

博士論文

生理活性三環式テルペノイドクロマン

NG-121の立体選択的合成

Stereoselective Synthesis of Biologically Active  
Tricyclic Terpenoid Chroman, NG-121

国立大学法人 横浜国立大学大学院

環境情報学部

中川 千 洋

Chikuro, Nakagawa

横浜国立大学附属図書館



11737325

2008 年 3 月

寄贈者：中川千洋

11737325  
生理活性三環式テルペノイドクロマ  
ンNG-121の立体選択的合成

---

377.51  
NA

生理活性三環式テルペノイドクロマン

NG-121 の立体選択的合成

Stereoselective Synthesis of Biologically Active  
Tricyclic Terpenoid Chroman, NG-121

横浜国立大学附属図書館



11737325

学籍番号	03TA009
氏名	中川 千洋
Name	Chihiro, Nakagawa
責任指導教員	井上 誠一
修了年月日	2006 年 3 月 24 日

## 目次

### 要旨

### 第一章 序論

#### 第一節 研究背景

#### 第二節 ① 3-ヒドロキシクロマン骨格の構築法

#### ② 硫黄イリドの[2,3]シグマトロピー転位反応

#### 第三節 NG-121 の合成ルート

#### 第四節 3-ヒドロキシクロマン骨格の立体選択的構築

### 第二章 フタリド化合物へのアルキル基導入の検討

#### 第一節 原料合成および[2,3]シグマトロピー転位反応

#### 第二節 [2,3]シグマトロピー転位反応の基質検討

### 第三章 三環式モデル化合物の合成検討

#### 第一節 合成ルートの変更

#### 第二節 モデル化合物の合成検討

### 第四章 ベンズアミド誘導体の[2,3]シグマトロピー転位反応の検討

#### 第一節 ① 位置選択性、収率を向上させるコンセプト

#### ② 過去の反応条件検討結果

#### 第二節 かさ高いアミドを用いた検討

#### 第三節 2,3-ジオールスルフィドを用いた検討

#### 第四節 モデル化合物を用いた反応条件の最適化①

#### 第五節 モデル化合物を用いた反応条件の最適化②

### 第五章 NG-121 の合成

#### 第一節 メチルエーテル体の合成

#### 第二節 脱メチルの検討

### 第六章 結論

### 実験の部

### 謝辞

### 参考文献

### 公表論文等

## 要旨

天然には、クロマン骨格を有する化合物が多数存在し、それぞれ興味深い生理活性を有する。例えば、天然ビタミン E の 1 つである  $\alpha$ -Tocopherol は、抗酸化作用、生体膜安定化作用を示し、医薬品に用いられているばかりではなく、健康食品や食品添加物、さらには動物薬から動物用飼料など幅広い分野で使用されている。1981 年に中国の薬草 *Eucalyptus robsta* の葉から単離された Robstadial A は、抗マalaria 活性を示すことが報告されている。

クロマン骨格の生体内における構造活性相関に関する研究は発展途上であり、今後も新規な骨格を有する化合物の単離、構造決定、人工合成による大量供給、続く生理学的な研究により化学、生命科学の諸分野を大きく進展させる可能性を秘めている。

近年、高齢化社会の出現に伴い、アルツハイマー痴呆症の患者数の増加が大きな社会問題となりつつある。これまでの中枢神経系の研究により、神経成長因子(NGF)がアルツハイマー痴呆症の根本的な治療薬となる可能性が示唆されている。NGF は神経細胞の誕生を促す作用、神経細胞の生存を維持する作用、脳の損傷時に修復する作用、脳神経の機能を回復し脳の老化を防止する作用を持つことがその根拠である。尚、神経成長因子は、経口投与しても中枢神経系への物質透過フィルターである血液脳関門を透過することが非常に困難なため、血液脳関門を通過できる NGF 産生を増強する物質の探索が活発に行われている。これまでに様々な低分子活性物質が発見されたが、細胞毒性の強いものも多く、また有効濃度の幅が非常に狭いため、アルツハイマー痴呆症の根本的な治療薬として実用化するまでには至っていない。1993 年、埼玉県大宮市吉野町の落ち葉から採取された菌株 *Stachybotrys parvispora* F-4708 の代謝物質より単離された NG-121(Figure 2) は神経成長因子増強作用を示す。この化合物はこれまでに単離報告例のない新規な骨格を有するため、作用機構の解明等、生理学、薬理学上の研究が進めば、投与が簡便なアルツハイマー痴呆症の根本的な治療薬となる可能性がある。しかしながら、天然からは非常に少量しか得られず、人工的に大量に供給することが必要である。また、相対配置は明らかにされているものの、絶対立体配置が確立されていないため、人工的に二つの鏡像異性体を合成し、各種の分光学的スペクトルデータの比較及び生理活性試験により決定する必要がある。

る。よって、本研究ではこの NG-121 の効率的な全合成法の確立を検討した。

第一章の第一節において、NG-121 の合成研究の研究背景と意義について述べた。第二～四節では NG-121 の逆合成解析を行う過程について述べた。NG-121 は、二つの不斉点が存在する 3-ヒドロキシクロマン骨格、ラクトン環、テルペン側鎖を持つ。強酸塩基性条件下ではテルペン側鎖の反応性は高い。合成上の焦点は穏やかな条件下で側鎖を導入すること、クロマン骨格及びラクトン環を立体選択的且つ位置選択的に構築することの三点が挙げられる。

過去に、オルトアルキルフェノールから合成したエポキシドを経由し、3-ヒドロキシクロマン骨格を構築する方法が報告されていた。この場合にはラセミ体のエポキシドを使用したため、目的物もラセミ体で得られていた。そこで、光学活性エポキシドに変換可能な官能基を持つオルトアルキルフェノールを合成すれば、3-ヒドロキシクロマン骨格を立体選択的に得られると考えられる。当研究室で開発した硫黄イリドの[2,3]シグマトロピー転位反応は、フェノール誘導体のヒドロキシル基のオルト位に選択的に炭素鎖を導入することができる。中性条件下で反応が進行するため、テルペン側鎖及びエポキシドに変換可能な官能基を持つ炭素鎖を導入することが可能となり、合成上の課題のうち、二点が解決できると予想される。この考えに基づき、全合成研究の予備検討として NG-121 のクロマン骨格と極めて類似の構造を持つ 3-ヒドロキシ-6-メチルクロマン化合物の合成検討を行った。その結果、硫黄イリドの[2,3]シグマトロピー転位反応によりテルペン側鎖の導入し、エポキシドを経由して 3-ヒドロキシクロマン骨格をジアステレオ選択的に構築することができた。

NG-121 の骨格構造を見ると、[2,3]シグマトロピー転位反応によりテルペン側鎖を 5,7-ジヒドロキシフタリド化合物に導入し、3-ヒドロキシ-6-メチルクロマン化合物の合成法を適用して全合成を達成することが望ましいと考えられる。過去に、N,N-ジエチルベンズアミドからラクトン合成する例が報告されている。しかしながら、ジヒドロキシ-N,N-ジエチルベンズアミドの芳香環上に位置選択的にラクトン環を構築することについては報告例がない。新たに検討した結果、3,5-ジヒドロキシ-N,N-ジエチルベンズアミドを経由して目的の化合物を合成することができた。以上の考察を基に NG-121 の合成ルートを設定した。

第二章では、逆合成解析に沿った、NG-121の全合成の検討について述べた。鍵反応である5,7-ジヒドロキシフタリド化合物の[2,3]シグマトロピー転位反応の収率が非常に低いものであった。この結果の理由は、フタリド化合物のヒドロキシル基のオルト位の電子密度が低いためであると考えられた。そこで、反応条件を変更せずに、5,7-ジヒドロキシフタリド化合物以外の様々なフェノールについて検討を行った。その結果、反応基質を3,5-ジヒドロキシ-N,N-ジエチルベンズアミドに変更することとした。このことに伴い、NG-121の逆合成ルートも新たに変更された。

第三章では NG-121 の骨格構築法を確立する目的で行った、三環式モデル化合物の合成検討について述べた。このモデル化合物は 2,2-ジメチル-3-ヒドロキシクロマン骨格とラクトン環の縮環化合物である。[2,3]シグマトロピー転位反応を 3,5-ジヒドロキシ-N,N-ジエチルベンズアミドに対し行くと、目的とする化合物を中程度の収率で合成することができた。更に、第一章で述べた 3-ヒドロキシ-6-メチルクロマン化合物の合成法を得られた化合物に対し、そのまま適用すると、2,2-ジメチルクロマン骨格を構築することができた。続いて、先に述べた 5,7-ジヒドロキシフタリド化合物の合成法を適用すると、ラクトン環を位置選択的に合成することができた。

第四章では、3,5-ジヒドロキシ-N,N-ジアルキルベンズアミドの[2,3]シグマトロピー転位反応の検討について述べた。三環式モデル化合物の合成において行った、転位反応では目的物の他に位置異性体が同量生成した。よって、目的物を優先的に生成させるための検討を行った。その結果、実験手法の変更し、従来よりも低い反応温度で、3,5-ジヒドロキシ-N,N-ジブチルベンズアミドを反応基質として用いると、目的物を優先的に合成することができた。

第五章では NG-121 の全合成検討について述べた。これまでの検討結果を総合し、NG-121 メチルエーテルを立体選択的に合成することができた。また、最終段階である脱メチル化反応の検討結果についても述べた。



## 第一章 序論

### 第一節 研究背景

天然には、クロマン骨格を有する化合物が多数存在し、それぞれ興味深い生理活性を有する。例えば、天然ビタミン E の 1 つである  $\alpha$ -Tocopherol(1)は、抗酸化作用、生体膜安定化作用を示し、医薬品に用いられているばかりではなく、健康食品や食品添加物、さらには動物薬から動物用飼料など幅広い分野で使用されている。1981 年に中国の薬草 *Eucalyptus robsta* の葉から単離された Robustadial A(3)は、抗マラリア活性を示すことが報告されている (Figure 1)。

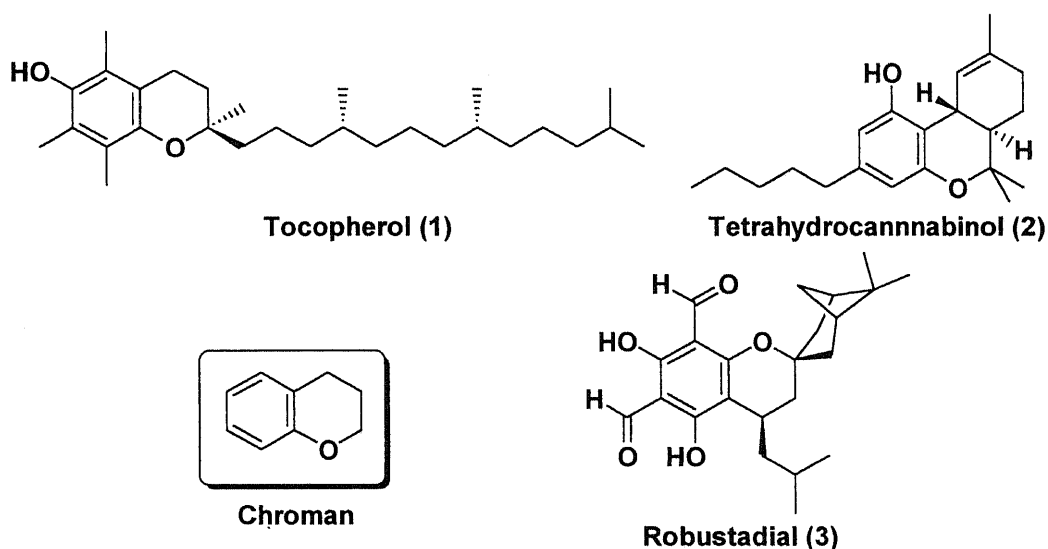


Figure 1

クロマン骨格の生体内における構造活性相関に関する研究は発展途上であり、今後も新規な骨格を有する化合物の単離、構造決定、人工合成による大量供給、続く生理学的な研究により化学、生命科学の諸分野を大きく進展させる可能性を秘めている。

近年、高齢化社会の出現に伴い、アルツハイマー痴呆症の患者数の増加が大きな社会問題となりつつある。1980 年代にアルツハイマー型痴呆症の記憶・知能障害は、脳内の神経細胞末端から出る神経伝達物質のアセチルコリンが不足して起きるとの仮説が立てられた。健常者の脳内では一旦放出されたアセチルコリンが酵素によって速やかに分解される。しかしながら、アルツハイマー型痴呆症の患者の脳内では不足がちなアセチルコリンが分解されてしまうため、外部刺激が電気信号として伝達されなくなり、記憶・知能障害へと繋がるとされている。よって、新薬設計の原理は、アセチル



コリンが酵素によって分解されるのを妨害して、結果的にアセチルコリンの作用を強めることにある。現在、この作用原理に基づきアルツハイマー型痴呆症の治療薬の研究開発が世界中で進められている。しかしながら、原理上、アセチルコリンの生産量を増加させるものではないために、病気の進行を一時的に止めることは可能であるが、根本的に神経機能を回復させることは困難であるとされている。

一方、これまでの中枢神経系の研究により、神経成長因子(NGF)がアルツハイマー痴呆症の根本的な治療薬となる可能性が示唆されている。NGFは神経細胞の誕生を促す作用、神経細胞の生存を維持する作用、脳の損傷時に修復する作用、脳神経の機能を回復し脳の老化を防止する作用を持つことがその根拠である。尚、神経成長因子は、経口投与しても中枢神経系への物質透過フィルターである血液脳関門を透過することが非常に困難なため、血液脳関門を通過できるNGF産生を増強する物質の探索が活発に行われている。これまでも様々な低分子活性物質が発見されたが、細胞毒性の強いものも多く、また有効濃度の幅が非常に狭いため、アルツハイマー痴呆症の根本的な治療薬として実用化するまでには至っていない。

1993年、埼玉県大宮市吉野町の落ち葉から採取された菌株 *Stachybotrys parvispora* F-4708 の代謝物質より単離された NG-121(Figure 2) は神経成長因子増強作用を示す。<sup>1)</sup>この化合物はこれまでに単離報告例のない新規な骨格を有するため、作用機構の解明等、

生理学、薬理学上の研究が進めば、投与が簡便なアルツハイマー痴呆症の根本的な治療薬となる可能性がある。しかしながら、天然からは非常に少量しか得られず、人工的に大量に供給することが必要である。また、相対配置は明らかにされているものの、絶対立体配置が確立されていないため、人工的に二つの鏡像異性体を合成し、各種の分光学的スペクトルデータの比較及び生理活性試験により決定する必要がある。よって、本研究の目的を NG-121 の効率的な全合成法の確立を検討することとする。

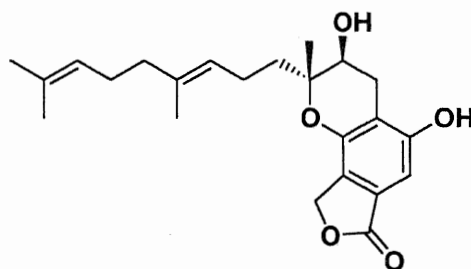
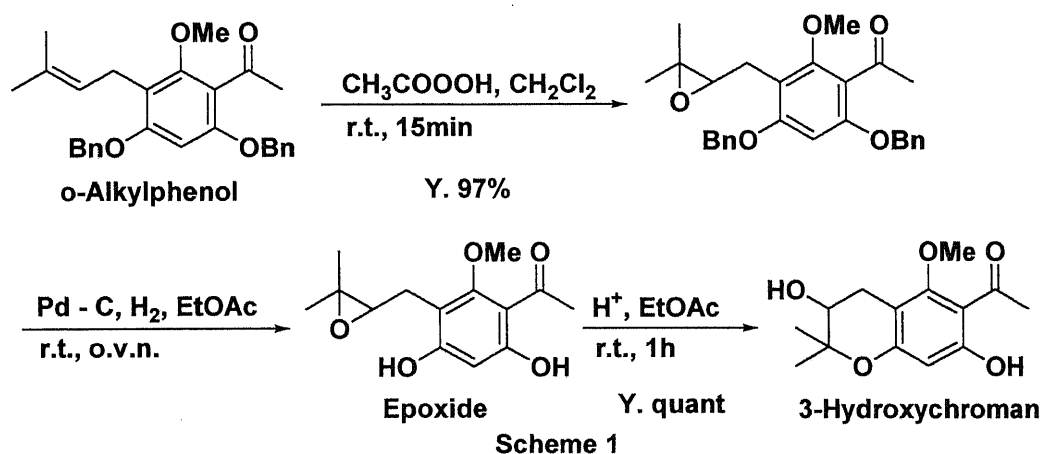


Figure 2

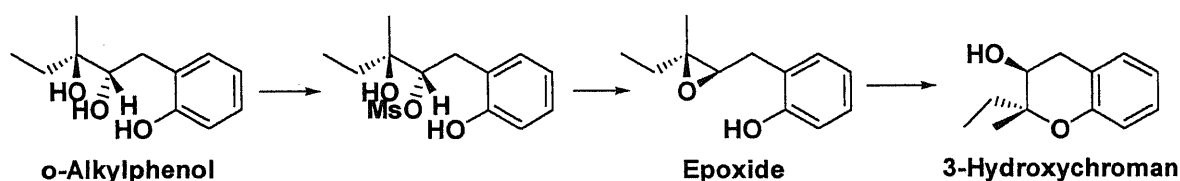
## 第二節

### ① 3-ヒドロキシクロマン骨格の構築法

NG-121は、二つの不斉点が存在する 3-ヒドロキシクロマン骨格、ラクトン環、テルペン側鎖を持つ。強酸塩基性条件下ではテルペン側鎖の反応性は高い。合成上の焦点は穏やかな条件下で側鎖を導入すること、クロマン骨格及びラクトン環を立体選択的且つ位置選択的に構築することの三点が挙げられる。NG-121 の主骨格の一部である 3-ヒドロキシクロマンを構築する方法としてはオルトアルキルフェノールから合成したエポキシドを経由する方法が報告されていた (Scheme 1)。<sup>2)</sup>



この場合にはラセミ体のエポキシドを使用したため、目的物もラセミ体で得られていた。よって、光学活性エポキシドを合成することができれば、立体選択的に 3-ヒドロキシクロマン環を構築できると考えた (Scheme 2)。エポキシドは光学活性なジオール基を持つオルトアルキルフェノールを合成し、二級ヒドロキシル基のみメシル化した化合物の分子内求核反応により合成できると考えた。

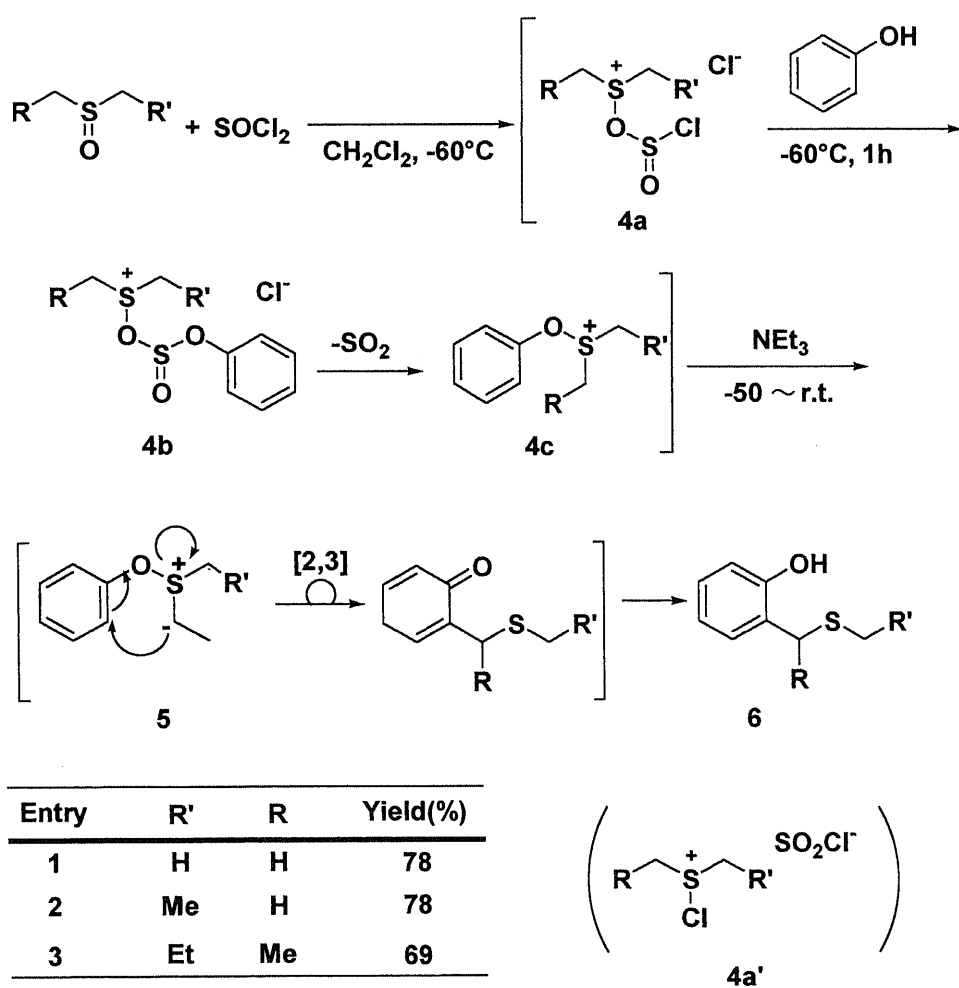


このエポキシ開環分子内閉環反応による 3-ヒドロキシクロマン骨格の立体選択的構築法を確立するためには、多くの官能基を有する *o*-アルキルフェノールが効率的に不斉保持で生成するような穏やかな反応を見出すことが課題となっていた。当研究室で開発した硫黄イリドの [2,3]シグマトロピー転位反応は、フェノール誘導体のヒ

ドロキシシル基のオルト位に選択的に炭素鎖を導入することができる。中性条件下で反応が進行するため、テルペン側鎖及びエポキシドに変換可能な官能基を持つ炭素鎖を導入することが可能となり、合成上の課題のうち、二点が解決できると予想される。

## ②硫黄イリドの[2,3]シグマトロピー転位反応

スルホキシドの活性化剤として塩化チオニルを用い、塩基としてトリエチルアミンを作用させることで、[2,3]シグマトロピー転位反応生成物が高収率で得られてくることを報告した(Scheme 1)<sup>3)</sup>。

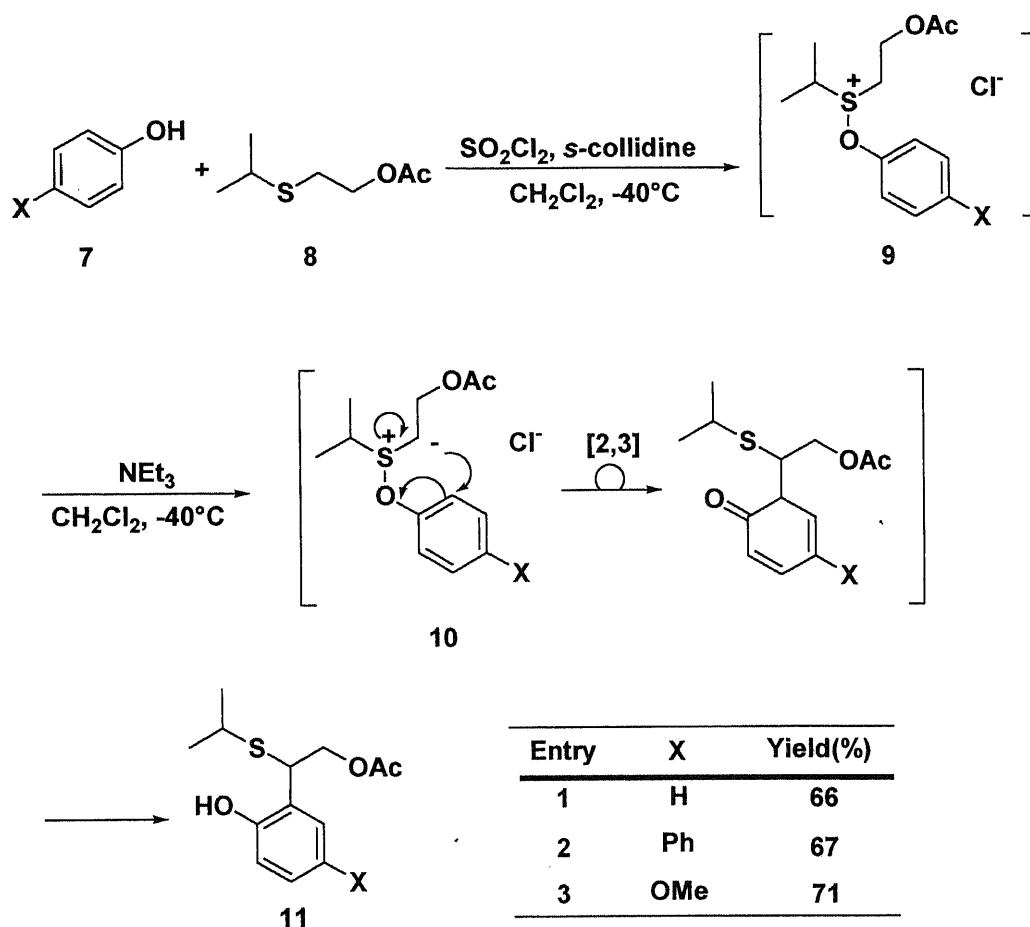


Scheme 3

すなわち、DMSO の塩化メチレン溶液を  $-60^\circ C$  に冷却し、塩化チオニルを加え活性化させた後 (**4a** もしくは **4a'** の生成)、フェノールと反応させてフェノキシスルホニウム塩 **4c** とする。これにトリエチルアミンを滴下し硫黄イリド **5** とした後、[2,3]シグマトロピー転位反応を起こさせ、*o*-アリルフェノール **6** を得ている。

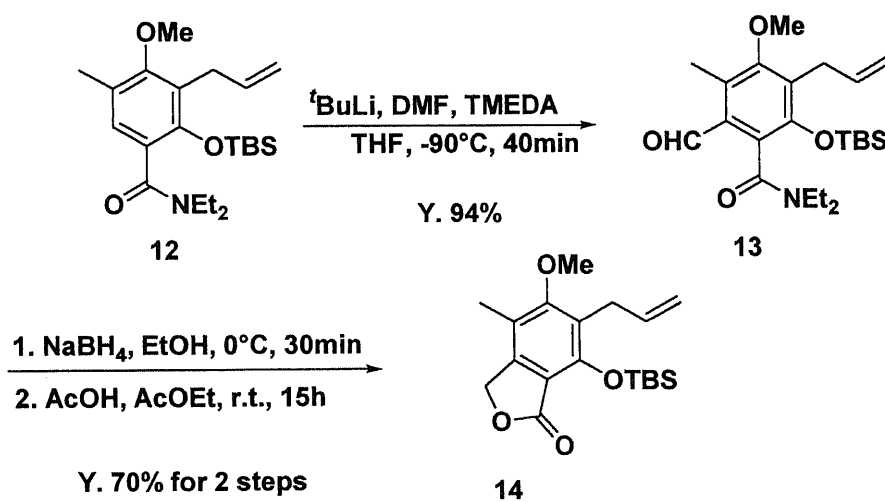
更に様々なジアルキルスルホキシドを用いた *o*-アルキル化の検討を行ったところ DMSO の時と同程度の収率で得られることが分かった(Entry 1,2,3)。このようにスルホキシド・塩化チオニルによるフェノールのオルトアルキル化反応は、一般性のある有用な反応である。しかし、ジアルキルスルホキシドは非常に吸湿性があり、取り扱いに注意を要することが問題であった。また、スルフィドを酸化して合成することから、スルフィドを用いて同様の反応を確立できれば、より有効なフェノールのオルト選択的アルキル化反応となりうると考えられる。

