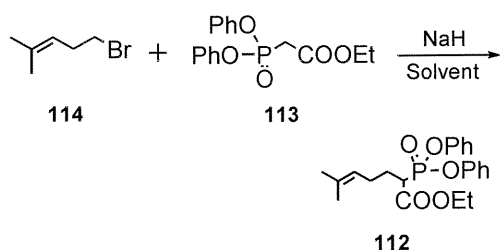


ホスホン酸エステル**113**の $\alpha$ 位に側鎖**114**を導入する検討を行った(Scheme 2-13)。溶媒としてDMFとDMSOを使った検討を行ったが、どちらも低収率になってしまった。Entry 1, 2の両方において、物質収支が合っていないことから今後さらなる検討が必要になってくると考えている。



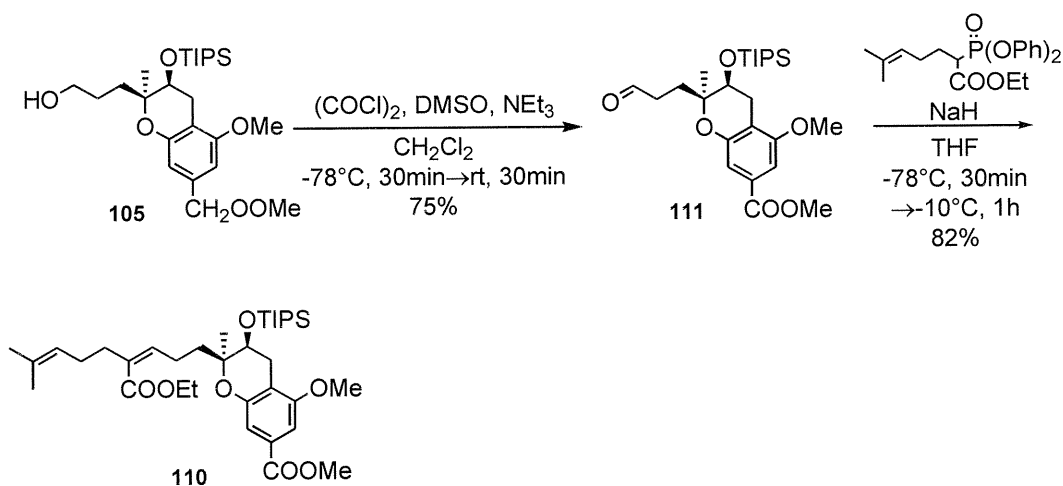
Scheme 2-13

Table 2-5

Entry	Solvent	Condition	Yield (%)
1	DMF	60°C, 6h	35
2	DMSO	rt, 1h→40°C, 16h	39

上記の反応は今後の課題として、そのまま側鎖を導入したホスホン酸エステルを使いHorner-Wadsworth-Emmons反応の検討を行うこととした。

まず、アルコール体**105**をSwern酸化でアルデヒド体**111**とした。続いて、ホスホン酸エステル**112**を用いてHorner-Wadsworth-Emmons反応を行ったところ、目的とする二環式クロマンの側鎖伸長に成功した(Scheme 2-14)。



Scheme 2-14

NOESY測定を行った結果、C15とC19に相関があったので、メジャーな異性体がZ体ということが明らかになった(Fig. 2-2)。また、H-NMRから末端のプロトンがZ体とE体で別れて観測されたので、Z:E=75:25ということが判明した。

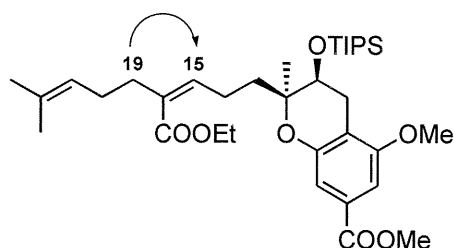
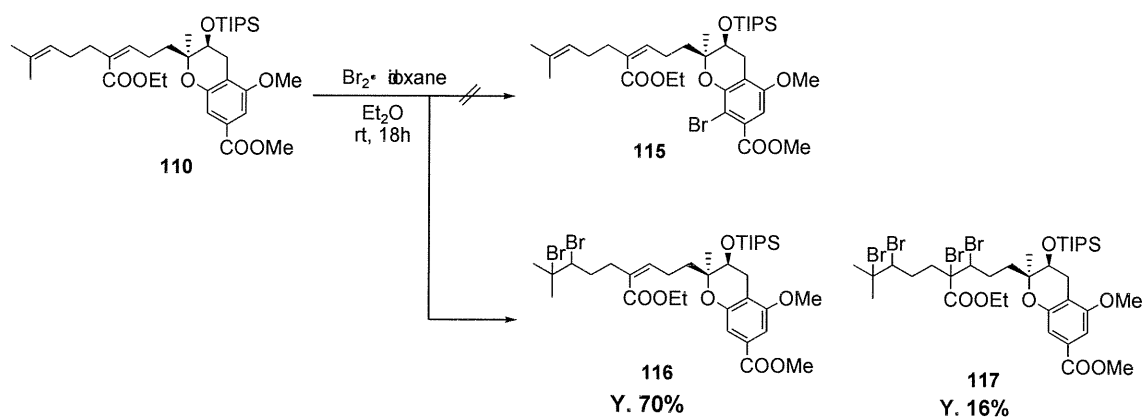


Fig. 2-2

### 2-1-3 ラクタム環の構築

側鎖を伸長した二環式クロマン**110**からラクタム環を構築するために芳香族の臭素化を行った。しかし、望んだ臭素体は得られず、オレフィンに付加した副生成物のみが得られてしまった (Scheme 2-15)。



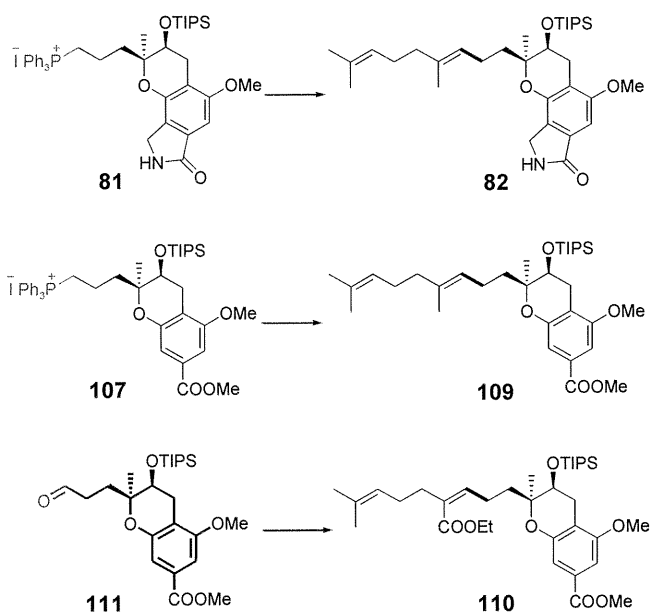
Scheme 2-15

臭素・ジオキサン錯体は、一般的に芳香族をブロモ化するマイルドな試薬であるが、クロマンが立体的に嵩高く込み合っていることや、側鎖の末端オレフィン部が立体的に空いていることなどが原因で、オレフィン部分に付加したと考えている。

