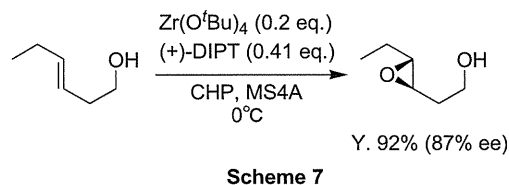
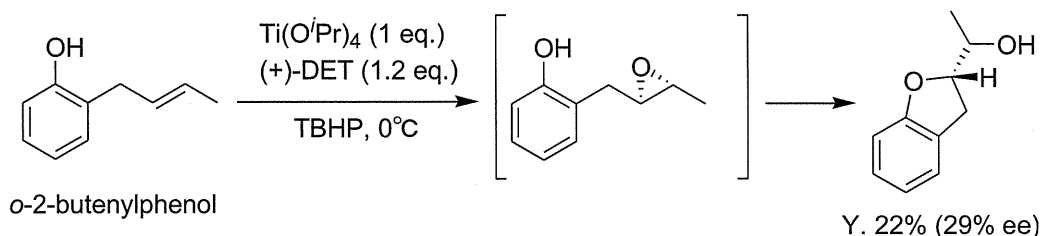


しかし近年、尾中らによりジルコニウム触媒を用いて良好な光学収率を与えるホモアリルアルコールの不斉エポキシ化が報告された⁽¹⁵⁾(Scheme 7)。



この様に、ホモアリルアルコールに対しての不斉エポキシ化反応でも近年では収率とエナンチオ選択性の向上が報告されてきてはいるが、依然として、基質はアリルアルコールに制約され、その他の基質が検討された報告例がほとんどないのが現状である。

前項でも述べたが、香月—Sharpless 不斉エポキシ化ではアリルアルコール以外の基質が検討された例はあまり報告されていない。しかし 1989 年、この反応を利用した、 σ -2-ブテニルフェノールの不斉エポキシ化反応と、それに続く環化反応が村橋らによって報告された⁽¹⁷⁾(Scheme 8)。これはフェノール性水酸基を有した基質の香月—Sharpless 不斉エポキシ化の唯一の報告例である。

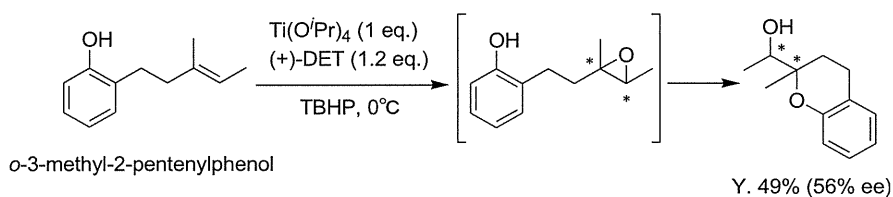


Scheme 8

この反応では、チタン触媒を等量必要とすることや、満足のいく収率、エナンチオ選択性が得られていないことが課題として残されている。

得られる化合物が六員環のベンゾピランではなく、五員環のベンゾフランが主生成物として得られている理由としては、チタン触媒を等量使用することで反応系中の酸性度が高くなったためと考えられる。

また同研究グループでは、*o*-3-メチル-2-ペンテニルフェノールの不斉エポキシ化と続く環化を行い、クロマン化合物を得ている。この場合、中程度の収率、エナンチオ選択性が得られている (Scheme 9)。



Scheme 9

前項まで述べてきたように、香月—Sharpless 不斉エポキシ化のような反応では、アリルフェノール類への応用は難しいとされてきた。また第一項で述べた、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である Sharpless エポキシ化についても、アリルアルコール以外の基質への応用の報告はほとんどされていなかった。しかし 2002 年、Lattanzi らはこの Sharpless エポキシ化を利用し、バナジウム触媒を用いて 2-(2-alkenyl)phenols のエポキシ化反応とそれに続く環化反応を行い、位置選択的、ジアステレオ選択的に 3-クロマンオール化合物が得ることを報告した⁽¹⁶⁾(Table 1)。

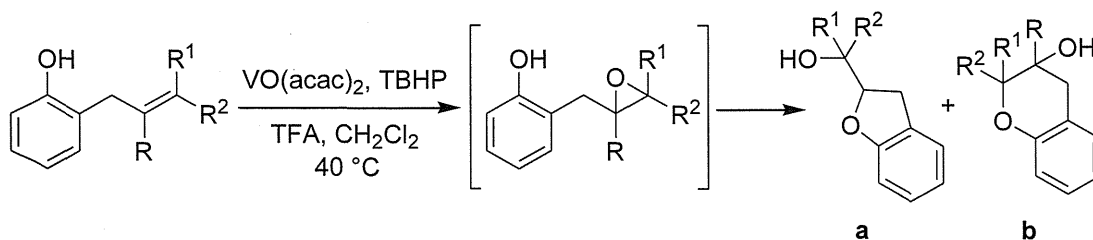


Table 1

entry	R	R ¹	R ²	time (h)	yield (%)		Dr
					a	b	
1	H	H	H	7	59	—	—
2	H	Me	H	3.5	74	—	85:15 ^a
3	H	Ph	H	3	—	58	2 <i>S</i> [*] , 3 <i>R</i> [*]
4	Me	H	H	2.5	85	—	—
5	H	Me	Me	3	9	80	—
6 ^b	H		Me	3	3	70	2 <i>S</i> [*] , 3 <i>R</i> [*]

^a Erythro/threo ratio.

^b Reaction performed at r.t.

この一連の反応において、エポキシド開環の際の求核攻撃の位置選択性は、基質であるアリルフェノールの炭素-炭素二重結合の置換様式によって大きく変化することを見出した。また環化反応の際、Baldwin's 則に従えば、2,3-ジヒドロベンゾフラン(a)が優先的に生成すると予想できるが、基質を変えることで3-クロマノール(b)を優先的に生成することができ、反応の用途を広げることができた。また金属触媒反応によりアリルフェノールのエポキシ化に成功したことで、*m*CPBA を用いたエポキシ化反応に比べ、簡易かつ穏和な条件で反応を進行できる有用な反応を見出した。

ヒドロキサム酸はアミドの窒素にヒドロキシ基がついた構造を持つ化合物であり(Figure 7)、高い金属錯体形成能力を有している。またヒドロキサム酸が金属に五員環キレート錯体を形成できることが、安定な錯体である理由の一つでもある(Figure 8)。



