

Figure 4.

## 1 - 2 クロマン環の立体選択的構築

過去に我々は、硫黄イリドの[2,3]シグマトロピー転位反応を用いて(2R\*, 3R\*)もしくは(2R\*, 3R\*)の相対立体配置を持つクロマン-3-オール環の構築を報告した(Fig. 5)。(2R\*, 3R\*)の相対立体配置を持つクロマン-3-オール環を構築する場合は、*E*-オレフィンであるゲラニオール(7)を出発物質として、ジアステレオ選択的エポキシ化とPayne転位反応を経由して(2R\*, 3R\*)の相対立体配置をもつスルフィド9を

合成する。そして、*p*-cresolとの[2,3]シグマトロピー転位反応により、立体保持でスルフィド9をオルト位へと位置選択的に導入し10とした。その後、数段階を経てジオール11に変換し、3位の2級ヒドロキシ基をメシル化して脱離能を上げ、3位での反転を伴うエポキシ化でエポキシド12を得た。さらに2位での反転を伴う環化反応によって(2S\*, 3R\*)の相対立体配置を持つクロマン-3-オール13を合成した。

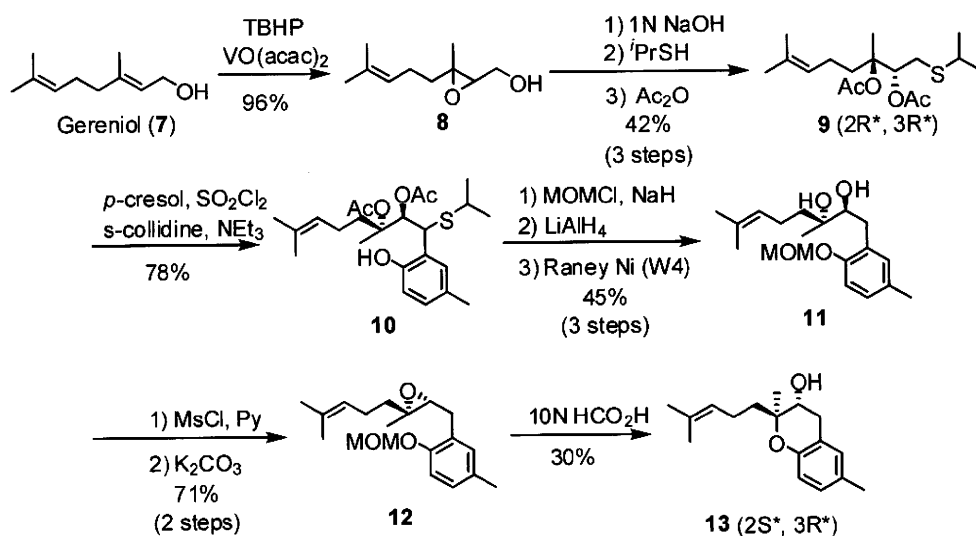


Figure 5.

一方、(2R\*, 3R\*)の相対立体配置を持つクロマン-3-オール環を構築する場合は、*Z*-

オレフィンであるネロール (14) を出発物質として同様の方法で (2R\*, 3S\*) の相対立体配置をもつスルフィド15を合成し、最終的に目的の立体配置を有するクロマン-3-オ

ール16構築した (Fig. 6)。この方法は最初の段階でKatsuki-Sharpless不斉エポキシ化を用いれば、光学活性な13、16を合成できることを意味する。

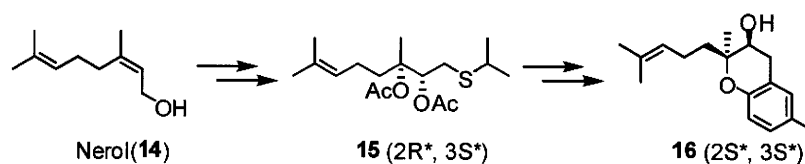


Figure 6.

### 1-3 Stachybotrin類の合成検討

我々は、前述の硫黄イリドの[2,3]シグマトロピー転位反応を応用すればネロール (14) のようなZ型のアルコールからはStachybotrin類と同様な (2S\*, 3S\*) の立体化学を持つクロマン-3-オールを得ることができると考え、合成検討を行った。

まず、イソインドリノン環の構築の検討を行い、位置選択的Mannich反応を鍵反応とした合成に成功した (Fig. 7)。市販の3,5-ジ

ヒドロキシ安息香酸 (17) をエチルエステル化した後、片方のヒドロキシ基をメチル基で保護した。この化合物19にエタノールとホルマリンの1:1混合溶液還流下でベンジルアミンを作用させることで位置選択的Mannich反応が進行し、オキサジン化合物20を得た。エタノール還流下、塩酸を作用させ、塩酸塩とし、ナトリウムエトキシドを用いて分子内で環化を行い、イソインドリノン21を合成した。

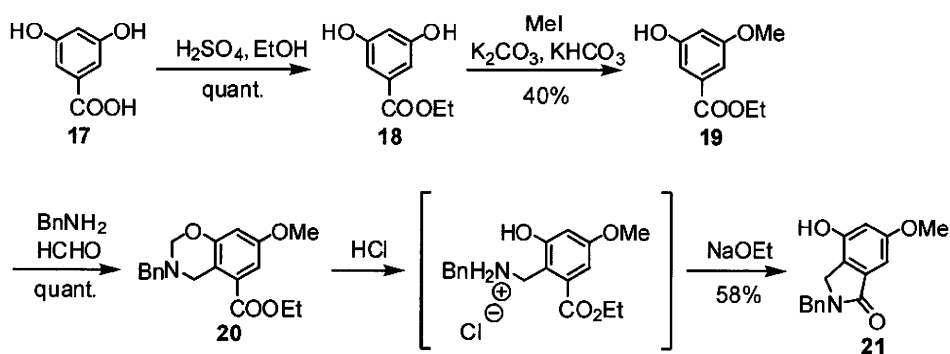


Figure 7.

得られたイソインドリノン21のオルト位へ[2,3]シグマトロピー転位反応を用いて

レンルスルフィド22を導入した。続いて、Raney Niによってチオイソプロピル基を脱硫

し、チタン触媒存在下でTBHPを作用させオルトプレニルイソインドリノン**24**を合成した。エポキシ化を経由した環化反応を行い、トリ

フルオロ酢酸で処理し、Stachybotrin類の三環式基本骨格**26**の合成を達成した (Fig. 8)。

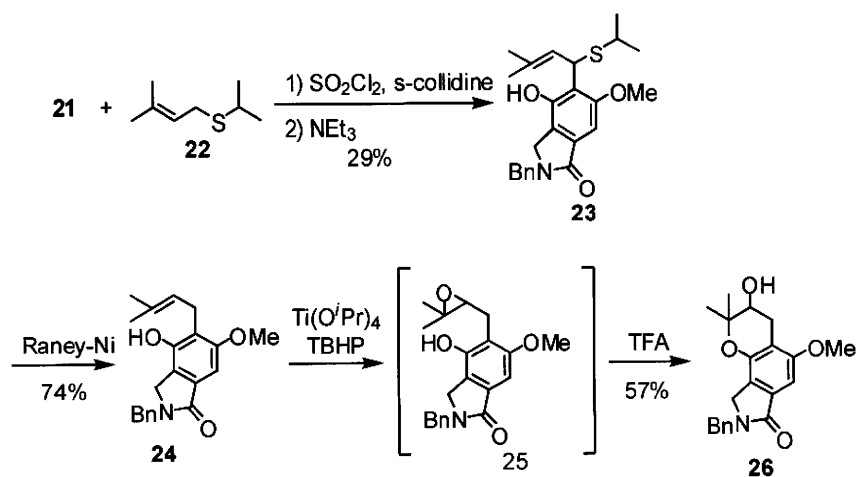


Figure 8.

