

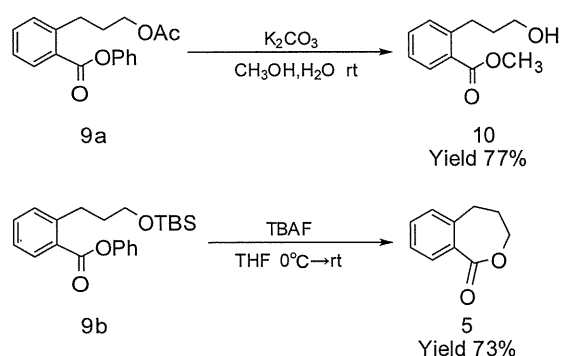
Scheme 8

Table 2 保護基をかけたモデル化合物とギ酸フェニルとのカップリング反応の検討

entry	S.M.	X=	ligand	反応時間	solvent	9a	9b
1	8a	Ac	P(t-Bu) ₃ HBF ₄ 12 mol%	22h	CH ₃ CN	N.D.	
2	8b	TBS	P(t-Bu) ₃ HBF ₄ 12 mol%	22h	CH ₃ CN		N.D.
3	8a	Ac	Xantphos 6 mol%	24h	toluene	32%	
4	8a	Ac	dppf 12 mol%	24h	CH ₃ CN	72%	
5	8b	TBS	Xantphos 6 mol%	24h	toluene		59%
6	8b	TBS	dppf 8.5 mol%	24h	CH ₃ CN		94%

キサントフォスと dppf をリガンドとして用いた場合のみカップリング反応は進行し、dppf を用いた場合、比較的高い収率で目的物を得ることができた。

カップリング反応が進行したため、次に保護基の脱保護の検討を行った。



Scheme 9

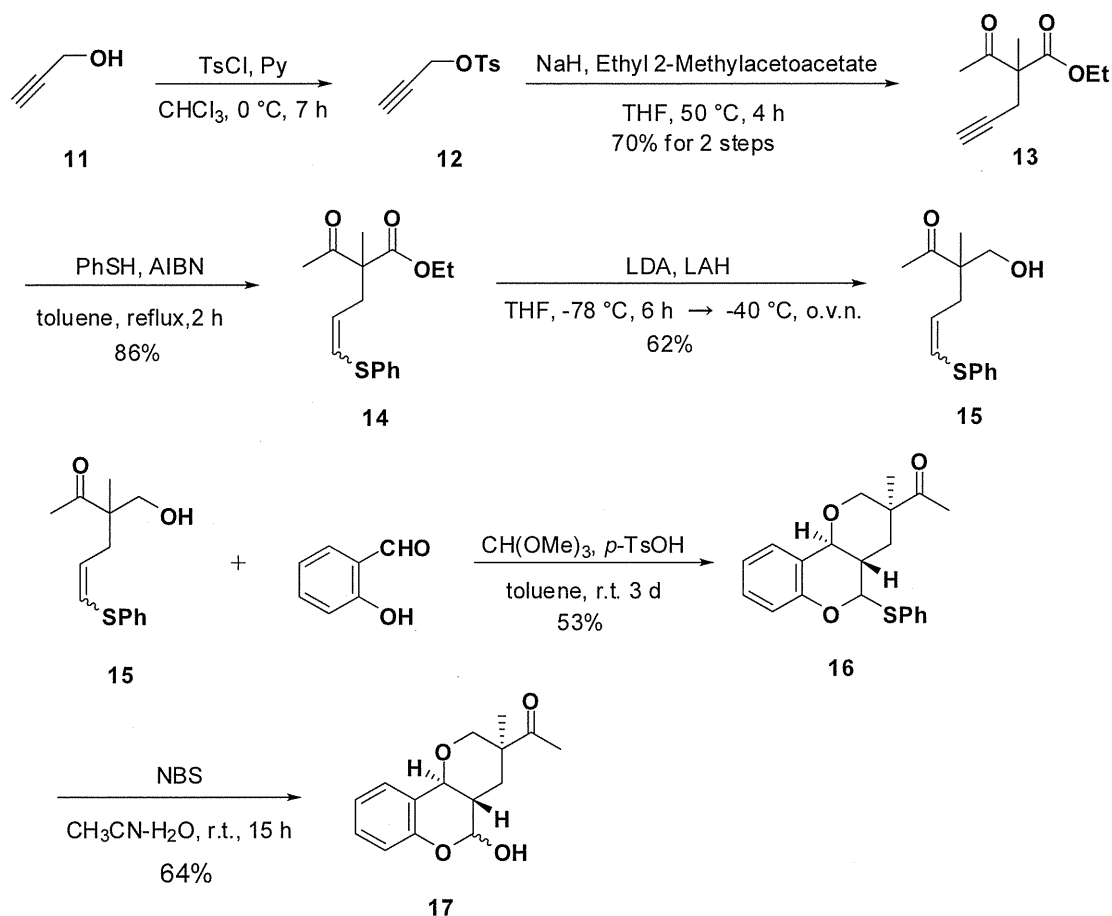
脱保護は進行し、特に TBS 保護したものは脱保護とともに目的の七員環ラクトンであるベンゾオキサピノンが比較的高収率で得られた。以上からモデル化合物を出発物質とするベンゾオキサピノンの合成の全収率は 3 steps で 62%であり、2-1 で検討していた方法における最大収率 25%