Figure 7

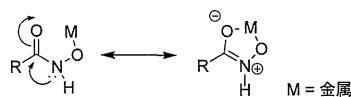


Figure 8

M = 金属

溶液中で金属イオンと速やかに錯形成し、特に鉄、銅、バナジウム、コバルト、ニッケルとは色のついた錯体を形成することが知られている⁽¹⁸⁾(Table 2)。Table 2は錯体の安定度定数を対数($\log \beta$)で表したものであり、数値が大きい程錯体が安定であることを示している。この表の値からも分かるように、ヒドロキサム酸と金属の錯体は安定であり、鉄(III)と配位した場合、その値は特に大きい。また鉄錯体は赤く発色することから、TLCによるヒドロキサム酸の反応追跡の際、塩化鉄(III)がよく用いられている。

	Fe(III)	Fe(II)	Cu(II)
[ML ₂]	21.10	8.18	14.06
[ML ₃]	28.3		

$$L^- = \text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NHO}^-$$

この鉄(III)とヒドロキサム酸の錯体形成能力は自然界でも利用されている。生命維持に必須である鉄(III)を取り組むために、シデロフォアと呼ばれる低分子量のイオンキレーターを合成し利用しているが、シデロフォアの中にはヒドロキサム酸を含んでいるものがある⁽¹⁹⁾。例えば、マイコバクチンがその一つである(Figure 9)。

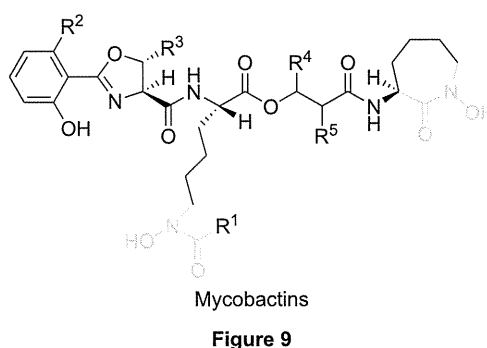
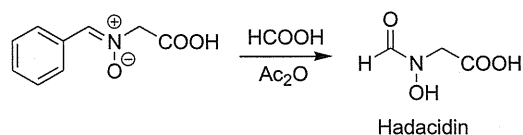


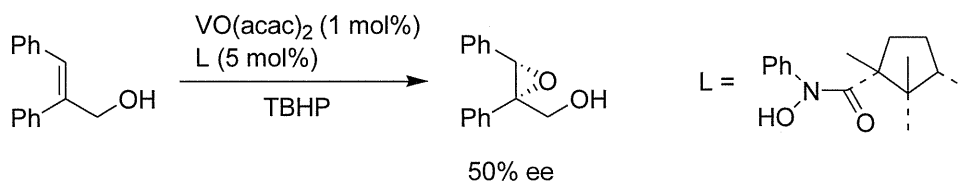
Figure 9

またその他にも抗菌性、抗カビ性、抗炎症性、抗腫瘍活性、成長因子や細胞分裂因子成分など生理活性を示す様々な化合物が存在することが知られている⁽²⁰⁾。例えば、抗腫瘍活性および植物成長抑制作用を示すハダシジンがある。これは比較的単純な構造で、対応するニトロン前駆体から一段階で合成されている(Scheme 10)。



Scheme 10

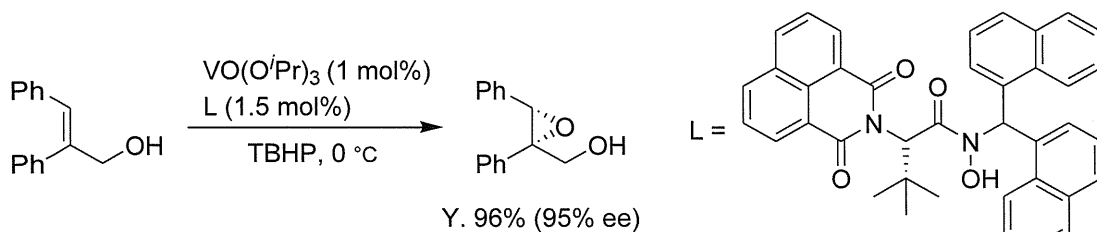
近年、有機合成化学において、金属触媒を用いた不斉合成は非常に注目されてきた。第二節で述べた Sharpless らによる不斉エポキシ化反応もそのひとつであるが、その他にも不斉還元反応や不斉炭素-炭素結合形成反応など様々な不斉合成反応が知られている。これらの反応に用いられる金属触媒と配位子の組み合わせは多種多様であり、アリルアルコールの不斉エポキシ化反応によく用いられる金属触媒としてはチタン、バナジウムがある。また配位子としては酒石酸ジエチル、シッフ塩基、サレンなどの化合物が現在よく用いられている。しかし、文献上ではこれらよりも先にヒドロキサム酸を配位子とした金属触媒による最初の不斉エポキシ化が 1977 年、Sharpless らによって報告されている⁽²¹⁾(Scheme 11)。



Scheme 11

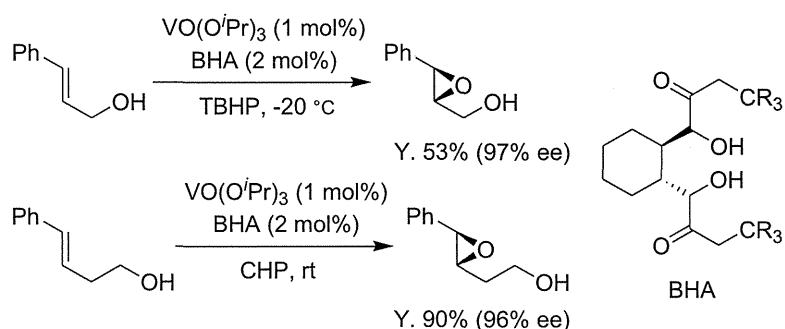
Sharpless はこの不斉エポキシ化反応の検討の際、ヒドロキサム酸配位子は酸化条件下でも非常に酸化されにくく、更にモリブデンやバナジウムに非常に良く配位することを見出している。

このバナジウム-ヒドロキサム酸系の不斉エポキシ化反応の研究が近年では更に進み、2000 年、山本らはバナジウム触媒とアミノ酸由来のヒドロキサム酸から調製した不斉触媒を用いて不斉エポキシ化反応を行い、高収率、高エナンチオ選択的に対応するエポキシドを得ることに成功した⁽²²⁾(Scheme 12)。