そこでモデル化合物としてデオキシStachybotrin **30**の合成検討を行った (Fig. 9)。ファルネソールから誘導したスルフィド**27**とイソインドリノン**21**の[2,3]シグマトロピー転位反応によって、側鎖を導入し、Raney Niによる脱硫とテトラブチルアンモニウム

フルオリド (TBAF) による脱シリル化によって環化反応前駆体**29**まで合成した。しかし、トリフェニルホスフィン ( $\text{PPh}_3$ ) と脱水剤であるアゾジカルボン酸ジエチル (DEAD) を用いた光延反応条件下などの様々な反応条件でも環化反応が進行しなかった。

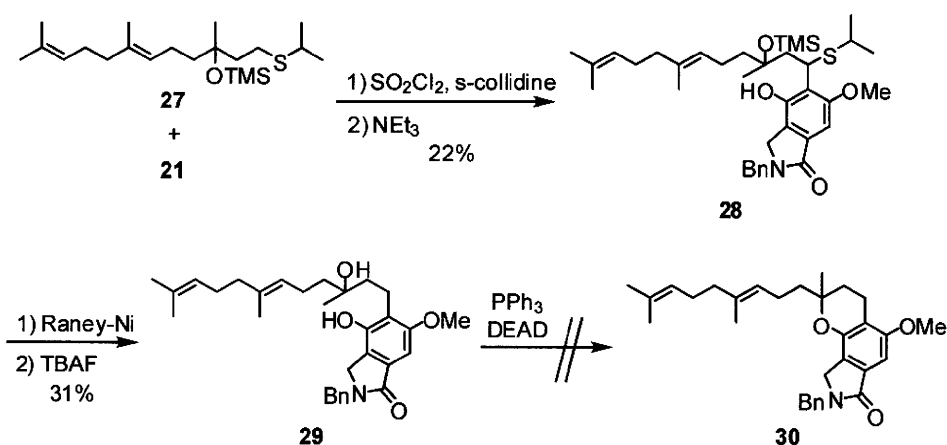


Figure 9.

そこで次に、リチオ化による側鎖の位置選択的導入の検討を行なった (Fig. 10)。レゾルシノール誘導体38の二つの酸素官能基の作用により2位を選択的にリチオ化し、ゲラ

ニル鎖を導入した。メトキシメチル (MOM) 基を脱保護した後、エポキシ化と環化により、クロマン42を構築することができた。

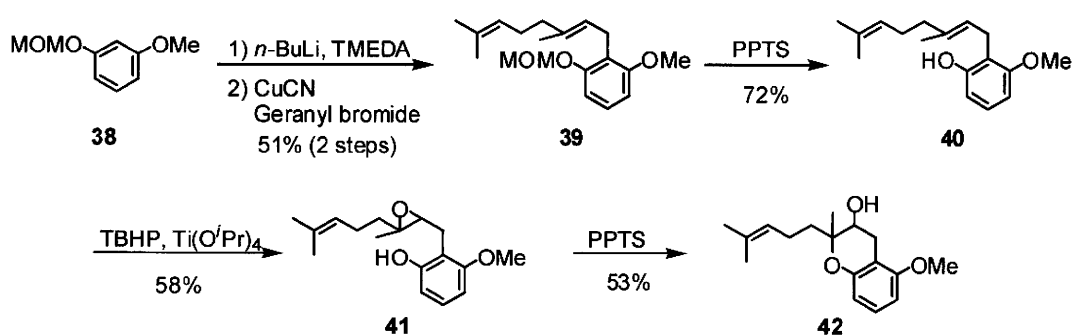


Figure 10.

そこで我々は、立体選択的にクロマンを合成するために、銅触媒を用いたクロスカップリング法によりイソプレノイド鎖を立体保持導入する経路について検討した (Fig. 11)。ヨード体51にNeryl Bromideを*E* / *Z* = 9 : 91 で導入し、TES基を脱保護してフェノール53とした。次に、内部オレフィンの位置

選択的エポキシ化を経由して、*trans* / *cis* = 9 : 91でクロマン42を合成した。続いて、クロマン42の側鎖の末端をエポキシドの開裂により切断し、ヒドロキシプロピル鎖へと高収率で誘導した。このアルコール57から Wittig前駆体を合成し、Wittig反応を行うことにより側鎖を伸長した。この経路は、*cis*

選択的にクロマンを合成し側鎖を伸長する  
 ことができるが、光学活性なクロマンを合成  
 できないこと、最後のWittig反応が低収率で  
 あることが問題となった。

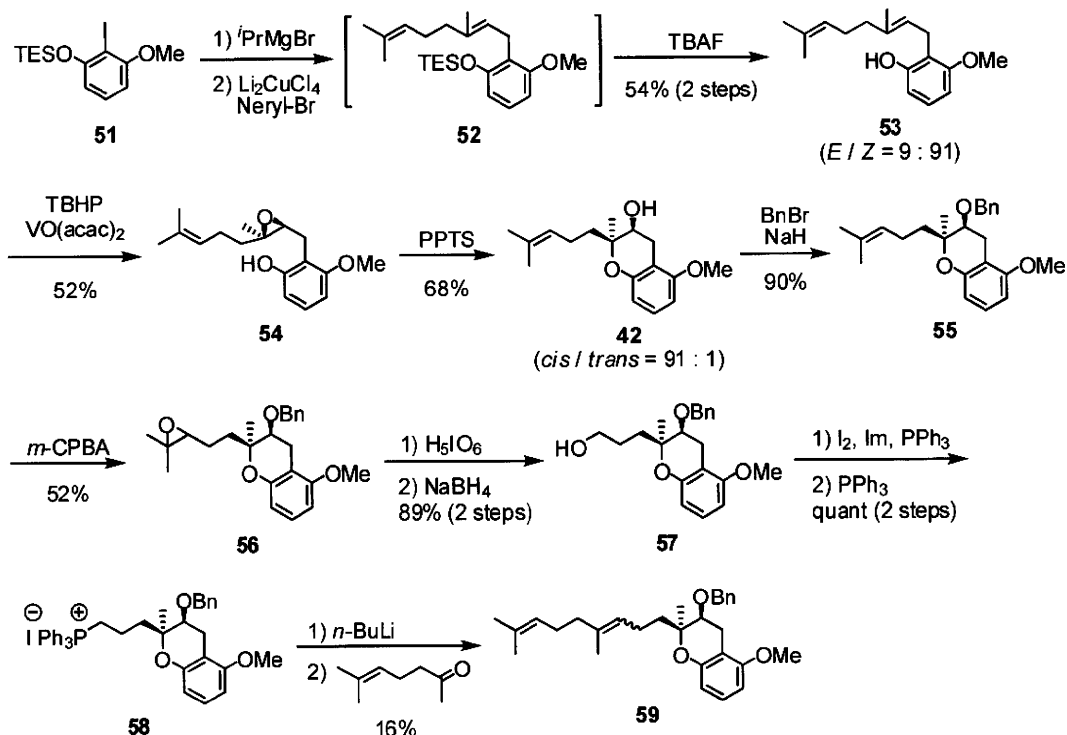


Figure 11.

次に我々は、光学活性なクロマンを合成す  
 るためにジオールを経由してエポキシドを  
 合成する経路の検討を行った (Fig. 12)。イ  
 ソインドリノン**21**をテトラキストリフェニ  
 ルホスフィンパラジウム ( $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ )触媒を  
 用いたカーボネート**32**とのアリルエーテル

化を行った。そのClaisen転位により目的の  
 位置に側鎖を導入した。その後、四酸化オス  
 ミウムによるジオール化、エポキシ化を行い、  
 ピラン環構築に向けた環化反応を行ったが、  
 目的物ではなくフラン環が構築される結果  
 になった。