当研究室の太田は、スルフィドを塩化スルフリルで活性化すると得られると推定される中間体がスルホキシドと塩化チオニルから得られるフェノキシスルホニウム塩 **4a** と同一であることに注目し、これを反応に用いることとした。<sup>4a, b)</sup> イソプロピルスルフィド・塩化スルフリルと置換フェノールを用いた反応は、非常に穏やかな条件で進行する(Scheme 4)ことから、多くの置換基、不斉点を有する化合物を反応させる場合にも立体を保持したまま、高収率で反応を行うことができることが示唆される。<sup>4c)</sup>



Scheme 4

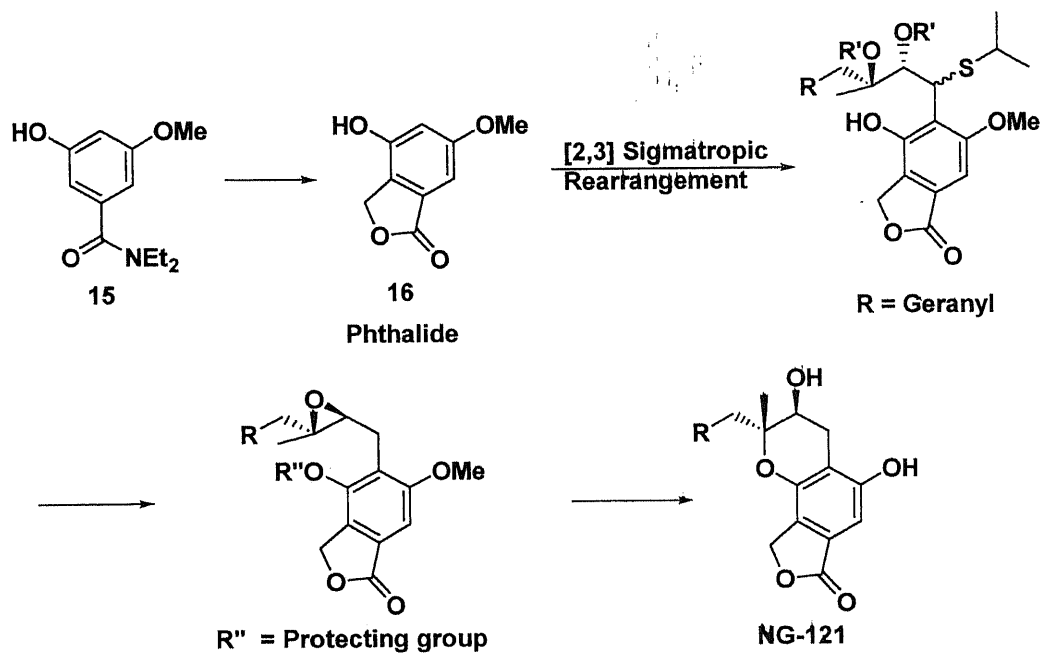
一方、過去に *N,N*-ジエチルベンズアミドからラクトン環を合成する例が報告されている (Scheme 5)。<sup>5)</sup>



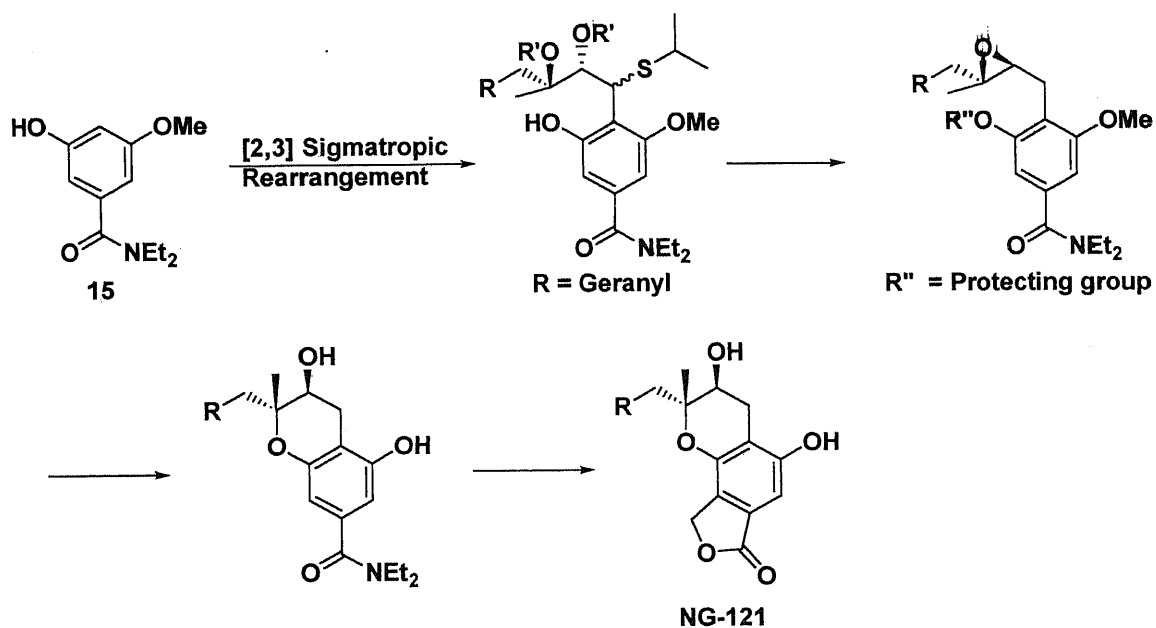
Scheme 5

### 第三節 NG-121 の合成ルート

硫黄イリドの[2,3]シグマトロピー転位反応(Scheme 4)、3-ヒドロキシクロマン骨格の立体選択的構築、ラクトン環の構築の三点を念頭に、二つの NG-121 の合成ルートを考えた(Scheme 6,7)。



Scheme 6



Scheme 7

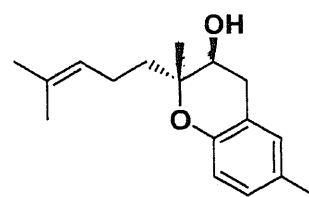
Scheme 6 では N,N-ジエチルベンズアミド **15** を出発原料とし、フタリド化合物を合成する。尚、二つのフェノール水酸基のうち一つの保護基は保護基の脱着に伴う、反応段階の増加を避けるため、NG-121 の三環式骨格を構築後、脱保護することとした。よって、様々な反応条件下でも脱保護することのないメチル基で保護することとし

た。この化合物に[2,3]シグマトロピー転位反応を用いて炭素鎖を導入する。続いて、光学活性エポキシドへと変換する。最後にフェノール水酸基の脱保護続くピラン環閉環反応を行えば、NG-121 の立体選択的合成を達成することができると予想された。

Scheme 7 では N,N-ジエチルベンズアミド **15** に対し、[2,3]シグマトロピー転位反応を用いて炭素鎖を導入する。続いて、光学活性エポキシドへと変換する。最後にフェノール水酸基の脱保護続くピラン環閉環反応を行えば、NG-121 の立体選択的合成を達成することができると予想された。しかしながら、N,N-ジエチルベンズアミドの[2,3]シグマトロピー転位反応を行うとアミド基のオルト位にも炭素鎖が導入された位置異性体が生成し、二つの極性の近い化合物を単離する必要がある。一方、Scheme 6 のフタリド化合物を用いた場合にはその必要がない。よって、Scheme 6 の合成ルートに従い、NG-121 の全合成を行う事とした。

#### 第四節 3-ヒドロキシクロマン骨格の立体選択的構築

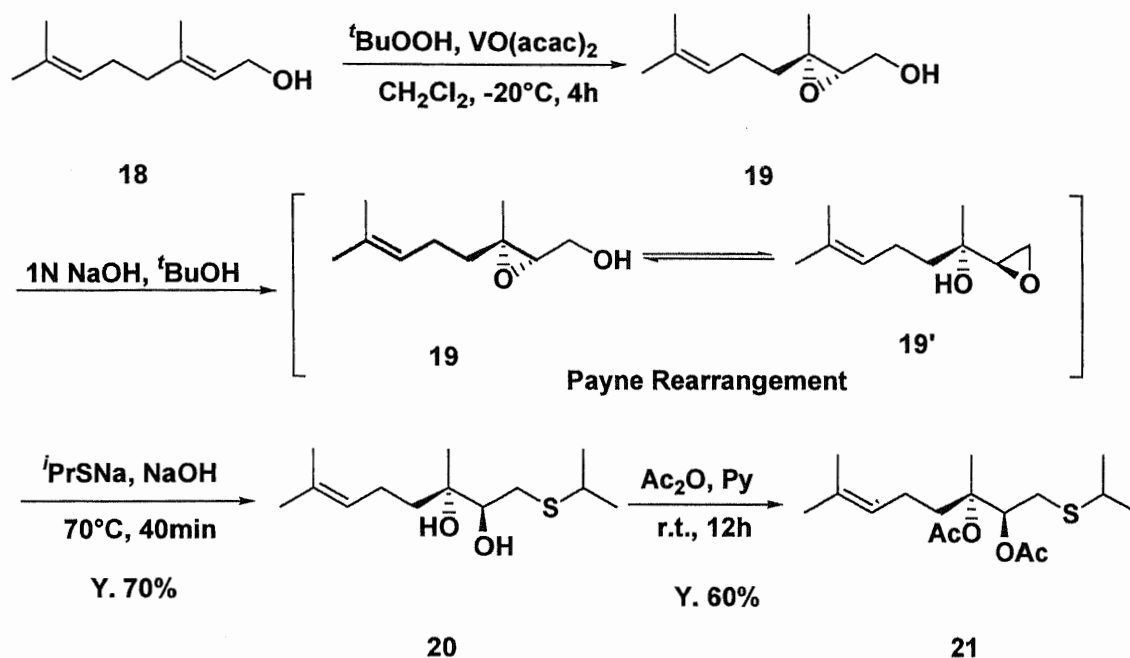
全合成研究の予備検討として、当研究室の吉野は、硫黄イリドの[2,3]シグマトロピー転位反応を鍵反応に用い、NG-121 のクロマン骨格と極めて類似の構造を持つ 3-ヒドロキシ-6-メチルクロマン化合物 **17** のジアステレオ選択的合成を達成した<sup>6)</sup>。



**17**  
Figure 3

初めに、[2,3]シグマトロピー転位反応に必要なスルフィドをジアステレオ選択的に合成した。原料となるネロール **18** を Sharpless のスルフィド合成法<sup>7)</sup>に基づき三級エポキシド **19** とし、**19** が塩基性条件下でエポキシアルコールと平衡状態にあることを利用し(Payne 転位反応<sup>8)</sup>)、イソプロピルチオ基を求核置換させた。次に、得られたジオールスルフィド **20** のヒドロキシル基をアセチル基で保護した(Scheme 8)。



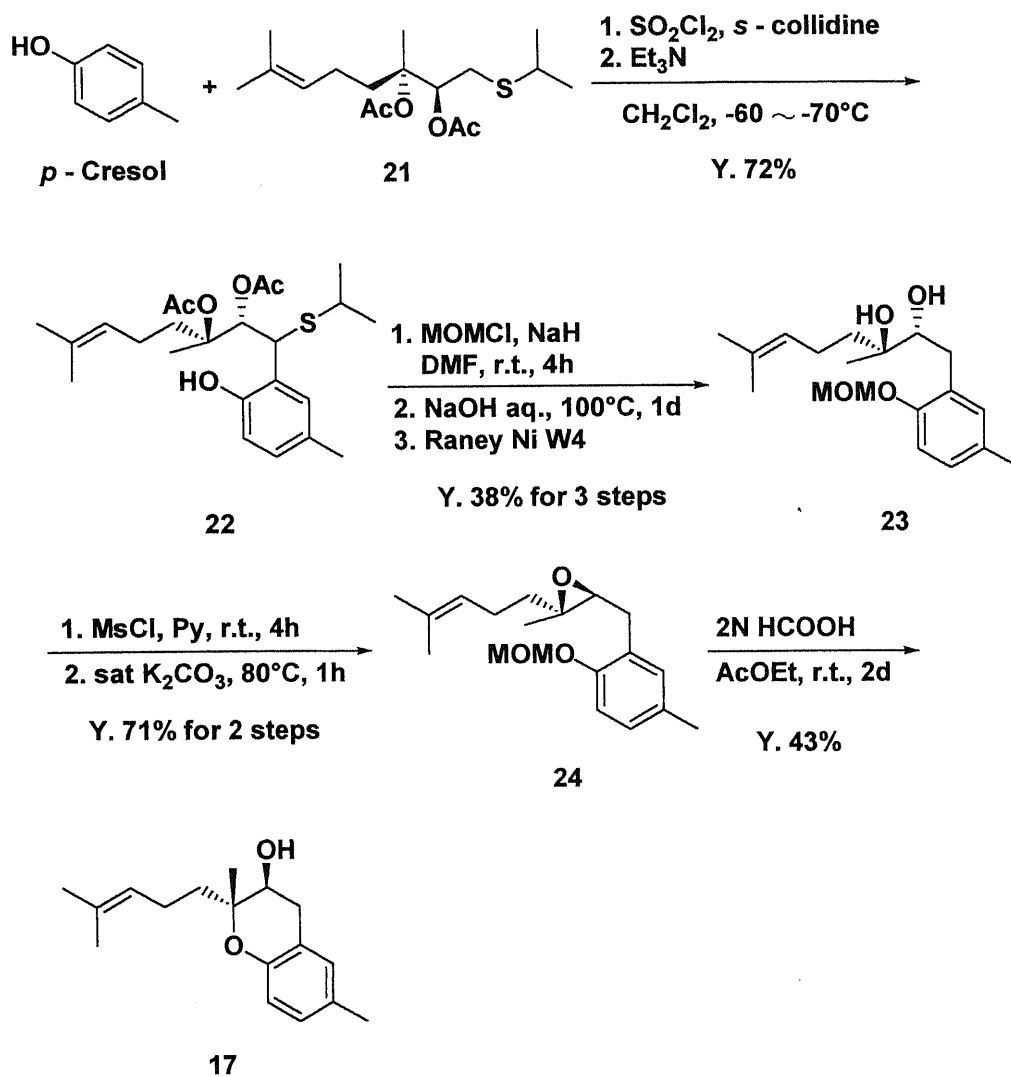


Scheme 8

入手容易でかつ高い反応性を示す *p*-クレゾールを芳香環として選択し、NG-121 のモデル化合物の合成を検討した。先に合成したスルフィド **21** と *p*-クレゾールとの[2,3]シグマトロピー転位反応は、高収率で進行し、目的の *o*-アルキルフェノール **18** を得ることができた。得られた化合物 **18** の水酸基をメトキシメチルエーテル(以下 MOM エーテルと略記)で保護した後、ジオールのアセチル基を脱保護した。イソプロピルスルフィド基をラネーニッケル W4 により脱硫した後、ジオールをエポキシド **19** に変換した。酸性条件下、脱 MOM したフェノールの水酸基がエポキシドを求核攻撃し、目的の 3-ヒドロキシクロマン **17** を得ることができた(Scheme 9)。

このエポキシド開環分子内閉環反応は、吉野により溶媒の検討が行われているが<sup>6b)</sup>、さらなる収率向上も期待できる。モデル化合物の立体配置は <sup>1</sup>H-NMR 及び NOE により決定されている。

このモデル化合物の合成検討により、天然物 NG-121 の全合成のための重要な指針を得ることができた。このモデル化合物の合成ルートにおいて化合物の相対立体配置は維持されている。よって、出発原料のオレフィンのエポキシ化の際に香月・Sharpless 不斉エポキシ化法<sup>9)</sup>を用いることで、希望する立体化学を持つスルフィドがエナンチオ選択的に合成できると期待でき、これは 3-ヒドロキシクロマンのエナンチオ選択的合成が可能であることを示す。



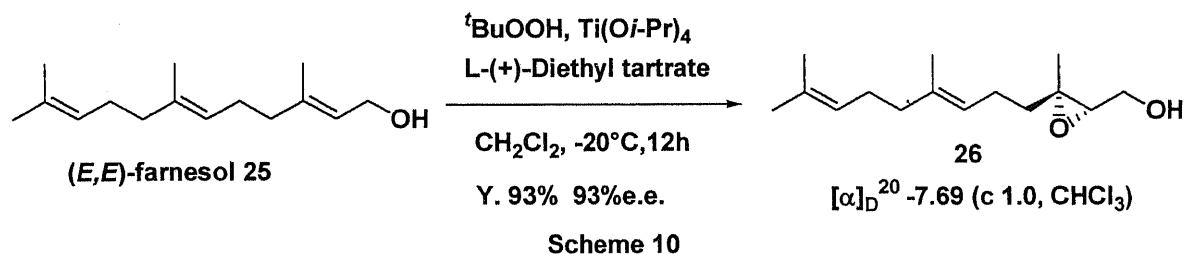
Scheme 9

そこで、この合成法を適用すべく、Scheme 6 の合成ルートに沿って NG-121 の全合成の検討を行った。

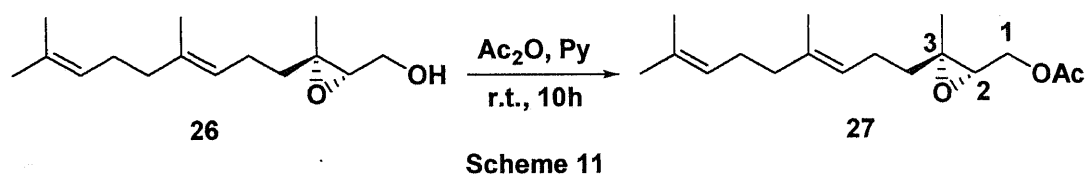
## 第二章 フタリド化合物へのアルキル基導入の検討

### 第一節 原料合成および[2,3]シグマトロピー転位反応

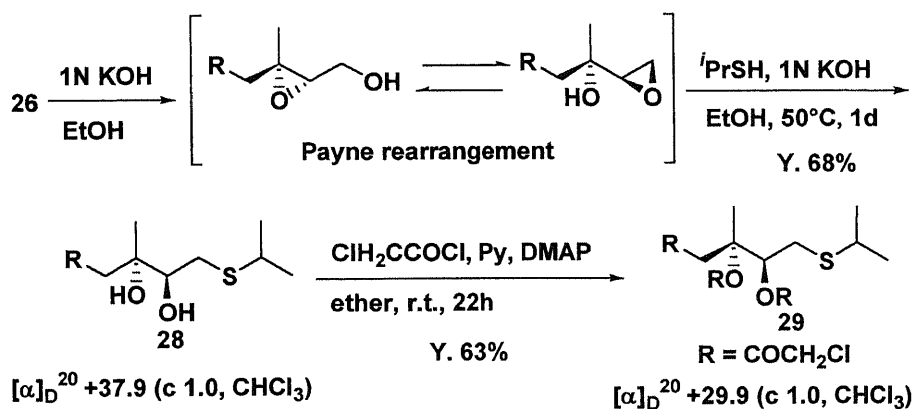
まず、出発物質である光学活性スルフィドの合成をおこなった。市販の (*E,E*)-Farnesol **25** にチタンテトライソプロポキシド ( $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ )、*t*-ブチルヒドロペルオキシド (TBHP) を用いる Sarpless 不斉エポキシ化反応<sup>9)</sup>の条件を適用し、エポキシアルコール **26** とした (Scheme 10)。



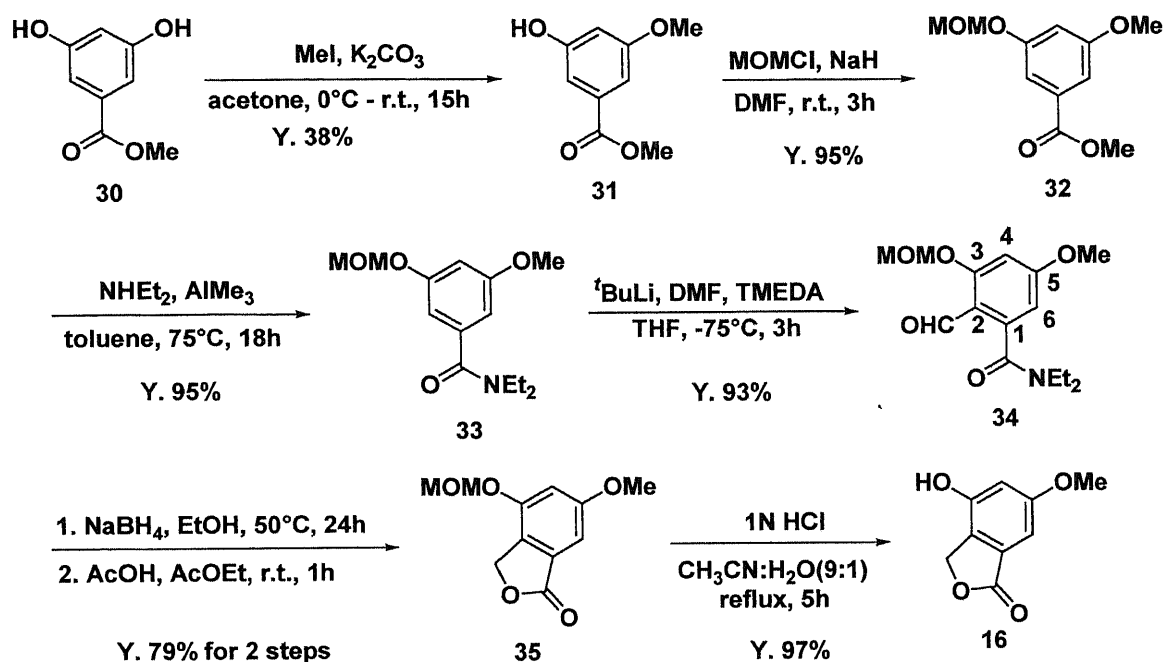
このエポキシドの光学純度を算出するためにアルコール部位をアセチル化した。続いてシフト試薬を添加して  $^1\text{H}$ -NMR を測定し、2位の化学シフト値の積分比より算出した<sup>10)</sup> (Scheme 11)。



続いてイソプロピルメルカプタンをエポキシドに求核攻撃させて 2,3-ジオールスルフィド **28** とした。得られた 2,3-ジオールスルフィド **28** のジオール部位をクロロアセチル基で保護し<sup>11)</sup>、[2,3]シグマトロピー転位反応の原料となるスルフィド **29** を合成した。



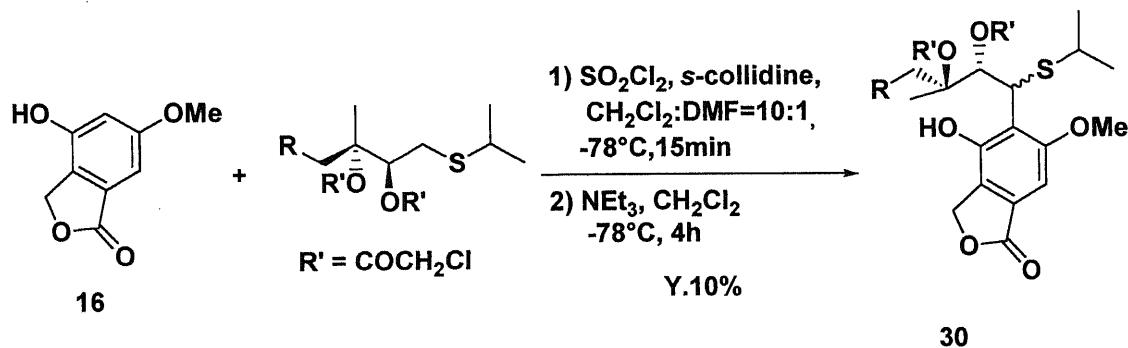
また、既に確立されている手法によりフタリド 16 化合物の合成を行った (Scheme 13)。<sup>12)</sup>



Scheme 13

市販のメチルエステルのフェノール水酸基をそれぞれメチル基、MOM 基で保護した。続いて Lewis 酸存在下、ジエチルアミンを作用させてジエチルアミドとした。これに *t*-ブチルリチウム (*t*BuLi) 及び DMF を作用させてアミドのオルト位 (8 位) にホルミル基を導入した。得られたベンズアルデヒド 19 に水素化ホウ素ナトリウム ( $\text{NaBH}_4$ ) を作用させてアルコールへと還元し、酸性条件で処理するとフタリド化合物 20 を得た。

次に合成したフタリドとスルフィドを用いて [2,3]シグマトロピー転位反応を行った (Scheme 14)。



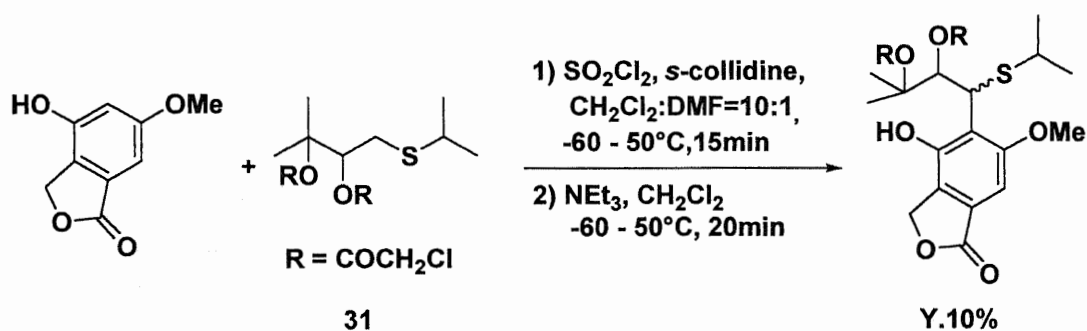
Scheme 14

[2,3]シグマトロピー転位反応は通常、塩化メチレン溶媒中で行う

が、フェノール誘導体がこの溶媒に難溶な場合もある。当研究室では、難溶性のフェノール誘導体を用いたときの溶媒検討も行われており、DMFを加えて溶解させることで、反応を進行させることが確認されてきた。フタリド化合物も塩化メチレンには難溶であったが、DMFを加える(塩化メチレン:DMF=10:1)ことにより溶解させた。反応は進行し、フタリド骨格にテルペン側鎖を導入することができたが、10%と非常に低い値となった。残りの大部分は原料回収に終わった。

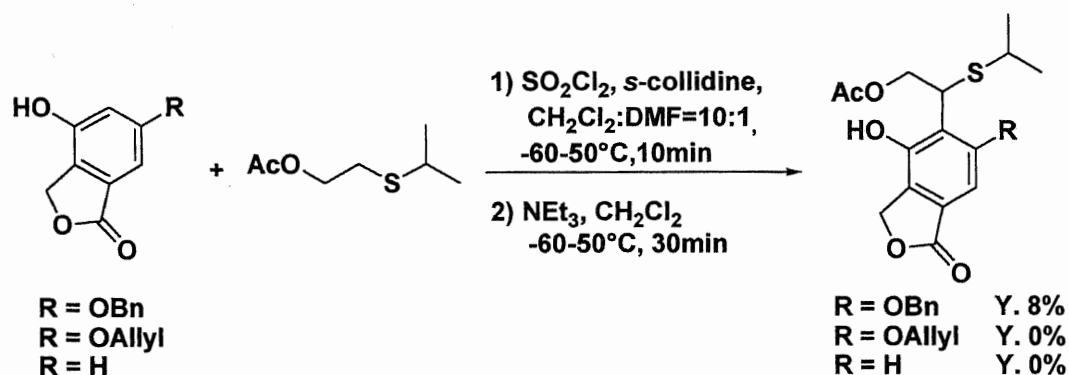
## 第二節 [2,3]シグマトロピー転位反応の基質検討

スルフィドのテルペン側鎖の立体障害が低収率となった理由であると考え、テルペン側鎖を持たない 2,3-ジオールスルフィド 5 について[2,3]シグマトロピー転位反応を行ったが同等の収率に留まった(Scheme 15)。



