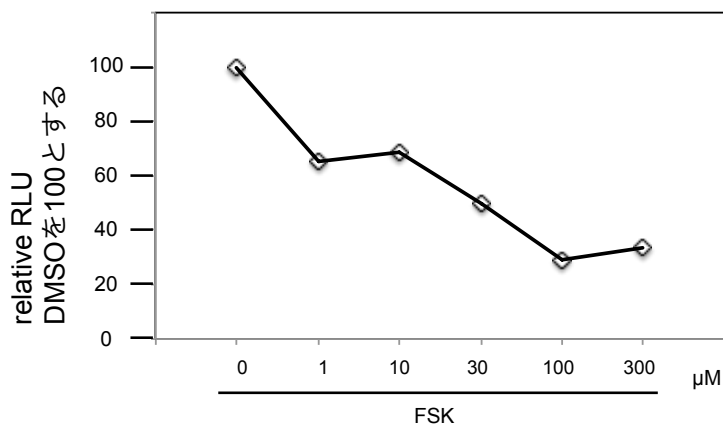


Fig. 2-4. FSK は全長 AR レポータージーンアッセイ系でも転写抑制活性を有する

#### 2.1.4 FSK による転写抑制は LNCaP 細胞でも起こる

先行研究で報告している FSK で転写亢進が起こるという現象は、ヒト前立腺がん LNCaP 細胞でのレポータージーンアッセイ系により確認している。前節で示したレポータージーンアッセイの結果は HEK293 細胞で行ったものであった。すなわち先行研究との不一致は細胞に内在するコファクターの違いによる可能性があると考え、先行研究と同じ LNCaP 細胞を用いて同様の実験を行った。トランスフェクション法はリン酸カルシウム法を試したが、細胞毒性の影響によりばらつきが多く適切に評価できなかった (data not shown)。そこで、トランスフェクション試薬 (Hugene) を用いたところ、HEK293 細胞と同じく LNCaP 細胞でも FSK で転写の抑制が観察されるという結果となった。少なくとも FSK による転写活性化が認められていないため、これ以上の検討は行っていない。この結果から、細胞内のコファクターの差異による結果の違いということは否定された。

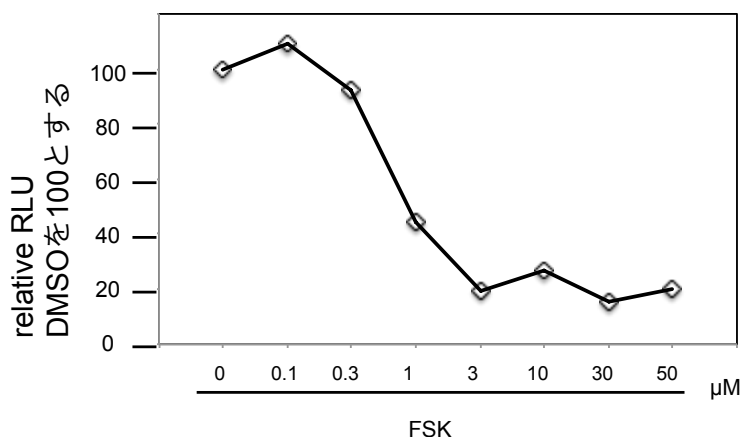


Fig. 2-5. FSK は LNCaP 細胞での AR-NTD レポータージーンアッセイ系でも転写抑制活性を有する

### 2.1.5 補足：FSK による脱リン酸化<sup>61</sup>

FSK による protein kinase A 経路を介した AR のリン酸化と続く転写活性化については先行研究<sup>57, 58</sup>を含め報告<sup>37, 38</sup>がなされているが、FSK により AR の脱リン酸化が起こることを報告した例もある。しかしながらこの論文でも LNCaP 細胞を用いた実験を行っていることから、細胞内の微妙な環境の違い、あるいは LNCaP 内因性の AR-NTD の配列が異なることが予想されるが、このような現象の違いが認められる理由はわかっていない。本研究においても、FSK を介した AR の転写抑制が起こる原因としては用いている細胞の細胞内の微妙な環境の違いによる可能性が考えられる。なお、本研究で用いている AR-NTD の配列は、グルタミンの繰り返し数が異なること以外はデータベース<sup>62</sup>と比較して大きな違いはなかったことは確認しているが、先行研究で用いている AR-NTD の配列は明らかではない。そのため、先行研究と FSK に対する作用が一致しなかった理由として、用いたコンストラクトの配列が異なっている可能性も否定できない。

---

<sup>61</sup> Blok LJ., de Ruiter PE., Brinkmann AO., *Biochemistry*, **1998**, 37, 3850.

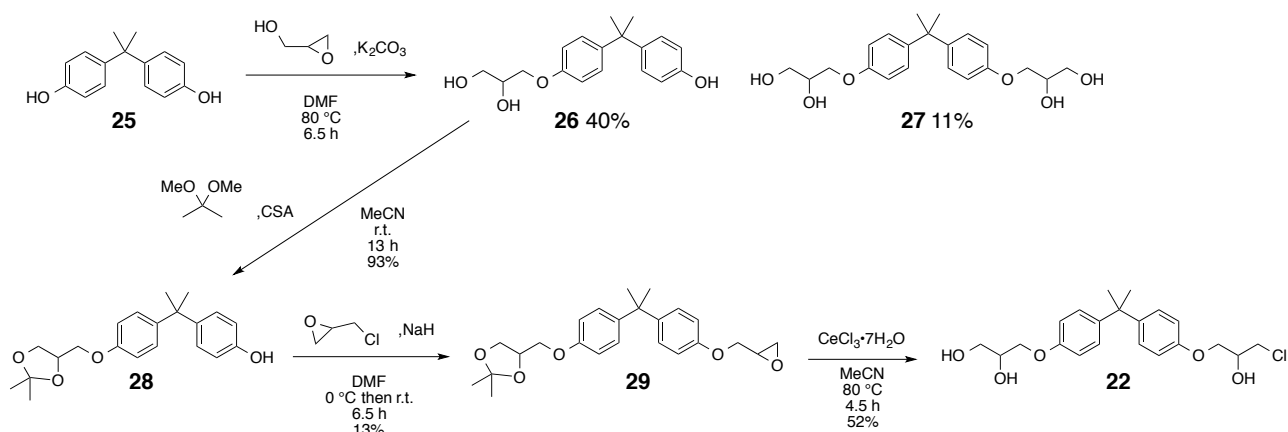
<sup>62</sup> Web サイト「uniprot」の protein データベース (<http://www.uniprot.org/uniprot/P10275>) に収録されている isoform1 の配列と比較した。

## 2.2 EPI-001 及びその誘導体合成と活性評価

前節で、新たに作製した CMX-GAL4N-hAR-NTD コンストラクトを用いたレポータージーンアッセイにおいて、FSK に対する応答性が先行研究と異なることを示した。本章では、EPI-001 の誘導体合成とその本評価系における評価結果について述べる。クロロヒドリン部分の立体に関しては、後述する理由によりラセミ体で合成、活性評価を行っている。

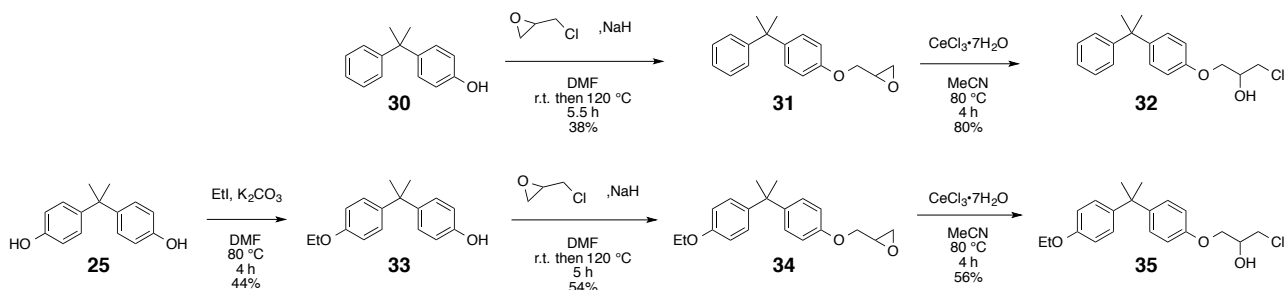
### 2.2.1 EPI-001 誘導体の合成

EPI-001 の合成ルートを以下 (Scheme 2-1) に示す。まず bisphenol A (**25**) を原料に、(±)-glycidol でアルキル化を行い **27** を得た (bis 体)。モノアルキル体 **26** をアセトニドで保護した **28** に対して、エピクロロヒドリンでエポキシユニットを導入し **29** を得た。最後に、塩化セリウム七水和物によりエポキシドの開環とアセトニドの脱保護を同時に行い **22** を得た。

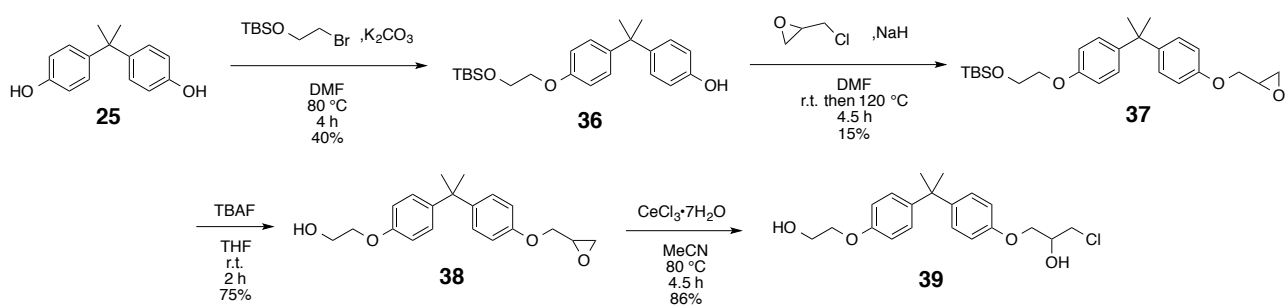


Scheme 2-1. EPI-001 の合成ルート

**22** 誘導体は **22** と同様のルートで合成した。**32** は 4- $\alpha$ -cumylphenol (**30**) を、**35** は **25** を原料として合成した (Scheme 2-2)。**39** は、BPA を原料とし、TBS 保護したアルコールを有するアルキルユニットを導入したのちエピクロロヒドリンとの反応で **37** を得た。続く TBAF での TBS 基の脱保護、塩化セリウム七水和物との反応を経て **39** を得た (Scheme 2-3)。

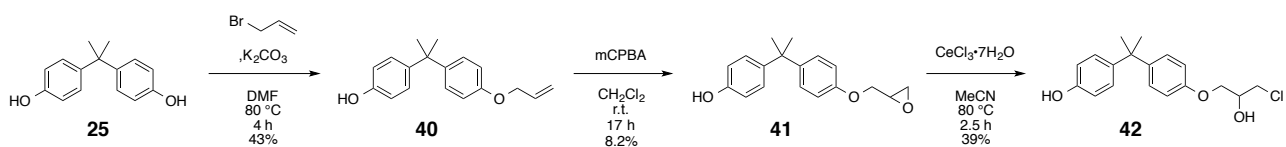


Scheme 2-2. 32, 35 の合成ルート



Scheme 2-3. 39 の合成ルート

これまでは、エポキシユニットの導入方法としてエピクロロヒドリンを用いた 1 ステップの反応で行っていた。しかし同様の反応を bisphenol A に行ったところ反応は進行しなかった。そこで **42** の合成では、アリル基の導入、mCPBA での酸化という 2 段階の変換を経てエポキシユニットの導入を行った。塩化セリウムでのエポキシドの開環は問題なく進行し、目的物を得ることができた (Scheme 2-4)。



Scheme 2-4. 42 の合成ルート

## 2.2.2 EPI-001 誘導体は AR-NTD 転写亢進活性を有する

まず、EPI-001 (22) の左側側鎖を変換した化合物を評価した。その結果、EPI-001 誘導体のいくつかは、濃度依存的な AR-NTD 転写亢進活性を有していることがわかった (Fig. 2-6)。

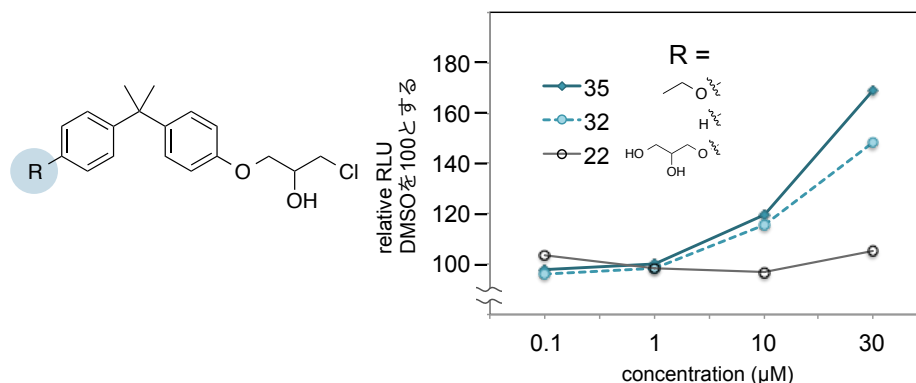


Fig. 2-6. EPI-001 誘導体は AR-NTD 転写亢進活性を有する

## 2.2.3 EPI-001 誘導体の活性評価

化合物間の活性の比較をより明確にするため数値化を試みた。通常、転写亢進活性 (アゴニスト活性) は、最大活性の半分の活性値を示す濃度 ( $EC_{50}$ ) により評価するが、本化合物群の転写亢進活性は 30  $\mu$ M でも最大活性に達していないことが予想されるため、DMSO に対する RLU 値で化合物間の活性を比較することにした。これ以降は、化合物 10  $\mu$ M と 30  $\mu$ M の転写活性値 (RLU) を DMSO の RLU 値を 100 としたときの相対値で示している。EPI-001 の誘導体の活性評価結果を以下に示す (Table 2-1)。その結果 35、32 以外には目立った活性は認められなかった。このことから、転写亢進活性の発現には、 $R^1$  部分はある程度の疎水性が必要であることが推察された。

Table 2-1. EPI-001 誘導体の活性評価

compound	$R^1$	$R^2$	relative RLU (DMSOを100とする)*	
			10 $\mu$ M	30 $\mu$ M
22		Cl	97	106
39		Cl	104	111
35		Cl	120	169
42		Cl	107	127
32		Cl	116	148
27		OH	93	93

\*Average of multiple examinations

## 2.2.4 クロロヒドリンの単一エナンチオマー体の合成について

クロロヒドリンの合成はこれまで、エポキシド体を塩化セリウムで開環する経路で行ってきたため、単一エナンチオマーの合成も同様の経路で行うことを計画した。塩化セリウムでの開環反応ではラセミ化は起こらないと考えられるため、光学活性のエポキシドを得る事ができれば光学活性のクロロヒドリンを得る事ができると考えた。光学活性のエポキシドは不斉のエピクロロヒドリンとフェノールの反応を行うことで合成できると考えたため、それを試みた (Fig. 2-7)。

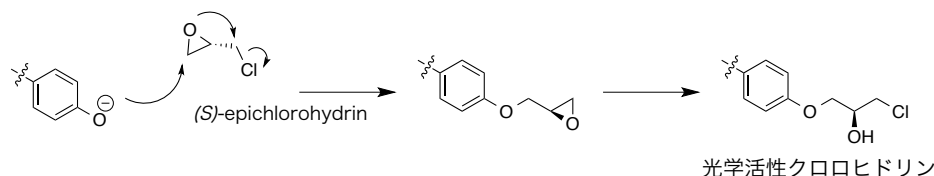


Fig. 2-7. 光学活性エピクロロヒドリンを用いた合成ルート

しかしながら、上記の合成ルートで得たクロロヒドリンの立体を新モッシャー法<sup>63</sup>で確認しようとしたところ、単一ジアステレオマーと考えられる化合物 (45) の H-NMR において、MTPA エステル由来と考えられるメトキシ基のピークが 2 本観察された。すなわち、このクロロヒドリンは単一エナンチオマーではないことが示唆された。塩化セリウムでの開環反応ではラセミ化が起こる事は考えにくいため、エピクロロヒドリンとの反応でラセミ化 (正確には 1:1 ではないと考えられる) が起こった可能性が高い (Fig. 2-8)。すなわち、エピクロロヒドリンとの反応の際に Fig. 2-7 のような立体反転を伴う分子内  $S_N2$  機構の他に、塩素結合炭素上での  $S_N2$  反応により立体保持の機構でも反応が進行した可能性を考えている。

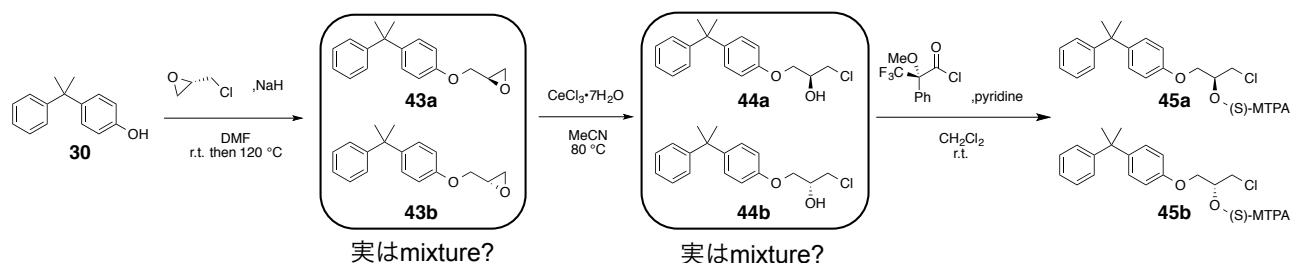


Fig. 2-8. クロロヒドリンは単一エナンチオマーではない

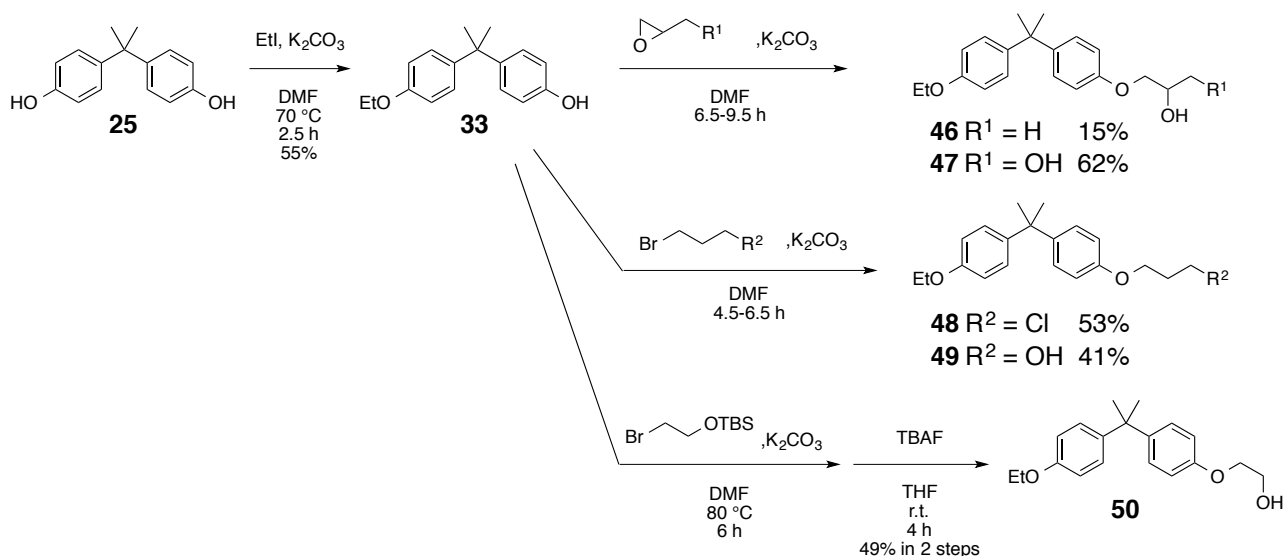
<sup>63</sup> 光学活性 MTPA(Methoxy Trifluoromethyl Phenyl Acetyl)エステルを用いた 2 級アルコールの立体同定法。ぶんせき 2005 3 p. 118-124.

### 第三章 AR-NTD 転写活性を指標とした構造展開

前章では、本研究で作製した CMX-GAL4N-hAR-NTD プラスミドを用いたレポータージーンアッセイ系において EPI-001 誘導体が転写亢進活性を有することを見出した。この結果をもとに本章では、転写亢進活性を指標とした構造展開と構造活性相関について述べる。

#### 3.1 クロロヒドリンの重要性

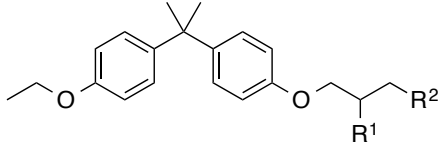
先行研究において、EPI-001 はクロロヒドリンが活性発現に必要であることが示唆されていた。本活性においても同様かどうか調べるため、クロロヒドリン部分の構造を変換した化合物を合成及び活性評価を計画した。合成ルートを以下 (Scheme 3-1) に示す。なお左側置換基は前項の評価にて有意な活性を示した化合物が有するエトキシ基で固定している。また不斉を有する化合物についてはラセミ体で合成している。フェノール誘導体 **33** に対して対応する試薬を反応させることで各化合物を得た。具体的には、1,2-epoxypropane との反応で **46** を、glycidol との反応で **47** を、1-bromo-3-chloropropane との反応で **48** を、3-bromo-1-propanol との反応で **49** をそれぞれ得た。**50** に関しては 2-bromoethoxy-*t*-butyl-dimethylsilane との反応後、TBS 基の脱保護により目的物を得た。



Scheme 3-1. クロロヒドリン部分変換体の合成ルート

活性評価の結果を以下に示す (Table 3-1)。その結果、クロロヒドリン以外の化合物はどれも活性が認められなかった。このことより、活性発現にはクロロヒドリンという部分構造が必要であることが確認できた。また、活性発現にはエポキシドを経由した共有結合が重要という先行研究と一致する結果であった。

Table 3-1. クロロヒドリン部分を変換した化合物の活性評価結果

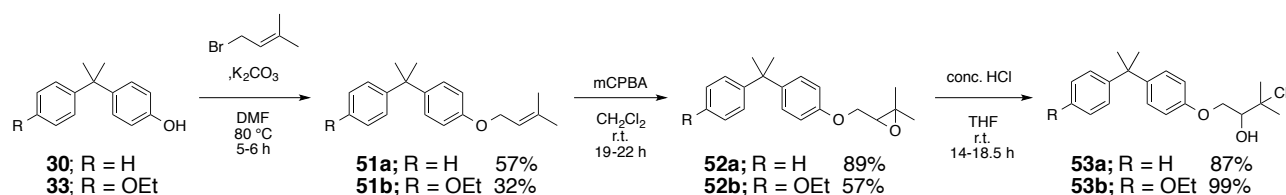


compound	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	relative RLU (DMSOを100とする)*	
			10 $\mu$ M	30 $\mu$ M
<b>35</b>	OH	Cl	120	169
<b>46</b>	OH	H	97	108
<b>47</b>	OH	OH	95	105
<b>48</b>	H	Cl	88	90
<b>49</b>	H	OH	97	93
<b>50</b>	OH	-	96	103

\*Average of multiple examinations

### 3.2 求電子官能基部分の検討

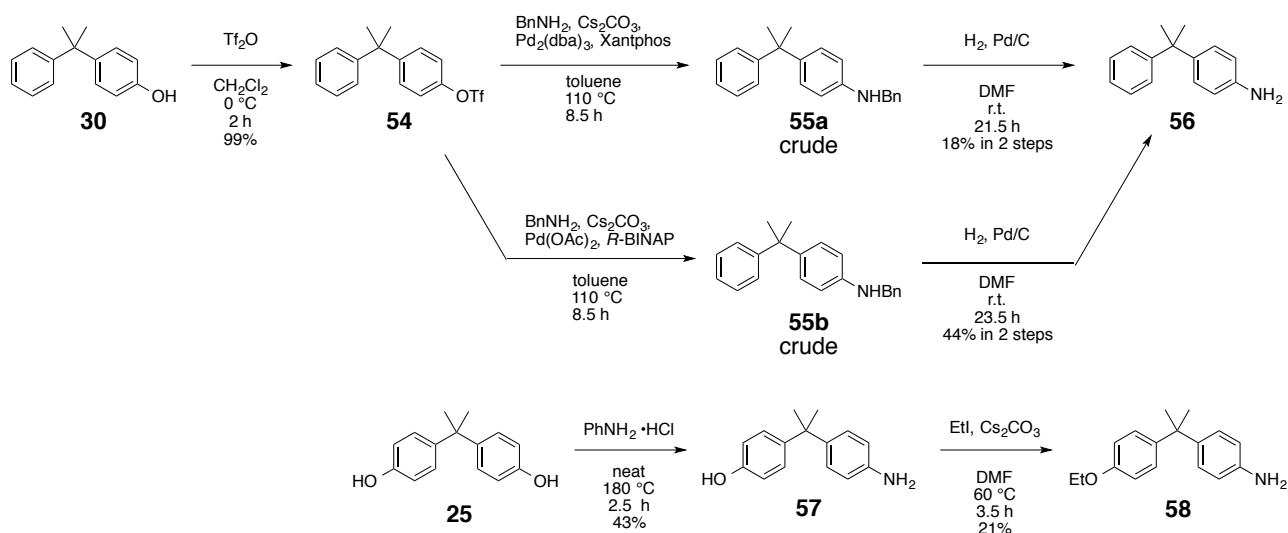
前章で転写亢進活性が認められた **35**、**32** の構造をもとに、R をエトキシ基、無置換の 2 種類に固定して、求電子官能基部分の検討を行った。検討した官能基は単純エポキシの他、3 置換エポキシド、3 置換クロロヒドリン、アクリルアミド、 $\alpha$ ハロケトンなどである。単純エポキシはクロロヒドリンの前駆体であるため、合成ルートは前章に示してある。その他の化合物の合成ルートを以下に示す (Scheme 3-2)。**30**、**33** をそれぞれ原料として、1-bromo-3-methyl-2-butene によりアルキル化した。その後、mCPBA によりエポキシドに変換し、THF 中塩酸で処理することで **53a**、**53b** をそれぞれ得た。



Scheme 3-2. 置換クロロヒドリンの合成ルート

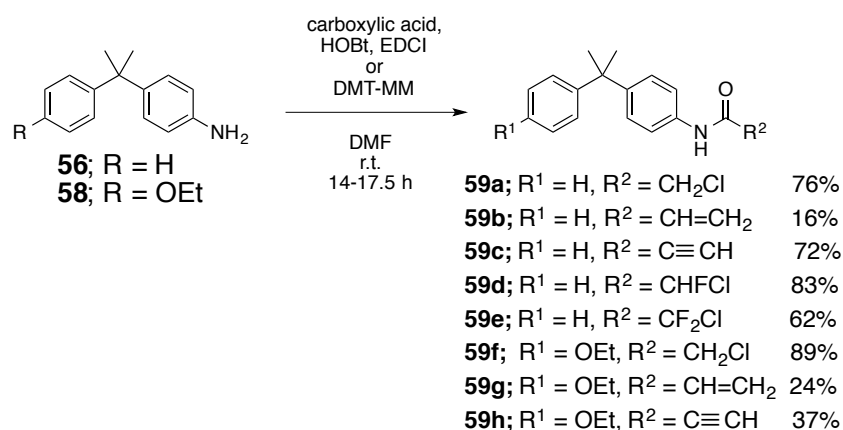
アクリルアミドや $\alpha$ ハロケトンは対応するアニリンから誘導した。Scheme 3-3 には前駆体となるアニリン体の合成ルートを示した。**56** は、**30** をトリフラート化後、Buchwald-Hartwig クロスカップリングによるアミノベンジル基の導入、続く脱ベンジル化により得た。**58** は、**25** とアニリン塩酸塩との反応で **57** を得た後、フェノール性水酸基のエチル化により得た。





Scheme 3-3. アニリン誘導体の合成ルート

Scheme 3-3 でそれぞれ合成したアニリンに対して、対応するカルボン酸を HOBt、EDCI あるいは DMT-MM を用いて縮合し目的化合物を合成した (Scheme3-4)。



Scheme 3-4. アミド体の合成ルート

これらの化合物の活性評価の結果を示す。その結果、単純エポキシには活性は認められなかったものの、3置換エポキシドや置換クロロヒドリンには **35** に匹敵する転写亢進活性が認められた (Table 3-2)。クロロヒドリンよりも求電子性が高いと考えられる単純エポキシドで活性が消失した理由については、その反応性の高さで標的以外のタンパクと反応してしまい、結果標的タンパク近傍での化合物の実効濃度が下がったためと考えている。立体障害により単純エポキシドよりも反応性が下がると予想される3置換エポキシドや置換クロロヒドリンで有意な転写亢進活性を示したことは、反応性の高い求電子官能基では AR-NTD 転写亢進活性に不利であるという上述の仮説を支持する結果である。一方、アクリルアミドやαハロケトン誘導体には転写亢進活性は認められなかった (Table 3-3)。特にαクロロケトン **59a** や **59c**、**59h** には細胞毒性が認められた。このような毒性は求電子官能基部分の反応性の高さに起因するものと考えており、アミド体での展開についてはこれ以上行っていない。

Table 3-2. エポキシド、置換クロロヒドリンの活性評価結果

compound	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	relative RLU (DMSOを100とする)*	
			10 μM	30 μM
<b>32</b>	H		116	148
<b>35</b>	OEt		120	169
<b>31</b>	H		93	93
<b>34</b>	OEt		97	104
<b>52a</b>	H		121	130
<b>52b</b>	OEt		126	163
<b>53a</b>	H		108	131
<b>53b</b>	OEt		117	163

\*Average of multiple examinations

Table 3-3. アミド体の活性評価結果

compound	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	relative RLU (DMSOを100とする)*	
			10 μM	30 μM
<b>59a</b>	H	CH <sub>2</sub> Cl	77	toxic
<b>59b</b>	H	CH=CH <sub>2</sub>	85	87
<b>59c</b>	H	C≡CH	toxic	toxic
<b>59d</b>	H	CHFCl	94	93
<b>59e</b>	H	CF <sub>2</sub> Cl	90	92
<b>59f</b>	OEt	CH <sub>2</sub> Cl	71	55
<b>59g</b>	OEt	CH=CH <sub>2</sub>	91	103
<b>59h</b>	OEt	C≡CH	toxic	toxic

\*Average of multiple examinations

### 3.3 骨格構造の変換

前節での求電子官能基部分の検討において、クロロヒドリンからの大幅な活性向上は見込めなかった。しかし、一方で3置換エポキシドや置換クロロヒドリンには**35**に匹敵するほどの活性が認められたため、骨格変換の結果によってはクロロヒドリンの活性を凌ぐ可能性が考えられた。そこで、左側置換基をエトキシ基に固定し、ベンゼン環をつなぐリンカー部分を、アミドや*N*メチルアミド、ジフェニルエーテルに変換しその活性を評価した。また求電子官能基は、無置換 or 置換クロロヒドリンに変換し、その活性を評価することを計画した。

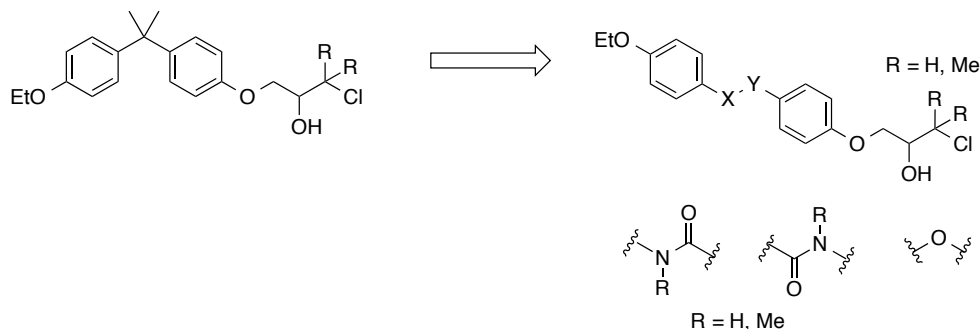
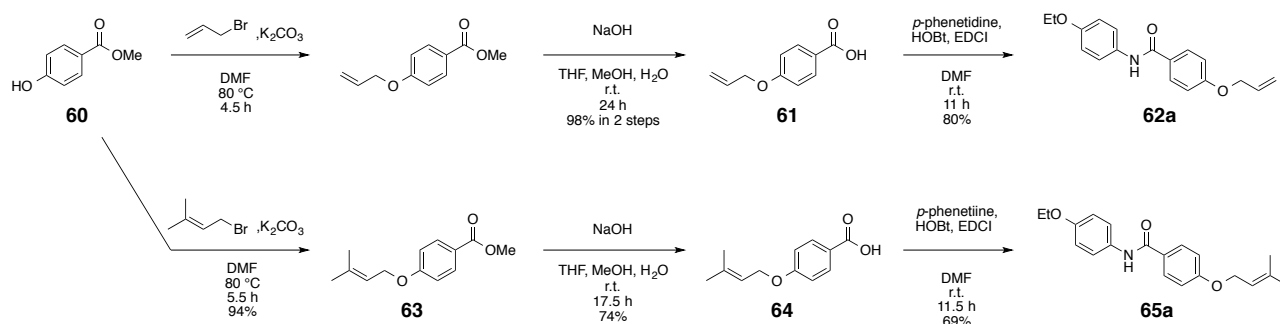
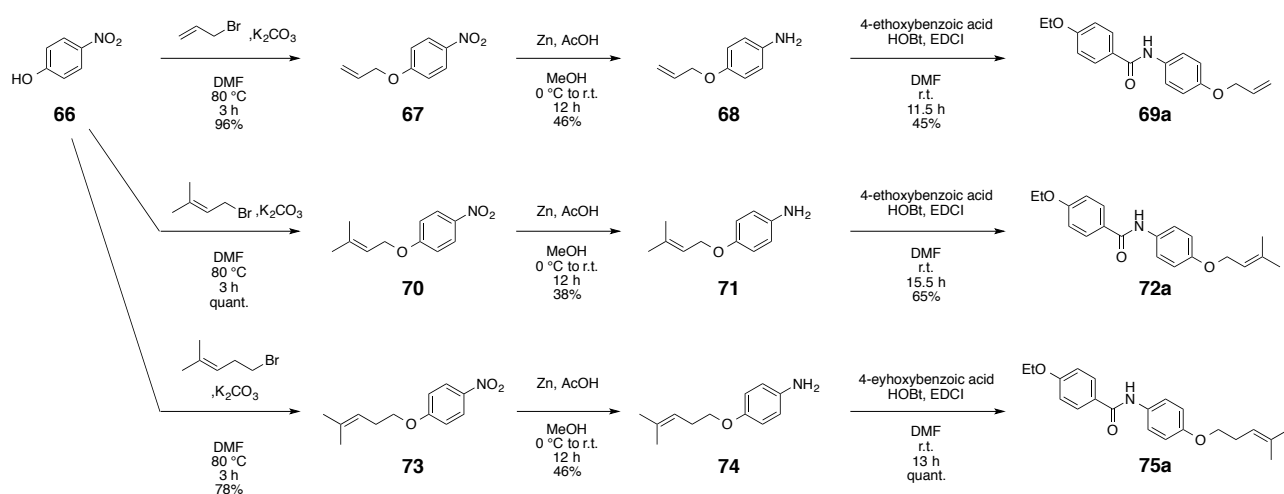


Fig. 3-1 構造展開の指針

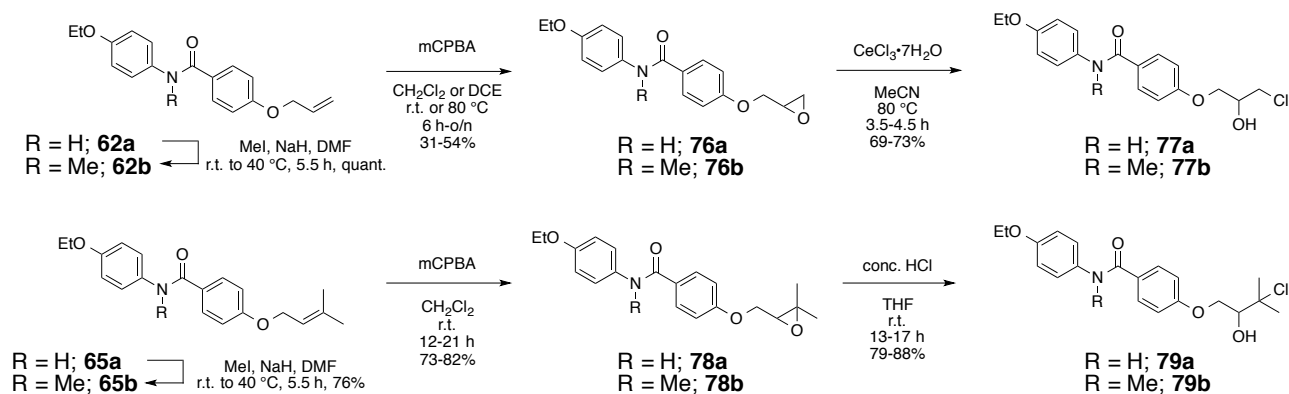
アミド化合物の合成を以下に示す。まず methyl 4-hydroxybenzoic acid (**60**) を対応するブromoアルケンによりアルキル化の後、エステル加水分解を経て得た安息香酸誘導体と、*p*-phenetidine を縮合することによりアミド中間体 **62a**、**65a** を合成した (Scheme 3-5)。逆アミド化合物は 4-nitrophenol (**66**) を対応するブromoアルケンによりアルキル化させた後、酸性条件によりニトロ基の還元を経て得たアニリン誘導体 (**68**、**71**、**74**) と、4-ethoxybenzoic acid を縮合することにより逆アミド中間体 **69a**、**72a**、**75a** を合成した (Scheme 3-6)。各アミド中間体において、アミド *N*メチル化の後、無置換アミドと *N*メチルアミドそれぞれについて mCPBA でエポキシ化した後、塩化セリウムまたは濃塩酸でエポキシドの開環を経て目的化合物を合成した (Scheme 3-7、3-8)。



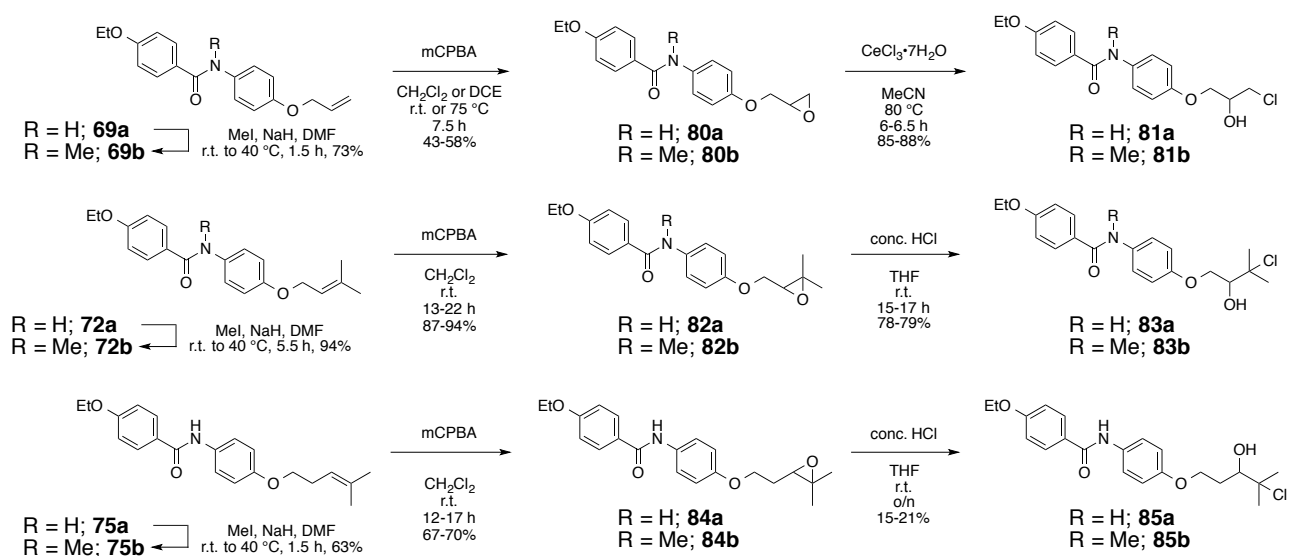
Scheme 3-5. アミド中間体の合成



Scheme 3-6. 逆アミド中間体の合成

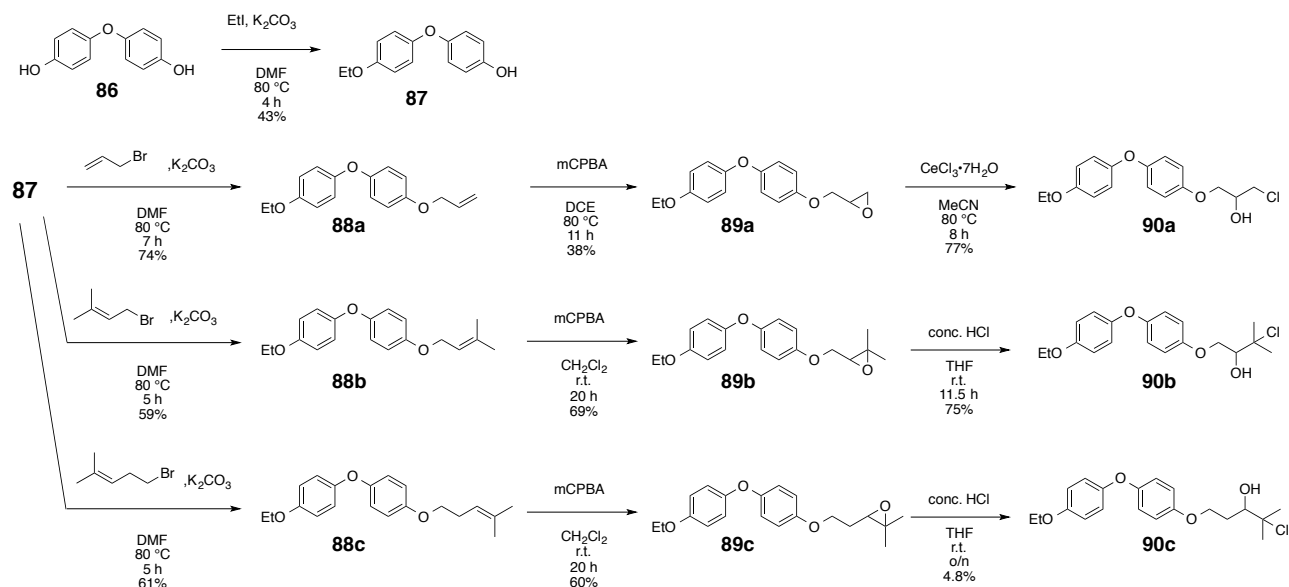


Scheme 3-7.



Scheme 3-8.