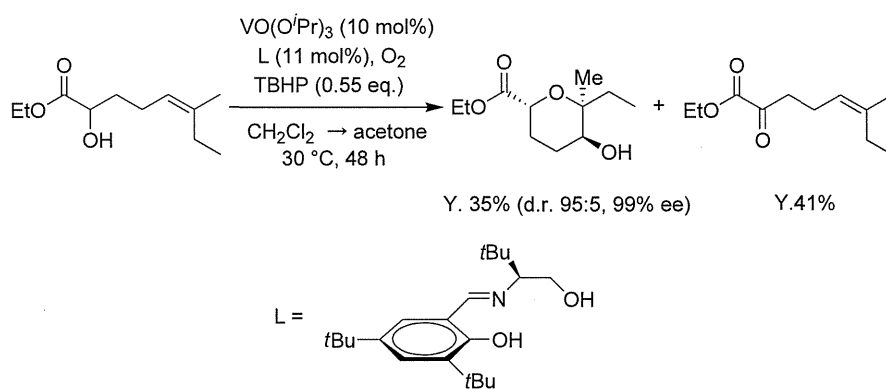
Scheme 12

更に近年では、山本らによってバナジウム触媒と配位子に二分子のヒドロキサム酸を用いて設計されたビスヒドロキサム酸(BHA)の組み合わせにより、アリルアルコールだけでなく、ホモアリルアルコールの不斉エポキシ化においても高い不斉収率を達成することに成功した⁽²³⁾(Scheme 13)。



Scheme 13

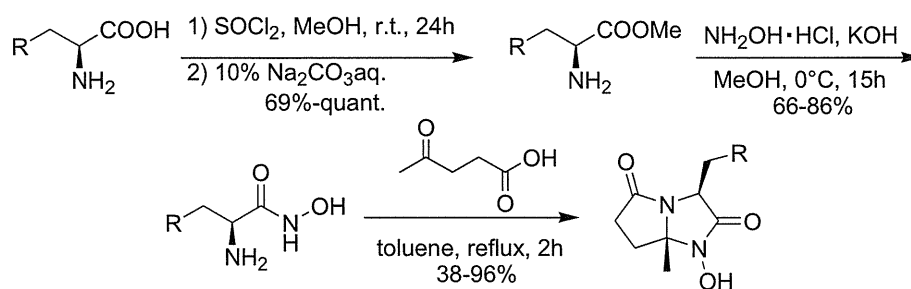
アリルアルコールよりもオレフィンから2炭素離れたところにヒドロキシ基を持つビスホモアリルアルコールの不斉エポキシ化については、ヒドロキサム酸を配位子として用いた反応は未だ確立されていない。また、Tosteらはバナジウム触媒とシッフ塩基配位子を用いてビスホモアリルアルコールの光学分割を伴うケトンへの不斉酸化反応、続く不斉エポキシ化、環化反応について報告している⁽²⁴⁾(Scheme 14)。



Scheme 14

この反応の基質はビスホモアリルアルコールではあるが、隣接する炭素にエステルを持つ α -ヒドロキシエステルに限定される。しかし光学活性なテトラヒドロピランを合成する非常に有用な手法である。

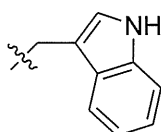
当研究グループではヒドロキサム酸を配位子とする新しい金属触媒反応の開拓研究を行っている。小柳津は様々な α -アミノ酸から光学活性な環状ヒドロキサム酸を短段階且つ高収率で合成することに成功した⁽²⁵⁾。以下にその合成法と結果を示す(Scheme 15 and Table 3)。また小柳津は、アミノ酸側鎖とレブリン酸由来のメチル基がシスの関係であることを NMR スペクトル解析から推定し、最終的には X 線結晶構造解析により決定した(Figure 10)。



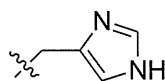
Scheme 15

Table 3

entry	starting material	R	total yield (%)
1	L-Alanine	Me	25
2	L-Valine	<i>i</i> Pr	28
3	L-Phenylalanine	Bn	64
4	L-Tryptophane	indolylmethyl	58
5	L-Histidine	imidazolylmethyl	75



indolylmethyl



imidazolylmethyl

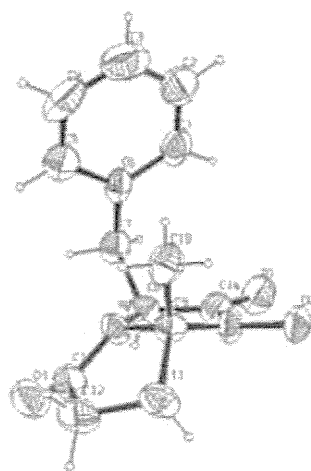


Figure 10

二環式の水ドロキサム酸は、高い金属錯体形成能力に加え、鎖状のものに比べより強固な立体構造を持っている。そのため不斉金属触媒反応において、光学活性な環状水ドロキサム酸を金属配位子として用いた場合、より効果的に立体制御が行えると期待できる(Figure 11)。

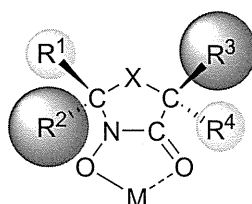
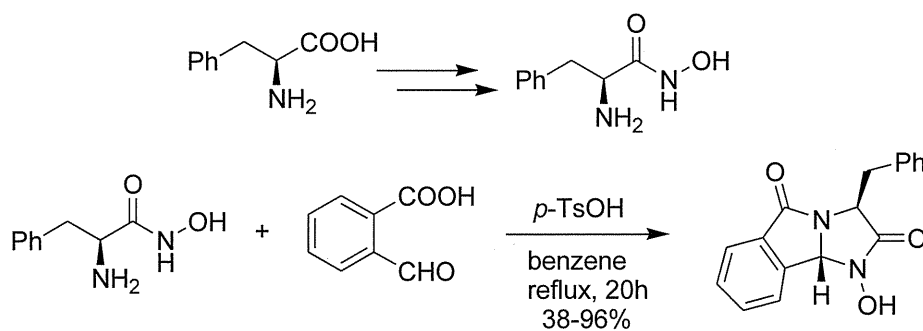


Figure 11

更に小柳津はL-フェニルアラニン由来の水ドロキサム酸の合成も行っており、二環式の場合と同様、短段階且つ高収率で得ることに成功した(Scheme 16)。この化合物は二環式のものに比べてかさ高いことから、金属触媒の不斉配位子としてその有用性がより期待できる。



Scheme 16

小柳、三宅らは、有用な天然物の基本骨格である 2,2-二置換クロマノール化合物の不斉合成に対して、金属触媒としてチタン、配位子として環状ヒドロキサム酸が適用できることを見出した (Table 2)⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾。

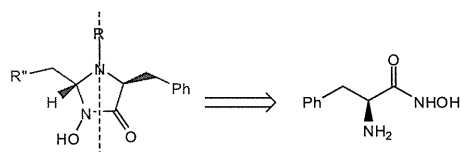
Table 2. Asymmetric Epoxidation

Entry	HA	4	
		Yield ^a (%)	ee ^b (%)
1		50	10
2		57	18
3		54	33
4		64	41

^a Yield for 2 steps. ^b Determined by chiral HPLC.