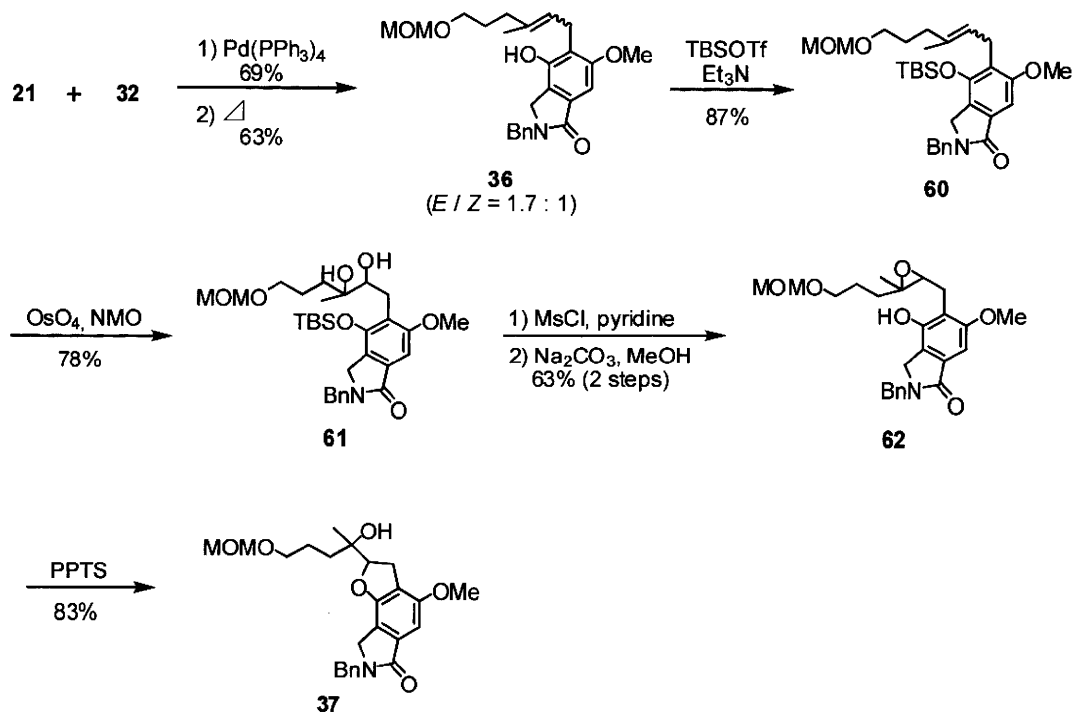


Figure 12.

## 2. 研究目的

前述の研究によって、Stachybotrin類を合成する上での問題点が明らかになった。Claisen転位反応により側鎖を導入する経路では比較的収率良く側鎖成分を導入でき、Sharpless不斉ジオール化を経由してエポキシドを合成することにより光学活性なクロマンを構築することが可能なものの、段階数が多くなり、また環化反応の段階でモデル二環式化合物ではうまく進行したが、イソインドリノンを含むエポキシドを用いて環化反応を行ったところ目的のクロマンではなくベンゾフランのみが生成してしまうという問題があった (Scheme 1-16)。また、段階数を少なくできる銅触媒によるクロスカップリング反応を用いた側鎖成分の直接導入は

モデル二環式化合物では目的とする*cis*クロマンの構築に成功したが、イソインドリノンを有する化合物ではクロスカップリング反応の収率が低いことが問題であった。

そこで我々は、Stachybotrin類を合成する上での共通合成中間体となる三環式化合物69を合成し、三環式化合物69からStachybotrin A, B, Cを合成することを目的とした。その方法としてイソインドリノンを有するエポキシド62の環化反応について試薬、溶媒など条件検討を行い目的の三環式骨格を構築する方法、または先にクロマンを合成し、その後ラクタム環を合成することで目的の三環式骨格を構築する方法などが考えられる (Fig. 13)。

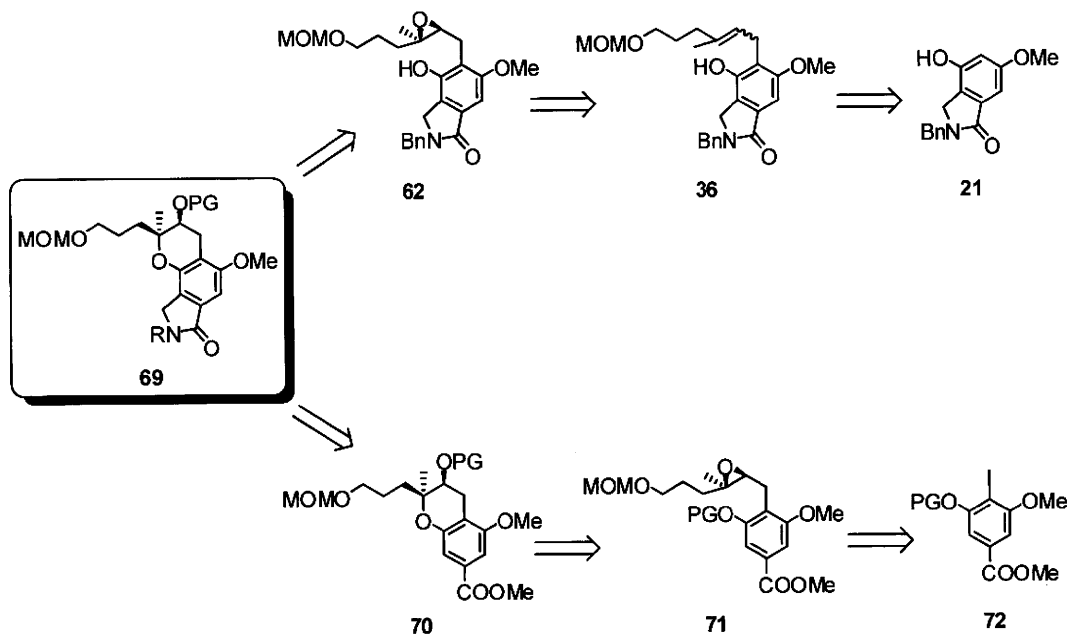


Figure 13.

また、過去に我々はPlaunotolの合成研究の中で、 $\alpha$ 選択的Wittig反応を見出しており、これを応用すると三環式化合物69からStachybotrin A (1), B (2), C (3)の合成ルートは、ヨード体76を中間体として以下のように考えられる (Fig. 14)。

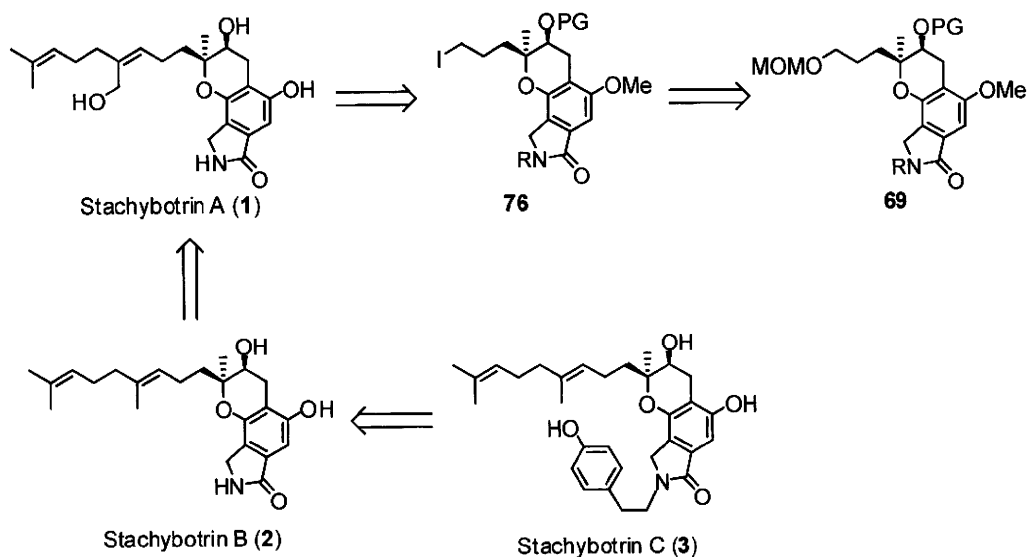


Figure 14.