を大幅に改善することができた。以上からこの方法を三環式化合物に適用し同様に収率の改善がみられるか検討することにした。

三環性七員環ラクTONの合成

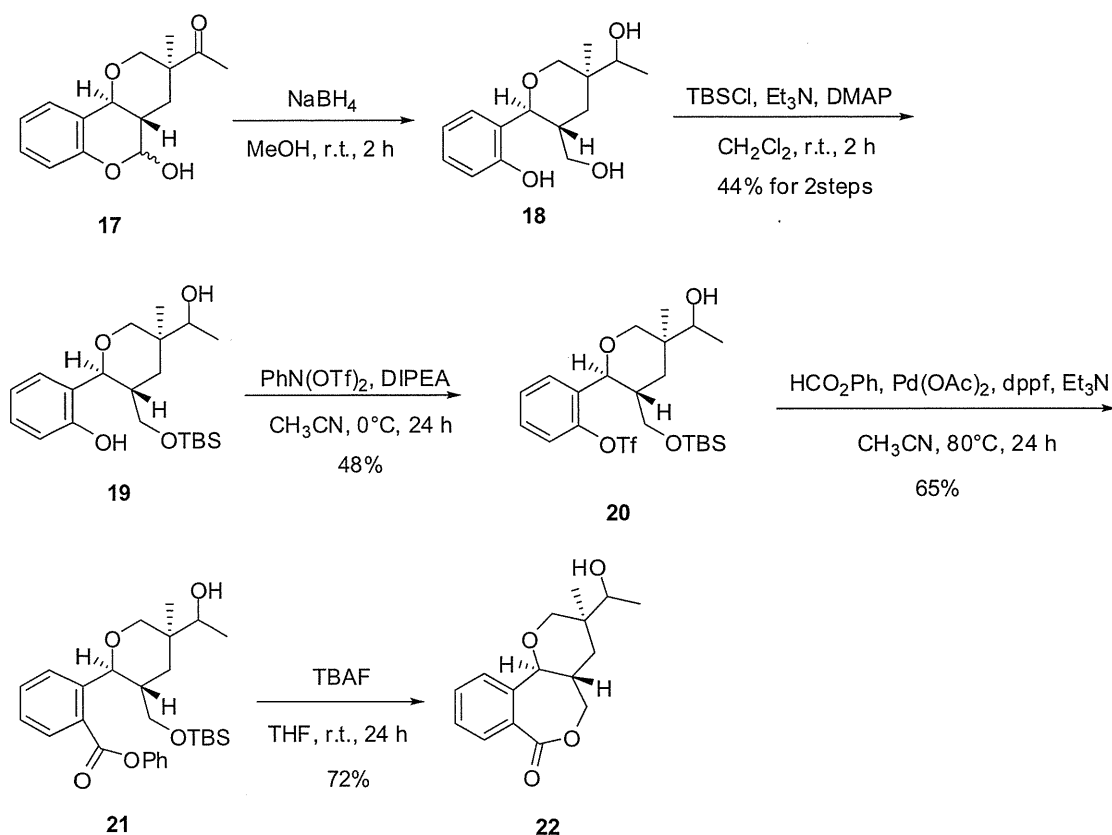
縮合三環式化合物の合成

縮合三環式化合物の合成は以前から当研究室で確立している方法^{4, 13, 14, 15)}に従って行った。



Scheme 10

プロパギルアルコール 11 を出発物質とし、トシル化。アセト酢酸エステル合成、チオフェニル付加、エステルの選択的還元を経て 15 を得た。15 とサリチルアルデヒドは序論で述べた当研究室独自の環化反応を用いることで B/C トランス縮環構造を有する三環式化合物 16 を得た。16 に NBS を用いてチオフェニル基をヒドロキシル基に官能基変換し、化合物 17 を得た。



Scheme 11

化合物 17 を NaBH_4 を用いることでヘミアセタール開裂させ、化合物 18 を得たのちここで単離せずに TBS 保護を行うことで化合物 19 を得た。化合物 19 にトリフラート化¹⁰⁾を行い得た化合物 20 に、今回新たに検討を行ったギ酸フェニルを用いたカルボニル化の方法を適用することで、カルボニル化合物 21 を比較的高収率で得ることができた。化合物 21 を TBAF を用いて脱保護を行うことで、脱保護とともに環化が進行し目的の三環性七員環ラクトン 22 を高収率で得ることに成功した。

以上より、ギ酸フェニルを用いた新しいカルボニル挿入反応を用いることでサリチルアルデヒドとの環化反応より 7 steps 全収率 4% で目的の三環性七員環ラクトン化合物を効率的に得ることに成功した。

結論

まず、モデル化合物を用いて前任者が行っていたカルボニル化の方法における収率が低かったため、その問題の解明と改善を試みるため詳細な検討が必要であると判断し、そのため反応条件をさまざま変更し、過去行われていたカルボニル化反応の調査を行ったところ、カルボニルの挿入がうまく進行していないことが分かった。調査の結果以前検討していたカルボニル化の方法は七員環ラクトンの合成にはあまり適していないと考えたため、新たなカルボニル

化の方法の探索、検討を行うことにした。

文献検索の結果、近年眞鍋先生らが報告したギ酸フェニルを用いたカルボニル化の方法を見つけることができた。眞鍋先生らが報告した方法は、トリフラート基のオルト位に置換基がある場合でもカルボニル化が収率よく進行していることや、フェノキシ基がフェノールとして脱離できるため良い脱離基として働き、カルボニル化の後環が巻きやすいと考えたためである。実際にこの新しいギ酸フェニルを用いたカルボニル化の方法が有効であるか検討するために、まずモデル化合物において、文献に報告されている条件を適用したところカルボニル化は進行せず、ヒドロキシル基がギ酸フェニルに攻撃してできた化合物ができたのみであったため、保護基をかけてさらに詳細検討した。保護基としてはアセチル保護と TBS 保護を用いたところ、トリフラート基の場合には二座配位子であるキサントホスや dppf が適していることがわかり、特に参考にした文献の著者である眞鍋先生のアドバイスにより選択した dppf において高い収率でカルボニル化反応が進行し、目的のカルボニル化化合物が得られた。得られて化合物において脱保護の検討を行ったところ、TBS 保護をしたものは脱保護とともに環化が進行し、目的の七員環ラクトン化合物をモデル化合物より 3 steps 63%で得ることができ、収率の改善が図れたため、この新しいギ酸フェニルを用いたカルボニル化の方法を三環式縮合化合物に応用することにした。

三環式縮合化合物は以前から確立されている方法を用いて合成した。得られた三環式縮合化合物に、NBS を用いて官能基変換を行いチオフェニル基をヒドロキシル基にし、NaBH₄ を用いてヘミアセタール開裂させ、そのまま TBS 保護をかけたのち、トリフラート化を行った。得られたトリフラート体に今回新たに検討したギ酸フェニルを用いたカルボニル化の検討を行うと、比較的高収率でカルボニル化体を得ることができ、続いて脱保護を行うと、目的の三環性七員環ラクトンを高収率で得ることができた。以上から、今回新たに検討を行った、眞鍋先生らが報告したギ酸フェニルを用いたカルボニル化の方法を用いることで、低ステップで比較的効率よく三環性七員環ラクトンを得ることができた。

今後は A 環にヒドロキシル基を持たせ、かつ側鎖を導入し最終目的であるブラシノライド類縁体に近づけていきたいと考えている。

C. 研究方法

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

フーリエ変換赤外分光光度計 FT/IR4100ST 型

核磁気共鳴スペクトル

BRUKER DRX 300

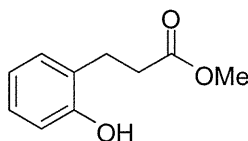
精製用シリカゲルは以下の通りである。

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)