Table 2 の結果から C-7a 位のメチル基が水素に置換され、金属触媒と配位する位置を中心に対称性を持つ配位子が、高収率と高選択性をもたらす事が分かった。

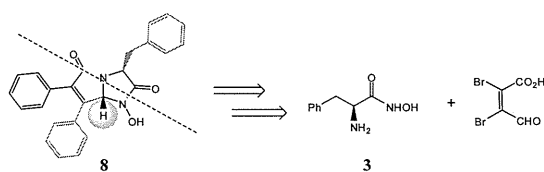
これらの結果から、C-7a 位のメチル基を水素に置換し、さらに擬 C₂ 対称性を持つ配位子が、不斉エポキシ化反応とそれに続く環化反応において収率と不斉収率を向上させると期待できる。(Scheme 17)。



擬C₂対称性を持つヒドロキサム酸

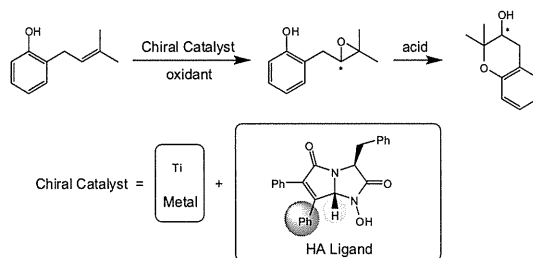
Scheme 17

上記の条件を満たす配位子として、以下の構造を持つ二環式ヒドロキサム酸を設計した (Scheme 18)。



Scheme 18

本研究は、二環式環状ヒドロキサム酸(8)を効率よく合成し、金属触媒不斉エポキシ化反応とそれに続く環化反応へ適応し、光学活性 2,2-二置換-3-クロマノールを効率よく合成することを目的とする(Scheme 19)。



Scheme 19

(参考文献)

- (1) Trost, B. M.; Shen, H. C.; Dong, L.; Surivet, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9276.
- (2) Trost, B. M.; Shen, H. C.; Dong, L.; Surivet, J.-P.; Sylvain, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11966.
- (3) Kischleger, B.; Goujon, J.-Y.; Duval, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 496.
- (4) Xu, X.; de Guzman, F. S.; Gloer, J. B. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6700.
- (5) Nozawa, Y.; Yamamoto, K.; Ito, M.; Sakai, N.; Mizoue, K.; Mizobe, F.; Hanada, K. *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 635.
- (6) Nozawa, Y.; Yamamoto, K.; Ito, M.; Sakai, N.; Mizoue, K.; Mizobe, F.; Hanada, K. *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 641.
- (7) 折居由利子, 伊藤まゆみ, 溝上一敏, 特開平 5-176782
- (8) 朝長正徳, 斉藤洋, 老人性痴呆症と治療薬, 株式会社シーエムシー (2001)
- (9) Sharpless, K. B.; Michaelson, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6136.
- (10) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974.
- (11) Hanson, R. M.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1922.
- (12) Corey, E. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1693.
- (13) Rossiter, B. E.; Sharpless, K.B. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3707
- (14) Karjalainen, J. K.; Hormi, O.E.O.; Sherrington, D. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3895.
- (15) Okachi, T.; Murai, N.; Onaka, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 85.
- (16) Lattanzi, A.; Scettri, A. *Synlett* **2002**, 942.
- (17) Hosokawa, T.; Kono, T.; Shinohara, T.; Murahashi, S.-I. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *370*, C13.
- (18) Chatterjee, B. *Coord. Chem. Rev.* **1977**, *26*, 281.
- (19) Porcheddu, A.; Acids, H. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7057.

- (20) Kurzak, B.; Kozlowski, H.; Farkas, E. *Coord. Chem. Rev.* **1992**, 114, 169.
(21) Sharpless, K. B.; Michaelson, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 1990.
(22) Hoshino, Y.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 10452.
(23) Zhang, W.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 286.
(24) Blanc, A.; Toste, F. D.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2096.
(25) 小柳津正典, 横浜国立大学大学院修士論文 (2007)
(26) 三宅晋平, 横浜国立大学大学院修士論文 (2009)
(27) Zhang, J.; Blazicka, P.G.; Belmont, D.; Davidson, J.G. *Org. Lett.* **2002**, 4(25), 4559-61.

B. 研究方法

General Procedure

全ての禁水反応では、予め脱水処理した溶媒を用い、アルゴンもしくは窒素雰囲気下で反応を行った。各溶媒の乾燥法として、塩化メチレンは水素化カルシウムを用いて予備乾燥後、五酸化ニリンを用いて蒸留し、トルエンは塩化カルシウムを用いて予備乾燥後、水素化カルシウムを用いて蒸留した。

反応の追跡は 0.25 mm E. Merck silicagel plate (60F-254)の薄層クロマトグラフィーを用い、発色剤としてアニスアルデヒド、酢酸、濃硫酸、エタノールの混合溶液、リンモリブデン酸とエタノールの混合溶液もしくは塩化鉄(III)にさらし、加熱して行った。

シリカゲルカラムクロマトグラフィーについては、関東化学のシリカゲル Cica-Reagent Silica gel 60 N (球状、中性、62-210 μm)を充填剤として使用した。

赤外吸収スペクトル(IR)は日本分光株式会社 FT/IR-4100、核磁気共鳴スペクトル(NMR)は DRX-300 (300 MHz)を使用した。

σ -Prenylphenol(1) の合成 (scheme 21)

40% ミネラルオイル中の水素化ナトリウム 1.40 g (35.0 mmol)を 100 ml 三口フラスコに入れ、ジムロートを取り付け、Ar 置換し、トルエン 25 ml を加えて攪拌した後、氷浴で温度を下げ、トルエン 10 ml に溶かしたフェノール 2.50 g (26.6 mmol)を滴下し、60 $^{\circ}\text{C}$ で 30 分攪拌した。次に温度を 0 $^{\circ}\text{C}$ にまで下げ、prenyl bromide (1-bromo-3-dimethyl-2-butene, Wako) 4.67 ml (39.8 mmol)を滴下し、24 時間攪拌した。水 80 ml を加え、酢酸エチルで抽出(20 ml \times 5)し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒留去し、黄色い液体の粗成生物 8.80 g を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン / 酢酸エチル = 9:1 \rightarrow 4:1)で精製し、黄色い液体の σ -プレニルフェノール(4)を収量 1.84 g (収率 42%)で得た。