ジフェニルエーテル型の化合物の合成ルートを以下に示す (Scheme 3-9)。4,4'-oxydiphenol (**86**) をモノエチル化して中間体 **87** を得た。この中間体に対してそれぞれアルキル化、mCPBA によるエポキシ化、塩化セリウムまたは濃塩酸によるエポキシドの開環を経て目的化合物を合成した。

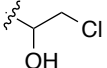



Scheme 3-9. ジフェニルエーテル化合物の合成ルート

これらの化合物の活性評価の結果を以下に示す (Table 3-4、3-5)。その結果、最大活性は **35** と同等であるものの、10  $\mu\text{M}$  における転写亢進活性が **35** よりも強いジフェニルエーテル誘導体 **90a** を得た。一方で、アミド誘導体や *N*-メチルアミド誘導体には強い転写亢進活性は認められなかった。ジフェニルエーテル骨格への変換で活性が向上したことは、リンカー部分において化合物とタンパク質が何らかの極性的な相互作用をしている可能性が考えられる。同様に極性的な相互作用を失うアミド骨格で活性が消失したことについては、リンカー長さの変化により、ベンゼン環間の距離が影響した可能性が考えられる。


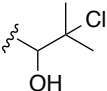
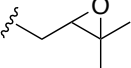
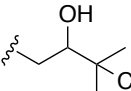
各骨格において求電子官能基を再検討した結果を見ても、やはり **90a** がもっとも強い活性を有していた。置換エポキシド、クロロヒドリンとベンゼン環の距離を1炭素分のばした **89c**、**90c** にも強い活性は認められなかったことから、求電子官能基近傍にはそれほど空間的な余裕がない可能性がある。またジフェニルメタン骨格では3置換エポキシドもクロロヒドリンに匹敵する活性を有していた一方でジフェニルエーテル骨格ではクロロヒドリンの方が強い活性を有するなど、全体として骨格と求電子官能基の活性の関係に並行性が認められてない。厳密な SAR を得るためには化合物とタンパク質の相互作用に伴う熱力学的エネルギーや、求電子官能基部分の反応性の高さを定量的に議論する必要がある。これらの結果を受けて、今後は骨格構造をジフェニルエーテル骨格、求電子官能基をクロロヒドリンに固定して構造変換を進めた。

Table 3-4. クロロヒドリン、単純エポキシドの活性評価結果

compound	X	R <sup>3</sup>	relative RLU (DMSOを100とする)*	
			10 μM	30 μM
<b>35</b>	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -		120	169
<b>77a</b>	-NHCO-		117	135
<b>77b</b>	-NMeCO-		94	91
<b>81a</b>	-CONH-		114	135
<b>81b</b>	-CONMe-		97	95
<b>90a</b>	-O-		147	163
<b>34</b>	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -		97	104
<b>76a</b>	-NHCO-		136	144
<b>76b</b>	-NMeCO-		80	100
<b>80a</b>	-CONH-		114	139
<b>80b</b>	-CONMe-		95	110
<b>89a</b>	-O-		116	124

\*Average of multiple examinations

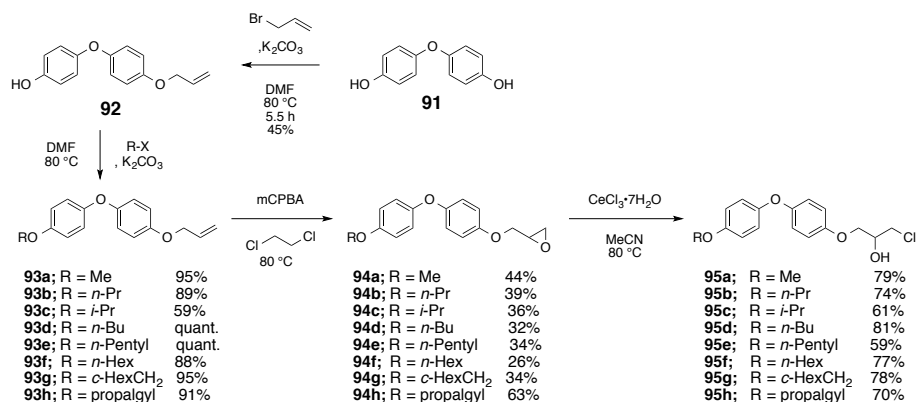
Table 3-5. 置換クロロヒドリン、エポキシドの活性評価結果

compound	X	R <sup>3</sup>	relative RLU (DMSOを100とする)*	
			10 μM	30 μM
<b>52a</b>	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -		126	163
<b>78a</b>	-NHCO-		99	110
<b>78b</b>	-NMeCO-		107	94
<b>82a</b>	-CONH-		102	126
<b>82b</b>	-CONMe-		97	93
<b>89b</b>	-O-		106	116
<b>53b</b>	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -		117	163
<b>79a</b>	-NHCO-		103	86
<b>79b</b>	-NMeCO-		90	93
<b>83a</b>	-CONH-		114	112
<b>83b</b>	-CONMe-		98	93
<b>90b</b>	-O-		116	124
<b>84a</b>	-CONH-		89	106
<b>84b</b>	-CONMe-		92	95
<b>89c</b>	-O-		115	119
<b>85a</b>	-CONH-		110	94
<b>85b</b>	-CONMe-		92	97
<b>90c</b>	-O-		115	124

\*Average of multiple examinations

### 3.4 左側アルコキシ基の検討

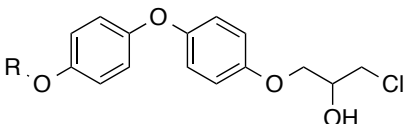
前節で高活性を示したジフェニルエーテル誘導体について、左側アルコキシ基の再検討を行った。化合物は Scheme 3-9 と同様のルートで合成した。すなわち、4,4'-oxydiphenol (**91**) をアリルプロミドでモノアルキル化して中間体 **92** を得、この中間体に対してそれぞれアルキル化 (**93**)、mCPBA によるエポキシ化 (**94**)、塩化セリウムによるエポキシドの開環を経て目的化合物を合成した (Scheme 3-10)。なお、第五章での結合実験を指向して、アルキンタグを有する **95h** も同様のルートで合成した。



Scheme 3-10. 左側アルコキシ基変換体の合成ルート

活性評価の結果を以下に示す (Table 3-6)。その結果、アルキル鎖を有する化合物においては、メトキシ基を有する **95a** が最も強い活性を有しており、炭素数が増えるに従って活性が減弱する傾向にあった。炭素数3つのプロピル基程度までは活性を保持しているが、より長いアルキル鎖であるブチル基やヘキシル基を有する **95d**、**95f** では活性が減弱、消失する傾向にあった。このことから、左側アルコキシ基近傍は炭素3つ分程度のスペースが存在することが示唆された。

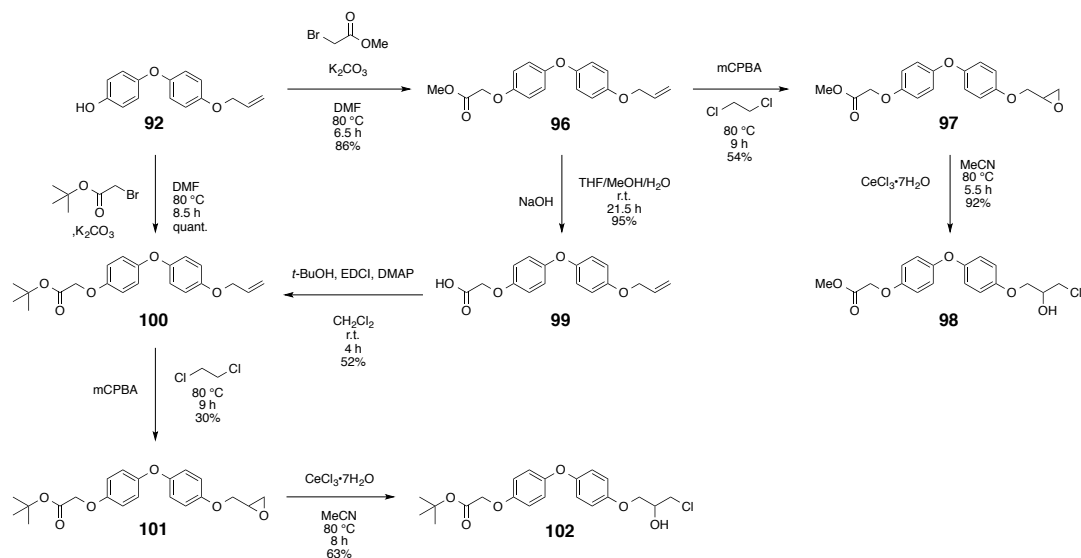
Table 3-6. 左側アルコキシ基の検討

			
compound	R	relative RLU (DMSOを100とする)*	
		10 $\mu$ M	30 $\mu$ M
<b>90a</b>	Et	147	163
<b>95a</b>	Me	166	159
<b>95b</b>	<i>n</i> -Pr	138	153
<b>95c</b>	<i>i</i> -Pr	141	149
<b>95d</b>	<i>n</i> -Bu	111	118
<b>95e</b>	<i>n</i> -Pent	98	112
<b>95f</b>	<i>n</i> -Hex	102	108
<b>95g</b>	-CH <sub>2</sub> - <i>c</i> -Hex	105	120

\*Average of multiple examinations

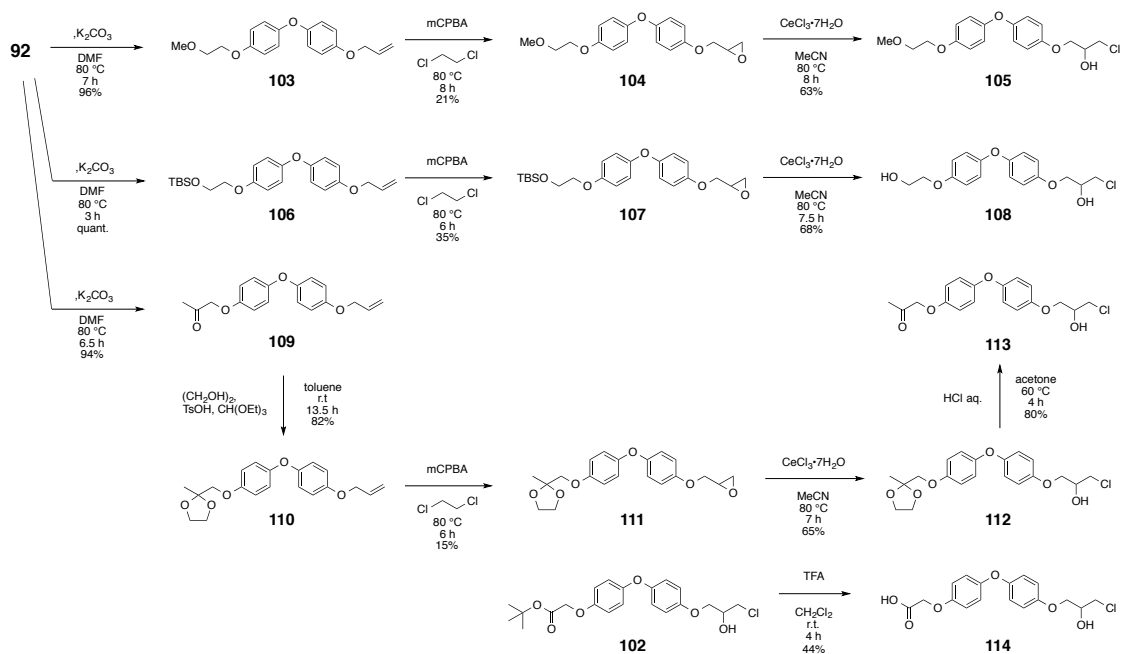
### 3.5 左側アルコキシ基（極性基）の検討

左側アルコキシ基の再検討において、極性置換基の検討も行った。エステル化合物の合成ルートを以下に示す (Scheme 3-11)。**92** と methyl bromoacetate、*t*-butyl bromoacetate の反応でエステル誘導体 **96**、**100** をそれぞれ得た。それぞれ mCPBA によるエポキシ化、塩化セリウムによるエポキシドの開環を経て各目的化合物を合成した。



Scheme 3-11. エステル誘導体の合成

エステル以外の化合物の合成ルートを以下に示す。基本的にはアルキル鎖の合成と同じである。ヒドロキシエチル基を有する **108** の合成では、塩化セリウムとの反応で TBS 基の脱保護も同時に起こった。ケトン **113** の合成では、mCPBA との反応におけるカルボニルの保護の目的でアセトニドの保護、脱保護のステップを経由している。カルボン酸 **114** は *t*-butyl エステル **102** を酸性条件下、エステルの分解を経て合成した (Scheme 3-12)。

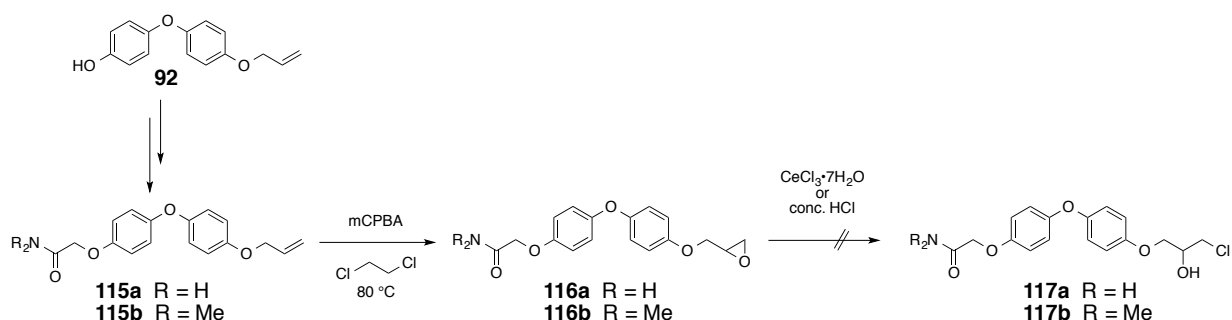


Scheme 3-12



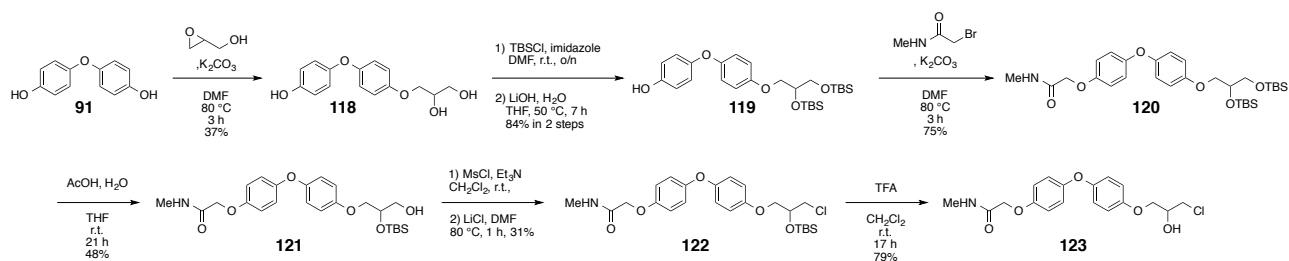
### 3.6 アミド体の合成

アミド基を有する化合物の合成も同様に行おうとした。すなわち、**92** にアミドユニットを導入後、mCPBA でのエポキシ化、塩化セリウムによるクロロヒドリンへの変換により目的化合物の合成を試みた。しかしながら、アミド基を有する化合物は塩化セリウムによるエポキシドの開環反応が進行せず、目的物が得られなかった。また、クロロホルム中塩酸で処理する条件も試したが、同様に目的物は得られなかった (Scheme 3-13)。ベンズアニリド骨格を有する化合物においては同反応において目的の反応が進行したため (Scheme 3-7、3-8)、脂肪族アミドに由来する何らかの原因により反応の進行が認められなかった可能性がある。



Scheme 3-13. 当初のアミド体の合成ルート

上記の理由から、アミド骨格を有する化合物の合成は別のルートで行った (Scheme 3-14)。すなわち、glycidol との反応後 (**118**)、1、2 級アルコールの TBS 保護、アミドユニットの導入を経て **120** を得た。その後、THF 中酢酸条件に付すことで生じた 1 級アルコールを塩素化 (**122**)、続く TFA による 2 級アルコールの脱保護を行い、目的物を合成した。



Scheme 3-14. アミド体の改良合成ルート

極性置換基の評価結果を Table 3-7 に示す。その結果、ヒドロキシエチル基を有する **108** に強い活性が認められた。その他、メトキシエチル基を有する **105** やケトン基を有する **113** には **108** には及ばないものの若干の活性が認められた。一方、アミド誘導体 **123** には活性は認められなかった。**108** に強い転写亢進活性が認められたことは、Table 3-6 での炭素 3 つ分程度のスペースが許容であるという結果と矛盾しない結果である。

Table 3-7. 左側アルコキシ基(極性基)の活性評価結果

compound	R	relative RLU (DMSOを100とする)*	
		10 $\mu$ M	30 $\mu$ M
<b>105</b>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe	111	125
<b>108</b>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	142	159
<b>112</b>	-CH <sub>2</sub> C(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O)Me	110	127
<b>113</b>	-CH <sub>2</sub> COMe	119	134
<b>123</b>	-CH <sub>2</sub> CONHMe	81	97

\*Average of multiple examinations

### 3.7 補足-濃度依存的な発光強度の減少を認める化合物

エステル **98**、**102** やカルボン酸 **114** には濃度依存的な RLU の低下が認められた。その活性の序列は概ね **102** > **98**  $\approx$  **114** であった。この活性について、AR-NTD 依存的な現象かどうか検証したところ、AR-NTD を持たない GAL4N コンストラクトのみでアッセイを行った結果、この系においても同様に濃度依存的な RLU の低下が認められた (Fig 3-2)。このことから 3 つの化合物は AR-NTD 非依存的な転写抑制活性、すなわち、化合物が Gal4N 部分に作用して転写抑制活性を発現している可能性が考えられる。別の可能性としては、ルシフェラーゼの酵素活性を阻害した結果起こったことも考えられるが、その検討は行っていない。

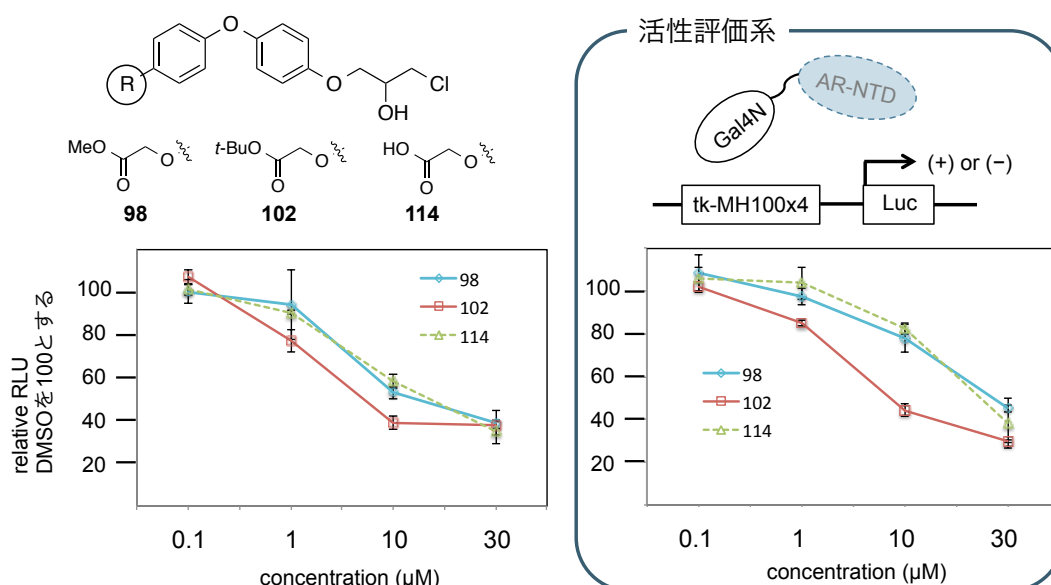
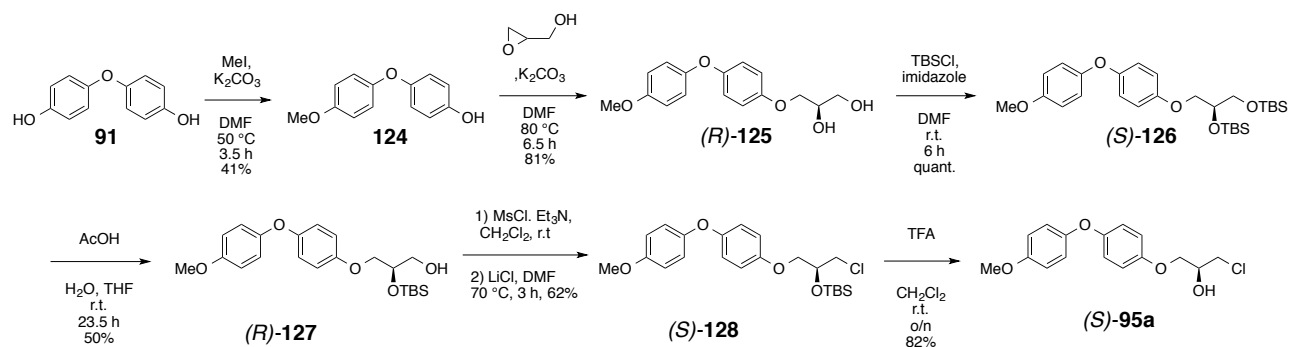


Fig. 3-2. **98** は濃度依存的な RLU の低下を示す(左)。AR-NTD を持たないコンストラクトでも同様に濃度依存的な RLU の低下を認めた(右)。

### 3.8 メトキシ体 95a の光学活性体の活性評価

ここまで、求電子官能基部分はクロロヒドリンに固定して構造展開を行ってきた。クロロヒドリンは 2 級アルコールに起因するエナンチオマーが存在するが、これまでその光学活性体の活性評価は行ってこなかった。そこで、**95a** の各エナンチオマーの合成、活性評価を計画した。前述の通り、不斉クロロヒドリンを用いたルートでは、クロロヒドリンの単一エナンチオマーの合成はできなかったため、別のルートを構築する必要があった。すなわち、ジオールユニットを導入した後に、官能基変換を行うことを考えた。合成ルートは前項におけるアミド化合物の合成ルートを採用した。

不斉源としてはジオールユニットを導入する際に用いる glycidol を用いた。メトキシ基を導入した **124** に対して、glycidol との反応でジオールユニットを導入後、TBS 基で両ヒドロキシ基を保護した (**126**)。THF/MeOH/H<sub>2</sub>O 溶媒中、酢酸処理により 1 級アルコール選択的脱保護を行った (**127**)。続いて、1 級アルコールを MsCl と続く塩化リチウム処理によりクロロ化した後、TFA により 2 級アルコールの脱保護を行うことで目的物を得た (Scheme 3-15)。



Scheme 3-15. **95a** 単一エナンチオマーの合成ルート。Scheme 中には S 体の合成ルートを示した。

活性評価の結果、R 体の方が S 体に比べて若干活性が強いことが分かった (Fig 3-3)。立体化学の違いによって活性の差が現れた事は、幾何学的に非対称な生物分子に作用していることを示しており、AR-NTD と化合物間の相互作用には何らかの構造要求性があることが考えられる。

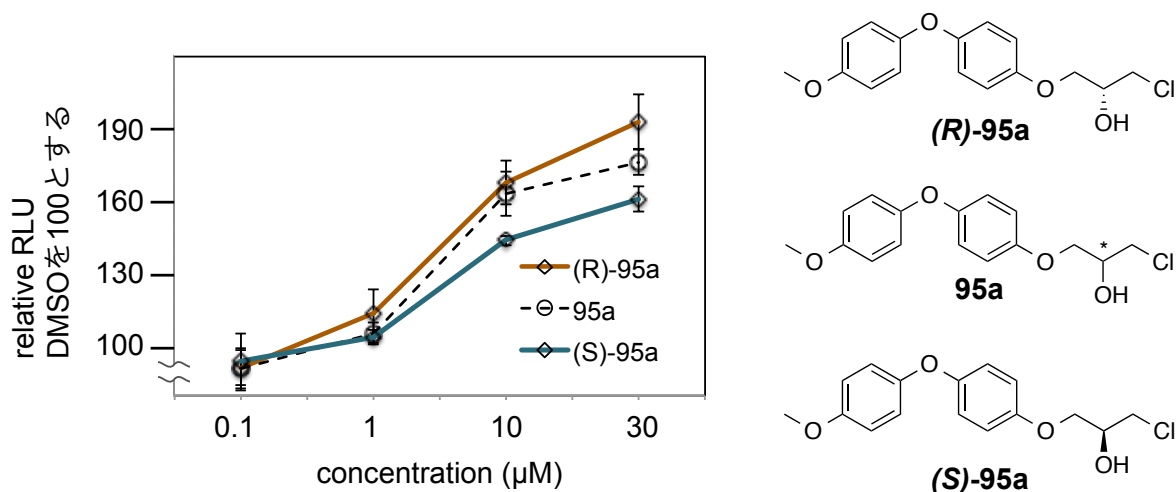


Fig. 3-3. **95a** の単一エナンチオマーの活性評価結果

### 3.9 第三章のまとめ

この章では、AR-NTD レポータージーンアッセイ系において転写亢進活性を有する **35** を始めとして、転写亢進活性を指標に構造展開を行った。構造活性相関についてまとめると、求電子官能基部分はクロロヒドリン構造が最適で、この結果はリードとした EPI-001 (**22**) においてクロロヒドリンが活性に重要であるとの先行研究と合致する結果であった。骨格構造においては、ジフェニルメタンからジフェニルエーテルへ変換することで活性が向上した。左側アルコキシ基においては、メトキシ基を有する **95a** が最も強い活性を有しており、炭素数の増加に伴い活性の減弱が認められた。さらに、**95a** について光学活性体の活性評価を行ったところ、S 体の活性が R 体の活性よりも強いことがわかった。以上、化合物 **95a** を始め、AR-NTD に対して有意な転写亢進活性を有する化合物群を創製し、それらの構造活性相関に関する情報を取得することができた。

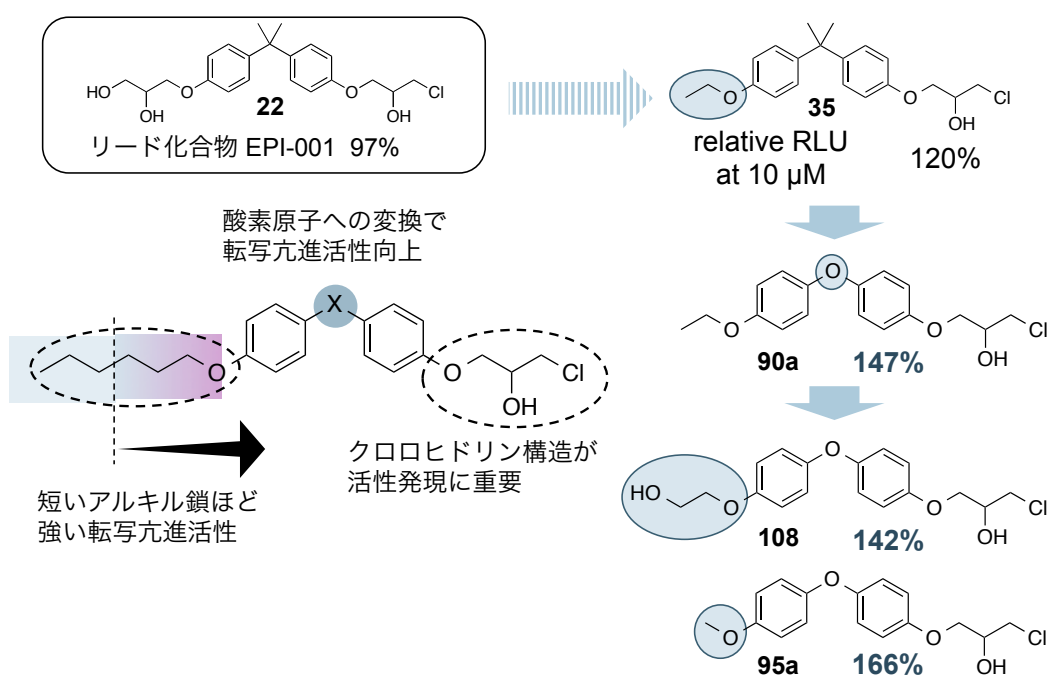


Fig. 3-4. AR-NTD が介在する転写亢進活性の SAR

## 第四章 AR-NTD 転写活性化合物のプロファイル解析

### 4.1 AR-LBD 結合試験

これまで私は従来のリガンド結合部位に作用しない、非古典的な AR モジュレーターの新製を行うにあたり、評価系として AR-NTD 側のみのコンストラクトを用いてきた。しかし、本研究で新製してきた化合物群は、核内受容体リガンドのテンプレート構造となりうるジフェニル X 構造を有しており、当研究室でもジフェニルメタン骨格を基盤とした AR リガンドを報告<sup>17</sup>してきた。そのため、新製化合物群は LBD にも作用する可能性が考えられる。そこで、AR-LBD に対する選択性を評価するため、本化合物群の LBD への親和性を評価した。

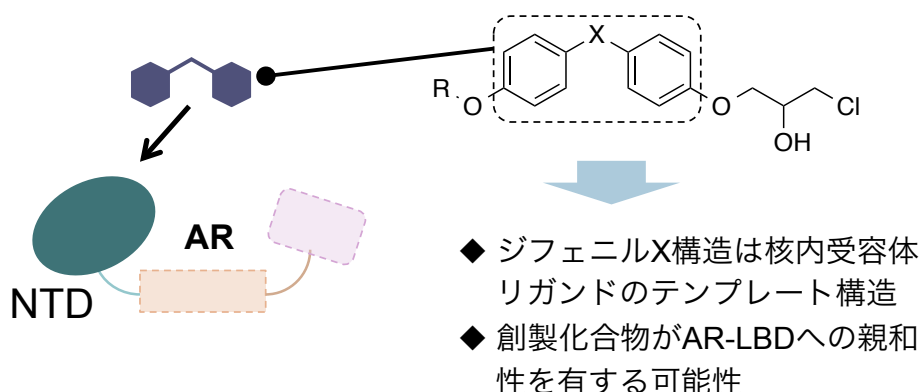


Fig. 4-1. ジフェニルエーテル構造は AR-LBD にも親和性を有する可能性がある。

LBD への親和性の評価はトリチウム標識した DHT を用いた追い出し実験により行った。AR-LBD 存在下化合物と競合した結果 LBD に結合しなかった  $^3\text{H}$ -DHT を DCC 処理後遠心で除き、上清の放射活性を定量することで化合物の AR-LBD への親和性を評価した。なお、4 nM の  $^3\text{H}$ -DHT 存在下における放射活性を 100、 $^3\text{H}$ -DHT 4 nM に加えて DHT 1  $\mu\text{M}$  を共存させたときの放射活性を 0 としてその相対値を算出した (Fig. 4-2)。

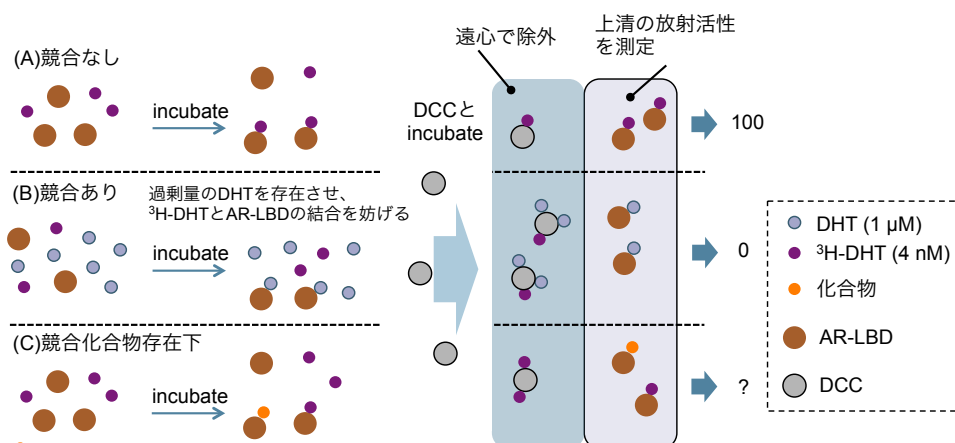
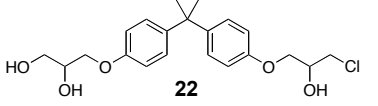
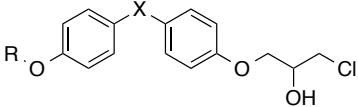


Fig. 4-2. AR-LBD 親和性評価の原理

結果を Table 4-1 に示す。ジフェニルメタン誘導体 **35** は有意な LBD 結合親和性を示したが、N メチルアミド誘導体 **77b** は LBD 親和性が低かった。ジフェニルエーテル誘導体 **95a**、**90a**、**98**、**108**、**114** の LBD に対する親和性は低く、特に化合物 **108** は LBD 親和性をほとんど示さなかった。一方で、ジフェニルエーテル誘導体の中でも比較的脂溶性が高いと考えられるノルマルヘキシル基や *t* ブチルエステルを有する **95d**、**95f** は有意な LBD 親和性が認められた。

Table 4-1. AR-LBD 親和性評価結果

	compound	X	R	IC <sub>50</sub> (μM)
	<b>22</b>	-	-	16%*
	<b>35</b>	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -	Et	12
	<b>77b</b>	-NMeCO-	Et	6%*
	<b>95a</b>	-O-	Me	29%*
	<b>90a</b>	-O-	Et	46%*
	<b>95d</b>	-O-	<i>n</i> -Bu	15
	<b>95f</b>	-O-	<i>n</i> -Hex	17
	<b>95g</b>	-O-	-CH <sub>2</sub> -cHex	16
	<b>98</b>	-O-	-CH <sub>2</sub> COOMe	6%*
	<b>102</b>	-O-	-CH <sub>2</sub> COOt-Bu	17
	<b>108</b>	-O-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	3%*
	<b>114</b>	-O-	-CH <sub>2</sub> COOH	8%*

\*inhibition rate at 30 μM

## 4.2 全長 AR に対する転写活性

創製した新規 AR-NTD モジュレーターが全長 AR (AR-FL) に対してどのように機能するか検討するため、全長 AR を用いたレポータージーンアッセイを行った。本評価系は、全長 AR を発現するプラスミド”pSG5-hAR”と ARE とルシフェラーゼを融合させた”ARE-luc”を HEK293 細胞に一過性に発現させた系である。転写活性化が起こると ARE の下流に存在する LUC 遺伝子から luciferase が発現する (fig. 4-3)。この luciferase により生成した luciferin の発光量を指標とする事で全長 AR の転写調節活性を評価した。なお、well 間のトランスフェクション効率の規格化には cotransfection した  $\beta$ -galactosidase の酵素活性を用いている。

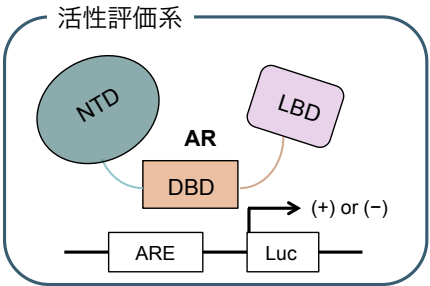
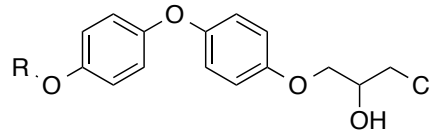


Fig. 4-3. 全長 AR レポータージーンアッセイ模式図

その結果、**90a**、**95a**、**108** は全長 AR においても AR-NTD 評価系で示した転写活性と同程度の転写活性を有していることが示された (table 4-2)。特に、**95a** や **108** が LBD への親和性をほとんど示さないことを考えると、これらの化合物は全長 AR に対して LBD 以外の部位に作用して転写を亢進する、非古典的な AR モジュレーターであることが示唆された。なお全長 AR のレポータージーンアッセイ系においては、10  $\mu\text{M}$  でその化合物の最大活性を示し、30  $\mu\text{M}$  では若干の RLU の減少が認められる、いわゆる bell-shape 型の曲線を描くという現象が見受けられた。このような現象が認められる理由について正確なことは分からないが、高濃度処理条件においては何らかのフィードバックがかかることで、化合物の持つ転写亢進活性よりも、AR の発現量減少の方が転写活性に与える効果の寄与が大きくなるためであることが考えられる。

Table 4-2. 全長 AR レポータージーンアッセイ評価結果



compound	R	AR-FL activation activity (%) <sup>*</sup>	AR-NTD relative RLU (DMSOを100とする)	
			10 $\mu\text{M}$	30 $\mu\text{M}$
<b>90a</b>	Et	144	147	163
<b>95a</b>	Me	159	166	159
<b>108</b>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	151	142	159

<sup>\*</sup>Maximum activation (%) in the concentration range of 0.1  $\mu\text{M}$  to 30  $\mu\text{M}$ . Average of multiple examinations.

#### 4.3 他の核内受容体に対する活性評価

前節では AR-LBD に対する選択性の評価を行ったが、ここでは AR 以外の核内受容体、全長 GR $\alpha$ 、ER $\alpha$ -LBD、PPAR-LBD ( $\alpha$ 、 $\delta$ 、 $\gamma$ ) において評価を行った。

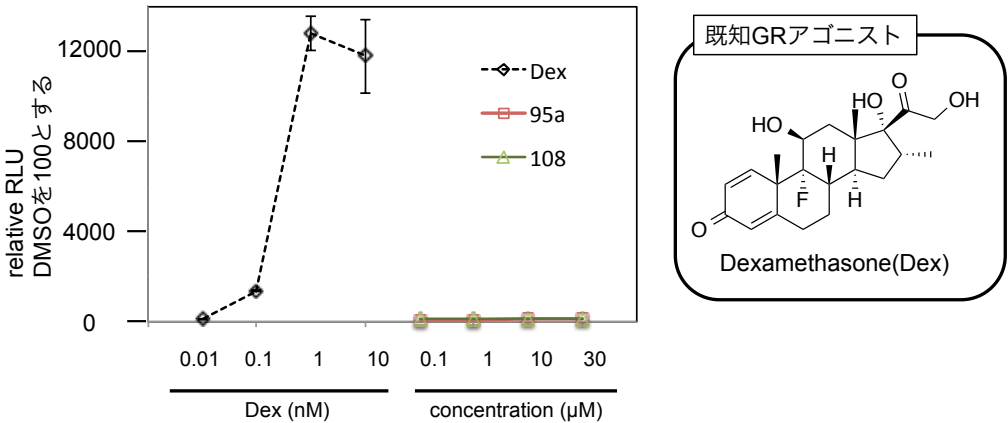


Fig. 4-4 全長 GR 転写活性評価

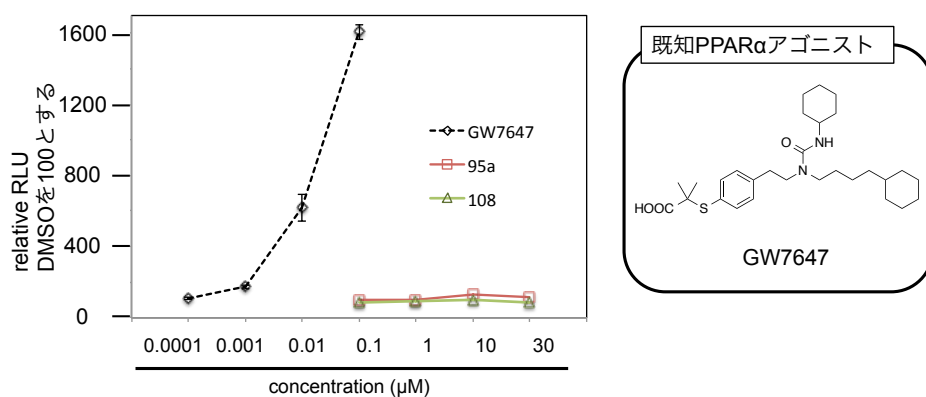


Fig. 4-5 PPAR $\alpha$ -LBD 転写活性評価

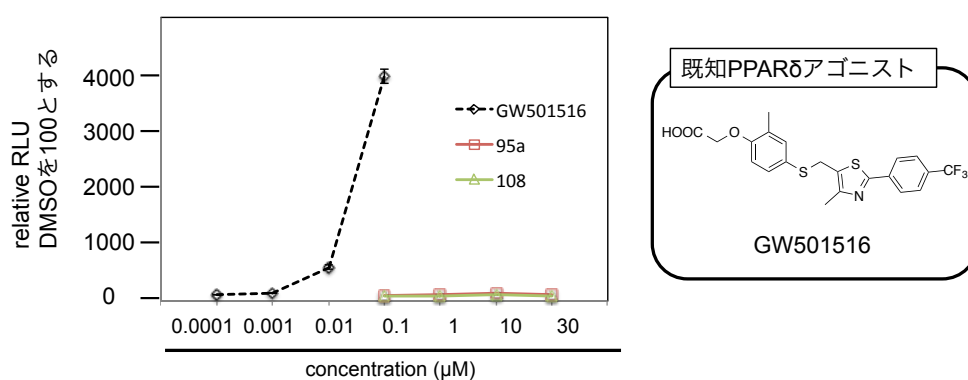


Fig. 4-6 PPAR $\delta$ -LBD 転写活性評価

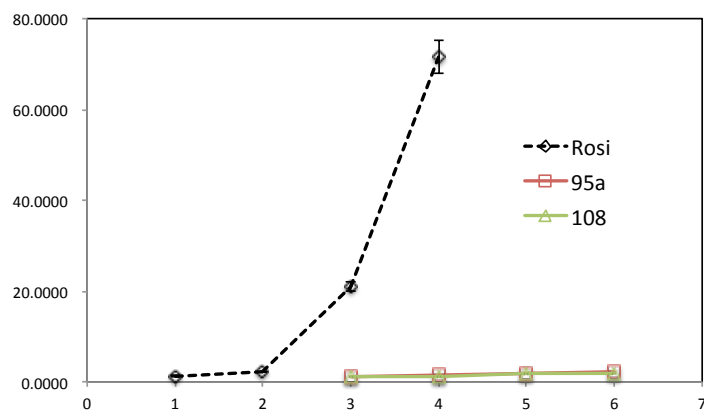


Fig. 4-7 PPAR $\gamma$ -LBD 転写活性評価

以上、全長 GR、PPAR-LBD に対する転写活性評価を行ったが、それぞれの既知アゴニストが濃度依存的な発光強度の増大が認められるのに対し、**95a**、**108** はそのような発光強度の増大は認められなかった。このことから、今回アッセイした核内受容体においては **95a**、**108** は調べたかぎりにおいて AR 選択性を有していると言える。



## 第五章 非古典的 AR モジュレーターの結合解析

### 5.1 AR-NTD 結合証明へ向けた取り組み

本研究でリードとした EPI-001 は AR-NTD に結合することが示唆されているが、本研究で創製した新規 AR モジュレーターは、その転写活性の作用が異なることから EPI-001 とは異なる結合部位に作用している可能性も考えられる。そこで前章で創製した化合物が AR-NTD に結合するかどうかを検証することとした。低分子化合物の結合を証明する手法としては、前章で用いたようなトリチウムラベルリガンドの追出し実験や、蛍光性リガンドを用いた蛍光偏光法などが一般的に知られている。しかし、AR-NTD に作用するトリチウムラベル化合物や蛍光性化合物は知られていない。そこで、本章では、光親和性標識の要領で、AR-NTD への結合を検証することとした。以下にその流れを説明する (Fig 5-1)。まず HEK293 細胞にレポータージーンアッセイで用いた AR-NTD プラスミドをトランスフェクションし、アルキンタグを有する化合物を処理する。その後、細胞を破碎し、ビオチンアジドとのクリック反応を経てビオチン-化合物-AR-NTD 複合体を得る。これを抗 AR 抗体あるいはストレプトアビジンビーズで免疫沈降し SDSPAGE、transfer を行い検出する。なお、この実験で用いたアルキンタグ入り化合物は、AR-NTD レポータージーンアッセイ系において活性があることを確認している。

ところで、一般的に光親和性標識ではアジド基やベンゾフェノンなどの、光反応性置換基を導入した化合物を用いて、UV 照射により強制的にタンパクと共有結合を形成させる。しかし、本化合物群の場合は、先行研究の知見やこれまでの SAR から、クロロヒドリン部分で AR-NTD と共有結合することが示唆されたため、タンパク質との共有結合を形成させる UV 照射のステップはプロトコルに組み込んでいない。

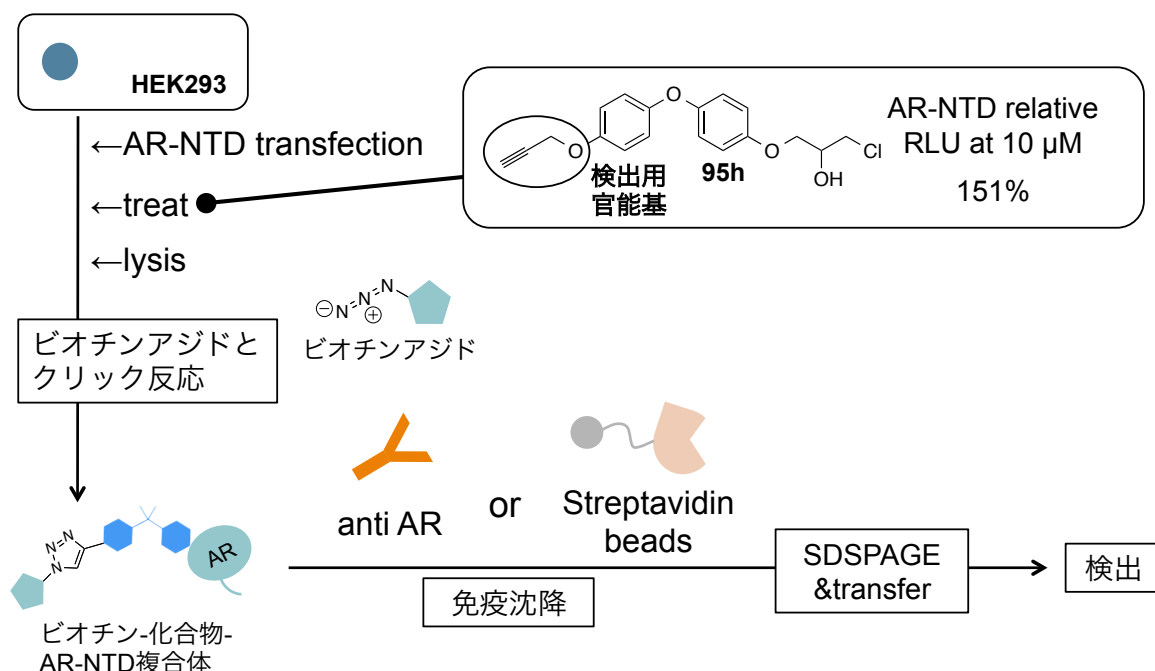


Fig. 5-1. 光親和性標識を応用した結合実験の流れ

## 5.2 AR-NTD との共有結合に対する疑問符と AR-NTD と異なるタンパク質の存在の示唆

前節のプロトコルに従い、プローブ **95h** を用いた結合実験を行った。しかしながら、トランスフェクション法や処理時間、クリック反応の条件等、種々検討を行ったが、現時点で化合物依存的な AR-NTD のバンドは検出できていない。一方で、AR-NTD とは異なる分子量の位置に化合物依存的なバンドが観察された (Fig. 5-2)。このバンドは、アルキンを持たない **95a** との同時処理で競合がかかることも確認している。

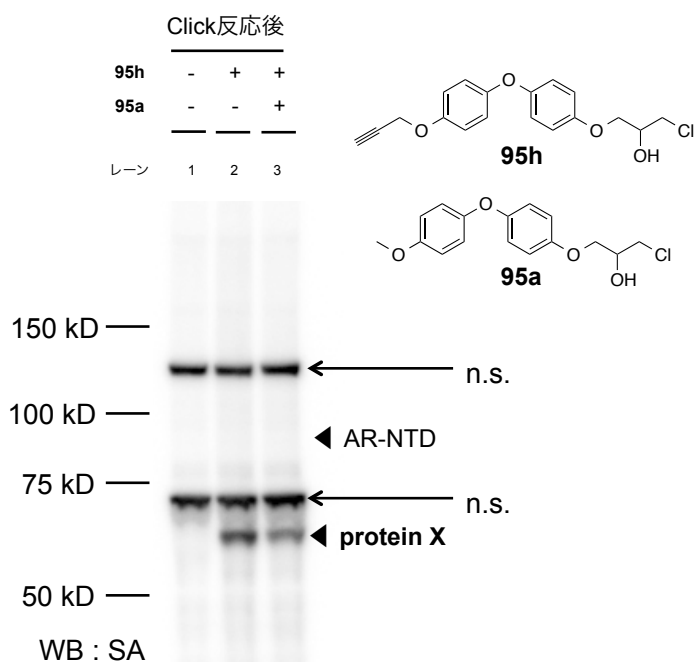


Fig. 5-2. AR-NTD ではないタンパク質 (protein X) のバンドがアルキン化合物依存的に検出された (レーン 1、2)。またこのバンドは AR-NTD 転写亢進活性を有する **95a** によって競合がかかる (レーン 3)。

この結果の解釈として、UV 照射による共有結合のステップを含まないプロトコルであることから、**95h** は protein X と共有結合しうることが考えられる。また、活性化化合物である **95a** による競合がかかることから、本化合物群の転写亢進活性を発現するメカニズムに対して protein X は何らかの形で関わっていると考えられる。

この結果を受け、本研究で創製した化合物群の転写亢進活性の作用機序についていくつかの仮説が立てられる。すなわち、protein X が AR-NTD が介在する転写活性に関与するとして、①化合物は protein X のみに結合し、AR-NTD と protein X の相互作用に影響を与えている、②化合物は protein X と AR-NTD の両方に結合するが、AR-NTD とは noncovalent な相互作用をしている、という2つの仮説である。

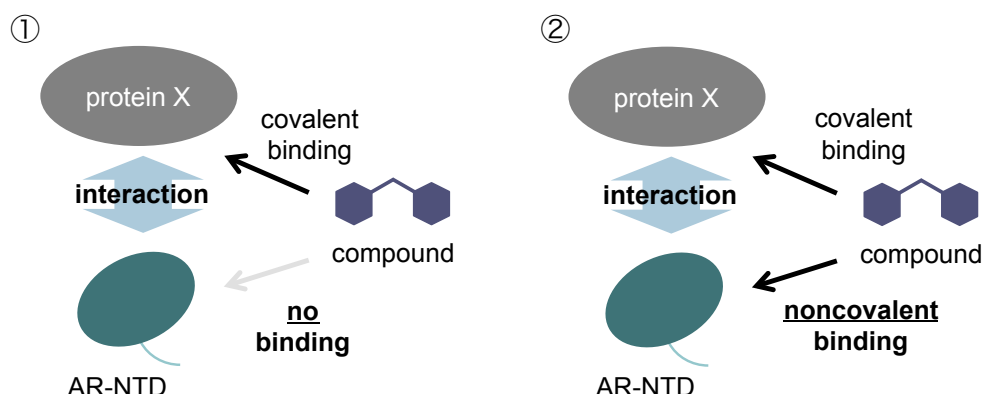


Fig. 5-3. Protein X が関連する作用機序の仮説

①に関しては、protein X の同定に向けて種々の実験を行っている。現状では、AR-NTD をトランスフェクションした HEK293 細胞を用いて実験を行っているが、トランスフェクションしていない系でも同様に protein X が検出できるかどうか、すなわち、protein X が HEK293 内在性かどうかを検討している。

②に関しては、先行研究において、EPI-001 のクロロヒドリンは AR-NTD 近傍の塩基性環境にてエポキシドに変換され、それが活性本体となって近傍にある求核性アミノ酸残基の攻撃を受け共有結合を形成するというメカニズムが推定されている<sup>60</sup> (Fig. 5-4)。またクロロヒドリンそのものは、グルタチオンなどが有するチオール基とは反応しない<sup>64</sup>ことが示されていることから、クロロヒドリン部分が AR-NTD と共有結合をするためには、結合部位近傍が塩基性環境であることが必要であると言える。本研究で創製した化合物が AR-NTD に対して EPI-001 と異なる部位に結合していると仮定すると、その近傍は塩基性環境ではないためにエポキシドへの変換がなされず、AR-NTD との共有結合が形成できなかった、という可能性は否定できない。

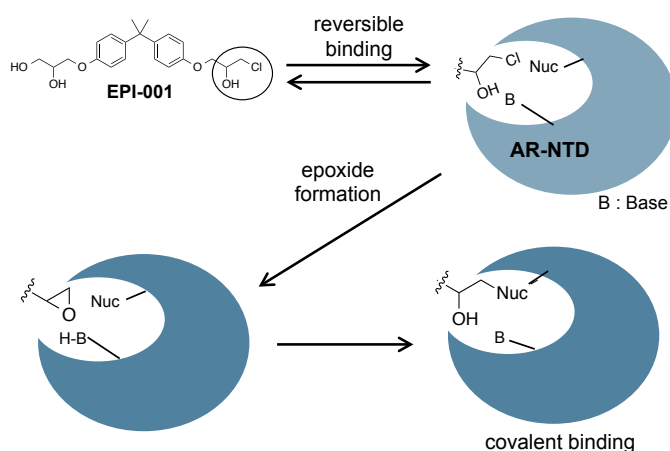


Fig 5-4. EPI-001 の共有結合形成の推定メカニズム (文献<sup>60</sup>より引用・改変)

<sup>64</sup> Brand LJ., Olson ME., Ravindranathan P., Guo H., Kempema AM., Andrews TE., Chen X., Raj GV., Harki DA., Dehm SM., *Oncotarget*, **2015**, 6(6), 3811.

