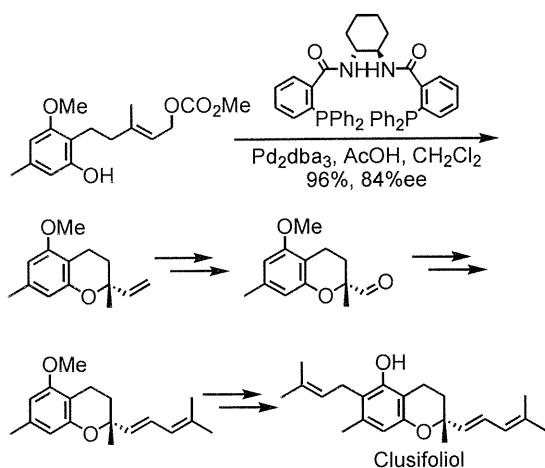


1-3 クロマン環の立体選択的構築

クロマン環を立体選択的に構築するルートは数多く報告されている。最近では、B. M. TrostらによるClusifoliolの全合成や、J. Y. Goujonらのクロマンメタノールの立体選択的合成が興味深いのでここに紹介する。

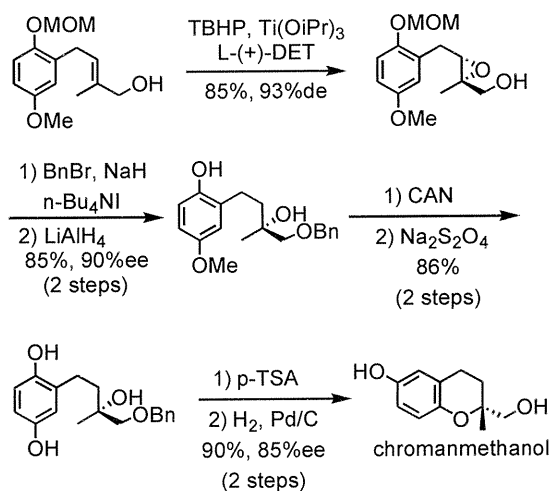
B. M. Trostは長年に亘り、不斉アリルアルキル化反応 (Asymmetric Allyl Alkylation: AA) を研究している。その一環として、分子内AAA反応を用いてクロマン環の立体選択的合成に成功し、Clusifoliolの全合成へと応用している (Scheme 1-3)。



この方法は適用できる基質の範囲が広い点、短段階でのクロマン環構築が可能である点、カ

ーボネートの*E*と*Z*、もしくはリガンドの立体配置によりクロマン環の2位の絶対立体配置が任意に決定できるという点で非常に優れた方法であると言える。しかし、リガンドの合成が困難である点で特殊な反応といわざるをえない。

一方、J. Y. Goujonらは、Sharplessの不斉エポキシ化を用いて不斉を発現し、そこから立体選択的にクロマン環を構築している (Scheme 1-4)。

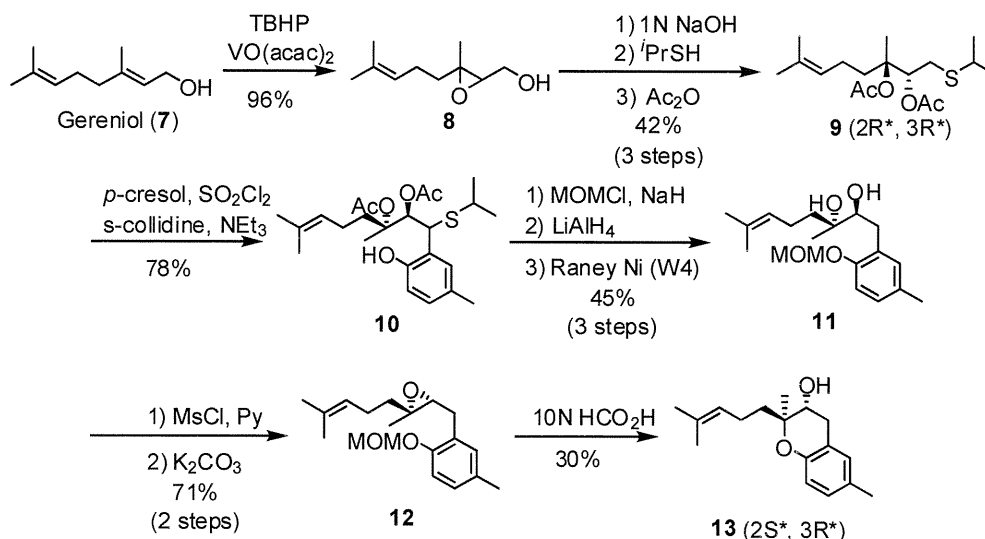


この方法はSharplessの不斉エポキシ化という一般的な反応を用いており、再現は容易と思われる。しかし、3級アルコールからの立体保持での環化はヒドロキノンの場合にしか用いることができないために、この方法は複雑な基質に対して適用できない。

また、過去当研究室の吉野らは、硫黄イリドの[2, 3]シグマトロピー転位反応を用いて(2*R**, 3*R**)もしくは(2*R**, 3*R**)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ている (Scheme 1-5)。(2*R**, 3*R**)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*-オレフィンであるグラニオール (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(2*R**, 3*R**)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

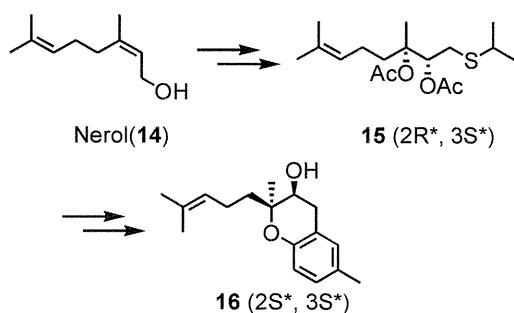
マトロピー転位反応により、立体保持でスルフィド**9**をオルト位へと位置選択的に導入し**10**とした。その後、数段階を経てジオール**11**に変換し、3位の2級ヒドロキシ基をメシル化して脱離能を上げ、3位での反転を伴うエポキ

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(2*S**, 3*R**)の相対立体配置を持つクロマン-3-オール**13**を合成している。



Scheme 1-5

一方、(2*R**, 3*R**)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(2*R**, 3*S**)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**構築している (Scheme 1-6)。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。



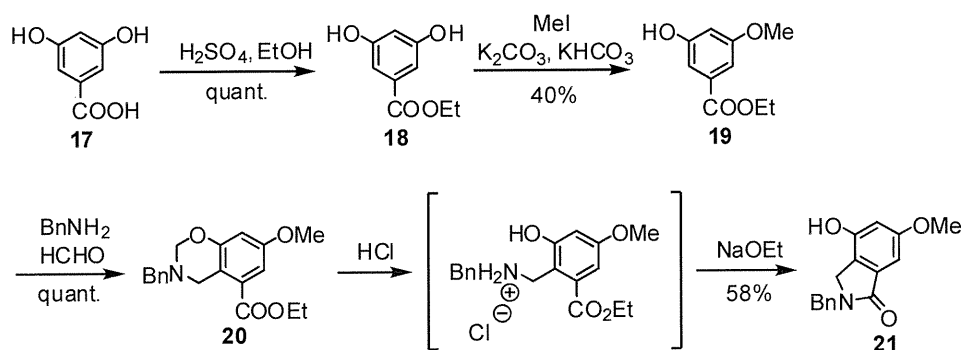
Scheme 1-6

1-4 Stachybotrin類の合成検討

当研究室の金は、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(2*S**, 3*S**)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 (Scheme 1-7)。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、

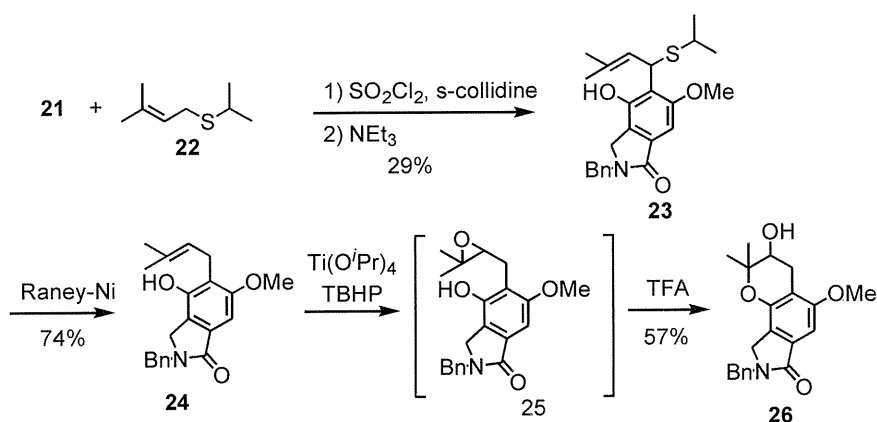
塩酸を作用させ、塩酸塩とし、ナトリウムエトキシドを用いて分子内で環化を行い、イソインドリノン21を合成した。