Scheme 15

このことからスルフィドのテルペン側鎖の立体障害が、反応収率の低下の一因ではないと考えられる。また、種々のフタリド化合物について検討を行った(Scheme 16)。



Scheme 16

3 位に置換基を持たないフタリド化合物を用いた場合にも反応が全く進行しなかった。アセトキシエチルスルフィドを用いた場合

には 2,3-ジオールスルフィドを用いた場合よりも転位反応時の反

応点近傍の立体障害は小さいと考えられる。よって[2,3]シグマトロピー転位反応において、フタリド化合物を出発物質に用いた場合に収率が低い要因は、芳香環核の電子状態のためであると推察された。種々の置換フェノールについて検討について検討が行われている (Table 1,2)。<sup>12)</sup>

[2,3]シグマトロピー転位反応は電子協奏反応であるから、フロンティア軌道理論に基づく推察を行う事が望ましいが、中間体である硫黄イリドの遷移状態における最安定化構造の算出等、非常に解決困難な課題が存在する。よって、芳香環の電子状態を簡便に推量する指標として  $^{13}\text{C}$ -NMR の化学シフト値、特に反応点であるフェノールのオルト位の炭素原子の値を用いることとした。

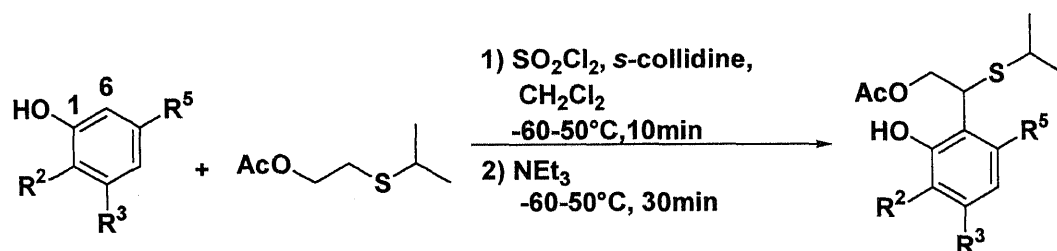


Table 1

Entry	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	Yield(%)	$^{13}\text{C}$ -NMR Chemical Shift(6)
1	-CH <sub>2</sub> OCO-		OMe	10	99.8
2	CHO	H	Me	0	100.6
3	-CH <sub>2</sub> OCO-		OAlyl	0	100.8
4	-CH <sub>2</sub> OCO-		OBn	8	101.1
5	Et	H	OAc	48	109.5
6	CH <sub>2</sub> OMe	H	Ac	32	110.0
7	CH <sub>2</sub> OTBS	H	Ac	29	110.1
8	CHO	H	Ac	20	111.1
9	-CH <sub>2</sub> OCO-		H	0	116.8

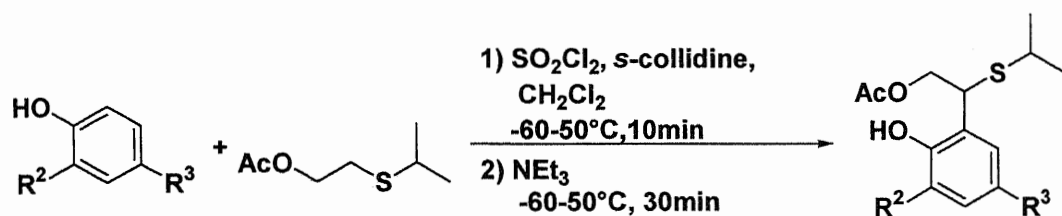


Table 2

Entry	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Yield(%)	<sup>13</sup> C-NMR Chemical Shift(δ)
1	OMe	H	33	114.5
2	H	OMe	39	116.1

Table 1,2 よりフタリド化合物の <sup>13</sup>C-NMR の化学シフト値は、反応の進行したフェノール誘導体の値の幅(109-115ppm)の幅の外にでていることが分かった。NG-121 の合成に用いたフタリド化合物の値は 99.8ppm とかなり高磁場に位置し、置換基を持たないフタリド化合物の値は 116.8ppm と低磁場であった。よって、フタリド化合物を用いた場合に[2,3]シグマトロピー転位反応が殆ど進行しないのは芳香環の電子状態が原因であると結論付けられる。

よって、NG-121 の合成ルートを第一章、第六節の Scheme 7 で示したものに変更することとした。



### 第三章 三環式モデル化合物の合成検討

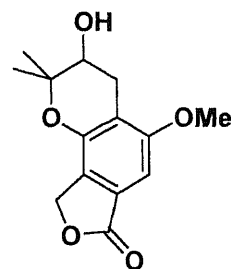
#### 第一節 合成ルートの変更

前述のように Scheme 7 の合成ルートでは、[2,3]シグマトロピー転位反応を行うと、位置異性体が生成する可能性があり、目的物とそれぞれ単離できるかが課題となる。また、クロマン環を構築後、ラクトン環を構築するためにホルミル基を導入する必要があるが、位置選択的にこの反応を行う必要がある。

#### 第二節 モデル化合物の合成検討

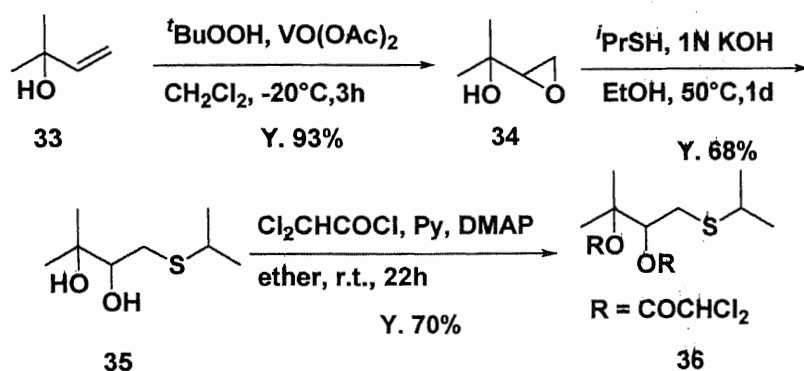
NG-121 の主骨格を構築する上で浮上した 2 点について検討するためテルペン側鎖を持たない三環式モデル化合物を合成することとした。

合成するモデル化合物としては NG-121 と同じ主骨格を持つ三環式化合物 **32** を考えた。3-ヒドロキシクロマンの立体選択的な構築法は既に確立しているのでまず、[2,3]シグマトロピー転位反応の原料となる 2,3-ジオールスルフィドの合成をおこなった(Scheme 17)。市販の 2-メチル-3-ブテン-2-オール **33** にバナジウムアセチルアセトナート( $\text{VO}(\text{OAc})_2$ )、*t*-ブチルヒドロペルオキシド(TBHP)を用いる Sarpless エポキシ化反応の条件を適用し、エポキシアルコール **34** とした。これにイソプロピルメルカプタンをエポキシドに求核攻撃させて 2,3-ジオールスルフィド **35** とした。得られた 2,3-ジオールスルフィド **35** のジオール部位をジクロロアセチル基で保護し、原料となるスルフィド **36** を合成した。テルペニ



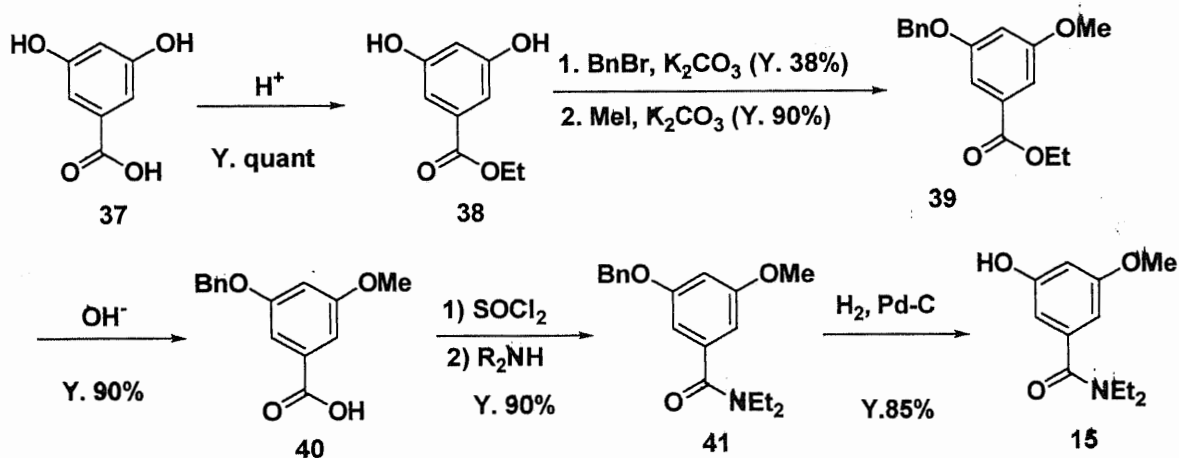
**32**  
Figure 4

ル 2,3-ジオールスルフィドのジオール部位の保護基であった、クロロアセチル基ではなく、ジクロロアセチル基で保護したのは、クロロアセチル基よりもより容易に脱離することができるとされているためである。



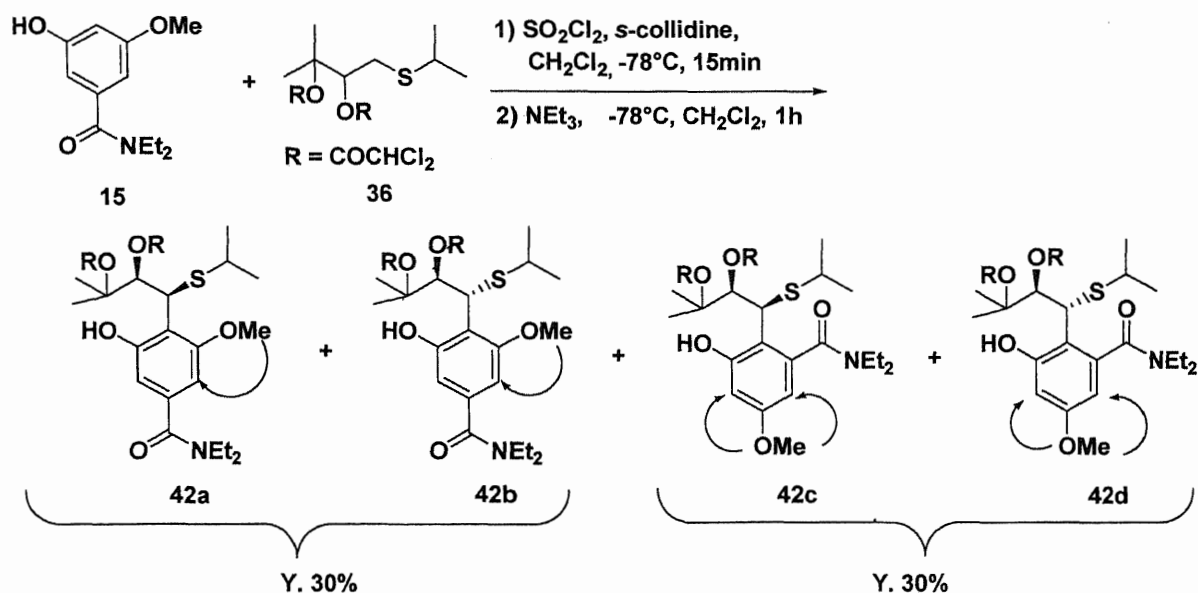
Scheme 17

次に、もう一つの原料となるジエチルアミド 15 の合成を行った。市販の 3,5-ジヒドロキシ安息香酸 37 をエチルエステル 38 へと変換し、フェノール水酸基をそれぞれメチル基、ベンジル基で保護した。ついでエステルを加水分解し安息香酸誘導体 39 とした後、塩化チオニル ( $\text{SOCl}_2$ ) を作用させて酸塩化物を合成した。この化合物にジエチルアミンを作用させて目的とする化合物 15 を合成した (Scheme 18)。



Scheme 18

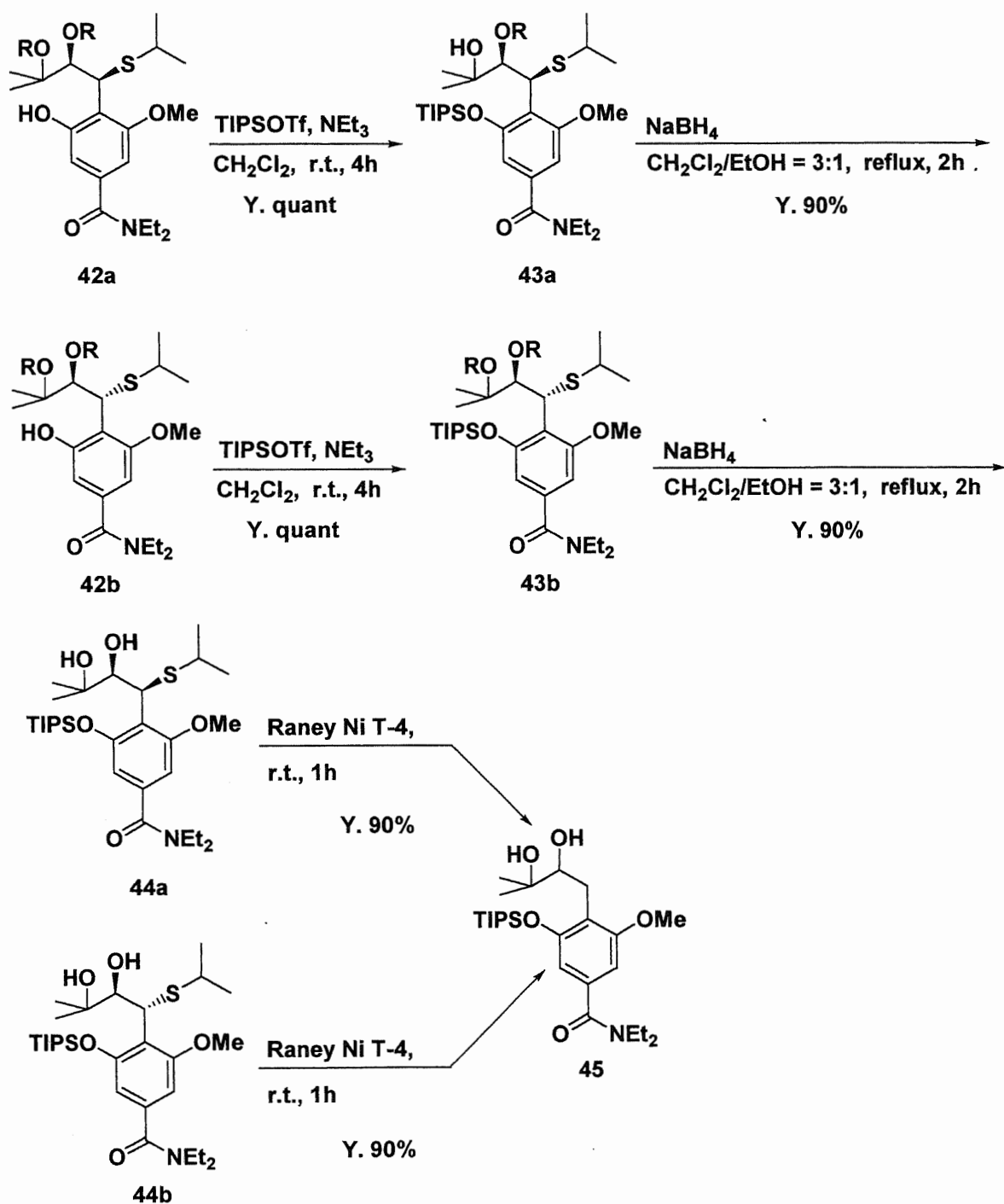
合成したスルフィド 36 とアミド 15 を [2,3]シグマトロピー転位反応により反応させると目的とする化合物 42a、42b を合成することができた (Scheme 19)。五炭素のスルフィドを芳香環に導入した化合物は、スルフィドの  $\alpha$  位と  $\beta$  位に連続する三級炭素を持つので目的物、位置異性体それぞれにジアステレオマーの生成が予想された。



Scheme 19

それぞれの化合物について炭素鎖が導入されている位置を確認するために NOESY を測定すると 42a、42b の場合にはメトキシ基と芳香環の相関が一箇所しか確認されず、42a、42b の場合にはメトキシ基と芳香環の相関が二箇所確認された。このことによりそれぞれの化合物の炭素鎖が導入されている位置を確認することができた。相対配置を

決定するには環化物に誘導し、 $^1\text{H-NMR}$  のカップリング定数から決定するのが最も簡便であると考えられる。しかし、クロマン環を構築する過程で脱硫反応を行い、ジアステレオマーが単一の化合物に帰着することが予想できたので次の官能基変換を行う事とした(Scheme 19)。



Scheme 20

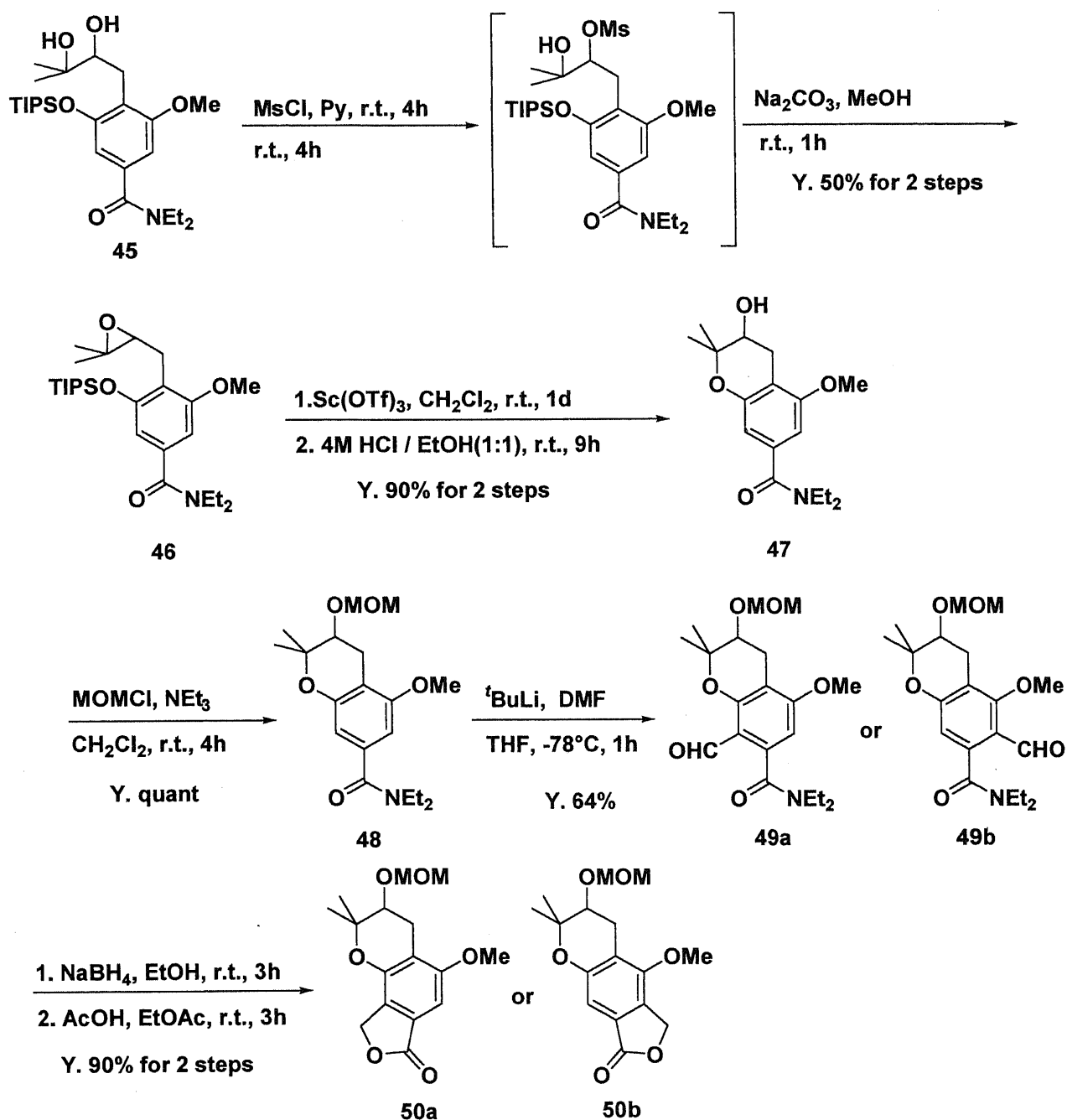
オルトアルキルフェノール 42a, 42b にトリフルオロメタンスルホン酸トリイソプロピルシリル (TIPSOTf) およびトリエチルアミン (NEt<sub>3</sub>) を作用させてフェノール部位を TIPS 基で保護した。3-ヒドロキシクロマンのジアステレオ選択的な構築を検討する際には MOM 基を用いたが、ピラン環閉環反応の収率が低く、脱保護が容易に進行しなかったことが原因の一つであると考えられたため、保護基を変更した。尚、TIPS 基はフッ素イオンを用いる中性条件下で脱保護を行うことができるた

め保護基として選択した。次に、ジクロロアセチル基を水素化ホウ素ナトリウム( $\text{NaBH}_4$ )により還元的に除去した。この時、3時間以上反応させると収率は低下し、60%程度に留まった。副生成物として TIPS 基が外れていると考えられる化合物が生成した。反応系内が塩基性のため脱保護反応が進行したと考えられる。

クロマン環の構築法でこれまでは脱硫反応には Raney NiW-4 を用いていた。Raney Ni W-4 は水酸化ナトリウム水溶液中に市販の Raney Ni 合金を投入するが、反応が激しく温度を調節しながら短時間に合金投入を完了することが難しい。このため展開率のそろった触媒が得にくく反応の再現性が非常に悪かった。Raney Ni T-4 では水に懸濁させた Raney Ni に水酸化ナトリウムを加えるため、展開率のそろった触媒が得やすい。また、T-4 の調整時はアルカリとの反応が激しく、展開が行き過ぎやすい 40%Ni 合金の展開度を抑え、高活性な触媒を得ることが容易である。よって、合成したジオール 44a,b の脱硫反応には Raney Ni T-4 を用いると、収率よく目的とする化合物 45 を合成することができた。このとき 44a,b から得られた 46 の  $^1\text{H}$ -NMR は共に一致した。よってこの実験事実から [2,3]シグマトロピー転位反応で得られたフェノール誘導体 42a,42b はジアステレオマーであったことが確認された。

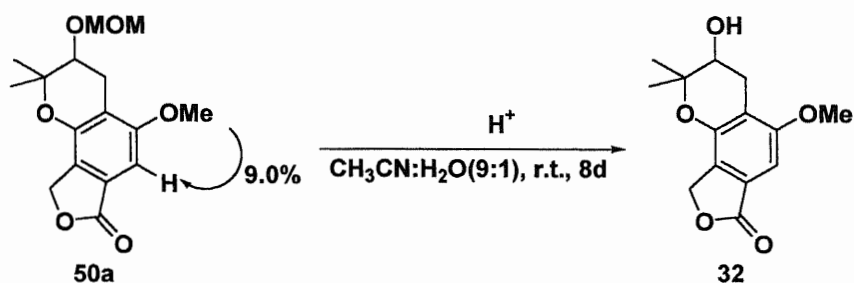
次に 2,3 ジオール 45 を既存の手法で官能基変換を行った (Scheme 21)。トリフルオロメタンスルホンクロライドを用いて、二級アルコールのみを選択的にメシル化し、炭酸ナトリウムを作用させるとエポキシドを合成することができた。続いて、Lewis 酸であるトリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム(III)( $\text{Sc}(\text{OTf}_3)$ )を作用させると、脱シリル化が進行し、続いてエタノール中 4M の塩酸を作用させたところ、収率 82%と良好な収率で 3-ヒドロキシクロマンを合成することができた。

得られた 3-ヒドロキシクロマン 47 のヒドロキシル基を MOM 基で保護し、これに *t*-ブチルリチウム( $t\text{BuLi}$ )及び DMF を作用させてアミドのオルト位(8位もしくは6位)にホルミル基を導入した。この反応では単一の化合物が得られたが、8位と6位のどちらにホルミル基が置換した化合物が得られたのか  $^1\text{H}$ -NMR からは判断できなかった。得られたベンズアルデヒド 49 に水素化ホウ素ナトリウム( $\text{NaBH}_4$ )を作用させてアルコールへと還元し、酸性条件で処理すると三環式クロマン化合物 50 を得た。



Scheme 21

次に三環式化合物のラクトン環の位置化学を確認するため NOE 測定を行った(Figure 4)。芳香環上のプロトンに照射したところ、メトキシ基のプロトンに 9.0%のピークの増加が観測された。6,7 位にラクトン環が接合している場合にはこのようなピークの増加は観測されないと考えられるため、得られた化合物は 7,8 位にラクトン環が接合した化合物 50a であることが明らかとなった(Scheme 22)。



Scheme 22

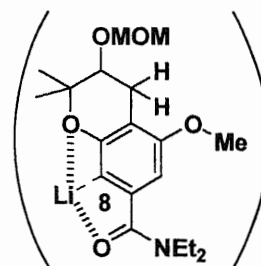


Figure 5

このように位置選択的にホルミル基を導入することができた理由を以下のように考察した。クロマンのベンジル位の水素原子との立体反発により、メトキシ基は Figure 5 のような方向を向く。よって、*t*-ブチルリチウム (*t*BuLi) 分子は立体障害のより小さい 8 位と反応しやすいと考えられる。また、酸素原子上の孤立電子対に対し、クロマン環上の酸素原子は固定されていると考えられる。従って、メトキシ基よりもリチウムカチオンとキレーションを組みやすと考えられこのことがその理由であると考えられる。

最後に得られた三環式クロマン化合物を酸で処理すると MOM 基を除去し、目的とする三環式クロマンモデル化合物を合成することができた。

以上の検討によりベンズアミド 15 とスルフィド 36 を出発物質とし、硫黄イリドの [2,3]シグマトロピー転位反応及びエポキシ開環-分子内求核反応を鍵反応として、NG-121 の基本骨格を有する三環式 3-ヒドロキシクロマン 32 の合成に成功した。



## 第四章 [2,3]シグマトロピー転位反応の検討

### 第一節

#### ①位置選択性、収率を向上させるコンセプト

モデル化合物の合成の際、鍵反応の[2,3]シグマトロピー転位反応を行うと目的物と同等の収率で位置異性体が生成した。そこで、その収率を低く抑え、カルバモイル基のパラ位に炭素鎖が導入された目的物の収率を向上させる事が課題となる。この課題に対し、カルバモイル基のかさ高さを現在用いているジエチルアミドよりも大きくすることで、硫黄イリドの[2,3]シグマトロピー転位反応が、二つ存在するフェノールのオルト位のうち、相対的に立体障害の小さなカルバモイル基のパラ位に起こりやすくなる結果(Figure 6)、位置選択性が向上すると考えた。(尚、Figure 6では簡単のためスルフィドを2-アセトキシエチルイソプロピルスルフィドとして用いた)。