## 2-2 三環式化合物を経由したイソプレノイド鎖の導入

過去に当研究室では、三環式骨格を構築して

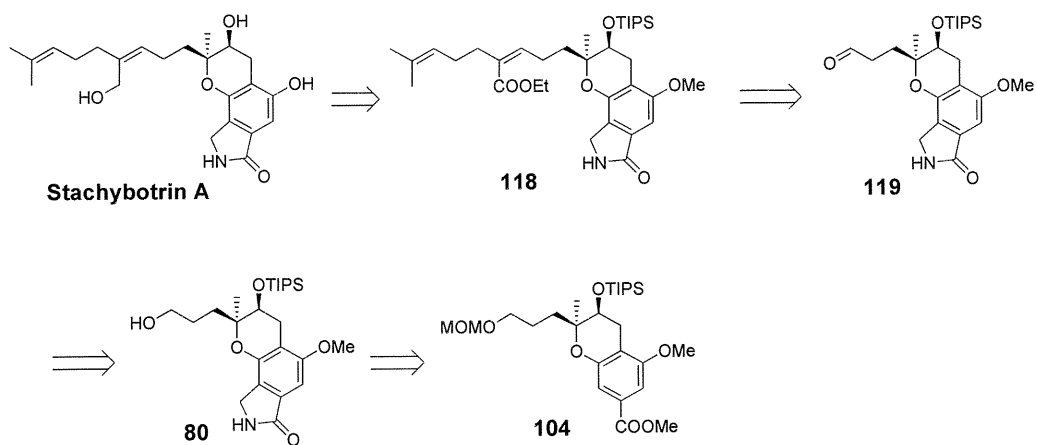
からの側鎖伸長の検討を行ったが、目的の反応は進行しなかった。そこで、三環式骨格ではなく二環式骨格だと反応が進行するのではないかと考え、第1節でWittig反応の検討を行ったが目的の反応は進行しなかった。そこで、イリドとケトンを逆にすることで二環式の状態で反応が進行した (Scheme 2-16)。こちらの方法ならば、三環式骨格の状態でも反応が進行するのではないかと考えた。



Scheme 2-16

そこで、以下のように逆合成解析を行った (Scheme 2-17)。化合物118は三環式化合物のアルデヒド体119からHorner-Wadsworth-Emmons反応によりZ選択的に側鎖を伸長できると考えている。アルデヒド体119は前任者の松本が構築

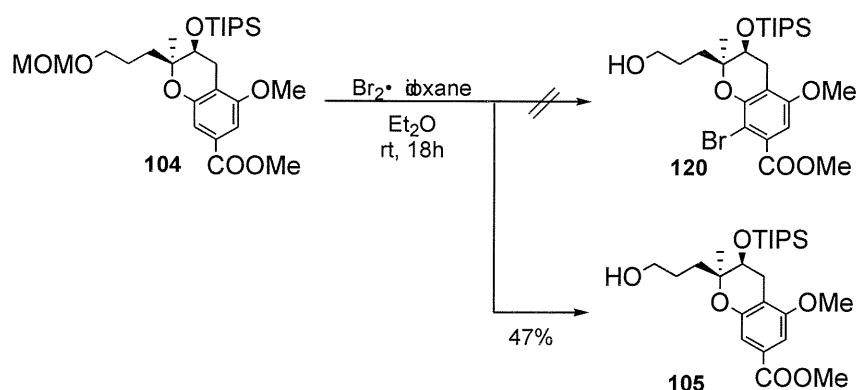
した三環式化合物80を酸化することで構築できる。三環式化合物80は、二環式クロマンから合成できるルートを過去当研究室で見出している、その方法で構築する事を考えた。



Scheme 2-17

前任者の松本の手法通りにラクタム環構築を行った。まず、二環式クロマン104から臭素・ジオキサン錯体を用いて臭素化を行ったが、な

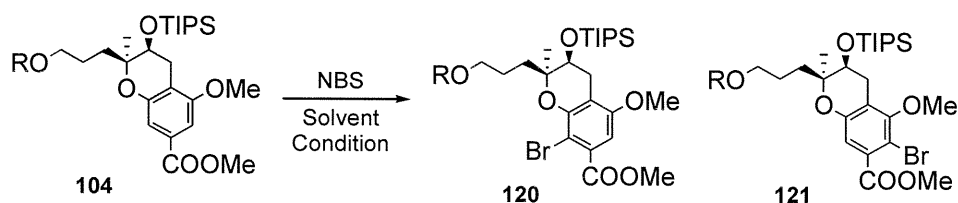
ぜか目的の化合物120はあまり得られずMOM基が脱保護した化合物105が得られてしまった (Scheme 2-18)。



Scheme 2-18

次に、一般的な臭素化剤として知られているN-ブロモスクシンイミド(NBS)を用いて検討を行うこととした。前任者の松本が過去にNBSによる臭素化を検討したとき、望んだところが臭素化されるブロモ体**120**と反対側を臭素化され

る副生成物**121**が得られてしまった(Entry 1)。そこで、溶媒を塩化メチレンに変え、濃度を薄くして反応を試みたところ目的のブロモ体**120**が高い選択性で得られた(Entry 2)。



Scheme 2-19

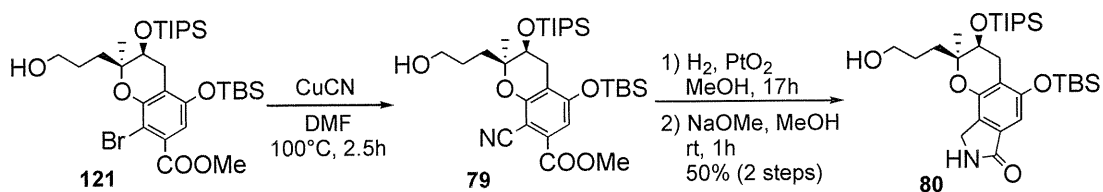
Table 2-6

Entry	Solvent	Condition	R	Yield(%)	
				<b>120</b>	<b>121</b>
1 <sup>a)</sup>	DMF	0°C, 2h	MOM	38	40
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	rt, 2h	H	79	3

a) 松本真典 修士論文 (2009)

上のように位置選択的にブロモ化できた後、Rosenmund-von Braun反応によるシアノ化を行った。DMF溶媒中シアニ化銅を加え、還流させることでシアノ体**79**を得た。続いて、アダムス触媒によりシアノ基を還元し、塩基を作用させることで環化させラクタム環を構築する事が

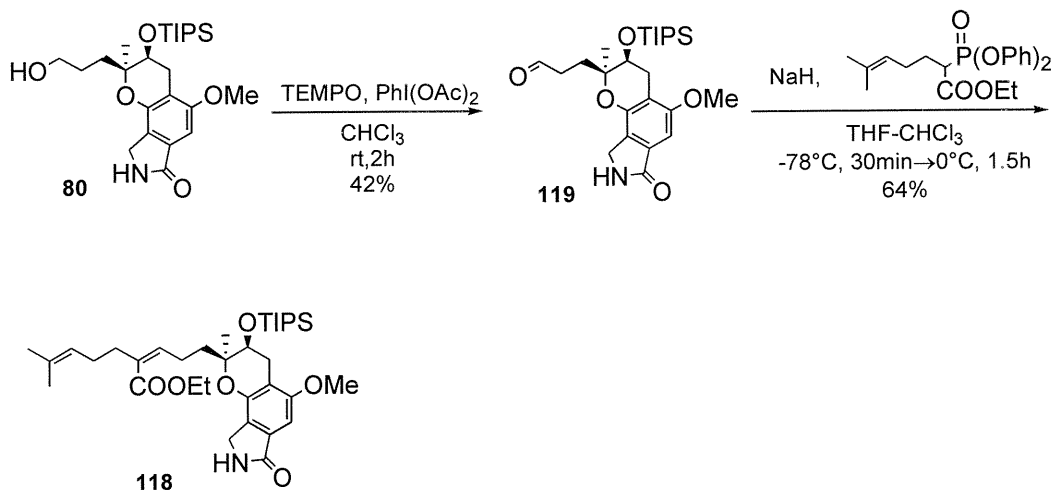
できた。このように得られた三環式化合物**80**はとても極性が高いと同時に溶解性が悪く、カラムによる単離精製においてロスがあったためこのように低収率になってしまったと考えられる(Scheme 2-20)。



