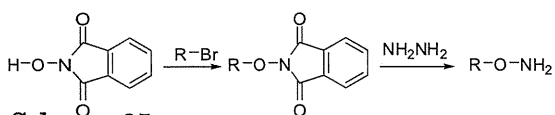


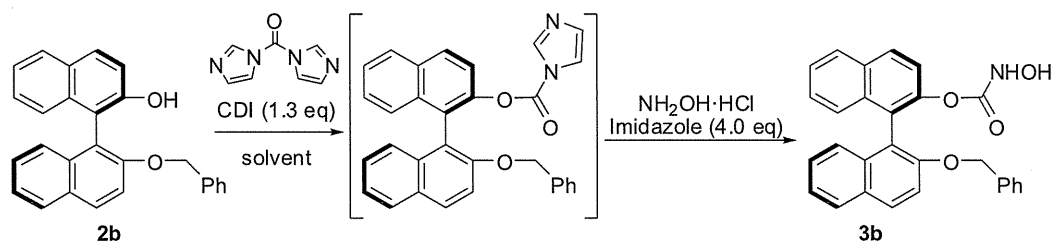
Scheme 34



Scheme 35

高収率でモノベンジル化体が得られ、その光学純度を測定した結果、文献値と一致した。

続いて、文献を参考に、カルバミン酸エステルの合成を行ったが、収率が中程度であったので溶媒やヒドロキシルアミン塩酸塩の当量などの検討を行った (Scheme 36, Table 1)³¹⁾。



Scheme 36

Table 1

entry	solvent	NH ₂ OH·HCl	Imidazole	yield of 3b (%)	recovery (%)
1	acetonitrile	10 eq	4 eq	36	60
2	CH ₂ Cl ₂	10 eq	4 eq	32	56
3	CH ₂ Cl ₂	5 eq	4 eq	3	86
4	CH ₂ Cl ₂	30 eq	4 eq	47	52
5	CH ₂ Cl ₂	30 eq	10 eq	33	65

この結果から、ヒドロキシルアミン塩酸塩の当量の違いで著しく収率が変化し、その当量の増加に伴って収率が増加するため、この反応では、ヒドロキシルアミン塩酸塩が反応で非常に重要な役割を果たしていることが分かった。

1-3 単純な構造の第三級アルコールのカルバミン酸エステルの合成

また、Table1 の結果を基に、より単純な構造の第三級アルコールからのカルバミン酸エステルの合成を行った(Scheme 37, Table 2)。

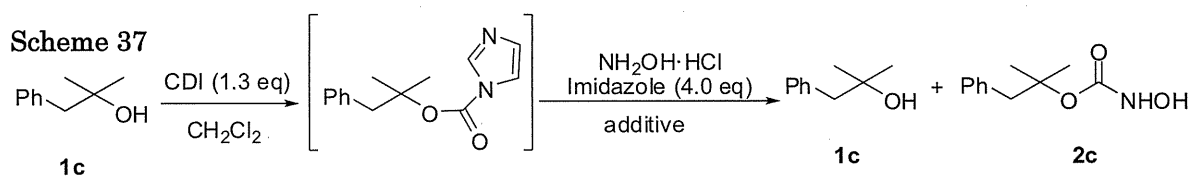


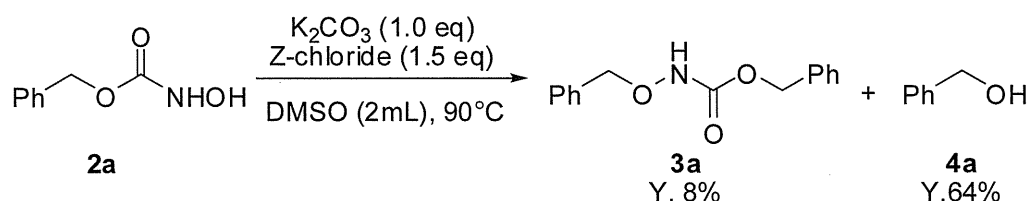
Table 2

entry	additive	NH ₂ OH·HCl	yield of 1c (%)	yield of 2c (%)
1	-	10 eq	72	6
1	-	40 eq	77	21
2	DBU	10 eq	78	7
3	CuI	10 eq	66	14

additive の影響あまり見られず、Table1 と同様にヒドロキシルアミン塩酸塩の当量の増加に伴い収率が増加することが確認された。

1-4 Lossen 転位の検討実験①

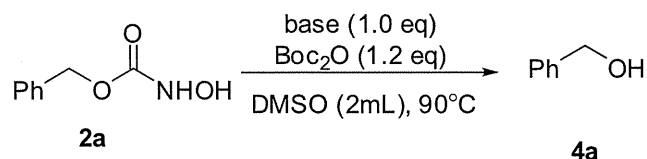
合成したモデル用のカルバミン酸エステルを用いて Lossen 転位の検討実験を行った (Scheme 38)。O-置換ヒドロキシルアミンはそのままでは単離しづらいため、保護基としてクロロギ酸ベンジルを用いた。



Scheme 38

低収率ではあるが、目的物質が得られた。

この結果からは、大量に生成したベンジルアルコールが Z-chloride とカルバミン酸エステルのだちらの由来のものかを判断することができない。そのため、別の保護基として Boc₂O を用いて、Lossen 転位の検討実験を行った (Scheme 39, Table 3)。



Scheme 39

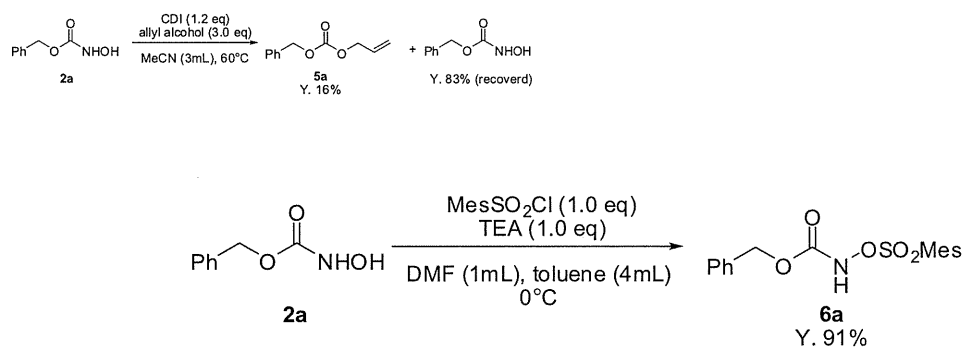
Table 3

entry	base	yield of 3a(%)
1	K ₂ CO ₃	86
2	DBU	92

目的物質は得られず、ベンジルアルコールのみが得られた。このことから、Scheme 9 で大量に生成したベンジルアルコールは、カルバミン酸エステル由来のものであることが分かり、それは加水分解によるものと思われる。