IR (neat) 3432, 3033, 2972, 2915, 1454, 753 cm^{-1}

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 1.78 (s, 6H), 3.36 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 5.07 (s, 1H), 5.07-5.36

(m, 1H), 6.78-6.89 (m, 2H), 7.08-7.14 (m, 2H)

L-フェニルアラニンメチルエステルの合成

L-フェニルアラニン 10.0 g(60 mmol)を 200 ml の二口ナス型フラスコにいれアルゴン置換した後、dry メタノール 100 ml を加える。L-フェニルアラニンを溶解させながら、0 °Cまで冷却し、SOCl₂ 6.0 ml を 15 分かけて dropwise で加え、室温で 24 時間攪拌する。再び 0 °Cまで冷却した後、水 10.0 ml と 10 % NaCO₃ 300 ml を加え、塩化メチレン(100 ml x 10 回)で分液した後、有機層を MgSO₄ で脱水し、ろ過によって 8.2 g の固体を得た。

IR (neat) 3377, 3028, 2950, 1734, 1603, 1495, 1454, 1436, 1195, 1172, 1029, 744, 699 cm⁻¹

L-フェニルアラニンヒドロキサム酸(3)の合成

ヒドロキシルアミン塩酸塩 8.45g(121.6 mmol)、メタノール 70 ml を 300 ml ナス型フラスコにいれ、ヒドロキシルアミン塩酸塩が完全に溶解した後、0 °Cに冷却した。そこへ水酸化カリウム 6.82 g(121.6 mmol)を溶解させたメタノール 70 ml を加え析出した塩化カリウムをろ過し、そのろ液を予め 0°Cに冷却しておいた L-フェニルアラニンメチルエステル 8.713 g(48.62 mmol)入りの 300 ml のナス型フラスコに加えた。0°Cで 15 時間攪拌後、析出した白色固体 1.201 g を吸引ろ過し、その後析出する毎に吸引ろ過を繰り返し固体を回収した。得られた個体は IR によって全て L-フェニルアラニンヒドロキサム酸であると断定し、収量 7.518 g(収率 86 %)を得た。

IR (neat) 3026, 2845, 1606, 1556, 1535, 1463, 1381, 1287, 1173, 885, 696 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz DMSO) δ = 2.64 (dd, *J* = 7.2, 13.6 Hz, 1H, -CH₂), 2.87 (dd, *J* = 6.0, 13.2 Hz, 1H, -CH₂), 3.26 (dd, *J* = 6.4, 7.2 Hz, 1H, -CH) 7.16-7.28 (m, 5H, -CH₅) ppm.

2,3-ジフェニルホルミルアクリル酸(7)の合成 (scheme 23)

ムクロロ酸 3.0 g(17.7 mmol)、フェニルボロン酸 6.5 g(53.2 mmol)、フッ化セシウム 10.7 g(71.0 mmol)、塩化ビストリニルフォスフィンパラジウム 0.6 g(0.89 mmol)、塩化ベンジルトリエチルアミン 0.20 g(0.89 mmol)、トルエン 142 ml を 500ml ナス型フラスコに入れ、4 時間還流させ、飽和塩化アンモニウム水溶液 300 ml でクエンチした。酢酸エチルエステル(100 ml, 7 回)で抽出し、再び飽和塩化アンモニウム水溶液 300 ml 加えた。Na₂SO₄ で乾燥させた後、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルエステル= 2:1)で精製し、白色固体 2.7 g(収率 60 %)を得た。

IR (neat) 3482, 3289, 3060, 1752(C=O), 1727, 1355(-OH), 1340, 1137, 1115, 972, 694 cm⁻¹

¹H NMR = 4.13 (s, 1H, -OH), 6.50 (s, 1H, -CH), 7.26-7.47 (m, 10H, -C₆H₅) ppm.

二環式ヒドロキサム酸(8)の合成 (Table 4)

L-フェニルアラニンヒドロキサム酸 0.54 g(3.0 mmol)、2,3-ジフェニルホルミルアクリル酸(7)0.75 g(3.0 mmol)、パラトルエンスルホン酸 0.06 g(0.3 mmol)、トルエン 27 ml(300 mmol)を 100 ml ニロナス型フラスコに入れ 20 時間還流した後、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルエステル = 2:1)で精製し、橙色の固体 0.10 g(収率 10%)を得た。

IR (neat) -

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz CDCl_3) δ = 3.18 (d, J = 5.1, 2H, $-\text{CH}_2$), 4.73 (t, J = 4.1, 1H, $-\text{CH}$), 5.04 (s, 1H, $-\text{NCH}$), 7.39 (m, 15H, $-\text{C}_6\text{H}_5$) ppm.

2,3-置換-ホルミルアクリル酸メチルの合成(10) (table 5)

ソジウムヒドリド 0.03 g (1.0 mmol)、ヘキサン 10 ml をアルゴン置換した 50 ml ニロナス型フラスコにいれ、攪拌したのち上澄み液を除いた。0 °C まで冷却し、2,3-ジフェニルホルミルアクリル酸(7) 0.25g (1.0 mmol)、HMPA 10 ml、を加え 1 時間攪拌した。ヨウ化メチル 0.21 g(1.5 mmol)を加え、20 分攪拌した。H₂O 10 ml を加え、エーテル 5 ml (5 回)で抽出したのち 25 ml の水で洗った。MgSO₄ で乾燥した後、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルエステル = 5:1)で精製し、(10)と(10')の混合物 0.05 g(収率 22%)を得た。 $^1\text{H NMR}$ の解析によって、E/Z の比が 5:7 であると分かった。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz CDCl_3) δ = 3.92 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 7.04-7.49 (m, 10H, $-\text{C}_6\text{H}_5$), 9.99 (s, 1H, $-\text{CHO}$) ppm.

2,3-置換-ホルミルアクリル酸メチルの合成(10')

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz CDCl_3) δ = 3.54 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 7.04-7.49 (m, 10H, $-\text{C}_6\text{H}_5$), 9.81 (s, 1H, $-\text{CHO}$) ppm.