Scheme 2-20

続いて、側鎖伸長の検討にとりかかった。まず、アルコール体80をTEMPO酸化によりアルデヒド体119へと官能基変換した。そして、Horn

er-Wadsworth-Emmons反応を行ったところ、目的とする側鎖の伸長に成功した。Z/Eの選択性が62:38とややZ優勢の結果となった (Scheme 2-21)。

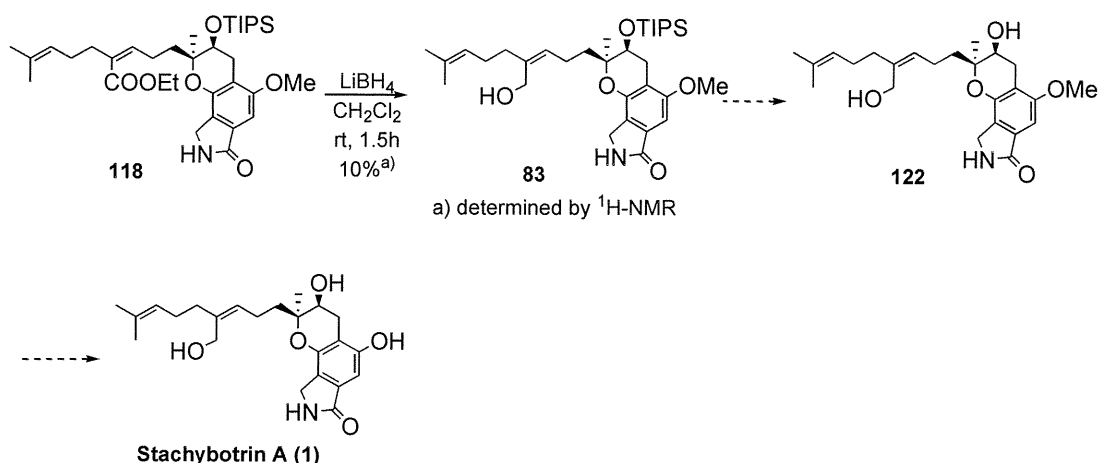


Z/E=62:38

Scheme 2-21

次にエステルの還元を行った。水素化ホウ素リチウム ( $\text{LiBH}_4$ ) による還元を検討したが、あまり反応は進行しなかった。今後は他の還元剤

を検討しつつ、TIPSとMe基を脱保護する事により Stachybotrin A の全合成を達成する予定である (Scheme 2-22)。



Scheme 2-22

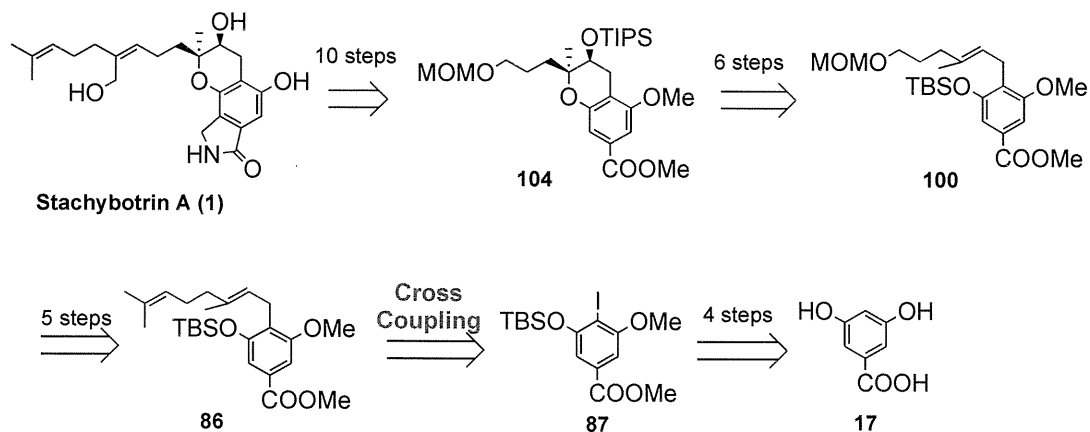
## 2-3 全合成段階数の短縮と全収率の向上を目的としたカップリング反応の検討

### 2-3-1 アセタール型の側鎖を用いたカップリング反応の検討

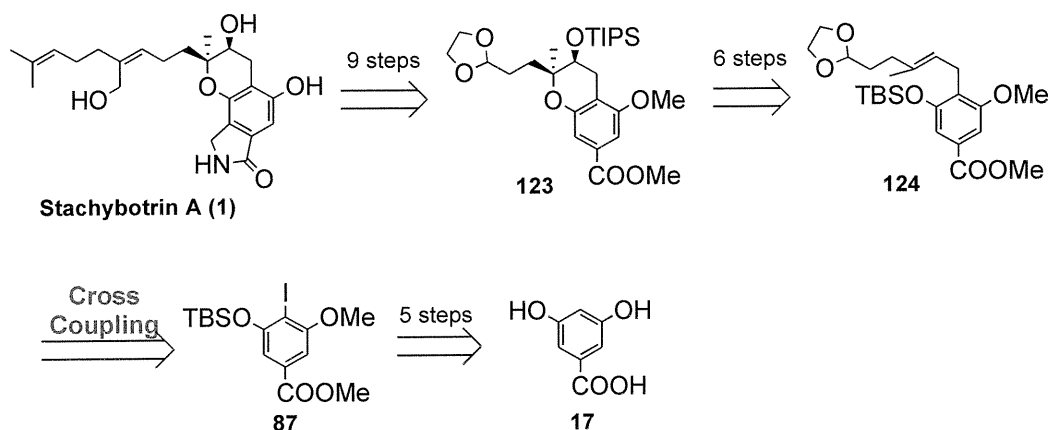
今現在当研究室では、側鎖導入の際のカップリング反応にグラニルブロミドを用いている。その後、側鎖の末端の変換を行っている。従来の合成法では、Stachybotrin Aを全合成するのに必要な合成ステップは26段階と見込んでいる (Scheme 2-23)。しかし、1章でも述べたよ

うに脳疾患治療薬として大きく期待できる化合物である。そのため、多段階の全合成段階は医薬品として実用化が困難になってくる。したがって、全合成段階を減らして、全収率を上げることが必須となってくる。そこで、少しでも段階数を減らし、全収率を上げられないと考えた結果、側鎖の変換をした状態でカップリング反応をすることで6段階ではあるが短縮する事が出来ると考えた。その短縮した合成法の逆合成解析を示した (Scheme 2-24)。そして、側鎖を変換した状態でのカップリング反応の検討を行うこととした。