1-5 Lossen 転位の検討実験②

次に、文献に基づき、活性化剤を用いた Lossen 転位の検討実験を行った (Scheme 40)³²⁾。

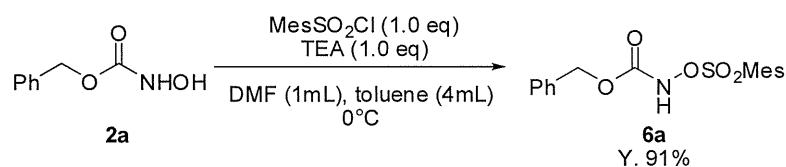


Scheme 40

目的物質は得られず、ヒドロキシルアミンの部分がアリルアルコールに置換されたものが少量得られ、大部分は原料回収となった。

1-6 Lossen 転位の検討実験③

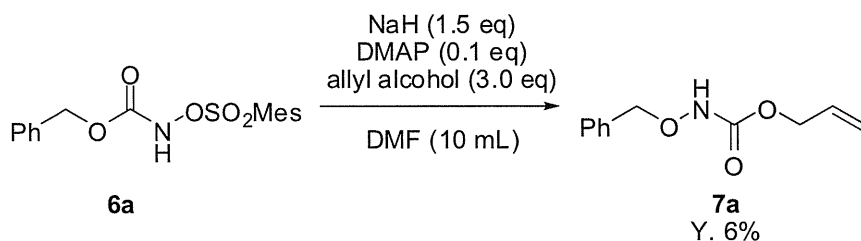
そこで、今度はカルバミン酸エステルからも一段階での合成に縛られず、従来のヒドロキシ基の酸素原子を活性化させて転位反応を行う合成法に従うことにした。今回は、カルバミン酸エステルの酸素原子のスルホニル化を行った (Scheme 41)³³⁾



Scheme 41

文献に従い、スルホニル化体を高収率で得た。

そして、合成したスルホニル化体を用いて、転位反応を行った (Scheme 42, Table 4)。



Scheme 42

Table 4

entry	conditions	yield of 7a (%)
1	rt	trace
2	50°C	7

低収率ではあるが、目的物質が得られた。温度の上昇に伴い収率が若干増加した。

まとめ

第三級アルコールのカルバミン酸エステルの合成の場合、ヒドロキシルアミン塩酸塩の当量の違いで著しく収率が変化し、その当量の増加に伴って収率が増加する。そのため、ヒドロキシルアミン塩酸塩が反応で非常に重要な役割を果たしていることが分かった。

カルバミン酸エステルからの一段階での転位反応では、保護基としてクロロギ酸ベンジルを用いた場合に目的物質が得られ、大量に生成したベンジルアルコールは、カルバミン酸エステル由来のものであることが分かった。

従来のヒドロキシ基の酸素原子を活性化させて転位反応を行う合成法では、低収率ではあるが、目的物質が得られ、温度の上昇に伴い収率が若干増加した。

C. 研究方法

実験項

本研究に使用した分析機器は以下の通りである。

- ・赤外吸収スペクトル
PERKIN ELMER FT-IR Spectrometer PARAGON 1000
日本分光株式会社 FT/IR-4100
- ・核磁気共鳴スペクトル
BRUKER DRX - 300, 500

精製用シリカゲルは以下の通りである。

- ・シリカゲルカラムクロマトグラフィー
Cica-reagent silica gel 60N (球状、中性、62-210 μm)
- ・薄層クロマトグラフィー
0.25 mm E. Merck silica gel plate 60F₂₅₄

カルバミン酸エステルの合成

(2a)

ヒドロキシルアミン塩酸塩 2.08g(30 mmol)、炭酸カルシウム 2.07g(15 mmol)、エーテル:水=1:1 溶液 14ml を二口 50ml ナスフラスコに入れ、室温で 2 時間攪拌後、クロロギ酸ベンジル 3.41g(20 mmol)、を加えて 0°C で 20 時間攪拌した。反応終了後、ろ過し、ジエチルエーテル(50 ml×3)により抽出した。その後、硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。ろ過後、エバポレーションで濃縮し、ジクロロヘキサンを加え、1 日かけて再結晶させ、収量 1.7.g (収率 51 %) で目的物を得た。
 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5.18 (s, 2H), 6.59 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.36 (s, 5H)
これらのデータは文献²⁹⁾の $^1\text{H NMR}$ データと一致した。

(2b)

500mL ナスフラスコにビナフトール 5.0 g (17.5 mmol)、トリフェニルホスフィン 4.59g(17.5 mmol)、テトラヒドロフラン 200mL、ベンジルアルコール 2.1ml(20 mmol)を入れ、攪拌し、アゾジカルボン酸ジエチル 7.7ml(17.5 mmol)を加え、48 時間攪拌した。その後エバポレーションで濃縮し、ジクロロメタンを加え、水により抽出した。その後硫酸マグネシウムを加えて乾燥し、自然ろ過した後、溶媒を減圧蒸留した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン/ヘキサン=1:1)により精製し、展開溶媒を減圧蒸留することで収量 5.09 g (収率 77 %)で目的

物を得た。

TLC (ジクロロメタン : ヘキサン = 1 : 1) R_f 0.4

IR 3516 cm^{-1}

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.42-7.14 (m, 10H), 7.11-7.00 (m, 2H), 5.11 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J=12.6$ Hz, 1H)

$[\alpha] = +2.8$ (c 1.2, CHCl_3)

これらのデータは文献³⁰⁾の $^1\text{H NMR}$ データと一致した。

(3b)

二口 50ml ナスフラスコに 2b を 7.0 g (18.5 mmol)、ジクロロメタン 92.5ml、CDI3.9g(24.05 mmol) を入れ、室温で 3 時間攪拌後、イミダゾール 5.03g(74 mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸 38.6g(555 mmol) を加え、20 時間攪拌した。その後、2 N HCl 水溶液を加えて系内が均一になるまで攪拌し、ジクロロメタン (15 ml \times 4) で抽出した。有機層に硫酸マグネシウムを加えて乾燥し、自然ろ過した後、溶媒を減圧蒸留した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=2:3) により精製し、展開溶媒を減圧蒸留することで収量 3.30 g (収率 41%) で目的物を得た。