チタン・ヒドロキサム酸系触媒：ヒドロキサム酸配位子の検討 (Table 7)

環状ヒドロキサム酸 (0.167 mmol, 10 mol%)、MS4A 0.090 g、無水塩化メチレン 3 ml を 20 ml ニロフラスコに入れ攪拌し、Ti(O \cdot Pr)₄ 25 μ l (0.084 mmol, 5 mol%)を加え、室温で 1 時間攪拌した。次に氷浴で温度を下げ、無水塩化メチレン 1 ml に溶かした *o*-Prenylphenol 0.275 g (1.67 mmol)を加え、氷浴で 15 分間攪拌し、そこに 5 M TBHP in decane 0.50 ml (2.51 mmol)を加え、室温で 24 時間攪拌した。次に再度氷浴して温度を下げ、飽和 Na₂SO₃ 水溶液を 0.5 ml 加え、室温で 1 時間攪拌し、反応溶液をシリカゲルを 3 cm ほどに詰めたカラムに、酢酸エチル 200 ml で流し、得られた溶液を減圧下で溶媒留去した後、20~30 ml ナスフラスコに移し、PPTS 0.029 g (0.167 mmol)、塩化メチレン 5 ml を加え、室温で 16 時間攪拌した。次に飽和 NaHCO₃ 水溶液を 2 ml 加えて数分攪拌した後、酢酸エチルで抽出(10 ml \times 5)、飽和食塩水で洗浄、続いて硫酸マ

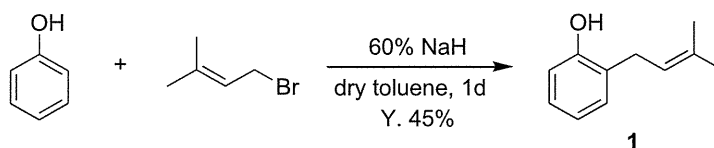
グネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒留去し、粗生成物を得た。これをカラムクロマトグラフィー(ヘキサン / 酢酸エチル = 9:1 → 4:1)で精製し、茶褐色または黄色の粘性液体の 2,2-Dimethyl-3-chromanol (9) 0.144 g (収率 61 % , 44 % ee)を得た(Table 7)。分離の条件は、Chiralpak IA カラムで溶媒 n-ヘキサン / イソプロパノール=97:3、流速 0.5 ml/min.、UV 254 nm でサンプルは 10 mg/ml のものを 2 μ l 用いた。

(倫理面への配慮)

使用している化合物は一般的な低分子量の有機化合物であり、特に倫理面に配慮することはございません。

C. 研究結果

小柳の方法⁽³²⁾を参考に、エポキシ化における基質である *o*-アリルフェノールの合成を行った (Scheme 21)。



Scheme 21

この反応は、塩基として NaH を用いて臭化アルキル側鎖を導入するという反応機構から、導入されるアルキル側鎖の位置選択性はなく、*o*-プレニルフェノールと同時に *p*-プレニルフェノールも生成される。これら二種類の化合物は分子極性で非常に類似しており、一度のカラムクロマトグラフィー精製での単離は困難である。これらの化合物の精製ではまず、*o*-置換体と *p*-置換体が同時に検出され、*p*-置換体がシリカゲル上で検出されなくなると *o*-置換体が単一の物質として得られる。このことから、*o*-置換体と *p*-置換体を完全に分離するにはカラムクロマトグラフィー操作を複数回行う必要があるが、それにより純粋な *o*-置換体を得られる。

これまでの研究結果から、*o*-アリルフェノールのエポキシ化反応における収率と不斉収率を向上させる配位子の条件として以下のものが挙げられる。ひとつは、数ある遷移状態の中で最も理想的な型として以下に示すような錯体を形成した段階で、基質の位置的な自由を制限するための高い立体反発効果を持つバルキーな置換基の存在。さらに、基質が接近しやすいようメチル基を排除し、水素に置き換えられていることである⁽³³⁾。

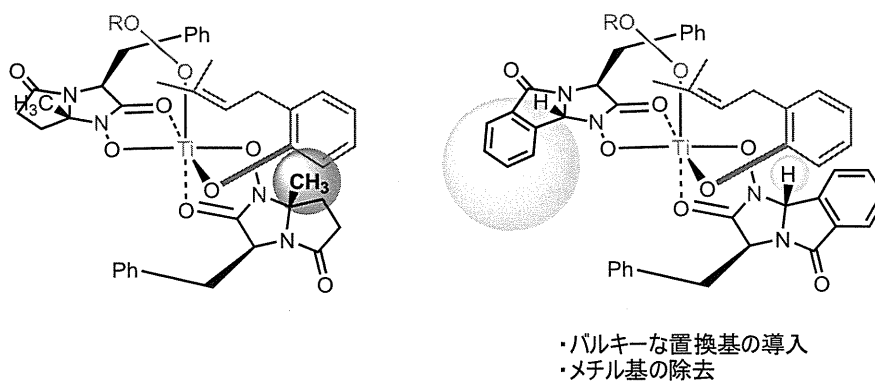
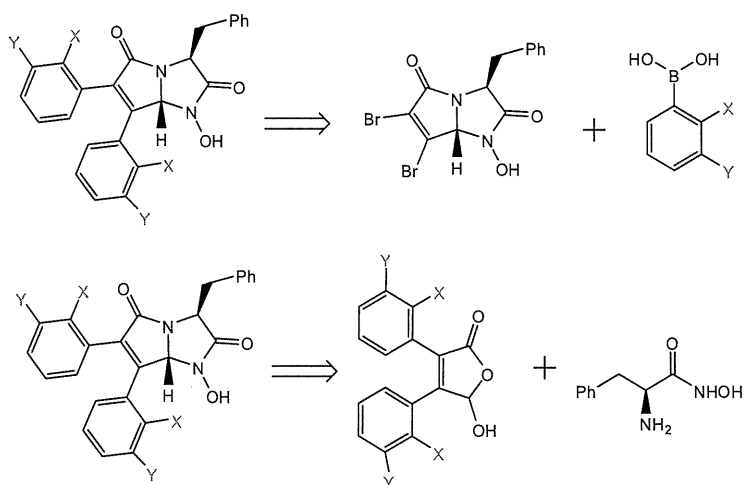