薄相クロマトグラフィー

0.25mm E. Merck silica gel plate 60F₂₅₄

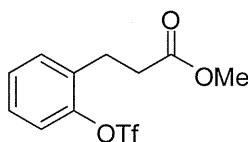


methyl 3-(2-hydroxyphenyl)propanoate (2)

100 mL三口ナスフラスコに3,4-ジヒドロクマリン(6.3 mL, 0.05 mol)を入れ、アルゴン置換し、無水エタノール(40 mL)、硫酸(0.2 mL)を加え、3時間還流した。飽和NaHCO₃を加え、エーテルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、6.63 g (0.0368 mol, 74%)で目的物 **2** を得た。

IR (ATR) : 3395, 2952, 1708, 1609, 1594, 1505, 1491, 1455, 1439, 1350, 1231, 1153, 1099, 1043, 983, 934, 905, 849, 752, 588 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 2.72 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.91 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.69 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.84-7.15 (m, 4H)



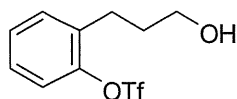
methyl 3-(2-(trifluoromethyl sulfonyloxy)phenyl)propanoate (3)

300 mL 二口ナスフラスコに化合物 **2** (3.22 g, 0.0166 mol)を入れ、アルゴン置換し、無水CH₃CN(110 mL)を加え、反応容器を氷浴につけた。無水ジイソプロピルエチルアミン(4.15 mL, 0.0250 mol)を加え、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(4.15 mL, 0.0250 mol)を滴下し、室温で23時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、抽出した後、

有機層を飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt / hexane = 1:5)により、4.92 g (0.0158 mol, 88%)で目的物 **3** を得た。

IR (ATR): 2956, 1738, 1488, 1417, 1369, 1248, 1205, 1134, 1079, 1045, 986, 886, 817, 789, 765, 708, 647, 628, 603, 571 cm^{-1}

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 2.67 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.06 (t, $J = 7.5$, 2H), 3.68 (s, 1H), 7.26-7.34 (m, 4H)

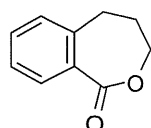


2-(3-hydroxypropyl)phenyl trifluoromethanesulfonate (**4**)

200 mL ニロナスフラスコに化合物 **5** (4.92 g, 0.0158 mol) と THF 30 mL を加え -40 $^{\circ}\text{C}$ に冷却した。そこに THF 30 mL に溶解した LAH (0.609 g, 0.0158 mol) を滴下し 17 時間攪拌した。飽和ロッシェル塩水溶液を加え室温で攪拌し、有機溶媒を減圧留去した。酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた後、溶媒を減圧留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt / hexane = 1:3)で精製し、化合物 **4** を 2.28 g (8.02 mmol, 51%)の透明のオイルとして得た。

IR (ATR): 3345, 2945, 2878, 1488, 1453, 1416, 1248, 1206, 1136, 1086, 1058, 892, 812, 766 cm^{-1}

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1.41 (s, 1H), 1.88-1.97 (m, 2H), 2.84 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.69-3.75 (m, 2H), 7.21-7.40 (m, 4H)



4,5-dihydrobenzo[c]oxepin-1(3H)-one (**5**)

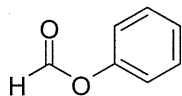
20 mL ナスフラスコに THF(4.65 mL)、化合物 9b (0.427 g, 1.40 mmol)を加え、反応容器を氷浴につけた。フッ化テトラ-*n*-ブチル

アンモニウム(2.8 mL, 1 mol/L in THF, 2.80 mmol)を滴下し、その後室温で 3 時間攪拌した。酢酸エチルと水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt / hexane = 1:10)で精製し、目的の化合物 **5** を 0.161 g(0.992 mmol, 73%)で得た。

IR (ATR) : 3070, 2861, 1716, 1604, 1468, 1453, 1387, 1356, 1321, 1295, 1279, 1257, 1223, 1199, 1162, 1111, 1094, 1058, 1035, 1003, 955 cm^{-1}

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 2.09-2.18 (m, 2H), 2.91 (t, $J = 7.3$ Hz), 4.16 (t, $J = 6.3$ Hz), 7.21-7.54 (m,

5H)

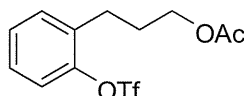


phenyl formate⁽¹²⁾

100 mL ナスフラスコに、無水酢酸(38 mL, 400 mmol)とギ酸(19 mL, 500 mmol)を加え 60°Cで一時間攪拌した。室温に冷ました後、フェノール(9.4 g, 100 mmol)、酢酸ナトリウム(8.3 g, 100 mmol)が入っている 100 mL ニロナスフラスコに混合物を加え、室温で3時間攪拌した。その後トルエン、水を加え、トルエンで抽出した。有機層を水で洗ったのち硫酸マグネシウムで乾燥させた後、溶媒を減圧留去し、7.26 g(59.2 mmol, 62%)で目的物を得た。

IR (ATR): 3064, 1736, 1591, 1486, 1186, 1162, 1101, 1071, 1023, 1002, 913, 870, 831, 762, 730, 687, 687, 662 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.11-7.44 (m, 5H), 8.31 (s, 1H)

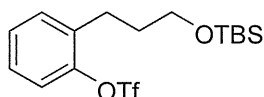


3-(2-(trifluoromethyl sulfonyloxy)phenyl)propyl acetate (8a)

50 mL ナスフラスコに化合物 4 (0.578 g, 2.00 mmol)、ピリジン(2 mL)、無水酢酸(1.9 mL, 20.0 mmol)を加え、室温で20時間攪拌した。トルエンで3回抽出し、溶媒を減圧留去したのち、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt / hexane = 1:4)で精製し、化合物 **8a** を 0.621 g(1.90 mmol, 94%)で得た。

IR (ATR): 2961, 1737, 1417, 1208, 1136, 1093, 1033, 889, 813, 766, 647, 629, 604, 570 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.95-2.03 (m, 2H), 2.06 (s, 1H), 2.81 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.10 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.26-7.34 (m, 4H)



2-(3-(*tert*-butyl dimethyl silyloxy)propyl)phenyl trifluoromethanesulfonate (8b)

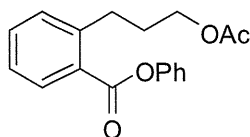
b)

20 mL ニロナスフラスコに化合物 4 (0.278 g, 1.00 mmol)を加えアルゴン置換した。無水ジメチルホルムアミド (2 mL)、イミダゾール(0.0851 g, 1.20 mmol)、*tert*-ブチルジメチルクロロシラン (0.239 g, 1.10 mmol)を加え室温で5時間攪拌した。酢酸エチルと水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させたのち、溶媒を減圧留去した。粗生成物をシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー(AcOEt / hexane = 1:4)で精製し、目的の化合物 **8b** を 0.366 g(0.918 mmol, 94%)で得た。