TLC(酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) R_f 0.2

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.12-7.89 (m, 5H), 7.52 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.24-7.14 (m, 10H), 7.01-6.89 (m, 2H), 5.11 (d, $J=12.6$ Hz, 1H)

(2c)

二口 50ml ナスフラスコに 1c を 3.0 g (20 mmol)、ジクロロメタン 50ml、CDI4.22g(26 mmol) を入れ、室温で 24 時間攪拌後、イミダゾール 5.45g(80 mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸 41.7g(600 mmol) を加え、24 時間攪拌した。その後、2 N HCl 水溶液を加えて系内が均一になるまで攪拌し、ジクロロメタン (15 ml \times 4) で抽出した。有機層に硫酸マグネシウムを加えて乾燥し、自然ろ過した後、溶媒を減圧蒸留した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1:3) により精製し、展開溶媒を減圧蒸留することで収量 0.90 g (収率 21%) で目的物を得た。

TLC(酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) R_f 0.3

IR 3029, 2931, 2346, 1752, 1470, 1379, 1285, 1240, 835 cm^{-1}

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.07(s, 2H), 7.70-7.19 (m, 5H), 7.52 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.05 (s, 3H)

O置換ヒドロキシルアミンの合成

(6a)

試験管に 2a を 0.167 g (1 mmol)、DMF:トルエン=1:4(5ml)、2-mesitylenesulfonyl chloride 0.219g(1 mmol)、トリエチルアミン 0.102g(1 mmol)を入れ、0℃で 24 時間攪拌した。その後、2 N HCl 水溶液を加えて系内が均一になるまで攪拌し、ジエチルエーテル(15 ml×4)で抽出し、有機層に塩化ナトリウムを加えて抽出した。有機層に硫酸マグネシウムを加えて乾燥し、自然ろ過した後、溶媒を減圧蒸留した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1:4)により精製し、展開溶媒を減圧蒸留することで収量 0.32 g (収率 91 %)で目的物を得た。

TLC(酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) R_f 0.5

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.84(s, 1H), 7.38-7.17 (m, 5H), 5.02 (s, 2H), 2.61(s, 3H), 2.30 (s, 3H)

参考文献

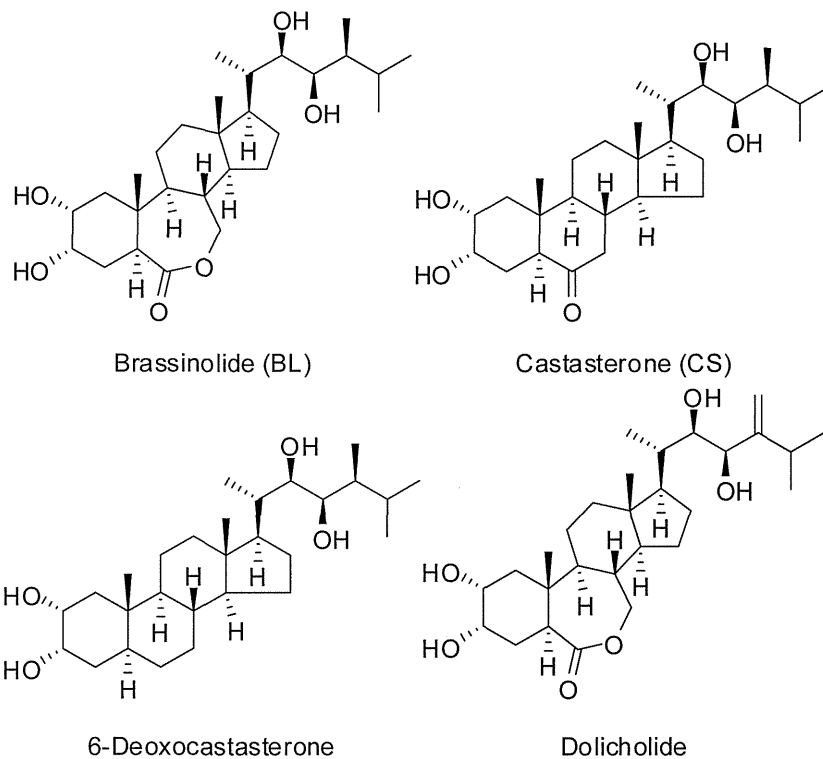
- (1) Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier Academic Press, Burlington, Massachusetts, 2005, p266-267.
- (2) Shibasaki, M.; Kanai, M. *Eur. J. Org. Chem.* 2008, 1839-1850.
- (3) Ishikawa, H.; Suzuki, T.; Hayashi, Y. *Angew. Chem., Ed.* 2009, 48, 1304-1307.
- (4) Sioiri, T.; Yamada, S. *Chem. Pharm. Bull.* 1974, 849-854.
- (5) Bauer, L.; Exner, O. *Angew. Chem. Ind. Ed.* 1974, 13, 376-384.
- (6) Harvard University: Evans Group pK_a Table.
- (7) Chatterjee, B. *Coord. Chem. Rev.* 1978, 26, 281-303.
- (8) Kurzak, B.; Kozłowski, H.; Farkas, E. *Coord. Chem. Rev.* 1992, 114, 169-200.
- (9) Yamada, K.; Tanaka, S.; Naruchi, K.; Yamamoto, M. *J. Org. Chem.* 1982, 47, 5283-5289.
- (10) Wang, F. J.; Patra, P. K.; Seayad, J.; Zhang, Y.; Ying, J. Y. *Org. Lett.* 2008, 10, 2333-2336.
- (11) Kim, J. J.; Park, Y. D.; Kim, H. K.; Cho, S. D.; Kim, J. K.; Lee, S. G.; Yoon, Y. J. *Synth. Commun.* 2005, 731-738.
- (12) Reddy, A. S.; Andrea, P.; Margherita, S. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 6285-6288.
- (13) Giapalo, G. *Org. Lett.* 2003, 5, 2715-2717.
- (14) Salvino, J. M.; Mervic, M.; Mason, H. J.; Kiesow, T.; Teager, D.; Airey, J.; Labaudiniere, R. *J. Org. Chem.* 1999, 1823-1830.
- (15) Lossen, W. *Liebigs Ann. Chem.* 1872, 175, 271.
- (16) Wallis, E. S.; Lane, J. F. *Org. React.* 1946, 267-306.
- (17) Smith, P. A. S. *Org. React.* 1946, 337-449.