### 5-3. AR-NTD との結合の検証を指向した構造展開（仮説）

本研究で創製した化合物群が AR-NTD に対して noncovalent な相互作用をするならば、その結合を証明するためにはクロロヒドリンに頼らずタンパク質と強制的に共有結合を形成させる必要がある。そのためには、UV 照射により AR-NTD と強制的に共有結合させるための光親和性官能基の導入を指向した構造展開が必要である。以下にその検討部位を挙げる (Fig. 5-5)。これまでの SAR から、左側アルコキシ基からの展開は得策ではないと考えられる。ベンゼン環上の置換基については検討してこなかった。アジド基のようなサイズの小さい置換基の導入では活性が保持される可能性がある。クロロヒドリン部分が AR-NTD との共有結合に関与していなければ、Cl 部分を疎水性官能基とみなした展開が可能かもしれない。

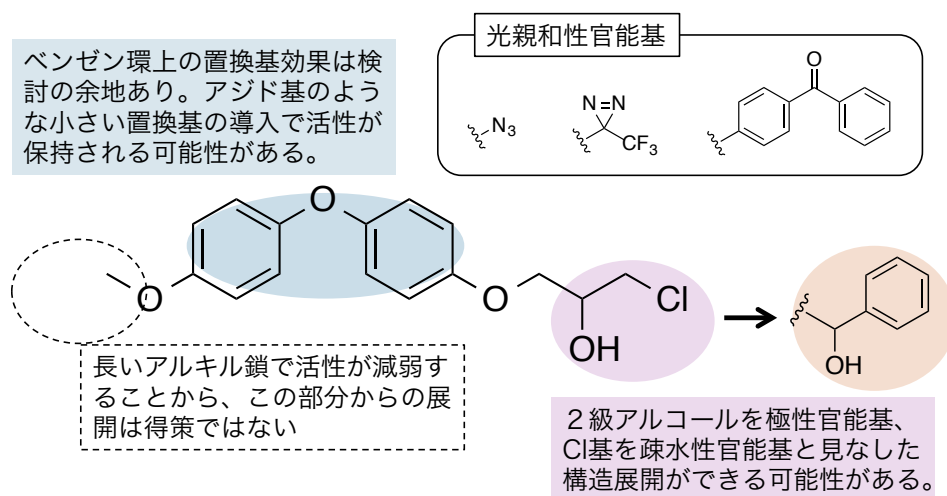


Fig. 5-5. 光親和性官能基の導入を指向した構造展開案

## 終章

本研究では、AR-NTD のみのコンストラクトを用いたレポータージーンアッセイ系により、AR-NTD に焦点を当てた新規 AR モジュレーターの創製研究を行った。その結果、AR-NTD に対して有意に転写を亢進する化合物群の発見と高活性化に成功した（第二章、第三章）。そしてこの化合物が AR-LBD には作用せずに全長 AR の転写活性を調節することを見出した（第四章）。また AR-NTD との結合を検証する過程で、抗 AR 抗体では検出されない化合物依存的なバンドを発見した（第五章）。

現在でも核内受容体 AR の転写調節化合物の創製研究は盛んになされているが、その標的部位として想定されているのは、従来の標的部位である LBD のリガンド結合ポケット周辺である。それに対して本研究で創製した化合物は LBD には作用しない非古典的な転写調節化合物であることが示唆された。それ故に、AR-NTD も低分子化合物による AR 転写制御の標的部位になりうるという新たな選択肢を提示できたと考えている。これまで、AR-NTD の機能解明研究はもっぱら生物学的手法によるものが主であったため、本研究により AR-NTD に化学の目が向けられればよいと考えている。

AR 機能解明ツールとした応用できる可能性があるだけでなく、AR 関連疾患の理解に寄与できる可能性があることも本研究の意義として上げられる。AR 関連疾患としては前立腺がんやアンドロゲン不応症、球脊髄性筋萎縮症などが知られているが、これらは AR の変異が疾患の増悪、発症要因につながる事が知られている。具体的には、前立腺がんでは LBD の変異による既存薬剤の無効化が起こる。アンドロゲン不応症でも同様に、LBD の変異によりアンドロゲンの不応が起こる。球脊髄性筋萎縮症では NTD に存在するポリグルタミン鎖の異常伸長による凝集体とその毒性が発症原因とされている。このように、疾患に対する新たな対処法の提案や病態の理解においても NTD は重要な領域と考えられる。

本研究は、AR-NTD に焦点を当てた低分子化合物の構造活性相関研究を行った初めての例である。本研究で創製した化合物の転写活性は、内因性リガンドの転写活性と比べて、数字の上では差があることは事実である。創製した化合物群の作用メカニズムに関しては現在検討中であるが、少なくとも LBD を介さない転写活性経路であり、細胞内の環境によっては数字以上のアウトプットが認められる可能性がある。また本研究を始めるにあたって選択した EPI-001 は海洋天然物からの抽出物として偶然発見されたものと伺える。このことは、AR-NTD を対象として低分子化合物スクリーニングを行うことで全く異なる骨格や活性を有する化合物の発見可能性を示唆している。さらにいえば、未だ化合物の報告すらない核内受容体 NTD に作用する低分子化合物を発見できる可能性がある。

これまで、低分子化合物による核内受容体の機能制御研究は AR に限らず非常に多くなされてきた。しかしながら、その例の少なさから、N 末端ドメインという領域に対して化合物が作用する可能性を想定した研究はほぼないことが窺い知れる。本研究により、「核内受容体とその転写を制御する低分子化合物」の研究が新たなパラダイムに突入し、詳細な機能の解明や、疾患の理解、新たな治療法の提案につながることを期待して結びとする。

## 補章

### 補章 1 95a、102 の LNCaP 細胞を用いた PSA 産生活性評価

PSA(前立腺特異的抗原)は AR の転写活性化で発現するタンパク質の一つであり、前立腺がんの腫瘍マーカーとしても用いられている。また、前立腺がん細胞 LNCaP は LBD に点変異 (T877A) を持つ内因性の AR を有している。すなわち、前立腺がん細胞 LNCaP を用いて PSA 産生量を測定することで、前立腺がん細胞中での AR の転写活性を評価できる。本章では、化合物 48 時間処理後における培地中の PSA 量を、ELISA キットを用いて測定した。化合物は、AR-NTD 評価系において有意な転写亢進活性を示した **95a**、AR-NTD 非依存的な転写抑制活性を有する可能性がある **102** を評価した。

まず、**95a** について評価したところ、DHT 存在下、非存在下のいずれにおいても顕著な PSA の産生は認められなかった (Fig. 1)。この結果より、**95a** は LNCaP 細胞において PSA の発現を亢進する活性はないことが分かった。これは LNCaP 内因性の AR の転写活性に対して、**95a** は影響を与えないことを示唆する結果であると考えている。

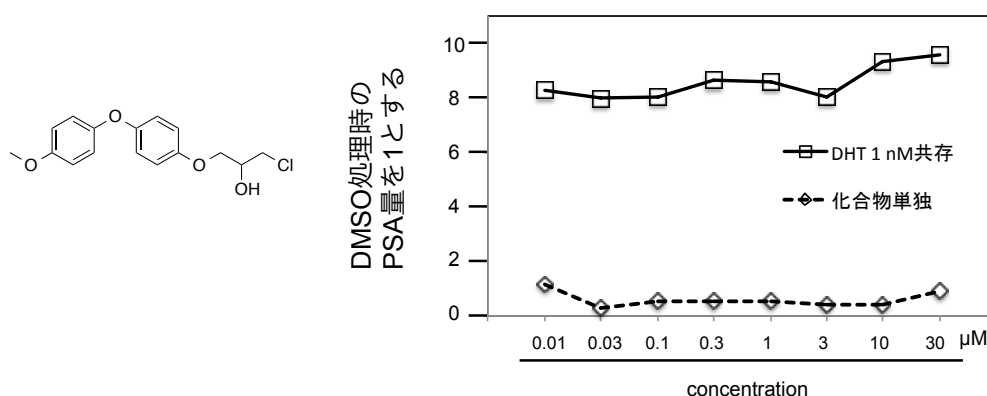


Fig. 1. **95a** の構造 (左) と PSA 産生活性評価 (右)

続いて **102** を評価したところ、DHT 非存在下においては濃度依存的な産生活性の増加、減少のいずれも認められなかった。しかし、DHT 1 nM 存在下においては 0.1 μM~3 μM の範囲では PSA 産生量の増加、10~30 μM では PSA 産生量の減少が認められた (Fig. 2)。**102** は LNCaP に対する細胞毒性は認められなかったことから、この結果は **102** が DHT 依存的におこる LNCaP 細胞内の AR の転写調節系に影響を与えていることを示唆している。高濃度で PSA 産生が阻害に転じる現象は、①化合物高濃度条件での何らかのフィードバックがかかっている可能性や、②高濃度において化合物の作用点が変わる or 増えることに起因する可能性を考えている。

いずれにしても、本活性についてこれ以上の検討は行っていない。少なくとも、HEK293 細胞と LNCaP 細胞という、異なる細胞を用いた実験系においては、化合物の活性の傾向がそれぞれで異なる可能性は十分あるということが言える。

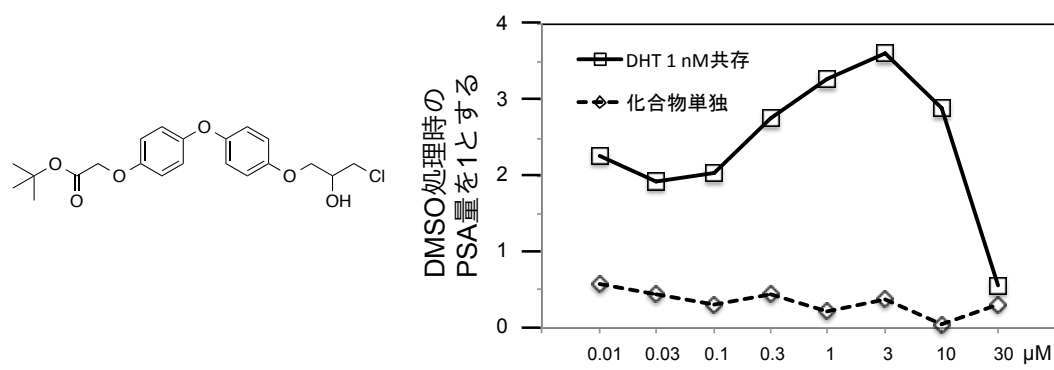
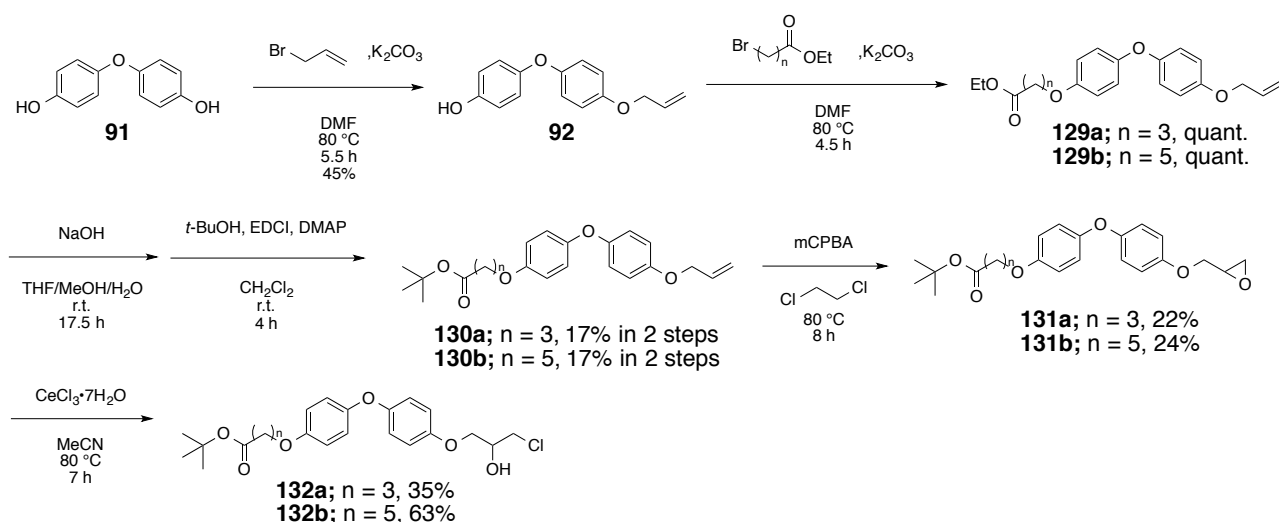


Fig. 2. 102 の構造 (左) と PSA 産生活性評価 (右)

## 補章 2 132a、132b の全長 AR 依存的な転写抑制活性

AR-NTD 評価系での構造展開を行う過程で合成した *t* ブチルエステル誘導体 132a、132b (Scheme 1) には、全長 AR 依存的な転写抑制活性が認められた。



Scheme 1. 132a、132b の合成

すなわち、132a、132b は NTD レポータージーンアッセイでは若干の転写亢進活性を示した一方で、全長 AR のレポータージーンアッセイでは DHT 非存在下において転写抑制活性を示した。また、AR-LBD に対する親和性が認められた (Fig. 3 上)。また、PSA 産生活性を評価したところ、DHT 存在下において濃度依存的な PSA 産生量の減少活性が認められた (Fig. 3 下)。全長 AR を用いたレポータージーンアッセイにおいて、通常の AR アンタゴニストは DHT 非存在下では転写抑制活性を示さない。しかし、本化合物は DHT 非存在下で全長 AR 転写抑制活性を示している (Fig. 3 上 青字) ことから、既存の AR アンタゴニストとは異なるメカニズムを有している可能性が考えられる。

compound	R	AR-NTD relative RLU DMSOを100とする		AR-FL relative RLU DMSOを100とする		AR-LBD binding IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
		10 $\mu$ M	30 $\mu$ M	10 $\mu$ M	30 $\mu$ M	
<b>132a</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOt-Bu	112	125	69	62	11
<b>132b</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> COOt-Bu	105	128	66	52	10

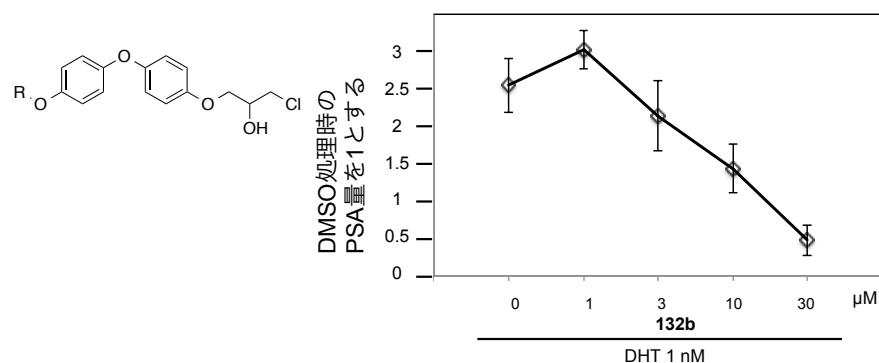


Fig. 3. **132a**、**132b** の活性プロファイル。AR-NTD、全長 AR レポータージーンアッセイ、LBD 親和性評価 (上)、PSA 産生活性評価 (下)。

**132a**、**132b** はその構造から、AR に対する疎水性タグとして働いている可能性がある。疎水性タグ法は、標的タンパク質のリガンドに疎水性の高い部分構造を付与し、ミスフォールドタンパク質の品質管理機構を利用してタンパク質の存在量を減少させる手法である。一般に、適切な形にフォールドしていないタンパク質は、通常タンパク質内部に存在するはずの疎水性アミノ酸残基が表面に露出しており、これを認識したシャペロンによってフォールディングが正常に戻される。ミスフォールドの程度が大きい場合はプロテアソームなどの品質管理機構によって分解される<sup>65</sup>。すなわち、タンパク質の表面に疎水性構造を露出させるような低分子化合物はそのタンパク質の存在量を減少させることができ、実際にそのようなコンセプトで AR の存在量を減少させる化合物 SARD279 が報告されている<sup>66</sup> (Fig. 4 上)。

**132a**、**132b** は AR-LBD に結合し、AR の表面に疎水性の高い *t* ブチル基を露出させることで不安定化と品質管理機構による分解を誘導しているために、全長 AR の転写抑制活性、PSA 産生抑制活性を示しているという可能性が考えられる (Fig. 4 下)。

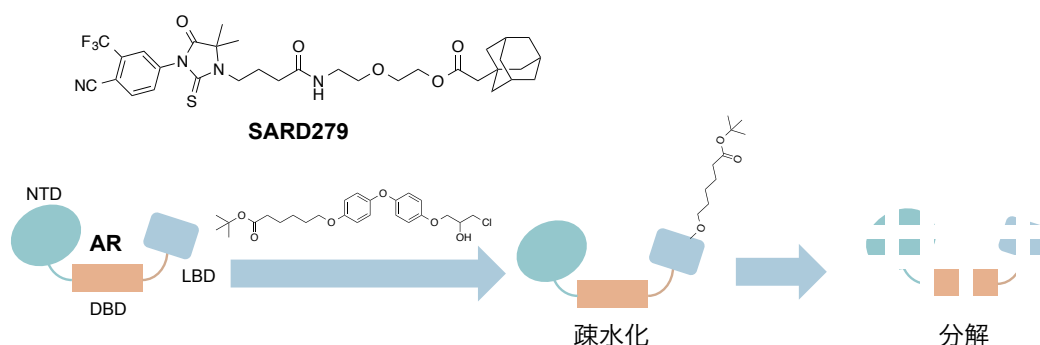


Fig. 4. 疎水性タグ法による AR の存在量を減少させる化合物 SARD279 (上)。疎水性タグとしての **132b** の推定活性発現メカニズム (下)。

<sup>65</sup> Kubota H., *J. Biochem.*, **2009**, 146, 609.

<sup>66</sup> Gustafson JL., Neklesa TK., Cox CS., Roth AG., Buckley DL., Tae HS., Sundberg TB., Stagg DB., Hines J., McDonnell DP., Noriss JD., Crews CM., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, 54, 9659.



### 補章 3 AR-ΔC コンストラクトを用いた評価

原田らは、GAPDH (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase) が AR の転写活性に与える影響を調べるために LBD を持たない AR のコンストラクトを用いた実験を行っている<sup>67</sup>。本章では、譲渡して頂いたこのコンストラクトを用いたレポータージーンアッセイにより、FSK や自分の化合物の挙動を調べた結果を示す。このプラスミドは AR の LBD を除く 1-658 番目のアミノ酸までを発現する。Gal4 が結合していないので、MH100-Luc ではなく、ARE-Luc のプラスミドを用いた (Fig. 5)。本章で用いたコンストラクトは本論で活性評価した AR-NTD プラスミドとは区別する意味で、ARΔC プラスミドと呼ぶことにする。

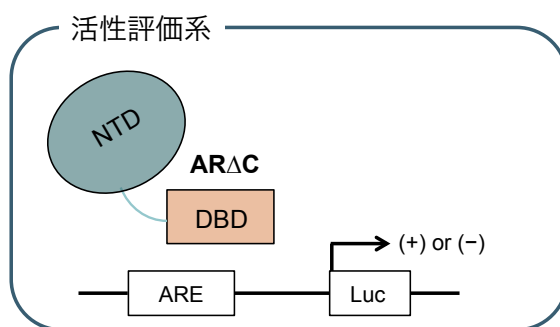


Fig. 5. ARΔC 転写活性評価系

まず、ARΔC において、FSK の挙動を検証した。その結果、この系でも同様に FSK の濃度依存的な転写抑制が観察された (Fig. 6)。なお、DHT はこの系において転写活性は持っていなかった。

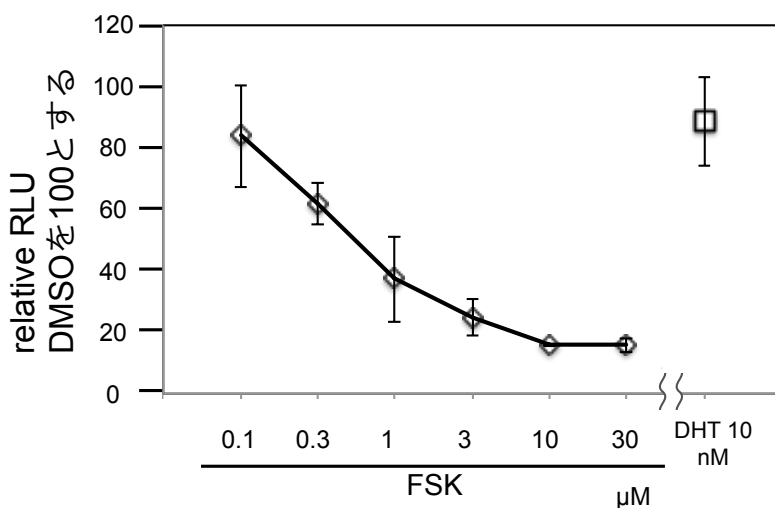


Fig. 6. ARΔC コンストラクトにおいても FSK は転写抑制活性を有する

<sup>67</sup> Harada N., Yasunaga R., Higashimura Y., Yamaji R., Fujimoto K., Moss J., Inui H., Nakano Y., *J. Biol. Chem.*, **2007**, 282(31), 22651.

## ARΔC 転写活性の SAR は AR-NTD の SAR と異なる

本評価系において創製化合物の一部の活性評価を行ったのでその結果を以下に示す。活性評価に用いた細胞は AR-NTD 評価系と同様 HEK293 細胞であるが、全体的に AR-NTD の SAR とは異なる SAR が得られた。ARΔC と AR-NTD には、NTD 部分の配列の差異がある可能性が考えられるため、化合物の作用部位、あるいはリクルートするコファクターの差異が SAR の違いに現れたものと考察している。

まず、種々の骨格を有するクロロヒドリン、単純エポキシ化合物の活性評価結果を Table 1 に示した。その結果、AR-NTD では顕著に認められた転写亢進活性がΔC 評価系では **90a**、**76a** を除きほとんど認められなかった。**90a** は 10 μM において若干の転写亢進活性を有している一方で、30 μM においてはその活性が減弱している。この理由については、①化合物高濃度条件でのネガティブフィードバックがかかっている可能性や、②高濃度において化合物の作用点が変わる or 増えて、結果的に 10 μM と比べて転写活性の減弱が認められたという可能性を考えている。一方で、*N*メチルアミド **81b** には転写抑制活性が認められた。この転写抑制活性は、AR-NTD の結果と比較して、系に影響した結果ではないと考えられる。一方で、アミドが逆の **77b** には転写抑制活性が認められなかった。このため、転写抑制活性発現にはアミド部分とタンパク質の相互作用（カルボニル基との水素結合、メチル基との疎水性相互作用など）が重要であり、かつその位置関係も重要である可能性が示唆された。

Table 1. ARΔC 評価系での転写活性評価①（右は同化合物の AR-NTD 評価系での評価結果）

compound	X	R <sup>3</sup>	ARΔC relative RLU (DMSOを100とする)*		AR-NTD relative RLU (DMSOを100とする)*	
			10 μM	30 μM	10 μM	30 μM
<b>35</b>	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -		NT	NT	120	169
<b>77a</b>	-NHCO-		103	102	117	135
<b>77b</b>	-NMeCO-		95	93	94	91
<b>81a</b>	-CONH-		99	92	114	135
<b>81b</b>	-CONMe-		81	65	97	95
<b>90a</b>	-O-		131	111	147	163
<b>34</b>	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -		NT	NT	97	104
<b>76a</b>	-NHCO-		117	149	136	144
<b>76b</b>	-NMeCO-		93	93	80	100
<b>80a</b>	-CONH-		97	115	114	139
<b>80b</b>	-CONMe-		84	89	95	110
<b>89a</b>	-O-		104	112	116	124

\*Average of multiple examinations  
NT : Not Tested

次に、種々の骨格を有する3置換エポキシ化合物、置換クロロヒドリンの活性評価結果を table 2 に示した。その結果、AR-NTD では顕著に認められた転写亢進活性が認められず、この化合物群では転写抑制活性を認めるものと認めないもの（＝ 活性なし）に分かれた。特に同じ求電子官能基を有する化合物間で比較すると **81b** が有する骨格と同じ *N*メチルアミド骨格化合物 **82b**、**83b** が特に強い転写抑制活性を

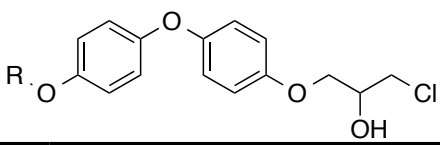
有していた。Table 1 と同様にアミドが逆の **78b**、**79b** には活性が認められなかったため、table 1 の結果で考察した相互作用位置の重要性を支持する結果であると考えている。求電子官能基で比較すると、**78b** が有するクロロヒドリン (Table 1) よりも、**82b**、**83b** の有する 3 置換エポキシ、クロロヒドリンのほうが転写抑制活性には有利であった。このことは塩素原子近傍の脂溶性、あるいは求電子官能基の反応性が活性の強弱に関与している可能性を考えている。一方、**84b**、**85b** のように求電子置換基部分の炭素数一つ増やした化合物でも同様に強い転写抑制活性を示したので、*N*メチルアミドの重要性を支持するとともに、求電子官能基部分の近傍には比較的大きなスペースが存在する可能性が考えられる。

Table 2. AR $\Delta$ C 評価系での転写活性評価② (右は同化合物の AR-NTD 評価系での評価結果)

compound	X	R <sup>3</sup>	AR $\Delta$ C relative RLU (DMSOを100とする)*		AR-NTD relative RLU (DMSOを100とする)*	
			10 $\mu$ M	30 $\mu$ M	10 $\mu$ M	30 $\mu$ M
<b>52a</b>	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -		NT	NT	126	163
<b>78a</b>	-NHCO-		81	67	99	110
<b>78b</b>	-NMeCO-		92	90	107	94
<b>82a</b>	-CONH-		90	92	102	126
<b>82b</b>	-CONMe-		59	54	97	93
<b>89b</b>	-O-		76	62	106	116
<b>53b</b>	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -		NT	NT	117	163
<b>79a</b>	-NHCO-		75	52	103	86
<b>79b</b>	-NMeCO-		97	91	90	93
<b>83a</b>	-CONH-		78	56	114	112
<b>83b</b>	-CONMe-		69	59	98	93
<b>90b</b>	-O-		70	67	116	124
<b>84a</b>	-CONH-		55	52	89	106
<b>84b</b>	-CONMe-		54	40	92	95
<b>89c</b>	-O-		79	53	115	119
<b>85a</b>	-CONH-		68	44	110	94
<b>85b</b>	-CONMe-		51	45	92	97
<b>90c</b>	-O-		84	54	115	124

\*Average of multiple examinations  
NT : Not Tested

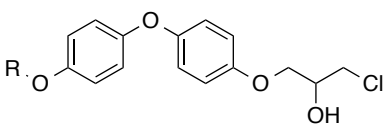
続いて、ジフェニルエーテル骨格化合物について、左側アルコキシ基を種々のアルキル鎖に変換した化合物の活性を検討した (Table 3)。その結果、短いアルキル鎖ほど強い転写亢進活性を有しており、炭素数の増加によって転写亢進活性が減弱していき、*n*ペンチル基や *n*ヘキシル基で若干の転写抑制活性を示すという結果が得られた。アルキル鎖の伸長に伴い、転写抑制活性の発現に有利なコンホメーションを取りうる可能性が考えられる。また、**90a** と同様、10  $\mu$ M で最大活性を示し、30  $\mu$ M で活性が減弱するという結果が見受けられた。これについては上述の考察と同様に考えている。

Table 3. AR $\Delta$ C 評価系での転写活性評価③（右は同化合物の AR-NTD 評価系での評価結果）


compound	R	AR $\Delta$ C relative RLU (DMSOを100とする)*		AR-NTD relative RLU (DMSOを100とする)*	
		10 $\mu$ M	30 $\mu$ M	10 $\mu$ M	30 $\mu$ M
<b>90a</b>	Et	131	111	147	163
<b>95a</b>	Me	152	134	166	159
<b>95b</b>	<i>n</i> -Pr	119	102	138	153
<b>95c</b>	<i>i</i> -Pr	110	100	141	149
<b>95d</b>	<i>n</i> -Bu	108	85	111	118
<b>95e</b>	<i>n</i> -Pent	84	71	98	112
<b>95f</b>	<i>n</i> -Hex	97	73	102	108
<b>95g</b>	-CH <sub>2</sub> - <i>c</i> -Hex	95	94	105	120

\*Average of multiple examinations

最後に、左側アルコキシ基を種々の極性官能基に変換した化合物の活性を検討した（Table 4）。その結果、**108** の転写亢進活性以外には弱いながらも転写抑制活性が認められた。**113**、**123** から、カルボニル基のような水素結合受容体が転写抑制活性発現に重要である可能性が示唆された。

Table 4. AR $\Delta$ C 評価系での転写活性評価④（右は同化合物の AR-NTD 評価系での評価結果）


compound	R	AR $\Delta$ C relative RLU (DMSOを100とする)*		AR-NTD relative RLU (DMSOを100とする)*	
		10 $\mu$ M	30 $\mu$ M	10 $\mu$ M	30 $\mu$ M
<b>105</b>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe	95	83	111	125
<b>108</b>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	126	111	142	159
<b>112</b>	-CH <sub>2</sub> C(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O)Me	NT	NT	110	127
<b>113</b>	-CH <sub>2</sub> COMe	91	66	119	134
<b>123</b>	-CH <sub>2</sub> CONHMe	73	65	81	97

\*Average of multiple examinations  
NT : Not Tested

## ARΔC 転写活性の SAR のまとめ

ARΔC の転写活性を一部の化合物で評価した結果、AR-NTD では認められなかった転写抑制活性を有する化合物がいくつかあった。この転写抑制活性について SAR をまとめた。ベンゼン環をつなぐリンカーとしては *N*メチルアミドが評価したものの中では最適であり、求電子官能基は3置換エポキシド、あるいは置換クロロヒドリンが比較的強い転写抑制活性を有していた。左側アルコキシ基部分については、アルキル鎖の導入では転写亢進活性が発現する傾向が認められたため、水素結合受容体となりうる極性基の導入が良いことが予想される。この SAR をもとにした構造展開を行うことで、ARΔC に対してより強い転写抑制活性化合物を創製できるかもしれない。

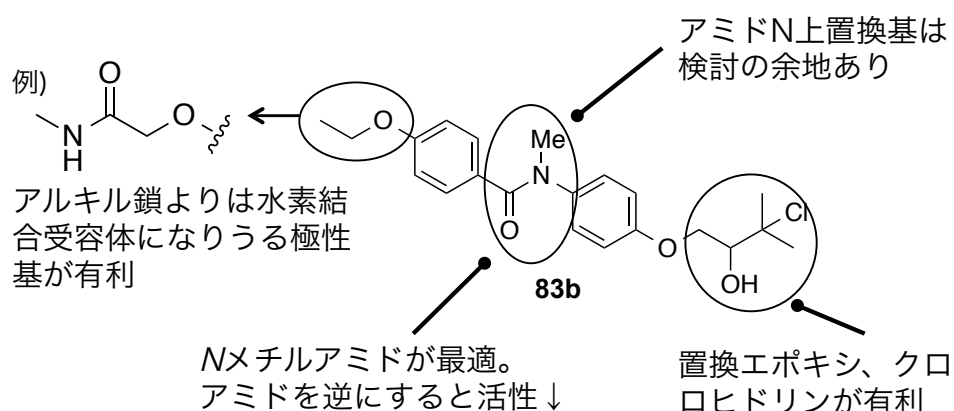
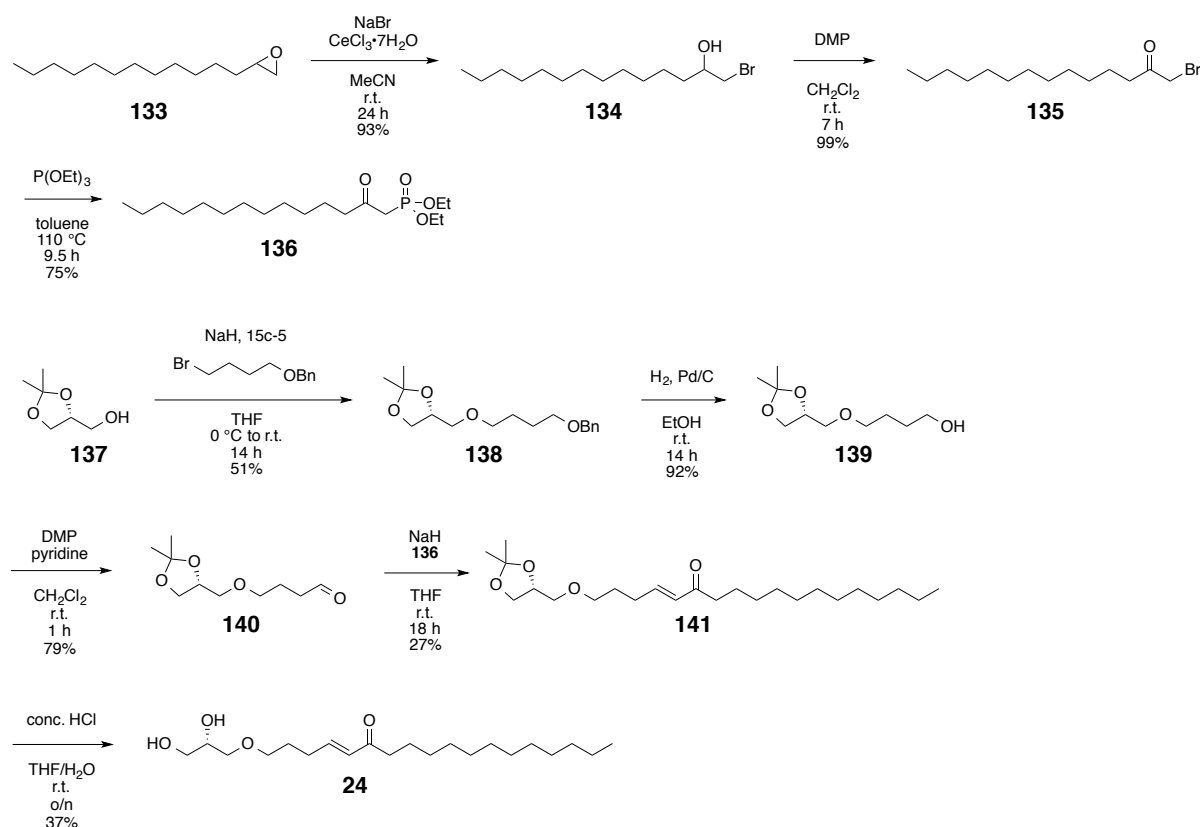


Fig. 7. ARΔC 評価系における転写抑制活性の SAR と今後の展開可能性

## 補章 4 AR-NTD 転写調節化合物 niphatenone

本研究の開始後に EPI-001 を報告したグループから、AR-NTD に作用するとされる別の化合物、niphatenone (**24**)<sup>59</sup> が報告された。**24** は EPI-001 と同様の評価系、すなわち IL-6 による AR-NTD 依存的な転写活性化を阻害する活性を有していることが報告されている。またこの化合物は、AR-NTD だけでなく GR-AF-1(3-300)にも結合すること、GR $\alpha$  アゴニストである Dex に対する転写抑制活性を有することが示されており、核内受容体の NTD 転写調節化合物の新たなリード化合物になりうる。そこで、本 AR-NTD 評価系において **24** の活性を評価する事にした。まず **24** の合成を既報<sup>68</sup>に従って行った (Scheme 2)。

合成した niphatenone について AR-NTD 転写活性を評価したところ、10  $\mu$ M 以下では顕著な活性は認められず、30  $\mu$ M では毒性が認められた。少なくとも本論で創製した化合物に匹敵するような転写亢進活性は持っていないことがわかったが、niphatenone をリードにした構造展開を行うことでより活性が強い化合物が得られる可能性は十分あると考えている。



Scheme 2. Niphatenone の合成

<sup>68</sup> Meimetis LG., Williams DE., Mawji NR., Banuelos CA., Lal AA., Park JJ., Tien AH., Fernandez JG., de Voogd NJ., Sadar MD., Andersen RJ., *J. Med. Chem.*, **2012**, *55*, 503.

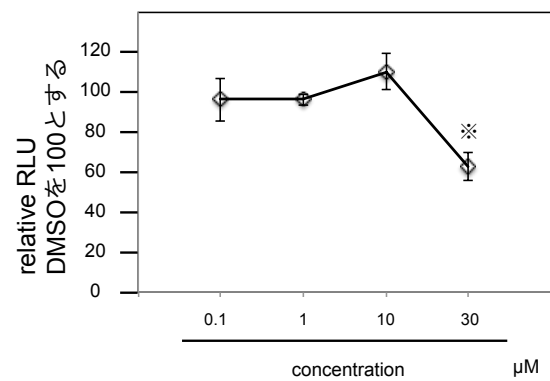


Fig. 8. Niphatenone の AR-NTD 転写活性評価結果。※30  $\mu$ M では毒性が認められた。

## 実験項 1 生化学実験

### Cell culture.

HEK293 cells were cultured in DMEM supplemented with 10% FBS and penicillin streptomycin at 37 °C in a humidified incubator (5% CO<sub>2</sub> in air).

LNCaP cells were cultured in RPMI supplemented with 10% FBS and penicillin streptomycin at 37 °C in a humidified incubator (5% CO<sub>2</sub> in air).

### Reporter gene assay

#### A. Plasmids

For AR-full-length; pSG5-hAR (30 ng/well), ARE-tk-LUC (100 ng/well) and CMX- $\beta$ -gal (10 ng/well).

For AR-NTD; CMX-GAL4N hAR-NTD (24 ng/well), TK-MH100x4-Luc (80 ng/well) and CMX- $\beta$ -gal (10 ng/well).

For GR $\alpha$ ; GR $\alpha$  (30 ng/well), MTV-LUC (100 ng/well) and CMX- $\beta$ -gal (10 ng/well).

For ER $\alpha$ -LBD; ER $\alpha$  (30 ng/well), TK-MH100x4-Luc (100 ng/well) and CMX- $\beta$ -gal (10 ng/well).

For PPAR-LBD ( $\alpha$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ ); PPAR (30 ng/well), TK-MH100x4-Luc (100 ng/well) and CMX- $\beta$ -gal (10 ng/well).

For AR- $\Delta$ C; AR $\Delta$ C-Nuc/pcDNA3.1 (Myc-His(-)A) (30 ng/well), ARE-tk-LUC (100 ng/well) and CMX- $\beta$ -gal (10 ng/well).

#### B. Transfection

HEK293 cells were seeded at a density of  $1.0 \times 10^5$  cells/well in 96-well plates and incubated for 24 h. One well of cells was co-transfected with a nuclear receptor expression plasmid, a luciferase reporter and CMX- $\beta$ -gal expression vector. Transfections were performed by the calcium phosphate co-precipitation method. After 32 h, transfected cells were treated with test compounds or DMSO for 24 h. Treated cells were assayed for luciferase activity in luminometer. The luciferase activity of each sample was normalized by the level of  $\beta$ -galactosidase activity. Each transfection was carried out in triplicate.

### Competitive Binding Assay for hAR-LBD

Binding affinities of test compounds for hAR (human androgen receptor) were measured in competition experiments using [<sup>3</sup>H]-DHT and cytosolic fraction of hAR-LBD (hAR ligand-binding domain)-transformed E. coli as described<sup>49</sup>. Briefly, A hAR-LBD expression plasmid vector which codes GST-hARLBD (627-919 a.a., EF domain) fusion protein under the lac promoter was transfected into E. coli strain HB-101. An overnight culture (10 mL) of the bacteria was added to 1 L of LB medium and incubated at 27 °C until its optical density reached 0.6–0.7 at 600 nm. Following the addition of IPTG to a concentration of 1 mM, incubation was continued for an additional 4.5 h. Cells were harvested by centrifugation at 4000g at 4 °C for 15 min and stored at -80 °C until use. All subsequent operations were performed at 4 °C. The bacterial pellet obtained from 40 mL of culture was resuspended in 1 mL of ice-cold TEGDM buffer (10 mM Tris, 1 mM EDTA, 10% glycerol, 10 mM DTT,



10 mM sodium molybdate). This suspension was subjected to sonication using 2 x 30 s bursts on ice and crude GST-hARLBD fraction was prepared by centrifugation of the suspension at 16,000g for 30 min at 4 °C. This crude receptor fraction was diluted with buffer (20 mM Tris-HCl pH 8.0, 0.3 M KCl, 1 mM EDTA) to a protein concentration of 0.3-0.5 mg/mL and used in binding assay as hAR-LBD fraction. Aliquots of the hAR-LBD fraction were incubated at 4 °C with [<sup>3</sup>H]-DHT (PerkinElmer, 4 nM final concentration) and test compounds (dissolved in DMSO). Non-specific binding was assessed by addition of 1000-fold excess of nonradioactive DHT. After 4 h, a Dextran coated charcoal suspension was added to the ligand/protein mixture and whole was incubated at 4 °C for 10 min. The charcoal was removed by centrifugation for 10 min at 2000 rpm, and the radioactivity of the supernatant was measured in scintillation cocktail (PerkinElmer, Ultima Gold) by using a liquid scintillation counter.