#### \*従来の合成法



Scheme 2-23

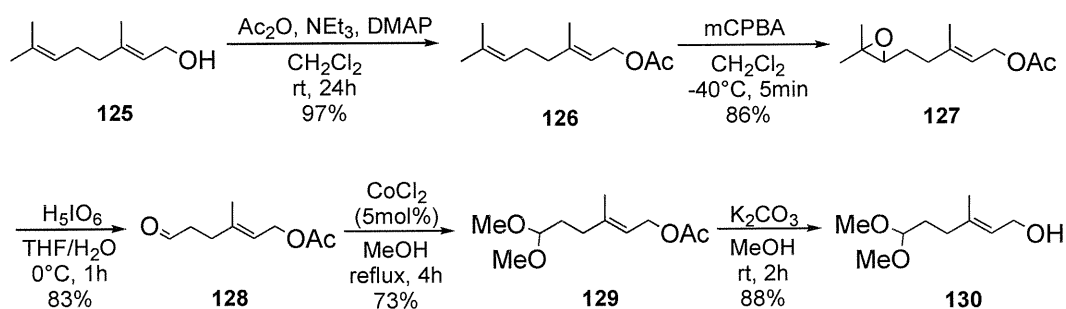


Scheme 2-24

\*新しい合成法

カップリング反応に用いる側鎖の変換を行った。ゲラニオール125を出発原料として、まずヒドロキシル基をAc基で保護した。続いて、

末端のオレフィンのみをエポキシ化した後、オルト過ヨウ素酸を作用させ開裂しアルデヒド体128とした。そして、アルデヒドをジメチルアセタールで保護した。その後、塩基を作用させAc基を脱保護した (Scheme 2-25)。



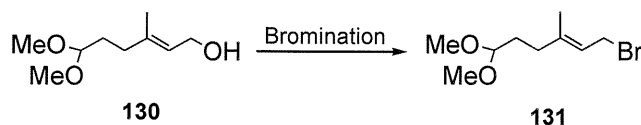
Scheme 2-25

ヒドロキシ基の臭素化の検討を行った (Scheme 2-26)。Br体131は不安定であることが予想されたので、単離精製は行わずカップリング反応に使うこととし、Br体131の生成はTLCで判断した。まず、ジメチルアセタールで保護したアルコール体のヒドロキシ基をメシラートへと変換し、続いてLiBrを作用させることで2段階で臭素化を試みた。TLCで確認を行ったところ、反応の進行がわずかに見られたが、続くカップリング反応に使えないと判断し、別の方法での

ブロモ化も検討することとした。後に単離精製を試みたところ、目的のブロモ体ではなく脱保護したブロモ体を収率17%で得た。また、真空ラインによる乾燥、もしくはカラムで分解していることがわかった (Entry 1)。次に三臭化リンにより1段階臭素化を試みたところ、反応時間が30分の段階でBr体が高収率で生成していることがTLC上で確認できたが、1時間後確認したところ、生成物が分解していることがわかった。CrudeでNMRをとったところ、こちらの条件

でも脱保護していることが確認できた(Entry 2)。Entry 3の条件は臭化水素が発生し、酸性条件下となってしまうので系中が中性の条件を検討することとした。NBS, PPh<sub>3</sub>を用いて臭

素化を試みた。TLCでBr体と思われる化合物が生成したため、crudeでNMRをとったところ脱保護したブロモ体であった(Entry 3)。



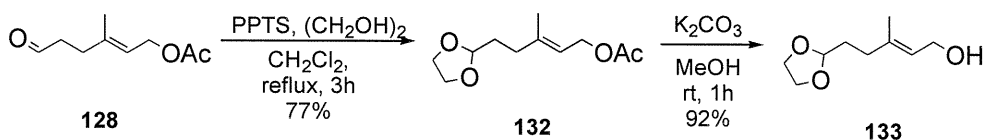
Scheme 2-26

Table 2-7

Entry	Reagent	condition	Yield (%)
1	1) MsCl, NEt <sub>3</sub> 2) LiBr	1) -40°C, 1h 2) rt, 1h	N.D.
2	PBr <sub>3</sub>	0°C, 1h	N.D.
3	NBS, PPh <sub>3</sub>	rt, 1.5h	N.D.

上述の検討において、ジメチルアセタールが脱保護したブロモ体しか得られなかった。そこで、ジメチルアセタールよりも外れにくい保護基で臭素化を検討することとした。アルデヒド

体**128**を塩化メチレン還流下PPTSにより環状アセタール保護した。続いて、塩基でAc基を脱保護することでアルコール体**133**へと変換した(Scheme 2-27)。



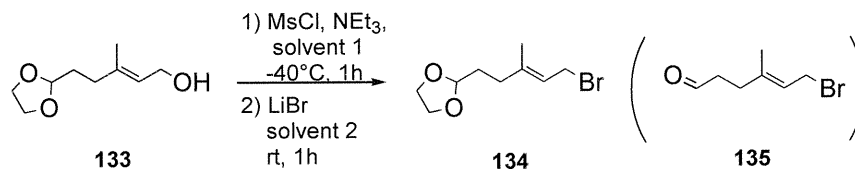
Scheme 2-27

続いて、臭素化の検討を行った(Scheme 2-28)。まず、環状アセタール化合物の臭素化の文献を参考にして検討を行った(Scheme 2-28, Entry 1)。そして、ブロモ体**134**は単離精製で壊れてしまう可能性があるため、生成はTLCで判断してカップリング反応を行ったところ、目的のカップリング体**124**ではなく脱保護したカップリング体**98**が得られてしまった(Scheme 2-29, Entry 2)。つまり臭素化の時点でアセタールが脱保護していたと考えた。この原因として、系中で臭化水素が発生して脱保護が起きてしまっているのではないかと考えた。そこで、系

中で臭化水素が発生しないように系中の水分を取り除いたドライ溶媒を用いることとした。また、酸が発生してもそれをトラップできるように塩基の量をEntry 1より多めに入れることとした。そして、LiBrの量が多すぎるのではないかと考え、臭素化源の当量も少なくして検討した(Scheme 2-28, Entry 3)。臭素化の後、単離精製を行わずカップリング反応を行ったところ、目的のカップリング体**124**を低収率ながら得ることができた(Scheme 2-29, Entry 2)。カップリング反応が低収率になってしまった原因としてブロモ化の方が低収率になってい



たと考えられる。臭素化が低収率になったのは、  ある。  
LiBrの当量が少なかったことが一つの原因で



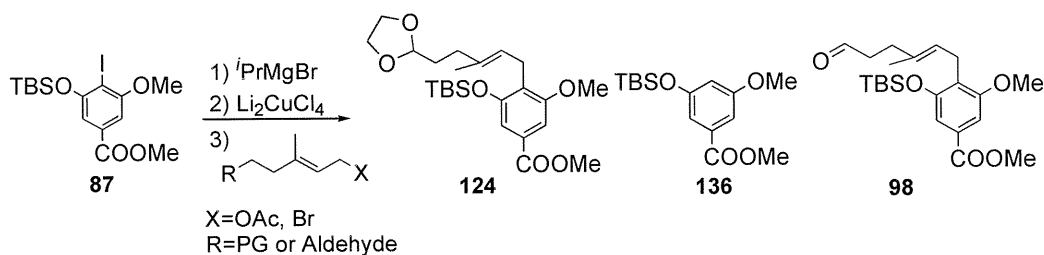
Scheme 2-28

Table 2-8

Entry	MsCl (eq)	NEt <sub>3</sub> (eq)	LiBr (eq)	Solvent 1	Solvent 2
1	1.5	2.0	10eq	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	THF
2	1.5	3.0	1.5eq	dry THF	dry THF