- (18) Wolff, H. *Org. React.* **1946**, 307-336.
- (19) Hoare, D. G.; Olson, A.; Koshland, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1638-1643.
- (20) Bittner, S.; Grinberg, S.; Kartoon, I. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *23*, 1965-1968.
- (21) 大川敦裕, 大林達彦, 公開特許公報, 平 8-11908 **1996**.
- (22) Anilkumar, R.; Chandrasekhar, S.; Sridhar, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5291-5293.
- (23) Shyder, H. R.; Elston, C. T.; Kellom, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 2014-2015.
- Bauer, L; Exner, O. *Angew. Chem. Ind. Ed.* **1974**, *13*, 376-384.
- (24) Yoshinori, I.; Yoshitsugu, O.; Takaari, S.; Hiroshi, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 3447-3452.
- (25) Salamon, C. J.; Breuer, E. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3858-3861.
- (26) Jaroslav, P.; Ivana, C.; Ludmila, S.; Jan, S.; Otto, E. *J. Chem. Research (S)* **1998**, 520-521.
- (27) 河村恵理 横浜国立大学修士論文 **2006**.
- (28) 奥野盛朗 横浜国立大学修士論文 **2009**.
- (29) Y. Hoshino, M. Okuno, E. Kawamura, K. Honda and S. Inoue, *Chem. Commun.* **2009** , 2281.
- (30) L. Bollans, J. Bacsá, J. A. Iggo, G. A. Morris and A. V. Stachulski. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4531.
- (31) A. R. Abreuá, M. Lourenço, D. Peral, M. T.S. Rosado, M. E.S. Eusébio, Ò. Palacios, J. C. Bayón, M. M. Pereira, *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2010**, *325*, 91.
- (32) Y. Sabesan, M. Scott, *Org. Lett.* **2013** , 605.
- (33) J. Timothy, J. Majid, J. Chughtai, J. David and D. Andrew, *J. Am. Chem. Soc.* **2006** , 2514.

三環性七員環ラク톤の新規合成

A. 研究目的

植物ホルモンは、植物が自ら合成し、微量で作用する生理活性物質・情報伝達物質であり、植物中に普遍的に存在し、その物質の化学的自体と生理作用が明らかにされたものである。植物ホルモンは動物ホルモンとは全く異なる生理活性物質であり、植物生理学的に植物ホルモンとして認定されているのは数種類である。そのうち広く認定されているものは、オーキシン、ジベレリン、エチレン、アブシジン酸、サイトカイニン類の5種類である。新たな植物ホルモンの発見は長年途絶えていたが、1979年、Groveらによりセイヨウアブラナ40kgの花粉抽出物からステロイド骨格を有する植物生長促進物質ブラシノライド(Brassinolide: BL)が発見された¹⁾。ブラシノライドはわずか4mgのm.p. 274~275°Cの結晶として単離され、X線結晶構造解析により構造が決定された。ステロイドは高等動物や昆虫のホルモンとしては知られていたが、ブラシノライドは高等植物に対して強い生理活性を持つ初めての例であった。



このブラシノライドは植物に対して非常に微量で作用し、生長促進・維管束分化の促進・ストレス耐性(耐冷・耐病)の向上、エチレン生合成の促進等、様々な生理活性を示す。また、他の植物ホルモンと類似した効果を示すことが多く、オーキシンやサイトカイニンと協奏的に働くことが

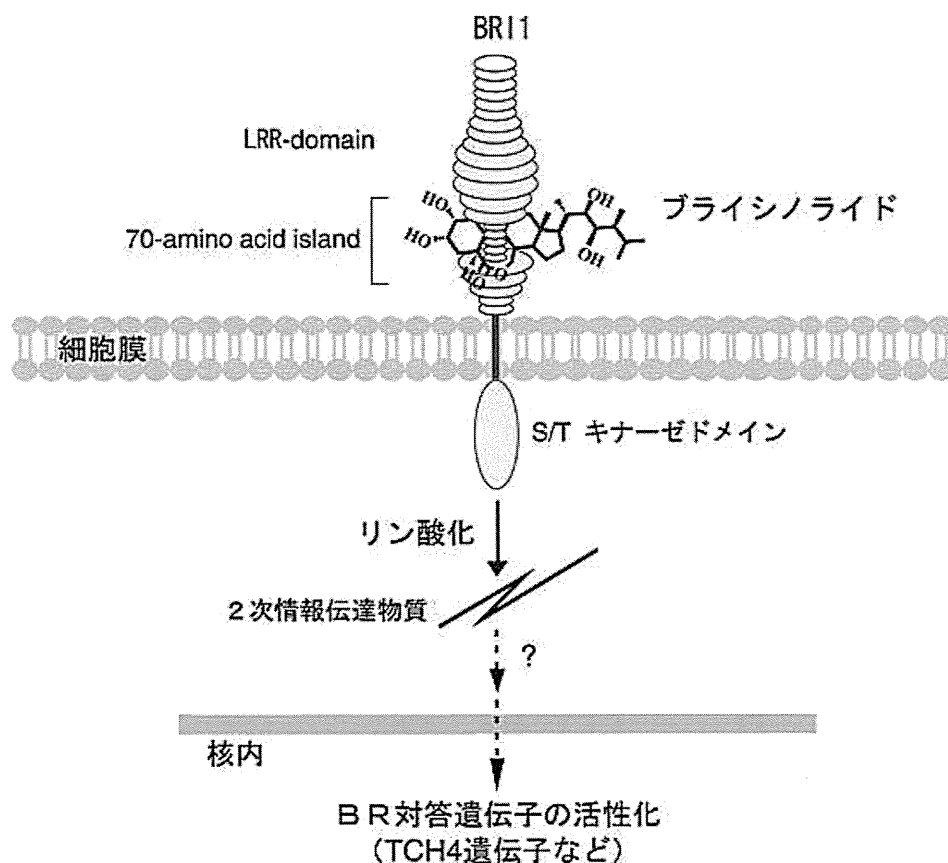
多い。

その後、1982年にブラシノライドと同様の活性を示すカスターロン(Castasterone: CS)が栗の虫えいより単離され^{2) 3)}、現在では、50種類を超えるブラシノライド様活性化化合物が報告されており、それらは総称してブラシノステロイドと呼ばれている⁴⁾。

ブラシノライドの構造と活性

ブラシノライドの構造には、A環に隣接する α -水酸基と側鎖に隣接する α -水酸基、A/B環トランス結合、B環の6-オキシ-7-オキサラクトン構造、側鎖の連続する4つの不斉点などが存在し、これらが活性の発現に重要な構造であることが示されている。これらの構造を全て備え持つブラシノライドは、現在のところもっとも高活性なブラシノステロイドである。この構造において、特にB環のラクトン構造は、シロイヌナズナより発見された膜受容体BRI1と結合することによってその活性を発現することが報告されている⁵⁾。