### **PSA production assay of LNCaP by ELISA**

LNCaP cells were routinely cultivated in RPMI-1640 supplemented with 10% FBS at 37 °C in a 5% CO<sub>2</sub> humidified incubator. Cells were trypsinized from the maintenance dish with trypsin-EDTA and seeded in a 96-well plate at a density of 10000 cells per final volume of 100 µL RPMI1640 medium supplemented with 10% DCC-FBS. After 24 h, 25 µL of the drug solution in the same medium (final 0.1% DMSO) was added and incubated for 48 h at 37 °C under an atmosphere containing 5% CO<sub>2</sub>. After the incubation, the supernatant was collected and the amount of PSA contained in the supernatant was quantified by the use of ELISA PSA Assay Kit (IMN; Immunospec Corp.) according to the protocol recommended by the supplier. The amount of PSA produced in the presence of 1 nM DHT alone was defined as 100%.

### **Lysis, Click reaction, Western blotting**

AR-NTD transfected HEK293 cells were washed with PBS, lysed in buffer (25 mM Tris, 150-420 mM NaCl, 1% Triton X, pH 7.42). Protein concentrations were determined using bicinchoninic acid (BCA) protein assay and normalized by total protein concentration in each lysate. Then, click reaction was conducted with biotin-azide using a Click-iT Protein Reaction Buffer kit (Invitrogen); to the lysed samples, biotin-azide (4 mM), CuSO<sub>4</sub> (40 mM), reaction buffer additive were sequentially added, followed by incubation at r.t. for 3.5 h. Then the samples were precipitated with CHCl<sub>3</sub> and MeOH. The precipitated proteins were boiled for 20 min (120 °C) with Laemmli buffer, each lysate was resolved by sodium dodecyl sulfate–polyacrylamide gel electrophoresis (SDS–PAGE) with SuperSep™ Ace 10–20% or 5–12% (Wako Pure Chemical Industries) and transferred onto PVDF membrane. After blocking with TBS-T (20 mM Tris, 137 mM NaCl, 0.1% Tween 20, pH 7.5) containing 1% skim milk, the transblotted membrane was probed with anti-AR mouse monoclonal antibody (Santa Cruz, 1:500), anti-mouse IgG-HRP conjugates (Millipore, 1:1000), and streptavidin-HRP (Pierce, 1:1000) in Can-Get-Signal solution (Toyobo). After probing, the membrane was washed (5 min x 5) with TBS-T. The immunoblots were visualized by enhanced chemiluminescence with Immobilon™ Western Chemiluminescent HRP Substrate (Millipore).

## 実験項 2 有機合成

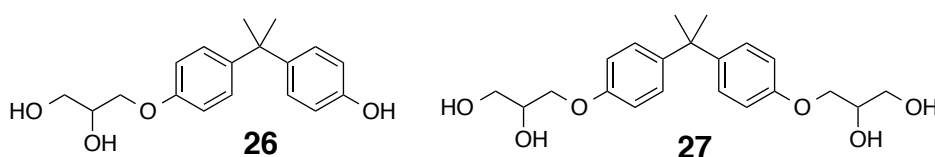
### General methods for organic synthesis.

Proton and Carbon nuclear magnetic resonance spectra ( $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR) were recorded on a JEOL JNM-ECA 500 (500 MHz) spectrometer in the indicated solvent. Chemical shifts are reported in parts per million relative to the internal standard, tetramethylsilane or the centerline of the triplet at 77.0 ppm of  $\text{CDCl}_3$  ( $^{13}\text{C}$  NMR). ESI and FAB mass spectra were recorded on a BRUKER micrOTOF II mass spectrometer and JEOL JMA-HX110 mass spectrometer, respectively. Reagents were purchased from Aldrich, TCI, Wako Pure Chemical Industry, and Kanto Kagaku and used without purification. Open column and flash column chromatography were performed using silica gel 60 (spherical, particle size 40-100  $\mu\text{m}$ ) supplied by Kanto Kagaku.

### 2.2.1 EPI-001 誘導体の合成

3-(4-(2-(4-Hydroxyphenyl)propan-2-yl)phenoxy)propane-1,2-diol (26) 、

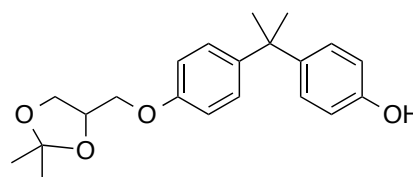
3,3'-((Propane-2,2-diylbis(4,1-phenylene))bis(oxy))bis(propane-1,2-diol) (27)



To a mixture of bisphenol A (**25**, 685 mg, 3.00 mmol) and  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (456 mg, 3.30 mmol) in DMF (4.0 mL) was added glycidol (200  $\mu\text{L}$ , 3.00 mmol). After stirred for 6.5 h at 80  $^\circ\text{C}$ , the reaction mixture was diluted with  $\text{H}_2\text{O}$  and AcOEt. The organic layer was washed ( $\text{H}_2\text{O}$  and brine), dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt to AcOEt/MeOH = 10/1) to afford **26** as a pale yellow oil (359 mg, 1.19 mmol, 40%) and **27** as a white solid (127 mg, 0.338 mmol, 11%). **26**:  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.11 (2H, d,  $J$  = 8.6 Hz), 7.02 (2H, d,  $J$  = 8.6 Hz), 6.83 (2H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 6.66 (2H, d,  $J$  = 8.6 Hz), 4.04-4.00 (1H, m), 3.97-3.92 (2H, m), 3.69-3.66 (1H, m), 3.64-3.60 (1H, m). **27**:  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.11 (4H, d,  $J$  = 8.0 Hz), 6.88 (4H, d,  $J$  = 8.0 Hz), 4.02-3.99 (2H, m), 3.96-3.91 (4H, m), 3.69-3.61 (4H, m), 1.61 (6H, s).  $^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 158.21, 144.63, 128.75, 114.97, 71.85, 70.33, 64.22, 42.65, 31.54. MS (FAB)  $m/z$  376 ( $\text{M}^+$ ).

4-(2-(4-((2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy)phenyl)propan-2-yl)phenol (**28**)

To a solution of **26** (359 mg, 1.19 mmol) and acetone dimethyl acetal (1.6 mL) in MeCN (12 mL) was added CSA (200 mg, 0.862 mmol). After stirred for 13 h at room temperature, the reaction mixture was quenched with  $\text{NaHCO}_3$  aq. and AcOEt.

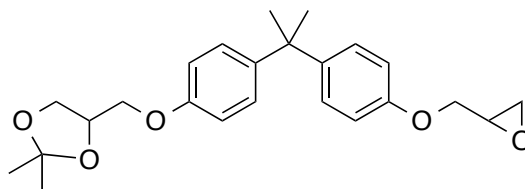


The organic layer was washed ( $\text{H}_2\text{O}$  and brine), dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography ( $n\text{-Hex}$ /AcOEt = 3/1) to afford **28** as a yellow oil (378

mg, 1.11 mmol, 93%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.13 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.08 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.81 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.77 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 4.73 (1H, s), 4.49-4.45 (1H, m), 4.17 (1H, dd, *J* = 8.3, 6.6 Hz), 4.04 (1H, dd, *J* = 9.5, 5.5 Hz), 3.93-3.88 (2H, m), 1.63 (6H, s), 1.46 (3H, s), 1.40 (3H, s).

### 2,2-Dimethyl-4-((4-(2-(4-(oxiran-2-ylmethoxy)phenyl)propan-2-yl)phenoxy)methyl)-1,3-dioxolane (29)

To a solution of **28** (163 mg, 0.477 mmol) in DMF (2.0 mL) was added NaH (32.1 mg of a 60% suspension in mineral oil, 0.803 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred for 1 h at room temperature.

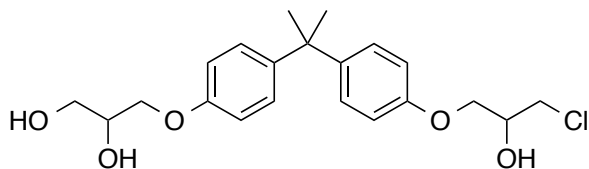


To this was added epichlorohydrin (44.7 μL, 0.572

mmol), and the mixture was stirred for 6.5 h at 120 °C. The reaction was quenched with H<sub>2</sub>O and AcOEt. The organic layer was washed (H<sub>2</sub>O and brine), dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 4/1 to 3/1) to afford **29** as a colorless oil (24.9 mg, 0.0625 mmol, 13%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.13 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.12 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.81 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.81 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 4.49-4.44 (1H, m), 4.19-4.14 (2H, m), 4.04 (1H, dd, *J* = 9.4, 5.5 Hz), 3.97-3.87 (3H, m), 3.36-3.32 (1H, m), 2.90 (1H, dd, *J* = 4.6, 4.6 Hz), 2.75 (1H, dd, *J* = 2.6, 4.9 Hz), 1.63 (6H, s), 1.46 (3H, s), 1.40 (3H, s).

### 3-(4-(2-(4-(3-Chloro-2-hydroxypropoxy)phenyl)propan-2-yl)phenoxy)propane-1,2-diol (22)

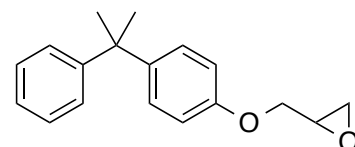
To a solution of **29** (24.9 mg, 0.0624 mmol) in MeCN (4.0 mL) was added CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O (52.4 mg, 0.141 mmol), and the mixture was stirred for 4.5 h at 80 °C. The resulting mixture was



diluted with AcOEt and filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 1/3) to afford **22** as a colorless oil (12.7 mg, 0.0322 mmol, 52%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.14 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.14 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.82 (4H, d, *J* = 8.6 Hz), 4.23-4.17 (1H, m), 4.11-4.00 (5H, m), 3.86-3.82 (1H, m), 3.80-3.70 (3H, m), 2.55 (1H, d, *J* = 5.2 Hz), 2.51 (1H, d, *J* = 5.8 Hz), 1.97 (1H, dd, *J* = 5.8, 6.3 Hz), 1.64 (6H, s). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 156.22, 156.03, 143.90, 143.74, 127.83, 113.92, 113.91, 70.34, 69.90, 69.17, 68.37, 63.70, 45.96, 41.76, 31.01. MS (FAB) *m/z* 396, 394 (M<sup>+</sup>). HRMS (ESI) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>ClO<sub>5</sub>Na 417.1439; found: *m/z* 417.1436 (M+Na)<sup>+</sup>.

### 2-((4-(2-Phenylpropan-2-yl)phenoxy)methyl)oxirane (31)

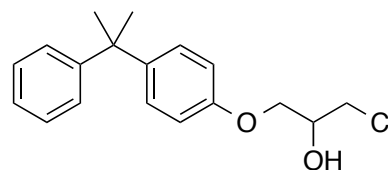
To a solution of α-cumylphenol (**30**, 319 mg, 1.50 mmol) in DMF (2.0 mL) was added NaH (78.2 mg of a 60% suspension in mineral oil, 1.96 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred for 1 h at room



temperature. To this was added epichlorohydrin (141  $\mu$ L, 1.80 mmol), and the mixture was stirred for 5.5 h at 120  $^{\circ}$ C. The reaction was quenched with H<sub>2</sub>O and AcOEt. The organic layer was washed (H<sub>2</sub>O and brine), dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 5/1) to afford **31** as a pale yellow oil (152 mg, 0.568 mmol, 38%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.27-7.25 (1H, m), 7.23-7.21 (2H, m), 7.18-7.16 (1H, m), 7.14 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.82 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.18 (1H, dd, *J* = 3.1, 11.4 Hz), 3.95 (1H, dd, *J* = 10.9, 5.8 Hz), 3.36-3.32 (1H, m), 2.90 (1H, dd, *J* = 4.6, 4.6 Hz), 2.74 (1H, dd, *J* = 5.2, 2.3 Hz), 1.66 (6H, s). HRMS (ESI) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>Na 291.1356; found: *m/z* 291.1347 (M+Na)<sup>+</sup>.

### 1-Chloro-3-(4-(2-phenylpropan-2-yl)phenoxy)propan-2-ol (**32**)

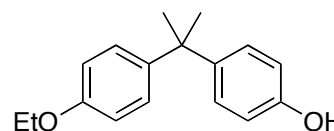
To a solution of **31** (114 mg, 0.425 mmol) in MeCN (4.0 mL) was added CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O (238 mg, 0.638 mmol), and the mixture was stirred for 4 h at 80  $^{\circ}$ C. The resulting mixture was diluted with AcOEt and filtered and concentrated under reduced pressure.



The resulting residue was purified by column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 4/1) to afford **32** as a pale yellow oil (103 mg, 0.338 mmol, 80%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.28-7.25 (2H, m), 7.23-7.21 (2H, m), 7.18-7.14 (3H, m), 6.82 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 4.22-4.17 (1H, m), 4.09-4.03 (2H, m), 3.77 (1H, dd, *J* = 11.3, 5.3 Hz), 3.71 (1H, dd, *J* = 11.2, 5.5 Hz), 2.52 (1H, d, *J* = 6.3 Hz), 1.66 (6H, s). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 156.03, 150.72, 143.79, 127.98, 127.93, 126.69, 125.59, 113.92, 69.88, 68.36, 45.94, 42.34, 30.84. MS (FAB) *m/z* 306, 304 (M<sup>+</sup>).

### 4-(2-(4-Ethoxyphenyl)propan-2-yl)phenol (**33**)

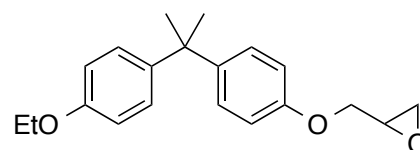
To a mixture of bisphenol A (**25**, 231 mg, 1.01 mmol) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (164 mg, 1.19 mmol) in DMF (2.0 mL) was added EtI (81  $\mu$ L, 1.00 mmol). After stirred for 4 h at 80  $^{\circ}$ C, the reaction mixture was diluted with H<sub>2</sub>O and AcOEt. The organic layer was washed (H<sub>2</sub>O



and brine), dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 5/1) to afford **33** as a colorless oil (115 mg, 0.449 mmol, 44%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.12 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.09 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.79 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.72 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.57 (1H, s), 4.00 (2H, q, *J* = 6.9 Hz), 1.63 (6H, s), 1.39 (3H, t, *J* = 6.9 Hz). MS (FAB) *m/z* 256 (M<sup>+</sup>).

### 2-((4-(2-(4-Ethoxyphenyl)propan-2-yl)phenoxy)methyl)oxirane (**34**)

To a solution of **33** (231 mg, 0.899 mmol) in DMF (3.0 mL) was added NaH (58.4 mg of a 60% suspension in mineral oil, 1.46 mmol) at 0  $^{\circ}$ C, and the mixture was stirred for 1 h at room temperature. To this was added epichlorohydrin (77.3

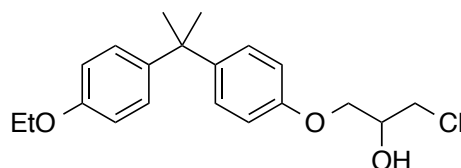


$\mu$ L, 0.989 mmol), and the mixture was stirred for 5 h at 120  $^{\circ}$ C. The reaction was quenched with H<sub>2</sub>O

and AcOEt. The organic layer was washed (H<sub>2</sub>O and brine), dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 5/1) to afford **34** as a pale yellow oil (152 mg, 0.485 mmol, 54%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.15-7.10 (4H, m), 6.81 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.79 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 4.17 (1H, dd, *J* = 3.5, 10.9 Hz), 4.00 (2H, q, *J* = 6.9 Hz), 3.95 (1H, dd, *J* = 5.7, 11.2 Hz), 3.35-3.32 (1H, m), 2.90 (1H, dd, *J* = 4.6, 4.6 Hz), 2.74 (1H, dd, *J* = 2.6, 4.9 Hz), 1.63 (6H, s), 1.39 (3H, t, *J* = 6.9 Hz). HRMS (ESI) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>Na 335.1618; found: *m/z* 335.1618 (M+Na)<sup>+</sup>.

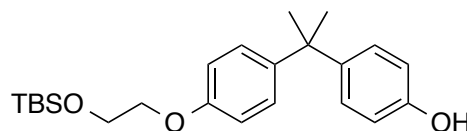
### 1-Chloro-3-(4-(2-(4-ethoxyphenyl)propan-2-yl)phenoxy)propan-2-ol (**35**)

To a solution of **34** (87.6 mg, 0.280 mmol) in MeCN (4.0 mL) was added CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O (167 mg, 0.448 mmol), and the mixture was stirred for 4 h at 80 °C. The resulting mixture was diluted with AcOEt and filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 3/1) to afford **35** as a colorless oil (55.1 mg, 0.158 mmol, 56%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.15 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.12 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.81 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.79 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 4.22-4.17 (1H, m), 4.09-4.03 (2H, m), 4.00 (2H, q, *J* = 6.9 Hz), 3.78 (1H, dd, *J* = 5.2, 11.5 Hz), 3.72 (1H, dd, *J* = 5.5, 11.2 Hz), 2.51 (1H, d, *J* = 6.3 Hz), 1.63 (6H, s), 1.39 (3H, t, *J* = 6.9 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 156.78, 155.97, 144.11, 142.78, 127.88, 127.67, 113.88, 113.81, 69.90, 68.35, 63.32, 45.97, 41.70, 31.02, 14.92. MS (FAB) *m/z* 350, 348 (M<sup>+</sup>).



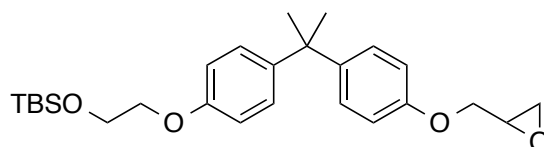
### 4-(2-(4-(2-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)ethoxy)phenyl)propan-2-yl)phenol (**36**)

To a mixture of bisphenol A (**25**, 351 mg, 1.54 mmol) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (242 mg, 1.75 mmol) in DMF (2.0 mL) was added 2-bromoethoxy-*t*-Butyldimethylsilane (330 μL, 1.50 mmol). After stirred for 4 h at 80 °C, the reaction mixture was diluted with H<sub>2</sub>O and AcOEt. The organic layer was washed (H<sub>2</sub>O and brine), dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 5/1) to afford **36** as a pale yellow oil (238 mg, 0.615 mmol, 40%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.12 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.09 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.80 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.72 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 4.60 (1H, s), 4.01 (2H, t, *J* = 4.9 Hz), 3.95 (2H, t, *J* = 4.9 Hz), 1.62 (6H, s), 0.90 (9H, s), 0.09 (6H, s). MS (FAB) *m/z* 387 (MH<sup>+</sup>).



### *t*-Butyldimethyl(2-(4-(2-(4-(oxiran-2-ylmethoxy)phenyl)propan-2-yl)phenoxy)ethoxy)ethoxy)silane (**37**)

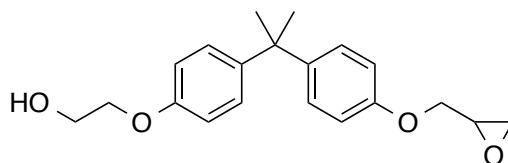
To a solution of **36** (238 mg, 0.615 mmol) in DMF (2.0 mL) was added NaH (45.6 mg of a 60% suspension in mineral oil, 1.14 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred for 1 h at room temperature. To



this was added epichlorohydrin (52.9  $\mu$ L, 0.676 mmol), and the mixture was stirred for 4.5 h at 120  $^{\circ}$ C. The reaction was quenched with H<sub>2</sub>O and AcOEt. The organic layer was washed (H<sub>2</sub>O and brine), dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetone = 50/1) to afford **37** as a colorless oil (42.1 mg, 0.0951 mmol, 15%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.16-7.11 (4H, m), 6.82 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.81 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.18 (1H, dd, *J* = 3.2, 11.2 Hz), 4.01 (2H, t, *J* = 5.2 Hz), 3.97-3.94 (3H, m), 3.36-3.33 (1H, m), 2.90 (1H, dd, *J* = 4.6, 4.6 Hz), 2.74 (1H, dd, *J* = 4.9, 2.6 Hz), 1.64 (6H, s), 0.91 (9H, s), 0.10 (6H, s).

#### 2-(4-(2-(4-(Oxiran-2-ylmethoxy)phenyl)propa n-2-yl)phenoxy)ethan-1-ol (**38**)

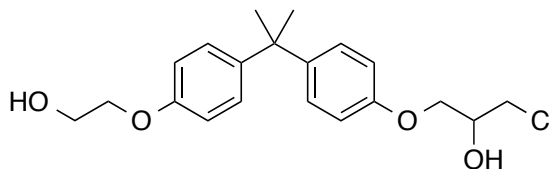
To a solution of **37** (42.1 mg, 0.0951 mmol) in THF (3.0 mL) was added 1 M TBAF solution in THF 143  $\mu$ L,



0.143 mmol). After stirred for 2 h at room temperature, the reaction mixture was diluted with H<sub>2</sub>O and AcOEt. The organic layer was washed (H<sub>2</sub>O and brine), dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 1/1) to afford **38** as a colorless oil (23.4 mg, 0.0713 mmol, 75%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.14 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.13 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.82 (4H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.18 (1H, dd, *J* = 3.1, 11.2 Hz), 4.06 (2H, t, *J* = 4.6 Hz), 3.97-3.93 (3H, m), 3.36-3.32 (1H, m), 2.90 (1H, dd, *J* = 4.6, 4.6 Hz), 2.75 (1H, dd, *J* = 5.2, 2.9 Hz), 2.00 (1H, t, *J* = 6.6 Hz), 1.63 (6H, s). MS (FAB) *m/z* 328 (M<sup>+</sup>).

#### 1-Chloro-3-(4-(2-(4-(2-hydroxyethoxy)phenyl)propan-2-yl)phenoxy)propan-2-ol (**39**)

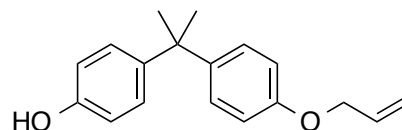
To a solution of **38** (23.4 mg, 0.0710 mmol) in MeCN (4.0 mL) was added CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O (54.0 mg, 0.145 mmol), and the mixture was stirred for 4.5 h at 80  $^{\circ}$ C.



The resulting mixture was diluted with AcOEt and filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 1/1) to afford **39** as a colorless oil (22.2 mg, 0.0608 mmol, 86%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.15 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.14 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.83 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.82 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 4.23-4.18 (1H, m), 4.10-4.04 (4H, m), 3.97-3.94 (2H, m), 3.78 (1H, dd, *J* = 5.2, 11.5 Hz), 3.72 (1H, dd, *J* = 5.7, 10.9 Hz), 2.52 (1H, d, *J* = 5.7), 2.02 (1H, t, *J* = 6.3 Hz), 1.64 (6H, s). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 156.44, 156.01, 143.95, 143.50, 127.86, 127.79, 113.93, 69.90, 69.08, 68.36, 61.54, 45.97, 41.75, 31.02. MS (FAB) *m/z* 368, 364 (M<sup>+</sup>).

#### 4-(2-(4-(Allyloxy)phenyl)propan-2-yl)phenol (**40**)

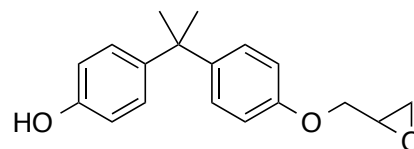
To a mixture of bisphenol A (**25**, 1371 mg, 6.00 mmol) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (951 mg, 6.88 mmol) in DMF (6.0 mL) was added allyl bromide (519  $\mu$ L, 6.00 mmol). After stirred for 4.0 h at 80  $^{\circ}$ C, the reaction mixture was diluted with H<sub>2</sub>O and AcOEt. The



organic layer was washed (H<sub>2</sub>O and brine), dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 5/1) to afford **40** as a colorless oil (696 mg, 2.60 mmol, 43%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.13 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.09 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.81 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.72 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.09-6.01 (1H, m), 5.40 (1H, ddt, *J* = 1.5, 1.5, 17.2 Hz), 5.27 (1H, ddt, *J* = 1.5, 1.5, 12.1 Hz), 4.67 (1H, s), 4.51 (2H, ddd, *J* = 1.5, 1.5, 5.8 Hz), 1.62 (6H, s).

#### 4-(2-(4-(Oxiran-2-ylmethoxy)phenyl)propan-2-yl)phenol (**41**)

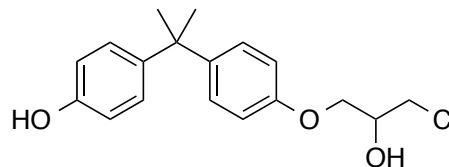
To a mixture of **40** (251 mg, 0.935 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.0 mL) was added mCPBA (280 mg, 1.13 mmol). After stirred o/n at room temperature, the reaction mixture was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic layer was washed (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aq. and NaHCO<sub>3</sub> aq. and brine), dried and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 4/1 to 3/1) to afford **41** as a colorless oil (21.7 mg, 0.0763 mmol, 8.2%).



<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.13 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.08 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.82 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.72 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 4.18 (1H, dd, *J* = 3.2, 11.2 Hz), 3.95 (1H, dd, *J* = 5.8, 10.9 Hz), 3.36-3.33 (1H, m), 2.90 (1H, dd, *J* = 5.2, 4.0 Hz), 2.75 (1H, dd, *J* = 4.9, 2.6 Hz), 1.61 (6H, s). MS (FAB) *m/z* 284 (M<sup>+</sup>).

#### 4-(2-(4-(3-Chloro-2-hydroxypropoxy)phenyl)propan-2-yl)phenol (**42**)

To a solution of **41** (21.7 mg, 0.0763 mmol) in MeCN (4.0 mL) was added CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O (74.9 mg, 0.201 mmol), and the mixture was refluxed for 2.5 h. The resulting mixture was diluted with AcOEt and filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 3/1 to 2/1) to afford **42** as a colorless oil (9.60 mg, 0.0299 mmol, 39%).

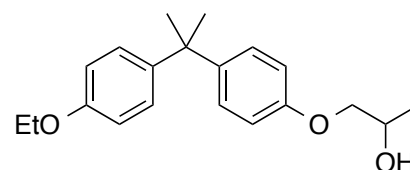


<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.15 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.09 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.82 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.73 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 4.63 (1H, s), 4.23-4.18 (1H, m), 4.10-4.05 (2H, m), 3.78 (1H, dd, *J* = 5.4, 11.2 Hz), 3.72 (1H, dd, *J* = 5.5, 11.2 Hz), 2.52 (1H, d, *J* = 6.3 Hz), 1.63 (6H, s). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 156.00, 153.28, 144.01, 143.18, 127.92, 127.86, 114.72, 113.91, 69.90, 68.36, 45.96, 41.73, 31.04. MS (FAB) *m/z* 322, 320 (M<sup>+</sup>).

### 3.1. クロロヒドリンの重要性

#### 1-(4-(2-(4-Ethoxyphenyl)propan-2-yl)phenoxy)propan-2-ol (**46**)

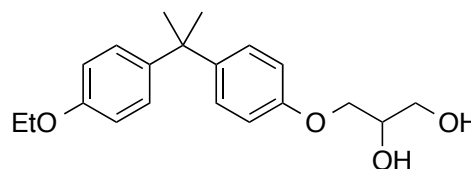
To a mixture of **33** (90.5 mg, 0.353 mmol) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (88.2 mg, 0.638 mmol) in DMF (1.0 mL) was added propylene oxide (395 μL, 5.65 mmol). After stirred for 9.5 h at 60 °C, the reaction mixture was diluted with H<sub>2</sub>O and AcOEt. The organic layer was washed (H<sub>2</sub>O and brine), dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated. The residue was purified by PTLC



(*n*-Hex/AcOEt = 3/1) to afford **46** as a pale yellow oil (17.1 mg, 0.0544 mmol, 15%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.14 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.12 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.80 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.79 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 4.19-4.16 (1H, m), 4.00 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 3.92 (1H, dd, *J* = 2.9, 9.2 Hz), 3.76 (1H, dd, *J* = 8.0, 9.2 Hz), 2.33 (1H, d, *J* = 2.9 Hz), 1.63 (6H, s), 1.39 (3H, t, *J* = 6.9 Hz), 1.27 (3H, *J* = 6.3 Hz). HRMS (ESI) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>Na 337.1774; found: *m/z* 337.1782 (M+Na)<sup>+</sup>.

### 3-(4-(2-(4-Ethoxyphenyl)propan-2-yl)phenoxy)propane-1,2-diol (**47**)

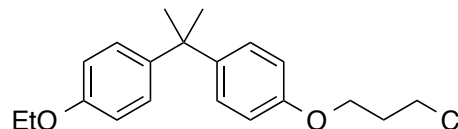
To a mixture of **33** (92.6 mg, 0.361 mmol) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (87.1 mg, 0.630 mmol) in DMF (1.0 mL) was added glycidol (108 μL, 1.62 mmol). After stirred for 6.5 h at 70 °C, the reaction



mixture was diluted with H<sub>2</sub>O and AcOEt. The organic layer was washed (H<sub>2</sub>O and brine), dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 1/1 to 1/2) to afford **47** as a colorless oil (74.3 mg, 0.225 mmol, 62%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.14 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.12 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.81 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.79 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.10-4.09 (1H, m), 4.05-4.01 (1H, m), 4.00 (2H, q, *J* = 6.9 Hz), 3.84-3.82 (1H, m), 3.75-3.73 (1H, m), 2.60 (1H, d, *J* = 4.6 Hz), 2.03 (1H, brs), 1.63 (6H, s), 1.39 (3H, t, *J* = 7.2 Hz). HRMS (ESI) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>Na 353.1723; found: *m/z* 353.1712 (M+Na)<sup>+</sup>.

### 1-(3-Chloropropoxy)-4-(2-(4-ethoxyphenyl)propan-2-yl)benzene (**48**)

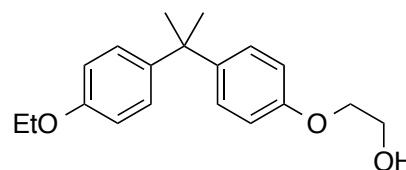
To a mixture of **33** (95.7 mg, 0.373 mmol) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (94.6 mg, 0.684 mmol) in DMF (1.0 mL) was added 1-bromo-3-chloro propane (129 μL, 1.31 mmol). After



stirred for 6.5 h at 80 °C, the reaction mixture was diluted with H<sub>2</sub>O and AcOEt. The organic layer was washed (H<sub>2</sub>O and brine), dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated. The residue was purified by PTLC (*n*-Hex/AcOEt = 5/1) to afford **48** as a colorless oil (66.3 mg, 0.199 mmol, 53%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.14 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.12 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.80 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.79 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 4.08 (2H, t, *J* = 5.7 Hz), 4.00 (2H, q, *J* = 6.9 Hz), 3.73 (2H, t, *J* = 6.3 Hz), 2.21 (2H, tt, *J* = 6.3, 5.7 Hz), 1.63 (6H, s), 1.39 (3H, t, *J* = 6.9 Hz). HRMS (ESI) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>ClO<sub>2</sub>Na 355.1435; found: *m/z* 355.1422 (M+Na)<sup>+</sup>.

### 2-(4-(2-(4-Ethoxyphenyl)propan-2-yl)phenoxy)ethan-1-ol (**50**)

To a mixture of **33** (97.6 mg, 0.381 mmol) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (79.9 mg, 0.578 mmol) in DMF (1.0 mL) was added 2-bromoethoxy-*t*-butyldimethylsilane (122 μL, 0.571 mmol).



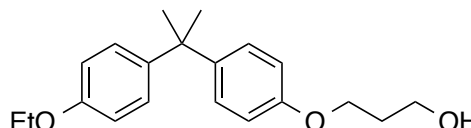
After stirred for 6 h at 80 °C, the reaction mixture was diluted with H<sub>2</sub>O and AcOEt. The organic layer was washed (H<sub>2</sub>O and brine) and dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated. The residue was dissolved in THF (2.0 mL) and to this solution was added 1 M TBAF solution in THF (572 μL, 0.572 mmol). After stirred for 4 h at room temperature, the reaction mixture



was diluted with H<sub>2</sub>O and AcOEt. The organic layer was washed (H<sub>2</sub>O and brine) and dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated. The residue was purified by PTLC (*n*-Hex/AcOEt = 3/1) to afford **50** as a colorless oil (55.6 mg, 0.185 mmol, 49%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.14 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.12 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.82 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.79 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 4.07-4.05 (2H, m), 4.00 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 3.96-3.93 (1H, m), 2.02 (1H, t, *J* = 6.3 Hz), 1.63 (6H, s), 1.39 (3H, t, *J* = 6.9 Hz). HRMS (ESI) calcd for C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>Na 323.1618; found: *m/z* 323.1598 (M+Na)<sup>+</sup>.

### 3-(4-(2-(4-Ethoxyphenyl)propan-2-yl)phenoxy)propan-1-ol (**49**)

To a mixture of **33** (62.2 mg, 0.243 mmol) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50.3 mg, 0.364 mmol) in DMF (1.0 mL) was added 3-bromo-1-propanol (63.2 μL, 0.728 mmol). After stirred for 6.5 h at 80 °C, the reaction mixture was diluted with

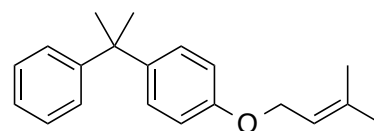


H<sub>2</sub>O and AcOEt. The organic layer was washed (H<sub>2</sub>O and brine), dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 3/1) to afford **49** as a colorless oil (31.5 mg, 0.100 mmol, 41%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.14 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.12 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.80 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.79 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 4.10 (2H, t, *J* = 6.0 Hz), 4.00 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 3.86 (2H, td, *J* = 5.7, 5.7 Hz), 2.03 (2H, tt, *J* = 6.0, 6.0), 1.79 (1H, t, *J* = 5.2 Hz), 1.63 (6H, s), 1.39 (3H, t, *J* = 6.9 Hz). HRMS (ESI) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>Na 337.1774; found: *m/z* 337.1754 (M+Na)<sup>+</sup>.

## 3.2 求電子官能基部分の検討

### 1-((3-Methylbut-2-en-1-yl)oxy)-4-(2-phenylpropan-2-yl)benzene (**51a**)

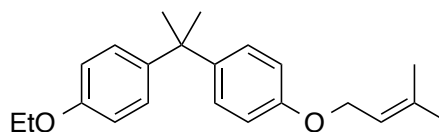
To a mixture of 4- $\alpha$ -cumylphenol (**30**, 641 mg, 3.02 mmol) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (500 mg, 3.62 mmol) in DMF (3.0 mL) was added 1-bromo-3-methylbut-2-ene (381 μL, 3.30 mmol). After stirred for



5 h at 80 °C, the reaction mixture was diluted with H<sub>2</sub>O and AcOEt. The organic layer was washed (H<sub>2</sub>O and brine) and dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 5/1) to afford **57** as a colorless oil (483 mg, 1.72 mmol, 57%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.28-7.22 (4H, m), 7.18-7.12 (3H, m), 6.82 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 5.51-5.48 (1H, m), 4.47 (2H, d, *J* = 6.9 Hz), 1.79 (3H, s), 1.73 (3H, s), 1.65 (6H, s).

### 1-Ethoxy-4-(2-(4-((3-methylbut-2-en-1-yl)oxy)phenyl)propan-2-yl)benzene (**51b**)

To a mixture of **33** (272 mg, 1.06 mmol) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (187 mg, 1.34 mmol) in DMF (3.0 mL) was added 1-bromo-3-methylbut-2-ene (135 μL, 1.17 mmol). After

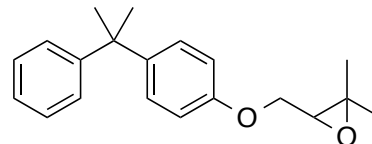


stirred for 6 h at 80 °C, the reaction mixture was diluted with H<sub>2</sub>O and AcOEt. The organic layer was washed (H<sub>2</sub>O and brine) and dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 10/1) to afford **51b** as a colorless oil (112 mg, 0.344 mmol,

32%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.13 (4H, d, *J* = 8.1 Hz), 6.81 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.79 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 5.49 (1H, t, *J* = 6.9 Hz), 4.47 (2H, d, *J* = 6.9 Hz), 4.00 (2H, q, *J* = 6.9 Hz), 1.79 (3H, s), 1.73 (3H, s), 1.65 (6H, s), 1.39 (3H, t, *J* = 6.9 Hz).

### 2,2-Dimethyl-3-((4-(2-phenylpropan-2-yl)phenoxy)methyl)oxirane (52a)

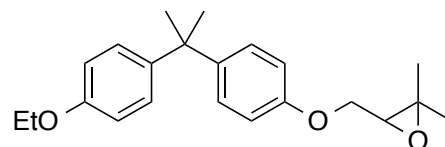
To a mixture of **51a** (250 mg, 0.893 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.0 mL) was added mCPBA (261 mg, 1.06 mmol). After stirred for 22 h at room temperature, the reaction mixture was quenched with



Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aq. and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic layer was washed (NaHCO<sub>3</sub> aq. and brine), dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 5/1) to afford **52a** as a colorless oil (236 mg, 0.795 mmol, 89%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.28-7.22 (4H, m), 7.18-7.14 (3H, m), 6.83 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.10-4.04 (2H, m), 3.13 (1H, dd, *J* = 5.2 Hz), 1.66 (6H, s), 1.39 (3H, s), 1.34 (3H, s).

### 3-((4-(2-(4-Ethoxyphenyl)propan-2-yl)phenoxy)methyl)-2,2-dimethyloxirane (52b)

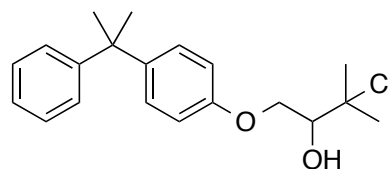
To a mixture of **51b** (112 mg, 0.344 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.0 mL) was added mCPBA (138 mg, 0.797 mmol). After stirred for 19 h at room temperature, the reaction mixture was



quenched with Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aq. and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic layer was washed (NaHCO<sub>3</sub> aq. and brine), dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 5/1) to afford **52b** as a colorless oil (66.2 mg, 0.194 mmol, 57%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.14 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.12 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.83 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.79 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.09-4.04 (2H, m), 4.00 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 3.13 (1H, dd, *J* = 5.2, 5.2 Hz), 1.63 (6H, s), 1.39 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.38 (3H, s), 1.34 (3H, s).

### 3-Chloro-3-methyl-1-(4-(2-phenylpropan-2-yl)phenoxy)butan-2-ol (53a)

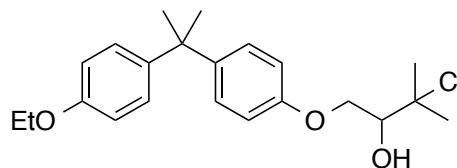
To a solution of **52a** (139.1 mg, 0.469 mmol) in THF (10 mL) was added conc. HCl (700 μL) at room temperature. After stirred for 14 h at room temperature, the reaction mixture was diluted with AcOEt and H<sub>2</sub>O. The organic layer was washed (H<sub>2</sub>O



and brine), dried and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 5/1) to afford **53a** as a colorless oil (135 mg, 0.406 mmol, 87%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.28-7.21 (4H, m), 7.18-7.14 (3H, m), 6.83 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 4.27 (1H, dd, *J* = 3.4, 9.7 Hz), 4.04 (1H, dd, *J* = 7.5, 9.2 Hz), 3.99-3.96 (1H, m), 2.62 (1H, d, *J* = 4.0 Hz), 1.67 (3H, s), 1.66 (3H, s). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 156.12, 150.77, 143.68, 127.99, 127.91, 126.71, 125.59, 114.03, 71.57, 68.76, 42.35, 30.87, 29.24, 28.41. HRMS (ESI) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>ClO<sub>2</sub>Na 355.1435; found: *m/z* 355.1434 (M+Na)<sup>+</sup>.

### 3-Chloro-1-(4-(2-(4-ethoxyphenyl)propan-2-yl)phenoxy)-3-methylbutan-2-ol (**53b**)

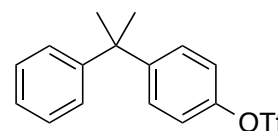
To a solution of **52b** (53.2 mg, 0.156 mmol) in THF (3.0 mL) was added conc. HCl (250  $\mu$ L) at room temperature. After stirred for 18.5 h at room temperature, the reaction mixture was diluted with AcOEt and H<sub>2</sub>O. The organic layer was



washed (H<sub>2</sub>O and brine), dried and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 5/1) to afford **53b** as a colorless oil (60.2 mg, 0.160 mmol, 99%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.15 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.12 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.82 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.79 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 4.27 (1H, dd, *J* = 3.2, 9.5 Hz), 4.05-3.96 (4H, m), 2.61 (1H, d, *J* = 4.6 Hz), 1.67 (3H, s), 1.66 (3H, s), 1.63 (6H, s), 1.39 (3H, t, *J* = 7.2). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 156.78, 156.07, 143.99, 142.82, 127.85, 127.67, 113.99, 113.81, 71.58, 68.76, 63.32, 41.70, 31.04, 29.24, 28.42, 14.92. HRMS (ESI) calcd for C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>ClO<sub>3</sub>Na 399.1697; found: *m/z* 399.1701 (M+Na)<sup>+</sup>.

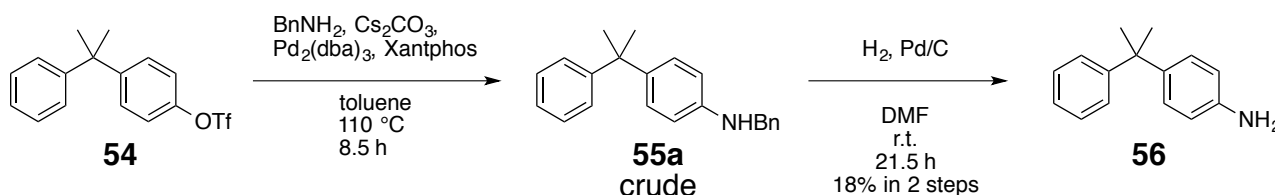
### 4-(2-Phenylpropan-2-yl)phenyl trifluoromethanesulfonate (**54**)

To a mixture of 4- $\alpha$ -cumylphenol (**30**, 644 mg, 3.04 mmol) and Et<sub>3</sub>N (627  $\mu$ L, 4.50 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9.0 mL) was added Tf<sub>2</sub>O (606  $\mu$ L, 3.60 mmol) at 0 °C. After stirred for 2 h at the same temperature, the reaction mixture



was quenched with 2 N HCl aq. and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic layer was washed (H<sub>2</sub>O and brine) and dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 5/1) to afford **54** as a colorless oil (1032 mg, 3.00 mmol, 99%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.31-7.27 (4H, m), 7.21-7.19 (3H, m), 7.15 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 1.68 (6H, s).

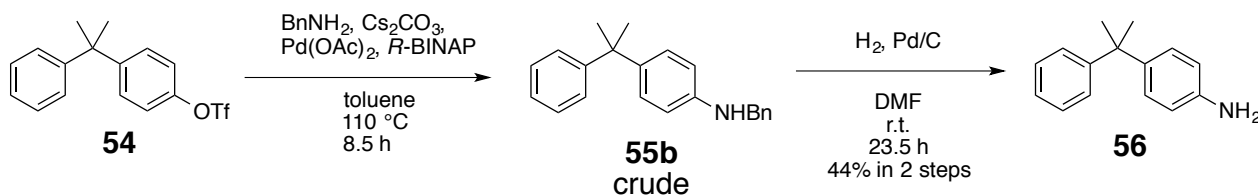
### *N*-Benzyl-4-(2-phenylpropan-2-yl)aniline (**55a**), 4-(2-phenylpropan-2-yl)aniline (**56**)



To a mixture of Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (586 mg, 1.80 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (84.7 mg, 0.0925 mmol) and Xantphos (78.6 mg, 0.136 mmol) was added mixture of **54** (290 mg, 0.841 mmol) and benzylamine (184  $\mu$ L, 1.682 mmol) in toluene (2.0 mL). After stirred for 8.5 h at 110 °C under Ar atmosphere, the reaction mixture was filtered through a pad of celite. The filtrate was concentrated and purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 8/1) to afford **55a** as a yellow oil (crude). The crude **55a** was used for next step without further purification. **55a** was dissolved in DMF (5.0 mL) and hydrogenated (1 bar H<sub>2</sub>) over 10% palladium on charcoal. After stirred for 21.5 h at room temperature, the reaction mixture was diluted with AcOEt and H<sub>2</sub>O and filtered through a pad of Celite. The organic layer was washed (H<sub>2</sub>O and brine) and dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 5/1) to afford **56** as a pale red oil (31.2 mg, 0.148 mmol,

18% from **54**). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.25-7.24 (4H, m), 7.16-7.13 (1H, m), 7.02 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.60 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 3.55 (2H, brs), 1.64 (6H, s).

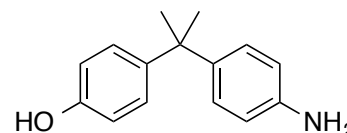
#### *N*-Benzyl-4-(2-phenylpropan-2-yl)aniline (**55b**), 4-(2-phenylpropan-2-yl)aniline (**56**)



To a mixture of Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (487 mg, 1.49 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (23.8 mg, 0.106 mmol) and R-BINAP (65.1 mg, 0.105 mmol) was added mixture of **54** (236 mg, 0.684 mmol) and benzylamine (149 μL, 1.368 mmol) in toluene (2.0 mL). After stirred for 8.5 h at 110 °C under Ar atmosphere, the reaction mixture was filtered through a pad of celite. The filtrate was concentrated to afford **55b** as crude. The crude **55b** was used for next step without further purification. **55b** was dissolved in DMF (4.0 mL) and hydrogenated (1 bar H<sub>2</sub>) over 10% palladium on charcoal. After stirred for 23.5 h at room temperature, the reaction mixture was diluted with AcOEt and H<sub>2</sub>O and filtered through a pad of Celite. The organic layer was washed (H<sub>2</sub>O and brine) and dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 5/1) to afford **56** as a pale red oil (63.5 mg, 0.301 mmol, 44% from **54**).