Scheme 1-7

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プレニルスルフィド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

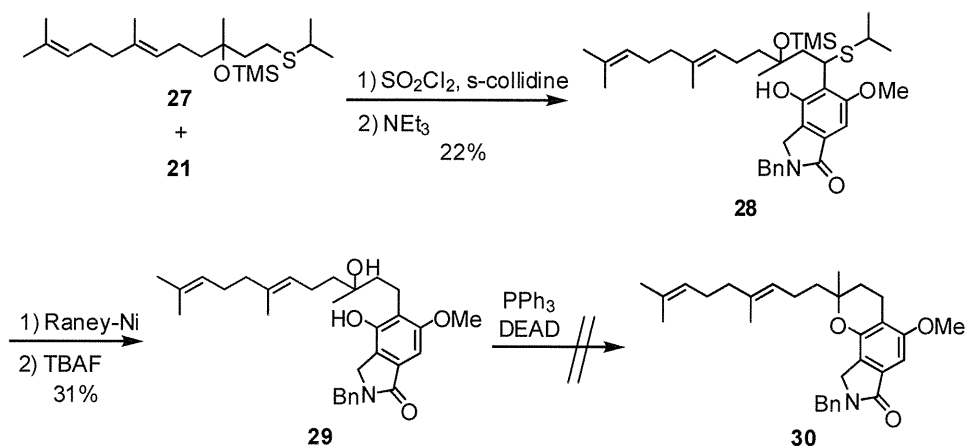
ルイソインドリノン24を合成した。エポキシ化を経由した環化反応を行い、トリフルオロ酢酸で処理し、Stachybotrin類の三環式基本骨格26の合成を行った (Scheme 1-8)。



Scheme 1-8

また、モデル化合物としてデオキシStachybotrin 30の合成検討も行った (Scheme 1-9)。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 (PPh₃) 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。

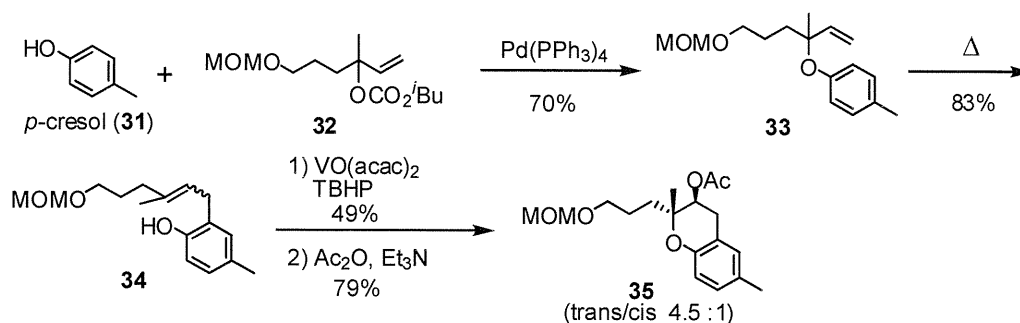


Scheme 1-9

以上の[2,3]シグマトロピー転位反応を用いた2つの検討では、いずれも[2,3]シグマトロピー転位反応の収率が低い結果となっている。収率が低い原因は、通常であれば、極性の低い塩化メチレンを溶媒として用いなければいけないところに、溶解性が非常に低いイソインドリノン21を溶かすために、ジメチルホルムアミド(DMF)に溶かして加えているためである。そこで、硫黄イリドの[2,3]シグマトロピー転位反応に代わるオルト位への側鎖導入法を調査し、海宝らの方法を参考にClaisen転位反応を用いたルートを考案した。

まず、テトラキストリフェニルホスフィンパ

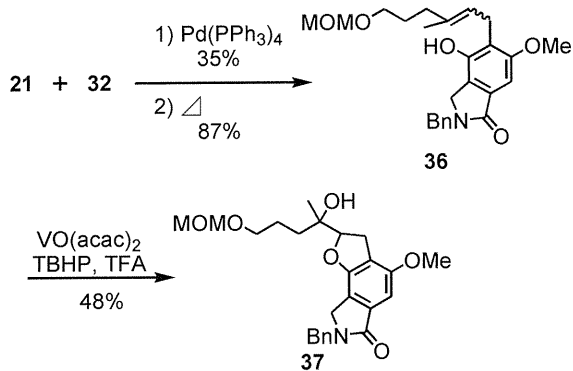
ラジウム ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) 触媒存在下、モデル化合物として *p*-クレゾール (31) にリナロールから誘導したカーボネート 32 を作用させアリエーテル 33 とした後、Claisen転位反応を行い、オルトアルキル体 34 を得た (Scheme 1-10)。続く、バナジウム触媒によるエポキシ化を経由した環化により 短段階でクロマンを合成した。このアセチル体 35 の解析により、*trans* / *cis*比は4.5 : 1であると決定した。



Scheme 1-10

また、このカーボネート 32 をイソインドリノン 21 に導入したClaisen転位反応生成物 3

6 の環化は、目的のクロマンを与えず、ベンゾフラン化合物 26 を与えた (Scheme 1-11)。

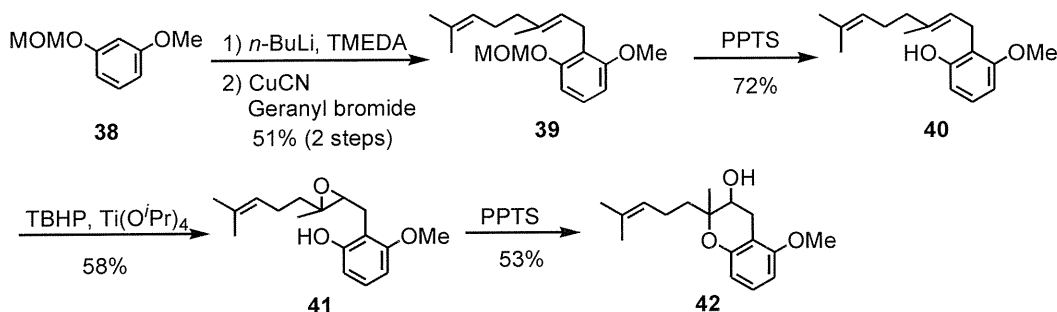


Scheme 1-11

しくはZ体を単一生成物として与えることは難しい。また、バナジウムを用いてエポキシドを合成する方法では、光学活性なクロマンを合成するのは現在のところ困難であるため、今後これらの課題を解決する必要がある。

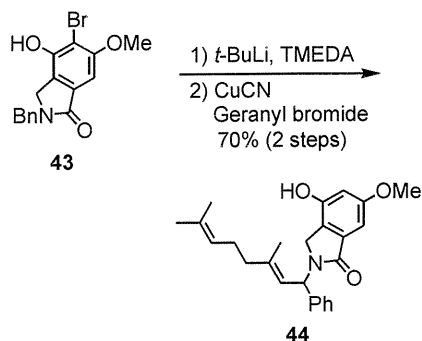
恒見は、リチオ化による側鎖の位置選択的導入の検討を行なった (Scheme 1-12)。レゾルシノール誘導体**38**のふたつの酸素官能基の作用により2位を選択的にリチオ化し、ゲラニル鎖を導入した。メトキシメチル (MOM) 基を脱保護した後、エポキシ化と環化により、クロマン**42**を構築した。

Claisen転位反応は、その反応機構上、E体も



Scheme 1-12

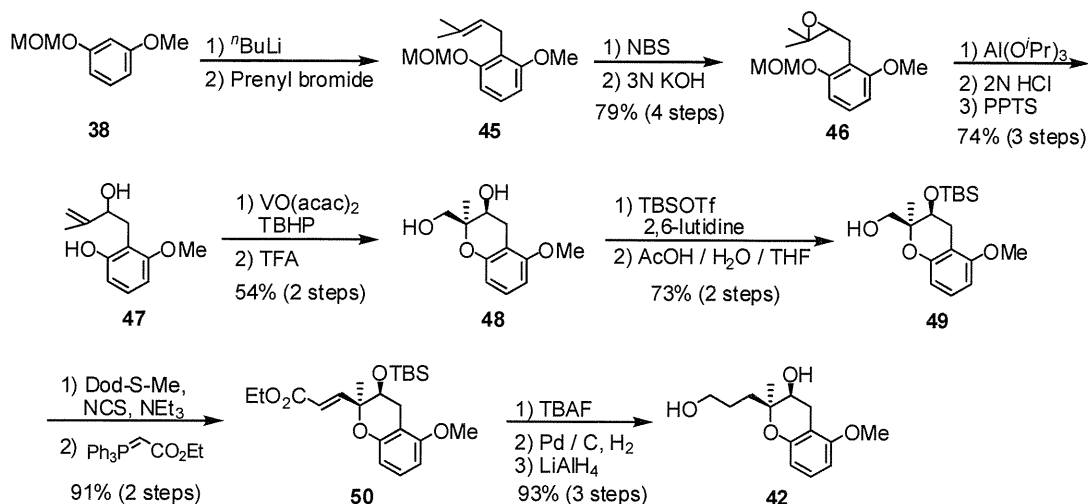
また、イソインドリノン**21**に対するリチオ化は進行しなかったため、新たに合成したプロモイソインドリノン**43**に対しリチオ化とゲラニル鎖の導入を試みたが、リチウムの塩基性の高さのため、ベンジル保護基のメチレンがアルキル化される結果となった (Scheme 1-13)。