ブロモ体を合成するのが難しいので、より簡単に合成できる側鎖でカップリングの検討を行ってみた。脱離基としてAcO基をもつ側鎖で

検討を行ったが、ブロモ体に比べて反応性が低く目的のカップリング体は得られなかった (Entry 4, 5)。



Scheme 2-29

Table 2-9

Entry	Reactant	condition	Yield (%)		
			124	136	98
1		-20°C, 2h	80	trace	-
2	135	-20°C, 2h	-	44	23 <sup>a)</sup>
3	134	0°C, 2h	28	46	-
4	129	-20°C, 2h → 0°C, 2h → rt, 3h	-	63	-
5	132	-20°C, 2h → 0°C, 2h → rt, 3h	-	33	-

a) determined by H-NMR

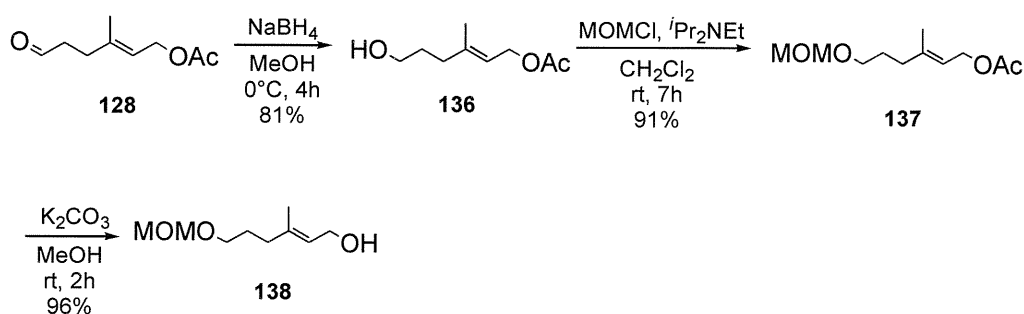
## リング反応の検討

### 2-3-2 アルコール型の側鎖を用いたカップ

望んだカップリング体**124**を得ることはできたが、低収率であることとアセタールが脱保護されやすいため、この後の反応条件に耐えることができないかもしれないと考えた。そこで、アルデヒドの状態で保護せずアルコール体まで還元した後にMOMで保護することで段階数は少し多くなるが、外れにくく今後の反応条件にも耐えられると考えアルコール体の側鎖の合

成とカップリング反応の検討を行うこととした。

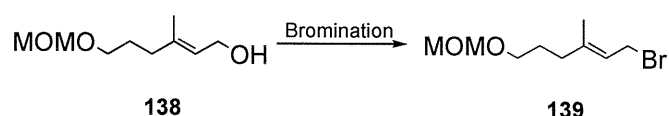
まず以前合成したアルデヒド体**128**を水素化ホウ素ナトリウム ( $\text{NaBH}_4$ ) により還元しアルコール**136**へと変換した。続いて、MOM基で保護した後に塩基を作用させることでAc基を脱保護しアルコール体**138**を得た (Scheme 2-29)。



Scheme 2-30

アルコール体**138**を用いてブロモ化の検討を行った (Scheme 2-30)。まず、三臭化リンを用いて検討を行ったが目的の化合物は得られなかった (Entry 1)。三臭化リンでは臭化水素が発生してしまうためMOMが外れてしまうと考え、酸をトラップできるようにピリジン存在下で検討を行ったが、目的の化合物は得られなかつ

た (Entry 2)。続いて、中性条件下で検討を行ったがそれでも目的の化合物は得られなかった (Entry 3, 4)。そこで、先ほどアセタール保護後のブロモ化に成功した2段階でのブロモ化の検討を行ったところ、目的のブロモ体と思われる化合物が得られた (Entry 5)。このブロモ体を用いてカップリング反応の検討を行った。



Scheme 2-31

Table 2-10

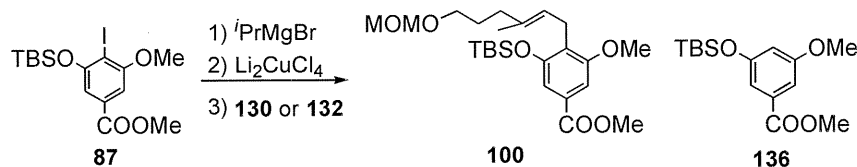
Entry	Reagent	Solvent	Condition
1	$\text{PBr}_3$	$\text{Et}_2\text{O}$	$-20^\circ\text{C}$ , 2h
2	$\text{PBr}_3$ , pyridine	dry $\text{Et}_2\text{O}$	$0^\circ\text{C}$ , 1h
3	NBS, $\text{Me}_2\text{S}$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$-40^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$ , 2h
4	$\text{CBr}_4$ , $\text{PPh}_3$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	rt, 2h
5	1) $\text{MsCl}$ , $\text{NEt}_3$ 2) $\text{LiBr}$	dry THF	1) $-40^\circ\text{C}$ , 1h 2) rt, 1h

まず、アセチル体を用いてカップリング反応の検討を行った (Scheme 2-31)。しかし、AcO

基では反応性が悪く反応がまったく進行しなかった (Entry 1)。続いて、脱離基をブロモに

して0℃で反応を行ったところ、アセタール保護の時に比べてカップリング体の収率は高くなったが、反応しなかった化合物**136**も同程度得られてしまった(Entry 2)。そこで、反応性が低く0℃2時間では反応が進行しきっていない

のではないかと考え、室温で24時間反応させてみたがEntry 2と同じような結果になった(Entry 3)。そこで、-20℃で反応を行ったところ、65%と中程度の収率まで向上した。



Scheme 2-32

Table 2-11

Entry	Reactant	condition	Yield (%)	
			<b>100</b>	<b>136</b>
1	<b>7</b>	0°C, 2h	-	77
2	<b>9</b>	0°C, 2h	45	42
3	<b>9</b>	rt, 24h	40	47
4	<b>9</b>	-20°C, 2h	65	15

### 3. まとめ

本研究では、二環式クロマンを立体選択的に合成した後、側鎖伸長とラクタム環の構築に関する方法と、全合成段階数の短縮を目的とした側鎖合成と銅触媒クロスカップリング反応について検討し、Stachybotrin類の合成に挑んだ。

まず立体選択的なクロマンの構築を行った。フェノール誘導体**87**とゲラニルブロミドを銅触媒クロスカップリング反応を用いて立体保持で導入した。続いて、側鎖末端を変換した後、内部オレフィンをジオールへと誘導した。そのジオールからエポキシドへと変換し、酸による環化反応を行うことでクロマンを優先的に構築する事ができた。次に、側鎖伸長を試みた。得られた二環式クロマンの

側鎖をホスホニウム塩へと変換し、Wittig反応を行ったが目的の反応は進行しなかった。そこで、イリドとケトン逆にしてHorner-Wadsworth-Emmons反応を行ったところ、目的の側伸長に成功しZオレフィンを優先的に構築する事ができた。続いて、ラクタム環の構築に取り掛かった。側鎖を伸ばした二環式クロマンの芳香族のブロモ化を臭素・ジオキサン錯体を用いて行ったが、目的に位置にブロモ化はされず側鎖オレフィン部が付加される結果となった。

次に、上記の結果を踏まえて、側鎖伸長をする前にラクタム環の構築を行うこととした。第1節で構築した二環式クロマンの位置選択的ブロモ化、シアノ化の後、アダムス触媒による還元と環化を経てラクタム環の構築に成功した。次に、第1節で成功したHWE反応による側鎖伸長を利用するため、側鎖を