ブラシノステロイドの情報はまず、膜受容体BRI1の70-アミノ酸アイランド(その結合領域



ID-LRR22)にブラシノライドが結合することにより、細胞内キナーゼ領域の自己リン酸化を誘起し、この活性化を経て細胞内の第二次情報伝達物質に伝達される。TCH4 などブラシノステロイドによる誘導たんぱく質が報告されていることから、情報は核酸にまで達すると思われる。こ

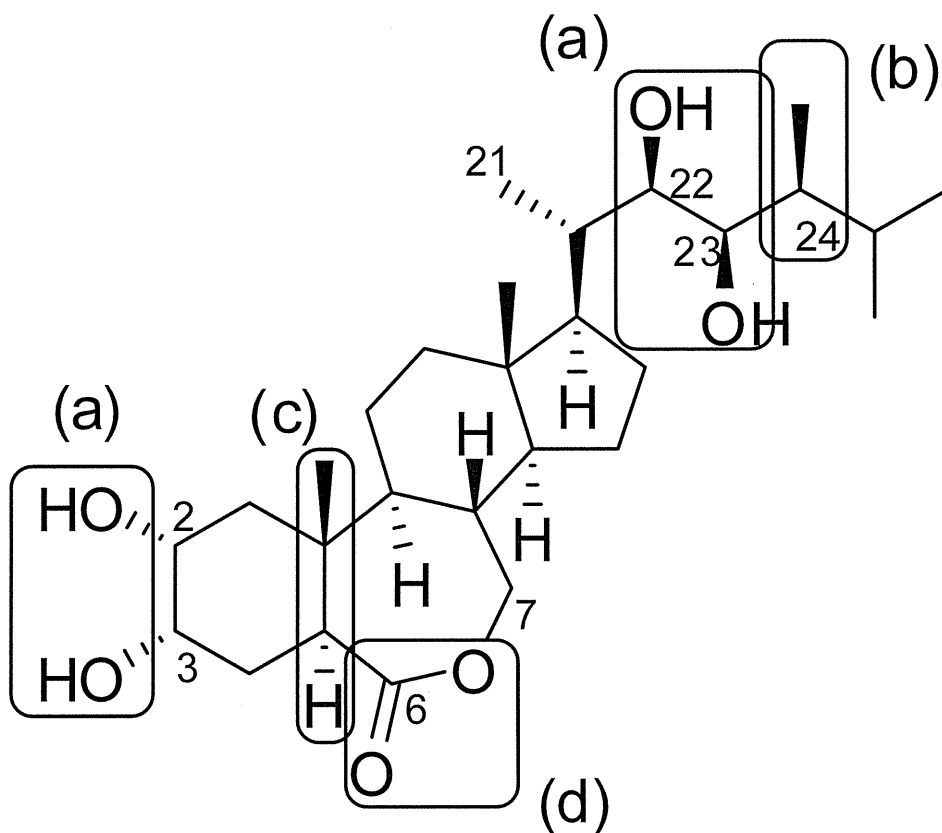
ここで BRI1 は、全ての多細胞生物を通じて、ステロイドそのものをリガンドとする膜受容体であることが証明された最初の例であるが、動物においても、ステロイド化合物は、性ホルモンなど生物学的に重要な働きをもつ物質である。

ブラシノステロイドの構造活性相関

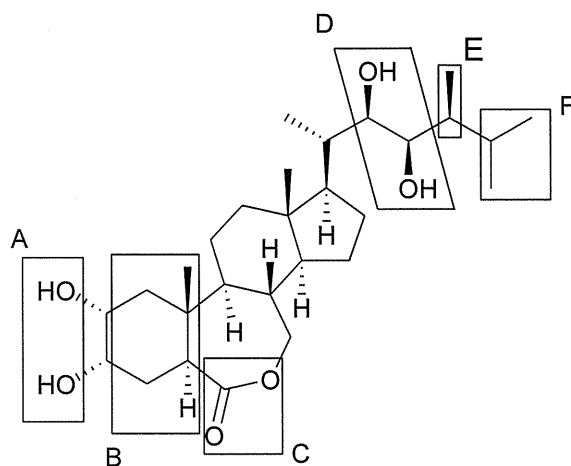
天然ブラシノステロイドの化学構造は、環構造、環上の置換基、側鎖の置換基の違いによりその構造に多種多様性があることが示されており、それに伴って構造と活性の相関性に興味を持たれた。非天然性の合成ブラシノステロイドも含めて、先に確立されているイネ葉身屈曲テスト (LJT) を用いて構造活性相関が調べられた。その結果から、

- (a) C2 α , C3 α とC22R, C23Rの二組のシス型隣接ジオール基
- (b) 24位アルキル置換基
- (c) A/Bトランス縮環構造
- (d) B環の7-オキザラクトン基、または6-ケトン基

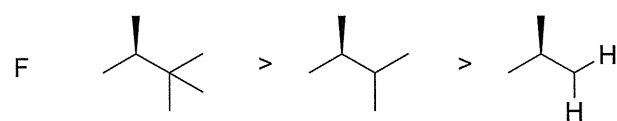
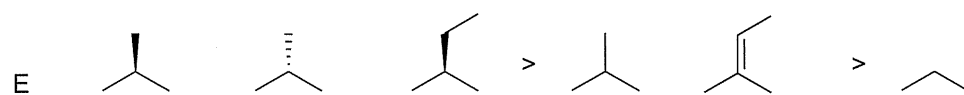
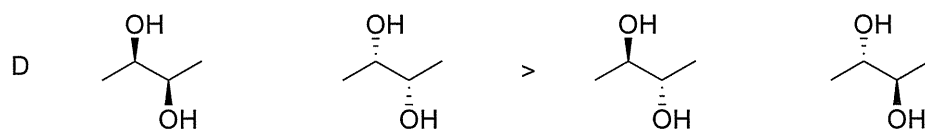
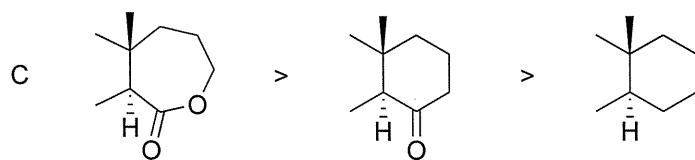
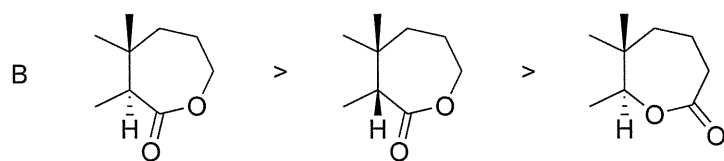
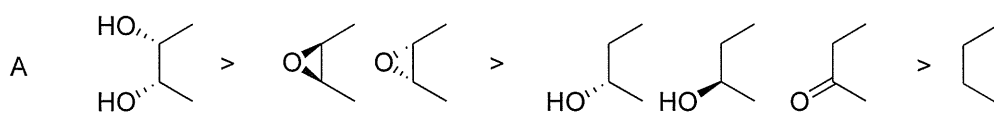
の4つの官能基は高活性保持に極めて重要であり、これらの1つでも欠けると活性が激減することが報告された⁶⁾。