IR (ATR): 2954, 2858, 1420, 1249, 1211, 1140, 1103, 899, 835, 767, 707, 607 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.01 (s, 6H), 0.84 (s, 9H), 1.76-1.82 (m, 2H), 2.73 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.60 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.19-7.30 (m, 4H)

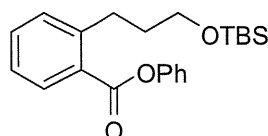


phenyl 2-(3-acetoxypropyl)benzoate (**9a**)

10 mL ナスフラスコに Phenyl Formate (0.255 g, 2.00 mmol)、化合物 **8a** (0.330 g, 1.00 mmol)、トリエチルアミン(0.28 mL, 2.00 mmol)を加えてアルゴン置換し、無水 CH_3CN (2.5 mL)を加えた。この混合物を、酢酸パラジウム(0.0082 g, 0.0300 mmol)とジフェニルホスフィノフェロセン(0.0470 g, 0.12 mmol)が入っているアルゴン置換された 20 mL ニロナスフラスコに加え、 80°C で 24 時間攪拌した。酢酸エチルと水を加え、酢酸エチルで抽出したのち有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させた後、溶媒を減圧蒸留した。得られた粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt / hexane = 1:10)で精製し、目的の化合物 **9a** を 0.227 g(0.722 mmol, 72%)で得た。

IR (ATR): 2969, 1734, 1708, 1593, 1485, 1238, 1189, 1161, 1034, 745, 689 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1.95-2.03 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 3.11 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 4.11 (t, $J = 6.0$ Hz), 7.19-7.54 (m, 8H), 8.17 (dd, $J = 1.5$ and 7.8 Hz, 1H)



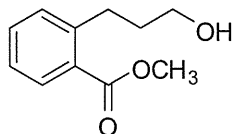
phenyl 2-(3-(*tert*-butyl dimethyl silyloxy)propyl)benzoate (**9b**)

10 mL ナスフラスコにギ酸フェニル (0.472 g, 3.84 mmol)、化合物 **8b** (0.764 g, 1.92 mmol)、トリエチルアミン(0.540 mL, 3.84 mmol)を加えてアルゴン置換し、無水 CH_3CN (3 mL)を加えた。この混合物を、酢酸パラジウム(0.0131 g, 0.0576 mmol)とジフェニルホスフィノフェロセン(0.0915 g, 0.163 mmol)が入っているアルゴン置換された 20 mL ニロナスフラスコに加え、 80°C で 24 時間攪拌した。酢酸エチルと水を加え、酢酸エチルで抽出したのち有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させた後、溶媒を減圧蒸留した。得られた粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt / hexane = 1:20)で精製し、目的の化合物 **9b** を 0.564 g(1.79 mmol, 94%)

で得た。

IR (ATR): 2927, 2856, 1738, 1492, 1240, 1191, 1097, 1048, 962, 834, 774, 741, 687, 664 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.01 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 1.79-1.89 (m, 2H), 3.04 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.62 (t, $J = 6.6$ Hz), 7.16-7.49 (m, 8H), 8.09 (dd, $J = 1.2$ and 8.0 Hz, 1H)

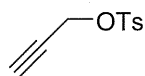


methyl 2-(3-hydroxypropyl)benzoate (10)

20 mL ナスフラスコにメタノール:水=3:1の混合溶媒(3.5 mL)、化合物 **9a**(0.223 g, 0.700 mmol)、炭酸カリウム(0.723 g, 5.08 mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。酢酸エチル、水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗ったのち、硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt / hexane = 1:7)で精製し、化合物 **10** を 0.105 g(0.541 mmol, 77%)で得た。

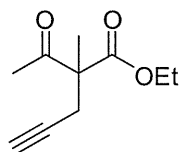
IR (ATR): 3405, 2949, 1719, 1433, 1292, 1252, 1189, 1131, 1086, 1055, 964, 747, 709, 663 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1.87-1.95 (m, 2H), 2.30 (s, 1H), 3.06 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.63 (t, $J = 3.3$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 7.23-7.47 (m, 8H), 7.88 (dd, $J = 1.5$ and 7.7 Hz, 1H)



prop-2-ynyl 4-methylbenzenesulfonate (12)

500 mL ナスフラスコに *p*-トルエンスルホニルクロリド(56.0 g, 294 mmol)、クロロホルム(100 mL)、ピリジン(31.6 mL, 392 mmol)を入れ、0 $^{\circ}\text{C}$ で10分間攪拌した後、2-プロピン-1-オール (11.3 mL, 196 mmol)をゆっくり滴下した。7時間攪拌した後、氷水を加え、ジエチルエーテルで抽出し、有機層を塩酸(1N)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥させた後、溶媒を減圧留去し、粗生成物 **9** を薄黄色のオイルとして得た。



ethyl 2-acetyl-2-methylpent-4-ynoate (13)

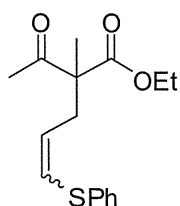
1 L ニロナスフラスコ中で水素化ナトリウム(14.0 g, 50 % in mineral oil, 294 mmol)をヘキサンで3回洗い、THF (500 mL)を加え容器内をアルゴン置換した。0 $^{\circ}\text{C}$ で2-メチルアセト酢酸エチル(42.0 mL, 294 mmol)をゆっくりと滴下し、50 $^{\circ}\text{C}$ まで昇温させつつ1時間攪拌した後、粗生成物 **12** を滴

下して4時間攪拌した。溶液を0℃に冷却してから飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させた後、溶媒を

減圧留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt / hexane = 1 : 7)で精製し、化合物 **13** を 25.0 g (137 mmol, 70% for 2 steps) の黄色のオイルとして得た。

IR (ATR): 3289, 2985, 1713, 1450, 1360, 1238, 1190, 1106, 1019, 858, 652 cm^{-1}

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.49 (s, 3H), 2.02 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.73 (t, $J = 3.2$ Hz, 2H), 4.21 (dq, $J = 6.9$ and 7.2 Hz, 2H)

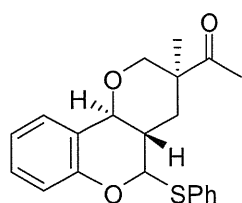


ethyl 2-acetyl-2-methyl-5-(phenylthio)pent-4-enoate (**13**)