### 3. 研究方法と結果

#### 3-1 逆合成解析

過去に我々は三環式イソインドリノン骨格の構成要素であるクロマン環、イソインドリノンをそれぞれ位置選択的に構築できることを報告している。また、三環式イソインドリノンを合成する経路として、先にラクタム環を構築し、その後クロマン環を構築する方法と先にクロマン環を構築し、その後ラクタム環を構築する方法がある。林が行ったモデル化合物の知見があったことから、まずラクタム環を構築した後にクロマン環を構築する経路で検討を行うこととした。

Stachybotrin類について、逆合成解析を行った結果を以下に示す (Scheme 2-1)。まず、化合物77はWittig反応を用いることで構築できるので、その前駆体はヨード体78となる。ヨード体78は三置換クロマン79から容易に変換できる。側鎖とヒドロキシル基が*cis*の関係にあるクロマン化合物77は、エポキシド62から合成する。エポキシド62は過去当研究室の林の報告<sup>15)</sup>によってイソインドリノンか21からアリルエーテル化、Claisen転位、ジオール化を経て誘導できるということがわかっている。

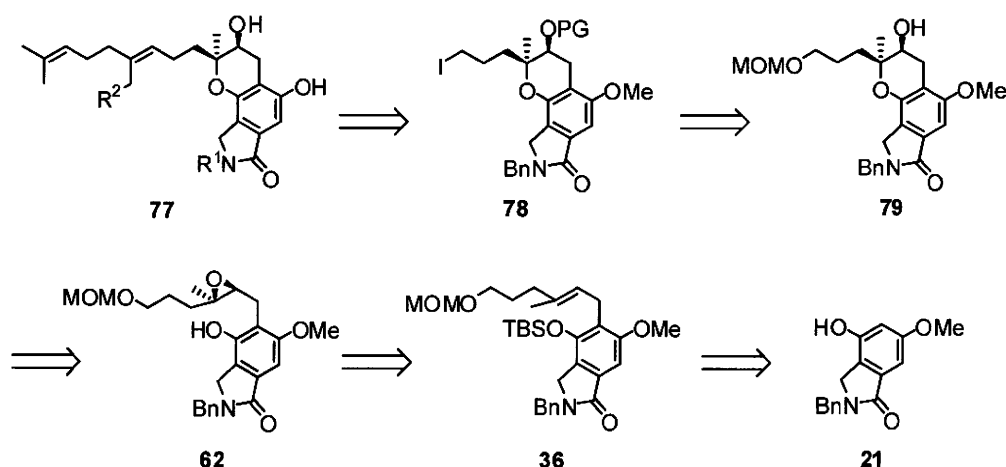


Figure 15.

#### 3-2 Claisen転位を経由したエポキシドの合成

過去に当研究室で確立された方法によりイソインドリノン21の合成を行った。市販の3,5-ジヒドロキシ安息香酸17をエタノール溶媒中で濃硫酸を用いエステル化し、エステル18とした (Fig. 16)。このエステル化は非

常にきれいに進行するので、得られたエステル18は単離せずに片方のヒドロキシル基のみをメチル化した。メチル化はヨードメタン (MeI)、炭酸水素カリウム (KHCO<sub>3</sub>)、炭酸カリウム (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)を用いて行った。次に、このエステル19に対してベンジルアミン (BnNH<sub>2</sub>)、ホルムアルデヒド (HCHO)を用いて位置



選択的にMannich反応を行い、オキサジン化合物**20**を得た。得られたオキサジン化合物**20**に濃塩酸を作用させ開環した後、ナトリウ

ムエトキシド (NaOEt) を作用させることで望むイソインドリノン**21**を合成した。

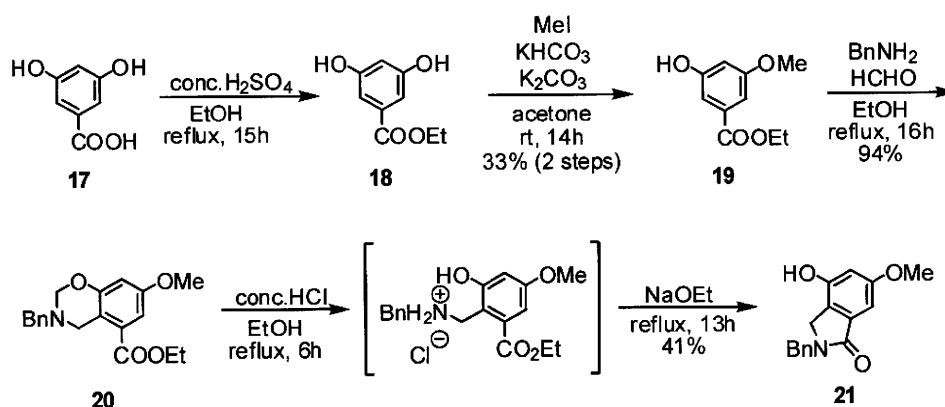


Figure 16.

次に、側鎖成分となるカーボネート**32**の合成を行った (Fig. 17)。カーボネート**32**の合成は当研究室によって考案された方法により合成した。リナロール(**80**) をTHF中*n*-BuLiを作用させアニオンを発生させた後、クロロ蟻酸イソブチルを作用させ、リナロールカーボネート**81**とした。次に、mCPBAにより末

端の三置換オレフィンを選択的にエポキシ化し、過ヨウ素酸ナトリウムのエポキシド開裂によってアルデヒド**83**とした。得られたアルデヒド**83**にNaBH<sub>4</sub>を作用させ還元することでアルコール**84**とし、続いてアルコール部位をMOM基で保護することでカーボネート**32**を合成した。

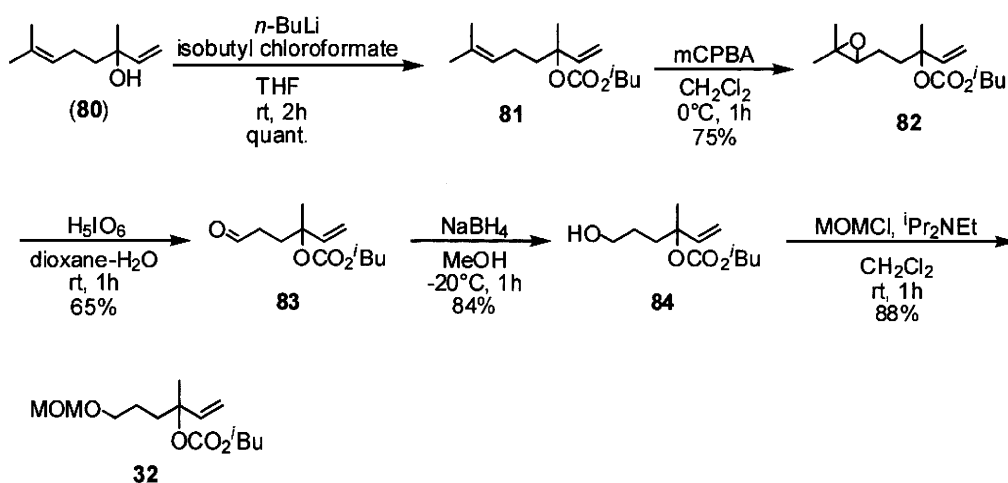


Figure 17.

続いて、エポキシド62の合成を行った。エポキシド62の合成も、当研究室によって考案された方法で合成した。イソインドリノン21とカーボネート32をテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム ( $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ) 触媒存在下で反応させて、アリルエーテル85とした (Fig. 18)。次に、アリルエーテル85に対してClaisen転位反応を行い、 $E/Z = 1.5 : 1$ でClaisen転位反応生成物36を得た。Claisen転位反応生成物36にトリエチルアミン

( $\text{Et}_3\text{N}$ )、トリフルオロメタンスルホン酸  $t$ -ブチルジメチルシリル (TBSOTf) を作用させTBS保護した後、ジオール化することによりジオール61を得た。次に、ジオール61をメシル化することにより2級アルコールのみが選択的にメシル化されたメシル体が生成し、このメシル体を塩基性条件下でエポキシ化し、続いてフッ化テトラ- $n$ -ブチルアンモニウム (TBAF) によりTBSを脱保護し、エポキシド62を得た。