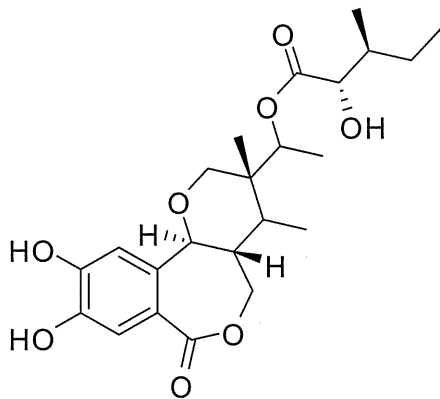
Brassinolide (BL)



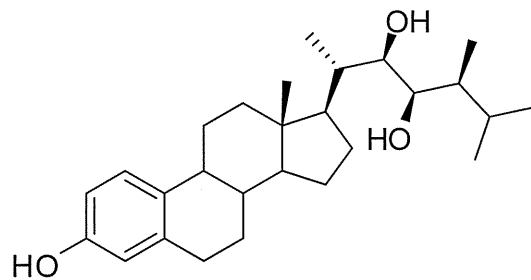
Brassinolide (BL)



これらの官能基について報告されている結果を活性が高い順に以下に示す。
構造活性相関の結果から、天然ブラシノライドの中ではB環に7-オキザラクトンを有するラクトン型ブラシノステロイドが最も活性が強く、その中でもブラシノライドの活性が最も強かった。ラクトンが逆向きで天然には見つかっていない6-オキザラクトンになると活性は激減した。次に強い活性を有するものはB環の6位がケトンになった6-ケトン型ブラシノステロイドであり、ブラシノライドの生合成前駆体と予想されるカスタステロンであった。天然には、6位にケトン基を持たないブラシノステロイドも存在することが確認されているが、6-デオキシ型ブラシノステロイドはほとんど活性を示さないことが報告されている。6位にケトン基を持ち、2位の水酸基が欠けた2-デオキシ型ブラシノステロイドも活性が低下することがわかっている。
以上から、ブラシノライドは、現在知られているブラシノステロイドの中で最も活性が強い化合物であることがわかる。



target compound



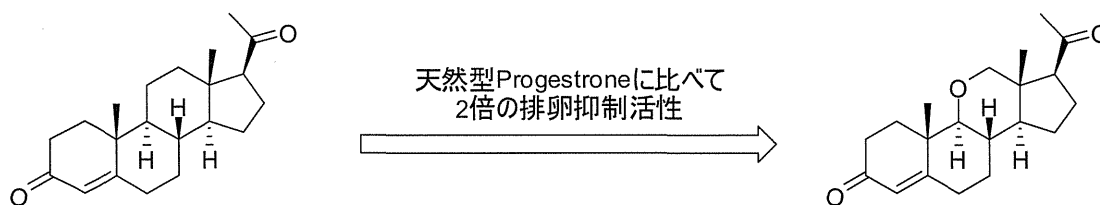
本研究の目的

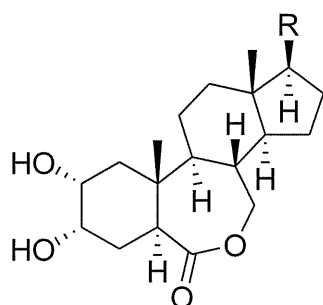
ブラシノライド類縁体

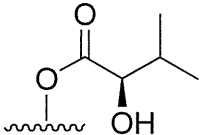
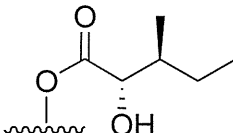
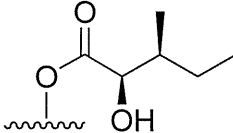
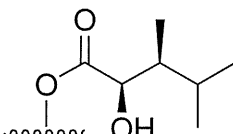
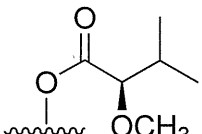
当研究室ではブラシノライド類縁体として右に示した化合物を標的化合物の一つとして合成研究を行っている。この化合物は天然物質であるブラシノライドと比較すると A 環の芳香環や C 環のピラン構造、側鎖のエステル結合の部分が大きく異なるが、A 環にジオール構造を有している部分や、B/C トランス縮環構造、B 環の 7-オキザラクトン構造の点はブラシノライドの骨格と同じ構造を基本的に保っている。

ブラシノライドは過去に様々な類縁体が合成されてきたが、このような A 環部分にベンゼン環、C 環部分にピラン構造を有するブラシノライド類縁体については報告がない。

近年、右の図に示すような A 環にベンゼン環を有していて、活性を有するブラシノライド類縁体が報告されており、また C 環のピラン構造に関しては、ステロイド化合物であるプロゲステロンの 11 位に酸素原子を有する 11-オキザプロゲステロンは、天然型のプロゲステロンに比べて 2 倍の排卵抑制活性を有することが知られている⁷⁾。