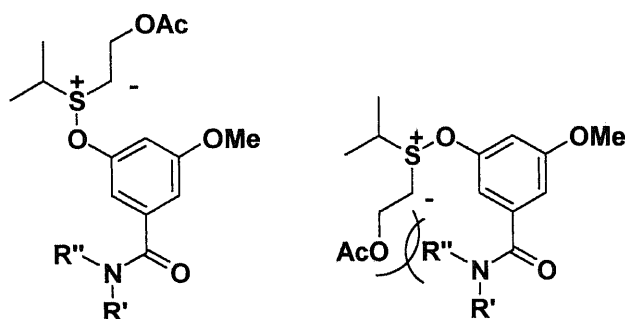


Figure 6

まず、ジエチルアミドよりも立体障害の大きなアミド基としては、ジプロピルアミド **51**、ジイソプロピルアミド **52** などジアルキルアミドの他、モルホリンアミド **53**、ピペリジンアミド **54** など特殊なアミドが候補として考えられる。また、この他、窒素原子に関して左右非対称なエチルプロピルアミド **55** 等も考えられる(Figure 7)。

しかし、モルホリン、ピペリジンアミドのような特殊なアミドは芳香環上の電子状態に影響を及ぼすことが考えられ、反応条件因子を複雑にすることと、全合成ルートに適用した場合、大量に合成する際、高価な反応試薬を使用しなければならないことが予想されることから用いないこととした。また、非対称アミドも大量合成の際、高価な試薬を用いなければならないことから使用を断念した。そこで、芳香環の電子状態に影響を与えず、合成も安価な試薬で行うことのできるジプロピルアミド、ジイソプロピルアミド、ジベンジルアミドを用いるこ

とした。合成ルートを Scheme 23 に示す。

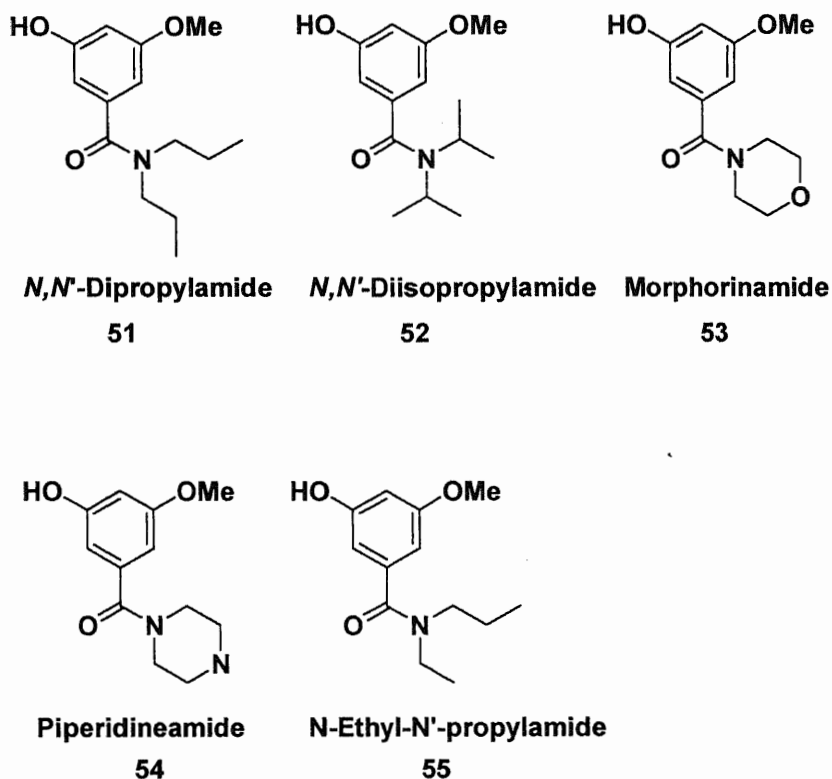
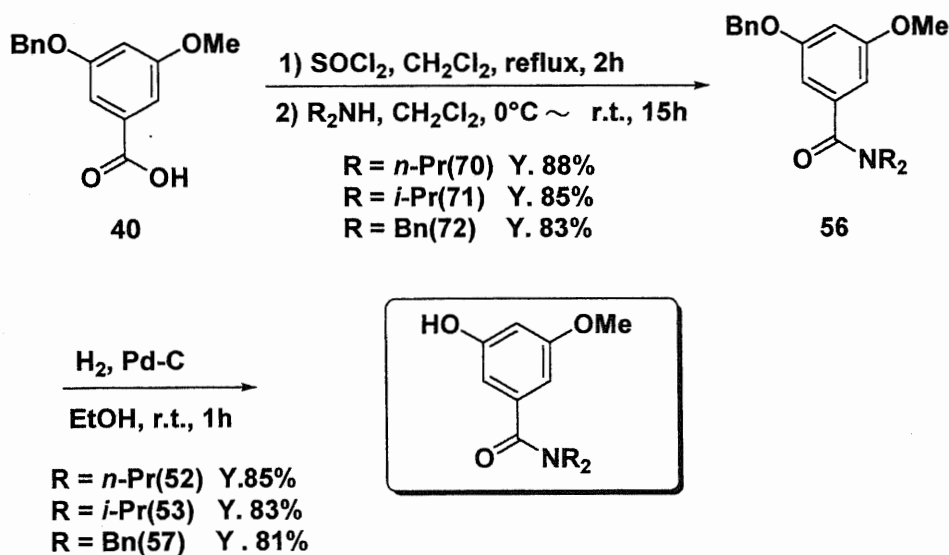


Figure 7



Scheme 23

このうち、ジイソプロピルアミド 53 は[2,3]シグマトロピー転位反応の反応溶媒である塩化メチレンに対する溶解性が低いため、芳香環核としてジプロピルアミド 52、ジベンジルアミド 57 を用いる事とした。また、これまでの[2,3]シグマトロピー転位反応の反応条件のうち、トラップ剤の種類、当量、フェノキシスルホニウム塩を発生させる反応

溶媒については検討済みであった。しかし、フェノキシスルホニウム塩を発生させる反応の時間、温度、硫黄イリドを発生させる反応の時間、温度の検討は行われていなかった。そこで、これらの反応条件に関する基礎検討が行われた。次節に詳細について述べる。

## ②過去の反応条件検討結果

過去の検討結果を Table 3,4 について示す。

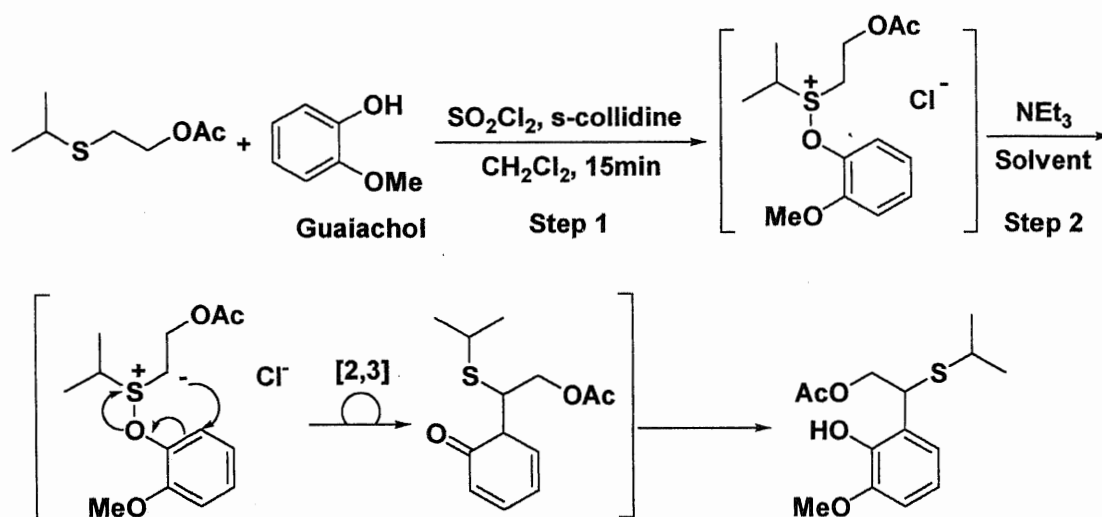


Table 3 [2,3]Sigmatropic Rearrangement of Guaiachol

Entry	Step 1		Step 2		Yield (%)
	Temp. (°C)	Solvent	Temp. (°C)	Time (min)	
1	- 50	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	- 50	20	62
2	- 40	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	- 40	20	39
3	- 50	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	0	60	62
4	- 50	$\text{Me-c-C}_6\text{H}_{12}$	0	60	66
5	- 50	$\text{c-C}_6\text{H}_{12}$	0	60	77

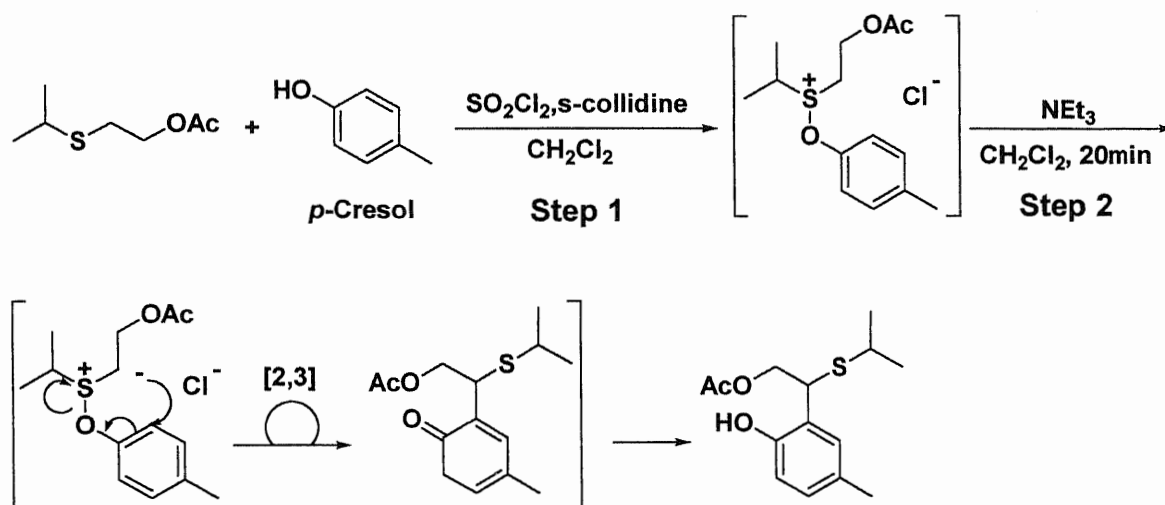


Table 4 [2,3]Sigmatropic Rearrangement of *p*-Cresol

Entry	Time (min) <sup>a)</sup>	Temp <sup>b)</sup> . (°C)	Temp <sup>c)</sup> . (°C)	Yield (%)
1	15	-50	-50	22
2	15	-60	-60	trace
3	30	-50	-50	58
4	60	-50	-50	68

a) Reaction period of step 1

b) Reaction temperature of step 1

c) Reaction temperature of step 2

以上の反応点を一つしか持たないフェノールを用いた基礎検討結果をまとめると、

- (1) 硫黄イリドの転位反応の温度を上昇させても収率は変化しないことから、転位反応の温度は反応に影響しない(Table 3, Entry1,3)。しかし、フェノキシスルホニウム塩の生成段階の反応段階を上昇させると収率が低下することからフェノキシスルホニウム塩の生成段階の反応温度が重要となる(Table 3, Entry 1,2)。
- (2) 転位溶媒を非極性溶媒にすることで、極性分子である硫黄イリドへの溶媒和が減少して反応性が上昇し、転位反応を促進させることができる(Table 3, Entry4,5)。
- (3) フェノキシスルホニウム塩の生成段階の反応温度が過度に低いとフェノキシスルホニウム塩の生成量が減少し、収率が低下する(Table 4, Entry1,2)。
- (4) 第一段階の反応時間を延長すると、フェノキシスルホニウム塩の生成量が増加する結果、収率が向上する(Table 4, Entry1,3,4)。

(5)フェノキシスルホニウム塩の生成する速度は、用いる芳香環により異なる(Table 3, Entry1, Table 4, Entry1,3,4)。

の五点である。

## 第二節 かさ高いアミドを用いた検討

以上の結果を踏まえ、かさ高いアミドを用いて検討を行った。

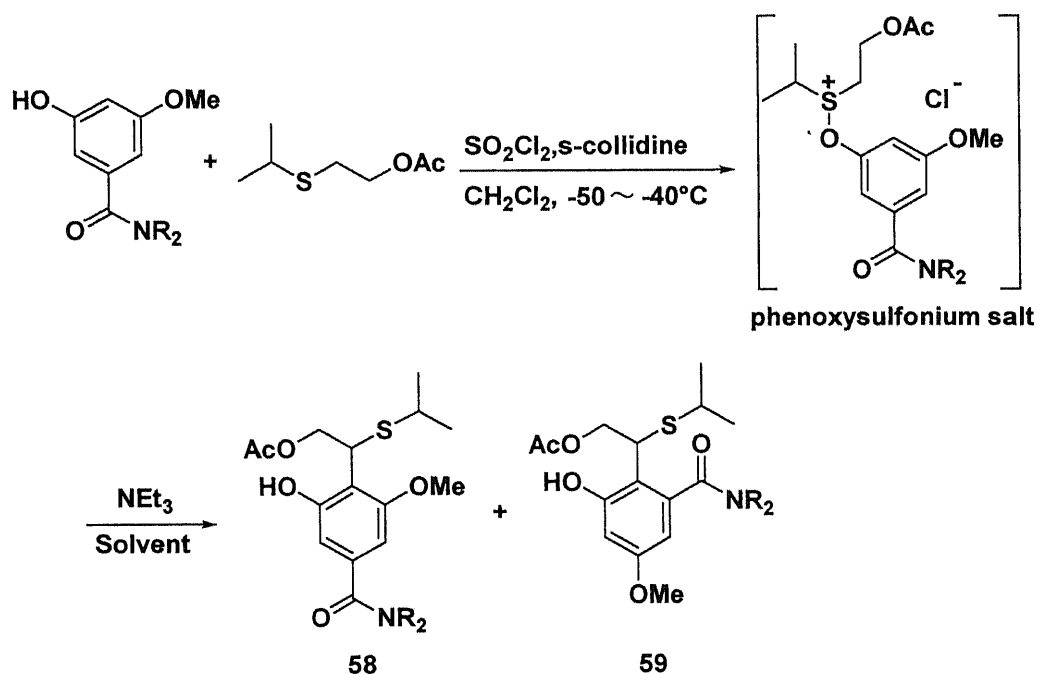


Table 5 [2,3]Sigmatropic Rearrangement of Several Benzamides

Entry	R	Step 1	Step 2			Yield (%)	
		Time (min.)	Solvent	Temp. ( °C)	Time (min.)	58	59
1	Bn	15	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-50	20	36	12
2	<i>n</i> -Pr	15	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	- 50	20	36	15
3	<i>n</i> -Pr	60	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	- 50	20	28	16
4	<i>n</i> -Pr	15	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>12</sub>	0	60	47	29

その結果、ジベンジルアミド、ジプロピルアミドのいずれを用いてもジェチルアミドと比較し、位置選択性と目的物の収率を向上させることができた(Entry 1,2)。しかし、ジベンジルアミドは目的物と位置異性体を単離することができず、フェノール水酸基のピーク比から収率を算出した。このことから、今後の検討においてジベンジルアミドを芳香核として用いず、ジプロピルアミドを用いる事とした。

次に、目的物の収率を向上させるため、第二節の p-クレゾールを用

いた基礎検討の結果(Table 4, Entry 1,3,4)からフェノキシスルホニウム塩の生成反応の反応時間を延長することとした。しかし、目的物の収率は 28%に低下し、それに伴い、位置異性体との比率も同時に低下した(Entry 2)。Entry 1 と比較すると全ての段階における反応温度は変わらないことから、フェノキシスルホニウム塩が不安定なため分解したことが原因であると考えられる。第二節の p-クレゾールの Entry 2 の結果から判断し、より低温にすれば分解を防げる可能性は低いものと考えた。グアイアコールを用いた基礎検討の結果(第 2 節、Table 3)から転位溶媒をシクロヘキサンに変更したところ目的物と位置異性体の比率はやや低下したものの、目的物の収率を 47%に向上させることができた。位置選択性が若干低下した理由としては、転位反応の温度が 0℃であるため、カルバモイル基のオルト位、パラ位の両反応点に対する転位反応が促進されたためであると考えられる。

以上の検討結果から、カルバモイル基をジエチルアミドよりもかさ高くすることと転位溶媒をシクロヘキサンに変更することで収率、位置選択性を向上させることができた。

### 第三節 2,3-ジオールスルフィドを用いた検討

NG-121 の合成ルートにおいて用いている [2,3]シグマトピー転位反応において硫黄イリドが転位する際、ジオール部位とテルペン側鎖の立体障害が関与し、転位が阻害され収率が低下する可能性がある(Figure 8)。そこで、まずジオール部位の立体障害を調べるために、容易に合成でき(Scheme 24)、安定なスルフィド 60 を用いて検討を行うこととした。スルフィド 60 は当研究室の高橋の方法を参考に合成した。<sup>6)</sup>尚、ジオールの保護基は NG-121 モデル化合物の合成ルートで用いるスルフィド 36 ではジクロロアセチル基を用いているが、保護の反応段階で用いるジクロロアセチルクロリドは、吸湿分解性が高く大量合成が行いにくい。よって、ジクロロアセチルに構造が近く、安定な保護基であるアセチル基でジオール部位を保護することとした。

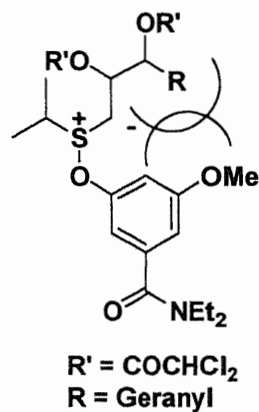
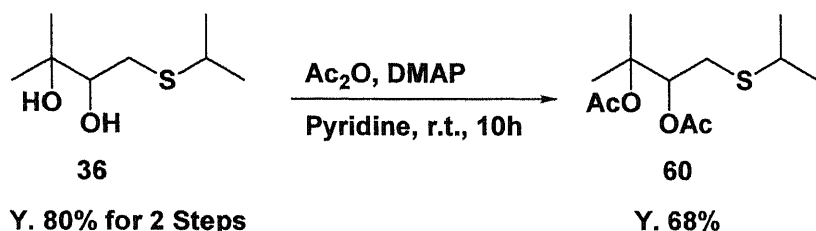
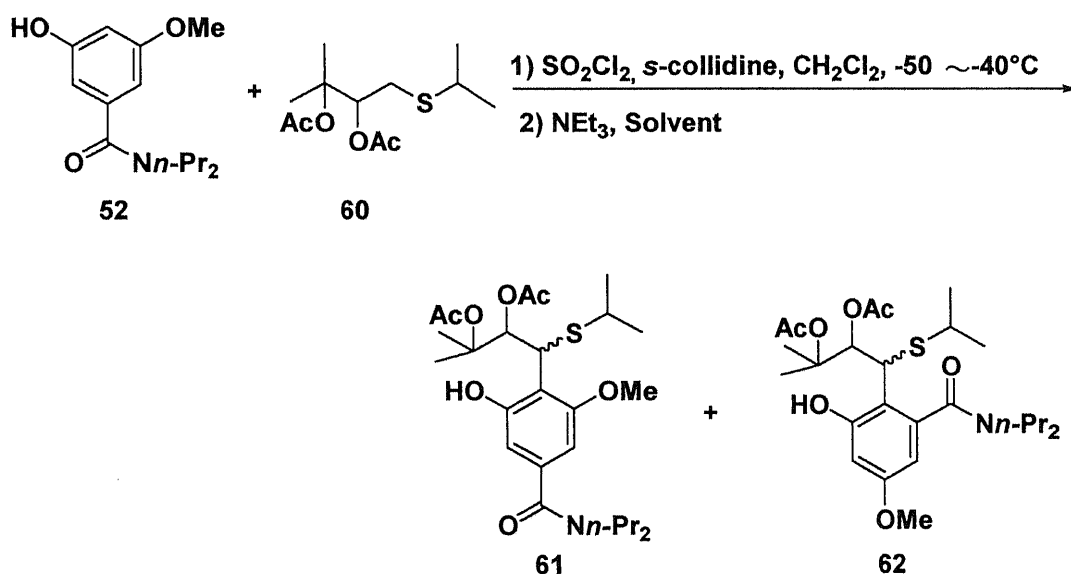


Figure 8



**Scheme 24**

尚、芳香核としては第二節 (Table 4) の検討結果を踏まえ、位置選択性を持たせることのできるジプロピルアミド **52** を用いる事とした。以下に検討結果を示す (Table 6)。

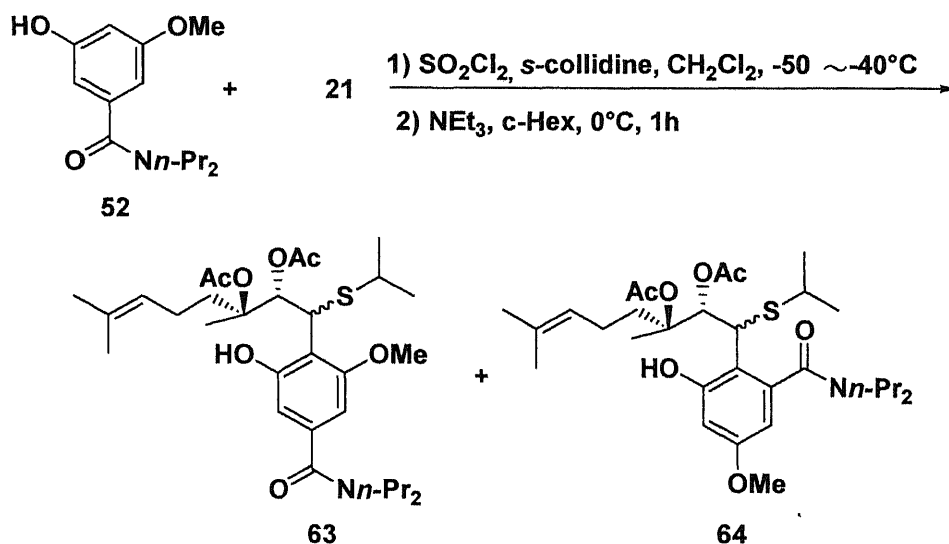


**Table 6 [2,3]Sigmatropic Rearrangement of Diol Sulfide**

Entry	Step 1		Step 2		Yield (%)	
	Time (min)	Solvent	Temp. (°C)	Time (min)	61	62
1	15	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	- 50	20	27	18
2	15	c-C <sub>6</sub> H <sub>12</sub>	0	60	33	20

次に、テルペン側鎖の影響を調べる事とした。すなわち、ゲラニオールから誘導されるスルフィド **21** (第一章、第七節、Scheme 8) を用いて検討する事とした。ゲラニルスルフィドは当研究室の高橋の行った方法を参考に合成した。<sup>6)</sup>





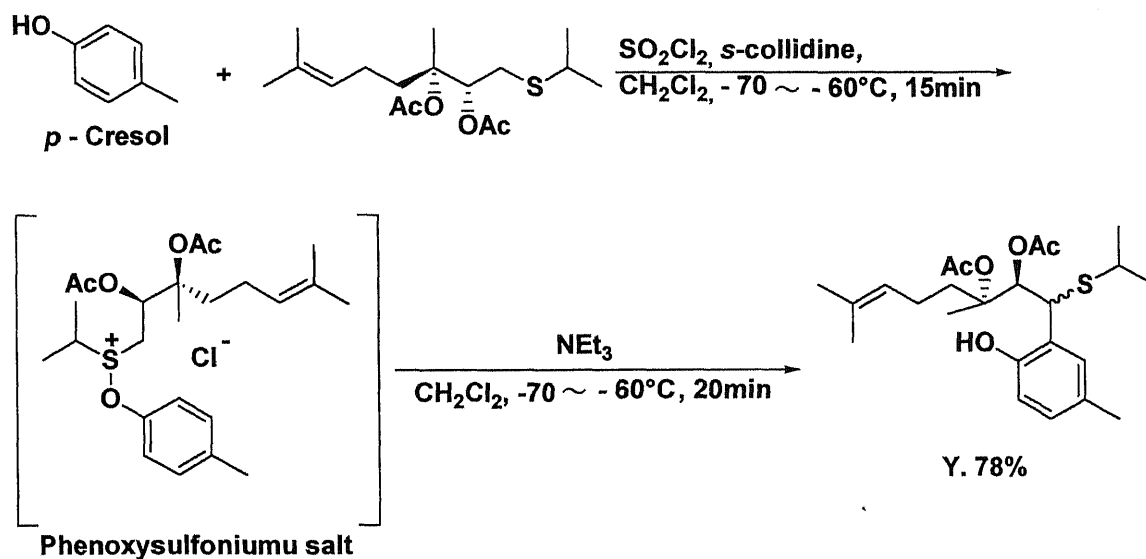
Scheme 25

Table 6 の Entry 2 の結果と比較すると目的物、位置異性体のそれぞれの収率は殆ど変わらなかった。よって、硫黄イリドの転位反応の際にテルペン側鎖が立体障害となって反応の進行を妨げる可能性は低いことが示唆される。Table 5 の Entry 2 と Table 6 の Entry 1 を比較すると目的物と位置異性体の収率は共に低下している。これは、硫黄イリドの転位反応の際、ジオール部位の立体障害により反応が進行しにくくなったためと考えられる。次に、転位反応の収率を向上させるため、転位溶媒をシクロヘキサンに変えたが、転位反応の収率は若干向上したに留まった。Table 5 の Entry 4 と Table 6 の Entry 2、Table 5 の Entry 2 と Table 6 の Entry 1 をそれぞれ比較した場合、相違点はスルフィドの構造のみであることから、本検討の結論として、ジオール部位の立体障害が硫黄イリドの転位の進行を鈍らせる原因となる事が分った。

#### 第四節モデル化合物を用いた反応条件の最適化①

Scheme 25 で示した[2,3]シグマトロピー転位反応は、用いている出発原料、反応剤の類似性から NG-121 の合成ルートで用いている[2,3]シグマトロピー転位反応のモデル反応とみることができる。また、Scheme 25 の反応条件では NG-121 の合成ルートに適用しても、目的物の収率、位置選択性共に、低くなると予想されるため、上記の反応について、最適化の検討を行うこととした。

検討に先立ち、これまでの当研究室における反応例を調査した結果、第二節で述べた Table 4 の Entry 1,2 の結果と矛盾するデータが見出された(Scheme 25)。

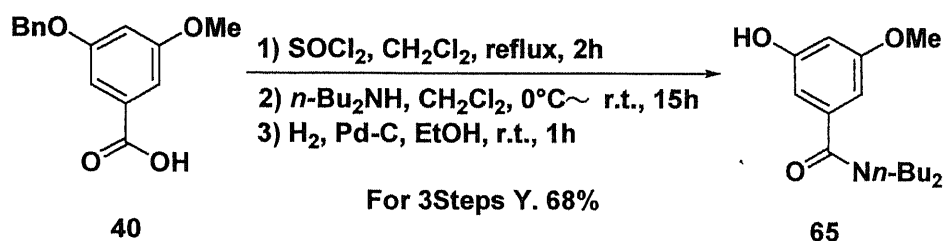


Scheme 26

Table 4 の検討では p-クレゾールを原料に用いた場合、フェノキシスルホニウム塩の生成段階において、 $-60^\circ\text{C}$ にするとその生成反応が極めて進行しにくくなるのに対し、Scheme 25 の場合  $-60^\circ\text{C}$ 以下でも高収率で反応が進行していることが分かる。この二つのフェノキシスルホニウム塩生成反応における反応温度以外の相違点としては、スルフィドの構造のみである。また、第二節の Table 3 Entry1, Table 4 Entry1,3,4 を比較すると芳香核が異なれば、フェノキシスルホニウム塩の生成する反応速度も異なることが分かる。そこで、[2,3]シグマトロピー転位反応の中間体として生成するフェノキシスルホニウム塩は用いるスルフィドと芳香環核の組み合わせによりそれぞれ生成速度、生成する最適反応温度、安定性が異なるのではないかと仮定した。この仮定に基づき、Table 6 と Scheme 25 に示した [2,3]シグマトロピー転位反応における収率が低かった理由として、生成するフェノキシスルホニウム塩が設定した反応温度条件下では不安定で分解してしまったためであると考えた。そこで Scheme 25 の反応の最適化を行うにあたり、第一段階であるフェノキシスルホニウム塩の生成反応の反応温度を下げることにした。なお、反応温度を下げた場合には、反応の進行が遅くなることが予想されるため、反応温度を下げるだけでなく、反応時間を長くすることも試みる事とした。さらに、Table 6 では芳香核としてジプロピルアミドを用いていたが、位置選択性をさらに向上させるためにより立体障害の大きなカルバモイル基を用いる事とした。