300 mL ニロナスフラスコに化合物 **13** (5.243 g)、トルエン(100 mL)、2,2'-アゾビス(イソブチロニトリル) (1.62 g, 9.51 mmol) を入れ、アルゴン雰囲気下にした後、ベンゼンチオール(3.40 mL, 31.7 mmol) を滴下した。還流条件下で2時間攪拌した後、0℃に冷却してから10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させた後、溶媒を減圧留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt / hexane = 1 : 6) で精製し、**14** を 7.25 g (24.8 mmol, 86%) の淡黄色のオイルとして得た。

IR (ATR): 2983, 1736, 1711, 1583, 1479, 1440, 1297, 1240, 1184, 1094, 1023, 956, 858, 739, 690 cm^{-1}

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1.23 - 1.30 (m, 3H), 1.40 (s, 3H), 2.16 - 2.19 (m, 3H), 2.53 - 2.82 (m, 2H), 4.16 - 4.25 (m, 2H), 5.61 - 5.80 (m, 1H), 6.20 - 6.37 (m, 1H), 7.18 - 7.32 (m, 5H)



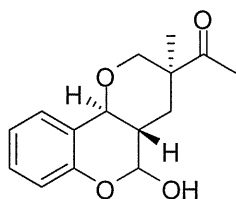
1-((3*S**,4*aS**,10*bS**)-3-methyl-5-(phenylthio)-2,3,4,4*a*,5,10*b*-hexahydropyrano[3,2-*c*]chromen-3-yl)ethanone (**16**)

300 mL ニロナスフラスコにトルエン (200 mL)、サリチルアルデヒド (2.68 mL, 26.95 mmol)、オルトギ酸トリメチル (1.92 mL, 18.5 mmol)、*p*-トルエンスルホン酸一水和物 (1.28 g, 7.70 mmol) を加えて室温で20分間攪拌した後、化合物 **15** (3.85 g, 15.4 mmol) を加え室温で3日間攪拌した。10%

水酸化ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた後、溶媒を減圧留去した。ジエチルエーテルで固体を析出させ吸引ろ過し、**16** を 2.87 g (8.10 mmol, 53%)の淡黄色の固体として得た。

IR (ATR) : 2983, 2880, 1705, 1609, 1581, 1484, 1458, 1224, 1208, 1078, 1026, 976, 826, 759, 747, 690 cm^{-1}

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) : δ 1.09 (s, 3H), 1.54 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.30-2.40 (m, 1H), 2.53 (dt, $J=3.0, 13.2$ Hz, 1H), 3.59 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 4.56 (dd, $J=2.6, 12.2$ Hz, 1H), 5.69 (d, $J=3.4$ Hz, 1H), 6.82-7.01 (m, 4H), 7.17-7.54 (m, 5H)

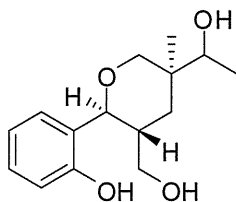


1-((3S*,4aS*,10bS*)-5-hydroxy-3-methyl-2,3,4,4a,5,10b-hexahydropyrano[3,2-c]chromen-3-yl)ethanone (17)

1 L ナスフラスコに化合物 **16** (5.48 g, 15.46 mmol)、水 (40 mL)、アセトニトリル (200 mL)を加え 0 °C に冷却した後、アセトニトリル 200mL に溶解した *N*-ブロモスクシンイミド(8.27 g, 46.38 mmol)をゆっくり加え室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた後、溶媒を減圧留去した。ジエチルエーテルで固体を析出させ吸引ろ過し、**17** を 2.60 g (9.90 mmol, 64%)の白色固体として得た。

IR (ATR) : 3340, 1770, 1698, 1609, 1582, 1487, 1457, 1199, 1144, 1063, 974, 749 cm^{-1}

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) : δ 1.06 (s, 3H), 1.48 (t, $J=12.7$ Hz, 1H), 1.85 (t, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.44 (dt, $J=2.8, 3.0$ Hz, 1H), 3.56 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 4.46-4.55 (m, 2H), 5.46-5.48 (m, 1H), 6.67-7.51 (m, 4H)



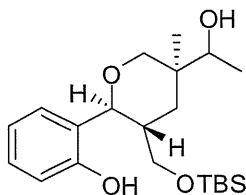
2-((2S*,3R*,5S*)-5-(1-hydroxyethyl)-3-(hydroxymethyl)-5-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)phenol (18)

200 mL ナスフラスコに化合物 **17** (1.23 g, 4.69 mmol)、水素化ホウ素ナトリウム (0.548 g, 14.07 mmol)、メタノール 50 mL を加え、室温で 2 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去し 1 規定塩酸を加

え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥したのち、溶媒を減圧留去して、粗生成物 **18** を得た。

IR (ATR) : 3342, 2959, 1456, 1245, 1066, 1018, 906, 753 cm^{-1}

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) : δ 0.79 (s, 3H), 1.26 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.39 (t, $J = 12.9$ Hz, 1H), 2.20-2.27 (m, 1H), 3.37-3.40 (m, 2H), 3.96-4.01 (m, 1H), 4.16-4.20 (m, 1H), 4.38 (d, $J = 10.4$, 1H), 6.83-7.20 (m, 4H)

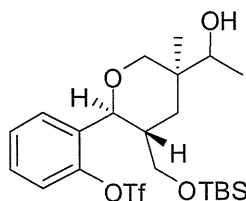


2-((2*S,3*R**,5*S**)-3-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)-5-(1-hydroxyethyl)-5-methyl tetrahydro-2*H*pyran-2-yl)phenol (**19**)**

100 mL ニロナスフラスコに粗化合物 **18** を加え、アルゴン雰囲気下にしたのち、無水ジクロロメタン(25 mL)、トリエチルアミン(1.00 mL, 6.81 mmol)、ジクロロメタンに溶解させた N,N-ジメチル-4-アミノピリジン(0.058 g, 0.454 mmol)を加え、反応容器を氷浴に浸した後、*tert*-ブチルジメチルクロシラン(0.905 g, 5.90 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させたのち、溶媒を減圧留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt / hexane = 1:5)で精製し、目的の化合物 **19** を 0.757 g(1.99 mmol, 44% for 2 steps)で得た。

IR (ATR) : 3345, 2954, 2928, 2856, 1586, 1373, 1250, 1069, 903, 833, 776, 752, 667 cm^{-1}

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) : δ 0.004 (d, $J = 2.7$ Hz, 6H), 0.76 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 1.23 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.22 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.08 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.31-3.35 (m, 2H), 3.93 (dd, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.13-4.21 (m, 2H), 4.45 (d, $J = 11$ Hz, 1H), 6.78-7.14 (m, 4H), 7.75 (s, 1H)