Scheme 1-13

市田は、2位に長鎖を導入し環化するのではなく、側鎖部のないクロマンを合成し、後に段階的に側鎖を伸張する経路を検討した (Scheme 1-14)。レゾルシノール誘導体**38**のリチオ化により異性体を含まないプレニル鎖を導入し、オレフィン部をエポキシ化してエポキシド**46**とした。エポキシド**46**を異性化させることで、アリルアルコール**47**を得た。t-ブチルヒドロペルオキシド (TBHP) を用いたエポキシ化の後、酸による環化を行い、シス型クロマン**48**を単一のジアステレオマーとして合成することに成功した。この2級ヒドロキシ基のみを保護して**49**とし、末端ヒドロキシ基を酸化した後、Wittig反応により側鎖を伸長してビニルエステル**50**を得た。保護基の脱保護と、オレフィンとエ

ステルを順次還元して、側鎖を有するクロマン **42** を合成した。

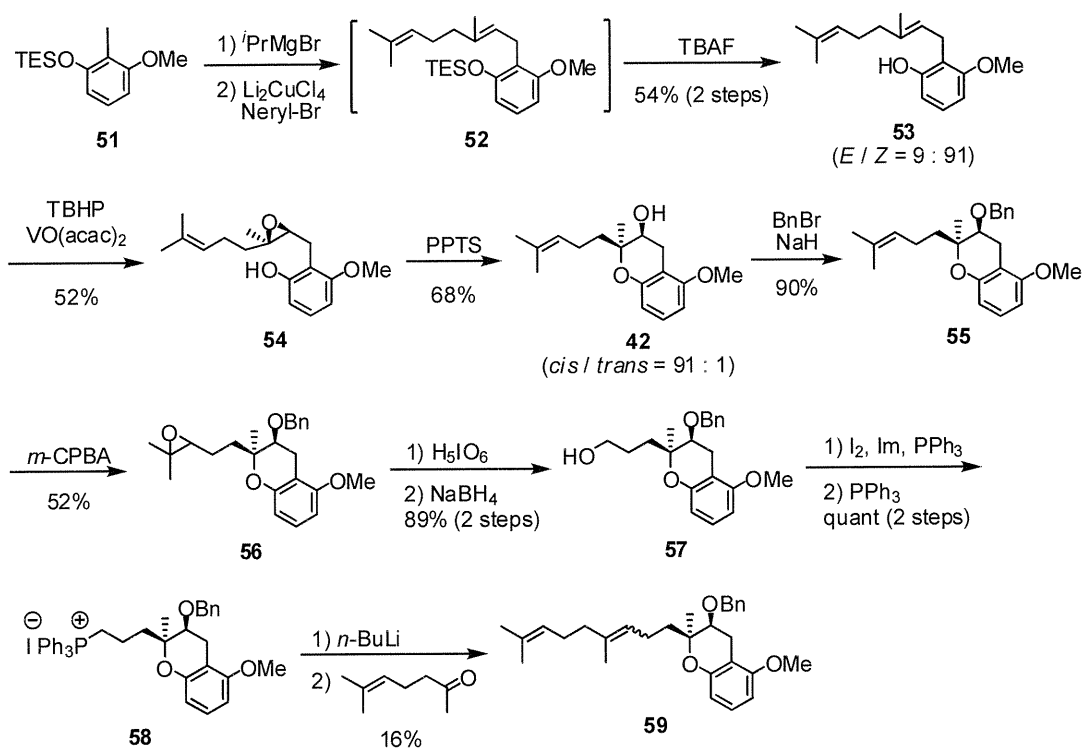


Scheme 1-14

また、イソインドリノン**21**からも同様の経路で三環式クロマンの構築を行った。ただし、プレニル基の導入はClaisen転位反応を用いて行い、それ以降は、Scheme 1-14に従い、収率は全体を通してやや低いものの、シス型クロマン**48**に対応する三環式化合物まで合成したが、多段階で収率が低くなるのが欠点である。また、この経路は、立体選択的にクロマンを合成できるが、光学活性なクロマンを合成するためには、**46**または**47**の光学活性体を合成しなければならないという課題がある。

二宮は、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

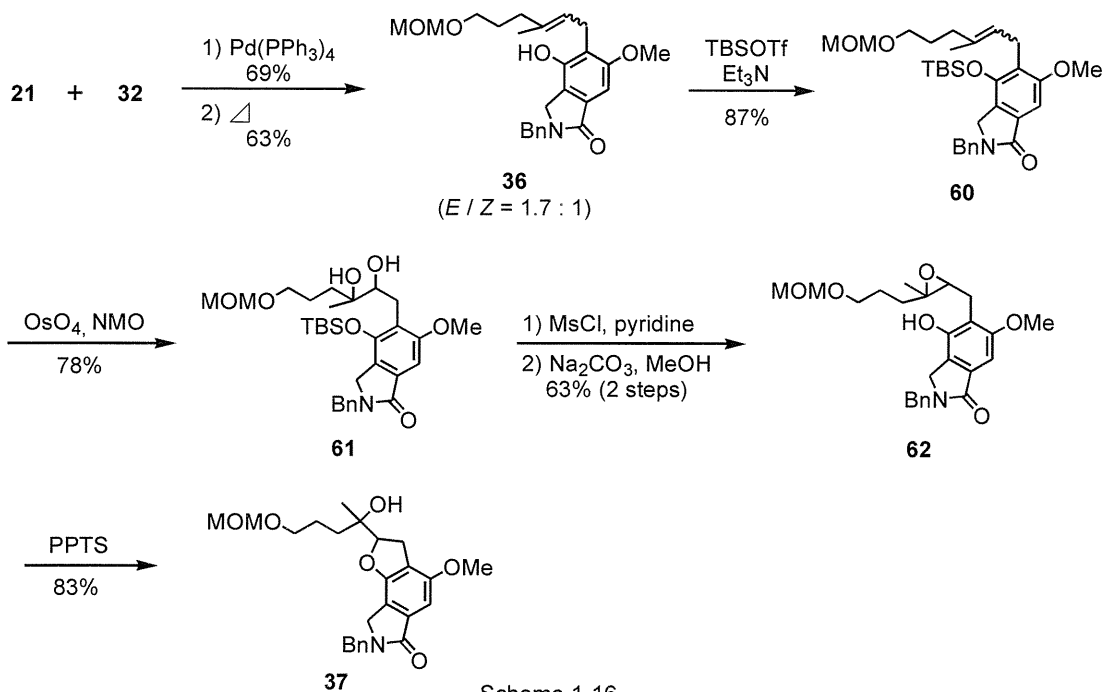
路について検討した (Scheme 1-15)。ヨード体**51**にNeryl Bromideを*E* / *Z* = 9 : 91 で導入し、TES基を脱保護してフェノール**53**とした。次に、内部オレフィンの位置選択的エポキシ化を経由して、*trans* / *cis* = 9 : 91でクロマン**42**を合成した。続いて、クロマン**42**の側鎖の末端をエポキシドの開裂により切断し、ヒドロキシプロピル鎖へと高収率で誘導した。このアルコール**57**からWittig前駆体を合成し、Wittig反応を行うことにより側鎖を伸長した。この経路は、*cis*選択的にクロマンを合成し側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ている。



Scheme 1-15

林は、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 (Scheme 1-16)。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

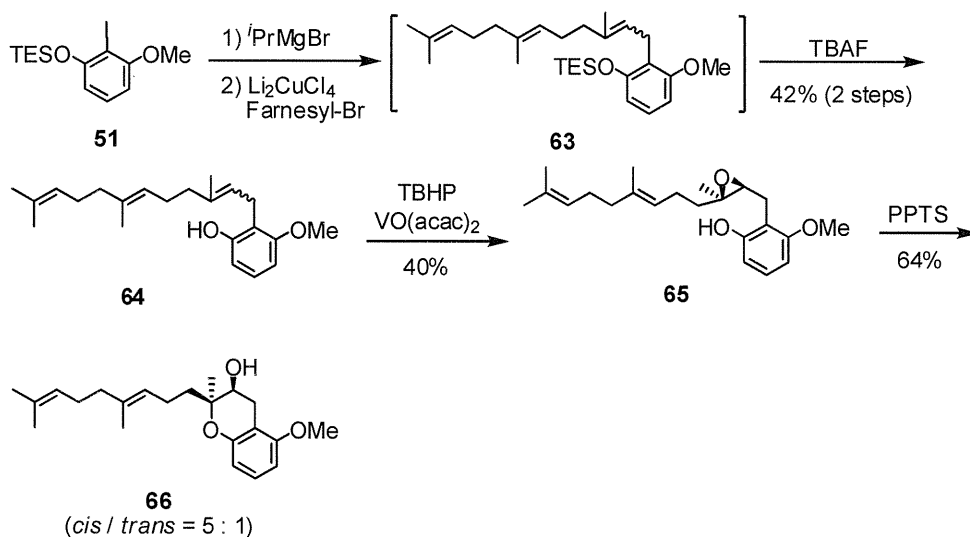
Claisen転位により目的の位置に側鎖を導入した。その後、四酸化オスmiumによるジオール化、エポキシ化を行い、ピラン環構築に向けた環化反応を行ったが、目的物ではなくフラン環が構築される結果になった。