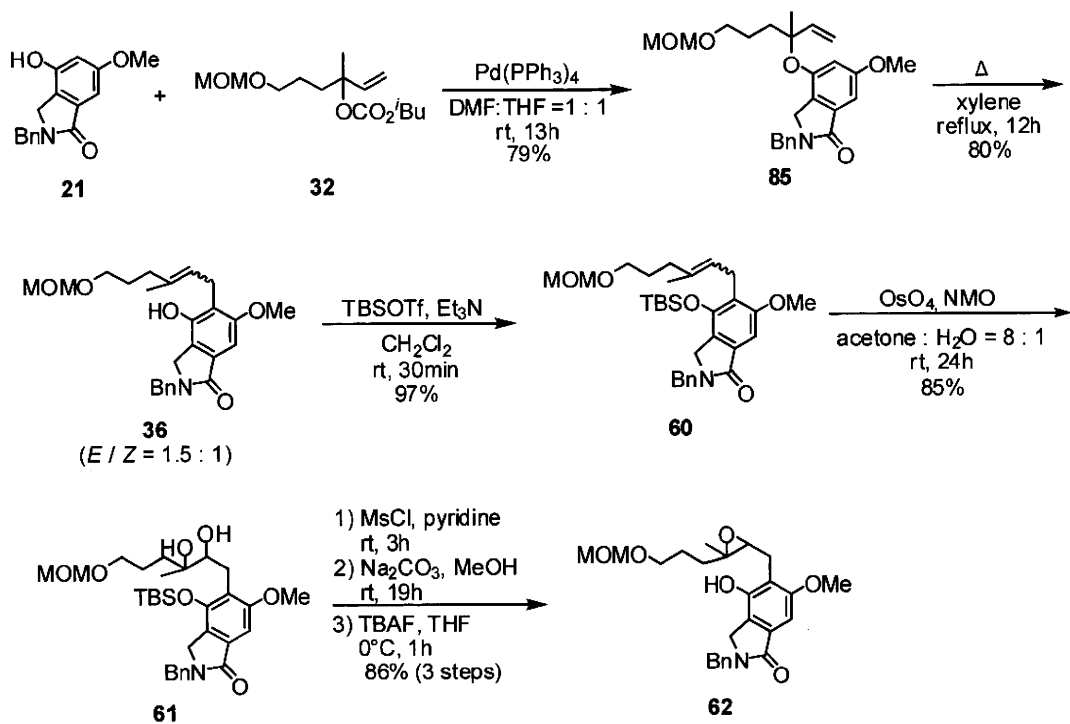


Figure 18.

### 3 - 3 クロマン化合物の合成

目的のエポキシド**62**が得られたので酸性条件下によるエポキシド**62**の環化反応の検討を行った (Table 2-1)。酸としてPPTSを用いて環化反応を行ったところ、目的のクロマン**79**は得られず、ベンゾフラン**37**のみが得られた (Entry 1)。溶媒をトルエンから塩化メ

チレンに変えて反応を行ったが目的物は得られなかった (Entry 2)。次に、強酸であるトリフルオロメタンスルホン酸 (TfOH)、10-カンファースルホン酸 (CSA)を用いて反応を行ったが、目的のクロマン**79**は得られず、MOM基が脱保護したベンゾフラン**86**が得られた。 (Entry 3, 4)

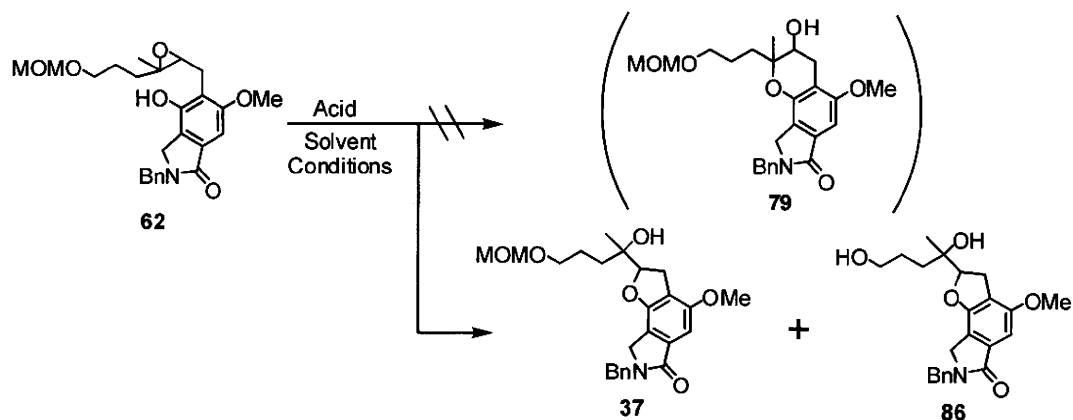


Table 2-1

Entry	Acid	Solvent	Conditions	Yield		
				79	37	86
1	PPTS	toluene	rt, 18h	-	70%	-
2	PPTS	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	rt, 24h	-	70%	-
3	TfOH	CH <sub>3</sub> CN	0°C, 1h	-	-	56%
4	CSA	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0°C, 30min	-	-	86%

この反応では、クロマンはBaldwin則での6-endo-tetの環化様式で生じ、ベンゾフランは5-exo-tetの環化様式で生じる (Fig. 19)。一般に、酸性条件下でのエポキシドの開環は安定カルボカチオンが生成する方向に起こ

る。しかし、この場合のような分子内開環では立体電子的要因により5-exo-tet環化は6-endo-tet環化に比べ有利であるため、今回はベンゾフランが生成したと考えられる。

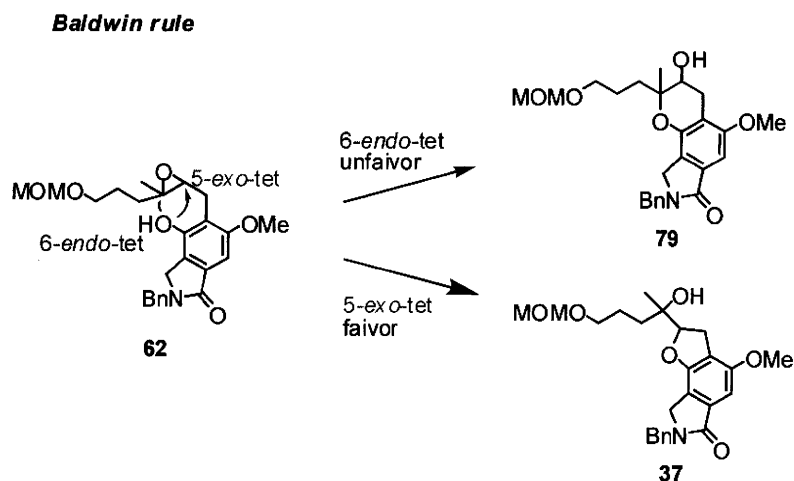


Figure 19.

しかし、Morimotoらは脂肪族においてエポキシドの開裂による環化反応について高

いシリルトリフラートを用いた場合、シリル基の立体効果により2級アルコールのシリルエーテルを選択的に生成させることで3級炭素側にOHの求核攻撃を起こさせて、5-*exo-tet*の環化よりも6-*endo-tet*環化反応を促進させるという結果を報告している (Fig. 20)。

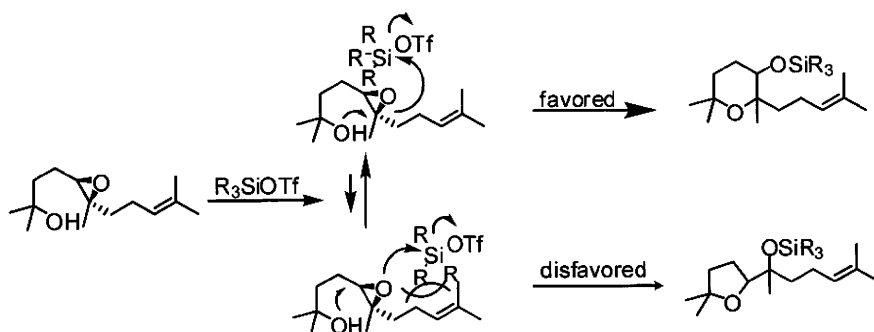


Figure 20.