NO.	R	pED ₅₀ (mol)
1	BL	13.6
2		9.6
3		9.3
4		10.5
5		10.1
6		9.1

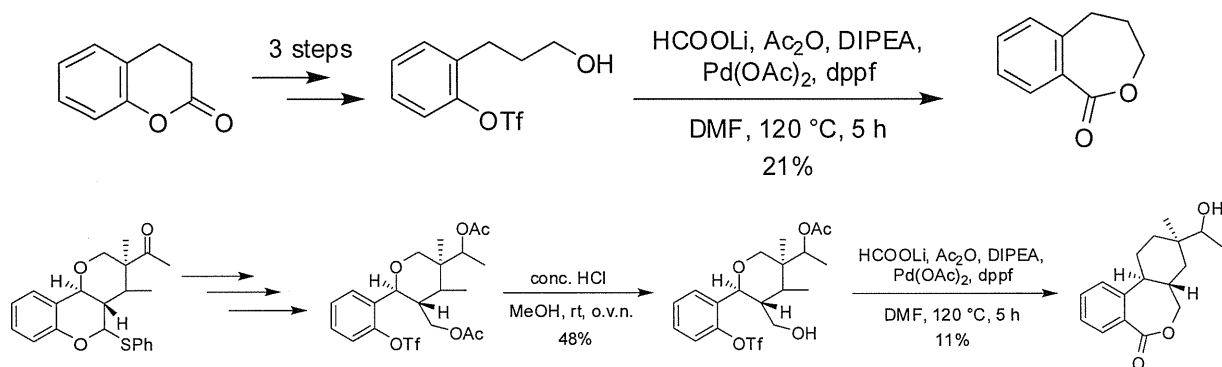
また、合成容易なエステル結合型の側鎖の構造活性相関評価も行われている⁸⁾。活性試験はイネ葉身屈曲テストにより評価された。

ブラシノライド処理区および無処理区を含む薬量応答曲線中、最大屈曲角度を 100%、最小屈曲角度を 0%としたときの 50%屈曲率を与える薬量 ED₅₀(mol)を求め、その逆対数 pED₅₀を指標としている。

以上より、当研究室が目指しているブラシノライド類縁体は、天然の物質に匹敵するもしくはそれ以上の活性が期待できると考えられる。

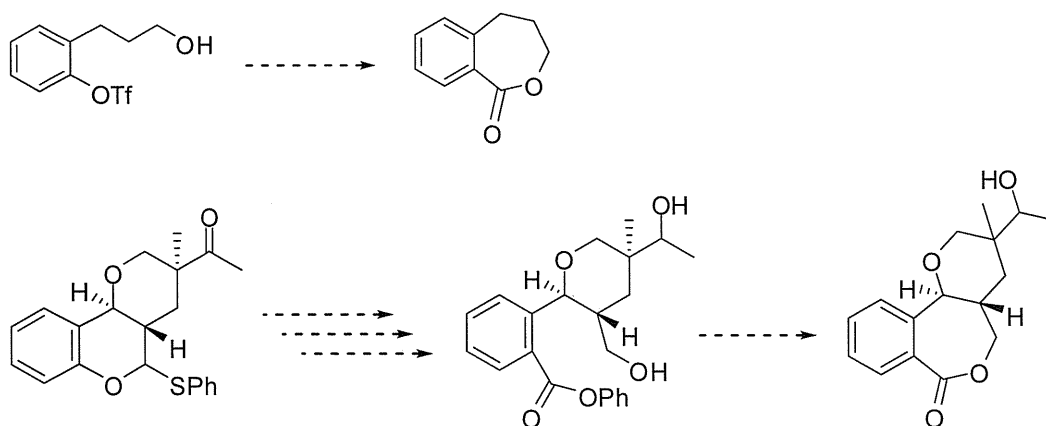
三環性七員環ラク톤の合成戦略

三環性七員環ラク톤の合成に当たり、その基本骨格には当研究室で過去に見出したオルトキノンメチドの反応性を利用した縮合三環式化合物の合成方法⁹⁾を利用することにする。今回検討を行いたいB環の七員環ラク톤の部分は、過去に前任者である島村がその検討を行っており、カルボニル化の方法としてはギ酸リチウムを用いて系内で一酸化炭素を発生させパラジウム触媒によりカルボニルの挿入を行うといったものであり、そのカルボニル化の方法を用いることで目的の三環性七員環ラク톤を得ることに成功しているが、収率が低く全収率の低下につながってしまっている¹⁰⁾。(Scheme 1)



Scheme 1

そこで今回の目的としてはまず過去のカルボニル化における問題点の解明と、ほかのカルボニル化の方法を検索、検討し、まずモデル化合物において収率の向上をめざし、三環式化合物に応用することで、効率よく三環性七員環ラク톤を得ることを目的とする。(Scheme 2)



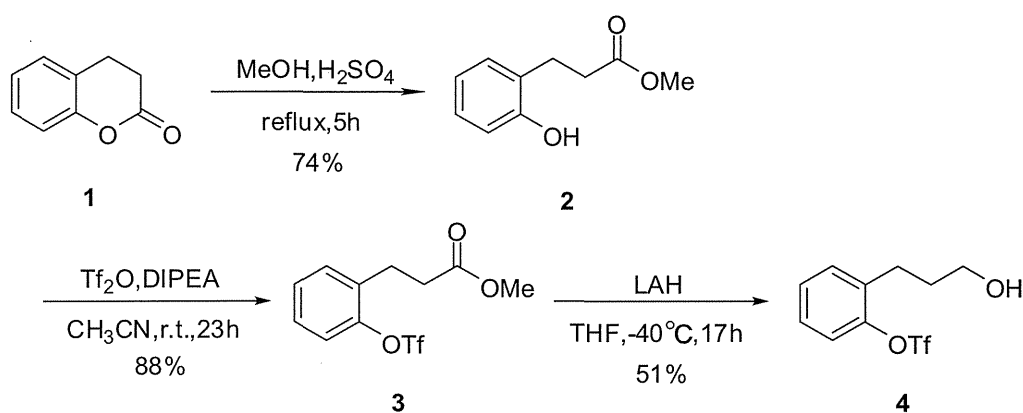
Scheme 2

B. 研究成果

過去検討されたカルボニル化方法の再検討

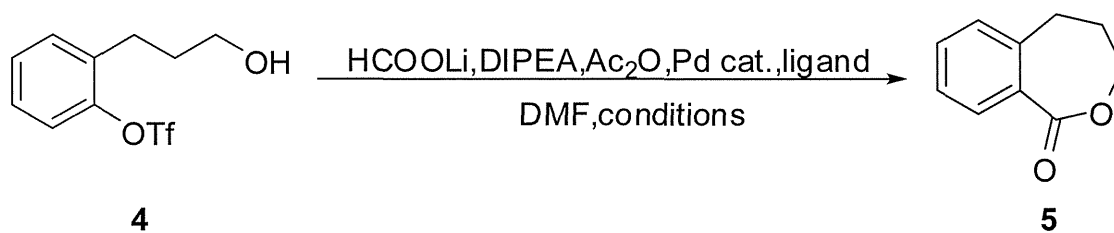
七員環ラクトン合成を行うに当たり、まず前任者である島村が Cacchi らが報告した文献¹¹⁾を参考にトリフラート基と系中で発生させた一酸化炭素をパラジウム触媒を用いてカップリングさせてカルボン酸に置換する方法を用いていたが、その方法を詳細検討し問題点の解明をすることにした。