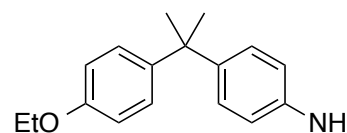
#### 4-(2-(4-Aminophenyl)propan-2-yl)phenol (**57**)

A mixture of bisphenol A (**25**, 2284 mg, 10.00 mmol) and aniline hydrochloride (3927 mg, 30.30 mmol) was stirred for 2.5 h at 180 °C. After the reaction mixture was cooled to room temperature, AcOEt and NaHCO<sub>3</sub> aq. was added. The organic layer was washed (H<sub>2</sub>O and brine), dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 3/1 to 2/1 to 1/1) and recrystallization (*n*-Hex/AcOEt) to afford **57** as a pale red solid (983 mg, 4.32 mmol, 43%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.00 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.95 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.64 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.63 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 1.55 (6H, s).



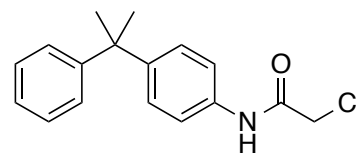
#### 4-(2-(4-Ethoxyphenyl)propan-2-yl)aniline (**58**)

To a mixture of **57** (684 mg, 3.01 mmol) and Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1134 mg, 3.48 mmol) in DMF (3.0 mL) was added EtI (240 μL, 3.00 mmol). After stirred for 3.5 h at 60 °C, the reaction mixture was diluted with H<sub>2</sub>O and AcOEt. The organic layer was washed (H<sub>2</sub>O and brine) and dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 5/1 to 4/1 to 3/1) to afford **58** as a yellow oil (164 mg, 0.642 mmol, 21%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.13 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.01 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.78 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.60 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 4.00 (2H, d, *J* = 6.9 Hz), 3.54 (2H, brs), 1.61 (6H, s), 1.39 (3H, t, *J* = 6.9 Hz).



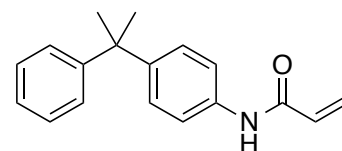
## 2-Chloro-*N*-(4-(2-phenylpropan-2-yl)phenyl)acetamide

### (59a)



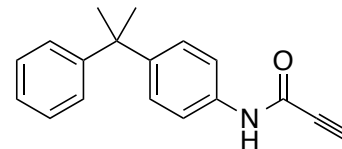
To a mixture of **56** (31.2 mg, 0.148 mmol), HOBt (23.9 mg, 0.177 mmol), chloro acetic acid (22.6 mg, 0.239 mmol) in DMF (1.0 mL) was added EDCI (53.6 mg, 0.280 mmol). After stirred for 17 h at room temperature, the reaction mixture was diluted with H<sub>2</sub>O and AcOEt. The organic layer was washed (H<sub>2</sub>O and brine), dried and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 3/1) to afford **59a** as a white solid (32.3 mg, 0.112 mmol, 76%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.17 (1H, brs), 7.43 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.28-7.25 (3H, m), 7.23-7.21 (3H, m), 7.19-7.16 (1H, m), 4.18 (2H, s), 1.67 (6H, s). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 163.71, 150.35, 147.88, 134.19, 128.05, 127.55, 126.74, 125.72, 119.89, 42.86, 42.70, 30.70. HRMS (ESI) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>ClNONa 310.0969; found: *m/z* 310.0976 (M+Na)<sup>+</sup>.

## *N*-(4-(2-Phenylpropan-2-yl)phenyl)acrylamide (59b)



To a mixture of **56** (38.2 mg, 0.181 mmol), HOBt (26.9 mg, 0.199 mmol), acrylic acid (13.6 μL, 0.199 mmol) in DMF (1.0 mL) was added EDCI (64.0 mg, 0.334 mmol). After stirred for 17.5 h at room temperature, the reaction mixture was diluted with H<sub>2</sub>O and AcOEt. The organic layer was washed (H<sub>2</sub>O and brine), dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 3/1) to afford **59b** as a colorless oil (32.3 mg, 0.112 mmol, 76%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.41 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.30 (1H, brs), 7.28-7.24 (2H, m), 7.23-7.20 (3H, m), 7.19-7.15 (2H, m), 6.41 (1H, d, *J* = 16.6 Hz), 6.23 (1H, dd, *J* = 10.0, 16.9 Hz), 5.74 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 1.67 (6H, s). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 163.40, 150.48, 147.08, 135.25, 131.18, 128.01, 127.66, 127.43, 126.75, 125.67, 119.65, 42.65, 30.71. HRMS (ESI) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NONa 288.1359; found: *m/z* 288.1372 (M+Na)<sup>+</sup>.

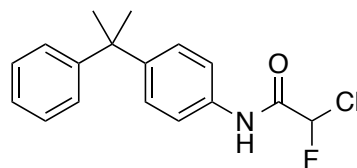
## *N*-(4-(2-Phenylpropan-2-yl)phenyl)propiolamide (59c)



To a mixture of **56** (27.7 mg, 0.131 mmol) and propiolic acid (8.87 μL, 0.144 mmol) in DMF (1.0 mL) was added DMT-MM (64.0 mg, 0.231 mmol). After stirred for 14.5 h at room temperature, the reaction mixture was diluted with H<sub>2</sub>O and AcOEt. The organic layer was washed (H<sub>2</sub>O and brine), dried and concentrated. The residue was purified by PTLC (*n*-Hex/AcOEt = 2/1) to afford **59c** as a colorless oil (24.7 mg, 0.0938 mmol, 72%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.51 (1H, brs), 7.40 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.28-7.25 (2H, m), 7.21-7.16 (5H, m), 2.90 (1H, s), 1.66 (6H, s). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 150.29, 149.54, 147.87, 134.42, 128.05, 127.53, 126.73, 125.73, 119.73, 77.61, 73.96, 42.70, 30.68. HRMS (ESI) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NONa 286.1202; found: *m/z* 286.1209 (M+Na)<sup>+</sup>.

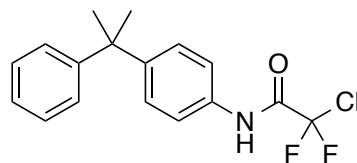
### 2-Chloro-2-fluoro-*N*-(4-(2-phenylpropan-2-yl)phenyl)acetamide (**59d**)

To a mixture of **56** (53.1 mg, 0.251 mmol), HOBt (38.8 mg, 0.287 mmol), chlorofluoroacetic acid (21  $\mu$ L, 0.286 mmol) in DMF (1.0 mL) was added EDCI (73.3 mg, 0.382 mmol). After stirred for 11 h at room temperature, the reaction mixture was diluted with H<sub>2</sub>O and AcOEt. The organic layer was washed (H<sub>2</sub>O and brine), dried and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 4/1) to afford **59d** as a pale red oil (64.0 mg, 0.209 mmol, 83%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.85 (1H, brs), 7.46 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.28 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.26-7.23 (3H, m), 7.21 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.18-7.16 (1H, m), 6.40 (1H, d, *J* = 51.0 Hz), 1.68 (6H, s). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 161.57 (d, *J* = 21 Hz), 161.48, 150.22, 148.46, 133.43, 128.08, 127.67, 126.72, 125.78, 119.91, 95.32, 94.30 (d, *J* = 255 Hz), 42.75, 30.68. HRMS (ESI) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>ClFNONa 328.0875; found: *m/z* 328.0877 (M+Na)<sup>+</sup>.



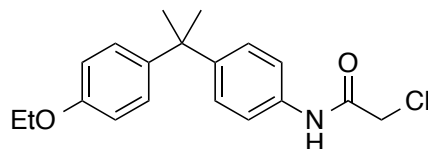
### 2-Chloro-2,2-difluoro-*N*-(4-(2-phenylpropan-2-yl)phenyl)acetamide (**59e**)

To a mixture of **56** (15.7 mg, 0.0743 mmol), HOBt (10.8 mg, 0.0799 mmol), chlorodifluoroacetic acid (6.9  $\mu$ L, 0.0817 mmol) in DMF (1.0 mL) was added EDCI (31.2 mg, 0.163 mmol). After stirred for 11 h at room temperature, the reaction mixture was diluted with H<sub>2</sub>O and AcOEt. The organic layer was washed (H<sub>2</sub>O and brine), dried and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 5/1) to afford **59e** as a pale yellow oil (14.8 mg, 0.0457 mmol, 62%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.78 (1H, brs), 7.46 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.29-7.27 (2H, m), 7.26 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.21 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.19-7.17 (1H, m), 1.68 (6H, s). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 156.71 (t, *J* = 30 Hz), 150.10, 149.04, 132.81, 128.11, 127.78, 126.71, 125.82, 120.03, 118.98 (t, *J* = 301 Hz), 42.79, 30.67. HRMS (ESI) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>ClF<sub>2</sub>NONa 346.0781; found: *m/z* 346.0773 (M+Na)<sup>+</sup>.



### 2-Chloro-*N*-(4-(2-(4-ethoxyphenyl)propan-2-yl)phenyl)acetamide (**59f**)

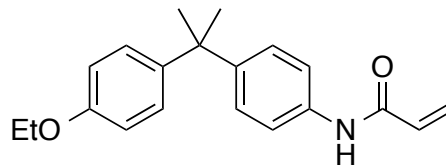
To a mixture of **58** (46.3 mg, 0.181 mmol), HOBt (33.7 mg, 0.249 mmol), chloro acetic acid (32.3 mg, 0.342 mmol) in DMF (1.0 mL) was added EDCI (72.6 mg, 0.379 mmol). After stirred for 14 h at room temperature, the reaction mixture was diluted with H<sub>2</sub>O and AcOEt. The organic layer was washed (H<sub>2</sub>O and brine), dried and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 5/1) to afford **59f** as a pale yellow oil (53.7 mg, 0.162 mmol, 89%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.18 (1H, brs), 7.42 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.22 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.11 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.79 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 4.18



(2H, s), 4.00 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 1.64 (6H, s), 1.40 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz).  $^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 163.70, 156.86, 148.20, 142.38, 134.09, 127.70, 127.47, 119.86, 113.86, 63.32, 42.85, 42.04, 30.87, 14.90. HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClNO}_2\text{Na}$  354.1231; found:  $m/z$  354.1234 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ .

#### ***N*-(4-(2-(4-Ethoxyphenyl)propan-2-yl)phenyl)acrylamide (59g)**

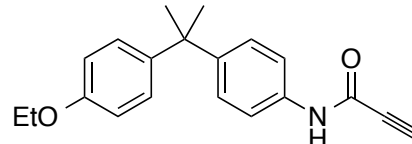
To a mixture of **58** (51.2 mg, 0.201 mmol), HOBT (37.5 mg, 0.278 mmol), acrylic acid (15.2  $\mu\text{L}$ , 0.221 mmol) in DMF (1.0 mL) was added EDCI (66.5 mg, 0.347 mmol). After stirred for 14 h at room temperature, the reaction mixture



was diluted with  $\text{H}_2\text{O}$  and AcOEt. The organic layer was washed ( $\text{H}_2\text{O}$  and brine), dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography ( $n\text{-Hex}/\text{AcOEt} = 3/1$ ) to afford **59g** as a colorless oil (14.8 mg, 0.0478 mmol, 24%).  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.46 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.23 (1H, brs), 7.19 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.11 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 6.79 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 6.42 (1H, d,  $J = 17.2$  Hz), 6.23 (1H, dd,  $J = 10.3, 16.6$  Hz), 5.75 (1H, d,  $J = 10.4$  Hz), 4.00 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 1.64 (6H, s), 1.39 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz).  $^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 163.33, 156.82, 147.40, 142.52, 135.15, 131.17, 127.72, 127.65, 127.37, 119.59, 113.83, 63.32, 42.00, 30.89, 14.90. HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{Na}$  332.1621; found:  $m/z$  332.1630 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ .

#### ***N*-(4-(2-(4-Ethoxyphenyl)propan-2-yl)phenyl)propiolamide (59h)**

To a mixture of **58** (74.2 mg, 0.291 mmol) and propiolic acid (19.7  $\mu\text{L}$ , 0.320 mmol) in DMF (2.0 mL) was added DMT-MM (131 mg, 0.474 mmol). After stirred for 17 h at room temperature, the reaction mixture was diluted with  $\text{H}_2\text{O}$  and

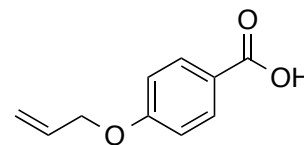


AcOEt. The organic layer was washed ( $\text{H}_2\text{O}$  and brine), dried and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography ( $n\text{-Hex}/\text{AcOEt} = 3/1$ ) to afford **59h** as a colorless oil (32.9 mg, 0.107 mmol, 37%).  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.50 (1H, brs), 7.39 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.19 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.11 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 6.79 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 4.00 (2H, d,  $J = 7.1$  Hz), 2.90 (1H, s), 1.63 (6H, s), 1.39 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz).  $^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 156.87, 149.52, 148.20, 142.32, 134.34, 127.69, 127.46, 119.70, 113.87, 77.63, 73.93, 63.33, 42.04, 30.85, 14.90. HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{Na}$  330.1464; found:  $m/z$  330.1484 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ .

### 3.3 骨格構造の変換

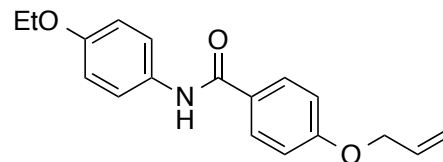
#### 4-(Allyloxy)benzoic acid (**61**)

To a mixture of methyl 4-hydroxybenzoate (**60**, 764 mg, 5.02 mmol) and  $K_2CO_3$  (781 mg, 5.65 mmol) in DMF (6.0 mL) was added allyl bromide (476  $\mu$ L, 5.50 mmol). After stirred for 4.5 h at 80 °C, the reaction mixture was diluted with  $H_2O$  and AcOEt. The organic layer was washed ( $H_2O$  and brine), dried ( $Na_2SO_4$ ) and concentrated. To the residue was dissolved in THF, MeOH and NaOH in  $H_2O$ . After stirred for 24 h at room temperature, the reaction mixture was acidified by adding 2 M HCl aq., and extracted with AcOEt. The organic layer was washed, dried and concentrated to afford **61** as a pale yellow solid (874 mg, 4.91 mmol, 98%).  $^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.06 (2H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 6.96 (2H, d,  $J$  = 8.6 Hz), 6.10-6.02 (1H, m), 5.44 (1H, ddt,  $J$  = 1.5, 1.5, 17.2 Hz), 5.33 (1H, ddt,  $J$  = 1.3, 1.3, 9.9 Hz), 4.62 (2H, ddd,  $J$  = 1.4, 1.4, 5.2 Hz). MS (FAB)  $m/z$  179 ( $MH^+$ ).



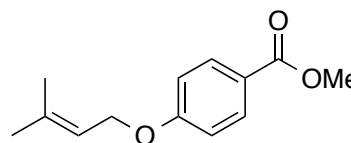
#### 4-(Allyloxy)-*N*-(4-ethoxyphenyl)benzamide (**62a**)

To a mixture of *p*-phenetidine (370  $\mu$ L, 2.87 mmol), **61** (563 mg, 3.16 mmol) and HOBt (395 mg, 2.93 mmol) in DMF (5.0 mL) was added EDCI (870 mg, 4.54 mmol). After stirred for 11 h at room temperature, the reaction mixture was diluted with  $H_2O$  and AcOEt. The resulting mixture was filtered and washed with AcOEt to afford **62a** as a white solid (480 mg, 1.61 mmol, 56%).  $^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.82 (2H, d,  $J$  = 8.6 Hz), 7.66 (1H, brs), 7.51 (2H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 6.98 (2H, d,  $J$  = 8.6 Hz), 6.89 (2H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 6.10-6.02 (1H, m), 5.44 (1H, ddt,  $J$  = 1.7, 2.9, 17.2 Hz), 5.33 (1H, ddd,  $J$  = 1.2, 1.7, 11.0 Hz), 4.60 (2H, ddd,  $J$  = 1.2, 1.8, 5.8 Hz), 4.03 (2H, q,  $J$  = 6.9 Hz), 1.41 (3H, t,  $J$  = 6.9 Hz).



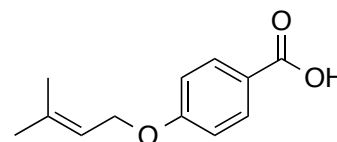
#### Methyl 4-((3-methyl-2-buten-1-yl)oxy)benzoate (**63**)

To a mixture of 4-hydroxy benzoic acid (776 mg, 5.10 mmol) and  $K_2CO_3$  (861 mg, 6.23 mmol) in DMF (2.0 mL) was added 1-bromo-3-methyl-2-butene (693  $\mu$ L, 6.00 mmol). After stirred for 5 h at 80 °C, the reaction mixture was diluted with  $H_2O$  and AcOEt. The organic layer was washed ( $H_2O$  and brine) and dried ( $Na_2SO_4$ ) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography ( $n$ -Hex/AcOEt = 5/1) to afford **63** as a colorless oil (1058 mg, 4.80 mmol, 94%).  $^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.98 (2H, d,  $J$  = 8.6 Hz), 6.92 (2H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 5.50-5.47 (1H, m), 4.56 (1H, d,  $J$  = 6.9 Hz), 3.88 (3H, s), 1.80 (3H, s), 1.75 (3H, s).



#### 4-((3-Methyl-2-buten-1-yl)oxy)benzoic acid (**64**)

**63** (1058 mg, 4.80 mmol) was dissolved in THF (3.0 mL), MeOH (6.0 mL) and 2N NaOH (5.0 mL). After stirred for 17.5 h at room temperature, the reaction mixture was acidified by adding 2 M HCl

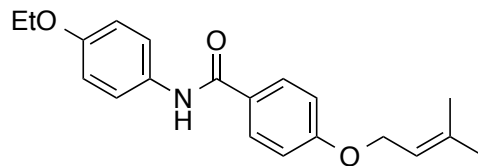




aq., and extracted with AcOEt. The organic layer was washed (brine), dried and concentrated to afford **64** as a white solid (733 mg, 3.55 mmol, 74%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.04 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.93 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 5.49 (1H, t, *J* = 6.6 Hz), 4.57 (1H, d, *J* = 6.3 Hz), 1.81 (3H, s), 1.76 (3H, s).

#### *N*-(4-Ethoxyphenyl)-4-((3-methyl-2-buten-1-yl)oxy)benzamide (**65a**)

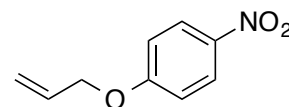
To a mixture of *p*-phenetidine (416 μL, 3.23 mmol), **64** (733 mg, 3.55 mmol) and HOBt (439 mg, 3.25 mmol) in DMF (6.0 mL) was added EDCI (950 mg, 4.96 mmol). After stirred for 11 h at room temperature, the reaction mixture



was diluted with H<sub>2</sub>O and AcOEt. The resulting mixture was filtered and washed with AcOEt to afford **65a** as a white solid (843 mg, 2.59 mmol, 80%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.82 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.63 (1H, brs), 7.51 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.98 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.90 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 5.51-5.48 (1H, m), 4.58 (1H, d, *J* = 6.3 Hz), 4.03 (2H, q, *J* = 6.9 Hz), 1.81 (3H, s), 1.77 (3H, s), 1.42 (3H, t, *J* = 6.9 Hz).

#### 4-Allyloxy nitrobenzene (**67**)

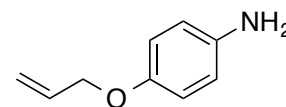
To a mixture of 4-nitrophenol (**60**, 561 mg, 4.03 mmol) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (633 mg, 4.58 mmol) in DMF (4.0 mL) was added allylbromide (381 μL, 4.40 mmol).



After stirred for 3 h at 80 °C, the reaction mixture was diluted with H<sub>2</sub>O and AcOEt. The organic layer was washed (H<sub>2</sub>O and brine) and dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 5/1) to afford **67** as a yellow oil (717 mg, 4.00 mmol, 99%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.21 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.98 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.06 (1H, ddt, *J* = 17.2, 10.3, 5.5), 5.45 (1H, ddt, *J* = 1.2, 1.7, 17.2 Hz), 5.37 (1H, ddt, *J* = 1.7, 1.2, 10.4 Hz), 4.65 (2H, ddd, *J* = 1.2, 1.7, 5.2 Hz).

#### 4-(Allyloxy)aniline (**68**)

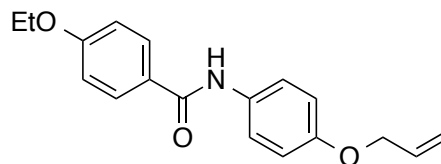
To a mixture of **67** (344 mg, 1.92 mmol) and Zn (783 mg, 11.97 mmol) in MeOH (15.0 mL) was added AcOH (5.0 mL) at 0 °C. After stirred for 10.5 h at room temperature, the reaction mixture was quenched with



NaHCO<sub>3</sub> aq. and diluted with AcOEt. Then the resulting mixture was filtered through a pad of Celite. The filtrate was washed (H<sub>2</sub>O and brine) and dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 3/1) to afford **68** as a brown oil (197 mg, 1.32 mmol, 69%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.76 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.64 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.04 (1H, ddt, *J* = 17.2, 10.3, 5.5), 5.38 (1H, ddt, *J* = 1.7, 1.7, 17.2 Hz), 5.33 (1H, ddt, *J* = 1.2, 1.7, 10.3 Hz), 4.62 (2H, ddd, *J* = 1.2, 1.7, 5.5 Hz), 3.42 (2H, brs).

#### ***N*-(4-(Allyloxy)phenyl)-4-ethoxybenzamide (69a)**

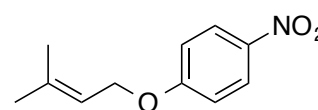
To a mixture of **68** (197 mg, 1.32 mmol), 4-ethoxybenzoic acid (235 mg, 1.41 mmol) and HOBt (182 mg, 1.35 mmol) in DMF (2.0 mL) was added EDCI (297 mg, 1.55 mmol). After stirred for 11.5 h at room temperature, the reaction mixture



was diluted with H<sub>2</sub>O and AcOEt. The resulting mixture was filtered and washed with AcOEt to afford **69a** as a white solid (176 mg, 0.591 mmol, 45%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.82 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.65 (1H, brs), 7.52 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.95 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.92 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.06 (1H, tdd, *J* = 5.2, 10.3, 17.2 Hz), 5.42 (1H, ddd, *J* = 1.7, 2.9, 17.2 Hz), 5.29 (1H, ddd, *J* = 1.2, 2.9, 9.2 Hz), 4.54 (2H, ddd, *J* = 1.7, 1.7, 5.2 Hz), 4.10 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 1.45 (3H, t, *J* = 6.9 Hz).

#### **4-(3-Methyl-2-butene-1-yl)oxy)nitrobenzene (70)**

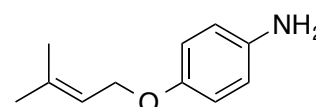
To a mixture of 4-nitrophenol (**60**, 557 mg, 4.00 mmol) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (616 mg, 4.45 mmol) in DMF (4.0 mL) was added 1-bromo-3-methyl-2-butene



(508 μL, 4.40 mmol). After stirred for 3 h at 80 °C, the reaction mixture was diluted with H<sub>2</sub>O and AcOEt. The organic layer was washed (H<sub>2</sub>O and brine) and dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 5/1) to afford **70** as a pale yellow solid (721 mg, 4.00 mmol, quant). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.20 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.96 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 5.48 (1H, tq, *J* = 6.9, 1.2 Hz), 4.62 (2H, d, *J* = 6.9 Hz), 1.83 (3H, d, *J* = 1.2 Hz), 1.78 (3H, s).

#### **4-((3-Methyl-2-buten-1-yl)oxy)aniline (71)**

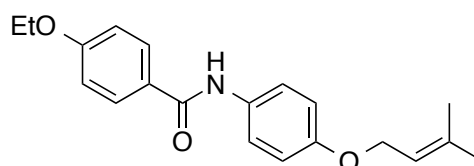
To a mixture of **70** (721 mg, 4.06 mmol) and Zn (1524 mg, 23.30 mmol) in MeOH (20.0 mL) was added AcOH (9.0 mL) at 0 °C. After stirred for 12 h at room temperature, the reaction mixture was



quenched with NaOH aq. and diluted with AcOEt. The organic layer was washed (H<sub>2</sub>O and brine) and dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 5/1 to 3/1) to afford **71** as a brown oil (273 mg, 1.54 mmol, 38%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.76 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.64 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 5.49-5.46 (1H, m), 4.43 (2H, d, *J* = 6.9 Hz), 3.42 (2H, brs), 1.78 (3H, s), 1.72 (3H, s).

#### **4-Ethoxy-*N*-(4-((3-methyl-2-buten-1-yl)oxy)phenyl)benzamide (72a)**

To a mixture of **71** (273 mg, 1.54 mmol), 4-ethoxybenzoic acid (313 mg, 1.89 mmol) and HOBt (116 mg, 0.860 mmol) in DMF (3.0 mL) was added EDCI (532 mg, 2.77 mmol).

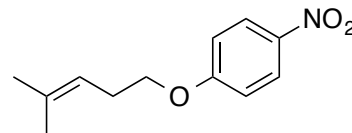


After stirred for 15.5 h at room temperature, the reaction mixture was diluted with H<sub>2</sub>O and AcOEt. The resulting mixture was filtered and washed with AcOEt to afford **72a** as a white solid (326 mg, 1.00 mmol, 65%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.82 (2H, d, *J* =

8.6 Hz), 7.66 (1H, brs), 7.51 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.95 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 6.91 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 5.51-5.48 (1H, m), 4.51 (1H, d,  $J = 6.9$  Hz), 4.10 (2H, q,  $J = 6.9$  Hz), 1.80 (3H, s), 1.75 (3H, s), 1.45 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz).

#### 4-((4-Methyl-3-penten-1-yl)oxy)nitrobenzene (**73**)

To a mixture of 4-nitrophenol (**60**, 279 mg, 2.00 mmol) and  $K_2CO_3$  (329 mg, 2.38 mmol) in DMF (2.0 mL) was added

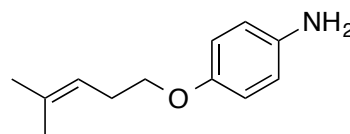


5-bromo-2-methyl-2-pentene (295  $\mu$ L, 2.20 mmol). After stirred for 3

h at 80 °C, the reaction mixture was diluted with  $H_2O$  and AcOEt. The organic layer was washed ( $H_2O$  and brine) and dried ( $Na_2SO_4$ ) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography ( $n$ -Hex/AcOEt = 5/1) to afford **73** as a yellow oil (346 mg, 1.56 mmol, 78%).  $^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.19 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.94 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 5.22-5.18 (1H, m), 4.02 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.52 (2H, td,  $J = 7.1, 7.1$  Hz), 1.79 (3H, s), 1.73 (3H, s).

#### 4-((4-Methyl-3-penten-1-yl)oxy)aniline (**74**)

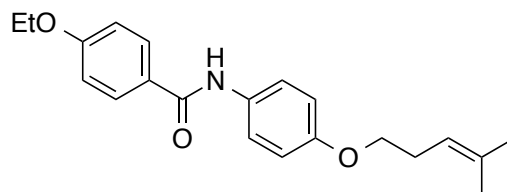
To a mixture of **73** (346 mg, 1.56 mmol) and Zn (635 mg, 9.70 mmol) in MeOH (10.0 mL) was added AcOH (3.0 mL) at 0 °C. After



stirred for 12 h at room temperature, the reaction mixture was quenched with NaOH aq. and diluted with AcOEt. The organic layer was washed ( $H_2O$  and brine) and dried ( $Na_2SO_4$ ) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography ( $n$ -Hex/AcOEt = 3/1) to afford **68** as a brown oil (137 mg, 0.714 mmol, 46%).  $^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 6.74 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.64 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 5.22-5.18 (1H, m), 3.85 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.43 (2H, brs), 2.44 (2H, dt,  $J = 7.1, 7.1$  Hz), 1.72 (3H, s), 1.65 (3H, s).

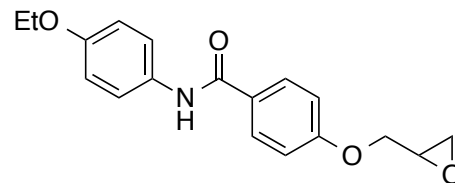
#### 4-Ethoxy-*N*-(4-((4-methyl-3-penten-1-yl)oxy)phenyl)benzamide (**75a**)

To a mixture of **74** (137 mg, 0.714 mmol), 4-ethoxybenzoic acid (121 mg, 0.729 mmol) and HOBT (79.0 mg, 0.585 mmol) in DMF (2.0 mL) was added EDCI (211 mg, 1.10 mmol). After stirred for 13 h at room



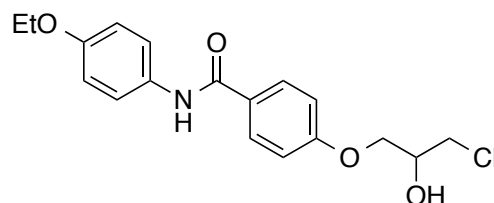
temperature, the reaction mixture was diluted with  $H_2O$  and AcOEt. The organic layer was washed ( $H_2O$  and brine) and dried ( $Na_2SO_4$ ) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography ( $n$ -Hex/AcOEt = 3/1 to 2/1) to afford **75a** as a pale yellow solid (242 mg, 0.712 mmol, quant).  $^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.82 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.62 (1H, brs), 7.51 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 6.96 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.90 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 5.22 (1H, ddt,  $J = 1.2, 1.7, 7.2$  Hz), 4.10 (2H, q,  $J = 6.9$  Hz), 3.93 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.48 (2H, td,  $J = 7.1, 7.1$  Hz), 1.74 (3H, s), 1.67 (3H, s), 1.45 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz).

#### ***N*-(4-Ethoxyphenyl)-4-(oxiran-2-ylmethoxy)benzamide (76a)**



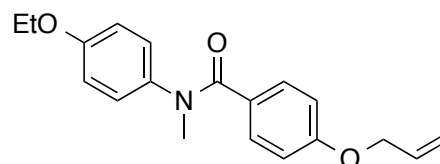
To a mixture of **62a** (204 mg, 0.687 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10.0 mL) was added mCPBA (332 mg, 1.35 mmol). After stirred o/n at room temperature, the reaction mixture was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic layer was washed (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aq. and NaHCO<sub>3</sub> aq. and brine), dried and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 3/1 to 2/1 to 1/1) to afford **76a** as a yellow solid (67.2 mg, 0.214 mmol, 31%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.83 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.62 (1H, brs), 7.51 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.00 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.90 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.32 (1H, dd, *J* = 2.9, 10.9 Hz), 4.10-4.01 (3H, m), 3.40-3.37 (1H, m), 2.95 (1H, dd, *J* = 3.4, 8.0 Hz), 2.79 (1H, dd, *J* = 2.6, 4.9 Hz), 1.42 (3H, t, *J* = 6.9 Hz). HRMS (ESI) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>Na 336.1206; found: *m/z* 336.1205 (M+Na)<sup>+</sup>.

#### **4-(3-Chloro-2-hydroxypropoxy)-*N*-(4-ethoxyphenyl)benzamide (77a)**



To a solution of **76a** (44.1 mg, 0.141 mmol) in MeCN (4.0 mL) was added CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O (78.8 mg, 0.212 mmol), and the mixture was stirred for 4.5 h at 80 °C. The resulting mixture was diluted with AcOEt and filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 2/1 to 1/1) to afford **77a** as a white solid (34.0 mg, 0.0972 mmol, 69%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 9.95 (1H, s), 7.92 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.78 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.06 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.88 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 5.61-5.60 (1H, m), 4.08-4.04 (2H, m), 3.99 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 3.76 (1H, dd, *J* = 4.6, 10.9 Hz), 3.68 (1H, dd, *J* = 5.2, 10.9 Hz), 1.31 (3H, t, *J* = 7.2 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 164.40, 160.86, 154.64, 132.26, 129.45, 127.29, 121.91, 114.19, 114.09, 69.19, 68.55, 63.06, 46.61, 14.71. HRMS (ESI) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>4</sub>Na 372.0973; found: *m/z* 372.0984 (M+Na)<sup>+</sup>.

#### **4-(Allyloxy)-*N*-(4-ethoxyphenyl)-*N*-methylbenzamide (62b)**

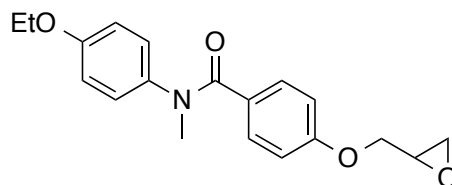


To a solution of **62a** (211 mg, 0.709 mmol) in DMF (3.0 mL) was added NaH (51.6 mg of a 60% suspension in mineral oil, 1.29 mmol) and the mixture was stirred for 40 min at 40 °C. To this was added MeI (50.3 μL, 0.808 mmol), and the mixture was stirred for 5.5 h at 40 °C. The reaction was quenched with H<sub>2</sub>O and AcOEt. The organic layer was washed (H<sub>2</sub>O and brine), dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 3/1 to 1/1) to afford **62b** as a colorless oil (240 mg, 0.771 mmol, quant). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.25 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.94 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.74 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.68 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 5.99 (1H, tdd, *J* = 5.2, 10.3, 16.1 Hz), 5.36 (1H, ddt, *J* = 1.8, 1.1, 17.2 Hz), 5.26 (1H, ddt, *J* = 1.2, 1.7, 10.3 Hz),

4.46 (2H, ddd,  $J = 1.2, 1.8, 5.2$  Hz), 3.96 (2H, q,  $J = 6.9$  Hz), 3.44 (3H, s), 1.39 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz).

#### ***N*-(4-Ethoxyphenyl)-*N*-methyl-4-(oxiran-2-ylmethoxy)benzamide (76b)**

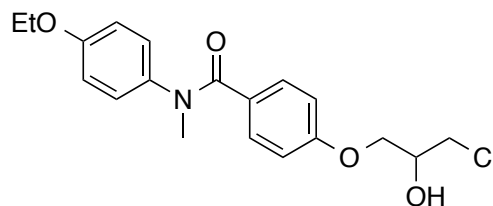
To a mixture of **62b** (240 mg, 0.771 mmol) in DCE (5.0 mL) was added mCPBA (380 mg, 1.54 mmol). After stirred for 6 h at 80 °C, the reaction mixture was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic layer was washed (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aq. and NaHCO<sub>3</sub> aq. and brine), dried and concentrated. The residue was purified by



silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 3/2 to 1/1) to afford **76b** as a yellow oil (136 mg, 0.415, 54%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.26 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 6.93 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 6.74 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 6.68 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 4.16 (1H, dd,  $J = 3.1, 11.2$  Hz), 3.96 (2H, q,  $J = 6.9$  Hz), 3.87 (1H, dd,  $J = 5.7, 11.5$  Hz), 3.32-3.29 (1H, m), 2.88 (1H, dd,  $J = 4.6, 4.6$  Hz), 2.72 (1H, dd,  $J = 2.6, 4.9$  Hz), 1.39 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 170.11, 159.18, 157.17, 138.05, 130.77, 128.72, 127.93, 114.86, 113.52, 68.56, 63.59, 49.91, 44.64, 38.75, 14.74. HRMS (ESI) calcd for C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>Na 350.1363; found:  $m/z$  350.1400 (M+Na)<sup>+</sup>.

#### **4-(3-Chloro-2-hydroxypropoxy)-*N*-(4-ethoxyphenyl)-*N*-methylbenzamide (77b)**

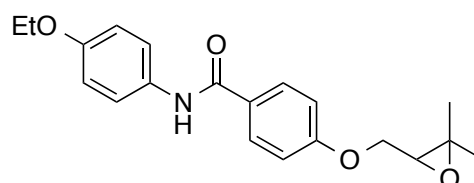
To a solution of **76b** (110 mg, 0.337 mmol) in MeCN (4.0 mL) was added CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O (204 mg, 0.546 mmol), and the mixture was stirred for 3.5 h at 80 °C. The resulting mixture was diluted with AcOEt and filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was



purified by column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 1/1) to afford **77b** as a pale yellow oil (89.4 mg, 0.246 mmol, 73%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.26 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 6.94 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.74 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 6.67 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 4.16 (1H, td,  $J = 10.9, 5.2$  Hz), 4.00-3.99 (2H, m), 3.97 (2H, q,  $J = 6.9$  Hz), 3.74 (1H, dd,  $J = 5.2, 11.5$  Hz), 3.68 (1H, dd,  $J = 5.5, 10.9$  Hz), 3.43 (3H, s), 2.78 (1H, d,  $J = 5.8$  Hz), 1.39 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 170.08, 158.96, 157.21, 137.95, 130.80, 128.82, 127.93, 114.88, 113.48, 69.64, 68.36, 63.60, 45.85, 38.79, 14.73. HRMS (ESI) calcd for C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>ClNO<sub>4</sub>Na 386.1130; found:  $m/z$  386.1167 (M+Na)<sup>+</sup>.

#### **4-((3,3-Dimethyloxiran-2-yl)methoxy)-*N*-(4-ethoxyphenyl)benzamide (78a)**

To a mixture of **65a** (301 mg, 0.926 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10.0 mL) was added mCPBA (475 mg, 1.93 mmol). After stirred for 12 h at room temperature, the reaction mixture was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic layer was washed (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aq. and NaHCO<sub>3</sub> aq. and brine), dried and concentrated. The

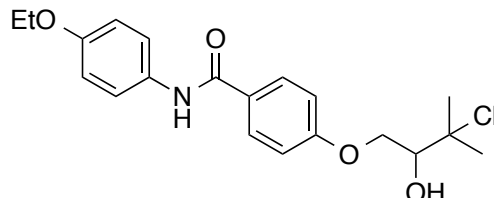


residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 1/1 to AcOEt) to afford **78a** as a yellow solid (229 mg, 0.672 mmol, 73%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.83 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz),

7.66 (1H, brs), 7.51 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.00 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.90 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 4.22 (1H, dd,  $J = 4.0, 10.9$  Hz), 4.11 (1H, dd,  $J = 5.7, 10.9$  Hz), 4.03 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 3.16 (1H, dd,  $J = 4.0, 5.7$  Hz), 1.41 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz), 1.41 (3H, s), 1.38 (3H, s).  $^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 165.00, 161.27, 155.87, 130.97, 128.84, 127.69, 122.01, 114.84, 114.57, 67.22, 63.70, 61.06, 58.29, 24.59, 19.03, 14.84. HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{Na}$  364.1519; found:  $m/z$  364.1505 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ .

#### 4-(3-Chloro-2-hydroxy-3-methylbutoxy)-*N*-(4-ethoxyphenyl)benzamide (79a)

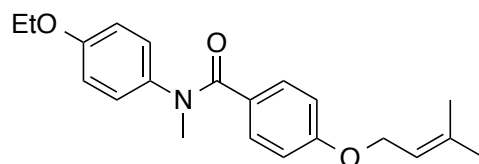
To a solution of **78a** (142 mg, 0.416 mmol) in THF (10 mL) was added conc. HCl (700  $\mu\text{L}$ ) at room temperature. After stirred for 17 h at room temperature, the reaction mixture was diluted with AcOEt and  $\text{H}_2\text{O}$ . The organic layer was washed ( $\text{H}_2\text{O}$  and brine), dried and concentrated. The



residue was purified by silica gel column chromatography ( $n\text{-Hex}/\text{AcOEt} = 2/1$  to  $1/1$ ) to afford **79a** as a pale yellow solid (124 mg, 0.328 mmol, 79%).  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.83 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.66 (1H, brs), 7.51 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.00 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.90 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 4.36 (1H, dd,  $J = 3.2, 9.5$  Hz), 4.12 (1H, dd,  $J = 7.5, 9.7$  Hz), 4.04 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 4.03-4.01 (1H, m), 2.63 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 1.70 (3H, s), 1.69 (3H, s), 1.42 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz).  $^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 164.96, 161.05, 155.92, 130.94, 128.90, 127.89, 122.06, 114.86, 114.57, 76.64, 71.47, 69.11, 63.73, 29.23, 28.49, 14.86. HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ClNO}_4\text{Na}$  400.1286; found:  $m/z$  400.1294 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ .

#### *N*-(4-Ethoxyphenyl)-*N*-methyl-4-((3-methyl-2-buten-1-yl)oxy)benzamide (65b)

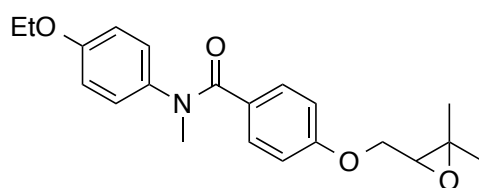
To a solution of **65a** (301 mg, 0.924 mmol) in DMF (3.0 mL) was added NaH (59.3 mg of a 60% suspension in mineral oil, 1.48 mmol) and the mixture was stirred for 40 min at  $40^\circ\text{C}$ . To this was added MeI (68.8  $\mu\text{L}$ , 1.11 mmol),



and the mixture was stirred for 5.5 h at  $40^\circ\text{C}$ . The reaction was quenched with  $\text{H}_2\text{O}$  and AcOEt. The organic layer was washed ( $\text{H}_2\text{O}$  and brine), dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography ( $n\text{-Hex}/\text{AcOEt} = 3/1$  to  $1/1$ ) to afford **62b** as a brown oil (238 mg, 0.700 mmol, 76%).  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.25 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 6.95 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 6.75 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.67 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 5.42 (1H, tdd,  $J = 6.6, 1.2, 1.7$  Hz), 4.44 (2H, d,  $J = 6.9$  Hz), 3.97 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 3.43 (3H, s), 1.77 (3H, s), 1.70 (3H, s), 1.39 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz).

#### 4-((3,3-Dimethyloxiran-2-yl)methoxy)-*N*-(4-ethoxyphenyl)-*N*-methylbenzamide (78b)

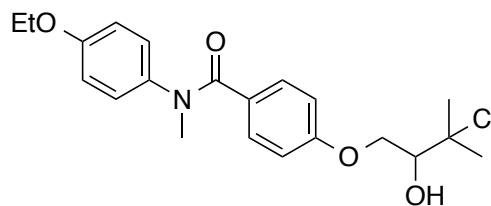
To a mixture of **65b** (238 mg, 0.700 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4.0 mL) was added mCPBA (350 mg, 1.42 mmol). After stirred for 21 h at room temperature, the reaction mixture was diluted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The organic layer was washed ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  aq. and  $\text{NaHCO}_3$  aq. and brine), dried and concentrated.



The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 1/1) to afford **78b** as a yellow oil (205 mg, 0.576 mmol, 82%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.26 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.94 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.74 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.70 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 4.08 (1H, dd, *J* = 4.6, 10.9 Hz), 4.00-3.98 (1H, m), 3.97 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 3.44 (3H, s), 3.09 (1H, dd, *J* = 5.2, 5.8 Hz), 1.39 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.37 (3H, s), 1.32 (3H, s). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 170.13, 159.32, 157.15, 138.05, 130.79, 128.59, 127.93, 114.86, 113.55, 66.90, 63.58, 61.07, 58.20, 38.77, 24.54, 18.95, 14.73. HRMS (ESI) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>Na 378.1676; found: *m/z* 378.1666 (M+Na)<sup>+</sup>.

#### 4-(3-Chloro-2-hydroxy-3-methylbutoxy)-*N*-(4-ethoxyphenyl)-*N*-methylbenzamide (**79b**)

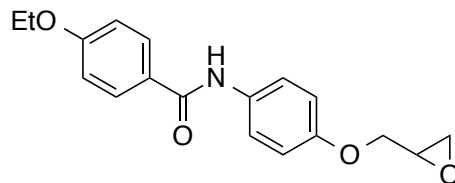
To a solution of **78b** (96.1 mg, 0.270 mmol) in THF (3.0 mL) was added conc. HCl (1.2 mL) at room temperature. After stirred for 13 h at room temperature, the reaction mixture was diluted with AcOEt and H<sub>2</sub>O. The organic layer was washed (H<sub>2</sub>O and brine), dried and concentrated. The



residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 1/1) to afford **79b** as a colorless oil (93.2 mg, 0.238 mmol, 88%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.27 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.94 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.75 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.69 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 4.22 (1H, dd, *J* = 2.9, 9.2 Hz), 4.00-3.93 (2H, m), 3.97 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 3.43 (3H, s), 2.62 (1H, d, *J* = 4.0 Hz), 1.65 (3H, s), 1.64 (3H, s), 1.39 (3H, t, *J* = 6.9 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 170.08, 159.06, 157.20, 138.03, 130.82, 128.78, 127.93, 114.88, 113.54, 76.55, 71.35, 68.74, 63.60, 38.80, 29.19, 28.40, 14.74. HRMS (ESI) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>ClNO<sub>4</sub>Na 414.1443; found: *m/z* 414.1423 (M+Na)<sup>+</sup>.

#### 4-Ethoxy-*N*-(4-(oxiran-2-ylmethoxy)phenyl)benzamide (**80a**)

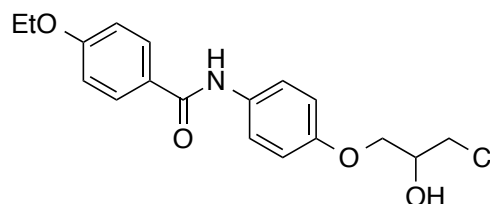
To a mixture of **69a** (152 mg, 0.512 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.0 mL) was added mCPBA (373 mg, 1.51 mmol). After stirred o/n at room temperature, the reaction mixture was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic layer was washed (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aq. and NaHCO<sub>3</sub> aq. and brine), dried and concentrated. The residue



was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 2/1) to afford **80a** as a pale yellow solid (92.9 mg, 0.296 mmol, 58%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.82 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.65 (1H, brs), 7.53 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.96 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.93 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.23 (1H, dd, *J* = 3.5, 10.9 Hz), 4.10 (2H, q, *J* = 6.9 Hz), 3.96 (1H, dd, *J* = 5.7, 10.9 Hz), 3.38-3.35 (1H, m), 2.92 (1H, dd, *J* = 4.0, 5.2 Hz), 2.77 (1H, dd, *J* = 2.6, 4.9 Hz), 1.45 (3H, t, *J* = 6.9 Hz). HRMS (ESI) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>Na 336.1206; found: *m/z* 336.1229 (M+Na)<sup>+</sup>.