Scheme 1-16

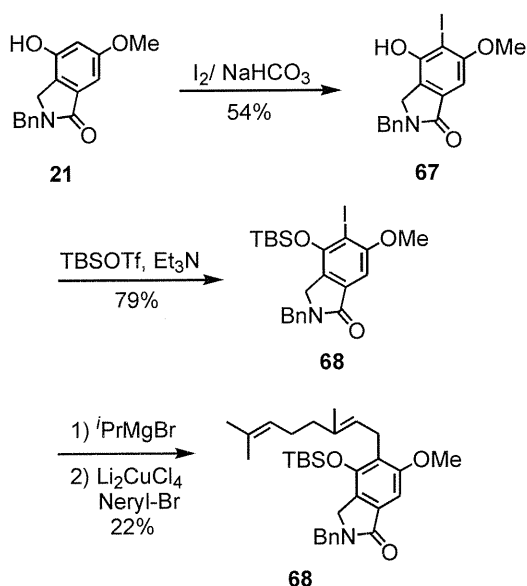
宮田は、クロマン構築後の側鎖伸長の必要がないFarnesyl鎖を銅触媒を用いたクロスカップリング法により立体保持で直接導入する検討を行った (Scheme 1-17)。ヨード体**51**にFarnesyl Bromideを導入し、TES基を脱保護して

フェノール**64**とした。次に、内部オレフィンの位置選択的エポキシ化、続く酸による環化により *trans* / *cis* = 1 : 5でクロマン**66**を合成した。



Scheme 1-17

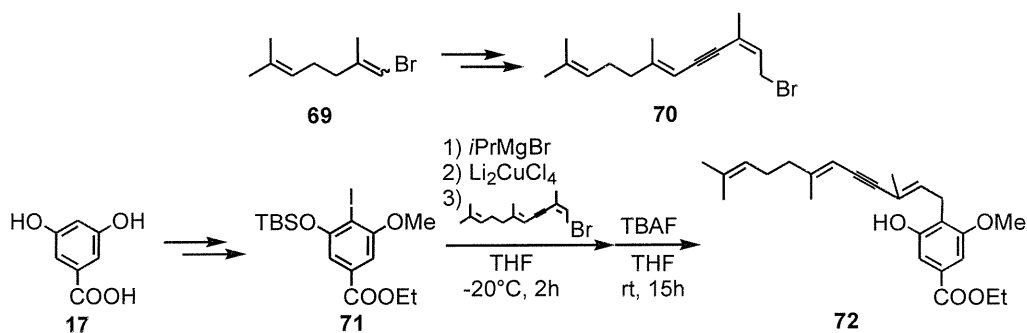
また、イソインドリノン**21**を用いてクロスカップリング法による側鎖導入について検討した (Scheme 1-18)。位置選択的ヨウ素化、TBS保護により**68**とし、続いてクロスカップリング法により側鎖を導入したが低収率であった。



Scheme 1-18

端に三重結合を有する側鎖を導入することで、酸によるエポキシド開環反応を6-endo-tet環化優先的に進行させる検討を行った。まずE/Z異性体混合物のアルケニルブロミド**69**から園頭カップリング反応により15炭素を有するアルコール体を合成した。アルコール体は4種類のE/Z異性体混合物であったが、目的とする(2Z, 6E)体のみを単離した。続いて、アルコールをプロモ化し、単離精製を行わずにカップリングに用いることとした。3,5-ジヒドロキシ安息香酸を出発原料として、**71**のようなフェノール誘導体を用いてプロモ体の導入を試みたが、複雑な混合物を与えてしまいカップリング体**72**を得ることはできなかった (Scheme 1-19)。

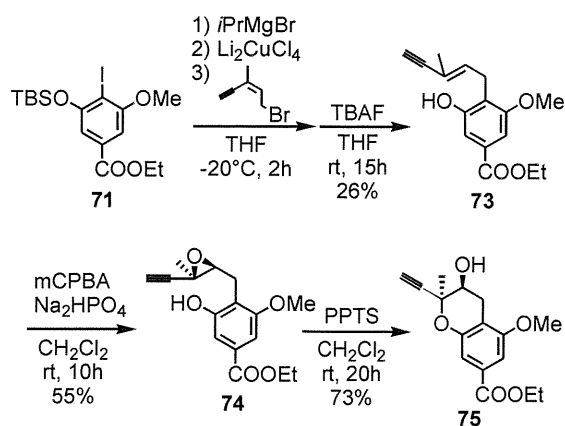
水島は、クロスカップリング反応により、末



Scheme 1-19

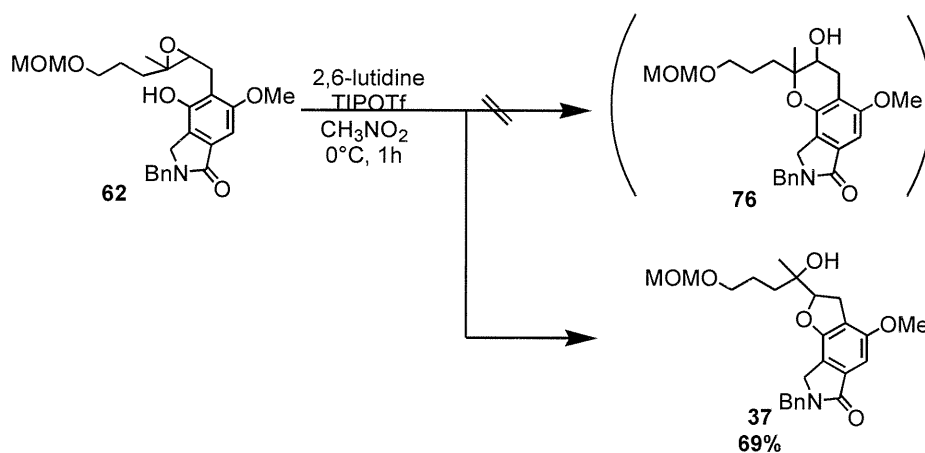
そこで、末端に三重結合を有する炭素数6の短い側鎖を導入することとした。アリルアルコールをプロモ化し、プロモ体を単離することなくフェノール誘導体**71**へ導入すると低収率ではあるがカップリング体**73**を得ることができた。続いて、二重結合をエポキシ化し、エポキ

シド**74**を得た。次に、酸触媒のPPTSを用いることにより環化させたところ、クロマン**75**のみ、すなわち6員環化合物のみを優先的に得ることができた。



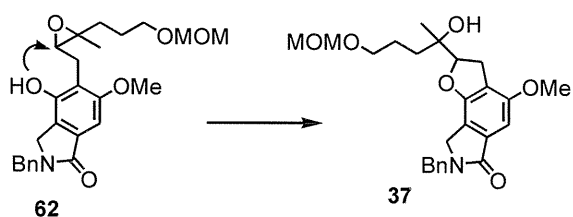
Scheme 1-20

松本は、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を行った (Scheme 1-21)。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) を用いて環化反応を行ったが、目的のクロマン70は得られず、ベンゾフラン76が得られた。



Scheme 1-21

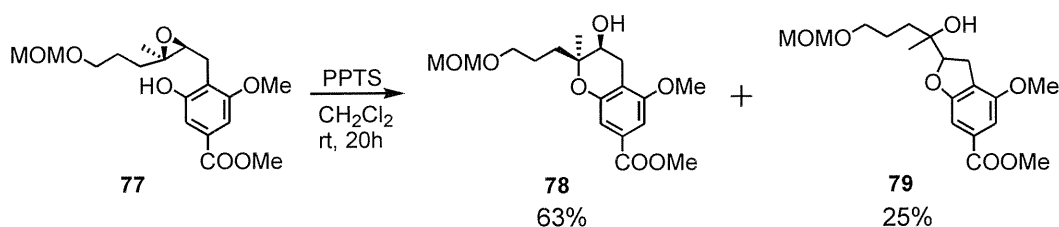
6-endo-tet環化反応を促進させるという報告があったシリルトリフラートを用いた環化反応でも目的のクロマン考えられなかった原因として、反応点であるフェノール性ヒドロキシ基からオルト位にあたる場所にラクタム環のメチレン基と長い側鎖の間に立体反発が生じ、6-endo-tet環化を起こす反応点が遠ざかり、逆に5-exo-tet環化を起こす三級炭素の方が近づきやすいためではないかと考えた (Scheme 1-22)。