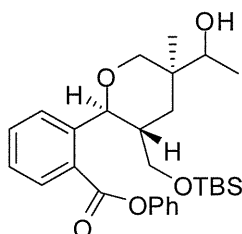
2-((2*S,3*R**,5*S**)-3-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)-5-(1-hydroxyethyl)-5-methyl tetrahydro-2*H*pyran-2-yl)phenyl trifluoromethanesulfonate (**20**)**

20 mL ナスフラスコに化合物 **19**(0.190 g, 0.50 mmol)、アセトニトリル(9.0 mL)、ジイソプロピルエチルアミン(0.131 mL, 0.75 mmol)を加え、反応容器を 0°C に冷やしたのち、N-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド(0.273 g, 0.75 mmol)を加えて 0°C で24時間攪拌した。溶媒を減圧留去させ、酢酸エチル、水、1 規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグ

ネシウムで乾燥させたのち溶媒を減圧留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt / hexane = 1:5)で精製し、目的の化合物 **20** を 0.123 g(0.240 mmol, 48%)で得た。

IR (ATR): 3450, 2930, 2857, 1725, 1421, 1249, 1209, 1140, 1071, 878, 835, 774, 594 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.01 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H), 0.89 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.35 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.39-1.53 (m, 2H), 2.57 (m, 1H), 2.82 (s, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.50 (d, $J = 12$ Hz, 2H), 4.05 (dd, $J = 2.7$ and 12 Hz, 1H), 4.29-4.36 (m, 2H), 4.64 (d, $J = 11$ Hz, 1H), 7.37-7.84 (m, 4H)

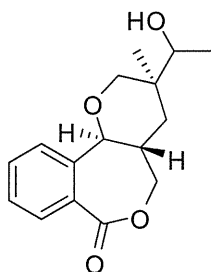


phenyl 2-((2S*,3R*,5S*)-3-((tert-butyl dimethylsilyloxy)methyl)-5-(1-hydroxyethyl)-5-methyl tetrahydro-2H-pyran-2-yl)benzoate (21**)**

10 mL ナスフラスコに化合物 **20**(0.174g, 0.339 mmol)、ギ酸フェニル(0.083 g, 0.678 mmol)、トリエチルアミン(0.094 mL, 0.678 mol)を加え、アルゴン雰囲気下にしたのち、無水アセトニトリル(1 mL)を加えた混合物を、酢酸パラジウム(0.0067 g, 0.0101 mmol)、ジフェニルホスフィンフェロセン(0.041 g, 0.0288 mmol)を加えアルゴン雰囲気下にしておいた 20 mL ニロナスフラスコに加え、80°Cで 24 時間攪拌した。酢酸エチル、水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗ったのち、硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt / hexane = 1:5)で精製し、化合物 **21** を 0.106 g(0.219 mmol, 65%)で得た。

IR (ATR): 3457, 2955, 2855, 1735, 1594, 1487, 1386, 1246, 1190, 1160, 1040, 957, 913, 834, 775, 747, 695, 667 cm^{-1}

^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.004 (s, 6H), 0.903 (d, $J = 2.7$ Hz, 9H), 0.86 (s, 3H), 1.25-1.40 (m, 4H), 2.59 (m, 1H), 3.42-3.47 (m, 1H), 3.29 (d, $J = 12$ Hz, 2H), 4.06 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 5.21 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7.32-7.86 (m, 8H), 8.21 (td, $J = 7.5$ Hz, 1H)



(3S*,4aR*,11bS*)-3-(1-hydroxyethyl)-3-methyl-3,4,4a,5-tetrahydro-2H-benzo[c]pyrano[2,3-e]oxepin-7(11bH)-one (22**)**

20 mL ニロナスフラスコに化合物 **21**(0.105 g, 0.217 mmol)を入れ、アルゴン雰囲気下にしたのち、無水 THF(1.2 mL)を加え、反応容器を氷浴につけた後、フッ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム(0.434 mL, 1 mol/L in THF, 0.434 mmol)を滴下し、室温で 24 時間攪拌した。酢酸エチル、水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗ったのち、硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt / hexane = 1:3)で精製し、化合物 **22** を 0.043 g(0.156 mmol, 72%)で得た。

IR (ATR): 3454, 2965, 1723, 1604, 1455, 1385, 1294, 1238, 1126, 1077, 1036, 911, 799, 764, 711, 671, 620 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.827 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 1.18 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.70 (t, J = 13 Hz, 2H), 1.94-1.99 (m, 1H), 3.25 (d, J = 12 Hz, 1H), 3.92-4.24 (m, 3H), 4.35-4.42 (m, 2H), 7.37-7.74 (m, 4H)

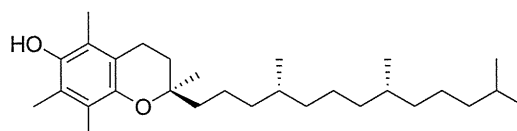
参考文献

- 1) M. D. Grove, G. F. Spencer, W. K. Rohwedder, *Nature* **1979**, *281*, 216
- 2) T. Yokota, M. Arima and N. Takahashi, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1275
- 3) M. Ikeda, T. Sassa and Y. Miura, *Bull. Yamagata Univ. (Agric. Science)* **1977**, *7*, 41
- 4) A. Sakurai, T. Yokota, S. D. Clouse : *Brassinosteroids-Steroidal Plant Hormones-*, Springer, Tokyo, 1999
- 5) Z. Wang, H. Seto, S. Fujioka, S. Yoshida, J. Chory, *Nature* **2001**, *410*, 380 – 383
- 6) S. Takatsuto, N. Ikekawa, *Chem, Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 211
- 7) Sofia L. Acebedo, Fernando Alonso, Javier A. Ramirez, Lydia R. Galagovsky, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3685
- 8) S. Uesusuki, B. Watanabe, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2004**, *68*, 1097
- 9) 高 英淑 ; 横浜国立大学大学院修士論文(2006)
- 10) 島村 佳久 ; 横浜国立大学大学院修士論文(2012)
- 11) S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggiamani, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4269
- 12) Tsuyoshi Ueda, Hideyuki Konishi, Kei Manabe, *Organic Lett.* **2012**, *14*, 3100
- 13) 藤村 祐輔 ; 横浜国立大学大学院修士論文(2008)
- 14) 山下 裕稔 ; 横浜国立大学大学院修士論文(2008)
- 15) 村元 直貴 ; 横浜国立大学大学院修士論文(2010)