そこで、Morimotoらの手法に基づき嵩高いシリルトリフラートを用いて環化反応の検討を行った (Table 2-2)。トリフルオロメタンスルホン酸トリイソプロピルシリル (TIPSOTf)、トリフルオロメタンスルホン酸*t*-ブチルジメチルシリル (TBSOTf)を用いて環化反応を行ったが、目的のクロマン**79**は得られず、ベンゾフラン**37**が得られた (Entry 1, 2)。溶媒をアセトニトリルに変えて反応を行ったが、目的のクロマン環は得られなかった (Entry 3)。

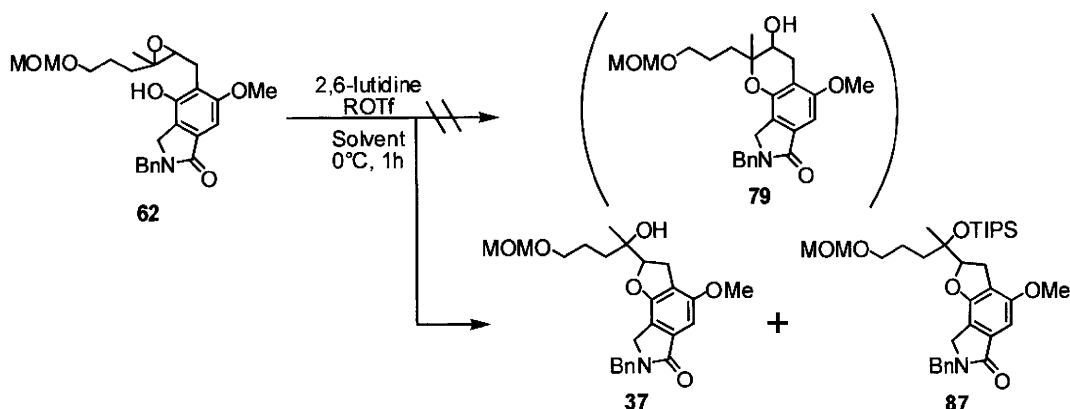


Table 2-2

Entry	ROTf	Solvent	Yield		
			79	37	87
1	TIPSOTf	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	-	69%	-
2	TBSOTf	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	-	61%	-
3	TIPSOTf	CH <sub>3</sub> CN	-	39%	33%

今回、6-*endo*-tet環化反応を促進させるという報告のあったシリルトリフラートを用いた環化反応でも目的のクロマン環が得られなかった。その原因として、反応点であるフェノール性ヒドロキシル基からオルト位に

あたる場所にラクタム環のメチレン基と長い側鎖の間に立体反発が生じ、6-*endo*-tet環化を起こす四級炭素が遠ざかり、逆に5-*exo*-tet環化を起こす三級炭素の方が近づきやすいためではないかと考えられる (Fig. 21)。

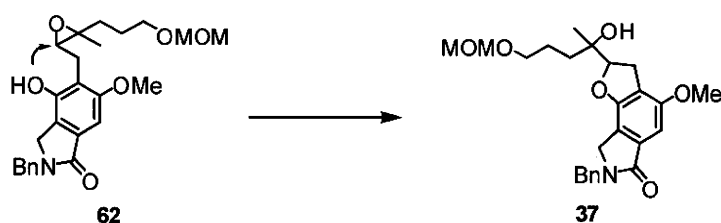


Figure 21.

### 3 - 3 二環式クロマン環の合成検討

そこで、側鎖と置換基の影響を調べるために4-エチルレソルシノール**88**を用いて検討することとした。まず、片方のヒドロキシル基のみをメチル化した。メチル化はヨードメタン (MeI)、炭酸水素カリウム (KHCO<sub>3</sub>)、炭

酸カリウム (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)を用いて行い、24%と低収率ながら、目的のモノメトキシ体を**89**得た (Fig. 22)。副生成物としてもう一方のヒドロキシル基がメチル化させた化合物**90**やジメトキシ体**91**などが得られた。

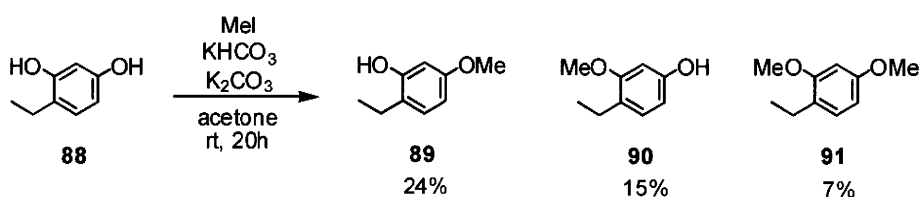


Figure 22.

得られたモノメトキシ体**89**を用いてテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>)触媒を用いたカーボネートとのアリルエーテル化を行った (Fig. 23)。アリルエーテル**92**に対してClaisen転位反応を行

い、*E* / *Z* = 2.3 : 1でClaisen転位反応生成物**93**を得た。次に、Claisen転位反応生成物**93**にバナジウムオキシアセチルアセテート (V<sub>o</sub>(acac)<sub>2</sub>)触媒存在下、TBHPを作用させ、オレフィンのエポキシ化した。

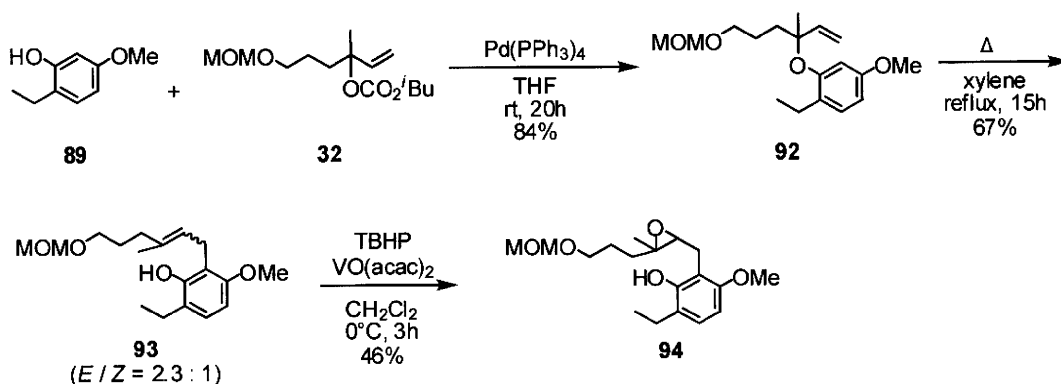


Figure 23.

まず、酸性条件下での環化反応を行った。PPTSを用いて反応を行うと、クロマン環は得られず、ベンゾフラン**95**が得られた。次に、シリルトリフラートをを用いた環化反応を行った。TIPSOTfを用いて環化反応を行うとク

ロマン**96**が主生成物をして得られ、副生成物としてクロマン環でMOM基が脱離した化合物が得られ、この条件ではベンゾフランは得られなかった (Fig. 24)。

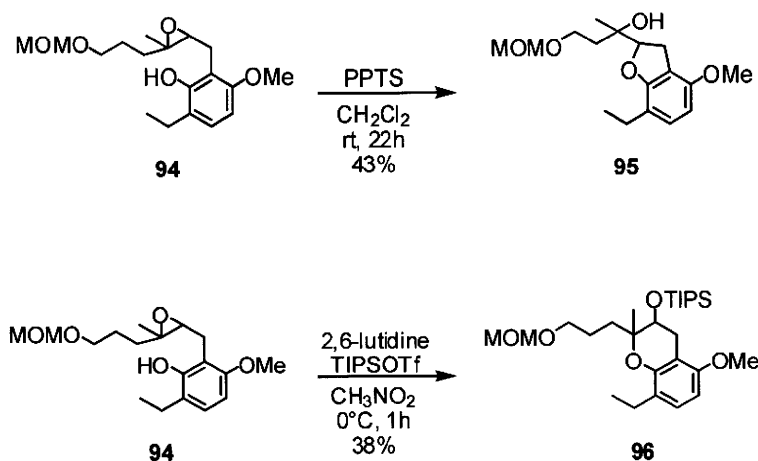


Figure 24.