Scheme 1-22

そこで、上述の立体反発を避けるために、松本は置換基の無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、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った。フェノール誘導体77を用いてPPTSにより環化反応を行ったところ、収率63%で目的のクロマン78が主生成物として得ら

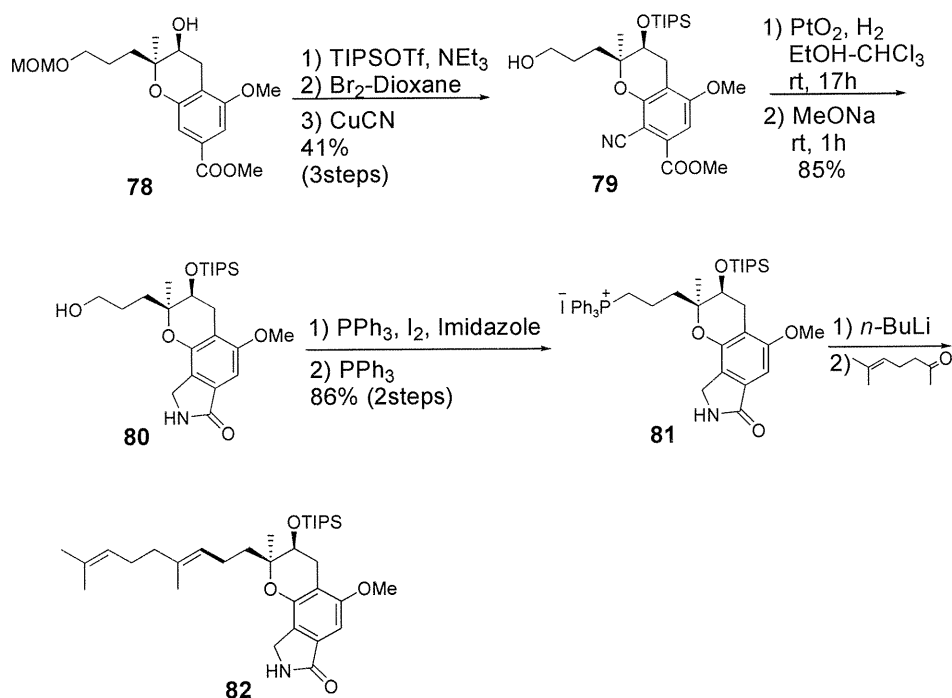
れ、ベンゾフラン**79**が25%得られた (Scheme 1- 23)。



Scheme 1-23

続いて、得られたクロマン**78**のヒドロキシル基をTIPSにより保護し、臭素とジオキサンの錯体を用いて臭素化を行ったところ、目的の位置が臭素化された化合物が主生成物として得られた。次に、シアン化銅を用いてDMF中で還流することでシアノ体**79**を合成し、アダムス触媒

を用いて還元した後、塩基を作用させることで目的とする三環式化合物**80**を合成した。続いて、側鎖をホスホニウム塩**81**へと変換したのち、メチルヘプテノンとのWittig反応により側鎖伸長を試みたが、目的の反応は進行しなかった (Scheme 1-24)。



Scheme 1-24

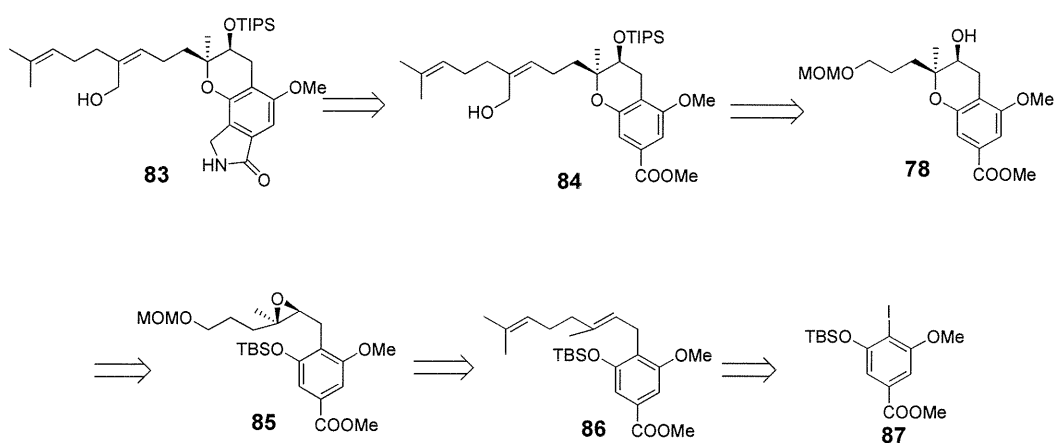
1-5 本研究の目的

前述の研究により、Stachybotrin類を合成するにあたって重要である点が明らかになった。

まず一つ目に、*cis*クロマン-3-オール環を立体選択的に構築する際に、E体もしくはZ体を単一生成物として与える必要があること。二つ目に、ピラン環を構築する際イソインドリノン有する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ため、ラクタム環構築する前に環化反応を行わなければならないという点である。また、前任者の松本の研究で明らかになった問題点として、側鎖伸長におけるWit

tig反応がまったく進行しないという点があげられる。このWittig反応が進行しない原因として、複雑な三環式骨格が反応を阻害しているのではないかと考えた。

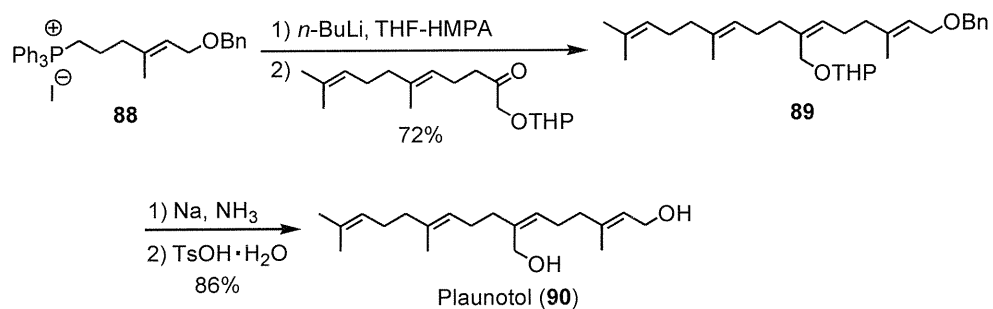


Scheme 1-25

そこで、本研究では松本が構築した二環式クロマンの合成ルートを用いてクロマンを構築した後、上述の原因を取り除くためラクタム環を構築する前に側鎖を伸長することでStachybotrin A, B, Cの共通骨格を構築する事を目的とした。すなわち、側鎖の導入として銅触媒クロスカップリング反応を用い、ジオールを経由してエポキシアルコールによる環化反応により二環式クロマンを構築する。そして、ラクタム環を構築する前に側鎖伸長を検討することで立体的な込み合いが解消され反応が進行する

と考えた。

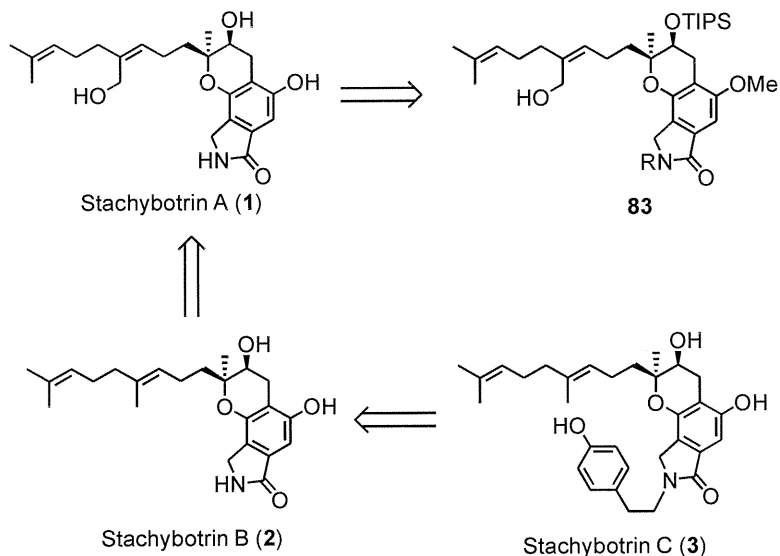
また、化合物84のような化合物を得るためには、Z選択的に側鎖を伸長する必要がある。過去に当研究室ではZ選択的Wittig反応を見出している。THPで保護した α -ヒドロキシケトンとホスホニウム塩とのWittig反応はZ選択的に進行しZオレフィンを与えた。また、Plaunotol 90の合成も達成しており、今回のStachybotrinの系における側鎖伸長においてもこれを応用することとした(Scheme 1-21)。