そこで、再度アミドについて考察すると、エチル、プロピルアミドの結果 (Table 4) を踏まえ炭素鎖を更に直線状に伸張した場合にどの段

階まで位置選択性に影響を及ぼしうるかに興味をもたれるため、ジブチルアミドを用いることとし、目的物の収率を向上させるために第二段階の転位に用いる溶媒にはシクロヘキサンを用いることとした。尚、ジブチルアミドは Scheme 23 に示した合成ルートと同様の方法で合成した(Scheme 26)。



Scheme 27

合成した化合物を用いて転位反応を検討した(Table 7)。

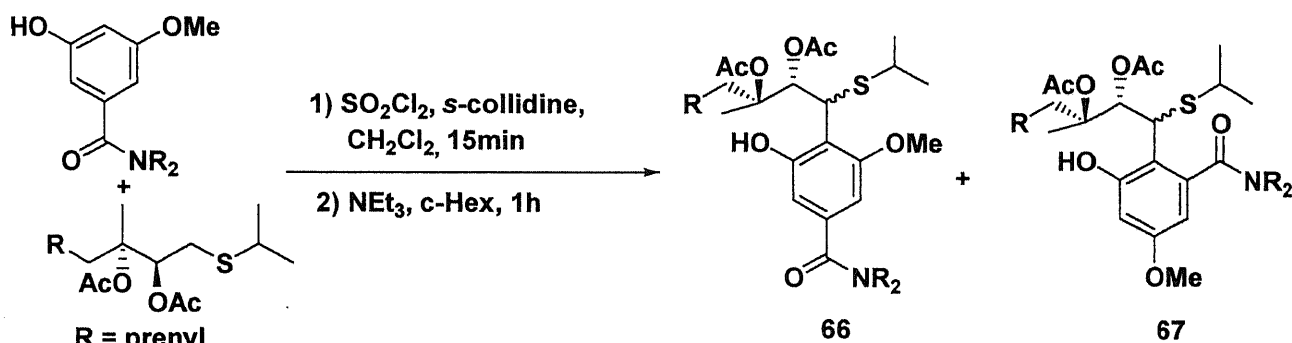


Table 7

Entry	R	Step 1		Yield (%)		Ratio
		Temp. (°C)	Time (min)	66	67	
1 <sup>a)</sup>	<i>n</i> -Pr	- 50	15	33	20	2 : 1
2	<i>n</i> -Bu	- 50	15	26	8	3 : 1
3	<i>n</i> -Bu	- 60	15	35	11	3 : 1
5	<i>n</i> -Bu	- 70	12	36	12	3 : 1
4	<i>n</i> -Bu	- 70	40	34	12	3 : 1

尚、目的物 66 と位置異性体 67 はシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより完全に単離することができた。検討の結果、プロピル基よりも位置選択性は向上した(Entry 1)。しかし、収率は依然として低い値であったので、先に述べたようにフェノキシスルホニウム塩の分解が

原因と考え、その生成反応温度を 10℃下げると収率は向上した(Entry 2)。しかし、反応温度を-70℃に低下させても収率は変化せず、反応時間を延長しても殆ど変化がない(Entry 5)ことから-70℃ではフェノキシスルホニウム塩は安定に存在し得ると考えられる。

以上の検討結果から、[2,3]シグマトロピー転位反応において中間体として発生するフェノキシスルホニウム塩は用いるスルフィドと芳香族化合物により安定性が異なることが分かった。

## 第 6 節 モデル化合物を用いた反応条件の最適化②

前節で述べた検討の結果、[2,3]シグマトロピー転位反応において位置選択性を向上させることができた。しかし、目的物の収率が依然として低いため、現在用いている[2,3]シグマトロピー転位反応の実験手法(Figure 8)について見直す事とした。

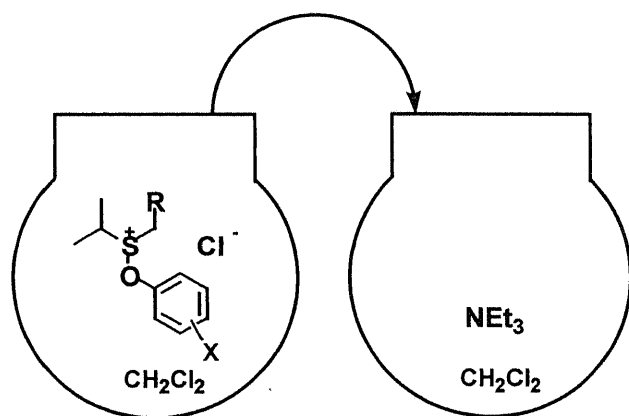


Fig 8

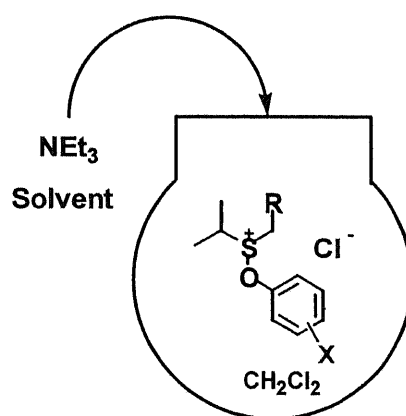
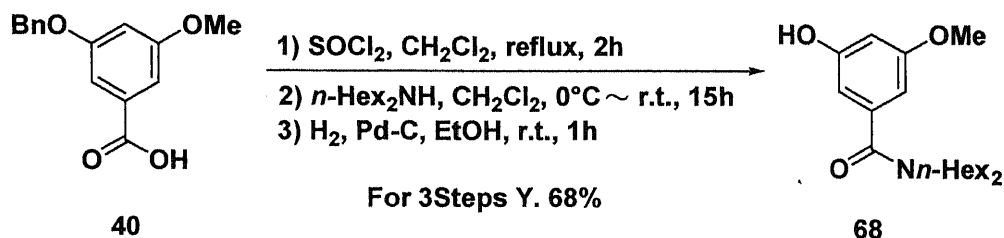


Fig 9

すなわち、第五節に述べた検討結果からグラニルジオールスルフィドとカルバモイル基を持つフェノールを出発原料として発生するフェノキシスルホニウム塩は非常に不安定であることから、両針を通じて、転位溶媒中に移動させる間に温度が上昇し分解する可能性がある。また、転位溶媒に注入する際の発熱が非常に大きいため、ここでも分解する可能性がある。そこで、Fig.9で示したように低温条件下にあるフェノキシスルホニウム塩の生成系にトリエチルアミンを注入することとした。この理由としては不安定なフェノキシスルホニウム塩でも比較的安定に存在できる反応系でイリドを発生させ、フェノキシスルホニウム塩の分解による収率の低下を防ごうと考えたためである。また、トリエチルアミンの滴下後、硫黄イリドの分解を防ぐためと、転位反応がどの温度領域で進行するのかが分かっていないため特別に温度制

御はせず、自然に昇温することとした。

また、カルバモイル基の立体障害を大きくする事で更に選択性を向上させることができると考え、ジブチルカルバモイルと共にジヘキシルカルバモイル基を持つフェノール 68 を原料として用いる事とした。原料合成のスキームを以下に示す(Scheme 28)。



Scheme 28

次に、検討結果を Table 8 に示す。この二つの化合物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーで完全に単離することができた。

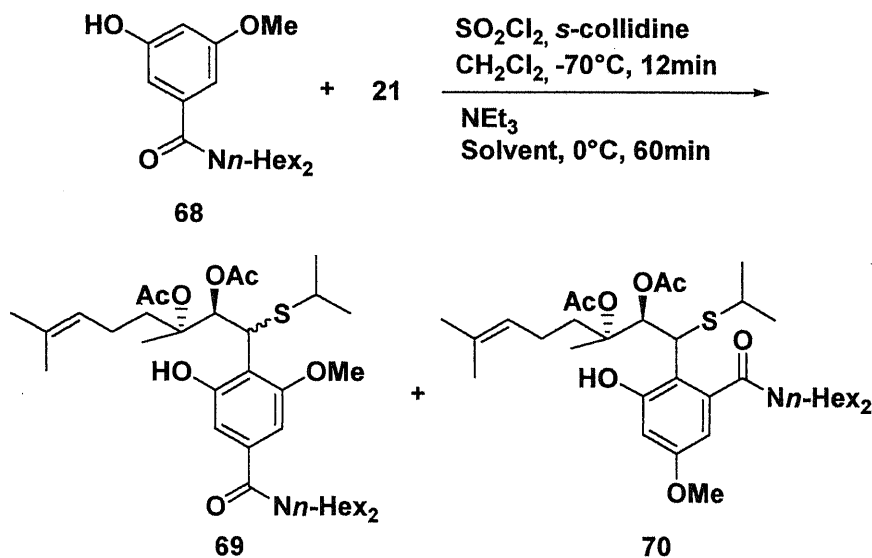


Table 8 [2,3]Sigmatropic Rearrangement of N,N'-Hexylamide

Entry	Solvent	Yield (%)		Ratio
		103	104	
1	Cyclohexane	32	7	4.4 : 1
2	Cyclohexane	42	14	3 : 1
3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	51	16	3 : 1

Entry 1 のデータは 2 ポットの反応で行ったものであり、収率、選択性は第四節の Table 6 の Entry 5 の数値と殆ど変わらなかった。よって、2 ポット反応においては、炭素鎖をブチル基よりも伸張しても、

立体障害の影響は変わらないことが分かった。次に、トリエチルアミンをシクロヘキサンに溶解して滴下するワンポット反応を行った(Entry 2)。トリエチルアミンを滴下中、反応系が固化したため、反応温度を $-60^{\circ}\text{C}$ に上昇させた後、滴下を続け反応を行った。よって、Entry 1 と 2 の数値からワンポット反応に変更した効果を正確に定量することはできなかったが、目的物 69、位置異性体 70 の収率がそれぞれ上昇したこと、フェノキシスルホニウム塩を 2 ポット反応の時よりもより安定な条件下で反応させることができたと考えられる。また、温度条件を上昇させたにもかかわらず、目的物 69 の収率を向上させることができた。Table 5 の Entry 2 と 5 より、温度が $-60^{\circ}\text{C}$ の場合には $-70^{\circ}\text{C}$ の時よりも若干、目的物の収率が低下することが予想されるため、今回の結果は予想と異なるものである。よって、ワンポット反応においては新たに反応温度の検討を行う必要があることが分かった。すなわち、2 ポット反応においては、発生するフェノキシスルホニウム塩を転位溶媒中に注入する際の大量の発熱と注入中の温度上昇や、不安定なフェノキシスルホニウム塩の発生温度よりも高い温度で硫黄イリドの転位反応を行わなければならないことが反応の進行を妨げる要素となっていると考えられる。次に、反応系が固化したのはシクロヘキサンの融点が $6^{\circ}\text{C}$ と高かったためであると考え、トリエチルアミンをシクロヘキサンではなく、塩化メチレンに溶解させて滴下し、反応を行った(Entry 3)。その結果目的物 69 の収率をさらに向上させることができた。ただし、Entry 2,3 において、フェノキシスルホニウム塩の生成反応温度は異なるため、溶媒効果の評価は不明である。

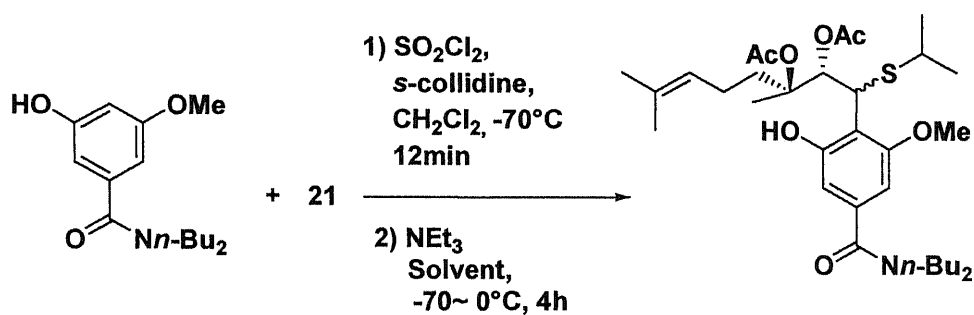


Table 9

Entry	Solvent	Yield(%)
1	Me- <i>c</i> - $\text{C}_6\text{H}_{11}$	48
2	<i>n</i> - $\text{C}_6\text{H}_{12}$	51
3	$\text{Et}_2\text{O}$	53
4	THF	45
5	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	56

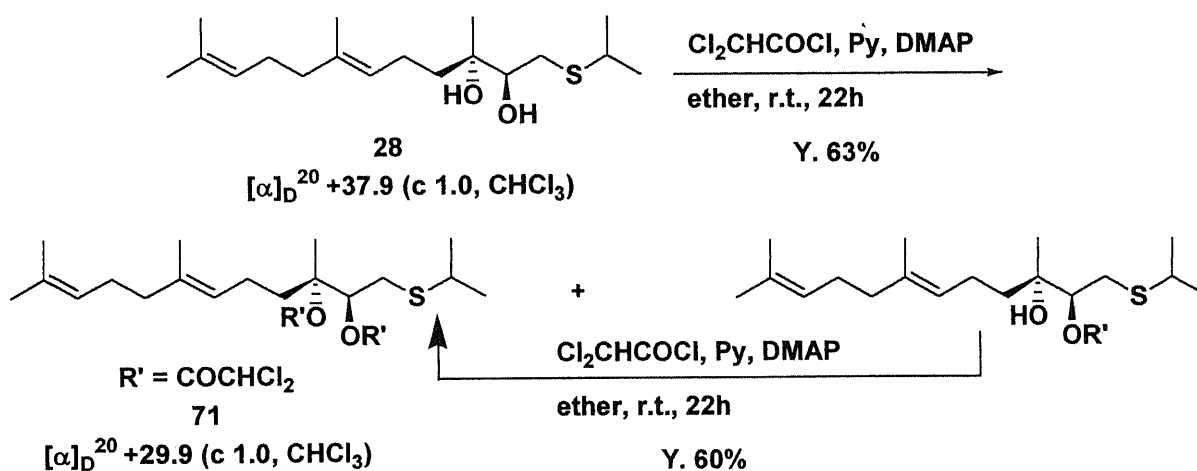
続いて、ジ *n*-ブチルアミドについても検討を行い、いずれも 2 ポット反応よりも収率を向上させることができた(Table 9)。尚、ジ *n*-ヘキシルアミドを用いた場合と目的物の収率は変化しなかった。

NG-121 の合成においてラクトン環を構築する際、アミドの立体障害が小さい方が望ましい。よって、NG-121 の合成に用いる出発物質はジ *n*-ブチルアミドを用いることとした。

## 第五章 NG-121 の合成

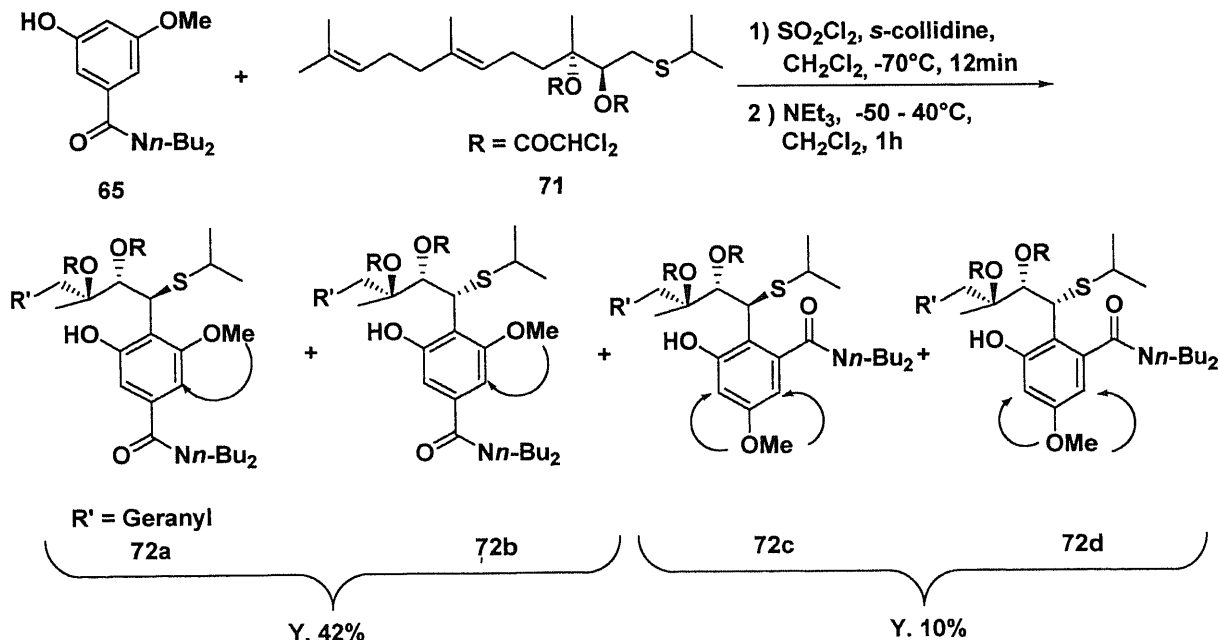
### 第一節 メチルエーテル体の合成

まず、[2,3]シグマトロピー転位反応の原料となる 2,3-ジオールスルフィドの合成を行った (Scheme 29)。既に合成法を確立している 2,3-ジオールスルフィド **3** を合成し、そのジオール部位をジクロロアセチル保護基で保護した。尚、ジオール部位の 2 位のアルコール部位のみ保護された化合物が副生成物として生成したので、改めてジクロロアセチル保護基で三級アルコールを保護し、総収率 63% で目的物を合成することができた。



Scheme 29

合成したスルフィド **71** とアミド **65** を [2,3]シグマトロピー転位反応により反応させると目的とする化合物 **72a**、**72b** を合成することができた (Scheme 30)。

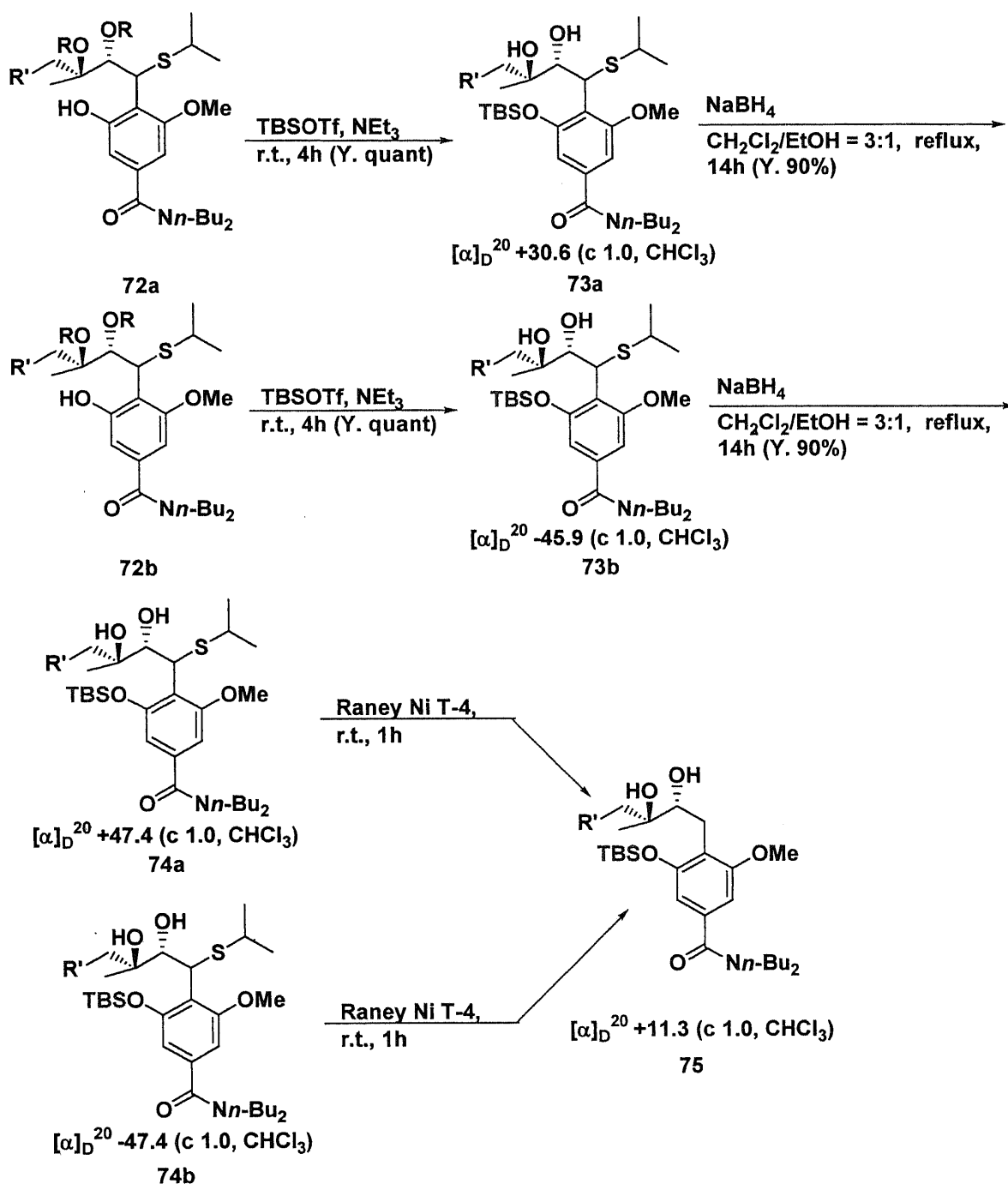


Scheme 30



それぞれの化合物について炭素鎖が導入されている位置を確認するために NOESY を測定すると **72a**、**72b** の場合にはメトキシ基と芳香環の相関が一箇所しか確認されず、**72a**、**72b** の場合にはメトキシ基と芳香環の相関が二箇所確認された。このことによりそれぞれの化合物の炭素鎖が導入されている位置を確認することができた。

続いて、モデル化合物の場合と同様に、**72a**、**72b** が互いにジアステレオマーの関係にあることを立証し、且つクロマン環を構築するため次の官能基変換を行う事とした(Scheme 31)。

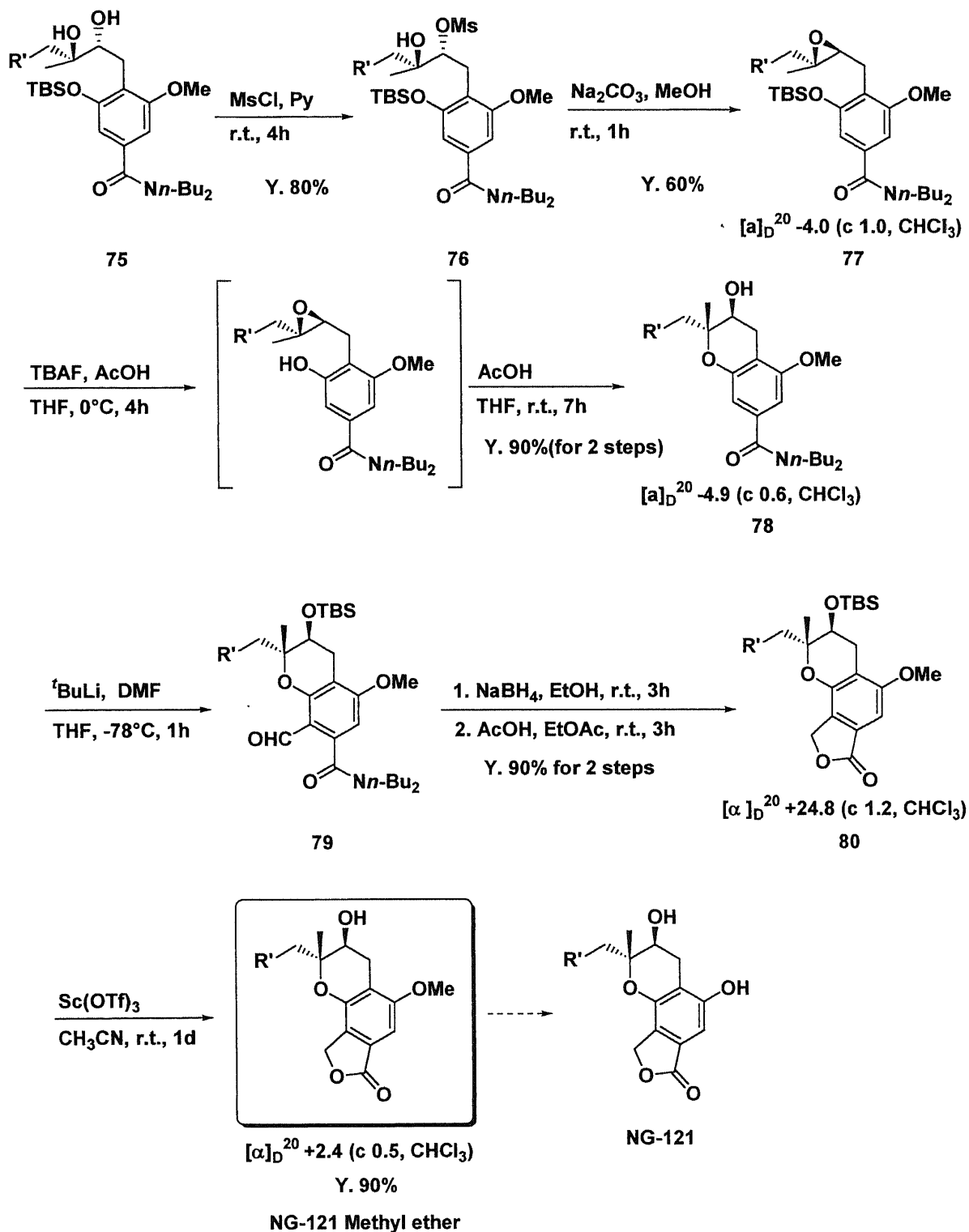


Scheme 31

オルトアルキルフェノール **72a,b** に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(TBSOTf)およびトリエチルアミン(NEt<sub>3</sub>)を作用させてフェノール部位をTBS基で保護した。TBS基はフッ素イオンを用いる中性条件下で脱保護を行うことができるため保護基として選択した。次に、ジクロロアセチル基を水素化ホウ素ナトリウム(NaBH<sub>4</sub>)により還元的に除去した。合成したジオール **74** の脱硫反応には Raney Ni T-4 を用いると、収率よく目的とする化合物 **75** を合成することができた。このとき **74a,74b** から得られた **75** の <sup>1</sup>H-NMR は共に一致し

た。よってこの実験事実から[2,3]シグマトロピー転位反応で得られたフェノール誘導体 **72a**, **72b** はジアステレオマーであったことが確認された。

次に 2,3 ジオール **75** を既存の手法で官能基変換を行った (Scheme 32)。



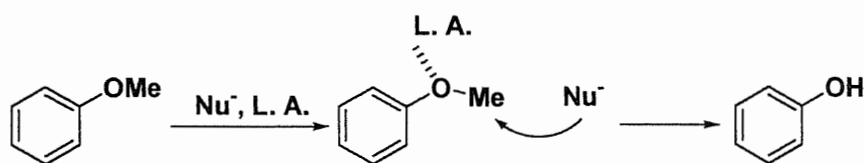
Scheme 32

トリフルオロメタンスルホンクロライドを用いて、二級アルコールのみを選択的にメシル化し、炭酸ナトリウムを作用させるとエポキシドを合成することができた。続いて、テトラブチルアンモニウムフルオライド(TBAF)を作用させると、脱シリル化が進行し、続いてエタノール中 4M の塩酸を作用させたところ、収率 82%と良好な収率で 3-ヒドロキシクロマン 78 を合成することができた。

得られた 3-ヒドロキシクロマン 78 のヒドロキシル基を MOM 基で保護し、これに *t*-ブチルリチウム(*t*BuLi)及び DMF を作用させてアミドのオルト位(8 位もしくは 6 位)にホルミル基を導入した。得られたベンズアルデヒド 79 に水素化ホウ素ナトリウム(NaBH<sub>4</sub>)を作用させてアルコールへと還元し、酸性条件で処理すると三環式クロマン化合物 80 を得た。続いて、TBS 基を脱保護すると NG-121 メチルエーテルを立体選択的に合成することができた。

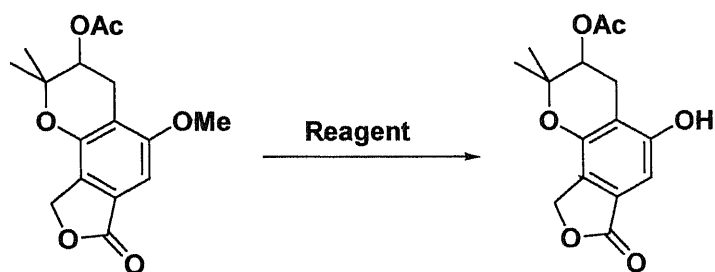
## 第二節 脱メチル化反応の検討

フェニルメチルエーテルのメチル基を脱保護するため、BBr<sub>3</sub>、AlCl<sub>3</sub>などのルイス酸とエタンチオールなどの求核剤を用いる方法がよく知られている。中性条件下で速やかに反応が進行するため、テルペン側鎖を持つ NG-121 メチルエーテルの脱メチル化反応に適していると考えられる。メトキシ基の酸素原子にルイス酸が配位し、S<sub>N</sub>2 反応が起こる反応機構が考えられている(Scheme 33)。



Scheme 33

この考えに基づき、三環式モデル化合物を用いた検討を行った(Table 10)。尚、BBr<sub>3</sub>、AlCl<sub>3</sub>は二級アルコールのハロゲン化剤としても作用する可能性があるため、アセチル基で保護した。



Entry	Reagenet	Temperature(°C)	Time(h)	Yield(%)
1	$\text{BBr}_3$	r.t.	24	20
2	$\text{BBr}_3$ / EtSH	r.t.	12	25
3	$\text{AlCl}_3$ / EtSH	r.t.	12	n. r.