今回フェノールのオルト位にエチル基を有する化合物**94**を合成して環化反応を行ったところ、酸性条件ではベンゾフランが生成し、嵩高いシリルトリフラートを用いて立体反発によりピラン環を優先的に生成させる

条件ではクロマンが生成した。これは置換基の存在によって立体反発があるが、シリルトリフラートの効果でクロマンが生成したと考えられる。また、エポキシド**62**の環化反応ではシリルトリフラートを用いてもクロマ

ンは得られなかった。これはエポキシド**62**ではラクタム環のメチレン基が固定されているため、エポキシド**94**に比べ、環化反応時



### 3-4 クロスカップリング反応を経由したエポキシドの合成

過去に当研究室では様々なエポキシドについて環化反応の検討を行ってきた。ラクタム環のないモデル化合物**97**やNG-121の合成における化合物**98**の環化反応ではクロマンが優先して生成した (Fig. 25)。化合物**64**ではピラン環を優先的に生成させることができる反応条件を用いてもピラン環ではな

にメチレン基と長い側鎖の立体反発が大きかったためクロマンが構築しなかったと考えられる。



くフラン環が生成したことから、環化反応時に配座が固定されたラクタム環のメチレン基と長い側鎖の間に立体反発があるものと考えられる。立体反発を避けるために、置換基のない状態で環化反応を行うことで目的のクロマンが生成すると考えられる。そこで先にクロマン環を構築し、後からラクタム環を形成する経路で合成を行うこととした。

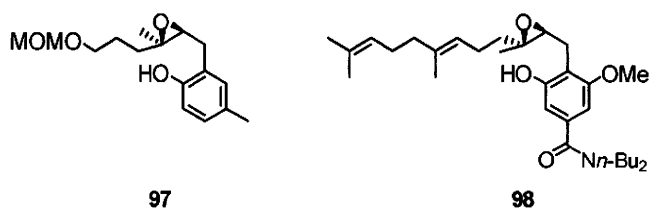


Figure 25.

そこで、化合物**77**について、逆合成解析を行い、以下のようになった (Fig. 26)。化合物**77**は化合物**99**からWittig反応を用いることで構築できる。化合物**97**は化合物**70**からラクタム環を構築することで合成する。化合物**101**からジオールを経由したエポキシ化で化

合物**100**とし、環化反応を行うこと光学活性なクロマン**70**を合成できる。化合物**101**は立体選択性と位置選択性の観点からClaisenではなく、銅触媒クロスカップリング反応により化合物**102**から導こうと考えた。



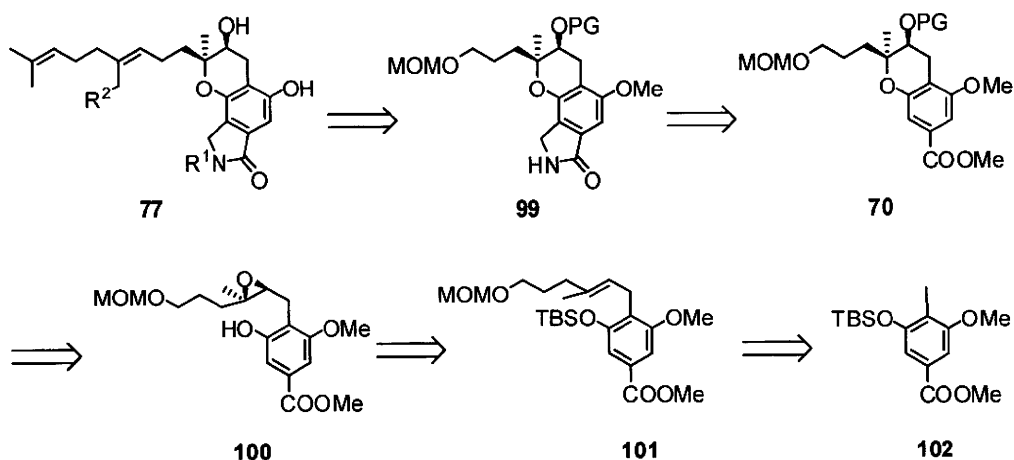


Figure 26.

まず、市販の3,5-ジヒドロキシ安息香酸**1**をメタノール溶媒中で濃硫酸を用いエステル化し、エステル**103**とした。ヨードメタン (MeI)、炭酸水素カリウム (KHCO<sub>3</sub>)、炭酸カリウム (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)を用いて片方のヒドロキシル

基のみをメチル化した。続いて、ヨウ素化を行ったが、目的とするモノヨード体は得られず、副生成物としてジヨード体**105**が得られ、残りは原料が回収された (Fig. 27)。

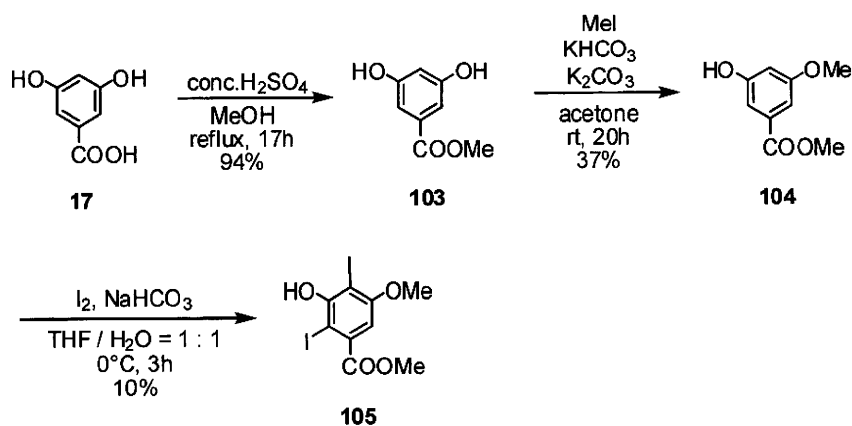


Figure 27.

過去当研究室で同じようなヨウ素化を行ったときは、ジオールの状態で反応し、望む位置がヨウ素化された化合物が得られてい

た。そこで、ジオール**103**を用いてヨウ素化を行った (Table 2-3)。温度を0°Cで反応を行ったところ、目的のモノヨード体**106**が29%

で得られた (Entry 1)。この条件ではジヨード体が生成しなかったため、温度を上げると77%でモノヨード体**106**が得られた (Entry

2)。続いて、メチル化を行い、モノメトキシ体**107**を合成した。

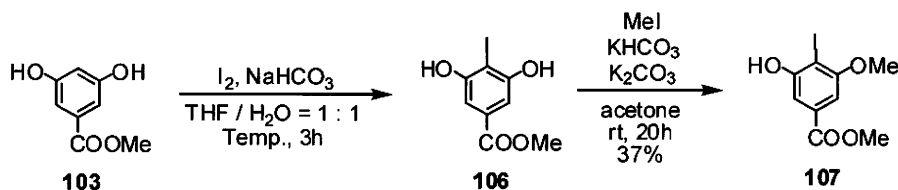


Table 2-3

Entry	Temp.	Yield
1	0°C	29%
2	rt	77%

過去のクロスカップリング反応の際に収率の良かったTBSでヒドロキシル基を保護することとした。化合物**107**のヒドロキシル基をTBSで保護し、続いてゲラニル鎖の導入を行った。化合物**102**と $i$ PrMgBrを用いて系中で

発生させたGrignard試薬に、 $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$ 触媒存在下でゲラニルブロミドを-20°Cでゆっくり滴下し、収率72%でゲラニル鎖を導入した化合物**109**を合成した (Fig. 28)。

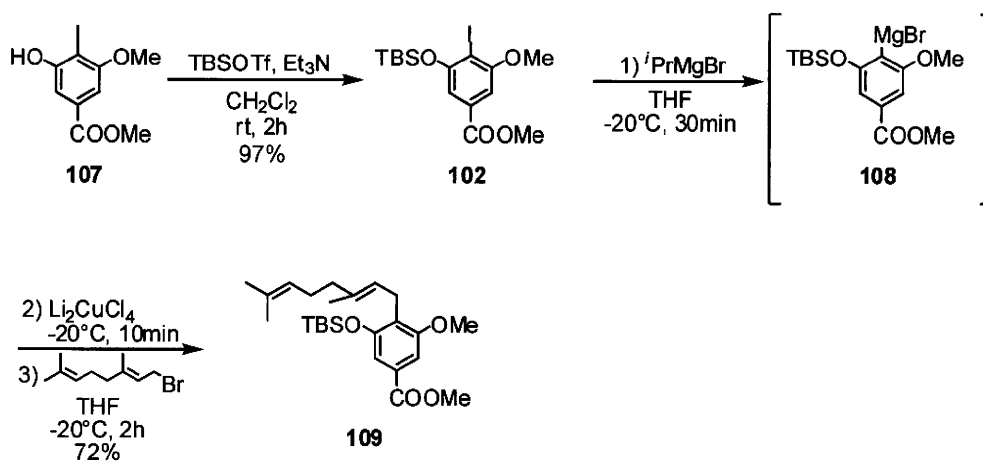


Figure 28.