Scheme 1-26

そこで、Stachybotrin類の共通合成中間体である化合物83からStachybotrin A (1), B (2),

C (3)の合成ルートは、以下のように考えられる (Scheme 1-27)。



Scheme 1-27

2. 方法と結果

2-1 二環式クロマンの立体選択的合成とそれを經由したイソプレノイド鎖の伸長

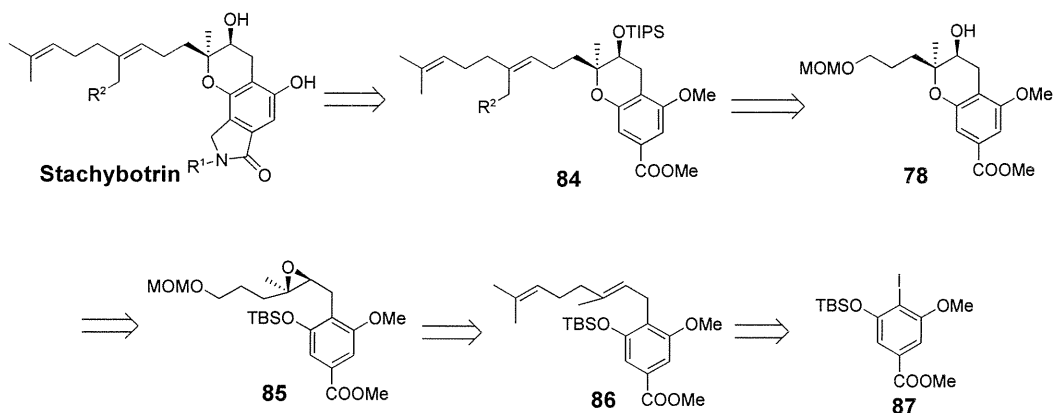
2-1-1 二環式クロマンの立体選択的合成

過去当研究室では、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。しかし、前者の場合、環化反応において望んだベンゾピラン環ではなくベンゾフラン環のみが得られてしまうという結果が

報告されている。そこで、前任者の松本は後者の方法を用いることで立体選択的にクロマンを構築し、その後ラクタム環の構築をすることで三環式骨格の構築に成功している。しかし、その後のイソプレノイド鎖の伸長に失敗した背景がある。この原因として複雑な三環式骨格が立体的に障害となり反応を阻害しているのではないかと考えた。そこで、本研究ではこの原因を取り除くためにラクタム環を構築する前にイソプレノイド鎖を伸長する合成ルートで検討を行うこととした。

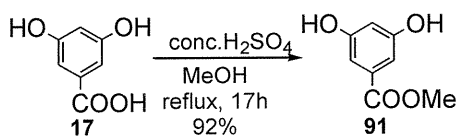
Stachybotrin 類について、逆合成解析を行った結果を以下に示す (Scheme 2-1)。



Scheme 2-1

まず、カップリング反応に用いるヨウ素体 **87** の合成にとりかかった。安価に市販されている 3,5-ジヒドロキシ安息香酸 **17** を出発原料として、メタノール溶媒中濃硫酸でエステル化させた後に位置選択的ヨウ素化を行った。ヨウ素を 1.2 当量で使った場合には原料が少し回収されたが、1.5 当量に増やすことで原料のスポットがほぼなくなり望んだヨウ素体 **92** の収率も向上した (Scheme 2-2)。

Stachybotrin は、化合物 **84** からラクタム環の構築や脱保護などにより合成できる。化合物 **84** は、化合物 **78** から第 1 章第 2 節で示したような Z 選択的 Wittig 反応により構築できる。続いて、化合物 **86** からジオールを経由したエポキシ化で化合物 **85** とし、環化反応を行うこと光学活性なクロマン **78** を合成できる。化合物 **86** は、銅触媒クロスカップリング反応によりゲラニル側鎖を導入できる。クロスカップリング反応以外にも Claisen 転位で導入する方法もあるが、立体選択性と位置選択性の観点から銅触媒クロスカップリング反応を用いることとした。



Scheme 2-2

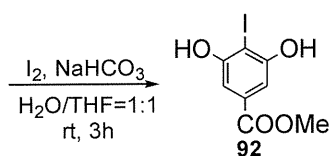
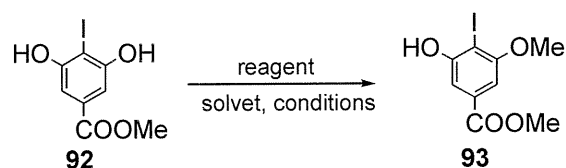


Table 2-1

entry	I ₂ , NaHCO ₃ (eq)	Yield (%)	
		92	91
1	1.2	63	26
2	1.5	77	trace

続いて、二つあるヒドロキシル基の片方をMe基で保護する検討を行った。まず、過去当研究室で行われていた方法でもう一度検討を行ったが、やはり今まで通りの結果しか得られなかった。続いて、ヨウ化メチルより反応性の高

い硫酸ジメチルを溶媒フリー条件下で参考文献に従って行ったが反応は進行しなかった。Entry 3では、同様にジメチル硫酸を用いてアセトン還流条件下で反応を行ったが、TLC上で多点となり単離精製が困難となった。次に0.5Mのメタノール塩酸を用いて酸性条件下で検討を行ったが、trace量しか得られなかった。これはメタノール中の塩酸の濃度が低かったと考える。しかし、塩酸ガスを発生させるのは危険かつ困難であると考えたのでこの方法でのメチル化は断念した(Scheme 2-3)。



Scheme 2-3

Table 2-2

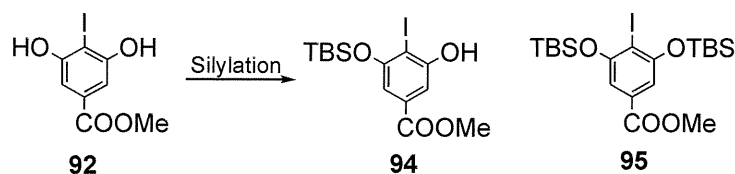
entry	reagent	solvent	conditions	Yield (%)
1	MeI, KHCO ₃ , K ₂ CO ₃	acetone	rt, 18h	34
2	Me ₂ SO ₄ , NaHCO ₃	none	50°C, 1h	N.R.
3	Me ₂ SO ₄ , K ₂ CO ₃ , TBAI	acetone	reflux, 3h	N.D.
4	HCl _{MeOH}	Dioxane	reflux, ovn	2

前任者の松本は、この二つのヒドロキシ基において片方はMe保護で、もう片方はカップリング反応に相性の良いTBSで保護していた。Me保護がどのような条件でも30%台であり効率的でないため、TBS保護の方がより高い選択性を出せるのではと考え、TBS保護⇒Me保護の順の検討を行うこととした(Scheme 2-4)。

シリル化剤としてTBSCl、塩基としてImidazoleを用いた場合、あまり反応は進行しなかった(Entry 1-2)。これはImidazoleの塩基性が低いと考え、塩基をトリエチルアミンに変えて触媒としてDMAPを用いて検討したが、満足いく

結果は得られなかった(Entry 3)。続いて、ジオールのモノ保護として知られている条件で検討を行ったところ、中程度の収率でモノシリル体を得ることができた(Entry 4)。次に、シリル化剤としてより反応性の高いTBSOTfを用いた。塩基としてトリエチルアミンを2.2eq用いた場合、ジシリル体が多く得られてしまった(Entry 5)。そこで、トリエチルアミンを1.1eqまで減らしたところ、ジシリル体は抑えることができたが、モノシリル体が満足いくほど得られなかった(Entry 6)。シリル化剤としてTBSOTfを用いた場合、反応速度が速いため一つ目