しかしながら、反応は低収率に終わった。 $\text{BBr}_3$ のみでも反応が進行し、エタンチオールを加えても反応の収率が大きく向上しないことから、スルフィドのようなより強い求核剤を検討する必要があると考えられる。

## 第六章 結論

第二章では、過去の知見に基づき逆合成解析を行い、NG-121の全合成の検討を行った結果について述べた。鍵反応である5,7-ジヒドロキシフタリド化合物の[2,3]シグマトロピー転位反応の収率が非常に低いものであった。この結果の理由は、フタリド化合物のヒドロキシル基のオルト位の電子密度が低いためであると考えられた。そこで、反応条件を変更せずに、5,7-ジヒドロキシフタリド化合物以外の様々なフェノールについて検討を行った。

その結果、反応基質を3,5-ジヒドロキシ-N,N-ジエチルベンズアミドに変更することとした。このことに伴い、NG-121の逆合成ルートも新たに変更された。

第三章ではNG-121の骨格構築法を確立する目的で行った、三環式モデル化合物の合成検討について述べた。このモデル化合物は2,2-ジメチル-3-ヒドロキシクロマン骨格とラクトン環の縮環化合物である。[2,3]シグマトロピー転位反応を3,5-ジヒドロキシ-N,N-ジエチルベンズアミドに対し行くと、目的とする化合物を中程度の収率で合成することができた。尚、二つの化合物を目的物として単離することができ、種々のスペクトルデータよりジアステレオマーであることが予想された。それぞれの化合物には回転異性体がそれぞれ存在することがスペクトルデータより考察された。この二つの化合物に対し全く同一の官能基変換を行い、単一の化合物に帰着させることにより、ジアステレオマーであることを立証できた。更に、第一章で述べた3-ヒドロキシ-6-メチルクロマン化合物の合成法を得られた化合物に対し、そのまま適用すると、2,2-ジメチルクロマン骨格を構築することができた。続いて、先に述べた5,7-ジヒドロキシフタリド化合物の合成法を適用すると、ラクトン環を位置選択的に合成することができた。

第四章では、3,5-ジヒドロキシ-N,N-ジアルキルベンズアミドの[2,3]シグマトロピー転位反応の検討について述べた。三環式モデル化合物の合成において行った、転位反応では目的物の他に位置異性体が同量生成した。よって、目的物を優先的に生成させるための検討を行った。3,5-ジヒドロキシ-N,N-ジアルキルベンズアミドのアミド基を嵩高くすることで硫黄イリドのアニオン電子対が、アミド基のオルト位よりも空いているパラ位に側鎖が導入されると考えた。また、反応温度、反応時間について詳細に検討を行った。この結果、3,5-ジヒドロキシ-N,N-ジアルキルベンズアミドを出発物質に用いた場合、中間体として

生成するフェノキシスルホニウム塩が非常に不安定であることが分かった。これまでは、フェノキシスルホニウム塩をトリエチルアミン中に注入していたが、この過程でフェノキシスルホニウム塩が分解していることが考えられた。そこで、フェノキシスルホニウム塩の生成系にトリエチルアミンを滴下することとした。また、反応温度を $-50^{\circ}\text{C}$ から $-78^{\circ}\text{C}$ に下げて反応を行うこととした。その結果、3,5-ジヒドロキシ-N,N-ジブチルベンズアミドを反応基質として用いると、目的物を優先的に合成することができた。

第五章では NG-121 の全合成検討について述べた。これまでの検討結果を総合し、NG-121 メチルエーテルを立体選択的に合成することができた。また、三環式モデル化合物に対し、ルイス酸/チオールを作用させて、脱メチル化反応が若干進行することを確認した。現在更なる収率の向上のため、検討中である。

## 実験の部

使用した分析機器は、下記の通りである。

\* 核磁気共鳴スペクトル(NMR) : 270MHz JEOL EX270 型

\* 赤外吸収スペクトル: Perkin Elmer Paragon 1000

\* 融点測定 : Buchi 535

・核磁気共鳴スペクトルの測定には、Merck 社のテトラメチルシランを内部標準として含む重クロロホルム及び重メタノールを溶媒として用い、それを表記した。また、化学シフト値を  $\delta$  (ppm)、結合定数を J(Hz)、d(doublet)、t(triplet)、q(qualtet)、sex(sextet) hept(heptet)、br(broad singlet)、m(multiplet)で記載した。

・赤外吸収スペクトルについて、ピークをカイザー( $\text{cm}^{-1}$ )で表示し、測定法について、ニート法を neat、KBr 法を KBr と記載した。

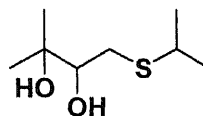
・記載した融点、沸点はすべて未補正である。

・カラムクロマトグラフィーには、富士シリシア化学のシリカゲル BW-127Z を充填剤として使用した。また、分取薄層クロマトグラフィーの固定相には、和光純薬社のシリカゲル WakogelB-5F を用いた。



1-(イソプロピルチオ)-3-メチルブタン-2,3-ジオール

34

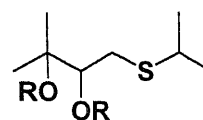


市販の 2-メチル-3-ブテン-1-オール(10.3ml, 100mmol, d. 0.835, Mw. 86.13)の塩化メチレン溶液(150ml)にバナジルアセチルアセトナート(0.256g, 1.0mmol, Mw. 265.16)を加え、0℃に冷却した後、ゆっくり N の t-ブチルヒドロペルオキシドの塩化メチレン溶液を滴下し、反応が終了するまで(TLC で追跡)攪拌した。反応液を 150ml の氷水中に注ぎ、塩化メチレン層のみ分離した。水層を 100ml の塩化メチレンで二回抽出し、最後に塩析を行った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、エバポレーターで溶媒を除去した。次に、この粗生成物をエタノール 150ml に溶解させ氷冷した。反応液が 0℃以上にならないように、2-プロパンチオール(18.5ml, 200mmol, d. 0.82, Mw. 76.16)(予めエタノール 10ml と 1N KOH 水溶液 10ml の混合液に溶解させる)を滴下し、12 時間攪拌した。内容液に純水 100ml と塩化メチレンを 100ml 注入し、有機層を分離した。水層を塩化メチレン 100ml で二回抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。エバポレーターで溶媒を除去し、粗生成物をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(Hex:AcOEt = 1:1)で精製し、2,3-ジオールを二段階収率 60%で得た。

IR(neat)cm<sup>-1</sup>: 3372, 2970, 2928, 2868, 1462, 1382, 1367, 1170, 1244, 1125, 1066, 1010, 978, 948,

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ :3.45(1H, dd, J = 2.64, 10.55Hz), 3.08(1H, bs), 2.94-3.01(1H, hept, J = 6.6Hz), 2.89(1H, dd, J = 2.64, 13.53), 2.52(1H, dd, J = 10.56, 13.52Hz), 2.4(1H, bs), 1.31(3H, d, J = 2.64Hz), 1.27-8(3H, s and 3H, d), 1.19(1H, s)

1-(イソプロチオ)- 2,3-ジ(ジクロロアセチチロキシ)-3-メチルブタン 36



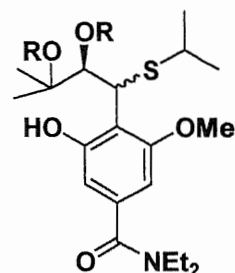
R = COCHCl<sub>2</sub>

2,3-ジオール 34(17.8g, 100mmol, Mw. 178.29)のピリジン(100ml)溶液に触媒量の 4-ジメチルアミノピリジン(0.122g, 1mmol, Mw. 122.17)を加えた。10 分間攪拌し、ジクロロアセチルクロリド(38.5ml, 400mmol, d. 1.532, Mw. 147.39)をゆっくり滴下し、12 時間攪拌した。反応液を氷水 100ml にあけ、エーテル 100ml で三回抽出した。得られた油状化

化合物をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(倍率 100 倍、Hex:AcOEt = 95:5)で精製した(Y. 70%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  :6.03(1H, s), 5.85(1H, s), 5.37(1H, dd,  $J = 2.64, 10.54\text{Hz}$ ), 2.91-3.00(1H, hept,  $J = 6.6\text{Hz}$  and 1H, dd), 2.71(1H, dd,  $J = 10.56, 14.53\text{Hz}$ ), 1.62 (3H, s), 1.61 (3H, s), 1.28(3H, d,  $J = 7.26\text{Hz}$ ), 1.25(3H, d,  $J = 6.6\text{Hz}$ )

4-[1-イソプロピルチオ-2,3-ジ(ジクロロアセチロキシ)-3-メチルブチニル]-1-N,N-ジエチルカルバモイル-5-メトキシフェノール **42a**, **b**



温度計を装着した 50ml の二口丸底フラスコ中にスルフィド 4.00g(10mmol, Mw. 400.15)、アミド **65** 3.35g(15mmol, Mw. 223.27)の塩化メチレン(15ml)溶液に 2,4,6-トリメチルピリジン 1.59ml(12mmol, d. 0.917, Mw. 121.18)を加え、窒素置換する。この混合溶液を  $-70^\circ\text{C}$  に冷却し、予め蒸留した塩化スルフリル 0.964ml(12mmol, d. 1.68, Mw. 134.97)を内液温が  $-70^\circ\text{C}$  を越えないようにゆっくり滴下し、 $-70^\circ\text{C}$  で 12 分間攪拌した。続いて予め塩化メチレン 23ml に溶解させたトリエチルアミン 5.56ml(40mmol, d. 0.726, Mw. 101.19)を溶液の温度が  $-70^\circ\text{C}$  を越えないようにゆっくり滴下し、そのまま 15 分攪拌する。続いて、 $0^\circ\text{C}$  まで自然昇温させ、氷浴中で 1h 攪拌した。反応液を氷水 50ml に注ぎ、有機層を分離した。水層を塩化メチレン 50ml で三回抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。エバポレーターで溶媒を留去した後、粗生成物のうち、s-collidine、トリエチルアミンをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(倍率 40 倍、Hex:EtOAc = 1:4)により除去した後、再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー(倍率 100 倍、 $\text{CHCl}_3$ :Hex:Acetone = 85:10:5)により目的物を単離した。

**42a**( $\text{CHCl}_3$ :Hex:Acetone = 85:10:5,  $R_f = 0.26$ , Y. 25%)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  :8.37(1H, s), 6.51(1H, s), 6.49(1H, s), 6.09(1H, s), 5.72(1H, s), 5.66(1H, d,  $J = 4.88\text{Hz}$ ), 5.15(1H, d,  $J = 4.64\text{Hz}$ ), 3.88(3H, s), 3.4 – 3.62(2H, bs), 3.1 – 3.35(2H, bs), 2.66(1H, hept,  $J =$

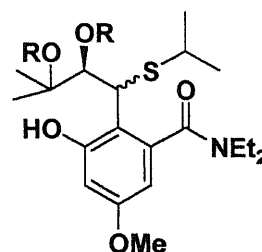
6.6Hz), 1.69(3H, s), 1.66(3H, s), 1.23(1H, d,  $J = 6.35\text{Hz}$ ), 1.19(1H, d,  $J = 6.84\text{Hz}$ ), 1.14(2H, bs), 1.12(2H, bs)

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  :171.6, 170.6, 163.5, 163.4, 162.6, 162.5, 158.4, 157.2, 156.7, 153.4, 137.9, 135.8, 118.2, 113.3, 108.9, 108.5, 101.0, 100.5, 87.35, 87.12, 80.33, 79.26, 64.97, 64.69, 64.34, 56.10, 55.70, 40.24, 39.25, 37.57, 35.69, 24.0, 22.98, 22.91, 22.80, 22.09, 22.04, 21.66, 14.21, 12.77

42b( $\text{CHCl}_3$ :Hex:Acetone = 85:10:5,  $R_f = 0.34$ , Y. 5%)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  :7.92(1H, s), 6.57(1H, s), 6.51(1H, s), 5.82(1H, s), 5.75(1H, s), 5.68(1H, d,  $J = 5.94\text{Hz}$ ), 5.19(1H, d,  $J = 5.94\text{Hz}$ ), 3.85(3H, s), 3.52(2H, bs), 3.29(2H, bs), 2.59 – 2.69(1H, hept,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 1.72(3H, s), 1.58(3H, s), 1.25(3H, d,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 1.15(3H, d,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 1.00 – 1.40(3H, bs and 3H, bs)

4-[1-イソプロピルチオ-2,3-ジ(ジクロロアセチロキシ)-3-メチルブチニル]-1-N,N-ジエチルカルバモイル-5-メトキシフェノール 42c, d



42c( $\text{CHCl}_3$ :Hex:Acetone = 85:10:5,  $R_f = 0.61$ , Y. quant)

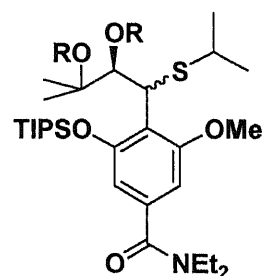
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  :8.78(1H, s), 8.56(0.2H, bs), 6.39(1H, d,  $J = 2.42\text{Hz}$ ), 6.31(1H, d,  $J = 2.70\text{Hz}$ ), 6.14(1H, s), 6.12(0.4H, s), 5.98(0.4H, s), 5.90(0.4H, s), 5.75(1H, s), 5.63(1H, d,  $J = 1.95\text{Hz}$ ), 4.91(1H, d,  $J = 2.20\text{Hz}$ ), 4.43(0.4H, s), 3.75(3H, s), 3.6 – 3.80(1H, m,  $J = 6.6, 6.35, 7.08, 6.84\text{Hz}$ ), 3.4 – 3.6(1H, m,  $J = 6.84, 7.08, 6.59, 7.08\text{Hz}$ ), 3.2 – 3.4(2H, m,  $J = 6.86\text{Hz}$ ), 2.95 – 3.15(0.8H, m), 2.75 – 2.90(1H, hept, 6.6Hz), 2.60 – 2.75(0.8H, m), 1.75(3H, s), 1.73(3H, s), 1.7 – 1.8(2.4H), 1.43(3H, d,  $J = 6.35$ ), 1.33(3H, t,  $J = 7.08\text{Hz}$ ), 1.15 – 1.24(6H and 4.8H)

42d( $\text{CHCl}_3$ :Hex:Acetone = 85:10:5,  $R_f = 0.55$ , Y. quant)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  :7.77(1H, bs), 7.65(bs), 6.49(1H, d,  $J = 2.68\text{Hz}$ ), 6.31(1H, s), 6.0 – 6.1(bs), 5.95 – 6.0(bs), 5.90(H, s), 5.76(1H, s), 5.75(1H, d,  $J = 8.78\text{Hz}$ ), 5.68(1H, s), 4.56(1H, d,  $J = 8.54\text{Hz}$ ), 4.44(s), 3.75(3H, s), 3.42 – 3.64(2H, m), 3.05 – 3.2(2H, m), 1.74(3H, s),

1.58(2H, s), 1.39(1H, d,  $J = 6.59\text{Hz}$ ), 1.27(1H, d,  $J = 6.83\text{Hz}$ ), 1.19(1H, d,  $J = 6.59\text{Hz}$ ) 1.07(2H, d,  $J = 6.83\text{Hz}$ ), 1.2 – 1.35(12H, m)

4-[1-イソプロピルチオ-2,3-ジ(ジクロロアセチロキシ)-3-メチルブチニル]-3-トリイソプロピルシロキシ-5-メトキシ-N,N-ジエチルベンズアミド **43a**,  
b



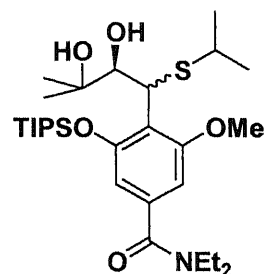
温度計を装着した 200ml フラスコにフェノール **42a** もしくは **42b** 3.11g(5mmol, Mw. 621.40)と塩化メチレンを 60ml 加え、アルゴン置換した。これを 0℃に冷却し、内液温が 5℃以上にならないようにトリエチルアミン 1.74ml(12.5mmol, d. 0.726, Mw. 101.19)をゆっくり滴下し、10 分間攪拌した。この反応液にトリフルオロメタンスルホン酸トリイソプロピルシリルエステル 1.68ml(6.25mmol, d. 1.14, Mw. 306.42)を滴下し、室温で 4 時間攪拌(TLC で反応を追跡)した。反応液を氷水 60ml に注ぎ、有機層を分離した。水層を塩化メチレン 60ml で二回抽出した。これを飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(倍率 100 倍、Hex:AcOEt = 3:1)で精製した。

**43a** (Hex:AcOEt = 3:1,  $R_f = 0.46$ )

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :6.53(0.5H, s), 6.51(1H, s), 6.47(1H, s), 6.43(0.5H, s), 6.18(1H, d,  $J = 9.90\text{Hz}$ ), 6.07(1H, s), 6.04(0.5H, s), 5.46(1H, d,  $J = 11.23\text{Hz}$ ), 4.63(0.5H, d,  $J = 11.22\text{Hz}$ ), 4.52(1H, d,  $J = 9.90\text{Hz}$ ), 3.91(3H, s), 3.87(1.5H, s), 3.10 – 3.70(4H, bs and 2H, bs), 2.8 – 3.1(1H, hept,  $J = 6.6\text{Hz}$  and 1H, hept,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 1.59(1H, s), 1.52(1H, s), 1.39(1H, s), 1.35(1H, s), 1.26(1H, d,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 1.1 – 1.22(1H), 1.05(1H, s)

$^{13}\text{C-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :170.0, 163.3, 162.4, 162.6, 162.5, 159.2, 151.6, 137.3, 137.2, 120.3, 120.1, 109.3, 108.7, 102.7, 102.0, 87.85, 87.12, 79.72, 78.48, 77.20, 64.95, 64.85, 64.69, 55.95, 55.82, 42.10, 40.06, 37.52, 37.30, 24.46, 24.00, 23.67, 23.16, 21.76, 21.15, 18.25, 17.67, 13.67, 13.15, 12.77

4-[1-イソプロピルチオ-2,3-ジヒドロキシ-3-メチル  
ブチニル]-3-トリイソプロピルシロキシ-5-メトキシ  
-N,N-ジエチルベンズアミド **44a, b**



ジムロートを取り付けた 200ml 多口フラスコに TIPS エーテル **43a** もしくは **43b** 3.89g(5mmol, Mw. 777.74)と塩化メチレン 50ml 及びエタノール 15ml を入れた。この混合液に水素化ホウ素ナトリウム 1.32g(35mmol, Mw. 37.83)を加え(この後窒素置換)、3h 還流(TLC で反応を追跡)した。反応液を氷を入れた希塩酸 50ml に加えて、有機層を分離した。水層を塩化メチレン 50ml で二回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(倍率 30 倍、Hex:AcOEt = 3:1)で精製した。

**44a**(Hex:AcOEt = 3:1, Rf = 0.31)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ; 6.50(1H, s), 6.49(1H, s), 6.45(0.5H, s), 6.37(0.5H, s), 4.55(0.5H, d,  $J = 1.98\text{Hz}$ ), 4.51(1H, d,  $J = 3.3\text{Hz}$ ), 3.86(3H, s), 3.84(1.5H, s), 3.83 – 3.86(0.5H, d,  $J = 1.98$ ), 3.83(1H, d,  $J = 3.3\text{Hz}$ ), 3.15 – 3.70(4H, bs and 2H, bs), 2.8 – 3.1(1H, hept,  $J = 6.6\text{Hz}$  and 0.5H, hept,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 2.59(1H, s and 0.5H, s), 1.74(1H, s and 0.5H, s), 0.5 – 1.5(67.5H, m)

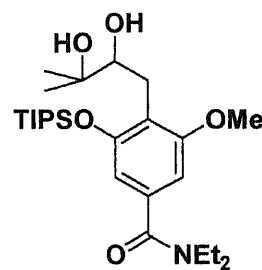
$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 170.6, 170.5, 159.1, 156.2, 154.8, 151.8, 136.7, 136.6, 122.6, 122.2, 109.0, 108.7, 102.9, 101.9, 77.20, 76.64, 75.02, 72.86, 72.81, 55.78, 46.14, 43.98, 37.85, 37.73, 26.87, 26.80, 24.51, 24.30, 24.26, 23.90, 23.67, 23.55, 18.18, 18.13, 13.52, 13.19

**44b**(Hex:AcOEt = 3:1, Rf = 0.31)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 6.57(1H, d,  $J = 1.22$ ), 6.55(H, d,  $J = 1.22\text{Hz}$ ), 6.48(1H, d,  $J = 1.22\text{Hz}$ ), 6.46(1H, d,  $J = 1.22\text{Hz}$ ), 4.87(1H, d,  $J = 6.84\text{Hz}$ ), 4.81(1H, d,  $J = 7.08\text{Hz}$ ), 3.91(3H, s), 3.84(3H, s), 3.00 – 3.60(4H, bs and 4H, bs), 2.8 – 3.1(1H, hept,  $J = 6.6\text{Hz}$  and 1H, hept,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), ), 1.9 – 2.3(8H, m and 8H, m), 1.84(3H, s), 1.80(3H, s), 1.66(6H, s), 1.59(12H, s), 1.18 – 1.24(3H, d,  $J = 6.6\text{Hz}$  and 3H, d,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 1.0 – 1.1(3H, d,  $J = 6.6\text{Hz} \times 4$ ), 0.91(3H, bs and 3H, bs),

0.35(3H, s), 0.31(3H, s), 0.27(3H, s)

4-[2,3-ジヒドロキシ-3-メチルブチニル]-3-トリイソ  
プロピルシロキシ-5-メトキシ-N,N-ジエチルベンズ  
アミド 45



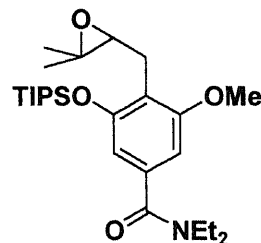
ジムロートを付けた 200ml の多口フラスコにラネーニッケル 25g をエ  
タノール 50ml に加え 25 分間還流した後、室温まで冷却し、ジオール  
44a もしくは 44b 2.78g(5mmol, Mw. 555.9)のエタノール溶液を加え、  
室温で一時間攪拌した。セライトで濾過し、濃縮後、シリカゲルカラ  
ムクロマトグラフィー(倍率 30 倍、Hex:AcOEt = 1:1)で精製する。

(Hex:AcOEt = 1:1, R<sub>f</sub> = 0.5)

IR(cm<sup>-1</sup>); 3244, 2950, 2868, 1621, 1574, 1462, 1412, 1111, 883, 689

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); 6.55(1H, s), 6.48(1H, s), 3.84(3H, s), 3.43-3.66(2H,  
m), 3.21-3.43(2H, m), 2.77-3.02(3H, m), 1.05-1.38(33H, m)

4-[2,3-エポキシ-3-メチルブチニル]-3-トリイソプロ  
ピルシロキシ-5-メトキシ-N,N-ジエチルベンズアミ  
ド 46



100ml フラスコにジオール 2.41 g (5mmol, Mw 481.7)とピリジン 40ml  
を加え窒素置換した。この反応液を 0℃まで冷却し、塩化メタンスル  
ホニル 0.774ml(10mmol, d. 1.48, Mw. 114.55)を滴下した。室温で 4  
時間攪拌した後、この反応液を氷水に注ぎ、有機層を分離した。水層  
をエーテル 50ml で二回抽出した。抽出液を希塩酸で洗浄し、硫酸マ  
グネシウムで乾燥した後、エバポレーターで溶媒を留去した。粗生成  
物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した(倍率 30 倍)。

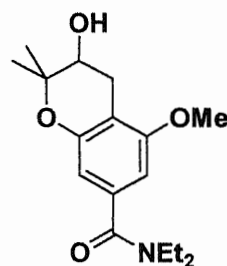
合成した化合物を 200ml フラスコ中の炭酸ナトリウムのメタノール溶  
液(80ml)に溶解させ、室温で 1 時間攪拌した。反応溶液をエーテルと  
緩衝液の氷を入れた混合液に注ぎ、エーテルで抽出した。濃縮後、シ  
リカゲルカラムクロマトグラフィー(倍率 100 倍、Hex:AcOEt = 2:1)  
で精製した。

(Hex:AcOEt = 2:1, Rf = 0.53)