アルデヒド体へと変換した。そして、HWE反応を行ったところ側鎖伸長に成功し、Stachybotrin A, B, Cに共通骨格を構築する事ができた。今現在、エステルの還元の検討をしており、その後、脱保護をすることでStachybotrin Aを全合成する予定である。

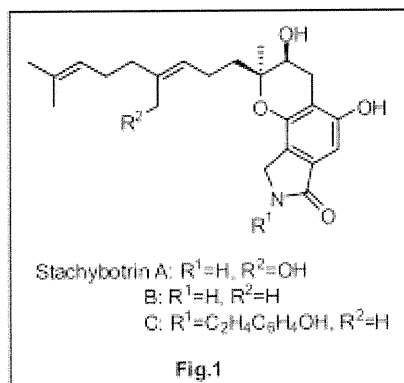
最後に、全合成の段階数を短縮する検討を行った。今まではゲラニル側鎖を導入してから側鎖を変換していたが、側鎖を変換してから

導入した方が効率的であり、全合成の段階数を短縮できると同時に全収率も大幅に改善できるのではないかと考えた。まず、側鎖の末端を変換しアセタール保護をしてカップリングを行ったが、アセタール保護では臭素化が困難なことからカップリング反応も低収率であるため、アルコール体まで還元して臭素化に耐えられるMOMでアルコールを保護して、カップリング反応を行ったところ、目的とする側鎖導入に成功した。

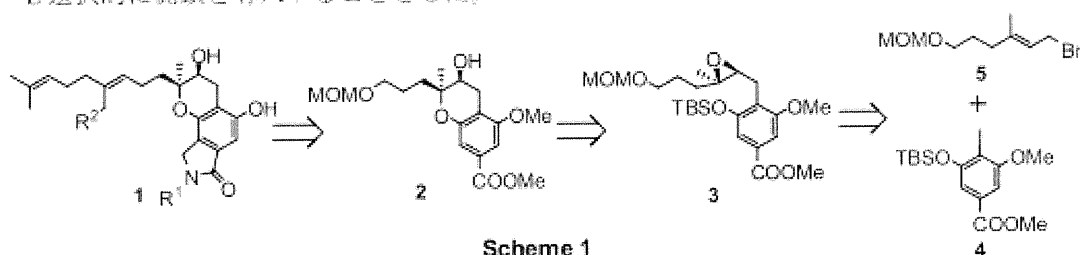
二環式クロマンを経由した三環式化合物 Stachybotrin の全合成研究

(横浜国大院環境情報) 井上誠一、○藤本峻也、松本真典、星野雄二郎、  
本田 清

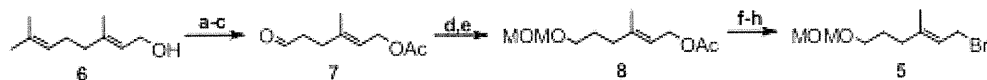
【緒言】 Stachybotrin 類(Fig.1)は天然から単離された新規芳香族イソプレノイドクロマンであり、ベンゼン環を中心に二つの不斉中心を有するキラルなピラン環とラクタム環が縮合した複雑な骨格を有している。その活性として、Stachybotrin A および B は抗菌・抗カビ活性を示し、Stachybotrin C は神経成長因子増強作用、神経栄養因子様活性などの非常に興味深い活性が報告されている<sup>1,2)</sup>。そのため、本天然物は近年社会的ニーズの高い脳疾患治療薬のリード化合物となることが期待されている。しかし、天然からはごく微量しか単離されず、今までに全合成の報告例もない。そこで、本研究では構造、活性の両方において興味深い Stachybotrin の効率的かつ立体選択的合成法の確立を目的に研究を行った。



【合成計画】まず、逆合成解析を示す(Scheme 1)。Stachybotrin 1 は、二環式クロマン 2 からラクタム環の構築とイソプレノイド鎖の伸長により合成できると考えていくつかのルート考えた。二環式クロマン 2 はエポキシド 3 のエポキシ開環反応により立体選択的に構築し、エポキシド 3 は *p*-ヨードエステル 4 とブロモ体 5 のクロスカップリング反応により E 選択的に側鎖を導入することとした。



【結果及び考察】まずカップリングに使用する側鎖の合成を行った。

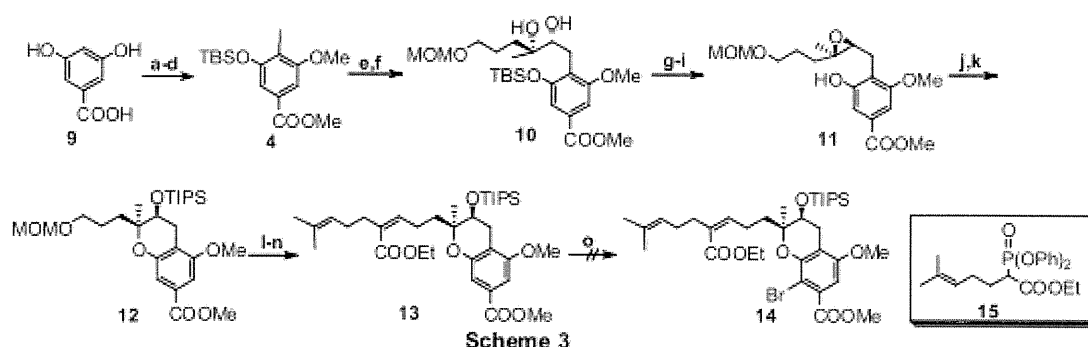


**Reagents and conditions:** (a) Ac<sub>2</sub>O, NEt<sub>3</sub>, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 97%; (b) mCPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -40°C, 86%; (c) H<sub>5</sub>IO<sub>6</sub>, THF-H<sub>2</sub>O, 0°C, 83%; (d) NaBH<sub>4</sub>, MeOH, 0°C, 81%; (e) MOMCl, iPr<sub>2</sub>NEt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 91%; (f) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, rt, 96%; (g) MsCl, NEt<sub>3</sub>, THF, -40°C; (h) LiBr, THF, rt

いのうえ せいいち、○ふじもと しゅんや、まつもと まさのり、ほしの ゆうじろう、ほんだ きよし

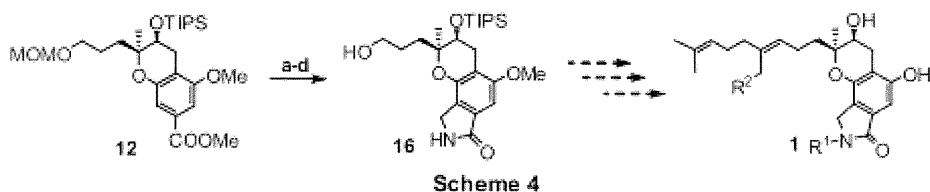
出発原料としてゲラニオール **6** を用いて、末端のオレフィンをエポキシ化し、酸化開裂してアルデヒド体 **7** を得た。続いて還元、保護、脱保護を行った後に、OH をプロモ化してプロモ体 **5** を合成した。(Scheme 2)