Figure 16

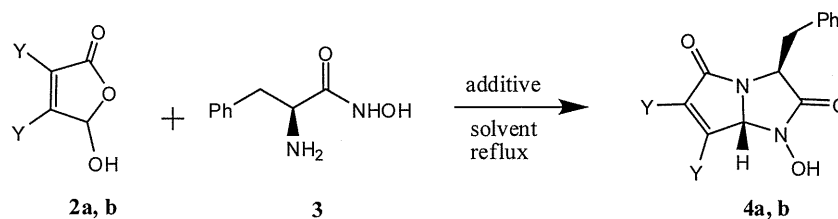
これらの条件を満たす化合物として、以下の化合物を設計した。



Scheme 22

二環式の環状ヒドロキサム酸配位子前駆体を得るため、ヒドロキサム酸との縮合環化反応を試みた。

Table 3. Condensation and cyclization reaction



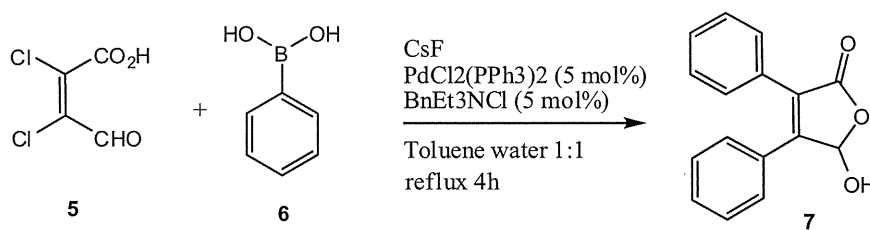
entry	Y=	3	solvent	additive	yield of 4a, b (%)
1	Br (2a)	1.0 eq	toluene	TsOH (0.1eq)	N.D.
2	Cl (2b)	1.0 eq	toluene	TsOH (0.1eq)	29 ^{a)}

a) The diastereomer ratio of 4b:4c is 3:5.

ムコブromo酸(**2s**)とヒドロキサム酸を縮合環化反応させ、二環式のヒドロキサム酸を得たようと試みたが、得られた黒色の混合物は粘性が高く、また多くの有機溶媒に溶けないなどのことから精製が難しく、**2a** は基質として適さない事が判明した(Entry 1)。またムコクロロ酸(**2b**)を用いた縮合環化反応では、二環式のヒドロキサム酸(**4b**)を得られたが、ジアステレオマー(**4c**)も含まれていたため、この基質も最適ではないと判明した(Entry 2)。

次に、あらかじめカップリング反応によりハロゲン原子をアルキル基で置き換えた化合物を合成し、これをヒドロキサム酸と縮合環化反応させることとした。

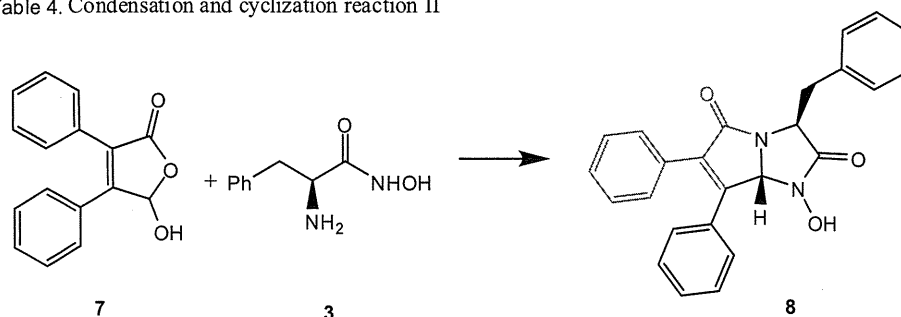
フェニルボロン酸との反応は、鈴木-宮浦カップリング反応を参考に行い、収率 60%で目的の化合物を得た⁽³⁴⁾。



Scheme 23

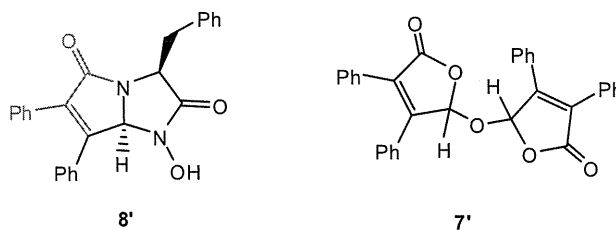
ここで得た化合物(**7**)とヒドロキサム酸との縮合環化反応により、目的の環状ヒドロキサム酸配位子の合成検討を行った。

Table 4. Condensation and cyclization reaction II



entry	3	solvent	additive	yield (%)	
				8	7'
1	1.0 eq	benzene	-	0	trace
2	1.0 eq	toluene	TsOH (0.1eq)	10	trace
3	1.0 eq	toluene	TsOH (1.0 eq)	0	10
4	1.2 eq	toluene	-	18 ^{b)}	36
5 ^{d)}	1.0 eq	toluene	TsOH (0.1eq)	trace	0

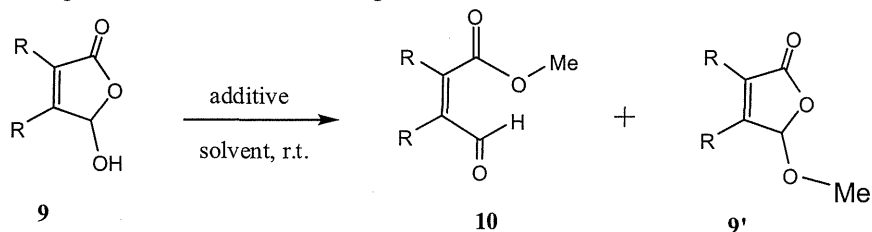
b) The diastereomer ratio of 8 : 8' is 1 : 5, d) 65~75°C



溶媒にベンゼンを用いた場合目的の化合物は得られなかったが(entry 1)、溶媒にトルエンを用いて触媒量(0.1 eq)のトシル酸を加えた場合、目的の化合物(8)を収率 10%で得ることができた(entry 2)。また、トシル酸の量を当量まで増やした場合には化合物(8)は得られず、(7)の二量体である(7')を得ることができた(entry 3)。またトルエン溶媒中で酸を加えずに反応を行った場合、化合物(8)を得ることができたが、エピマーである(8')も精製し、二量体(7')も合成できた(entry 4)。

最後に、緩やかな温度(65°C-75°C)で反応した場合、二量体の精製を抑えられたが、目的の化合物(8)はほとんど得られなかった(entry 5)。

Table 5. Cleavage of a stout five-membered ring.