### ***N*-(4-(3-Chloro-2-hydroxypropoxy)phenyl)-4-ethoxybenzamide (81a)**

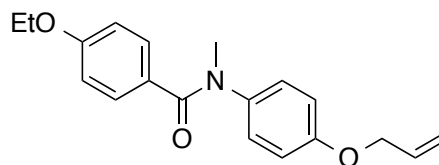
To a solution of **80a** (62.0 mg, 0.198 mmol) in MeCN (10.0 mL) was added  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (123 mg, 0.331 mmol), and the mixture was stirred for 6 h at 80 °C. The resulting mixture was diluted with AcOEt and filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was



purified by column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 3/1 to 2/1) to afford **81a** as a white solid (58.8 mg, 0.168 mmol, 85%).  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.82 (2H, d,  $J$  = 8.6 Hz), 7.66 (1H, brs), 7.54 (2H, d,  $J$  = 8.6 Hz), 6.96 (2H, d,  $J$  = 8.6 Hz), 6.92 (2H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 4.25-4.20 (1H, m), 4.12-4.08 (2H, m), 4.10 (2H, q,  $J$  = 6.9 Hz), 3.79 (1H, dd,  $J$  = 5.2, 11.5 Hz), 3.74 (1H, dd,  $J$  = 5.5, 10.9 Hz), 2.57 (1H, d,  $J$  = 5.7 Hz), 1.45 (3H, t,  $J$  = 6.9 Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 165.18, 161.87, 155.05, 131.92, 128.82, 126.83, 122.04, 115.01, 114.43, 69.88, 68.87, 63.74, 45.97, 14.71. HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClNO}_4\text{Na}$  372.0973; found:  $m/z$  372.0993 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ .

### ***N*-(4-(Allyloxy)phenyl)-4-ethoxy-*N*-methylbenzamide (69b)**

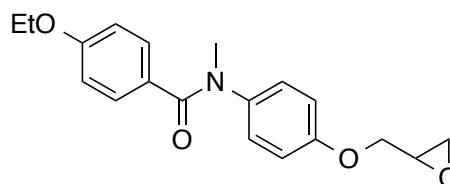
To a solution of **69a** (124 mg, 0.416 mmol) in DMF (4.0 mL) was added NaH (33.8 mg of a 60% suspension in mineral oil, 0.845 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred for 30 min at room temperature. To this was added MeI (31.1  $\mu\text{L}$ , 0.499



mmol), and the mixture was stirred for 1.5 h at 40 °C. The reaction was quenched with  $\text{H}_2\text{O}$  and AcOEt. The organic layer was washed ( $\text{H}_2\text{O}$  and brine), dried and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 3/1 to 2/1) to afford **69b** as a colorless oil (94.4 mg, 0.303 mmol, 73%).  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.25 (2H, d,  $J$  = 8.6 Hz), 6.95 (2H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 6.77 (2H, d,  $J$  = 8.6 Hz), 6.65 (2H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 6.02 (1H, tdd,  $J$  = 5.2, 10.3, 17.2 Hz), 5.39 (1H, tdd,  $J$  = 1.7, 3.0, 17.4 Hz), 5.29 (1H, tdd,  $J$  = 1.2, 1.7, 7.3 Hz), 4.47 (2H, ddd,  $J$  = 1.6, 1.6, 5.2 Hz), 3.96 (2H, q,  $J$  = 7.1 Hz), 3.43 (3H, s), 1.36 (3H, t,  $J$  = 6.9 Hz).

### **4-Ethoxy-*N*-methyl-*N*-(4-(oxiran-2-ylmethoxy)phenyl)benzamide (80b)**

To a mixture of **69b** (94.4 mg, 0.303 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4.0 mL) was added mCPBA (161 mg, 0.652 mmol). After stirred for 31 h at room temperature, the reaction mixture was diluted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The organic layer was washed ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  aq. and  $\text{NaHCO}_3$  aq. and brine), dried and concentrated. The



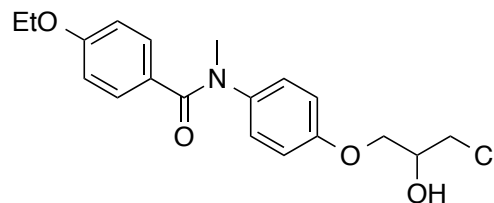
residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 2/1) to afford **80b** as a pale yellow oil (42.2 mg, 0.129 mmol, 43%).  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.24 (2H, d,  $J$  = 8.6 Hz), 6.96 (2H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 6.78 (2H, d,  $J$  = 8.6 Hz), 6.65 (2H, d,  $J$  = 8.6 Hz), 4.19 (1H, dd,  $J$  = 3.2, 11.2 Hz), 3.96 (2H, q,  $J$  = 6.9 Hz), 3.87 (1H, dd,  $J$  = 5.7, 10.9 Hz), 1.44 (3H, s), 3.34-3.32 (1H, m), 2.91 (1H, dd,  $J$  = 4.6, 4.1 Hz), 2.74 (1H, dd,  $J$  = 2.6, 4.9 Hz), 1.37 (3H, t,  $J$  = 7.2 Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 170.31,



159.84, 156.57, 138.84, 130.77, 127.98, 127.77, 115.04, 113.39, 68.87, 63.34, 50.01, 44.61, 38.75, 14.68. HRMS (ESI) calcd for  $C_{19}H_{21}NO_4Na$  350.1363; found:  $m/z$  350.1380 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

#### ***N*-(4-(3-Chloro-2-hydroxypropoxy)phenyl)-4-ethoxy-*N*-methylbenzamide (81b)**

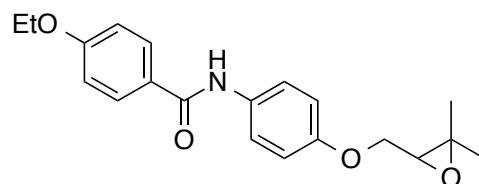
To a solution of **80b** (40.0 mg, 0.122 mmol) in MeCN (2.0 mL) was added  $CeCl_3 \cdot 7H_2O$  (100 mg, 0.276 mmol), and the mixture was stirred for 6.5 h at 80 °C. The resulting mixture was diluted with AcOEt and filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was



purified by column chromatography (AcOEt) to afford **81b** as a colorless oil (62.2 mg, 0.152 mmol, 83%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.24 (2H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 6.97 (2H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 6.77 (2H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 6.66 (2H, d,  $J$  = 8.6 Hz), 4.21-4.17 (1H, m), 4.06-4.01 (2H, m), 3.97 (2H, q,  $J$  = 7.1 Hz), 3.76 (1H, dd,  $J$  = 5.2, 11.5 Hz), 3.71 (1H, dd,  $J$  = 5.5, 11.2 Hz), 3.44 (3H, s), 2.60 (1H, d,  $J$  = 5.7 Hz), 1.37 (3H, t,  $J$  = 7.2 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 170.34, 159.88, 156.31, 139.05, 130.77, 128.05, 127.74, 115.00, 113.44, 69.73, 68.63, 63.36, 45.86, 38.79, 14.69. HRMS (ESI) calcd for  $C_{19}H_{22}ClNO_4Na$  386.1130; found:  $m/z$  386.1127 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

#### ***N*-(4-((3,3-Dimethyloxiran-2-yl)methoxy)phenyl)-4-ethoxybenzamide (82a)**

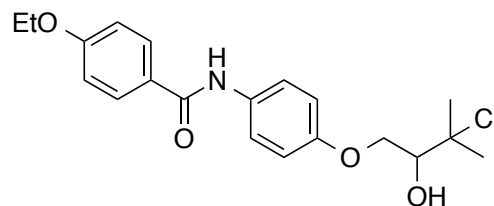
To a mixture of **72a** (163 mg, 0.502 mmol) in  $CH_2Cl_2$  (4.0 mL) was added mCPBA (259 mg, 1.05 mmol). After stirred for 22 h at room temperature, the reaction mixture was diluted with  $CH_2Cl_2$ . The organic layer was washed ( $Na_2S_2O_3$  aq. and  $NaHCO_3$  aq. and brine), dried and concentrated.



The residue was purified by silica gel column chromatography ( $n$ -Hex/AcOEt = 3/1) to afford **82a** as a yellow solid (150 mg, 0.438 mmol, 87%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.81 (2H, d,  $J$  = 8.6 Hz), 7.77 (1H, brs), 7.53 (2H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 6.94 (2H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 6.92 (2H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 4.14-4.04 (2H, m), 4.09 (2H, q,  $J$  = 6.9 Hz), 3.15 (1H, dd,  $J$  = 5.2, 5.7 Hz), 1.44 (3H, t,  $J$  = 7.2 Hz), 1.39 (3H, s), 1.36 (3H, s). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 165.19, 161.77, 155.36, 131.67, 128.81, 126.88, 122.03, 115.03, 114.34, 67.30, 63.68, 61.29, 58.26, 24.60, 18.97, 14.68. HRMS (ESI) calcd for  $C_{20}H_{23}NO_4Na$  364.1519; found:  $m/z$  364.1531 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

#### ***N*-(4-(3-Chloro-2-hydroxy-3-methylbutoxy)phenyl)-4-ethoxybenzamide (83a)**

To a solution of **82a** (87.6 mg, 0.257 mmol) in THF (4.0 mL) was added conc. HCl (500  $\mu$ L) at room temperature. After stirred for 17 h at room temperature, the reaction mixture was diluted with AcOEt and  $H_2O$ . The organic layer was washed ( $H_2O$  and brine), dried and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography ( $n$ -Hex/AcOEt = 1/1) to afford **83a** as a

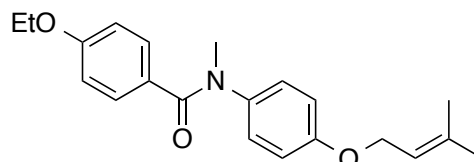


pale yellow solid (76.1 mg, 0.201 mmol, 78%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.82 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.67 (1H, brs), 7.54 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.96 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.93 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 4.29 (1H, dd, *J* = 3.2, 9.4 Hz), 4.10 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 4.06 (1H, dd, *J* = 7.5, 9.2 Hz), 4.01-3.98 (1H, m), 2.66 (1H, d, *J* = 4.6 Hz), 1.68 (3H, s), 1.67 (3H, s), 1.45 (3H, t, *J* = 7.2 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 165.31, 161.92, 155.20, 131.92, 128.93, 126.93, 122.18, 115.15, 114.49, 76.73, 71.65, 69.28, 63.82, 29.31, 28.58, 14.79. HRMS (ESI) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>4</sub>Na 400.1286; found: *m/z* 400.1285 (M+Na)<sup>+</sup>.

#### 4-Ethoxy-*N*-methyl-*N*-(4-((3-methyl-2-buten-1-yl)oxy)phenyl)benzamide (72b)

To a solution of **72a** (155 mg, 0.478 mmol) in DMF (2.0 mL) was added NaH (42.9 mg of a 60% suspension in mineral oil, 1.07 mmol) and the mixture was stirred for 20 min at 40 °C.

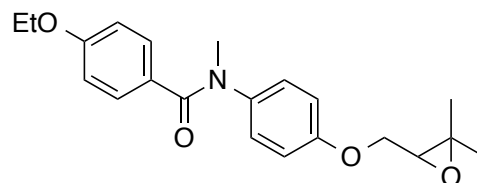
To this was added MeI (36.0 μL, 0.546 mmol), and the mixture was stirred for 5.5 h at 40 °C. The reaction was quenched with H<sub>2</sub>O and AcOEt. The organic layer was washed (H<sub>2</sub>O and brine), dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 2/1) to afford **72b** as a pale yellow oil (153 mg, 0.451 mmol, 94%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.26 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.95 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.76 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.66 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 5.46-5.44 (1H, m), 4.44 (2H, d, *J* = 6.9 Hz), 3.96 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 3.43 (3H, s), 1.79 (3H, s), 1.64 (3H, s), 1.36 (3H, t, *J* = 6.9 Hz).



#### *N*-(4-((3,3-Dimethyloxiran-2-yl)methoxy)phenyl)-4-ethoxy-*N*-methylbenzamide (82b)

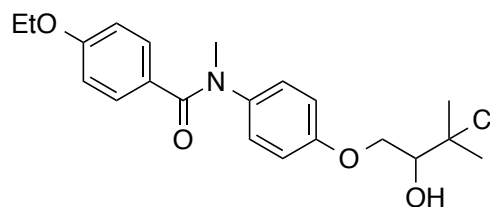
To a mixture of **72b** (153 mg, 0.451 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.0 mL) was added mCPBA (222 mg, 0.899 mmol). After stirred for 13 h at room temperature, the reaction mixture was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic layer was washed (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aq. and NaHCO<sub>3</sub> aq. and brine), dried and concentrated.

The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 1/1) to afford **82b** as a colorless oil (151 mg, 0.424 mmol, 94%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.25 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.96 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.79 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.66 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.10 (1H, dd, *J* = 4.6, 10.7 Hz), 4.00-3.95 (3H, m), 3.44 (3H, s), 3.11 (1H, dd, *J* = 4.6, 5.8 Hz), 1.39 (3H, s), 1.37 (3H, t, *J* = 6.9 Hz), 1.34 (3H, s). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 170.32, 159.84, 156.68, 138.79, 130.77, 127.99, 127.82, 115.09, 113.41, 67.22, 63.35, 61.18, 58.23, 38.78, 24.58, 18.98, 14.68. HRMS (ESI) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>Na 378.1676; found: *m/z* 378.1716 (M+Na)<sup>+</sup>.



#### *N*-(4-(3-Chloro-2-hydroxy-3-methylbutoxy)phenyl)-4-ethoxy-*N*-methylbenzamide (83b)

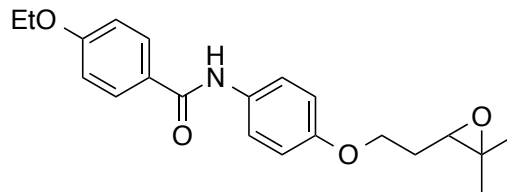
To a solution of **82b** (123 mg, 0.346 mmol) in THF (5.0 mL) was added conc. HCl (1.5 mL) at room temperature. After stirred for 15 h at room temperature, the reaction mixture was diluted with AcOEt and H<sub>2</sub>O. The organic layer



was washed (H<sub>2</sub>O and brine), dried and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 1/1) to afford **83b** as a colorless oil (108 mg, 0.275 mmol, 79%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.25 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.97 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.79 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.66 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 4.23 (1H, dd, *J* = 2.3, 8.6 Hz), 4.01-3.98 (2H, m), 3.97 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 3.44 (3H, s), 2.71 (1H, brs), 1.66 (3H, s), 1.65 (3H, s), 1.36 (3H, t, *J* = 6.9 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 170.32, 159.84, 156.42, 138.91, 130.75, 128.00, 127.74, 115.04, 113.41, 76.57, 71.35, 69.03, 63.34, 38.76, 29.21, 28.36, 14.66. MS (ESI) *m/z* 414 (M+Na)<sup>+</sup>. HRMS (ESI) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>ClNO<sub>4</sub>Na 414.1443; found: *m/z* 414.1410 (M+Na)<sup>+</sup>.

#### ***N*-(4-(2-(3,3-Dimethyloxiran-2-yl)ethoxy)phenyl)-4-ethoxybenzamide (84a)**

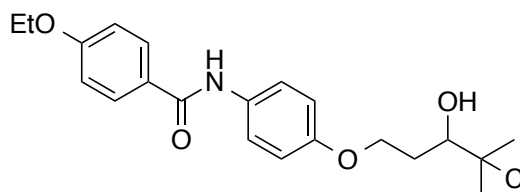
To a mixture of **75a** (137 mg, 0.403 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10.0 mL) was added mCPBA (475 mg, 1.93 mmol). After stirred for 12 h at room temperature, the reaction mixture was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic layer was washed (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aq. and NaHCO<sub>3</sub> aq. and brine), dried



and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 3/2 to 1/1) to afford **84a** as a yellow solid (99.5 mg, 0.280 mmol, 70%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.82 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.64 (1H, brs), 7.52 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.96 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.91 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 4.14-4.08 (2H, m), 4.10 (2H, q, *J* = 6.9 Hz), 2.96 (1H, dd, *J* = 5.5, 7.2 Hz), 2.13-2.05 (1H, m), 1.98-1.91 (1H, m), 1.45 (3H, t, *J* = 6.9 Hz), 1.35 (3H, s), 1.33 (3H, s). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 165.14, 161.81, 155.69, 131.33, 128.80, 126.96, 122.01, 114.86, 114.41, 65.44, 63.74, 61.55, 58.46, 29.19, 24.82, 18.94, 14.72. HRMS (ESI) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>Na 378.1676; found: *m/z* 378.1666 (M+Na)<sup>+</sup>.

#### ***N*-(4-((4-Chloro-3-hydroxy-4-methylpentyl)oxy)phenyl)-4-ethoxybenzamide (85a)**

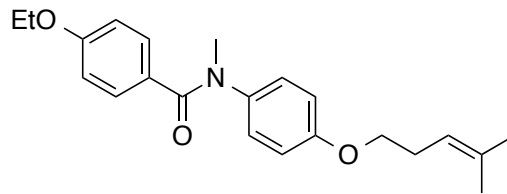
To a solution of **84a** (74.8 mg, 0.210 mmol) in THF (5.0 mL) was added conc. HCl (400 μL) at room temperature. After stirred o/n at room temperature, the reaction mixture was diluted with AcOEt and H<sub>2</sub>O. The organic layer was washed (H<sub>2</sub>O and brine), dried



and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 2/1 to 3/2 to 1/1) to afford **85a** as a white solid (12.0 mg, 0.0306 mmol, 15%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.82 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.67 (1H, brs), 7.52 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.95 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.92 (2H, d, *J* = 8.6), 4.19-4.14 (3H, m), 4.08 (2H, q, *J* = 6.9 Hz), 2.46-2.39 (1H, m), 2.16 (1H, s), 2.05-1.98 (1H, m), 1.45 (3H, t, *J* = 6.9 Hz), 1.37 (3H, s), 1.35 (3H, s). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 165.15, 161.79, 155.52, 131.42, 128.79, 126.90, 122.03, 114.98, 114.38, 72.63, 69.85, 65.37, 63.70, 32.94, 26.61, 25.40, 14.69. HRMS (ESI) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>ClNO<sub>4</sub>Na 413.1443; found: *m/z* 413.1471 (M+Na)<sup>+</sup>.

#### 4-Ethoxy-*N*-methyl-*N*-(4-((4-methyl-3-penten-1-yl)oxy)phenyl)benzamide (**75b**)

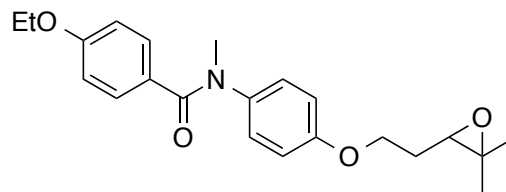
To a solution of **69a** (105 mg, 0.309 mmol) in DMF (3.0 mL) was added NaH (34.0 mg of a 60% suspension in mineral oil, 0.850 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred for 30 min at room temperature. To this was added MeI (23.1  $\mu$ L, 0.371 mmol), and the mixture was



stirred for 1.5 h at 80 °C. The reaction was quenched with H<sub>2</sub>O and AcOEt. The organic layer was washed (H<sub>2</sub>O and brine), dried and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 3/1 to 2/1) to afford **75b** as a colorless oil (68.5 mg, 0.194 mmol, 63%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.25 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.94 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.74 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.65 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 5.20-5.16 (1H, m), 3.96 (2H, q, *J* = 6.9 Hz), 3.86 (2H, t, *J* = 7.2 Hz), 3.43 (3H, s), 2.45 (2H, td, *J* = 7.1 Hz), 1.72 (3H, d, *J* = 1.2 Hz), 1.66 (3H, s), 1.36 (3H, t, *J* = 6.9 Hz).

#### *N*-(4-(2-(3,3-Dimethyloxiran-2-yl)ethoxy)phenyl)-4-ethoxy-*N*-methylbenzamide (**84b**)

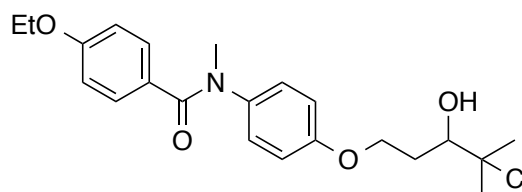
To a mixture of **75b** (68.5 mg, 0.194 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.0 mL) was added mCPBA (109 mg, 0.440 mmol). After stirred for 17 h at room temperature, the reaction mixture was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic layer was washed (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aq. and NaHCO<sub>3</sub> aq. and brine), dried and



concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 1/1) to afford **84b** as a pale yellow oil (48.3 mg, 0.131 mmol, 67%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.25 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.96 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.76 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.66 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 4.06 (2H, dd, *J* = 5.5, 7.2 Hz), 3.97 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 3.43 (3H, s), 2.94 (1H, dd, *J* = 4.9, 7.2 Hz), 2.13-2.05 (1H, m), 1.93-1.86 (1H, m), 1.37 (3H, t, *J* = 6.9 Hz), 1.34 (3H, s), 1.31 (3H, s). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 170.34, 159.84, 156.96, 138.50, 130.80, 127.99, 127.88, 114.87, 113.42, 65.29, 63.36, 61.41, 58.48, 38.82, 29.08, 24.79, 18.91, 14.71. HRMS (ESI) calcd for C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>Na 392.1832; found: *m/z* 392.1811 (M+Na)<sup>+</sup>.

#### *N*-(4-((4-Chloro-3-hydroxy-4-methylpentyl)oxy)phenyl)-4-ethoxy-*N*-methylbenzamide (**85b**)

To a solution of **84b** (48.3 mg, 0.131 mmol) in THF (5.0 mL) was added conc. HCl (1.0 mL) at room temperature. After stirred for 17 h at room temperature, the reaction mixture was diluted with AcOEt and H<sub>2</sub>O. The organic

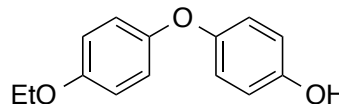


layer was washed (H<sub>2</sub>O and brine), dried and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 1/1) and PTLC (CHCl<sub>3</sub>/MeOH = 30/1) to afford **85b** as a white solid (11.0 mg, 0.0271 mmol, 21%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.25 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.96 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.77 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.66 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 4.15-4.10 (3H, m), 3.96 (2H, q, *J* =

6.9 Hz), 3.44 (3H, s), 2.43-2.36 (1H, m), 2.15 (1H, brs), 2.02-1.95 (1H, m), 1.36 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.36 (3H, s), 1.34 (3H, s).  $^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 170.30, 159.83, 156.79, 138.59, 130.78, 127.97, 127.85, 114.98, 113.40, 72.58, 69.68, 65.20, 63.34, 38.80, 32.85, 26.56, 25.45, 14.69. HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{ClNO}_4\text{Na}$  428.1599; found:  $m/z$  428.1610 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ .

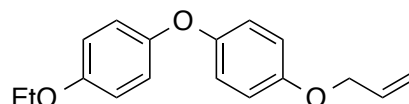
#### 4-(4-Ethoxyphenoxy)phenol (**87**)

To a mixture of 4,4'-dihydroxydiphenylether (**86**, 1212 mg, 6.00 mmol) and  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (941 mg, 6.81 mmol) in DMF (4.0 mL) was added EtI (480  $\mu\text{L}$ , 6.00 mmol). After stirred for 4 h at 80  $^\circ\text{C}$ , the reaction mixture was diluted with  $\text{H}_2\text{O}$  and AcOEt. The organic layer was washed ( $\text{H}_2\text{O}$  and brine) and dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography ( $n\text{-Hex}/\text{AcOEt} = 5/1$  to  $3/1$ ) to afford **87** as a white solid (594 mg, 2.58 mmol, 43%).  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.90 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.87 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 6.84 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.78 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 4.64 (1H, s), 4.00 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 1.41 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz).



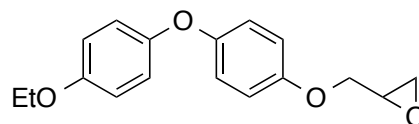
#### 4-(Allyloxy)-4'-ethoxydiphenyl ether (**88a**)

To a mixture of **87** (210 mg, 0.913 mmol) and  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (169 mg, 1.22 mmol) in DMF (3.0 mL) was added allylbromide (95  $\mu\text{L}$ , 1.10 mmol). After stirred for 7 h at 80  $^\circ\text{C}$ , the reaction mixture was diluted with  $\text{H}_2\text{O}$  and AcOEt. The organic layer was washed ( $\text{H}_2\text{O}$  and brine) and dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography ( $n\text{-Hex}/\text{AcOEt} = 5/1$ ) to afford **88a** as a white solid (182 mg, 0.671 mmol, 74%).  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.91 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.90 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.88-6.83 (4H, m), 6.09-6.02 (1H, m), 5.41 (1H, dt,  $J = 1.7, 17.2$  Hz), 5.29 (1H, dt,  $J = 1.4, 10.3$  Hz), 4.51 (2H, ddd,  $J = 1.2, 1.7, 5.2$  Hz), 4.00 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 1.41 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz).



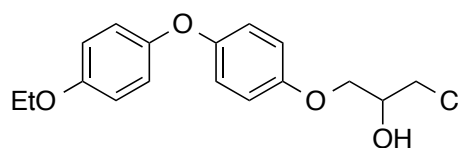
#### 2-((4-(4-Ethoxyphenoxy)phenoxy)methyl)oxirane (**89a**)

To a mixture of **62b** (182 mg, 0.671 mmol) in DCE (4.0 mL) was added mCPBA (331 mg, 1.34 mmol). After stirred for 11 h at 80  $^\circ\text{C}$ , the reaction mixture was diluted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The organic layer was washed ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  aq. and  $\text{NaHCO}_3$  aq. and brine), dried and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography ( $n\text{-Hex}/\text{AcOEt} = 5/1$ ) to afford **89a** as a yellow solid (73.1 mg, 0.255 mmol, 38%).  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.92-6.89 (4H, m), 6.87 (2H, d,  $J = 9.8$  Hz), 6.84 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 4.19 (1H, dd,  $J = 3.5, 10.9$  Hz), 4.00 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 3.93 (1H, dd,  $J = 5.7, 10.9$  Hz), 3.36-3.33 (1H, m), 2.91 (1H, dd,  $J = 4.6, 4.6$  Hz), 2.75 (1H, dd,  $J = 2.6, 4.9$  Hz), 1.41 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz).  $^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 154.87, 154.23, 152.26, 151.32, 119.79, 119.48, 115.78, 115.51, 69.43, 64.01, 50.31, 44.81. HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}$  309.1097; found:  $m/z$  309.1075 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ .



### 1-Chloro-3-(4-(4-ethoxyphenoxy)phenoxy)-2-propanol (**90a**)

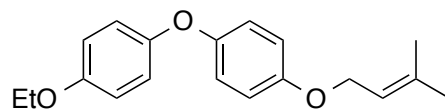
To a solution of **89a** (73.1 mg, 0.122 mmol) in MeCN (5.0 mL) was added  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (186 mg, 0.499 mmol), and the mixture was stirred for 8 h at 80 °C. The resulting mixture



was diluted with AcOEt and filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 3/1 to 2/1) to afford **90a** as a white solid (63.5 mg, 0.197 mmol, 77%).  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.93 (2H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 6.91 (2H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 6.86 (2H, d,  $J$  = 8.6 Hz), 6.85 (2H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 4.24-4.18 (1H, m), 4.09-4.03 (2H, m), 4.01 (2H, q,  $J$  = 7.1 Hz), 3.79 (1H, dd,  $J$  = 5.4, 11.4 Hz), 3.73 (1H, dd,  $J$  = 5.8, 11.5 Hz), 2.50 (1H, d,  $J$  = 5.7 Hz), 1.41 (3H, t,  $J$  = 6.9 Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 154.80, 153.79, 152.34, 151.12, 119.71, 119.40, 115.56, 115.41, 69.87, 69.05, 63.89, 45.91, 14.88. HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{ClNa}$  345.0864; found:  $m/z$  345.0864 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ .

### 4-Ethoxy-4'-(3-methyl-2-buten-1-yl)oxydiphenyl ether (**88b**)

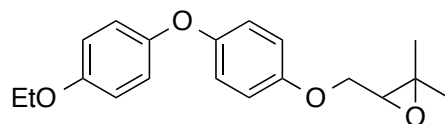
To a mixture of **87** (192 mg, 0.834 mmol) and  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (146 mg, 1.05 mmol) in DMF (2.0 mL) was added



1-bromo-3-methyl-2-butene (116  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol). After stirred for 5 h at 80 °C, the reaction mixture was diluted with  $\text{H}_2\text{O}$  and AcOEt. The organic layer was washed ( $\text{H}_2\text{O}$  and brine) and dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 8/1) to afford **88b** as a white solid (146 mg, 0.490 mmol, 59%).  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.91 (2H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 6.90 (2H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 6.86 (2H, d,  $J$  = 9.8 Hz), 6.84 (2H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 5.51-5.48 (1H, m), 4.47 (2H, d,  $J$  = 6.9 Hz), 4.00 (2H, q,  $J$  = 6.9 Hz), 1.80 (3H, s), 1.74 (3H, s), 1.40 (3H, t,  $J$  = 6.9 Hz).

### 3-((4-(4-Ethoxyphenoxy)phenoxy)methyl)-2,2-dimethyloxirane (**89b**)

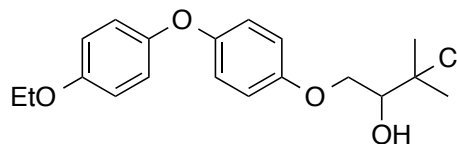
To a mixture of **88b** (146 mg, 0.490 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8.0 mL) was added mCPBA (241 mg, 0.979 mmol). After stirred for 20 h at room temperature, the reaction mixture was diluted



with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The organic layer was washed ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  aq. and  $\text{NaHCO}_3$  aq. and brine), dried and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 5/1) to afford **89b** as a pale yellow oil (106 mg, 0.336 mmol, 69%).  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.91 (2H, d,  $J$  = 9.8 Hz), 6.91 (2H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 6.88 (2H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 6.84 (2H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 4.10 (1H, dd,  $J$  = 4.6, 10.9 Hz), 4.04 (1H, dd,  $J$  = 5.7, 10.9 Hz), 4.00 (2H, q,  $J$  = 7.1 Hz), 3.14 (1H, dd,  $J$  = 5.2, 5.2 Hz), 1.40 (3H, t,  $J$  = 6.9 Hz), 1.39 (3H, s), 1.35 (3H, s).  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 154.73, 154.18, 152.06, 151.23, 119.63, 119.39, 115.65, 115.37, 67.52, 63.87, 61.31, 58.22, 24.59, 18.94, 14.87. HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Na}$  337.1410; found:  $m/z$  337.1394 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ .

### 3-Chloro-1-(4-(4-ethoxyphenoxy)phenoxy)-3-methyl-2-butanol (90b)

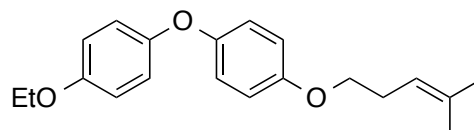
To a solution of **89b** (106 mg, 0.336 mmol) in THF (5.0 mL) was added conc. HCl (600  $\mu$ L) at room temperature. After stirred for 11.5 h at room temperature, the reaction mixture was diluted with AcOEt and H<sub>2</sub>O. The organic layer



was washed (H<sub>2</sub>O and brine), dried and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 5/1) to afford **90b** as a white solid (88.0 mg, 0.251 mmol, 75%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 6.92 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.91 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.87 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.84 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.26 (1H, dd, *J* = 3.2, 9.5 Hz), 4.05-3.97 (1H, m), 4.00 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 2.66 (1H, d, *J* = 4.6 Hz), 1.67 (3H, s), 1.66 (3H, s), 1.41 (3H, t, *J* = 7.2 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 154.78, 153.89, 152.23, 151.18, 119.66, 119.43, 115.64, 115.40, 76.63, 71.51, 69.40, 63.88, 29.20, 28.43, 14.88.

### 4-Ethoxy-4'-(4-methyl-3-penten-1-yl)oxydiphenyl ether (88c)

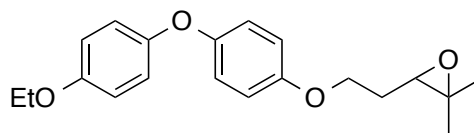
To a mixture of **87** (185 mg, 0.803 mmol) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (149 mg, 1.08 mmol) in DMF (2.0 mL) was added 5-bromo-2-methyl-2-pentene (129  $\mu$ L, 0.964 mmol). After stirred for 5 h at 80  $^{\circ}$ C, the reaction mixture was diluted



with H<sub>2</sub>O and AcOEt. The organic layer was washed (H<sub>2</sub>O and brine) and dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 8/1) to afford **88c** as a white solid (153 mg, 0.491 mmol, 61%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 6.90 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.90 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.84 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.84 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 5.23-5.19 (1H, m), 4.00 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 3.40 (2H, t, *J* = 6.9 Hz), 2.47 (2H, td, *J* = 7.1, 7.1 Hz), 1.73 (3H, s), 1.66 (3H, s), 1.40 (3H, t, *J* = 6.9 Hz).

### 3-(2-(4-(4-Ethoxyphenoxy)phenoxy)ethyl)-2,2-dimethyloxirane (89c)

To a mixture of **88c** (153 mg, 0.491 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8.0 mL) was added mCPBA (252 mg, 1.02 mmol). After stirred for 20 h at room temperature, the reaction mixture was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic layer was washed (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

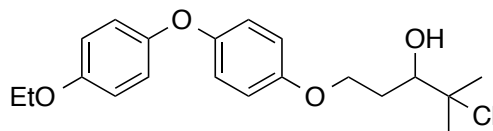


aq. and NaHCO<sub>3</sub> aq. and brine), dried and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 5/1) to afford **89c** as a pale yellow solid (96.7 mg, 0.294 mmol, 60%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 6.91 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.91 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.85 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.84 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.11-4.08 (2H, m), 4.00 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 2.96 (1H, dd, *J* = 5.5, 7.2 Hz), 2.12-2.05 (1H, m), 1.96-1.90 (1H, m), 1.41 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.35 (3H, s), 1.32 (3H, s). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 154.68, 154.48, 151.71, 151.37, 119.52, 119.47, 115.37(2C), 65.62, 63.88, 61.52, 58.40, 29.20, 24.79, 18.91, 14.88. HRMS (ESI) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>Na 351.1567; found: *m/z* 351.1563 (M+Na)<sup>+</sup>.

#### 4-Chloro-1-(4-(4-ethoxyphenoxy)phenoxy)-4-methyl-3-pentanol (90c)

To a solution of **89c** (84.6 mg, 0.258 mmol) in THF (5.0 mL) was added conc. HCl (1.0 mL) at room temperature.

After stirred for 17 h at room temperature, the reaction mixture was diluted with AcOEt and H<sub>2</sub>O. The organic layer

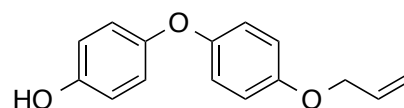


was washed (H<sub>2</sub>O and brine), dried and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 5/1) and PTLC (CHCl<sub>3</sub>) to afford **90c** as a colorless oil (4.5 mg, 0.0123 mmol, 4.8%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.91 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.90 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.86 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.84 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 4.21-4.16 (1H, m), 4.14-4.10 (1H, m), 4.00 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 3.84 (1H, ddd, *J* = 1.7, 5.2, 10.9 Hz), 2.46 (1H, d, *J* = 5.2 Hz), 2.18-2.12 (1H, m), 1.84 (1H, ddd, *J* = 5.2, 10.3, 19.5 Hz), 1.60 (3H, s), 1.57 (3H, s), 1.41 (3H, t, *J* = 6.9 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 154.82, 154.45, 151.95, 151.44, 119.69, 119.56, 115.59, 115.49, 76.39, 75.35, 66.19, 64.00, 31.50, 29.02, 27.55, 14.99. HRMS (ESI) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>ClO<sub>4</sub>Na 387.1334; found: *m/z* 387.1320 (M+Na)<sup>+</sup>.

### 3. 4 左側アルコキシ基の検討

#### 4-(4-(Allyloxy)phenoxy)phenol (92)

To a mixture of 4,4'-oxydiphenol (**86**, 5111 mg, 25.3 mmol) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4010 mg, 29.0 mmol) in DMF (10 mL) was added



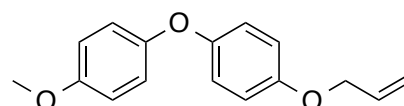
allylbromide (2163 μL, 27.5 mmol). After stirred for 5.5 h at 80 °C, the reaction mixture was diluted with H<sub>2</sub>O and AcOEt. The organic layer was washed (H<sub>2</sub>O and brine) and dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 4/1 to 3/1) to afford **92** as a white solid (2766 mg, 11.4 mmol, 45%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.90 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.87 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.86 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.78 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.05 (1H, tdd, *J* = 5.2, 10.3, 17.8 Hz), 5.41 (1H, tdd, *J* = 1.2, 1.7, 17.2 Hz), 5.29 (1H, tdd, *J* = 1.7, 1.2, 10.3 Hz), 4.61 (1H, s), 4.51 (2H, ddd, *J* = 1.2, 1.7, 5.2 Hz).

#### General procedure A (alkylation reaction of 92)

To a mixture of **92** (202.1 mg, 0.834 mmol) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (235 mg, 1.70 mmol) in DMF (1.0 mL) was added MeI (104 μL, 1.67 mmol). After stirred for 8.5 h at 50 °C, the reaction mixture was diluted with H<sub>2</sub>O and AcOEt. The organic layer was washed (H<sub>2</sub>O and brine) and dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 5/1) to afford **93a** as a white solid.

#### 1-(Allyloxy)-4-(4-methoxyphenoxy)benzene (93a)

This compound is prepared from **92** (202 mg, 0.834 mmol) by means of GP-A. A white solid (204 mg, 0.794 mmol, 95%).



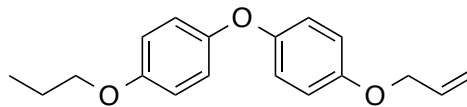
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.92 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.90 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.86 (2H, d, *J* = 8.6 Hz),



6.85 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.05 (1H, tdd,  $J = 5.2, 10.3, 17.2$  Hz), 5.41 (1H, tdd,  $J = 1.7, 1.5, 17.2$  Hz), 5.29 (1H, tdd,  $J = 1.4, 1.7, 10.3$  Hz), 4.51 (2H, ddd,  $J = 1.2, 1.7, 5.2$  Hz), 3.79 (3H, s).

#### 1-(Allyloxy)-4-(4-propoxyphenoxy)benzene (93b)

This compound is prepared from **92** (255 mg, 1.05 mmol)



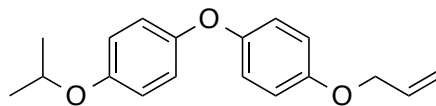
by means of GP-A. A white solid (265 mg, 0.931 mmol,

89%).  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.91 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.90 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.86 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.84 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.05 (1H, tdd,  $J = 5.2, 10.3, 17.2$  Hz), 5.41 (1H, tdd,  $J = 1.7, 1.2, 17.2$  Hz), 5.28 (1H, tdd,  $J = 1.2, 1.7, 11.8$  Hz), 4.50 (2H, ddd,  $J = 1.2, 1.7, 5.2$  Hz), 3.89 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 1.79 (2H, qt,  $J = 6.9, 7.0$  Hz), 1.07 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz).

#### 1-(Allyloxy)-4-(4-isopropoxyphenoxy)benzene (93c)

This compound is prepared from **92** (242 mg, 1.00 mmol) by

means of GP-A. A white solid (169 mg, 0.593 mmol, 59%).



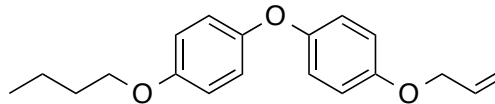
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.91 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.89 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 6.86 (2H, d,  $J = 9.9$  Hz), 6.83 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.05 (1H, tdd,  $J = 5.2, 10.3, 17.2$  Hz), 5.41 (1H, tdd,  $J = 1.7, 1.2, 17.2$  Hz), 5.29 (1H, tdd,  $J = 1.2, 1.7, 10.3$  Hz), 4.51 (2H, ddd,  $J = 1.2, 1.7, 5.2$  Hz), 4.46 (1H, sep,  $J = 5.7$  Hz), 1.32 (6H, d,  $J = 5.7$  Hz).

#### 1-(Allyloxy)-4-(4-butoxyphenoxy)benzene (93d)

This compound is prepared from **92** (242 mg, 1.00

mmol) by means of GP-A. A white solid (322 mg, 1.00

mmol, quant.).  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.91 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.90 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 6.86 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.84 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.05 (1H, tdd,  $J = 5.2, 10.3, 17.2$  Hz), 5.41 (1H, tdd,  $J = 1.7, 1.2, 17.2$  Hz), 5.28 (1H, tdd,  $J = 1.2, 1.7, 10.3$  Hz), 4.50 (2H, ddd,  $J = 1.1, 1.7, 5.3$  Hz), 3.93 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 1.78-1.73 (2H, m), 1.51-1.47 (2H, m), 0.97 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz).

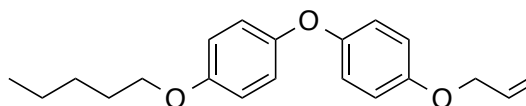


#### 1-(Allyloxy)-4-(4-(pentyloxy)phenoxy)benzene (93e)

This compound is prepared from **92** (243 mg, 1.00

mmol) by means of GP-A. A white solid (314 mg,

1.01 mmol, quant.).  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.90

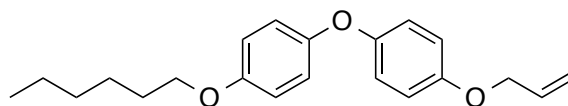


(2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.90 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 6.86 (2H, d,  $J = 9.7$  Hz), 6.84 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.05 (1H, tdd,  $J = 5.2, 10.3, 17.2$  Hz), 5.41 (1H, tdd,  $J = 1.7, 1.7, 17.2$  Hz), 5.28 (1H, tdd,  $J = 1.2, 1.7, 10.3$  Hz), 4.50 (2H, ddd,  $J = 1.2, 1.7, 5.2$  Hz), 3.92 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 1.80-1.75 (2H, m), 1.47-1.37 (4H, m), 0.93 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz).

### 1-(Allyloxy)-4-(4-(hexyloxy)phenoxy)benzene (93f)

This compound is prepared from **92** (245 mg, 1.01 mmol) by means of GP-A. A white solid (292 mg, 0.895 mmol, 88%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

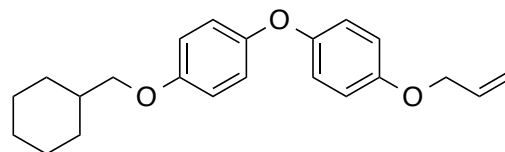
δ: 6.90 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.90 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.86 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.84 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.05 (1H, tdd, *J* = 5.2, 10.3, 17.2 Hz), 5.41 (1H, tdd, *J* = 1.7, 1.2, 17.2 Hz), 5.28 (1H, tdd, *J* = 1.2, 1.7, 10.9 Hz), 4.50 (2H, ddd, *J* = 1.1, 1.7, 5.2 Hz), 3.92 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 1.79-1.74 (2H, m), 1.48-1.42 (2H, m), 1.36-1.32 (4H, m), 0.91 (3H, t, *J* = 6.9 Hz).



### 1-(Allyloxy)-4-(4-(cyclohexylmethoxy)phenoxy)benzene (93g)

This compound is prepared from **92** (248 mg, 1.02 mmol) by means of GP-A. A white solid (330 mg, 0.975 mmol, 95%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

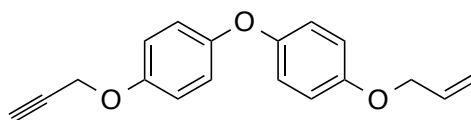
6.90 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.90 (2H, d, *J* = 9.7 Hz), 6.86 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.83 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.05 (1H, tdd, *J* = 5.2, 10.3, 17.2 Hz), 5.41 (1H, tdd, *J* = 1.7, 1.7, 17.2 Hz), 5.28 (1H, tdd, *J* = 1.2, 1.7, 10.3 Hz), 4.50 (2H, ddd, *J* = 1.2, 1.7, 5.7 Hz), 3.72 (2H, d, *J* = 6.3 Hz), 1.88-1.85 (2H, m), 1.78-1.68 (4H, m), 1.34-1.16 (3H, m), 1.08-1.01 (2H, m).



### 1-(Allyloxy)-4-(4-(2-propyn-1-yloxy)phenoxy)benzene (93h)

This compound is prepared from **92** (258 mg, 1.06 mmol) by means of GP-A. A white solid (271 mg, 0.966 mmol, 91%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

6.95-6.91 (6H, m), 6.87 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.06 (1H, tdd, *J* = 5.2, 10.3, 17.2 Hz), 5.41 (1H, tdd, *J* = 1.7, 1.7, 17.2 Hz), 5.29 (1H, tdd, *J* = 1.2, 1.7, 10.4 Hz), 4.66 (2H, d, *J* = 2.9 Hz), 4.51 (2H, ddd, *J* = 1.2, 1.7, 5.2 Hz), 2.52 (1H, t, *J* = 2.3 Hz).