続いて側鎖のエポキシ化を行った (Fig. 29)。mCPBAを用いてエポキシ化したところ、

目的のエポキシ体**110**が得られた。しかし副生成物としてもう一方のオレフィンがエポ

キシ化された化合物**111**や両方のオレフィン 的物の収率を低下させてしまった。  
 がエポキシ化された化合物**112**が得られ、目

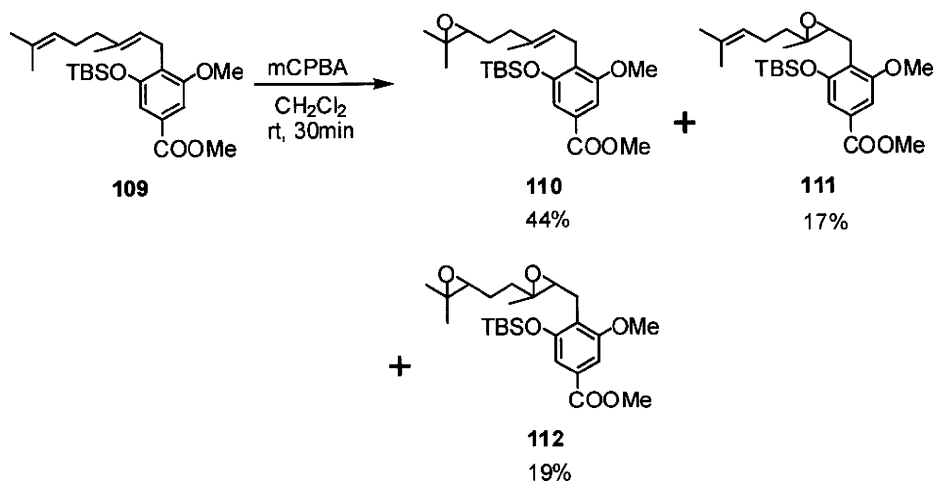


Figure 29.

そこで、イソプレノイドの末端を選択的に キシ化<sup>21)</sup>したところ、副生成物の化合物**111**  
 エポキシ化する際によく用いられるN-プロ や化合物**112**の生成が抑えられ、目的のエポ  
 モスクシンイミド(NBS)、塩基を用いてエポ キシ体**110**が収率70%で得られた (Fig. 30)。

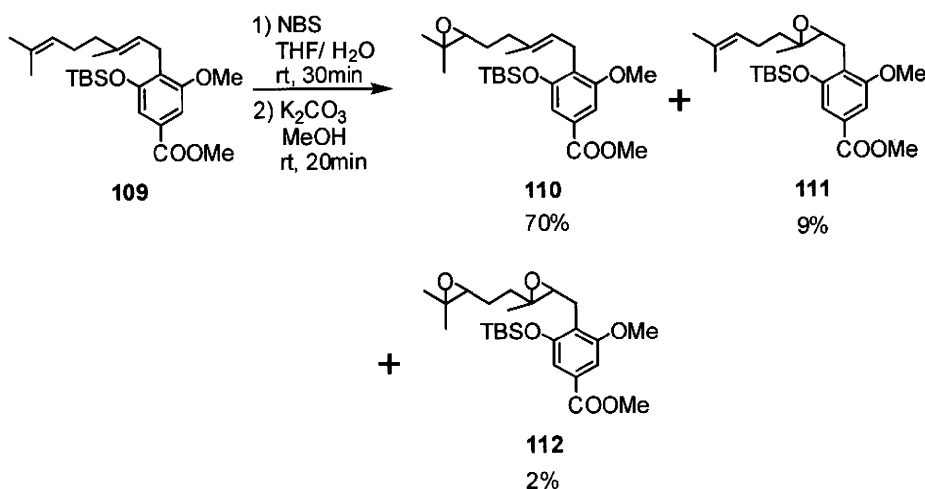


Figure 30.

合成したエポキシド**110**に過ヨウ素酸を作 とし、水素化ホウ素ナトリウム ( $NaBH_4$ ) によ  
 用させ、エポキシドを開裂しアルデヒド**113** りアルコールへ還元した (Fig. 31)。次に、

$i$ -Pr<sub>2</sub>NEt、MOMClを作用させアルコールをMOM保護した。ここで、E / Z比を確認した。過去の検討からMOM基のNMR値がE体では4.56ppmにZ体では4.65ppmにシグナルが出ることが分かっており、そのことからE / Z = 97 : 3であることが分かった。次に、四酸化オスミウム (OsO<sub>4</sub>)によりジオール化することによりジオー

ル**115**とし、メシル化することにより2級アルコールのみが選択的にメシル化されたメシル体が生成し、このメシル体を塩基性条件下でエポキシ化することでエポキシド**116**を合成し、続いてフッ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム (TBAF)によりTBSを脱保護し、目的のエポキシド**100**を得た。

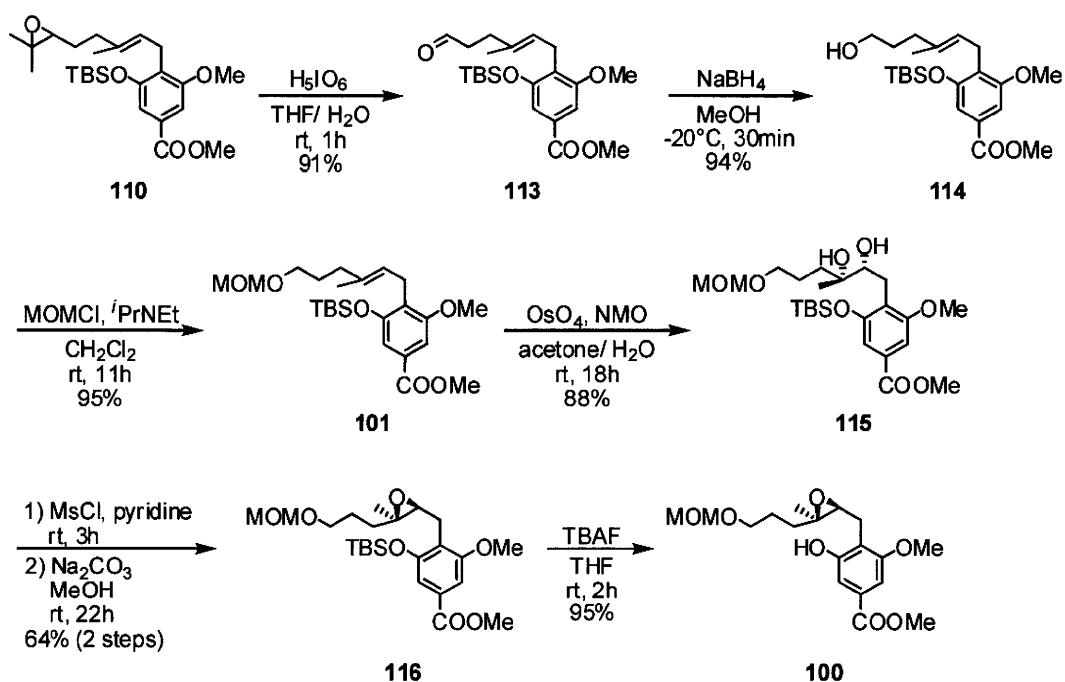


Figure 31.

### 3 - 5 クロマン環の合成

目的のエポキシド**100**を合成したので、続いてシリルトリフラートを用いた環化反応の検討を行った (Fig. 32)。TIPSOTfを用いて、環化反応を行ったところ、目的物のクロマン**117**が収率35%で得られ、これまで問題となっていたベンゾフランは生成しなかった。しかし、副生成物として内部に二重結合が形成した化合物

**118**が得られた。内部に二重結合が形成した化合物はMorimotoらの行った環化反応でも生成している。その原因として、TIPSOTfがルイス酸として働きエステルメチルの配位することで、ヒドロキシル基の求核性が弱くなり、環化反応が起こりにくかったためと考えられる。