まず島村がすでに確立した 3,4 ジヒドロクマリンを出発物質とした以下の合成ルートでモデル化合物 4 を得た。(Scheme 3)



Scheme 3

次にトリフラート基と系中で発生させた一酸化炭素をパラジウム触媒を用いてカップリングさせてカルボン酸に置換する方法における反応条件の検討を行った。(Scheme 4, Table 1)



Scheme 4

Table 1 一酸化炭素挿入反応における反応条件の検討

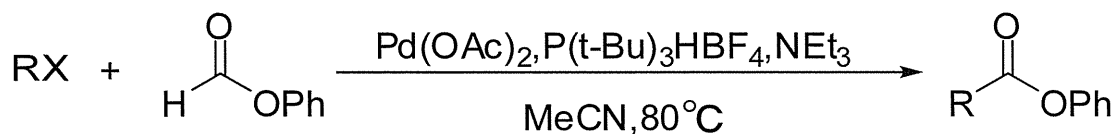
entry	HCOOLi	DIPEA	Ac ₂ O	LiCl	PdCl ₂ (dppp)	Pd(OAc) ₂ dppf	反応時間	反応温度	others	Yields
1	3 eq	2 eq	2 eq	3 eq	5 mol%		116h	80°C	Ac ₂ O after in	11%
2	dry 3 eq	2 eq	2 eq	3 eq	10 mol%		64h	80°C		3.7%
3	dry 4 eq	4 eq	4 eq	3 eq	5 mol%		64h	80°C		trace.
4	dry 3 eq	2 eq	2 eq	3 eq	10 mol%		24h	120°C		25%
5	3 eq	3 eq	3 eq	3 eq	5 mol%		30min	80°C	Micro Wave	4.6%
6	3 eq	3 eq	3 eq			5 mol%	5h	120°C		N.D.
7	3 eq	3 eq	3 eq			5 mol%	21h	120°C	Ac ₂ O after in	N.D.
8	dry 4eq	4eq	4eq			10 mol%	22h	120°C		11%
9	dry 3 eq	2 eq	3 eq	3 eq	10 mol%		25h	120°C		11%
10	dry 3 eq	2 eq	2 eq	3 eq	5 mol%		24h	140°C		12%

表の Table 1 から、触媒量が多いほうがよく、反応温度も高いほうがよい傾向や、塩基の量や無水酢酸の量、反応時間にはあまり影響されないこと、が見受けられたが全体として低い収率に終わっており、最適な条件を見つけることはできなかった。さらにカルボニル挿入はできており、その生成物がカルボン酸で、分液の際の水層に行ってしまう可能性も考え水層の調査も行ったが、カルボン酸の存在を確認することはできなかった。副生成物についても原料回収や、トリフラート基が外れてしまったものが確認でき、物質収支も適当であることが確認することができた。

したがって、以上のことから、このカルボニル化の方法はこの系の、七員環ラク톤の合成には適していないと判断し、ほかの新しいカルボニル化の方法の探索、検討を行うことにした。

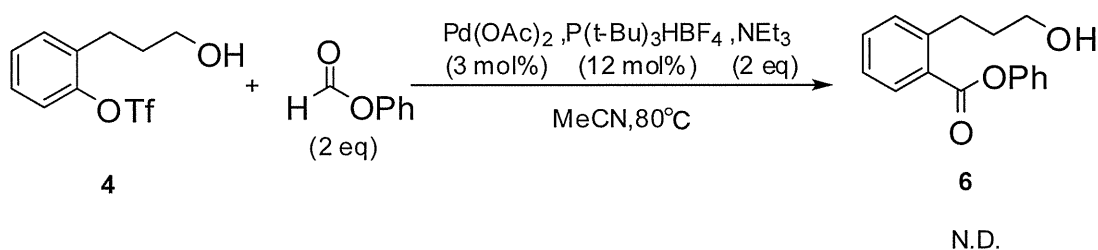
ギ酸フェニルを用いた新しいカルボニル化の検討

文献検索を行ったところ、眞鍋先生らが報告した文献¹²⁾で、ハロゲンとギ酸フェニルの Pd 触媒を用いたカルボニル化反応が今回の合成において応用できるのではないかと判断した。



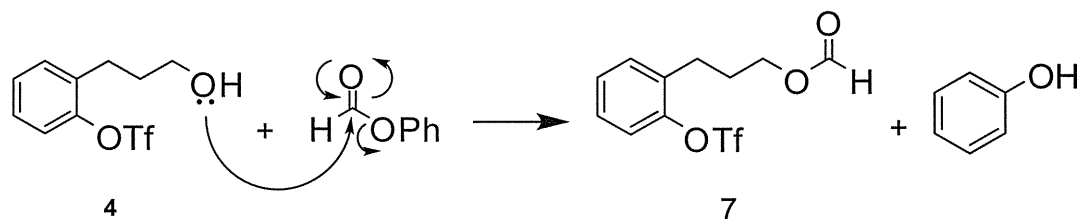
Scheme 5

この反応の優れた点はオルト位に置換基がある場合でもギ酸フェニルとのカップリング反応が非常に収率よく進行しており、またカップリング後カルボニル基にオルト位の置換基の先にあるヒドロキシ基が攻撃することにより-OPhがフェノールとして脱離し、カルボニルの挿入が可能であり、擬カルボニル等価体として用いることができる点である。この反応を用いることで7-オキザラクトン構造をより効率的に得られると考えたので、まずモデル化合物においてこの反応の適用を行った。

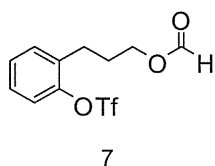


Scheme 6

目的の化合物は得られず右に示すような化合物7が収率65%で得られた。これはモデル化合物のヒドロキシル基がギ酸フェニルに攻撃し以下のような反応が進行したためである。



Scheme 7



したがって、ヒドロキシル基を保護したものを用いて同様のカップリング反応を行った。保護基としてはつけやすく外しやすいTBS基と保護が容易なアセチル基の保護の二つを用いた。またトリフラート基の場合リガンドにキサントフォスを用いていることがわかったのでリガンドとしてキサントフォスを用いた検討と、著者の眞鍋先生より dppf もトリフラート基との相性が良いとの助言を頂けたため、dppfでの検討も行った。(Scheme 8, Table 2)