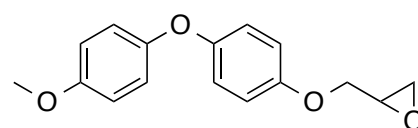
### General procedure B (epoxydation reaction by mCPBA)

To a solution of allyl compound (182 mg, 0.671 mmol) in 1,2-dichloroethane (4.0 mL) was added mCPBA (331 mg, 1.34 mmol). After stirred for 11 h at 80 °C, the reaction mixture was diluted with CHCl<sub>3</sub> or AcOEt and quenched with Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aq.. The organic layer was washed (NaHCO<sub>3</sub> aq. and brine), dried and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 5/1) to afford **89a** as a yellow solid (73.1 mg, 0.255 mmol, 38%).

### 2-((4-(4-Methoxyphenoxy)phenoxy)methyl)oxirane (94a)

This compound is prepared from **93a** (204 mg, 0.794 mmol) by

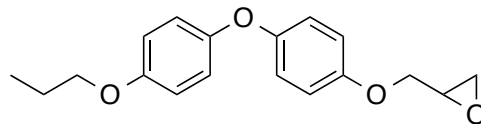
means of GP-B. A pale yellow solid (96.0 mg, 0.353 mmol, 44%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.92 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.91 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.87 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.85 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.20 (1H,



dd,  $J = 3.2, 11.2$  Hz), 3.93 (1H, dd,  $J = 5.7, 10.9$  Hz), 3.79 (3H, s), 3.37-3.33 (1H, m), 2.91 (1H, dd,  $J = 4.0, 5.2$  Hz), 2.76 (1H, dd,  $J = 2.6, 4.9$  Hz).

#### 2-((4-(4-Propoxyphenoxy)phenoxy)methyl)oxirane (94b)

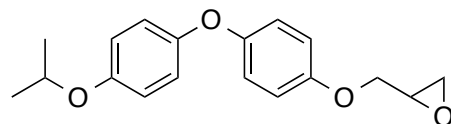
This compound is prepared from **93b** (258 mg, 0.908 mmol) by means of GP-B. A pale yellow oil (107 mg, 0.355 mmol, 39%).  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.92-6.89 (4H,



m), 6.87 (2H, d,  $J = 10.3$  Hz), 6.85 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 4.19 (1H, dd,  $J = 3.2, 11.2$  Hz), 3.93 (1H, dd,  $J = 5.7, 10.9$  Hz), 3.89 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.36-3.33 (1H, m), 2.91 (1H, dd,  $J = 4.0, 4.6$  Hz), 2.76 (1H, dd,  $J = 2.6, 4.9$  Hz), 3.80 (2H, qt,  $J = 7.1, 7.0$  Hz), 1.03 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz).

#### 2-((4-(4-Isopropoxyphenoxy)phenoxy)methyl)oxirane (94c)

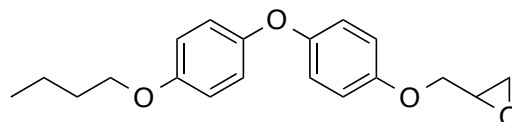
This compound is prepared from **93c** (172 mg, 0.605 mmol) by means of GP-B. A pale yellow oaste (66.0 mg, 0.220 mmol, 36%).  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.91 (2H, d,  $J = 9.2$



Hz), 6.90 (2H, d,  $J = 10.3$  Hz), 6.87 (2H, d,  $J = 9.8$  Hz), 6.84 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 4.46 (1H, sep,  $J = 6.0$  Hz), 4.19 (1H, dd,  $J = 3.2, 11.2$  Hz), 3.93 (1H, dd,  $J = 5.4, 11.2$  Hz), 3.36-3.33 (1H, m), 2.91 (1H, dd,  $J = 4.0, 5.2$  Hz), 2.76 (1H, dd,  $J = 2.6, 4.9$  Hz), 1.32 (6H, d,  $J = 5.8$  Hz).

#### 2-((4-(4-Butoxyphenoxy)phenoxy)methyl)oxirane (94d)

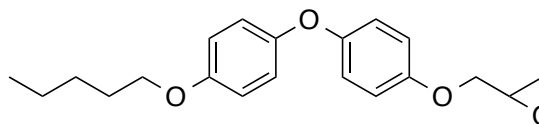
This compound is prepared from **93d** (307 mg, 1.03 mmol) by means of GP-B. A pale yellow oil (105 mg, 0.332 mmol, 32%).  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :



6.92-6.89 (4H, m), 6.87 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.84 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 4.19 (1H, dd,  $J = 3.4, 10.9$  Hz), 3.93 (1H, dd,  $J = 5.5, 11.2$  Hz), 3.93 (2H, t,  $J = 6.5$  Hz), 3.36-3.33 (1H, m), 2.91 (1H, dd,  $J = 4.0, 5.2$  Hz), 2.75 (1H, dd,  $J = 2.5, 4.6$  Hz), 1.79-1.73 (2H, m), 1.49 (2H, qt,  $J = 7.5, 7.5$  Hz), 0.98 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz).

#### 2-((4-(4-(Pentyloxy)phenoxy)phenoxy)methyl)oxirane (94e)

This compound is prepared from **93e** (314 mg, 1.01 mmol) by means of GP-B. A pale yellow solid (114 mg, 0.346 mmol, 34%).  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

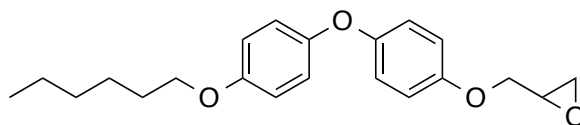


6.90 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.89 (2H, d,  $J = 9.8$  Hz), 6.87 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.84 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 4.19 (1H, dd,  $J = 3.1, 11.2$  Hz), 3.95-3.91 (3H, m), 3.36-3.33 (1H, m), 2.91 (1H, dd,  $J = 4.0, 5.2$  Hz), 2.75 (1H, dd,  $J = 2.6, 4.9$  Hz), 1.80-1.74 (2H, m), 1.47-1.35 (4H, m), 0.93 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz).

### 2-((4-(4-(Hexyloxy)phenoxy)phenoxy)methyl)oxirane (94f)

This compound is prepared from **93f** (278 mg, 0.857 mmol) by means of GP-B. A pale yellow oil (76.9 mg, 0.225 mmol, 26%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.90 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.89 (2H, d, *J* =

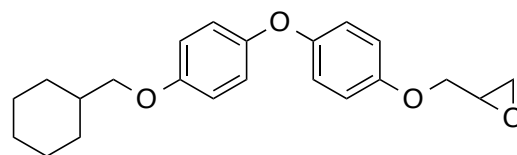
9.8 Hz), 6.87 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.84 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.19 (1H, dd, *J* = 3.4, 10.9 Hz), 3.95-3.89 (3H, m), 3.36-3.33 (1H, m), 2.91 (1H, dd, *J* = 4.0, 5.2 Hz), 2.76 (1H, dd, *J* = 2.6, 4.9 Hz), 1.79-1.74 (2H, m), 1.48-1.42 (2H, m), 1.36-1.32 (4H, m), 0.91 (3H, t, *J* = 7.2 Hz).



### 2-((4-(4-(Cyclohexylmethoxy)phenoxy)phenoxy)methyl)oxirane (94g)

This compound is prepared from **93g** (318 mg, 0.938 mmol) by means of GP-B. A pale yellow oil (114 mg, 0.322 mmol, 34%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.90

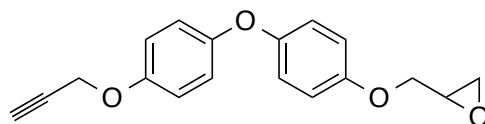
(2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.88 (2H, d, *J* = 9.8 Hz), 6.86 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.84 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.19 (1H, dd, *J* = 3.5, 10.9 Hz), 3.93 (1H, dd, *J* = 5.7, 10.9 Hz), 3.72 (2H, d, *J* = 6.3 Hz), 3.36-3.33 (1H, m), 2.91 (1H, dd, *J* = 4.0, 5.2 Hz), 2.75 (1H, dd, *J* = 2.6, 4.9 Hz), 1.88-1.85 (2H, m), 1.78-1.68 (4H, m), 1.34-1.18 (3H, m), 1.08-1.01 (2H, m)



### 2-((4-(4-(2-Propyn-1-yloxy)phenoxy)phenoxy)methyl)oxirane (94h)

This compound is prepared from **93h** (271 mg, 0.966 mmol) by means of GP-B. A pale yellow oil (181 mg, 0.611 mmol, 63%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.95-6.91 (6H,

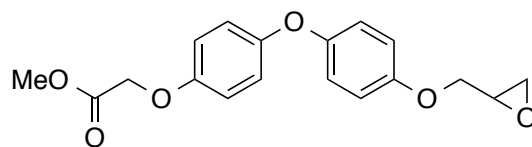
m), 6.88 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.66 (2H, d, *J* = 2.9 Hz), 4.20 (1H, dd, *J* = 3.4, 10.9 Hz), 3.93 (1H, dd, *J* = 5.7, 10.9 Hz), 3.37-3.34 (1H, m), 2.91 (1H, dd, *J* = 4.0, 5.2 Hz), 2.76 (1H, dd, *J* = 2.9, 5.2 Hz), 2.52 (1H, t, *J* = 2.6 Hz).



### Methyl 2-(4-(4-(oxiran-2-ylmethoxy)phenoxy)phenoxy)acetate (97)

This compound is prepared from **96** (252 mg, 0.800 mmol) by means of GP-B. A pale yellow solid (144 mg, 0.436 mmol, 54%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.92

(2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.91 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.88 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.86 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.61 (2H, s), 4.20 (1H, dd, *J* = 3.2, 11.2 Hz), 3.93 (1H, dd, *J* = 5.7, 11.5 Hz), 3.81 (3H, s), 3.37-3.34 (1H, m), 2.91 (1H, dd, *J* = 4.0, 5.2 Hz), 2.76 (1H, dd, *J* = 2.6, 4.9 Hz).



### General procedure C (chlorohydrination by CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O)

To a solution of epoxide (73.1 mg, 0.122 mmol) in MeCN (5.0 mL) was added CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O (186 mg, 0.499 mmol), and the mixture was stirred for 8 h at 80 °C. The resulting mixture was diluted with

AcOEt and filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 3/1 to 2/1) to afford **90a** as a white solid (63.5 mg, 0.197 mmol, 77%).

### 1-Chloro-3-(4-(4-methoxyphenoxy)phenoxy)propan-2-ol (**95a**)

This compound is prepared from **94a** (96.0 mg, 0.353 mmol)

by means of GP-C. A white solid (86.6 mg, 0.280 mmol,

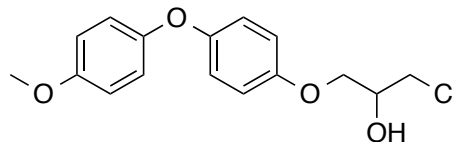
79%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.92 (2H, d, *J* = 9.2 Hz),

6.92 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.87 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.86 (2H, d, *J*

= 9.2 Hz), 4.21 (1H, td, *J* = 10.9, 5.2 Hz), 4.09–4.03 (2H, m), 3.80–3.77 (4H, m), 3.73 (1H, dd, *J* = 5.8,

11.5 Hz), 2.50 (1H, d, *J* = 6.3 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 155.46, 153.82, 152.33, 151.24,

119.74, 119.41, 115.58, 114.77, 69.87, 69.05, 55.66, 45.93. HRMS (ESI) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub>ClNa 331.0708; found: *m/z* 331.0691 (M+Na)<sup>+</sup>.



### 1-Chloro-3-(4-(4-propoxyphenoxy)phenoxy)propan-2-ol (**95b**)

This compound is prepared from **94b** (107 mg, 0.355

mmol) by means of GP-C. A pale yellow solid (88.5 mg,

0.263 mmol, 74%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.91

(2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.91 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.86 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.85 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.21 (1H,

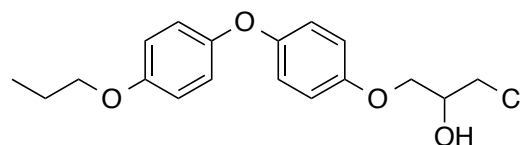
td, *J* = 10.9, 5.7 Hz), 4.09–4.03 (2H, m), 3.89 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 3.79 (1H, dd, *J* = 5.2, 10.9 Hz), 3.73 (1H,

dd, *J* = 5.7, 10.9 Hz), 2.51 (1H, d, *J* = 6.3 Hz), 1.80 (2H, qt, *J* = 7.1, 6.9 Hz), 1.04 (3H, t, *J* = 7.2 Hz).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 155.16, 153.89, 152.52, 151.17, 119.85, 119.48, 115.68, 115.54, 70.11,

69.98, 69.16, 46.03, 22.73, 10.63. HRMS (ESI) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub>ClNa 359.1021; found: *m/z* 359.1004

(M+Na)<sup>+</sup>.



### 1-Chloro-3-(4-(4-isopropoxyphenoxy)phenoxy)propan-2-ol (**95c**)

This compound is prepared from **94c** (66.0 mg, 0.220

mmol) by means of GP-C. A pale yellow oil (45.0 mg,

0.134 mmol, 61%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.92 (2H, d,

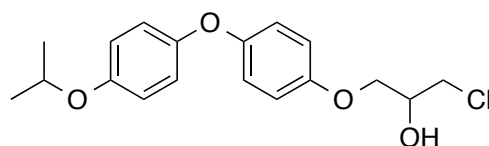
*J* = 8.6 Hz), 6.90 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.87 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.84 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 4.46 (1H, sep, *J*

= 6.0 Hz), 4.21 (1H, td, *J* = 10.9, 5.8 Hz), 4.09–4.03 (2H, m), 3.79 (1H, dd, *J* = 5.2, 11.5 Hz), 3.73 (1H, dd,

*J* = 5.8, 11.5 Hz), 2.52 (1H, d, *J* = 5.7 Hz), 1.33 (6H, d, *J* = 5.8 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 153.82,

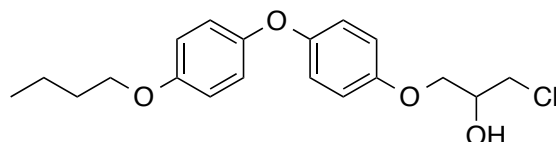
153.66, 152.28, 151.20, 119.64, 119.49, 117.14, 115.56, 70.63, 69.87, 69.05, 45.92, 22.07. HRMS

(ESI) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub>ClNa 359.1021; found: *m/z* 359.1007 (M+Na)<sup>+</sup>.



### 1-(4-(4-Butoxyphenoxy)phenoxy)-3-chloropropan-2-ol (**95d**)

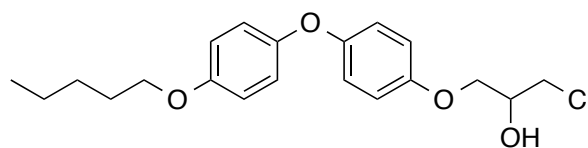
This compound is prepared from **94d** (105 mg,



0.332 mmol) by means of GP-C. A pale yellow solid (94.8 mg, 0.270 mmol, 81%).  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.91 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.91 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.86 (2H, d,  $J = 9.7$  Hz), 6.85 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 4.21 (1H, td,  $J = 10.9, 5.3$  Hz), 4.09-4.03 (2H, m), 3.93 (2H, t,  $J = 6.3$  Hz), 3.79 (1H, dd,  $J = 5.2, 11.5$  Hz), 3.73 (1H, dd,  $J = 5.7, 11.5$  Hz), 2.50 (1H, d,  $J = 6.3$  Hz), 1.79-1.73 (2H, m), 1.53-1.45 (2H, m), 0.98 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 155.17, 153.90, 152.51, 151.16, 119.84, 119.48, 115.69, 115.54, 69.99, 69.18, 68.29, 46.03, 31.48, 19.34, 13.96. HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{ClNa}$  373.1177; found:  $m/z$  373.1156 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ .

### 1-Chloro-3-(4-(4-(pentyloxy)phenoxy)phenoxy)propan-2-ol (95e)

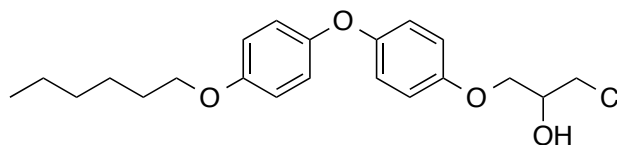
This compound is prepared from **94e** (114 mg, 0.346 mmol) by means of GP-C. A white solid (74.2 mg, 0.203 mmol, 59%).  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.91 (2H, d,  $J = 9.8$  Hz), 6.91 (2H, d,  $J =$



9.2 Hz), 6.86 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.85 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 4.22-4.18 (1H, m), 4.09-4.05 (2H, m), 3.92 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.79 (1H, dd,  $J = 5.5, 11.0$  Hz), 3.73 (1H, dd,  $J = 5.7, 11.0$  Hz), 2.51 (1H, d,  $J = 6.3$  Hz), 1.81-1.75 (2H, m), 1.46-1.38 (4H, m), 0.93 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 155.07, 153.78, 152.42, 151.06, 119.74, 119.38, 115.57, 115.42, 69.88, 69.06, 68.50, 45.93, 29.02, 28.20, 22.46, 14.02. HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{ClNa}$  387.1334; found:  $m/z$  387.1316 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ .

### 1-Chloro-3-(4-(4-(hexyloxy)phenoxy)phenoxy)propan-2-ol (95f)

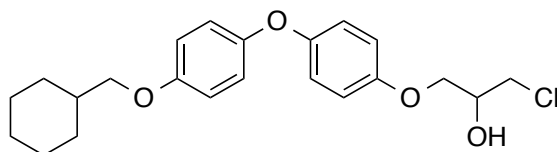
This compound is prepared from **94f** (76.9 mg, 0.225 mmol) by means of GP-C. A white solid (65.9 mg, 0.174 mmol, 77%).  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.91 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz),



6.91 (2H, d,  $J = 9.7$  Hz), 6.86 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.85 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 4.09-4.03 (2H, m), 3.92 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.78 (1H, dd,  $J = 5.2, 11.5$  Hz), 3.73 (1H, dd,  $J = 5.8, 11.5$  Hz), 2.53 (1H, brs), 1.80-1.74 (2H, m), 1.47-1.44 (2H, m), 1.37-1.32 (4H, m), 0.91 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 155.06, 153.78, 152.41, 151.05, 119.73, 119.37, 115.56, 115.42, 69.87, 69.05, 68.50, 45.92, 31.59, 29.29, 25.72, 22.59, 14.03. HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{ClNa}$  401.1490; found:  $m/z$  401.1463 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ .

### 1-Chloro-3-(4-(4-(cyclohexylmethoxy)phenoxy)phenoxy)propan-2-ol (95g)

This compound is prepared from **94g** (114 mg, 0.321 mmol) by means of GP-C. A pale yellow solid (97.4 mg, 0.249 mmol, 78%).  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.91 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.90 (2H, d,  $J = 9.2$

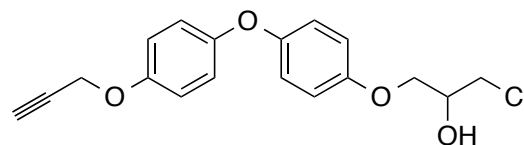


Hz), 6.86 (2H, d,  $J = 9.7$  Hz), 6.84 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 4.21 (1H, dd,  $J = 5.2, 10.9$  Hz), 4.09-4.03 (2H, m), 3.78 (1H, dd,  $J = 5.4, 10.9$  Hz), 3.74-3.71 (3H, m), 2.50 (1H, d,  $J = 5.7$  Hz), 1.88-1.85 (2H, m), 1.78-1.75

(3H, m), 1.72-1.69 (1H, m), 1.34-1.26 (2H, m), 1.24-1.16 (1H, m), 1.09-1.01 (2H, m).  $^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 155.26, 153.76, 152.44, 150.97, 119.75, 119.33, 115.56, 115.40, 74.02, 69.88, 69.05, 45.92, 37.73, 29.91, 26.51, 25.80. HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{ClNa}$  413.1490; found:  $m/z$  413.1464 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ .

### 1-Chloro-3-(4-(4-(2-propyn-1-yloxy)phenoxy)phenoxy)propan-2-ol (95h)

This compound is prepared from **94h** (181 mg, 0.611 mmol) by means of GP-C. A pale yellow oil (143 mg, 0.428 mmol, 70%).  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

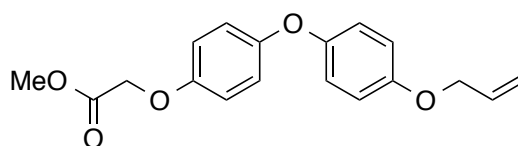


6.95-6.91 (6H, m), 6.87 (2H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 4.66 (2H, d,  $J$  = 2.3 Hz), 4.21 (1H, td,  $J$  = 10.9, 5.4 Hz), 4.09-4.03 (2H, m), 3.78 (1H, dd,  $J$  = 5.2, 11.5 Hz), 3.73 (1H, dd,  $J$  = 5.8, 11.5 Hz), 2.56 (1H, d,  $J$  = 5.8 Hz), 2.52 (1H, t,  $J$  = 2.3 Hz).  $^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 153.98, 153.27, 152.16, 151.92, 119.73, 119.44, 116.06, 115.59, 78.60, 75.49, 69.85, 69.04, 56.38, 45.91. HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{ClNa}$  355.0708; found:  $m/z$  355.0716 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ .

## 3.5 左側アルコキシ基（極性基）の検討

### Methyl 2-(4-(4-(allyloxy)phenoxy)phenoxy)acetate (96)

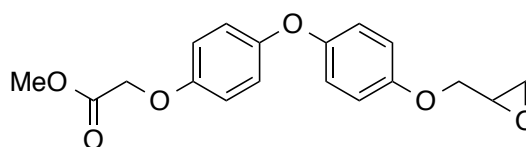
This compound is prepared from **92** (485 mg, 2.04 mmol) by means of GP-A. A white solid (553 mg, 1.76 mmol, 86%).  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.91



(2H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 6.90 (2H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 6.87 (2H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 6.86 (2H, d,  $J$  = 9.8 Hz), 6.05 (1H, tdd,  $J$  = 5.2, 10.3, 17.2 Hz), 5.41 (1H, tdd,  $J$  = 1.7, 1.7, 17.2 Hz), 5.29 (1H, tdd,  $J$  = 1.2, 1.7, 10.3 Hz), 4.61 (2H, s), 4.51 (2H, ddd,  $J$  = 1.2, 1.7, 5.2 Hz), 3.81 (3H, s).

### Methyl 2-(4-(4-(oxiran-2-ylmethoxy)phenoxy)phenoxy)acetate (97)

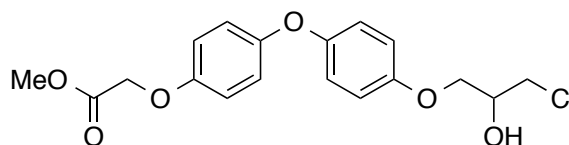
This compound is prepared from **96** (252 mg, 0.800 mmol) by means of GP-B. A pale yellow solid (144 mg, 0.436 mmol, 54%).  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.92



(2H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 6.91 (2H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 6.88 (2H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 6.86 (2H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 4.61 (2H, s), 4.20 (1H, dd,  $J$  = 3.2, 11.2 Hz), 3.93 (1H, dd,  $J$  = 5.7, 11.5 Hz), 3.81 (3H, s), 3.37-3.34 (1H, m), 2.91 (1H, dd,  $J$  = 4.0, 5.2 Hz), 2.76 (1H, dd,  $J$  = 2.6, 4.9 Hz).

### Methyl 2-(4-(4-(3-chloro-2-hydroxypropoxy)phenoxy)phenoxy)acetate (98)

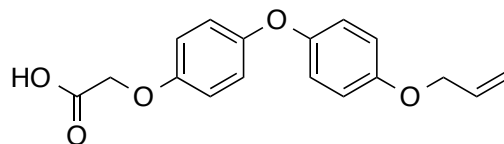
This compound is prepared from **97** (144 mg, 0.436 mmol) by means of GP-C. A white solid (147 mg, 0.401 mmol, 92%).  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,



CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 6.92 (2H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 6.91 (2H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 6.87 (2H, d,  $J$  = 9.7 Hz), 6.87 (2H, d,  $J$  = 9.7 Hz), 4.61 (2H, s), 4.21 (1H, td,  $J$  = 10.9, 5.4 Hz), 4.09-4.04 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.79 (1H, dd,  $J$  = 5.2, 10.9 Hz), 3.73 (1H, dd,  $J$  = 5.8, 11.5 Hz), 2.52 (1H, d,  $J$  = 6.3 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 169.46, 154.04, 153.54, 152.37, 151.85, 119.80, 119.48, 115.84, 115.62, 69.87, 69.05, 65.95, 52.26, 45.92. HRMS (ESI) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>O<sub>6</sub>ClNa 389.0762; found:  $m/z$  389.0763 (M+Na)<sup>+</sup>.

### 2-(4-(4-(Allyloxy)phenoxy)phenoxy)acetic acid (**99**)

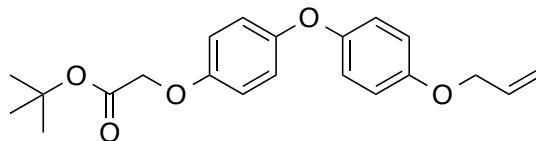
To a solution of **96** (691 mg, 2.20 mmol) in THF (8.0 mL), MeOH (4.0 mL) was added 2N NaOH aq. (3.0 mL) and the mixture was stirred for 21.5 h at room temperature. Then, 2N HCl aq. and AcOEt was added to the reaction



mixture and the aqueous layer was extracted with AcOEt three times. Combined organic phase was washed (H<sub>2</sub>O and brine) and dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated to afford **99** as a white solid (627 mg, 2.09 mmol, 95%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 6.92 (2H, d,  $J$  = 9.8 Hz), 6.92 (2H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 6.88 (2H, d,  $J$  = 9.7 Hz), 6.88 (2H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 6.06 (1H, tdd,  $J$  = 5.2, 10.3, 17.2 Hz), 5.41 (1H, tdd,  $J$  = 1.7, 1.2, 17.2 Hz), 5.29 (1H, tdd,  $J$  = 1.2, 1.7, 10.4 Hz), 4.65 (2H, s), 4.51 (2H, ddd,  $J$  = 1.2, 1.7, 5.2 Hz).

### *tert*-Butyl 2-(4-(4-(allyloxy)phenoxy)phenoxy)acetate (**100**)

To a mixture of **99** (318 mg, 1.06 mmol), DMAP (39.3 mg, 0.322 mmol) and *t*-butanol (151  $\mu$ L, 1.59 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6.0 mL) was added EDCI (331 mg, 1.73

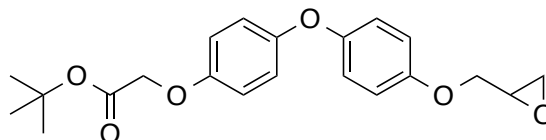


mmol). After stirred for 4 h at room temperature, the reaction mixture was diluted with H<sub>2</sub>O and AcOEt. The organic layer was washed (H<sub>2</sub>O and brine) and dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 3/1) to afford **100** as a pale yellow oil (196 mg, 0.549 mmol, 52%).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 6.91 (2H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 6.90 (2H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 6.88 (2H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 6.85 (2H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 6.05 (1H, tdd,  $J$  = 5.2, 10.3, 17.2 Hz), 5.41 (1H, tdd,  $J$  = 1.7, 1.7, 17.2 Hz), 5.29 (1H, tdd,  $J$  = 1.2, 1.7, 10.3 Hz), 4.58 (2H, ddd,  $J$  = 1.2, 1.7, 5.2 Hz), 4.48 (2H, s), 1.49 (9H, s).

### *tert*-Butyl 2-(4-(4-(oxiran-2-ylmethoxy)phenoxy)phenoxy)acetate (**101**)

This compound is prepared from **100** (196 mg, 0.549 mmol) by means of GP-B. A pale yellow oil (60.3 mg, 0.162 mmol, 30%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 6.91 (2H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 6.90 (2H, d,  $J$  = 9.2



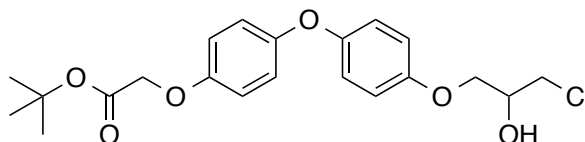
Hz), 6.87 (2H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 6.85 (2H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 4.48 (2H, s), 4.20 (1H, dd,  $J$  = 3.4, 10.9 Hz), 3.93 (1H, dd,  $J$  = 5.7, 10.9 Hz), 3.37-3.34 (1H, m), 2.91 (1H, dd,  $J$  = 4.6, 4.6 Hz), 2.76 (1H, dd,  $J$  = 2.9, 5.2 Hz), 1.49 (9H, s).



***tert*-Butyl 2-(4-(4-(3-chloro-2-hydroxypropoxy)phenoxy)phenoxy)acetate (102)**

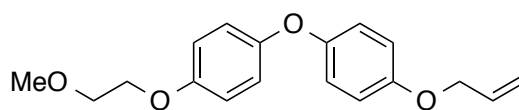
This compound is prepared from **101** (60.3 mg, 0.162 mmol) by means of GP-C. A pale yellow oil (41.8 mg, 0.102 mmol, 63%). <sup>1</sup>H-NMR (500

MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.92 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.90 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.87 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.85 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.49 (2H, s), 4.21 (1H, td, *J* = 11.5, 5.5 Hz), 4.09-4.04 (2H, m), 3.79 (1H, dd, *J* = 5.2, 11.5 Hz), 3.73 (1H, dd, *J* = 5.8, 11.5 Hz), 2.55 (1H, d, *J* = 6.3 Hz), 1.49 (9H, s). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 168.11, 153.96, 153.70, 152.05, 151.94, 119.71, 119.46, 115.70, 115.57, 82.37, 69.85, 69.00, 66.25, 45.91, 28.03. HRMS (ESI) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>O<sub>6</sub>ClNa 431.1232; found: *m/z* 431.1212 (M+Na)<sup>+</sup>.

**1-(Allyloxy)-4-(4-(2-methoxyethoxy)phenoxy)benzene (103)**

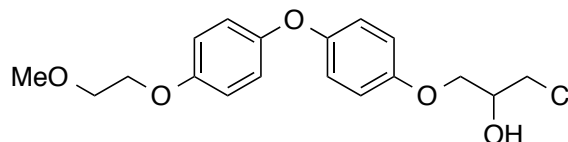
This compound is prepared from **92** (196 mg, 0.809 mmol) by means of GP-A. A white solid (233 mg, 0.775 mmol, 96%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.91 (2H, d, *J*

= 9.2 Hz), 6.90 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.89-6.85 (4H, m), 6.05 (1H, tdd, *J* = 5.2, 10.3, 17.2 Hz), 5.41 (1H, tdd, *J* = 1.7, 1.7, 17.2 Hz), 5.29 (1H, tdd, *J* = 1.7, 1.7, 10.3 Hz), 4.51 (2H, ddd, *J* = 1.2, 1.7, 5.7 Hz), 4.09 (2H, t, *J* = 4.9 Hz), 4.09 (2H, t, *J* = 4.8 Hz), 3.46 (3H, s).

**1-Chloro-3-(4-(4-(2-methoxyethoxy)phenoxy)phenoxy)propan-2-ol (105)**

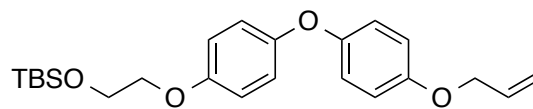
This compound is prepared from **104** (48.7 mg, 0.154 mmol) by means of GP-C. A pale yellow solid (28.0 mg, 0.0793 mmol, 52%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.91 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.91 (2H, d,

*J* = 9.2 Hz), 6.90 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.86 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.21 (1H, td, *J* = 10.4, 5.2 Hz), 4.09 (2H, t, *J* = 4.6 Hz), 4.08-4.03 (2H, m), 3.78 (1H, dd, *J* = 5.2, 10.9 Hz), 3.75 (2H, t, *J* = 4.6 Hz), 3.73 (1H, dd, *J* = 5.7, 11.0 Hz), 3.46 (3H, s), 2.52 (1H, d, *J* = 5.7 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 154.63, 153.86, 152.23, 151.48, 119.62, 119.50, 115.62, 115.58, 71.08, 69.87, 69.05, 67.79, 59.22, 45.92. HRMS (ESI) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>O<sub>5</sub>ClNa 375.0970; found: *m/z* 375.0953 (M+Na)<sup>+</sup>.

**(2-(4-(4-(Allyloxy)phenoxy)phenoxy)ethoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilane (106)**

This compound is prepared from **92** (199 mg, 0.821 mmol) by means of GP-A. A colorless oil (358 mg, 0.894 mmol, quant.). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.91

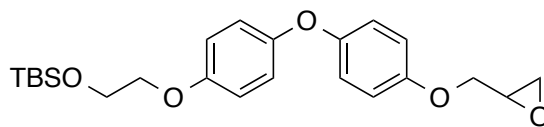
(2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.90 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.86 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.86 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.05 (1H, tdd, *J* = 5.2, 10.9, 17.2 Hz), 5.41 (1H, tdd, *J* = 1.2, 1.8, 17.2 Hz), 5.29 (1H, tdd, *J* = 1.7, 1.2, 10.3 Hz), 4.51 (2H, ddd, *J* = 1.2, 1.7, 5.2 Hz), 4.01 (2H, t, *J* = 5.2 Hz), 3.96 (2H, t, *J* = 5.2 Hz), 0.91 (9H, s), 0.10 (6H, s).



***tert*-Butyldimethyl(2-(4-(4-(oxiran-2-ylmethoxy)phenoxy)phenoxy)ethoxy)silane (107)**

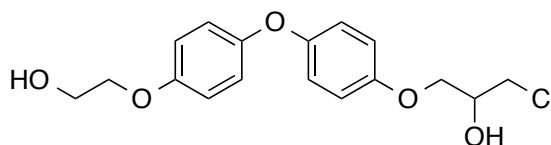
This compound is prepared from **106** (358 mg, 0.894 mmol) by means of GP-B. A pale yellow oil (131 mg, 0.315 mmol, 35%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

6.90 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.90 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.87 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.86 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.19 (1H, dd, *J* = 3.5, 10.9 Hz), 4.02-4.00 (2H, m), 3.97-3.91 (3H, m), 3.36-3.33 (1H, m), 2.91 (1H, dd, *J* = 5.2, 4.0 Hz), 2.76 (1H, dd, *J* = 2.6, 4.9 Hz), 0.91 (9H, s), 0.10 (6H, s).

**1-Chloro-3-(4-(4-(2-hydroxyethoxy)phenoxy)phenoxy)propan-2-ol (108)**

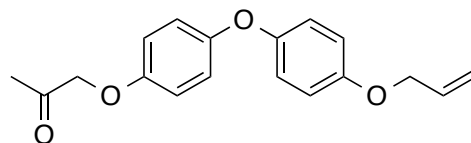
This compound is prepared from **107** (131 mg, 0.315 mmol) by means of GP-C. A pale yellow solid (72.4 mg, 0.214 mmol, 68%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

6.92 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.92 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.88 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.87 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.21 (1H, td, *J* = 10.9, 5.7 Hz), 4.09-4.02 (4H, m), 3.97-3.94 (2H, m), 3.79 (1H, dd, *J* = 5.5, 11.2 Hz), 3.73 (1H, dd, *J* = 5.7, 11.5 Hz), 2.52 (1H, d, *J* = 5.8 Hz), 2.01 (1H, t, *J* = 6.3 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 154.41, 153.92, 152.11, 151.70, 119.67, 119.55, 115.59, 115.57, 69.87, 69.69, 69.05, 61.50, 45.91. HRMS (ESI) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>O<sub>5</sub>ClNa 361.0813; found: *m/z* 361.0797 (M+Na)<sup>+</sup>.

**1-(4-(4-(Allyloxy)phenoxy)phenoxy)propan-2-one (109)**

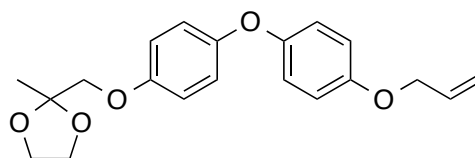
This compound is prepared from **92** (217 mg, 0.895 mmol) by means of GP-A. A white solid (252 mg, 0.845 mmol, 94%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

6.92 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.91 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.87 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.83 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.05 (1H, tdd, *J* = 5.2, 10.3, 17.2 Hz), 5.41 (1H, tdd, *J* = 1.7, 1.2, 17.2 Hz), 5.29 (1H, tdd, *J* = 1.2, 1.7, 10.9 Hz), 4.52-4.50 (2H, m), 2.27 (3H, s).

**2-((4-(4-(Allyloxy)phenoxy)phenoxy)methyl)-2-methyl-1,3-dioxolane (110)**

To a mixture of **109** (252 mg, 0.845 mmol), ethylene glycol (237 μL, 4.23 mol) and CH(OEt)<sub>3</sub> (141 μL, 0.845 mmol) in toluene (2.0 mL) was added TsOH (24.9 mg, 0.131 mmol). After stirred for 13.5 h at room temperature, the reaction mixture was diluted with H<sub>2</sub>O and AcOEt. The organic layer was washed (H<sub>2</sub>O and brine) and dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 3/1) to afford **110** as a white solid (237 mg, 0.693 mmol, 82%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

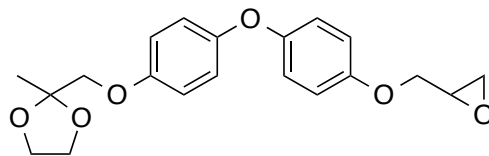
6.90 (2H, d, *J* = 9.7 Hz), 6.90 (2H, d, *J* = 9.7 Hz), 6.89 (2H, d, *J* = 9.7 Hz), 6.86 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.05 (1H, tdd, *J* = 5.2, 10.9, 17.2 Hz), 5.41 (1H, tdd, *J* = 1.2, 1.7, 17.2 Hz), 5.29 (1H, tdd, *J* = 1.7, 1.2, 10.3 Hz), 4.51 (2H, ddd, *J* = 1.2, 1.7, 5.2 Hz), 4.04 (4H, s), 3.88 (2H, s), 1.50 (3H, s).



### 2-Methyl-2-((4-(4-(oxiran-2-ylmethoxy)phenoxy)phenoxy)methyl)-1,3-dioxolane (111)

This compound is prepared from **110** (237 mg, 0.693 mmol) by means of GP-B. A pale yellow oil (36.7 mg, 0.102 mmol, 15%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.91-6.88 (6H, m), 6.87 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.20 (1H, dd, *J* = 3.2, 11.2

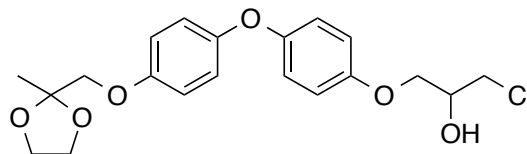
Hz), 4.06-4.03 (4H, m), 3.93 (1H, dd, *J* = 5.7, 10.9 Hz), 3.88 (2H, s), 3.37-3.33 (1H, m), 2.91 (1H, dd, *J* = 4.6, 4.6 Hz), 2.76 (1H, dd, *J* = 2.6, 4.9 Hz), 1.50 (3H, s).



### 1-Chloro-3-(4-(4-((2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)methoxy)phenoxy)phenoxy)propan-2-ol (112)

This compound is prepared from **111** (36.7 mg, 0.102 mmol) by means of GP-C. A yellow oil (26.0 mg, 0.0658 mmol, 65%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.91 (2H, d, *J*

= 9.2 Hz), 6.91 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.90 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.87 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.21 (1H, td, *J* = 10.9, 5.5 Hz), 4.09-4.04 (6H, m), 3.88 (2H, s), 3.79 (1H, dd, *J* = 5.4, 11.2 Hz), 3.73 (1H, dd, *J* = 5.8, 11.5 Hz), 2.51 (1H, d, *J* = 6.3 Hz), 1.50 (3H, s). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 154.64, 153.87, 152.21, 151.57, 119.61, 119.50, 115.65, 115.58, 107.95, 71.90, 69.87, 69.05, 65.33, 45.92, 22.06. HRMS (ESI) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>O<sub>6</sub>ClNa 417.1075; found: *m/z* 417.1062 (M+Na)<sup>+</sup>.

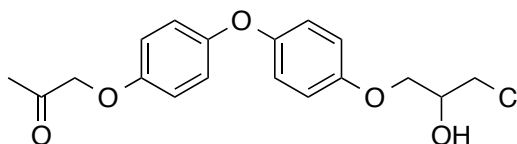


### 1-(4-(4-(3-Chloro-2-hydroxypropoxy)phenoxy)phenoxy)propan-2-one (113)

To a solution of **112** (26.0 mg, 0.0658 mmol) in acetone (1.0 mL) was added conc. HCl aq. (250 μL)

and H<sub>2</sub>O (100 μL). After stirred for 4 h at 60 °C, the reaction mixture was diluted with H<sub>2</sub>O and AcOEt. The organic layer was washed (H<sub>2</sub>O and brine) and dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated. The residue was purified by PTLC (*n*-Hex/AcOEt = 3/1) to afford **113** as a yellow solid (18.4 mg, 0.0525 mmol, 80%).

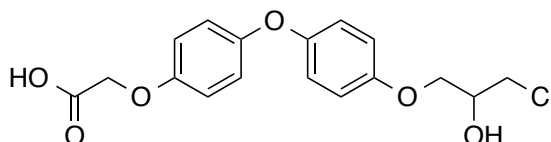
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.93 (2H, d, *J* = 9.8 Hz), 6.92 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.88 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.84 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.52 (2H, s), 4.21 (1H, td, *J* = 11.0, 5.2 Hz), 4.09-4.04 (2H, m), 3.79 (1H, dd, *J* = 5.2, 10.9 Hz), 3.73 (1H, dd, *J* = 5.8, 11.5 Hz), 2.53 (1H, d, *J* = 6.3 Hz), 2.29 (3H, s). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 205.75, 154.06, 153.47, 152.29, 151.84, 119.77, 119.61, 115.63, 115.60, 73.61, 69.87, 69.04, 45.92, 26.60. HRMS (ESI) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>O<sub>5</sub>ClNa 373.0813; found: *m/z* 373.0803 (M+Na)<sup>+</sup>



### 2-(4-(4-(3-Chloro-2-hydroxypropoxy)phenoxy)phenoxy)acetic acid (114)

To a solution of **102** (67.5 mg, 0.165 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.0 mL) was added TFA (500 μL). After stirred for 4 h at room temperature, the reaction mixture was

concentrated. The residue was purified by PTLC (*n*-Hex/AcOEt = 1/1) to afford **114** as a pale yellow

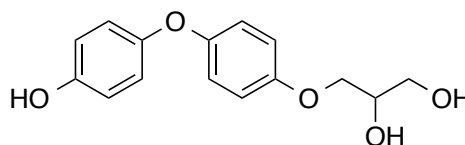


solid (25.8 mg, 0.0731 mmol, 44%).

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 6.94 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.91–6.89 (6H, m), 4.62 (2H, s), 4.01 (1H, td,  $J = 10.3, 5.3$  Hz), 3.95–3.90 (2H, m), 3.74 (1H, dd,  $J = 4.6, 11.5$  Hz), 3.65 (1H, dd,  $J = 5.5, 11.2$  Hz), 3.48 (1H, brs).  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 172.51, 154.12, 153.03, 152.72, 151.69, 119.91, 119.49, 115.90, 115.65, 69.88, 69.03, 65.49, 45.88. HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_6\text{Cl}$  351.0630; found:  $m/z$  351.0590 ( $\text{M-H}^-$ ).

### 3.6 アミド体の合成

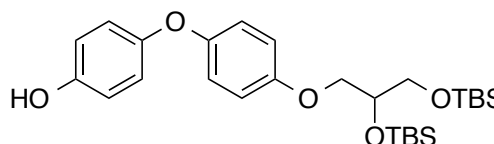
#### 3-(4-(4-Hydroxyphenoxy)phenoxy)propane-1,2-diol (**118**)



To a mixture of 4,4'-oxydiphenol (**91**, 1019 mg, 5.04 mmol) and  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (803 mg, 5.81 mmol) in DMF (5.0 mL)

was added glycidol (333  $\mu\text{L}$ , 5.00 mmol). After stirred for 3 h at 80  $^\circ\text{C}$ , the reaction mixture was diluted with  $\text{H}_2\text{O}$  and AcOEt. The organic layer was washed ( $\text{H}_2\text{O}$  and brine), dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt) to afford **118** as a brown white solid (506 mg, 1.83 mmol, 37%)  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 9.23 (1H, s), 6.89 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.84 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.79 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.72 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 4.92 (1H, d,  $J = 4.6$  Hz), 4.64 (1H, t,  $J = 5.8$  Hz), 3.93 (1H, dd,  $J = 4.0, 9.2$  Hz), 3.81–3.72 (2H, m), 3.43–3.39 (2H, m), 3.15 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz).

#### 4-(4-(2,3-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)propoxy)phenoxy)phenol (**119**)

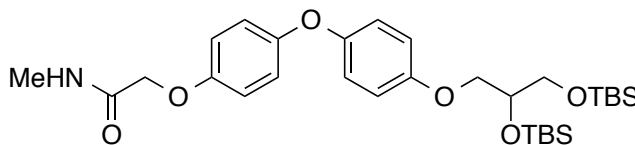


To a mixture of **118** (506 mg, 1.83 mmol) and imidazole (1263 mg, 18.6 mmol) in DMF (5.0 mL) was added TBSCl (1502 mg, 9.96 mmol). After stirred o/n at room

temperature, the reaction mixture was diluted with  $\text{H}_2\text{O}$  and AcOEt. The organic layer was washed ( $\text{H}_2\text{O}$  and brine), dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) and concentrated. To a solution of the residue in THF (5.0 mL) was added  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (96.1 mg, 2.29 mmol). After stirred for 6 h at 50  $^\circ\text{C}$ , the reaction mixture was diluted with  $\text{H}_2\text{O}$  and AcOEt. The organic layer was washed ( $\text{H}_2\text{O}$  and brine), dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography ( $n\text{-Hex/AcOEt} = 5/1$ ) to afford **119** as a colorless oil (775 mg, 1.54 mmol, 84% from **118**).  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.90 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.86 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.84 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.77 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 4.71 (1H, s), 4.07–4.01 (2H, m), 4.06–4.01 (2H, m), 3.85–3.81 (1H, m), 3.64–3.63 (2H, m), 0.89 (18H, s), 0.11 (3H, s), 0.10 (3H, s), 0.063 (3H, s), 0.061 (3H, s).