環状ヒドロキサム酸を配位子とする不斉エポキシ化反応

A. 研究目的

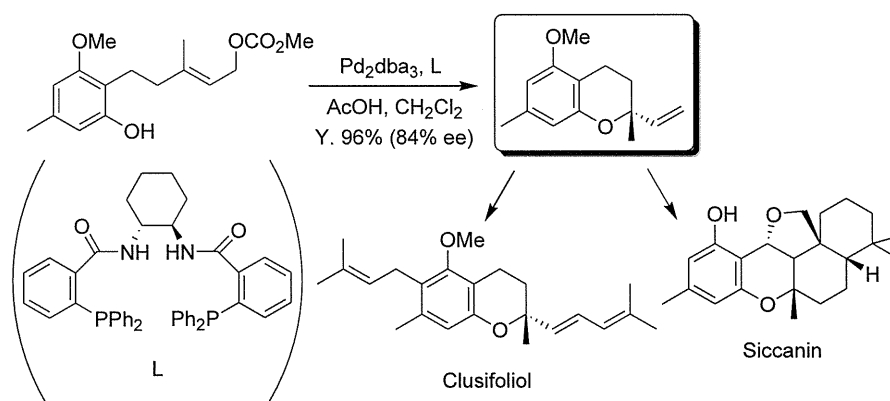
クロマン化合物とは、ベンゼン環とピラン環が縮合した二環式の化合物である。その 2,2-二置換体はビタミン E として知られる α -Tocopherol (Figure 1) など、生理活性物質によく見られる骨格である。それらの多くは 2 位に不斉炭素を有しており、光学活性である。そのため、2,2-二置換クロマン化合物を立体選択的に合成する方法がこれまでに様々検討され、報告されてきた。



α -Tocopherol

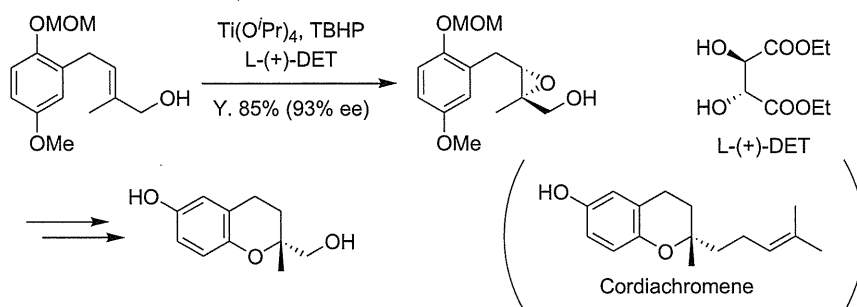
Figure 1

例えば、近年、Trost らは独自に開発した不斉アリル位アルキル化反応(AAA 反応)を利用して、光学活性 2,2-二置換クロマン化合物の Clusifoliol や Siccanin の全合成を達成した(Scheme 1)。Clusifoliol は抗腫瘍活性を示し⁽¹⁾、Siccanin は抗菌活性⁽²⁾を示すことが知られている。対応するアリルカーボナートから不斉 AAA 反応を利用して 2 位に不斉炭素を構築しているのが鍵反応である。



Scheme 1

また Kischleger らは Sharpless の不斉エポキシ化反応を利用し、Cordiachromene の中間体であるクロマンメタノールの立体選択的合成を報告している。これは対応するアリルアルコールを不斉エポキシ化し、光学活性エポキシドを得た後、フェノール水酸基を脱保護し、立体選択的に環化することにより光学活性クロマンを得ている(Scheme 2)。ただしこの経路では、フェノール水酸基を保護・脱保護する必要性があり、環境に配慮した合成法の観点から反応段階数を減らした合成法の開発が望まれる。Cordiachromene は抗炎症作用を示すことが知られている⁽³⁾。



Scheme 2

近年、2位にテルペノイド側鎖を持つ光学活性 3-クロマノール *Stachybotrin* 類の単離が報告された。1992年、Xuらはアメリカのフロリダ州の海水から *Stachybotris* 属の新規な菌である *Stachybotris* sp.(CS-710-1)を採取した⁽⁴⁾。この *Stachybotris* sp.(CS-710-1)の培養液 2400 mlの抽出液から、二次代謝物として 31.2 mgの *Stachybotrin* A と 15.4 mgの *Stachybotrin* Bを単離した(Figure 2)。

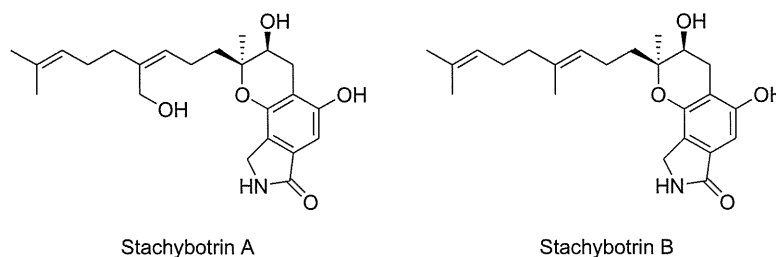


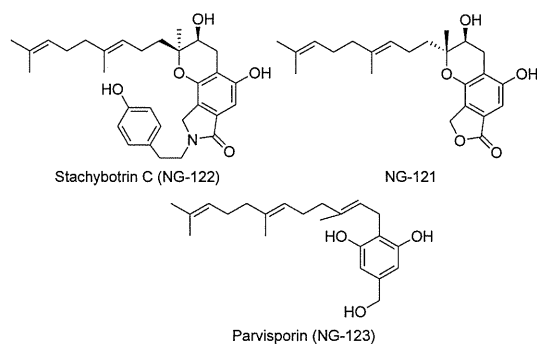
Figure 2

構造解析は各種分光学的スペクトルを基になされ、2位と3位の相対立体化学はNOESY法のスペクトルデータから提案された。まず、4位のアキシャル位の水素と2位のメチル基との間に強い相関関係が見られ、このことから、両者は空間的に近い距離にあることが分かり、これにより、2位のメチル基もジヒドロピラン環に対しアキシャル位であることが確認された。また2位のメチル基は3位の水素との間にも強い相関関係があったことから、3位の水素がエクアトリアル位置にあり、3位のヒドロキシル基は2位のメチル基とトランスの関係にあるという結論に達した。

Stachybotrin A、Bは、枯草菌(ATCC 6051)や糞生菌 *Ascobolus furfuraceus* (NRRL 6460)、*Sordaria fimicola* (NRRL 6459)に対する阻害活性を示した。また、*Stachybotrin* Aは弱いながらもヒトの固形癌細胞系に対する細胞毒性も示した(ED₅₀ 20-30 μg/ml)。