IR( $\text{cm}^{-1}$ ); 2944, 2868, 1635, 1575, 1462, 1412, 1123, 883, 685

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ; 6.51(1H, s), 6.45(1H, s), 3.82(3H, s), 3.41-3.63(2H, m), 3.21-3.41(2H, m), 3.04(1H, dd,  $J=4.29, 12.54$ ), 2.96(1H, dd,  $J=4.29, 6.27$ ), 2.84(1H, dd,  $J=6.27, 12.54$ ), 1.39(3H, s), 1.26(3H, s), 1.13(12H, s), 1.10(6H, s), 1.03-1.43(9H, m)

2,2-ジメチル-3-ヒドロキシ-6-N,N-ジエチルカルバモ  
イル-5-メトキシベンゾピラン 47



100ml フラスコに、スカンジウムトリフレート(Ⅲ)(1mmol, Mw. 492.16)を採取し、窒素置換した。続いてエポキシド 46 2.32g(5mmol, Mw 463.7)を塩化メチレン 40ml に溶解させたものを、0℃に冷却しながら加えた。その後、室温まで上昇させ、室温で二日間攪拌した。反応溶液を吸引濾過し、濃縮した。生成物を 2M HCl 溶液(4M Hclaq./EtOH=1:1)50ml に加え、室温で 9 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、塩化メチレンで抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(倍率 100 倍、Hex:AcOEt = 1:1)で精製する。

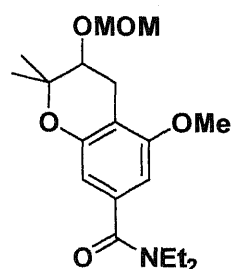
(Hex:AcOEt = 1:1, Rf = 0.29)

IR( $\text{cm}^{-1}$ ); 3386, 2973, 2934, 2872, 1612, 1579, 1503, 1462, 1434, 1414, 1381, 1366, 1349, 1317, 1271, 1216, 1157, 1110, 1062, 1023, 994, 860, 822, 769

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ; 6.46(1H, s), 6.43(1H, s), 3.82(3H, s and 1H, m), 3.79-3.85(2H, m), 3.44-3.61(2H, m), 3.20-3.37(2H, m), 2.86(1H, dd,  $J=5.28, 17.82$ ), 2.69(1H, dd,  $J=5.28, 17.82$ ), 1.33(3H, s), 1.28(3H, s), 1.05-1.25(6H, m)

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 171.8, 158.3, 153.2, 136.5, 125.5, 109.0, 107.8, 100.3, 69.08, 65.84, 55.53, 43.27, 39.25, 30.28, 29.67, 26.38, 24.49, 21.96, 15.24, 14.18, 12.85

2,2-ジメチル-3-メトキシメチレノキシ-6-N,N-ジエチルカルバモイル-5-メトキシベンゾピラン 48

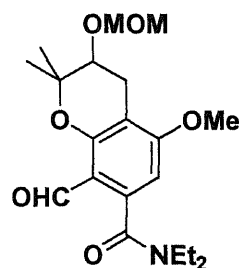


温度計を装着した 100ml フラスコにクロマン化合物 47 1.54g(2mmol, Mw. 307.38)と塩化メチレンを 30ml 加え、アルゴン置換した。これを 0℃に冷却し、内液温が 5℃以上にならないようにトリエチルアミン 1.74ml(12.5mmol, d 0.726, Mw. 101.19)をゆっくり滴下し、10 分間攪拌した。この反応液にメトキシメチルクロライド 0.48ml(6.25mmol, d. 1.06, Mw. 80.51)を滴下し、室温で 4 時間攪拌(TLC で反応を追跡)した。反応液を氷水 60ml に注ぎ、有機層を分離した。水層を塩化メチレン 60ml で二回抽出した。これを飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(倍率 100 倍、Hex:AcOEt = 1:1)で精製した。

IR(cm<sup>-1</sup>); 2926, 1634, 1433, 1155, 1109, 1045

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>); 6.46(1H, s), 6.43(1H, s), 4.83(1H, d, J=6.93), 4.67(1H, d, J=7.26), 3.83(3H, s), 3.76-3.86(2H, m), 3.42(3H, s), 3.20-3.36(2H, m), 3.15(2H, q, J=6.93), 2.92(1H, dd, J=5.28, 17.49), 2.64(1H, dd, J=6.93, 17.49), 1.34(3H, s), 1.30(3H, s), 1.25(3H, t, J=6.93), 1.05(3H, t, J=6.93),

2,2-ジメチル-8-ホルミル-3-メトキシメチレノキシ-6-N,N-ジエチルカルバモイル-5-メトキシベンゾピラン 49



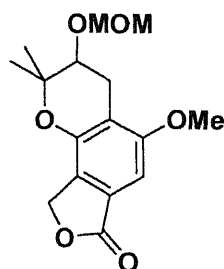
温度を取り付けた 100ml 二口フラスコをアルゴン置換し、テトラヒドロフラン 8ml を入れ -78℃まで冷却した。これに *t*-BuLi 7.6ml(1.64M in Pentane)を滴下し、さらにクロマン 48 2.71g(5mmol, Mw. 351.44)のテトラヒドロフラン溶液(35ml)を滴下した。-78℃で 45 分攪拌した後、ジメチルホルムアミド 1.94ml(25mmol, Mw 73.10, d 0.944)を加えて



クエンチし、室温まで上昇させた。反応液を氷水に注ぎ、エーテルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(倍率 100 倍、Hex:AcOEt = 1:1)で精製する。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ; 10.33(1H, s), 6.31(1H, s), 4.83(1H, d,  $J=6.93$ ), 4.68(1H, d,  $J=6.93$ ), 4.12(2H, d,  $J=6.93$ ), 3.88(3H, s), 2.71-3.00(2H, m), 1.30-1.40(9H, m), 1.23(3H, t,  $J=7.10$ )

5-メトキシ-7-メトキシメチレノキシ-8,8-ジメチルヒドロフラノ-[3,4-h]クロマン-3-オン 50

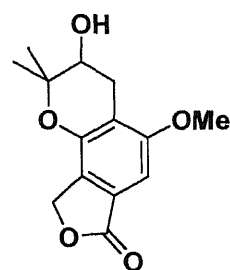


100ml フラスコ中で 1.90g(5mmol, Mw. 379.45)のベンズアルデヒド 49 をエタノール 50ml に溶解させ、これに水素化ホウ素ナトリウム 0.472g(12.5mmol, Mw. 37.83)を加え(この後窒素置換)、室温で 2 時間攪拌した。これに緩衝溶液(pH6.5)を加え、エーテルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液を濃縮し、100ml フラスコ中で新たに酢酸エチル 50ml と酢酸 1.25ml を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液を氷を入れた緩衝液(pH7.5)とエーテルの混合溶液中に注ぎ、エーテルで抽出し、緩衝液(pH7.5)で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、抽出液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(倍率 100 倍、Hex:AcOEt = 1:1)で精製する。

IR( $\text{cm}^{-1}$ ); 2939, 1713, 1341, 1131, 1043

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ; 6.83(1H, s), 5.13(2H, d,  $J=1.98$ ), 4.75(1H, d,  $J=6.93$ ), 4.60(1H, d,  $J=6.93$ ), 3.80(3H, s), 3.72(1H, t,  $J=5.61$ ), 3.34(3H, s), 2.88(1H, dd,  $J=6.27, 18.15$ ), 2.70(1H, dd,  $J=4.95, 18.15$ ), 1.23(6H, s)

5-メトキシ-7-メトキシメチレノキシ-8,8-ジメチルヒ  
ドロフラノ-[3,4-h]クロマン-3-オン 32



20ml ナスフラスコに、三環式化合物 50 を 36.4mg(0.118mmol, Mw. 308.3)とアセトニトリル 5.0ml、水 0.5ml、濃塩酸 0.04ml を入れ、室温で 4h 攪拌した。反応溶液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、分取薄層クロマトグラフィー(Hex : EtOAc=1:1)で精製し、目的物を得た。

IR( $\text{cm}^{-1}$ ); 3454, 2926, 1730, 1623, 1468, 1349, 1138, 1110

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ; 6.90(1H, s), 5.20(2H, s), 3.89(3H, s and 1H, m), 2.97(1H, dd,  $J=4.95, 18.47$ ), 2.77(1H, dd,  $J=5.28, 18.47$ ), 1.39(3H, s), 1.33(3H, s)

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  :171.8, 159.5, 147.9, 127.8, 125.2, 114.5, 97.14, 68.64, 68.09, 55.90, 26.97, 24.98, 22.03

硫黄イリドの[2,3]シグマトロピー転位反応の一般的な実験法(1)

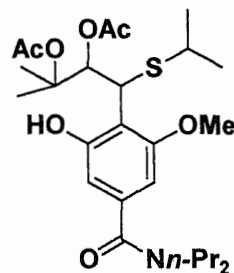
30[ml]二口フラスコをアルゴン置換し、アミド 3 mmol(1.5 eq.)の塩化メチレン溶媒(7 ml)に s-コリジン 3 mmol(1.2 eq.)、スルフィド 2 mmol(1 eq.)を加えた。この混合溶媒を-50 °Cまで冷却し、そこに塩化スルフリルを滴下した。滴下速度は、反応溶液が-50 °C以上にならないように調整した。そのまま-50 °Cを保ちながら一定時間攪拌した。あらかじめ別のアルゴン置換した 50 ml 三口フラスコに転位溶媒 10 ml とトリエチルアミン 6 mmol(3.0 eq.)を準備しておき、-60 °Cに冷却しておいた。先ほどの混合溶媒をアスピレーターで減圧し、三方コックを調整しながら両針カニューレを用いてこのトリエチルアミン溶液に加え、反応混合溶液を 0 °Cまでゆっくり上昇させた後、1 時間攪拌した。反応液を氷水 20 ml に注ぎ、塩化メチレンで抽出した(50 ml  $\times$  2)。抽出液は硫酸ナトリウムで乾燥した後濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(倍率 100 倍、Hex / EtOAc = 1:4)で s-コリジンを除去した。次に、目的物を含む混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(倍率 100 倍、 $\text{CHCl}_3$  / Hex / Acetone = 85:10:5)で目的物を単離した。

硫黄イリドの[2,3]シグマトロピー転位反応の一般的な実験法(2)

温度計を装着した 50ml の二口丸底フラスコ中にスルフィド 2mmol、アミド 3mmol(1.5eq.)の塩化メチレン(7ml)溶液に 2,4,6-トリメチルピリジン 3mmol(1.5eq.)を加え、窒素置換する。この混合溶液を $-70^{\circ}\text{C}$ に冷却し、予め蒸留した塩化スルフリル 3mmol(1.5eq)を内液温が $-70^{\circ}\text{C}$ を越えないようにゆっくり滴下し、 $-70^{\circ}\text{C}$ で 12 分間攪拌した。続いて予め塩化メチレン 23ml に溶解させたトリエチルアミン 6mmol(3.0eq)を溶液の温度が $-70^{\circ}\text{C}$ を越えないようにゆっくり滴下し、そのまま 15 分攪拌する。続いて、 $0^{\circ}\text{C}$ まで自然昇温させ、氷浴中で 1h 攪拌した。反応液を氷水 50ml に注ぎ、有機層を分離した。水層を塩化メチレン 50ml で三回抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。エバポレーターで溶媒を留去した後、粗生成物のうち、s-collidine、トリエチルアミンをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(倍率 40 倍、Hex:EtOAc = 1:4)により除去した後、再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー(倍率 100 倍、 $\text{CHCl}_3$ :Hex:Acetone = 85:10:5)により目的物を単離した。

N,N-ジブロピル-2-(2,3-ジアセトキシ-1-イソプロピルチオ-3-メチルブチル)-3-ヒドロキシ-5-メトキシベンズアミド 61

Y. 27 or 30%



( $\text{CHCl}_3$ :Hex:Acetone = 85:10:5,  $R_f$  = 0.26)

IR(neat) 3182, 2964, 2876, 1732, 1614, 1515, 1463, 1417, 1368, 1228, 1148, 1095, 1033, 863,  $756\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  8.41(s, 1H), 6.48(s, 1H), 6.45(s, 1H), 5.53(d,  $J$  = 5.6Hz, 1H), 5.15(d,  $J$  = 5.6Hz, 1H), 3.84(s, 3H), 3.30-3.60(bs, 2H), 3.02-3.30(bs, 2H), 2.57(hept, 1H,  $J$  = 6.93, 6.6Hz), 2.12(s, 3H), 1.87(s, 3H), 1.40-1.80(m, 4H), 1.54(s, 3H), 1.53(s, 3H), 1.20(d,  $J$  = 6.93Hz, 3H), 1.16(d,  $J$  = 6.27Hz, 3H), 0.90-1.02(m, 3H), 0.74-0.90(m, 3H).

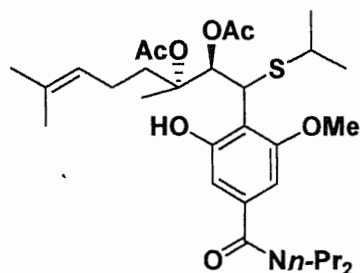
( $\text{CHCl}_3$ :Hex:Acetone = 85:10:5,  $R_f$  = 0.34)

IR(neat) 3190, 2965, 1741, 1615, 1584, 1464, 1417, 1368, 1227, 1147, 1094, 1049, 1027,  $756\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  7.99(s, 1H), 6.52(d,  $J = 1.32\text{Hz}$ , 1H), 6.47(d,  $J = 1.31\text{Hz}$ , 1H), 5.55(d,  $J = 5.27\text{Hz}$ , 1H), 5.19(d,  $J = 5.28\text{Hz}$ , 1H), 3.83(s, 3H), 3.30-3.60(bs, 2H), 3.10-3.30(bs, 2H), 2.61(hept,  $J = 6.60\text{Hz}$ , 1H), 2.05(s, 3H), 1.85(s, 3H), 1.40-1.80(m, 4H), 1.53(s, 3H), 1.42(s, 3H), 1.23(d,  $J = 6.27\text{Hz}$ , 3H), 1.15(d,  $J = 6.92\text{Hz}$ , 3H), 0.90-1.10(m, 3H), 0.74-0.90(m, 3H).

N,N-ジプロピル-4- $\{(2S^*,3S^*)$ -2,3-ジアセトキシ-1-イソプロピルチオ-3,7-ジメチル 6-オクテニル}-3-ヒドロキシ-5-メトキシベンズアミド **63**

Y. 24% and 12%



( $\text{CHCl}_3$ :Hex:Acetone = 85:10:5,  $R_f = 0.26$ )

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  8.34(s, 1H), 6.48(d,  $J = 1.65\text{Hz}$ , 1H), 6.46(d,  $J = 1.32\text{Hz}$ , 1H), 5.75(d,  $J = 5.7\text{Hz}$ , 1H), 5.17(d,  $J = 5.3\text{Hz}$ , 1H), 5.03(m, 1H), 3.84(s, 3H), 3.30-3.50(bs, 2H), 3.10-3.30(bs, 2H), 2.55(hept,  $J = 6.6, 6.93\text{Hz}$ , 1H), 2.10(s, 3H), 1.82(s, 3H), 1.80-2.00(m, 4H), 1.67(s, 3H), 1.58(s, 6H), 1.40-1.80(m, 4H), 1.20(d,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 3H), 1.16(d,  $J = 6.93\text{Hz}$ , 3H), 0.85-1.10(m, 3H), 0.70-0.85(m, 3H).

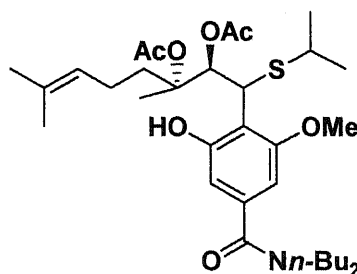
( $\text{CHCl}_3$ :Hex:Acetone = 85:10:5,  $R_f = 0.34$ )

$^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  8.03(s, 1H), 6.51(d,  $J = 1.32\text{Hz}$ , 1H), 6.46(d,  $J = 1.32\text{Hz}$ , 1H), 5.73(d,  $J = 5.61\text{Hz}$ , 1H), 5.18(d,  $J = 5.61\text{Hz}$ , 1H), 5.00(m, 1H), 3.82(s, 3H), 3.30-3.60(bs, 2H), 3.00-3.30(bs, 2H), 2.60(hept,  $J = 6.6, 6.93\text{Hz}$ , 1H), 1.99(s, 3H), 1.91(s, 3H), 1.80-2.0(m, 4H), 1.69(s, 3H), 1.58(s, 3H), 1.51(s, 3H), 1.40-1.85(m, 4H), 1.22(d,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 3H), 1.15(d,  $J = 6.93\text{Hz}$ , 3H), 0.85-1.10(m, 3H), 0.70-0.85(m, 3H).

N,N-ジブチル-4- $\{(2S^*,3S^*)$ -2,3-ジアセトキシ-1-イソプロピルチオ

-3,7-ジメチル 6-オクテニル}-3-ヒドロキシ  
-5-メトキシベンズアミド(99)

Y. 20~29% and 6~9%



(CHCl<sub>3</sub>:Hex:Acetone = 85:10:5, R<sub>f</sub> = 0.26)

IR(neat) 3190, 2960, 2932, 2873, 1738,  
1614, 1583, 1463, 1417, 1368,

1330, 1226, 1095, 1033, 753cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 8.34(s, 1H), 6.49(d, 1.32Hz, 1H), 6.46(d, 1.65Hz, 1H), 5.77(d, *J* = 5.61Hz, 1H), 5.16(d, *J* = 5.61Hz, 1H), 5.04(m, 1H), 3.84(s, 3H), 3.30-3.55(bs, 2H), 3.10-3.30(bs, 2H), 2.55(hept, *J* = 6.6, 6.93Hz, 1H), 2.10(s, 3H), 1.85-2.05(m, 4H), 1.81(s, 3H), 1.66(s, 3H), 1.58(s, 6H), 1.40-1.70(m, 8H), 1.20(d, *J* = 6.27Hz, 3H), 1.15(d, *J* = 6.92Hz, 3H), 0.90-1.10(m, 3H), 0.70-0.90(m, 3H).

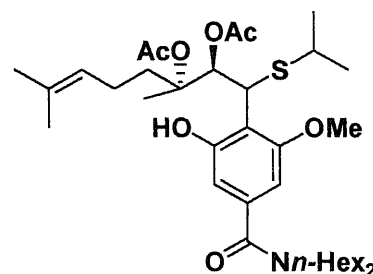
(CHCl<sub>3</sub>:Hex:Acetone = 85:10:5, R<sub>f</sub> = 0.34)

IR(neat) 3236, 2961, 2934, 2872, 1742, 1613, 1584, 1465, 1369, 1227, 1094, 1049, 757cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 8.01(s, 1H), 6.52(d, *J* = 1.32Hz, 1H), 6.47(d, *J* = 1.65Hz, 1H), 5.73(d, *J* = 5.28Hz, 1H), 5.19(d, *J* = 5.29Hz, 1H), 4.99(m, 1H), 3.82(s, 3H), 3.35-3.60(br, 2H), 3.10-3.35(br, 2H), 2.58(hept, *J* = 6.6Hz, 1H), 2.00(s, 3H), 1.91(s, 3H), 1.90-2.00(m, 4H), 1.65(s, 3H), 1.58(s, 3H), 1.49(s, 3H), 1.30-1.80(m, 8H), 1.21(d, *J* = 6.6Hz, 3H), 1.13(d, *J* = 6.9Hz, 3H), 0.85-1.05(m, 3H), 0.70-0.85(m, 3H).

N,N-ジヘキシル-2-[(2*S*\*,3*S*\*)-2,3-ジアセト  
キシ-1-イソプロピルチオ-3,7-ジメチル 6-オ  
クテニル}-3-ヒドロキシ-5-メトキシベンズ  
アミド 103

Y. 32~46% and 5~14%



(CHCl<sub>3</sub>:Hex:Acetone = 85:10:5, R<sub>f</sub> = 0.26)

IR(neat) 3190, 2999, 2861, 1746, 1613, 1584, 1463, 1416, 1367,  
1329, 1225, 1095, 1032, 731cm<sup>-1</sup>.

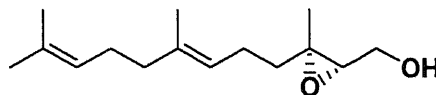
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  8.31(s, 1H), 6.48(s, 1H), 6.46(s, 1H), 5.76(d,  $J = 5.61\text{Hz}$ , 1H), 5.16(d,  $J = 5.94\text{Hz}$ , 1H), 5.04(m, 1H), 3.83(s, 3H), 3.35-3.55(bs, 2H), 3.10-3.35(bs, 2H), 2.54(hept,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 1H), 2.11(s, 3H), 1.85-2.05(m, 4H), 1.81(s, 3H), 1.66(s, 3H), 1.58(s, 6H), 1.40-1.70(m, 8H), 1.10-1.25(m, 6H), 1.20(d,  $J = 6.27\text{Hz}$ , 3H), 1.16(d,  $J = 6.92\text{Hz}$ , 3H), 0.75-1.5(m, 16H).

( $\text{CHCl}_3$ :Hex:Acetone = 85:10:5,  $R_f = 0.34$ )

IR(neat) 3216, 2959, 2860, 1745, 1615, 1584, 1463, 1418, 1368, 1330, 1226, 1094, 1027,  $758\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  8.01(s, 1H), 6.51(d,  $J = 1.65\text{Hz}$ , 1H), 6.47(d,  $J = 1.65\text{Hz}$ , 1H), 5.72(d,  $J = 5.28\text{Hz}$ , 1H), 5.19(d,  $J = 5.28\text{Hz}$ , 1H), 5.00(m, 1H), 3.82(s, 3H), 3.30-3.60(bs, 2H), 3.10-3.30(bs, 2H), 2.59(hept,  $J = 6.6, 6.93\text{Hz}$ , 1H), 2.05(s, 3H), 1.91(s, 3H), 1.80-2.00(m, 4H), 1.65(s, 3H), 1.58(s, 6H), 1.49(s, 3H), 1.45-1.80(m), 1.22(d,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 3H), 1.14(d,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 3H), 1.00-1.45(m), 0.75-1.00(m)

[3-((3E, 7E)-4,8-ジメチルノナ-3,7-ジエニル)(2S, 3S)-メチルオキシラン-2-イル]メタン-1-オール 26



攪拌子を入れた 300ml 丸底フラスコを窒素置換した後、塩化メチレン 120ml を入れ、恒温槽で  $-23^\circ\text{C}$  に冷却する。ついで、チタンテトライソプロポキシド (12mmol, 3.5ml) と L-(+)-酒石酸ジエチル (13.2mmol, 2.26ml) とを加えて 5 分間攪拌した後、さらにファルネソール 25 (12mmol, 3.04ml) と TBHP のジクロロメタン溶液を加えて 20 分間攪拌する。その後、 $-20^\circ\text{C}$  に上昇させ攪拌する(この間 TLC で反応を追跡する)。反応が終了したら再び  $-23^\circ\text{C}$  に戻し 10% 酒石酸水溶液を加え、30 分間激しく攪拌する。ついで、恒温槽から外し、室温に戻す。反応液が透明になったら分液漏斗に移して水層を除去し、水、亜硫酸水素ナトリウム、水の順で洗った後、硫酸ナトリウム上で乾燥して濃縮する。200ml の丸底フラスコ中で濃縮液をエーテル (90ml) で希釈した後、氷浴につけ冷却する。その後、食塩飽和 10% 水酸化ナトリウム溶液を加え 30 分間激しく攪拌する。水層を分離した後、エーテル層を飽和食塩水で洗い、硫酸ナトリウム無水塩上で乾燥して濃縮する。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(倍率 100 倍、Hex:AcOEt = 1:1)

で精製する(Y. 93%, 93%e.e.)。

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} -7.69$ (c 1.0,  $\text{CDCl}_3$ )

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ : 3424, 2967, 2857, 1451, 1384, 1035, 864

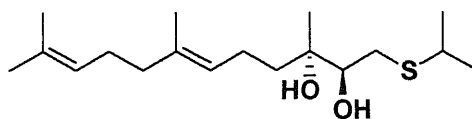
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 5.06-5.17(2H, m), 3.82(1H, dd,  $J = 3.66$ ,  $J = 11.96\text{Hz}$ ), 3.67(1H, dd,  $J = 6.84$ ,  $J = 12.21\text{Hz}$ ), 2.99(1H, dd,  $J = 3.66$ ,  $J = 6.84\text{Hz}$ ), 2.4-2.6(1H, bs), 1.8-2.2(6H, m), 1.67(3H, s), 1.60(3H, s), 1.4-1.54(1H, m), 1.30(6H, s), 1.2-1.4(1H, m)

エポキシドの光学純度の算出

塩化メチレン 0.5ml 中、18mg(0.15mmol)の DMAP と 100  $\mu\text{l}$  のトリエチルアミンを注入し、最後にエポキシド 0.036g(0.15mmol)を注入する。続いてすぐに無水酢酸 0.015ml(0.16mmol)を注入する。二時間室温で攪拌して、TLC で反応が完全に終了したことを確かめてから 3-(ジメチルアミノ)プロピルアミン(40-60  $\mu\text{l}$ )を加えて反応を止め、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する。重ベンゼン 0.5ml 中、10mg のアセテートを加えたものに、0.5ml の重ベンゼンに 30-40mg の加えた混合液のうち 10-20  $\mu\text{l}$  を加え NMR を測定する(アセテートのメチル基がシフトする)。

塩化カルシウム管を備えた 20ml ナス型フラスコにエポキシド 0.238g(1mmol), 無水酢酸 0.944ml(10mmol), ピリジン 0.808ml(10mmol)を加え、室温で三時間攪拌した。0°C に冷却し、メタノール 2.5ml を加え過剰の無水酢酸をクエンチした後、水 5ml にあけエーテル抽出(10ml $\times$ 4)した。抽出液を 3N 塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する。重ベンゼン 0.5ml 中、10mg のアセテートを加えたものに、0.5ml の重ベンゼンに 30-40mg の加えた混合液のうち 10-20  $\mu\text{l}$  を加え NMR を測定する(アセテートのメチル基がシフトする)。

(2S, 3S)(10E, 6E) - 1-(イソプロピルチオ)-3,7,11-トリメチルドデカ-6, 10-ジエン-2,3-ジオール 28



ジムロートを取り付けた 200ml 多口フラスコ(EtOH と NaOHaq を注

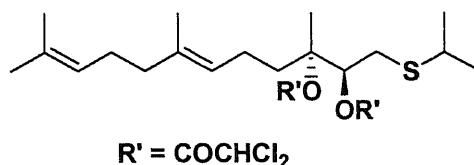
入した後窒素置換)にエポキシアルコール 26 2.38g(10mmol, Mw 238.37)を 50ml の EtOH と 0.5N の NaOHaq.50ml に混合させた溶液をあらかじめ 50℃に加熱しておいた oil bath 中に注入する。混合物を激しく攪拌しながらイソプロピルメルカプタン 1.17ml(12.6mmol, d 0.820, Mw 76.16)を 12.6ml の EtOH に溶解させた溶液を 40 分以上かけて注入した。この間、oil bath は 78℃まで上昇させた。滴下終了後、20 分攪拌し続けた。反応混合物を室温まで低下させ、飽和塩化アンモニウム水溶液をで中和する。水層をはっきりさせるため大量の水を加え、二層を分離した。水槽を塩化メチレンで 5 回抽出し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。これを濃縮しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製する(Y. 68%)。

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +38.0$ (c 1.0,  $\text{CDCl}_3$ )

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ : 3444, 2968, 2926, 1453, 1382, 1110, 1068

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 5.0 – 5.2(2H, m), 3.49(1H, dt,  $J = 1.98$ ,  $J = 2.64$ ,  $J = 10.56\text{Hz}$ ), 3.00(1H, s), 2.82 – 3.22(1H, hept,  $J = 6.60\text{Hz}$ ), 2.91(1H, dd,  $J = 2.64$ ,  $J = 13.82\text{Hz}$ ) 2.54(1H, dd,  $J = 10.56$ ,  $J = 13.86\text{Hz}$ ), 2.24(1H, s), 1.8 – 2.2(6H, m), 1.68(3H, s), 1.62(3H, s), 1.60(3H, s), 1.29(3H, d,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 1.28(3H, d,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 1.24(3H, s)