### 2-(4-(4-(2,3-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)propoxy)phenoxy)phenoxy)-*N*-methylacetamide (**120**)

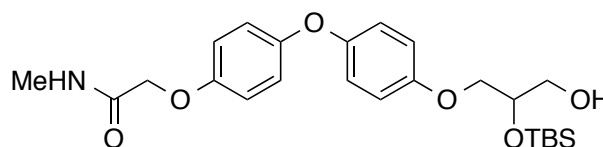
To a mixture of **119** (502 mg, 0.993 mmol) and  $K_2CO_3$  (198 mg, 1.53 mmol) in DMF (1.0 mL) was added 2-bromo-*N*-methylacetamide (202 mg,



1.33 mol) in DMF (2.0 mL). After stirred for 3 h at 80 °C, the reaction mixture was diluted with  $H_2O$  and AcOEt. The organic layer was washed ( $H_2O$  and brine) and dried ( $Na_2SO_4$ ) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography ( $n$ -Hex/AcOEt = 1/1) to afford **120** as a colorless oil (431 mg, 0.748 mmol, 75%).  $^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 6.92 (1H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 6.91 (1H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 6.86 (2H, d,  $J$  = 9.7 Hz), 6.85 (1H, d,  $J$  = 8.6 Hz), 6.60 (1H, brs), 4.46 (2H, s), 4.07-4.02 (2H, m), 3.84 (1H, dd,  $J$  = 5.7, 8.6 Hz), 3.66-3.61 (2H, m), 2.93 (3H, d,  $J$  = 5.2 Hz), 0.89 (18H, s), 0.11 (3H, s), 0.10 (3H, s), 0.065 (3H, s), 0.063 (3H, s).

### 2-(4-(4-(2-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-hydroxypropoxy)phenoxy)phenoxy)-*N*-methylacetamide (**121**)

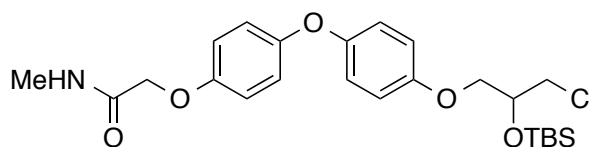
To a solution of **120** (431 mg, 0.748 mmol) in THF (1.0 mL) was added AcOH/ $H_2O$ /THF (4.0 mL/1.0 mL/1.0 mL). After stirred o/n at



room temperature, the reaction mixture was quenched with 2N NaOH aq. and diluted with AcOEt. The organic layer was washed ( $NaHCO_3$  aq. and brine), dried ( $Na_2SO_4$ ) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography ( $n$ -Hex/AcOEt = 1/1 to AcOEt) to afford **121** as a colorless oil (165 mg, 0.357 mmol, 48%).  $^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 6.92 (1H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 6.92 (1H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 6.86 (2H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 6.85 (1H, d,  $J$  = 8.6 Hz), 6.60 (1H, brs), 4.46 (2H, s), 4.14-4.10 (1H, m), 3.96 (1H, dd,  $J$  = 5.7, 9.8 Hz), 3.90 (1H, dd,  $J$  = 6.3, 9.2 Hz), 3.75-3.66 (2H, m), 2.92 (1H, d,  $J$  = 4.6 Hz), 1.96 (1H, dd,  $J$  = 5.2, 7.5 Hz), 0.92 (9H, s), 0.15 (3H, s), 0.13 (3H, s).

### 2-(4-(4-(2-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-chloropropoxy)phenoxy)phenoxy)-*N*-methylacetamide (**122**)

To a mixture of **121** (165 mg, 0.357 mmol) and  $Et_3N$  (199  $\mu$ L, 1.43 mmol) in  $CH_2Cl_2$  (6.0 mL) was added MsCl (55.3  $\mu$ L, 0.714 mmol). After stirred

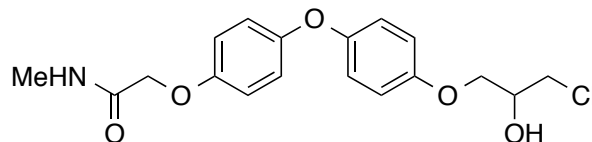


for 1 h at room temperature, the reaction mixture was diluted with  $H_2O$  and  $CHCl_3$ . The organic layer was washed ( $H_2O$  and brine), dried ( $Na_2SO_4$ ) and concentrated. To a solution of the residue in DMF (1.0 mL) was added LiCl (18.2 mg, 0.428 mmol). After stirred for 4 h at 80 °C, the reaction mixture was diluted with  $H_2O$  and AcOEt. The organic layer was washed ( $H_2O$  and brine), dried ( $Na_2SO_4$ ) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography ( $n$ -Hex/AcOEt = 1/1 to AcOEt) to afford **122** as a colorless oil (53.6 mg, 0.112 mmol, 31%).  $^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 6.92

(1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.92 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 6.86 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.86 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.59 (1H, brs), 4.46 (2H, s), 4.23-4.18 (1H, m), 4.02 (1H, dd,  $J = 5.4, 9.5$  Hz), 3.92 (1H, dd,  $J = 5.7, 9.2$  Hz), 3.67 (1H, dd,  $J = 5.4, 11.2$  Hz), 3.59 (1H, dd,  $J = 5.2, 11.5$  Hz), 2.92 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 0.91 (9H, s), 0.15 (3H, s), 0.12 (3H, s).

### 2-(4-(4-(3-Chloro-2-hydroxypropoxy)phenoxy)phenoxy)-*N*-methylacetamide (**123**)

To a solution of **122** (26.8 mg, 0.0558 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.0 mL) was added TFA (200  $\mu\text{L}$ ). After stirred for 17 h at room temperature, the reaction

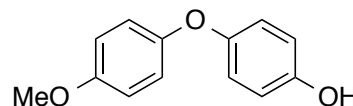


mixture was concentrated. The residue was purified by PTLC (AcOEt) to afford **123** as a pale yellow solid (16.2 mg, 0.0443 mmol, 79%).  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.94-6.92 (4H, m), 6.88 (1H, d,  $J = 10.3$  Hz), 6.85 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.63 (1H, brs), 4.47 (2H, s), 4.24-4.19 (1H, m), 4.10-4.04 (2H, m), 3.79 (1H, dd,  $J = 5.2, 10.9$  Hz), 3.73 (1H, dd,  $J = 5.7, 11.5$  Hz), 2.93 (1H, d,  $J = 4.6$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 168.77, 154.18, 152.88, 152.69, 151.66, 119.90, 119.57, 115.71, 115.69, 69.86, 69.06, 67.94, 45.92, 25.75. HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClNO}_5$  388.0922; found:  $m/z$  388.0909 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ .

## 3.8 メトキシ体 95a の光学活性体の活性評価

### 4-(4-(Methoxy)phenoxy)phenol (**124**)

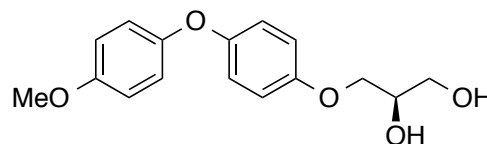
To a mixture of 4,4'-oxydiphenol (**91**, 1450 mg, 7.17 mmol) and  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1187 mg, 8.59 mmol) in DMF (5.0 mL) was added MeI (486  $\mu\text{L}$ , 7.80 mmol). After stirred for 3.5 h at 50  $^\circ\text{C}$ , the reaction mixture



was diluted with  $\text{H}_2\text{O}$  and AcOEt. The organic layer was washed ( $\text{H}_2\text{O}$  and brine) and dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography ( $n\text{-Hex}/\text{AcOEt} = 3/1$ ) to afford **124** as a white solid (641 mg, 2.96 mmol, 41%).  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.92 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.87 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 6.85 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.78 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 4.63 (1H, s), 3.79 (3H, s).

### (*R*)-3-(4-(4-Methoxyphenoxy)phenoxy)propane-1,2-diol (*R*-**125**)

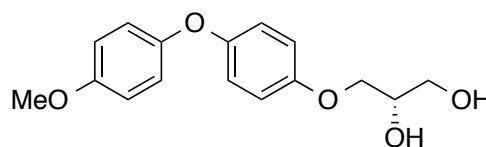
To a mixture of **124** (320 mg, 1.48 mmol) and  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (356 mg, 2.57 mmol) in DMF (2.0 mL) was added (*R*)-glycidol (147  $\mu\text{L}$ , 2.22 mmol). After stirred for 6.5 h at 60  $^\circ\text{C}$ , the reaction mixture was diluted with  $\text{H}_2\text{O}$  and AcOEt. The



organic layer was washed ( $\text{H}_2\text{O}$  and brine), dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography ( $n\text{-Hex}/\text{AcOEt} = 1/2$ ) to afford **125** as a white solid (347 mg, 1.19 mmol, 81%).  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.92 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.91 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.86 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.86 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 4.12-4.08 (1H, m), 4.05-3.99 (2H, m), 3.87-3.82 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.78-3.73 (1H, m), 2.59 (1H, d,  $J = 4.6$  Hz), 2.01 (1H, dd,  $J = 6.3, 5.7$  Hz).

**(S)-3-(4-(4-Methoxyphenoxy)phenoxy)propane-1,2-diol (S-125)**

To a mixture of **124** (320 mg, 1.48 mmol) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (376 mg, 2.72 mmol) in DMF (2.0 mL) was added (S)-glycidol (147 μL, 2.22 mmol). After stirred for 6.5 h at 60 °C, the reaction mixture was diluted with H<sub>2</sub>O and AcOEt. The

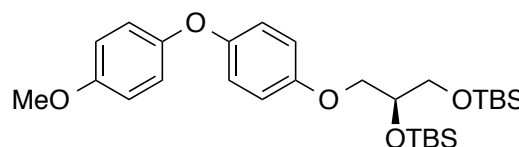


organic layer was washed (H<sub>2</sub>O and brine), dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 1/2) to afford **S-125** as a white solid (325 mg, 1.12 mmol, 76%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.92 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.91 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.86 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.86 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.13-4.08 (1H, m), 4.05-4.00 (2H, m), 3.87-3.83 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.78-3.73 (1H, m), 2.58 (1H, d, *J* = 4.6 Hz), 1.99 (1H, dd, *J* = 6.3, 5.7 Hz).

**(S)-**

**5-((4-(4-Methoxyphenoxy)phenoxy)methyl)-2,2,3,3,8,8,9,9-octamethyl-4,7-dioxa-3,8-disiladecane (S-126)**

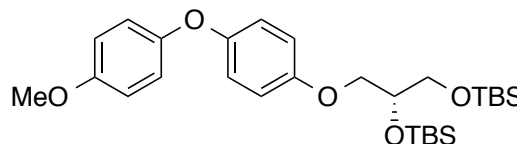
To a mixture of **R-125** (347 mg, 1.19 mmol) and imidazole (524 mg, 7.69 mmol) in DMF (5.0 mL) was added TBSCl (697 mg, 4.62 mmol). After stirred for 3 h



at room temperature, the reaction mixture was diluted with H<sub>2</sub>O and AcOEt. The organic layer was washed (H<sub>2</sub>O and brine), dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 5/1) to afford **S-126** as a colorless oil (654 mg, 1.26 mmol, quant.). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.92 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.90 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 6.85 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.84 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.06-4.02 (2H, m), 3.85-3.81 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.64-3.63 (2H, m), 0.89 (18H, s), 0.11 (3H, s), 0.099 (3H, s), 0.063 (3H, s), 0.061 (3H, s).

**(R)-5-((4-(4-Methoxyphenoxy)phenoxy)methyl)-2,2,3,3,8,8,9,9-octamethyl-4,7-dioxa-3,8-disiladecane(R-126)**

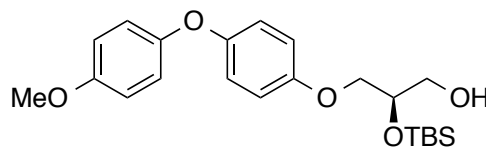
To a mixture of **S-125** (325 mg, 1.12 mmol) and imidazole (499 mg, 7.33 mmol) in DMF (5.0 mL) was added TBSCl (614 mg, 4.07 mmol). After stirred for 2 h



at room temperature, the reaction mixture was diluted with H<sub>2</sub>O and AcOEt. The organic layer was washed (H<sub>2</sub>O and brine), dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 5/1) to afford **R-126** as a colorless oil (603 mg, 1.16 mmol, quant.). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.92 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.90 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 6.85 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.84 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.06-4.02 (2H, m), 3.85-3.82 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.64-3.63 (2H, m), 0.89 (18H, s), 0.11 (3H, s), 0.097 (3H, s), 0.063 (3H, s), 0.061 (3H, s).

**(*R*)-2-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-(4-(4-methoxyphenoxy)phenoxy)propan-1-ol**  
**(R-127)**

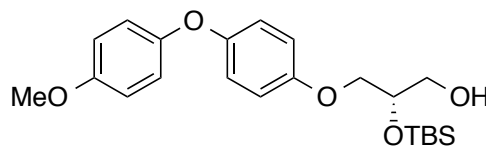
To a solution of **S-126** (654 mg, 1.26 mmol) in THF (2.0 mL) was added AcOH/H<sub>2</sub>O/THF (8.0 mL/2.0 mL/2.0 mL). After stirred for 23.5 h at room temperature, the reaction mixture was quenched with 2N NaOH aq. and diluted with



AcOEt. The organic layer was washed (NaOH aq., NaHCO<sub>3</sub> aq. and brine), dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 3/1) to afford **R-127** as a pale yellow oil (255 mg, 0.630 mmol, 50%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.92 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.90 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.85 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.83 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 4.13-4.09 (1H, m), 3.95 (1H, dd, *J* = 5.7, 9.7 Hz), 3.90 (1H, dd, *J* = 6.3, 9.2 Hz), 3.79 (3H, s), 3.76-3.72 (1H, m), 3.70-3.66 (1H, m), 1.98 (1H, dd, *J* = 5.2, 7.5 Hz), 0.92 (9H, s), 0.15 (3H, s), 0.13 (3H, s).

**(*S*)-2-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-(4-(4-methoxyphenoxy)phenoxy)propan-1-ol**  
**(S-127)**

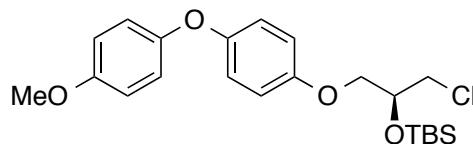
To a solution of **R-126** (603 mg, 1.16 mmol) in THF (2.0 mL) was added AcOH/H<sub>2</sub>O/THF (8.0 mL/2.0 mL/2.0 mL). After stirred for 18.5 h at room temperature, the reaction mixture was quenched with 2N NaOH aq. and diluted with



AcOEt. The organic layer was washed (NaOH aq., NaHCO<sub>3</sub> aq. and brine), dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 3/1) to afford **S-127** as a colorless oil (222 mg, 0.549 mmol, 47%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.92 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.90 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.85 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.83 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.13-4.09 (1H, m), 3.95 (1H, dd, *J* = 5.8, 9.2 Hz), 3.90 (1H, dd, *J* = 6.0, 9.4 Hz), 3.79 (3H, s), 3.76-3.72 (1H, m), 3.70-3.67 (1H, m), 1.98 (1H, dd, *J* = 5.2, 7.5 Hz), 0.92 (9H, s), 0.15 (3H, s), 0.13 (3H, s).

**(*S*)-*tert*-Butyl((1-chloro-3-(4-(4-methoxyphenoxy)phenoxy)propan-2-yl)oxy)dimethylsilane**  
**(S-128)**

To a mixture of **R-127** (255 mg, 0.630 mmol) and Et<sub>3</sub>N (351 μL, 2.52 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6.0 mL) was added MsCl (97.6 μL, 1.26 mmol). After stirred for 3 h at room



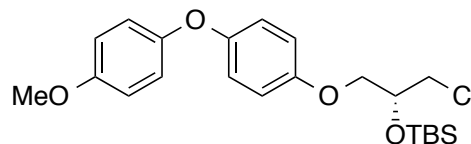
temperature, the reaction mixture was diluted with H<sub>2</sub>O and CHCl<sub>3</sub>. The organic layer was washed (H<sub>2</sub>O and brine), dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated. To a solution of the residue in DMF (2.0 mL) was added LiCl (32.0 mg, 0.756 mmol). After stirred for 3 h at 80 °C, the reaction mixture was diluted with H<sub>2</sub>O and AcOEt. The organic layer was washed (H<sub>2</sub>O and brine), dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 5/1) to afford **S-128** as a colorless oil (164 mg, 0.387 mmol, 62%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.92 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.91 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.85 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.83 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 4.13-4.09 (1H, m), 3.95 (1H, dd, *J* = 5.7, 9.7 Hz), 3.90 (1H, dd, *J* = 6.3, 9.2 Hz), 3.79 (3H, s), 3.76-3.72 (1H, m), 3.70-3.66 (1H, m), 1.98 (1H, dd, *J* = 5.2, 7.5 Hz), 0.92 (9H, s), 0.15 (3H, s), 0.13 (3H, s).



d,  $J = 9.2$  Hz), 6.85 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.84 (2H, dd,  $J = 9.2$  Hz), 4.22-4.18 (1H, m), 4.01 (1H, dd,  $J = 5.4$ , 9.4 Hz), 3.91 (1H, dd,  $J = 5.7$ , 9.2 Hz), 3.79 (3H, s), 3.67 (1H, dd,  $J = 5.1$ , 11.2 Hz), 3.59 (1H, dd,  $J = 5.4$ , 11.2 Hz), 0.91 (9H, s), 0.15 (3H, s), 0.12 (3H, s).

**(*R*)-*tert*-Butyl((1-chloro-3-(4-(4-methoxyphenoxy)phenoxy)propan-2-yl)oxy)dimethylsilane (R-128)**

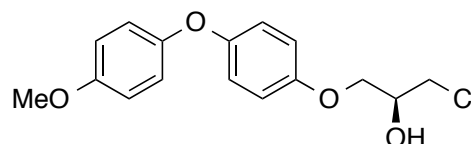
To a mixture of **S-127** (222 mg, 0.549 mmol) and Et<sub>3</sub>N (306  $\mu$ L, 2.20 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6.0 mL) was added MsCl (85.0  $\mu$ L, 1.10 mmol). After stirred for 80 min at



room temperature, the reaction mixture was diluted with H<sub>2</sub>O and CHCl<sub>3</sub>. The organic layer was washed (H<sub>2</sub>O and brine), dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated. To a solution of the residue in DMF (2.0 mL) was added LiCl (74.7 mg, 1.76 mmol). After stirred for 6 h at 80 °C, the reaction mixture was diluted with H<sub>2</sub>O and AcOEt. The organic layer was washed (H<sub>2</sub>O and brine), dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 5/1) to afford **R-128** as a colorless oil (153 mg, 0.362 mmol, 66%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 6.92 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.91 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.85 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.84 (2H, dd,  $J = 9.2$  Hz), 4.22-4.18 (1H, m), 4.01 (1H, dd,  $J = 5.2$ , 9.7 Hz), 3.91 (1H, dd,  $J = 5.7$ , 9.2 Hz), 3.79 (3H, s), 3.67 (1H, dd,  $J = 5.2$ , 11.5 Hz), 3.59 (1H, dd,  $J = 5.2$ , 10.9 Hz), 0.91 (9H, s), 0.15 (3H, s), 0.12 (3H, s).

**(*S*)-1-Chloro-3-(4-(4-methoxyphenoxy)phenoxy)propan-2-ol (S-95a)**

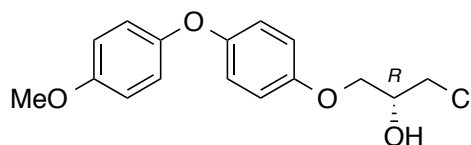
To a solution of **S-128** (164 mg, 0.387 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) was added TFA (1.0 mL). After stirred o/n at room temperature, the reaction mixture was diluted with H<sub>2</sub>O and CHCl<sub>3</sub>. The organic layer was washed (H<sub>2</sub>O and brine),



dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 3/1 to 2/1) to afford **S-95a** as a white solid (98.1 mg, 0.318 mmol, 82%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 6.92 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.92 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.87 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.86 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 4.21 (1H, td,  $J = 10.9$ , 5.2 Hz), 4.09-4.03 (2H, m), 3.79 (1H, dd,  $J = 5.2$ , 11.5 Hz), 3.79 (3H, s), 3.73 (1H, dd,  $J = 5.8$ , 11.5 Hz), 2.51 (1H, d,  $J = 5.7$  Hz). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 155.45, 153.82, 152.33, 151.24, 119.74, 119.41, 115.57, 114.77, 69.87, 69.05, 55.65, 45.92. HRMS (ESI) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub>ClNa 331.0708; found: *m/z* 331.0689 (M+Na)<sup>+</sup>.

**(*R*)-1-Chloro-3-(4-(4-methoxyphenoxy)phenoxy)propan-2-ol (R-95a)**

To a solution of **R-128** (153 mg, 0.362 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) was added TFA (1.5 mL). After stirred for 17 h at room temperature, the reaction mixture was diluted with H<sub>2</sub>O and CHCl<sub>3</sub>. The organic layer was washed (H<sub>2</sub>O and



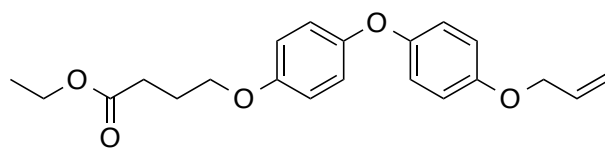
brine), dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 2/1) to afford **R-95a** as a white solid (82.1 mg, 0.266 mmol, 74%).

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.92 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 6.92 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.86 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 4.21 (1H, td,  $J = 10.9, 5.5$  Hz), 4.09-4.03 (2H, m), 3.80-3.77 (4H, m), 3.73 (1H, dd,  $J = 5.7, 11.5$  Hz), 2.53 (1H, d,  $J = 6.3$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 155.46, 153.82, 152.33, 151.24, 119.74, 119.41, 115.58, 114.77, 69.87, 69.05, 55.66, 45.92. HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{ClNa}$  331.0708; found:  $m/z$  331.0687 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ .

## 補章 2 132a、132b の全長 AR 依存的な転写抑制活性

### Ethyl 4-(4-(4-(allyloxy)phenoxy)phenoxy)butanoate (129a)

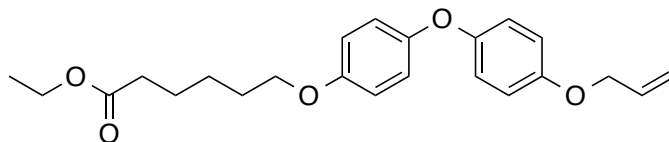
This compound is prepared from **92** (221 mg, 0.911 mmol) by means of GP-A. A white solid (345 mg, 0.968 mmol, quant.).  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.90 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.90 (2H, d,  $J =$



9.2 Hz), 6.86 (2H, d,  $J = 9.8$  Hz), 6.83 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.05 (1H, tdd,  $J = 5.2, 10.3, 17.2$  Hz), 5.41 (1H, tdd,  $J = 1.7, 1.7, 17.2$  Hz), 5.29 (1H, tdd,  $J = 1.2, 1.7, 10.3$  Hz), 4.51 (2H, ddd,  $J = 1.2, 1.7, 5.2$  Hz), 4.15 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 3.97 (2H, t,  $J = 6.3$  Hz), 2.51 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.13-2.07 (2H, m), 1.27 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz).

### Ethyl 6-(4-(4-(allyloxy)phenoxy)phenoxy)hexanoate (129b)

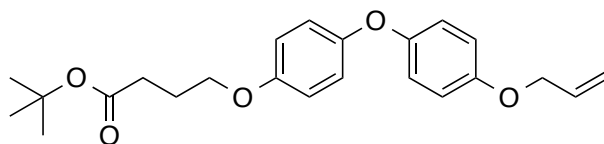
This compound is prepared from **92** (233 mg, 0.962 mmol) by means of GP-A. A white solid (382 mg, 0.995 mmol, quant.).  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.90 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz),



6.90 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.86 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.83 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.05 (1H, tdd,  $J = 5.2, 10.3, 17.2$  Hz), 5.41 (1H, tdd,  $J = 1.7, 1.7, 17.2$  Hz), 5.28 (1H, tdd,  $J = 1.2, 1.7, 9.2$  Hz), 4.50 (2H, ddd,  $J = 1.2, 1.7, 5.2$  Hz), 4.13 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 3.92 (2H, t,  $J = 6.3$  Hz), 2.33 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 1.79 (2H, tt,  $J = 6.8, 7.2$  Hz), 1.70 (2H,  $J = 7.7, 7.5$  Hz), 1.52-1.48 (2H, m), 1.26 (3H,  $J = 7.2$  Hz).

### *tert*-Butyl 4-(4-(4-(allyloxy)phenoxy)phenoxy)butanoate (130a)

To a solution of **129a** (345 mg, 0.968 mmol) in THF (4.0 mL), MeOH (2.0 mL) was added 2N NaOH aq. (1.5 mL) and the mixture was stirred for 17.5 h at room temperature. Then, 2N HCl

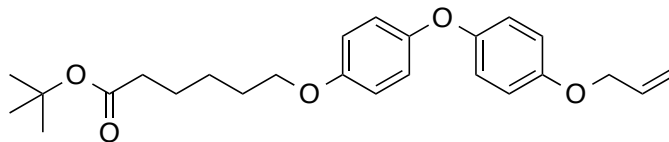


aq. and AcOEt was added to the reaction mixture and the aqueous layer was extracted with AcOEt three times. Combined organic phase was washed ( $\text{H}_2\text{O}$  and brine) and dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) and concentrated. To a mixture of the residue, DMAP (31.9 mg, 0.261 mmol) and *t*-butanol (184  $\mu\text{L}$ , 1.94 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4.0 mL) was added EDCI (405 mg, 2.11 mmol). After stirred for 4 h at room temperature, the reaction mixture was diluted with  $\text{H}_2\text{O}$  and AcOEt. The organic layer was washed

(H<sub>2</sub>O and brine) and dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated to afford **130a** as a white solid (62.9 mg, 0.164 mmol, 17%). HRMS (ESI) calcd for C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>Na 407.1829; found: m/z 407.1806 (M+Na)<sup>+</sup>.

#### ***tert*-Butyl 6-(4-(4-(allyloxy)phenoxy)phenoxy)hexanoate (130b)**

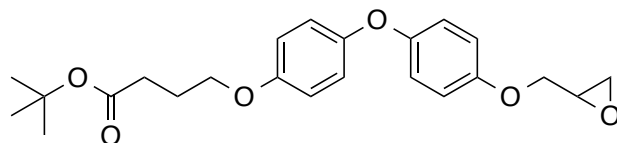
To a solution of **129b** (382 mg, 0.995 mmol) in THF (4.0 mL), MeOH (2.0 mL) was added 2N NaOH aq. (1.5 mL) and the mixture was stirred for 18 h at room



temperature. Then, 2N HCl aq. and AcOEt was added to the reaction mixture and the aqueous layer was extracted with AcOEt three times. Combined organic phase was washed (H<sub>2</sub>O and brine) and dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated. To a mixture of the residue, DMAP (42.4 mg, 0.347 mmol) and *t*-butanol (189  $\mu$ L, 1.99 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.0 mL) was added EDCI (430 mg, 2.24 mmol). After stirred for 4 h at room temperature, the reaction mixture was concentrated and purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 3/1) to afford **130b** as a white solid (67.8 mg, 0.164 mmol, 17%). HRMS (ESI) calcd for C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>Na 435.2142; found: m/z 435.2118 (M+Na)<sup>+</sup>.

#### ***tert*-Butyl 4-(4-(4-(oxiran-2-ylmethoxy)phenoxy)phenoxy)butanoate (131a)**

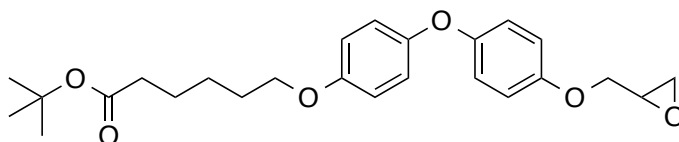
This compound is prepared from **130a** (62.9 mg, 0.164 mmol) by means of GP-B. A yellow oil (14.2 mg, 0.0355 mmol, 22%). H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 6.90 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.89 (2H,



d, *J* = 9.2 Hz), 6.86 (2H, d, *J* = 9.8 Hz), 6.84 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.19 (1H, dd, *J* = 2.9, 10.9 Hz), 3.97-3.91 (3H, m), 3.36-3.34 (1H, m), 2.91 (1H, dd, *J* = 4.6, 4.6 Hz), 2.76 (1H, dd, *J* = 2.3, 5.2 Hz), 2.43 (2H, t, *J* = 7.2 Hz), 2.05 (2H, tt, *J* = 6.3, 6.3 Hz), 1.45 (9H, s). HRMS (ESI) calcd for C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub>Na 423.1778; found: m/z 423.1754 (M+Na)<sup>+</sup>.

#### ***tert*-Butyl 6-(4-(4-(oxiran-2-ylmethoxy)phenoxy)phenoxy)hexanoate (131b)**

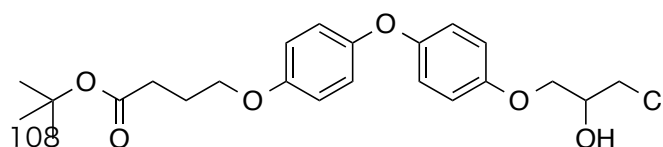
This compound is prepared from **130b** (67.8 mg, 0.164 mmol) by means of GP-B. A yellow oil (16.7 mg, 0.0390 mmol, 24%).



<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 6.90 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.89 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.85 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.83 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 4.19 (1H, dd, *J* = 3.2, 10.9 Hz), 3.95-3.91 (3H, m), 3.36-3.34 (1H, m), 2.91 (1H, dd, *J* = 5.2, 4.0 Hz), 2.76 (1H, dd, *J* = 2.3, 4.9 Hz), 2.25 (2H, t, *J* = 7.7 Hz), 1.79 (2H, tt, *J* = 7.5, 7.5 Hz), 1.66 (2H, tt, *J* = 8.0, 7.5 Hz), 1.52-1.48 (2H, m), 1.45 (9H, s). HRMS (ESI) calcd for C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>O<sub>6</sub>Na 451.2091; found: m/z 451.2065 (M+Na)<sup>+</sup>.

#### ***tert*-Butyl 4-(4-(4-(3-chloro-2-hydroxypropoxy)phenoxy)phenoxy)butanoate (132a)**

This compound is prepared from **131a** (14.2

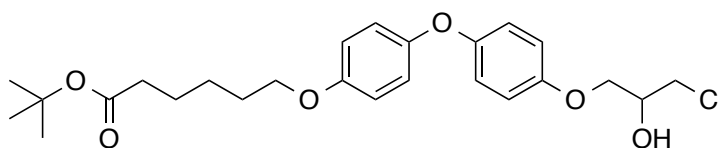


mg, 0.0355 mmol) by means of GP-C. A pale yellow oil (5.4 mg, 0.0124 mmol, 35%).  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.91 (2H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 6.90 (2H, d,  $J$  = 8.6 Hz), 6.86 (2H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 6.84 (2H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 4.21 (1H, dd,  $J$  = 5.2, 10.9 Hz), 4.09-4.04 (2H, m), 3.96 (2H, dd,  $J$  = 5.7, 6.3 Hz), 3.79 (1H, dd,  $J$  = 5.2, 11.5 Hz), 3.73 (1H, dd,  $J$  = 5.8, 11.5 Hz), 2.51 (1H, d,  $J$  = 6.3 Hz), 2.43 (2H, t,  $J$  = 7.5 Hz), 2.06 (2H, tt,  $J$  = 6.7, 6.7 Hz), 1.45 (9H, s).  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 172.56, 154.80, 153.83, 152.31, 151.27, 119.71, 119.45, 115.58, 115.48, 80.38, 69.88, 69.05, 67.39, 45.93, 32.03, 28.12, 24.82. HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{O}_6\text{ClNa}$  459.1545; found:  $m/z$  459.1514 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ .

### ***tert*-Butyl 6-(4-(4-(3-chloro-2-hydroxypropoxy)phenoxy)phenoxy)hexanoate (132b)**

This compound is prepared from **131b**

(16.7 mg, 0.0390 mmol) by means of GP-C. A pale yellow oil (11.5 mg, 0.0247 mmol, 63%).  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

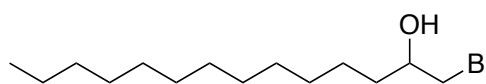


$\delta$ : 6.91 (2H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 6.90 (2H, d,  $J$  = 7.5 Hz), 6.86 (2H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 6.84 (2H, d,  $J$  = 8.0 Hz), 4.21 (1H, dd,  $J$  = 4.9, 10.0 Hz), 4.06 (1H, dd,  $J$  = 9.5, 4.0 Hz), 3.93 (2H, dd,  $J$  = 6.3, 6.3 Hz), 3.79 (1H, dd,  $J$  = 4.9, 10.6 Hz), 3.73 (1H, dd,  $J$  = 4.9, 10.9 Hz), 2.53 (1H, d,  $J$  = 5.2 Hz), 2.25 (2H, t,  $J$  = 6.9 Hz), 1.79 (2H, tt,  $J$  = 6.3, 7.2 Hz), 1.66 (2H, tt,  $J$  = 7.5, 7.5 Hz), 1.52-1.48 (2H, m), 1.45 (9H, s).  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 173.06, 154.96, 153.79, 152.38, 151.11, 119.73, 119.38, 115.57, 115.40, 80.06, 69.87, 69.05, 68.15, 45.92, 35.46, 29.02, 28.11, 25.57, 24.83. HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{O}_6\text{ClNa}$  487.1858; found:  $m/z$  487.1827 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ .

## **補章 4 AR-NTD 転写調節化合物 niphatenone**

### **1-Bromotetradecan-2-ol (134)**

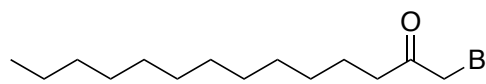
To a mixture of 1,2-epoxytetradecane (**133**, 506  $\mu\text{L}$ , 2.0 mmol) and NaBr (274 mg, 2.66 mmol) in MeCN (12 mL)



was added  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (912 mg, 2.45 mmol). After stirred for 24 h at room temperature, the reaction mixture was diluted with  $\text{H}_2\text{O}$  and AcOEt. The organic layer was washed ( $\text{H}_2\text{O}$  and brine), dried and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography ( $n\text{-Hex}/\text{AcOEt}$  = 20/1 to 15/1) to afford **134** as a white solid (545 mg, 1.86 mmol, 93%).  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.79-3.76 (1H, m), 3.55 (1H, dd,  $J$  = 10.4, 3.4 Hz), 3.38 (1H, dd,  $J$  = 6.9, 10.4 Hz), 2.09 (1H, d,  $J$  = 5.2 Hz), 1.56-1.63 (2H, m), 1.33-1.26 (20H, m), 0.88 (3H, t,  $J$  = 6.9 Hz).

### **1-Bromotetradecan-2-one (135)**

To a solution of **134** (326 mg, 1.11 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8.0 mL) was added DMP (708 mg, 1.67 mmol) at room

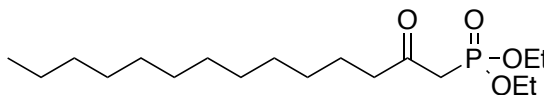


temperature and stirred for 7 h. Then the reaction mixture was quenched with  $\text{NaHCO}_3$  aq., and the aqueous phase was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The organic layer was dried and concentrated. The residue

was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 15/1) to afford **135** as a white solid (319 mg, 1.10 mmol, 99%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.88 (2H, s), 2.64 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 1.63-1.55 (2H, m), 1.31-1.26 (18H, m), 0.88 (3H, t, *J* = 6.9 Hz).

#### Diethyl (2-oxotetradecyl)phosphonate (**136**)

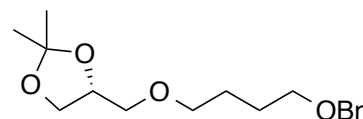
To a solution of **135** (214 mg, 0.733) in toluene (4.0 mL) was added P(OEt)<sub>3</sub> (616 μL, 3.67 mmol). After



stirred for 9.5 h at 110 °C, the reaction mixture was cooled to room temperature and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 1/1) to afford **136** as a colorless oil (191 mg, 0.549 mmol, 75%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.19-4.12 (4H, m), 3.10 (1H, s), 3.06 (1H, s), 2.62 (2H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.61-1.57 (2H, m), 1.35 (6H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.28-1.22 (18H, m), 0.89 (3H, t, *J* = 6.9 Hz).

#### (*R*)-4-((4-(Benzyloxy)butoxy)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane (**138**)

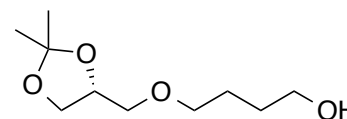
To a suspension of NaH (174 mg, 4.39 mmol) in THF (4.0 mL) was added a solution of (*R*)-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methanol (**137**, 374 μL, 3.00 mmol) and 15c-5 (119 μL, 0.600 mmol) in THF



(1.5 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 1 h, then benzyl 4-bromobutylether (1140 μL, 6.0 mmol) was added. After stirred for 14 h, the reaction mixture was diluted with H<sub>2</sub>O and AcOEt. The organic layer was washed (H<sub>2</sub>O and brine), dried and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 5/1) to afford **138** as a yellow oil (450 mg, 1.53 mmol, 51%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.36-7.32 (4H, m), 7.30-7.27 (1H, m), 4.50 (2H, s), 4.28-4.23 (1H, m), 4.05 (1H, dd, *J* = 6.3, 8.6 Hz), 3.72 (1H, dd, *J* = 6.6, 8.3 Hz), 3.52-3.46 (5H, m), 3.41 (1H, dd, *J* = 5.7, 9.7 Hz), 1.70-1.65 (4H, m), 1.42 (3H, s), 1.36 (3H, s).

#### (*R*)-4-((2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy)butan-1-ol (**139**)

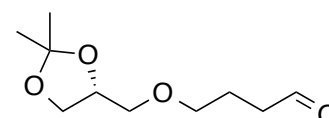
**138** (450 mg, 1.53 mmol) was dissolved in EtOH (10.0 mL) and hydrogenated (1 bar H<sub>2</sub>) over 10% palladium on charcoal. After stirred for 14 h at room temperature, the reaction mixture was



diluted with AcOEt and filtered through a pad of Celite and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 1/1 to AcOEt) to afford **139** as a colorless oil (288 mg, 1.41 mmol, 92%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.29-4.25 (1H, m), 4.06 (1H, dd, *J* = 6.3, 8.0 Hz), 3.73 (1H, dd, *J* = 6.3, 8.0 Hz), 3.67-3.66 (2H, m), 3.55-3.52 (3H, m), 3.47 (1H, dd, *J* = 5.2, 9.7 Hz), 2.02 (1H, brs), 1.71-1.64 (4H, m), 1.43 (3H, s), 1.36 (3H, s).

#### (*R*)-4-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy)butanal (**140**)

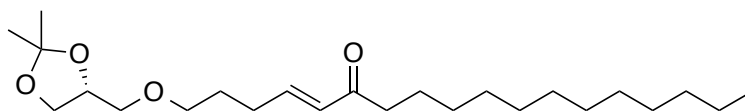
To Dess-Martin periodinane (928 mg, 2.17 mmol) was added CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8.0 mL) followed by pyridine (567 μL, 7.04 mmol). To this mixture



was added **139** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7.0 mL) and the solution was stirred for 5.5 h at room temperature. The reaction mixture was quenched with Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aq. and NaHCO<sub>3</sub> aq., and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic layer was dried and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 2/1) to afford **140** as a colorless oil (194 mg, 0.961 mmol, 68%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.78 (1H, t, *J* = 1.7 Hz), 4.27-4.22 (1H, m), 4.05 (1H, dd, *J* = 6.6, 8.3 Hz), 3.71 (1H, dd, *J* = 6.3, 8.1 Hz), 3.53-3.49 (3H, m), 3.43 (1H, dd, *J* = 5.2, 9.8 Hz), 2.53 (2H, td, *J* = 6.9, 1.5 Hz), 1.95-1.90 (2H, m), 1.42 (3H, s), 1.36 (3H, s).

**(*R,E*)-1-((2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy)octadec-4-en-6-one (141)**

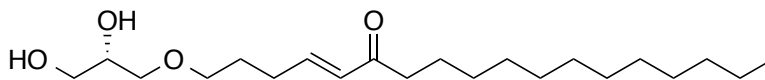
To a solution of **136** (21.9 mg, 0.0628 mmol) in THF (4.0 mL) was added NaH (mineral oil, 8.2 mg, 0.205



mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred for 1.5 h at room temperature. To this was added **140** (12.7 mg, 0.0628 mmol), and the mixture was stirred for 18 h at room temperature. The reaction was diluted with H<sub>2</sub>O and AcOEt. The organic layer was washed (H<sub>2</sub>O and brine), dried and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hex/AcOEt = 5/1) to afford **141** as a colorless oil (6.7 mg, 0.0169 mmol, 27%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.82 (1H, td, *J* = 6.9, 16.0 Hz), 6.11 (1H, td, *J* = 1.6, 16.0 Hz), 4.29-4.24 (1H, m), 4.06 (1H, dd, *J* = 6.0, 8.0 Hz), 3.72 (1H, dd, *J* = 6.3, 8.1 Hz), 3.53-3.48 (3H, m), 3.43 (1H, dd, *J* = 5.5, 10.0 Hz), 2.52 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 2.29 (2H, td, *J* = 7.3, 7.3 Hz), 1.78-1.73 (2H, m), 1.62-1.58 (2H, m), 1.42 (3H, s), 1.37 (3H, s), 1.29-1.25 (18H, m), 0.88 (3H, *J* = 7.2 Hz).

**(*S,E*)-1-(2,3-Dihydroxypropoxy)octadec-4-en-6-one (24)**

To a solution of **141** (20.3 mg, 0.0512 mmol) in THF (0.80 mL) was



added conc. HCl (40 μL) at room temperature. After stirred for 17.5 h at room temperature, the reaction mixture was diluted with AcOEt and H<sub>2</sub>O. The organic layer was washed (H<sub>2</sub>O and brine), dried and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt) to afford **24** as a white solid (6.8 mg, 0.0191 mmol, 37%). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.83 (1H, td, *J* = 6.9, 15.5 Hz), 6.12 (1H, td, *J* = 1.4, 16.0 Hz), 3.88-3.84 (1H, m), 3.73-3.70 (1H, m), 3.66-3.63 (1H, m), 3.54-3.48 (4H, m), 2.52 (2H, t, *J* = 7.7 Hz), 2.52 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 2.29 (2H, tdd, *J* = 6.9, 6.9, 1.2 Hz), 2.04 (1H, dd, *J* = 5.2, 6.9 Hz), 1.79-1.74 (2H, m), 1.61-1.58 (2H, m), 1.29-1.25 (18H, m), 0.88 (3H, *J* = 6.9 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 200.86, 146.03, 130.51, 72.49, 70.73, 70.43, 64.12, 40.43, 31.92, 29.64, 29.50, 29.45, 29.35, 29.12, 28.09, 24.27, 22.69, 14.13. HRMS (ESI) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>40</sub>O<sub>4</sub>Na 379.2819; found: *m/z* 379.2821 (M+Na)<sup>+</sup>.

## 謝辞

本研究を遂行するにあたり、研究室配属時より5年間に渡って終始多大なるご指導並びにご鞭撻を賜りました  
東京大学分子細胞生物学研究所 橋本 祐一 教授に深く感謝致します。

本研究の遂行および博士論文の執筆にあたり、終始暖かいご指導ならびに数々のご助言を賜りました東京大学  
分子細胞生物学研究所 藤井 晋也 講師に深く感謝致します。思うような結果が出ず、苦しい思いをしましたが、  
本研究をあきらめずに遂行し、博士論文にまとめることができたのは藤井先生のおかげであります。

本論文の審査にあたり、有益なご指導ならびにご助言を賜りました東京大学大学院薬学系研究科 大和田 智  
彦 教授、花岡 健二郎 准教授、尾谷 優子 講師、生長 幸之助 講師に深く感謝致します。

分子細胞生物学研究所 生体有機化学研究分野のスタッフとしてご指導・ご鞭撻を賜りました石川 稔 准教授、  
谷内出 友美 助教、山口 卓男 助教、橋本 真梨子さんに深く感謝致します。

本研究を遂行するにあたり、プラスミド提供やご助言を頂きました、日本大学医学部 榎島 誠 教授、梅田 香  
織 助手に心より感謝致します。

生体有機に在籍していた5年間、活発なご討論やご助言をくださり、また日々の研究生生活において親しくさせ  
て頂きました諸先輩方ならびに、同期、後輩の皆様に深く感謝致します。研究室生活の中で培われた考え方、行  
動原理は、今後の進路を決める上でとても役に立ったと思っています。

最後に、大学院で研究する機会を与えて下さり、筆者を経済的、精神的に支え、暖かく見守ってくださった両親、  
そして5年間の大学院生活に理解を示し、支えとなって下さった妻 真紀に心より感謝致します。

2017 年 春  
沼館 慧剛