ジヒドロキシ安息香酸 **9** を出発原料として、*p*-ヨードエステル **4** を合成した後、Scheme 2 で合成した側鎖をカップリング反応により導入した。続いて、ジオール **10** を経由してエポキシド **11** を得た。次に、エポキシ開環反応により重要な合成中間体である二環式クロマン **12** とした。この時、クロマンと同時にベンゾピラン環も生成するが、優先的にクロマンを得ることができた。得られた二環式クロマン **12** に対して、HWE 反応を行うことで目的の側鎖を伸長した化合物 **13** を与えた。このときの Z/E 選択性は Z/E=75:25 となった。続いて、ラクタム環の構築のためプロモ化を行ったが、目的の化合物は得られずオレフィンに臭素が付加した化合物が得られてしまった。(Scheme 3)



**Reagents and conditions:** (a) conc.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , MeOH, reflux, 94%; (b) MeI,  $\text{KHCO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , acetone, rt, 37%; (c)  $\text{I}_2$ ,  $\text{NaHCO}_3$ , THF- $\text{H}_2\text{O}$ , rt, 77%; (d) TBSOTf,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, quant; (e)  $^i\text{PrMgBr}$ ,  $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$ , **5**,  $-20^\circ\text{C}$ , 47%; (f)  $\text{OsO}_4$ , NMO, acetone- $\text{H}_2\text{O}$ , rt, 91%; (g) MsCl, pyridine, rt; (h)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , MeOH, rt, 64% (2steps); (i) TBAF, THF,  $0^\circ\text{C}$ , 99%; (j) PPTS,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, 68%; (k) TIPSOTf,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, 81%; (l) conc. HCl, MeOH, rt, 75%; (m)  $(\text{COCl})_2$ , DMSO,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$ , 75%; (n) NaH, **15**, THF,  $-78^\circ\text{C} \rightarrow -10^\circ\text{C}$ , 82%; (o)  $\text{Br}_2$ -dioxane,  $\text{Et}_2\text{O}$ , rt

そこで、側鎖伸長を行う前にラクタム環を構築することとした。二環式クロマンに対して、位置選択的に片側を臭素化した。続いて、 $\text{CuCN}$  を用いてシアノ化し、アダムス触媒による還元、環化を経て三環式骨格 **16** を構築した。この後、側鎖伸長と還元、脱保護により Stachybotrin **1** を合成する予定である。(Scheme 4)



**Reagents and conditions:** (a)  $\text{Br}_2$ -dioxane,  $\text{Et}_2\text{O}$ , rt, 67%; (b)  $\text{CuCN}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $100^\circ\text{C}$ , 76%; (c)  $\text{H}_2$ ,  $\text{PtO}_2$ ,  $\text{EtOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt; (e) NaOMe, MeOH, rt, 85% (2steps)

1) X. Xu et al., *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 6700

2) Y. Nozawa et al., *J. Antibiot.*, 1997, 637

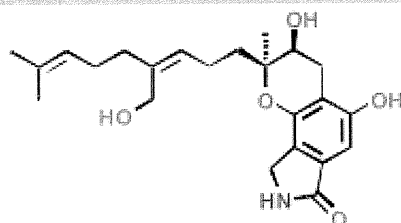
# 二環式クロマンを経由した三環式化合物 Stachybotrinの全合成研究

(横浜国大院環境情報)

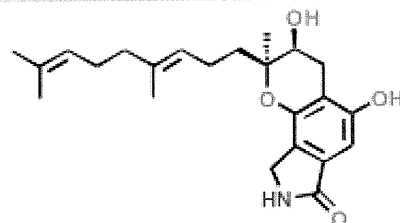
井上誠一・○藤本峻也・松本真典・星野雄二郎・本  
田清



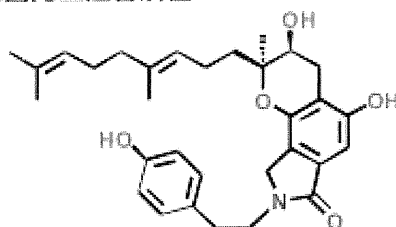
## Stachybotrins



**Stachybotrin A**  
抗枯草菌活性、糞生菌発生阻害活性



**Stachybotrin B**  
抗枯草菌活性、糞生菌発生阻害活性

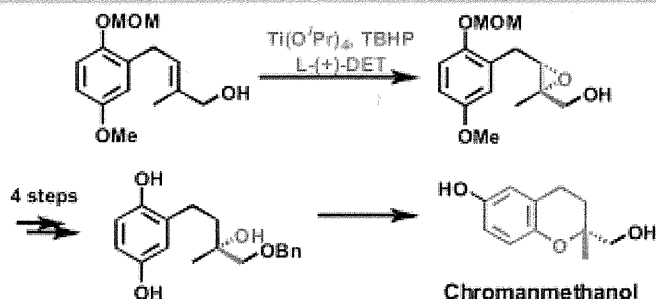


**Stachybotrin C**  
NGF (神経成長因子) 増強作用, BDNF (神経栄養因子) 様活性

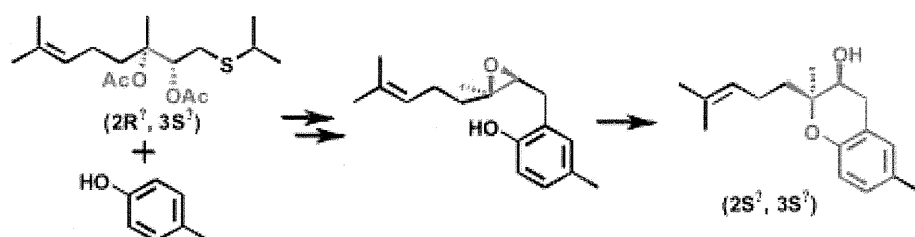
- 1) X. Xu et al., *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 6700
- 2) Y. Nozawa et al., *J. Antibiot.*, **1997**, 637



## Stereoselective Chromane Synthesis

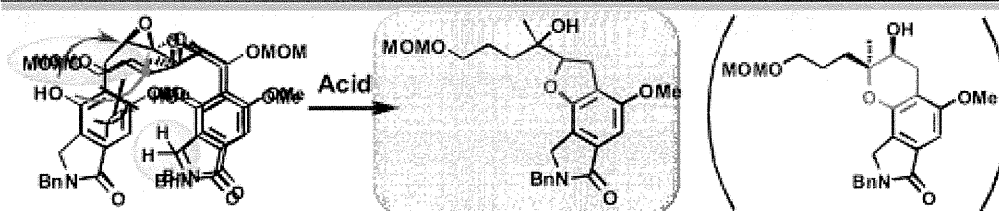


J.Y. Goujon, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **2002**, 496

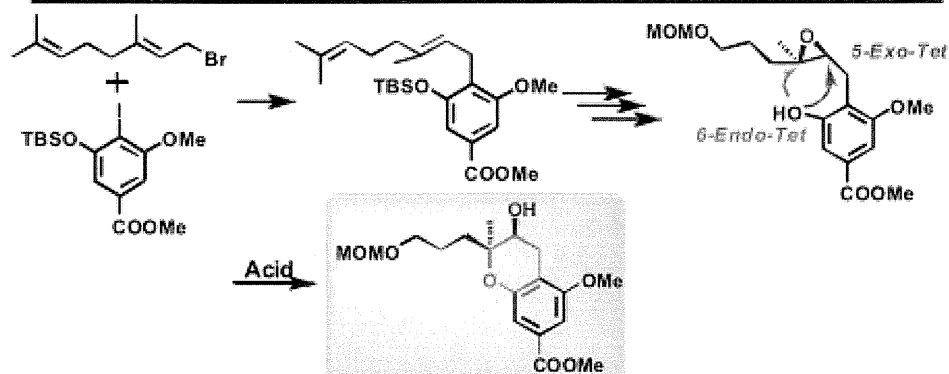


S. Inoue et al., *Synlett*, **1998**, 679

## Previous Work 1



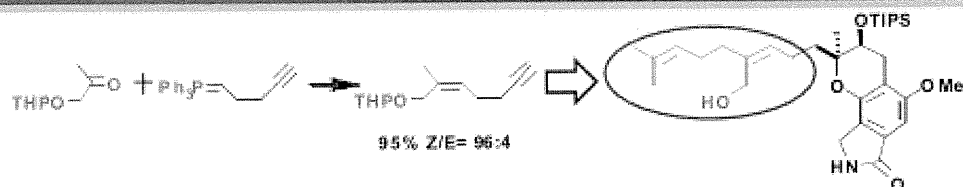
井上誠一他, 第52回TEAC講演要旨集 1P II - 3 (2008)