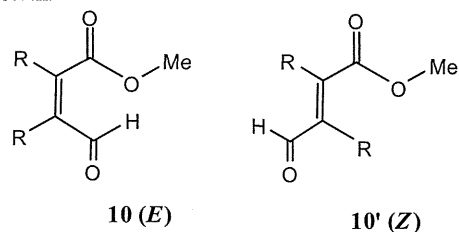


entry	R	additive	solvent	10	9'
1	Ph	K ₂ CO ₃ (2.0 eq) Me-I (3.0 eq)	acetone	0	quant
2	Cl	K ₂ CO ₃ (2.0 eq) Me-I (3.0 eq)	acetone	0	quant
3	Br	K ₂ CO ₃ (2.0 eq) Me-I (3.0 eq)	acetone	0	quant

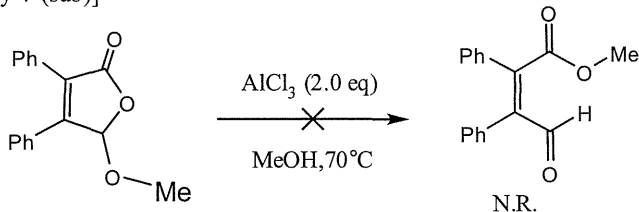
4	Ph	AlCl ₃ (1.0 eq)	MeOH	0	56
5	Ph	H ₂ SO ₄ (1.0 eq)	MeOH	0	27
6	Cl	H ₂ SO ₄ (1.0 eq)	MeOH	0	73

7	Ph	NaH (1.0 eq) MeI (1.5 eq)	HMPA ^{b)}	22 ^{a)}	44

a) The ratio of E/Z is 5:7, determined by H¹-nmr. b) 0°C, o.v.n.



[entry 4' (sub)]

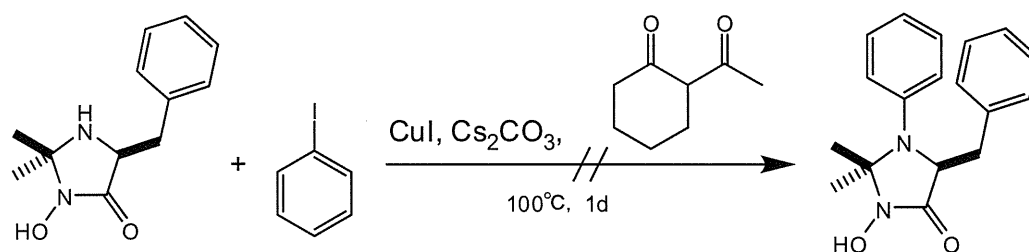


化合物(8)の収率をあげるため、化合物(9)の反応性をあげた化合物(10)の合成を検討した(table 5)。

塩基性条件では、すべてメタノールが付加した化合物(9')を得ることができた(entry 1~3)。酸性条件では、低い収率で化合物(9')を得ることができた(entry 5~6)。当量のルイス酸を用いた反応では化合物(9')を得ることができた(entry 4)。溶媒をヘキサメチルリン酸トリアミドを用いた塩基性条件での反応では、化合物(10)を収率22%で得られたが、(10)と(10')の混合物となった(entry 7)。

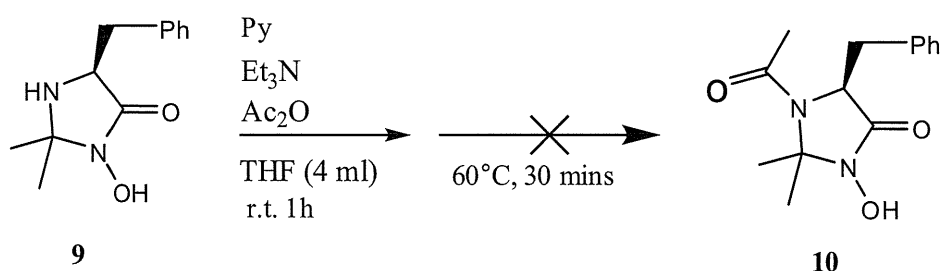
また、Entry 4で合成した化合物(9')に対して、過剰量のルイス酸を反応させたが、化合物(10)は得ることができなかった。

単環式ヒドロキサム酸の保護されていないNプロトンの効果を探るため、Nアルキル化を検討した。過去三宅によって、Buchwaldらの方法⁽³⁵⁾が適応できないことが明かされた。



Scheme 24

単環式ヒドロキサム酸を用いて、異なる反応条件でNプロトンの保護を試みたが、反応は進行しなかった。



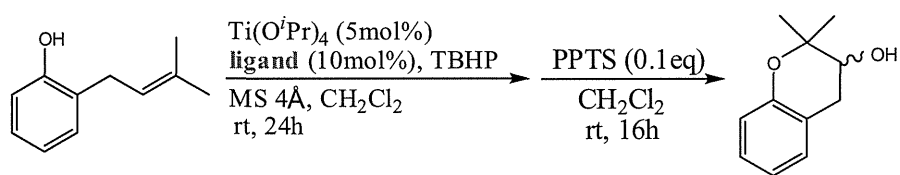
Scheme 25

entry	Py	Et ₃ N	Ac ₂ O	time	10
1	4.0 eq	0	3.0 eq	r.t. 1h., 60°C, 30min.	N.D.
2	0.5 eq	2.0 eq	3.0 eq	o.v.n	N.D.

Nプロトンの周囲の立体的影響や温和な反応条件が原因と考えられる。

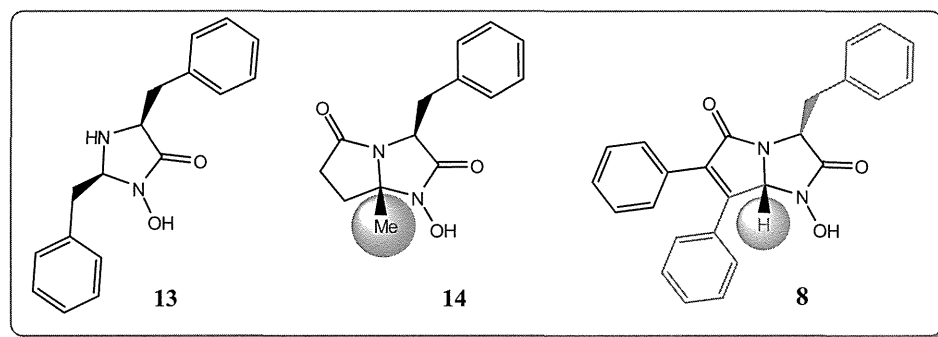
小柳の条件⁽³²⁾を参考に、二環式ヒドロキサム酸配位子を用いた、*o*-プレニルフェノールのTi触媒エポキシ化反応とそれに続く環化反応を検討した(Table 7)。

Table 7. asymmetric epoxidation



entry	ligand	yield ^{a)} (%)	ee ^{b)} (%)
1	-	26	0
2 ⁽³³⁾	13	22	14
3 ⁽³⁴⁾	14	54	33
4	8	62	44

^aYield for 2 steps. ^b Determined by chiral HPLC.



単環式ヒドロキサム酸やかさ高い置換基を持たない二環式ヒドロキサム酸と比較して、新規二環式ヒドロキサム酸は、収率・選択性が向上が見られた。