更に 1993年、大正製薬株式会社の折居らは、埼玉県大宮市吉野町の落葉から採取した新規な

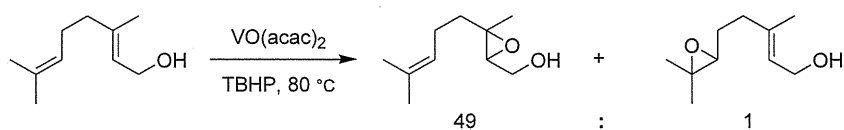
菌である *Stachybotris parvispora* (F-4708) の培養液 6200 ml から 9.2 mg の Stachybotrin C (NG-122) や 3.4 mg の NG-121、3.7 mg の Parvisporin (NG-123) を単離した⁽⁵⁾(Figure 3)。



これらの化合物の 2 位と 3 位の相対立体化学は、Stachybotrin A、B と同様に NOESY 法のスペクトルデータから提案され、2 位のメチル基と 3 位のヒドロキシル基はシスの関係であることが導かれている⁽⁶⁾。またこれらの化合物は、神経成長因子(NGF)様活性およびその増強作用を示すことが報告されている^(5, 7)。NGF はアルツハイマー型認知症の治療薬として、近年非常に注目されている⁽⁸⁾。

有機合成化学において、エポキシ化は最も有用な反応の一つである。エポキシドは安定に扱えるとともに、適度な反応性を有しているため、様々な化合物を合成する際の合成中間体となる。テルペノイドをはじめとして、天然には二重結合を複数有する化合物が多数存在する。そこでエポキシドの前駆体であるオレフィンが化合物中に複数存在する場合、そのいずれかを選択的にエポキシ化することが可能であれば、それは合成化学上非常に重要なものとなる。

アルキルヒドロペルオキシドと金属触媒を用いるオレフィンのエポキシ化反応は、1960 年代から研究が進展し、特に 70 年代に入って Sharpless らによって精力的に研究が展開された。Sharpless らは、1973 年、近傍に官能基が存在しない二重結合を有するアリルアルコール（例えばゲラニオール）のエポキシ化において、水酸基に近い二重結合が選択的にエポキシ化されることを報告した⁽⁹⁾(Scheme 3)。



Scheme 3

このように金属触媒とアルキルヒドロペルオキシドを用いたアリルアルコールのような配向基を持つオレフィン類のエポキシ化を Sharpless エポキシ化と呼ぶことがある。

Sharpless らは、いくつかの実験検討からこのような選択性が得られるのは、金属原子上に酸化剤とアリルアルコールが配位することにより、エポキシ化反応が驚異的に加速されるためであるとの考えに至り (Figure 4)、次項で述べる不斉エポキシ化反応の開発へと研究を進展させた。

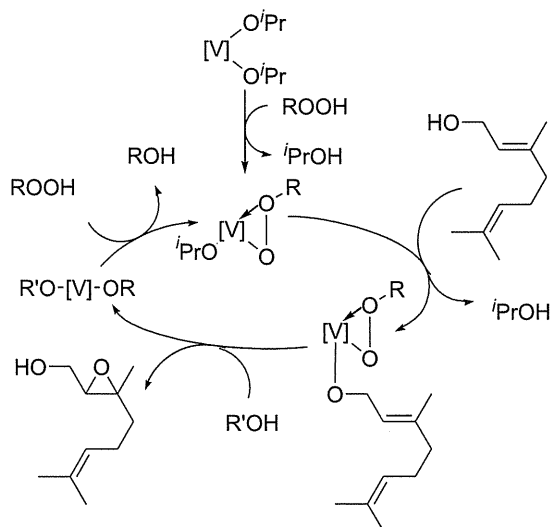
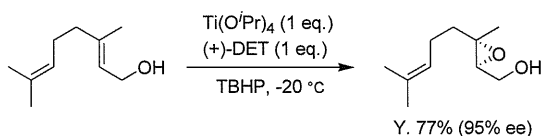


Figure 4

前述したオレフィンの選択的エポキシ化を受けて、Sharpless と香月は更に研究を進め、1980年、等量のチタン触媒に不斉配位子である酒石酸ジエチルを加えることで、エナンチオ選択的にエポキシ化を進行させることに成功した⁽¹⁰⁾(Scheme 4)。



Scheme 4

この反応は実用的な不斉エポキシ化の初めての報告であり、後の有機合成化学に非常に大きな影響を与えた。しかし等量のチタン錯体を必要とするなど、課題が残っていた。これに対し Sharpless らは 1986 年、反応系にモレキュラーシーブス 3A もしくは 4A を加えることで上記の課題を克服し、触媒量 5 mol% で高収率、高エナンチオ選択的にエポキシドを与える触媒的不斉エポキシ化に成功した⁽¹¹⁾。

また触媒サイクルは前記の Figure 4 に加え酒石酸ジエチルも配位し、Figure 5 のようなサイク

ルとなっており、アリルアルコール、酸化剤、酒石酸ジエチルの配位子が速い交換を行っている(12)。

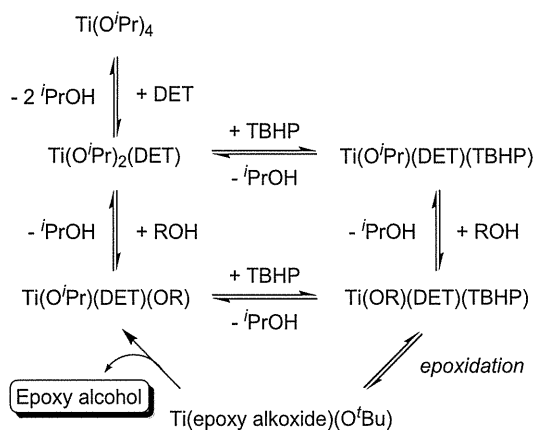
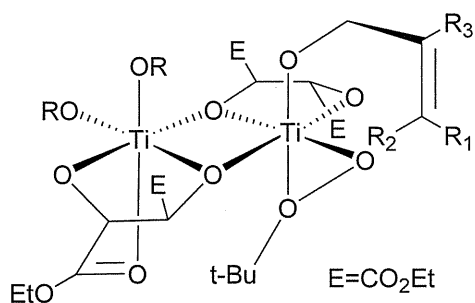


Figure 5

またこのときの錯体構造は、二量体構造となっている可能性が高いとされている(Figure 6)⁽¹⁰⁾。



transition state

Figure 6

光学活性エポキシアルコールは光学活性化合物を合成する上での重要な出発原料となるため、その後多くの研究者に利用され、かさ高い Z オレフィン構造を有しない様々なアリルアルコールに対して適用可能であることが示されてきた。しかし、一方で基質としてアリルアルコールに限定されるという大きな問題があった。ホモアリルアルコールも若干検討されているが、結果は満足のいくものではなかった^(13, 14)(Scheme 5 and 6)。