井上誠一他, 第53回TEAC要旨集2A II - 7 (2009)



## Previous Work 2

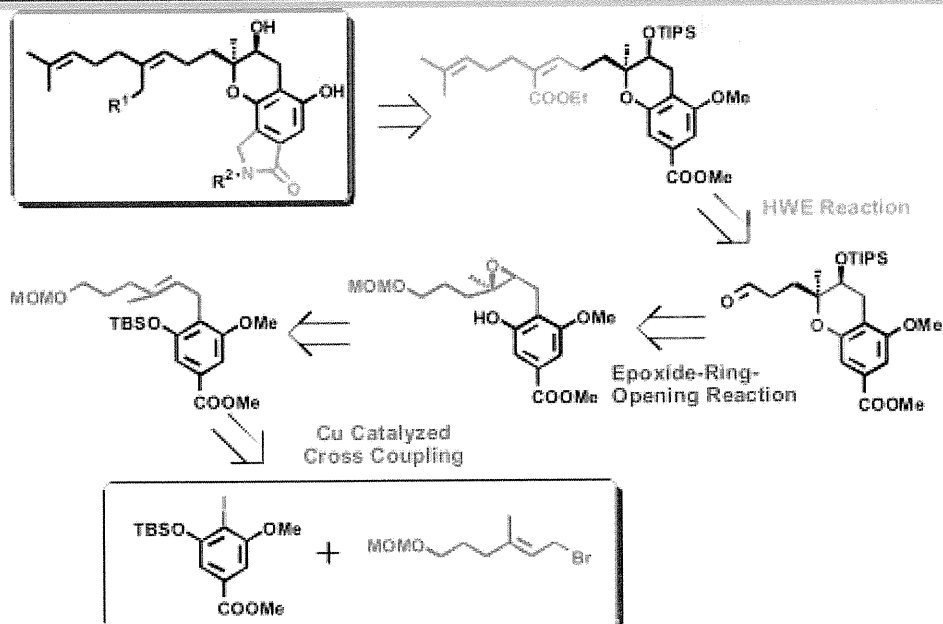


K. Sato et al., *Chem Lett.*, 1981, 1171



井上誠一他, 第54回TEAC要旨集1P II-5(2010)

## Retrosynthesis



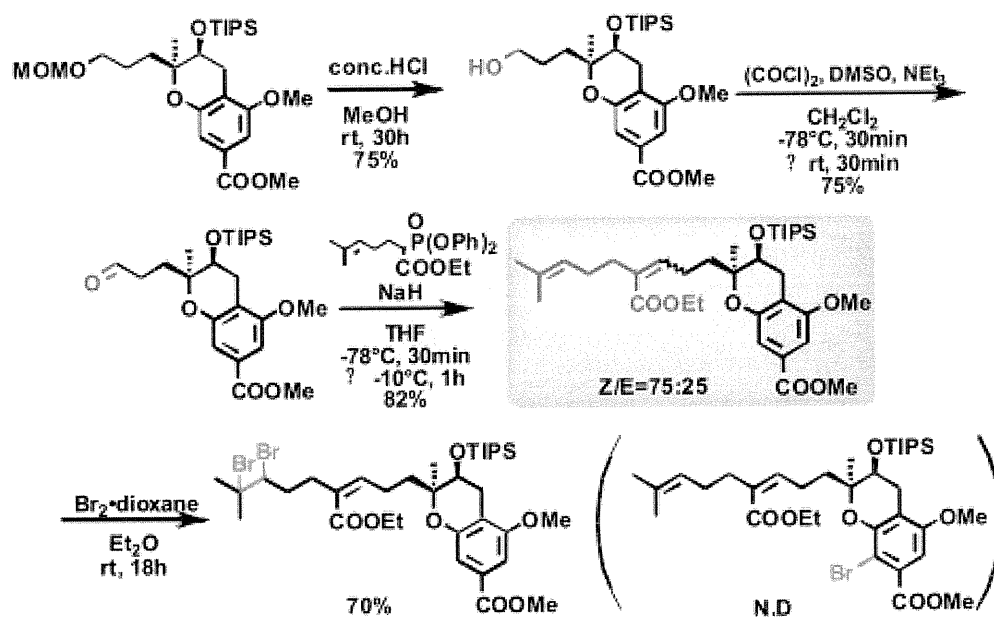
## Coupling Compound Synthesis



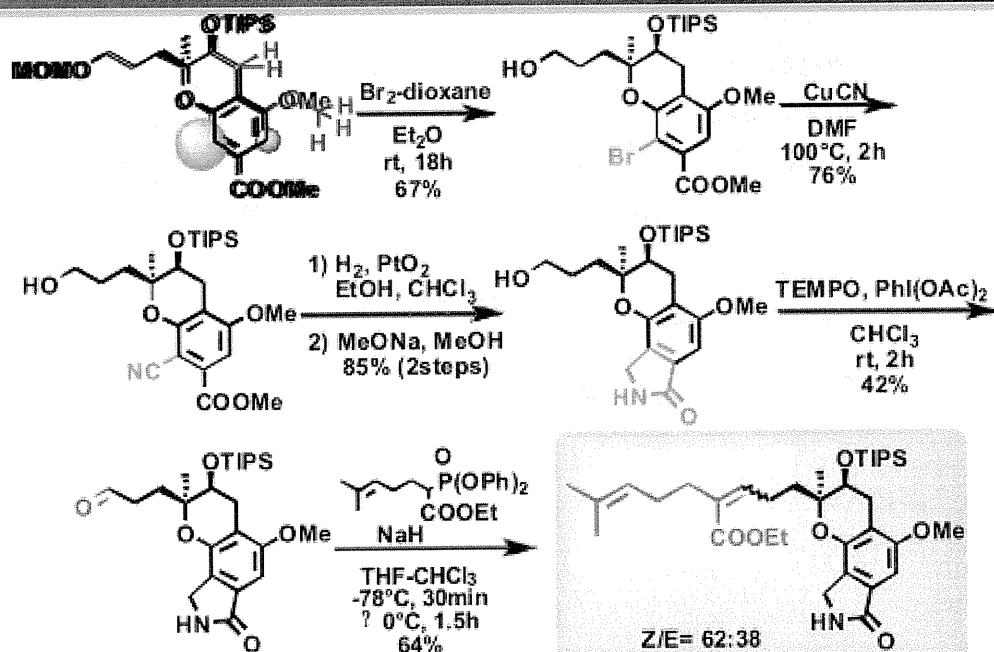
## Stereoselective Chromane Synthesis



## ①Side Chain followed by ②Lactam Ring



## ①Lactam Ring followed by ②Side Chain



## Summary