のシリル化と二つ目のシリル化で差を出すことができなかったためと考えた。したがって、モノシリル化の適切な条件はEntry4であることがわかった。

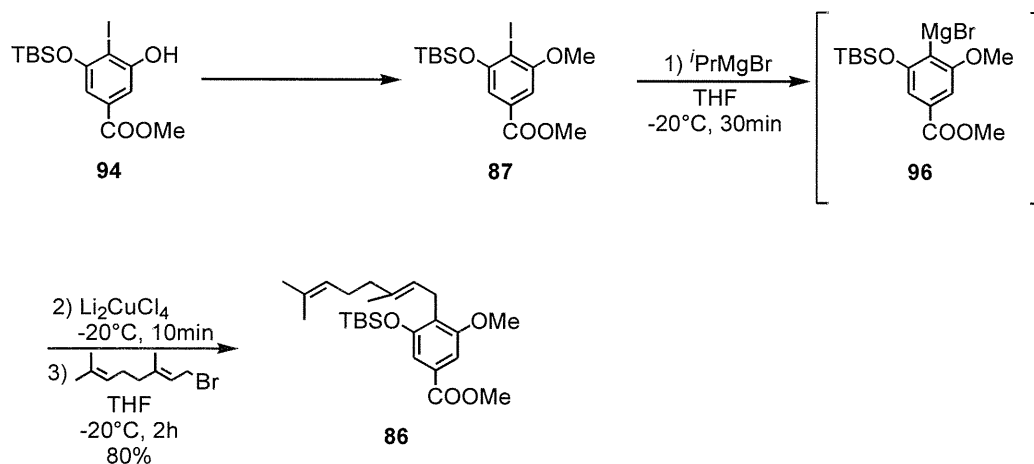


Scheme 2-4

Table 2-3

Entry	Reagent ^{a)}	Yield		
		92	94	95
1	TBSCl, Imidazole(1.1eq), DMF	85	-	-
2	TBSCl, Imidazole(2.2eq), DMF	80	7	-
3	TBSCl, DMAP(0.5eq), NEt ₃ (1.5eq), CH ₂ Cl ₂	33	18	trace
4	TBSCl, NaH(1.1eq), THF	21	53	16
5	TBSOTf, NEt ₃ (2.2eq), DMF	-	29	49
6	TBSOTf, NEt ₃ (1.1eq), CH ₂ Cl ₂	17	35	21

a) TBSCl, TBSOTf: 1.1eq



Scheme 2-5

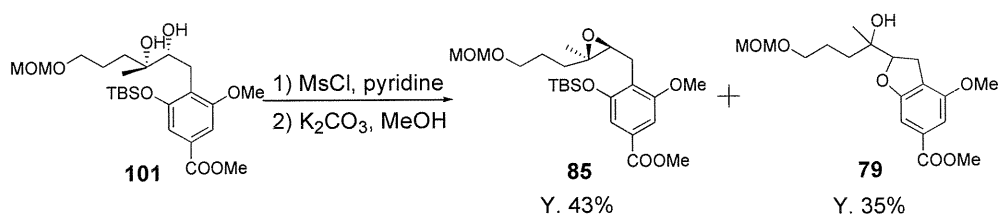
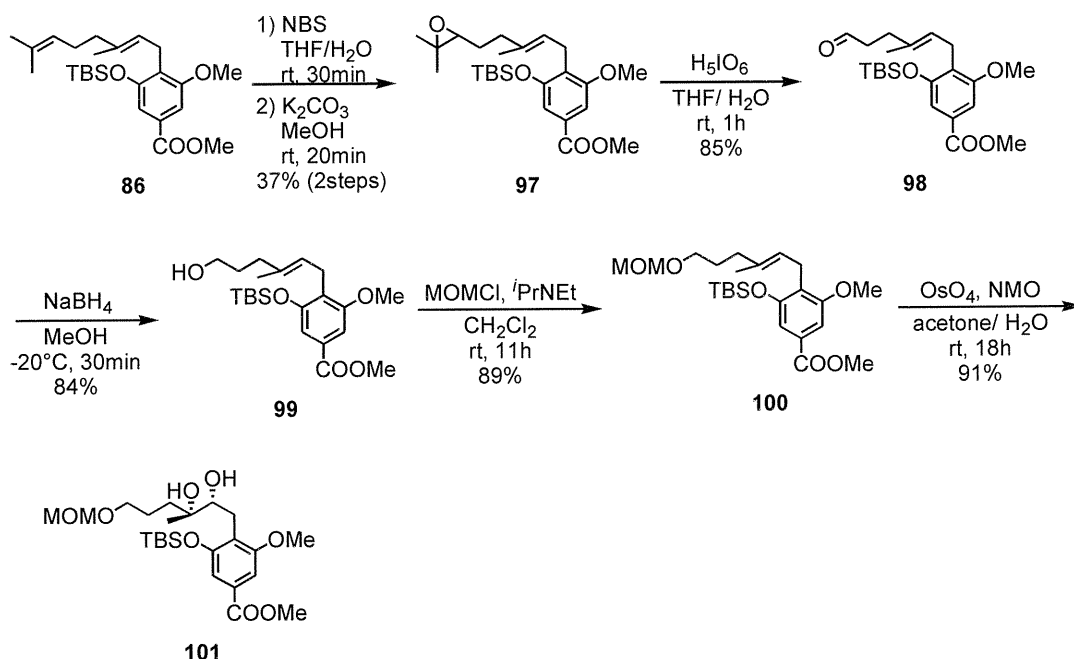
化合物94のヒドロキシル基をMe保護して、続いてゲラニル鎖の導入を行った。化合物87とⁱPrMgBrを用いて系中で発生させたGrignard試薬に、Li₂CuCl₄触媒存在下でゲラニルブロミドを-20°Cでゆっくり滴下し、収率80%

でゲラニル鎖を導入した化合物86を合成した (Scheme 2-5)。

続いて側鎖のエポキシ化を行った。イソプレノイドの末端を選択的にエポキシ化する際に

よく用いられるN-ブロモスクシンイミド(NBS)、塩基を用いてエポキシ体**97**とした。合成したエポキシド**97**に過ヨウ素酸を作用させ、エポキシドを開裂しアルデヒド**98**とし、水素化ホウ素ナトリウム(NaBH₄)によりアルコール**99**へ還元した(Scheme 2-17)。次に、^tPr₂NEt、MOMClを作用させアルコールをMOM保護した。

ここで、EZ比を確認した。過去の検討¹⁷⁾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(OsO₄)によりジオール化する事によりジオール**101**とした(Scheme 2-6)。

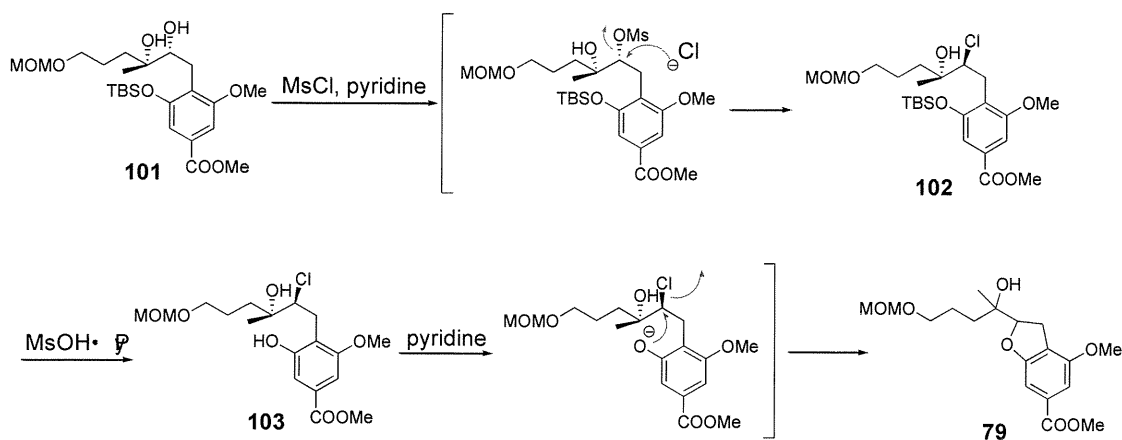


次に、ジオール体**101**をエポキシドにするため、ジオールの2級アルコールのみを選択的にMs化し、塩基で処理することで合成を試みたところ、目的とするエポキシド**85**とともにベンゾフラン骨格をもった環化体**79**が副生成物として得られた(Scheme 2-7)。

ベンゾフラン**79**が副生成物として得られてしまった原因として、2級のアルコールがMs化された後、メシラートがクロライドカウンターアニオンにより求核攻撃されたため2級アルコール部位がクロライドに移り変わったと考えた。その際に脱離したメシラートとピリジンに

よってMsOH・pyridine錯体を形成した。このMsOH・pyridine錯体は酸であるため、外しやすいフェノール性のTBSを脱保護し、系中のピリ

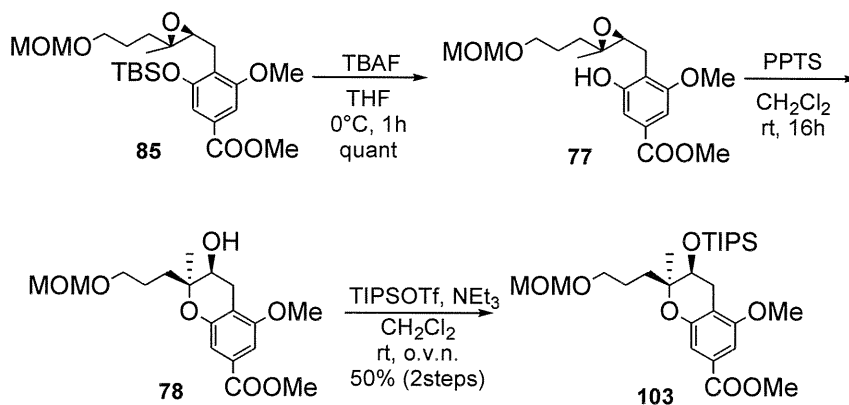
ジンによって環化反応が進行したと考えている (Scheme 2-8)。



Scheme 2-8

続いて、TBS基を脱保護した後、PPTSを用いて処理することで環化反応が進行し目的とするベンゾピラン78を優先的に得ることができ

た。続いてピラン環上のヒドロキシ基をTIPSで保護することで、前任者の松本が合成したクロマン104を構築した (Scheme 2-9)。



Scheme 2-9

さらに、2位と3位の立体化学についても決定した。当研究室の見聞から、クロマン-3-オール環構造についてのNOE実験では、ベンジル位のアキシャルプロトンに照射したとき、transの化合物ではメチレンのプロトンにNOE相関が見られ、cisの化合物ではメチル基のプロトンにNOEが観測されることが判明している (Fig. 2-1)。そこで合成した化合物97ならば、ベンジ

ル位の2つのプロトンのケミカルシフトが十分に離れており相関を確認する事が可能と考え化合物97についてNOESY実験を行った。しかし、TIPSのプロトンと他のプロトンとの相関のシグナルが強すぎたため、ベンジル位のプロトンとメチル基のプロトンの相関を確認する事ができなかった。そこで、HMBCを行ったところ、ベンジル位のエカトリアルプロトンはメチ

ル基の炭素と相関が出ず、アキシアルプロトンのみがメチル基の炭素と相関が確認できた。したがって、化合物97の立体化学をcisと決定した。

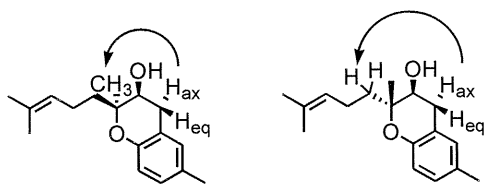
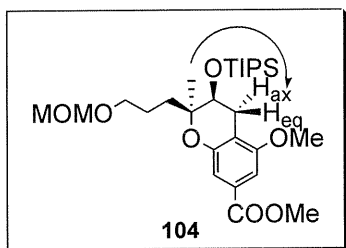
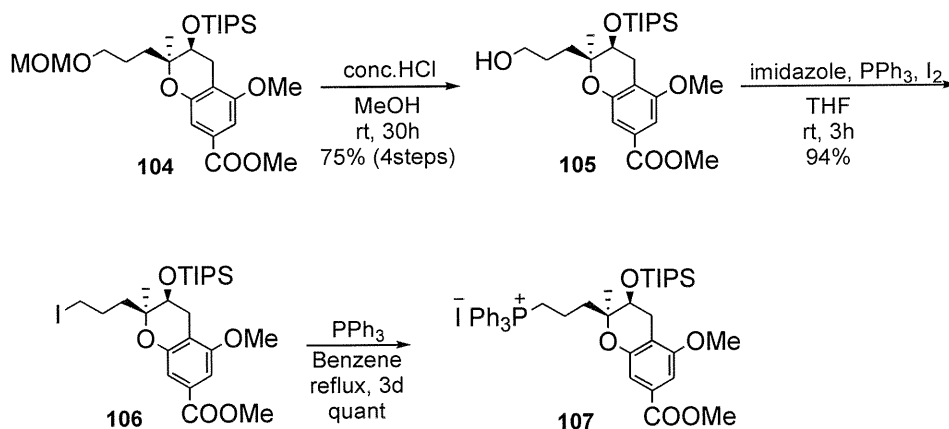


Fig 2-1



Scheme 2-10

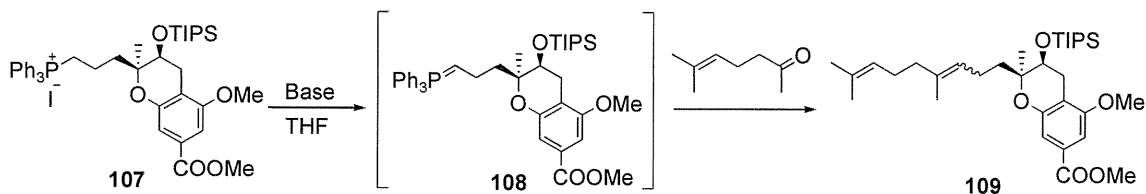
ホスホニウム塩107を用いてWittig反応による側鎖伸長の検討にとりかかった (Scheme 2-11)。まず、*n*-ブチルリチウム (*n*-BuLi)を用いてイリドを発生させた後、ケトンとしてメチルヘプテノンを加えることでWittig反応を行ったが、反応は進行しなかった (Entry 1)。次に、イリドを発生させる際の温度が低いのではないかと考え、温度を-78°Cから-30°Cに上げて、

2-1-2 イソプレノイド鎖の伸長

前任者の松本はクロマン104合成後、ラクタム環の構築を行い、その後側鎖伸長の検討を行ったが目的の反応は進行しなかった。これは複雑な三環式骨格が立体障害となり反応を阻害しているのではないかと考え、ラクタム環構築前に側鎖伸長を検討することとした。

側鎖を伸長するためにクロマン104のMOMで保護した側鎖の変換を行った。まずメタノール溶媒中濃塩酸でMOM基を脱保護させた後、ヒドロキシル基をAppel反応によりヨウ素体106へと変換した。続いて、ベンゼン溶媒中ヨウ素体とPPh₃を3日間還流させることでホスホニウム塩107を得た (Scheme 2-10)。

かつ塩基をNaHMDSに変えて反応を行ったが反応は進行しなかった (Entry 2)。また、塩基としてノルマルブチルリチウムと同時に添加剤としてそれを活性化させるTMEDAを加え、イリドを発生させる温度をさらに0°Cまで上げ、反応を行ったが目的の化合物は得られなかった (Entry 3)。



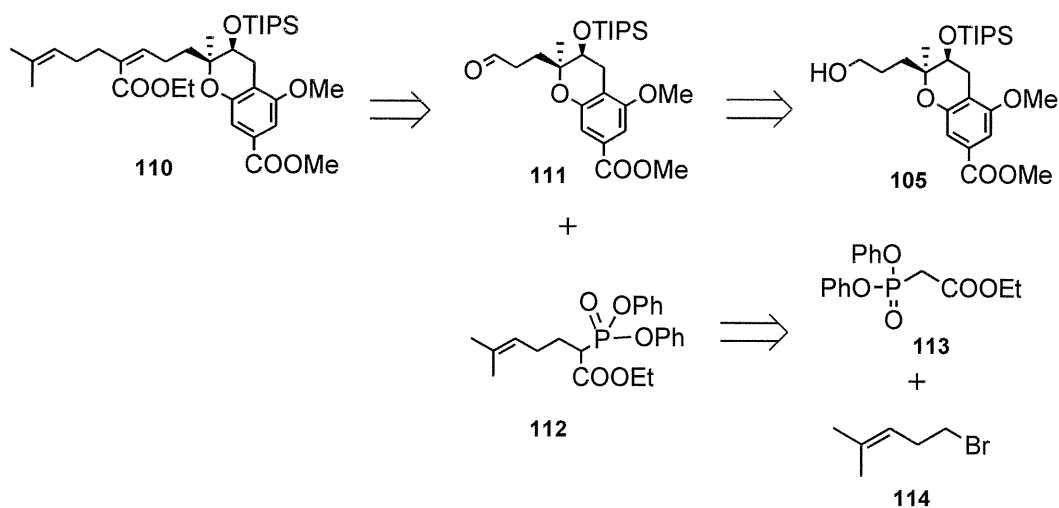
Scheme 2-11

Table 2-4

Entry	Base	Additive	Conditions	Yield (%)
1	<i>n</i> -BuLi	none	-78°C, 1h→rt, 1d→reflux, 2d	N.R.
2	NaHMDS	none	-30°C, 30min→rt, 1d→reflux, 1d	N.R.
3	<i>n</i> -BuLi	TMEDA	0°C, 1h→rt, 1d→reflux, 1d	N.D.

このWittig反応が進行しない原因として、①ホスホニウム塩自体が嵩高いため、ケトンが近づきにくくなっている。②塩基がトリフェニルホスフィンの α 位ではなく、他のプロトンを引き抜いてしまっておりイリドが作れていない。③トリフェニルホスフィンのリンが分子内で相互作用を起こしている。などが考えられる。これらの原因を取り除くために、イリドとケトンを逆にすることで解消できるのではないかと考え、逆合成解析した結果を下に示す(Scheme 2-12)。

今回は側鎖伸長するために母核側をアルデヒドとし反応させる側鎖をイリドにして上述の原因が解消でき構築できる。アルデヒド体はアルコール体を酸化して合成する。今回はホスホニウム塩ではなくホスホン酸エステルを用いることとした。1章1節で述べたようなZ選択的Wittig反応では α ヒドロキシケトンを合成するのが困難であるため、他のZ選択的オレフィン化としてHorner-Wadsworth-Emmons反応を用いることとした。



Scheme 2-12