1 - (イソプロピルチオ) - 2,3 - ジ(ジクロロアセチロキシ) - 3, 7, 11 - トリメチルドデカ - 6, 10 - ジエン 71



100ml のナスフラスコ中で、ジオール 28 3.14 g (10mmol, Mw 314.53)をエーテル 60ml に溶解させる。次に、N,N'-ジメチルアミノピリジン 0.122g(1mmol, Mw 122.17)を加え(この後窒素置換)、0℃に冷却し、ピリジン 4.04ml(50mmol, d 0.978 Mw 79.10)とジクロロアセチルクロリド 3.85ml(40mmol, d 1.532, Mw 147.39)を滴下し、室温で 24 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、エーテルで抽出し、飽和の炭酸水素ナトリウム水溶液と、希塩酸で洗浄した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する(Y. 45%)。

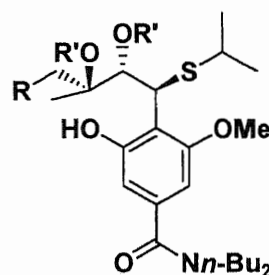
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +29.9$ (c 1.0,  $\text{CDCl}_3$ )

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ : 2969, 2928, 1767, 1454, 1384, 1280, 1159, 985, 816,



$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :6.01(1H, s), 5.86(1H, s), 5.56(1H, dd,  $J = 2.64$ ,  $J = 10.56\text{Hz}$ ), 5.0–5.2(2H, m), 2.96–3.04(1H, m,  $J = 6.6$ ,  $J = 7.26\text{Hz}$ ), 2.94(1H, dd,  $J = 2.64$ ,  $2.64\text{Hz}$ ), 1.80–2.2(8H, m), 1.68(3H, s), 1.61(3H, s), 1.591(3H, s), 1.586(3H, s), 1.28(3H, d,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 1.24(3H, d,  $J = 7.26\text{Hz}$ )

4-[1-(イソプロピルチオ)-2,3-ジ(ジクロロアセチロキシ)-3,7,11-トリメチルドデカ-6,10-ジエニル]-1-N,N-ジブチルカルバモイル-5-メトキシフェノール 72a, b



温度計を装着した 50ml の二口丸底フラスコ中にスルフィド 71 5.36g(10mmol)、アミド 65 4.19g(15mmol)の塩化メチレン(15ml)溶液に s-コリジン 1.59ml(12mmol)を加え、窒素置換する。この混合溶液を  $-70^\circ\text{C}$  に冷却し、予め蒸留した塩化スルフル 0.964ml(12mmol)を内液温が  $-70^\circ\text{C}$  を越えないようにゆっくり滴下し、 $-70^\circ\text{C}$  で 12 分間攪拌した。続いて予め塩化メチレン 23ml に溶解させたトリエチルアミン 5.56ml(40mmol)を溶液の温度が  $-70^\circ\text{C}$  を越えないようにゆっくり滴下し、そのまま 15 分攪拌する。続いて、 $0^\circ\text{C}$  まで自然昇温させ、氷浴中で 1h 攪拌した。反応液を氷水 50ml に注ぎ、有機層を分離した。水層を塩化メチレン 50ml で三回抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。エバポレーターで溶媒を留去した後、粗生成物のうち、s-collidine、トリエチルアミンをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(倍率 40 倍、Hex:EtOAc = 1:4)により除去した後、再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー(倍率 100 倍、 $\text{CHCl}_3$ :Hex:Acetone = 85:10:5)により目的物を単離した。

72a( $\text{CHCl}_3$ :Hex:Acetone = 85:10:5,  $R_f = 0.26$ , Y. 35%)

$[\alpha]_{\text{D}^{20}} +43.9(c\ 1.0, \text{CDCl}_3)$

IR( $\text{cm}^{-1}$ ) 3153, 2976, 1763, 1617, 1584, 1463, 1444, 1416, 1384, 1366, 1313, 1278, 1219, 1195, 1167, 1138, 1092

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :8.37(1H, s), 6.49(1H, s), 6.48(1H, s), 6.07(1H, s), 5.85(1H, d,  $J = 4.62\text{Hz}$ ), 5.71(1H, s), 5.16(1H, d,  $J = 4.62\text{Hz}$ ),

5.08(2H, m), 3.86(3H, s), 3.48(2H, bs), 3.18(2H, bs), 2.64(1H, hept,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 1.9 – 2.3(8H, m), 1.5 – 1.8(12H, m), 1.69(3H, s), 1.66(3H, s), 1.60(3H, s), 1.58(3H, s), 1.22(3H, d,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 1.0 – 1.75(12H, m and 3H, d,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 0.97(3H, bs), 0.82(3H, bs)

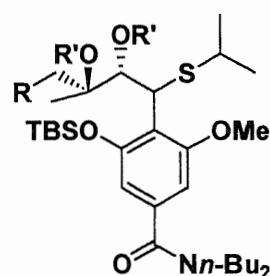
72b( $\text{CHCl}_3\text{:Hex:Acetone} = 85\text{:}10\text{:}5$ ,  $R_f = 0.34$ , Y. 7%)

$[\alpha]_{\text{D}^{20}} -64.00$ (c 1.0,  $\text{CDCl}_3$ )

IR( $\text{cm}^{-1}$ ) 3153, 2976, 1763, 1617, 1584, 1463, 1444, 1416, 1384, 1366, 1313, 1278, 1219, 1195, 1167, 1138, 1092

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 7.94(1H, s), 6.54(1H, s), 6.49(1H, s), 5.83(1H, s), 5.79(1H, s), 5.68(1H, d,  $J = 5.94\text{Hz}$ ), 5.24(1H, d,  $J = 5.94\text{Hz}$ ), 4.9 – 5.23(2H, m), 3.83(3H, s), 3.47(2H, bs), 3.20(2H, bs), 2.59 – 2.69(1H, hept,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 1.9 – 2.3(8H, m), 1.3 – 1.8(12H, m), 1.68(6H, s), 1.59(3H, s), 1.58(3H, s), 1.23(1H, d,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 1.13(1H, d,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 0.97(3H, bs), 0.83(3H, bs)

4 · [1 · (イソプロピルチオ) · 2,3 · ジ(ジクロロアセチロキシ) · 3, 7, 11 · トリメチルドデカ · 6, 10 · ジエニル] · 3 · トロイソプロピルシロキシ · 5 · メトキシ · N,N · ジブチルアミド **73a, b**



温度計を装着した 200ml フラスコにフェノール **72a** もしくは **72b** 4.07g(5mmol)と塩化メチレンを 60ml 加え、アルゴン置換した。これを 0℃に冷却し、内液温が 5℃以上にならないようにトリエチルアミン 1.74ml(12.5mmol)をゆっくり滴下し、10 分間攪拌した。この反応液にトリフルオロメタンスルホン酸 *t*-ブチルジメチルシリルエステル 1.44ml(6.25mmol)を滴下し、室温で 4 時間攪拌(TLC で反応を追跡)した。反応液を氷水 60ml に注ぎ、有機層を分離した。水層を塩化メチレン 60ml で二回抽出した。これを飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(倍率 30 倍、Hex:EtOAc = 1:1)で精製した。

**73a**(Hex:AcOEt = 3:1,  $R_f = 0.46$ , Y. quant)

$[\alpha]_{\text{D}^{20}} +30.6$ (c 1.0,  $\text{CDCl}_3$ )

IR( $\text{cm}^{-1}$ ): 2960, 2931, 2862, 1765, 1635, 1573, 1461, 1416, 1382, 1365, 1334, 1265, 1227, 1161, 1111, 1002, 939, 834, 788, 757

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 6.51(1H, s and 0.5H, s), 6.47(1H, s), 6.43(1H, s), 6.15(1H, d,  $J = 9.90\text{Hz}$ ), 6.07(1H, s), 6.04(1H, s), 4.9 – 5.23(2H, m), 5.46(1H, 4.63(1H, d,  $J = 11.22\text{Hz}$ ), 4.52(1H, d,  $J = 9.90\text{Hz}$ ), 3.91(3H, s), 3.10 – 3.70(4H, bs), 2.8 – 3.1(1H, hept,  $J = 6.6\text{Hz}$  and 1H, hept,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 1.59(1H, s), 1.52(1H, s), 1.39(1H, s), 1.35(1H, s), 1.26(1H, d,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 1.1 – 1.22(1H), 1.05(1H, s)

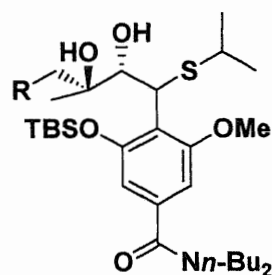
73b(Hex:AcOEt = 3:1,  $R_f = 0.46$ , Y. quant)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} -45.9$ (c 1.0,  $\text{CDCl}_3$ )

IR( $\text{cm}^{-1}$ ): 2960, 2931, 2860, 1769, 1633, 1574, 1463, 1416, 1383, 1364, 1334, 1291, 1261, 1229, 1159, 1104, 834, 784

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 6.43(1H, s), 6.41(1H, s), 6.382(1H, s), 6.380(1H, s), 6.34(1H, d,  $J = 9.9\text{Hz}$ ), 6.05(1H, d,  $J = 9.90\text{Hz}$ ), 5.87(1H, s and 1H, s), 5.53(1H, s), 5.51(1H, s), 5.0 – 5.15(2H, bs and 2H, bs), 4.93(1H, d,  $J = 10.56\text{Hz}$ ), 4.76(1H, d,  $J = 10.56\text{Hz}$ ), 3.80(3H, s), 3.79(3H, s), 3.00 – 3.60(4H, bs and 4H, bs), 2.8 – 3.1(1H, hept,  $J = 6.6\text{Hz}$  and 1H, hept,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 1.9 – 2.3(8H, m and 8H, m), 1.84(3H, s), 1.80(3H, s), 1.66(6H, s), 1.59(12H, s), 1.18 – 1.24(3H, d,  $J = 6.6\text{Hz}$  and 3H, d,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 1.0 – 1.1(3H, d,  $J = 6.6\text{Hz} \times 4$ ), 0.91(3H, bs and 3H, bs), 0.35(3H, s), 0.31(3H, s), 0.27(3H, s)

4-[1-(イソプロピルチオ)-2,3-ジ(ジヒドロキシ)-3,7,11-トリメチルドデカ-6,10-ジエニル]-3-トリイソプロピルシロキシ-5-メトキシ-N,N-ジブチルアミド 74a, b



ジムロートを取り付けた 200ml 多口フラスコに TBS エーテル 73a もしくは 73b 4.64g(5mmol)と塩化メチレン 50ml 及びエタノール 15ml を入れた。この混合液に水素化ホウ素ナトリウム 1.32g(35mmol)を加え(この後窒素置換)、3h 還流(TLC で反応を追跡)した。反応液を氷を入れた希塩酸 50ml に加えて、有機層を分離した。水層を塩化メチレン 50ml で二回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(倍率 40 倍、Hex:EtOAc = 2:1)で精製した。

74a(Hex:AcOEt = 3:1, Rf = 0.31, Y. 90%)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +47.4$ (c 1.0,  $\text{CDCl}_3$ )

IR( $\text{cm}^{-1}$ ): 3422, 2960, 2932, 2862, 1618, 1571, 1491, 1460, 1415, 1382, 1365, 1334, 1291, 1262, 1228, 1183, 1158, 1104, 834, 783

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ; 6.49(1H, s), 6.48(1H, s), 6.46(1H, s), 6.43(1H, s), 5.0 – 5.3(2H, m and 2H, m), 4.51(1H, d,  $J = 9.23\text{Hz}$  and 1H, d,  $J = 9.23\text{Hz}$ ), 4.47(1H, d,  $J = 8.58\text{Hz}$  and 1H, d,  $J = 8.58\text{Hz}$ ), 4.03(1H, d,  $J = 9.23\text{Hz}$  and 1H, d,  $J = 8.58\text{Hz}$ ), 4.00(1H, d,  $J = 8.58\text{Hz}$  and 1H, d,  $J = 8.58\text{Hz}$ ), 3.85(3H, s and 3H, s), 2.8 – 3.1(1H, hept,  $J = 6.6\text{Hz}$  and 1H, hept,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 2.40(1H, bs and 1H, bs), 1.75 – 2.2(12H, m and 12H, m), 1.68(6H, s and 6H, s), 1.60(3H, s and 3H, s), 1.56(3H, s and 3H, s), 1.31(3H, d,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 1.28(3H, d,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 1.23(3H, d,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 1.20(3H, d,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 1.04(9H, s), 1.02(9H, s), 0.34(3H, s), 0.32(6H, s), 0.30(3H, s)

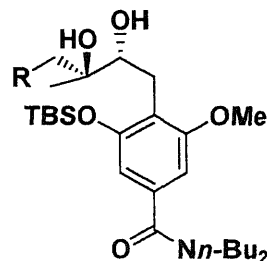
74b(Hex:AcOEt = 3:1, Rf = 0.31, Y. 90%)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} -47.4$ (c 1.0,  $\text{CDCl}_3$ )

IR( $\text{cm}^{-1}$ ): 3422, 2960, 2931, 2862, 1619, 1571, 1508, 1464, 1414, 1381, 1365, 1331, 1260, 1227, 1183, 1157, 1103, 834, 784

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ; 6.25(1.5H, s), 6.24(1H, s), 6.22(1H, s), 6.18(1.5H, s), 4.7 – 4.9(2H, m and 3H, m), 4.90(1H, d,  $J = 7.26\text{Hz}$ ), 4.73(1.5H, d,  $J = 7.91\text{Hz}$ ), 4.11(1.5H, d,  $J = 7.26\text{Hz}$ ), 4.09(1H, d,  $J = 7.26\text{Hz}$ ), 3.89(4.5H, s), 3.83(3H, s), 2.85 – 3.05(1H, hept,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 2.75 – 2.85(1H, hept,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 1.67(3H, s and 4.5H, s), 1.61(3H, s and 4.5H, s), 1.59(3H, s and 4.5H, s), 1.28(3H, d,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 1.27(3H, d,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 1.14(3H, d,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 1.12(3H, d,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 1.06(H, s), 1.03(H, s), 0.34(9H, s), 0.31(9H, s), 0.30(9H, s)

4 - [2,3 - ジヒドロキシ - 3, 7, 11- トリメチルドデカ - 6, 10 - ジエニル] - 3- トロイソプロピルシロキシ - 5 - メトキシ - N,N - ジブチルアミド 75



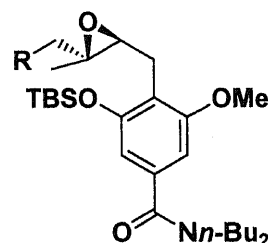
ジムロートを付けた 200ml の多口フラスコにラネーニッケル 25g をエタノール 50ml に加え 25 分間還流した後、室温まで冷却し、ジオール 74a もしくは 74b 3.53g(5mmol) のエタノール溶液を加え、室温で一時間攪拌した。セライトで濾過し、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(倍率 30 倍、Hex:EtOAc = 1:1)で精製する(Hex:AcOEt = 1:1, Rf = 0.5, Y. 90%)。

$[\alpha]_D^{20} +11.3(c\ 1.0, \text{CDCl}_3)$

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ : 3443, 2958, 2931, 2862, 1622, 1574, 1462, 1413, 1114, 838, 783

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\ \delta$ : 6.54(1H, s), 6.47(1H, s), 5.0 - 5.3(2H, m), 3.83(3H, s), 3.58(1H, d,  $J = 10.57$ ), 3.47(2H, bs), 3.23(2H, bs), 2.97(1H, d,  $J = 11.27$ ), 2.79(1H, dd,  $J = 10.90, J = 10.57, J = 11.22$ ), 2.22 - 2.64(5H, m), 1.69(6H, s), 1.65(3H, s), 1.61(3H, s), 1.24(3H, s), 1.01(9H, s), 0.7 - 1.8(21H, m), 0.27(3H, s), 0.23(3H, s)

4 - [2,3 - エポキシ - 3, 7, 11- トリメチルドデカ - 6, 10 - ジエニル] - 3- トロイソプロピルシロキシ - 5 - メトキシ - N,N - ジブチルアミド 76



100ml フラスコにジオール 75 3.16 g (5mmol) とピリジン 40ml を加え窒素置換した。この反応液を 0℃まで冷却し、塩化メタンスルホニル 0.774ml(10mmol)を滴下した。室温で 4 時間攪拌した後、この反応液を氷水に注ぎ、有機層を分離した。水層をエーテル 50ml で二回抽出した。抽出液を希塩酸で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、エバポレーターで溶媒を留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(倍率 30 倍、Hex:EtOAc = 1:1)で精製した(Y. 80%)。

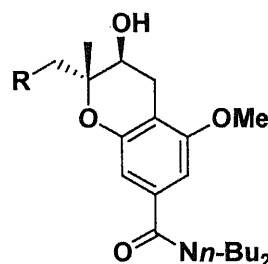
これに 200ml フラスコ中の炭酸ナトリウムのメタノール溶液(80ml)に加え、室温で 1 時間攪拌した。反応溶液をエーテルと緩衝液の氷を入れた混合液に注ぎ、エーテルで抽出した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(倍率 30 倍、Hex:EtOAc = 1:1)で精製した(Hex:AcOEt = 2:1, Rf = 0.53, Y. 60%)。

$[\alpha]_D^{20} -4.0(c\ 1.0, \text{CDCl}_3)$

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ : 2958, 2930, 2860, 1640, 1574, 1463, 1413, 1125, 838, 782

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 6.50(1H, s), 6.44(1H, s), 5.06(2H, m), 3.85(3H, s), 3.47(2H, bs), 3.22(2H, bs), 2.94(1H, d,  $J = 5.28\text{Hz}$ ), 2.92(1H, d,  $J = 5.28\text{Hz}$ ), 2.80(1H, dd,  $J = 11.88$ ,  $J = 5.28\text{Hz}$ ,  $J = 5.28$ ), 1.91 – 2.13(8H, m), 1.70(3H, s), 1.62(3H, s), 1.60(3H, s), 1.41(3H, s), 1.11 – 1.36(6H, m), 1.04(9H, s), 0.27(6H, s)

[2-((3E, 7E)-4,8-ジメチルノナ-3,7-ジエニル)(3S, 2R)-3-ヒドロキシ-5-メトキシ-2-メチルクロマン-7-イル]-N,N-ジエチルカルボキシアミド 77



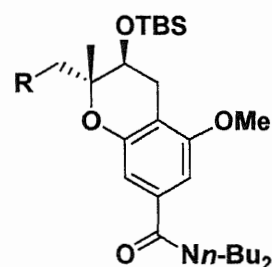
100ml フラスコ中で、エポキシド 76 3.07g(5mmol)を THF50ml に溶解させ、0℃に冷却した。これに酢酸を pH4-5 に成るように加え、続いてテトラブチルアンモニウムフルオリドを(6mmol, 1.0M)滴下する。そのまま 0℃で 3.5 時間攪拌し、反応液を氷を入れた緩衝液(pH6.5)とエーテルの混合溶液に注ぎ、エーテルで抽出し、抽出液を水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濃縮したものを、0.5M の塩酸溶液(4MHCl/THF = 1/7)200ml を加え、500ml フラスコ中で室温で 7 時間攪拌した。反応液を氷を入れた飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加えて中和し、エーテルで抽出し、抽出液を水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(倍率 30 倍、Hex:EtOAc = 1:1)で精製する(Hex:AcOEt = 1:1,  $R_f = 0.29$ , Y. 90% for 2 steps)。

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} -4.9(c\ 0.6, \text{CDCl}_3)$

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ : 3374, 2970, 2931, 1613, 1579, 1462, 1414, 1112, 822

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 6.45(1H, s), 6.42(1H, s), 5.01 – 5.21(2H, m), 3.81(3H, s and 1H, m), 3.41 – 3.62(2H, m), 3.22 – 3.41(2H, m), 2.79(1H, dd,  $J = 4.95$ ,  $17.48\text{Hz}$ ), 2.62(1H, dd,  $J = 5.93$ ,  $17.48\text{Hz}$ ), 1.86 – 2.18(4H, m), 1.67(3H, s), 1.59(6H, s), 1.29(3H, s), 0.5 – 1.86(20H, m)

[2-((3E, 7E)-4,8-ジメチルノナ-3,7-ジエニル)(3S, 2R)-3-(1,1,2,2-テトラメチル-1-シラプロポキシ-5-メトキシ-2-メチルクロマン-7-イル)-N,N-ジエチルカルボキシアミド 78

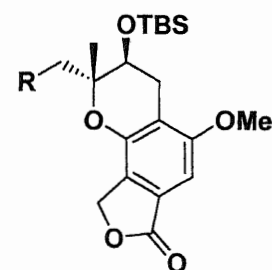


温度計を装着した 200ml フラスコにフェノール 77 4.07g(5mmol)と塩化メチレンを 60ml 加え、アルゴン置換した。これを 0℃に冷却し、内液温が 5℃以上にならないようにトリエチルアミン 1.74ml(12.5mmol)をゆっくり滴下し、10 分間攪拌した。この反応液にトリフルオロメタンスルホン酸トリイソプロピルシリルエステル 1.44ml(6.25mmol)を滴下し、室温で 4 時間攪拌(TLC で反応を追跡)した。反応液を氷水 60ml に注ぎ、有機層を分離した。水層を塩化メチレン 60ml で二回抽出した。これを飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(倍率 100 倍、Hex:AcOEt = 1:1)で精製した(Y. quant)。

IR(neat)cm<sup>-1</sup>: 2955, 2928, 1639, 1581, 1462, 1415, 1118, 876, 838, 779

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ :6.46(1H, s), 6.41(1H, s), 5.10 – 5.13(2H, m), 3.83(3H, s), 3.79 – 3.89(1H, m), 3.20 – 3.63(4H, m), 2.88(1H, dd, J = 5.94, 17.16Hz), 2.45(1H, dd, J = 9.24, 17.16Hz), 1.91 – 2.24(8H, m), 1.69(3H, s), 1.61(3H, s), 1.44(3H, s), 1.26(3H, s), 1.06 – 1.33(6H, m), 0.91(9H, s), 0.14(3H, s), 0.10(3H, s)

[8-((3E, 7E)-4,8-ジメチルノナ-3,7-ジエニル)(7S, 8R)-5-メトキシ-8-メチル-(1,1,2,2-テトラメチル-1-シラプロポキシ-5-メトキシ-ヒドロフラノ[3,4-h]クロマン-3-オン 79



温度を取り付けた 100ml 二口フラスコをアルゴン置換し、テトラヒドロフラン 8ml を入れ-78℃まで冷却した。これに *t*-BuLi 7.6ml(1.64M in Pentane)を滴下し、さらにクロマン 78 2.71g(5mmol)のテトラヒドロフラン溶液(35ml)を滴下した。-78℃で 45 分攪拌した後、ジメチルホ

ルムアミド 1.94ml(25mmol, Mw 73.10, d 0.944)を加えてクエンチし、室温まで上昇させた。反応液を氷水に注ぎ、エーテルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで温度計を装着した 200ml フラスコにフェノール **42a** もしくは **42b** 4.07g(5mmol)と塩化メチレンを 60ml 加え、アルゴン置換した。これを 0℃に冷却し、内液温が 5℃以上にならないようにトリエチルアミン 1.74ml(12.5mmol)をゆっくり滴下し、10 分間攪拌した。この反応液に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エステル 1.44ml(6.25mmol)を滴下し、室温で 4 時間攪拌(TLC で反応を追跡)した。反応液を氷水 60ml に注ぎ、有機層を分離した。水層を塩化メチレン 60ml で二回抽出した。これを飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(倍率 100 倍、Hex:AcOEt = 1:1)で精製した。

100ml フラスコ中で 2.85g(5mmol)のベンズアルデヒドをエタノール 50ml に溶解させ、これに水素化ホウ素ナトリウム 0.472g(12.5mmol)を加え(この後窒素置換)、室温で 2 時間攪拌した。これに緩衝溶液(pH6.5)を加え、エーテルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液を濃縮し、100ml フラスコ中で新たに酢酸エチル 50ml と酢酸 1.25ml を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液を氷を入れた緩衝液(pH7.5)とエーテルの混合溶液中に注ぎ、エーテルで抽出し、緩衝液(pH7.5)で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、抽出液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー温度計を装着した 200ml フラスコにフェノール **42a** もしくは **42b** 4.07g(5mmol)と塩化メチレンを 60ml 加え、アルゴン置換した。これを 0℃に冷却し、内液温が 5℃以上にならないようにトリエチルアミン 1.74ml(12.5mmol)をゆっくり滴下し、10 分間攪拌した。この反応液に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エステル 1.44ml(6.25mmol)を滴下し、室温で 4 時間攪拌(TLC で反応を追跡)した。反応液を氷水 60ml に注ぎ、有機層を分離した。水層を塩化メチレン 60ml で二回抽出した。これを飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(倍率 100 倍、Hex:AcOEt = 1:1)で精製した(Y. 90% for 2 steps)。

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +24.8$ (c 1.0,  $\text{CDCl}_3$ )

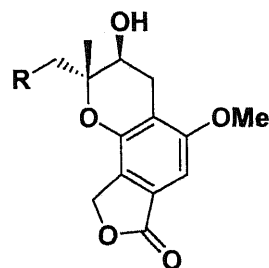
IR( $\text{cm}^{-1}$ ); 2954, 2928, 2856, 1772, 1621, 1474, 1341, 1107, 839, 778,



767

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ; 6.88(1H, s), 5.18(2H, s), 5.05 – 5.21(2H, 2m), 3.88 – 3.92(1H, m), 3.88(3H, s), 2.95(1H, dd,  $J=5.61, 17.82$ ), 2.65(1H, dd,  $J=8.91, 17.81$ ), 1.99 – 2.13(4H, m), 1.50 – 1.80(2H, m), 1.68(3H, s), 1.62(3H, s), 1.60(3H, s), 1.0 – 1.5(2H, m), 1.19(3H, s), 0.90(9H, s), 0.14(3H, s), 0.11(3H, s)

[8-((3E, 7E)-4,8-ジメチルノナ-3,7-ジエニル)(7S, 8R)-5-メトキシ-8-メチル-7-ヒドロキシ-5-メトキシヒドロフラノ[3,4-h]クロマン-3-オン



20ml ナスフラスコに、三環式化合物 50 を 36.4mg(0.118mmol)とトリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム(Ⅲ)アセトニトリル 5.0ml 入れ、室温で 4h 攪拌した。反応溶液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、分取薄層クロマトグラフィー (Hex : EtOAc=1:1) で精製し、目的物を得た(Y. 90%)。

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +2.43(\text{c } 1.0, \text{CDCl}_3)$

$\text{IR}(\text{cm}^{-1})$ ; 3448, 2925, 2854, 1770, 1619, 1474, 1343, 1108, 1028, 769

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ; 6.91(1H, s), 5.20 – 5.26(1H, m), 5.20(1H, s), 5.19(1H, s), 5.04 – 5.11(2H, m), 3.93 – 3.95(1H, m), 3.88(3H, s), 2.98(1H, dd,  $J=4.95, 18.14$ ), 2.76(1H, dd,  $J=5.61, 18.14$ ), 1.90 – 2.20(6H, m), 1.5 – 1.8(2H, m), 1.66(3H, s), 1.58(6H, s), 1.36(3H, s)

## 謝辞

本研究を遂行するに当たり、終始温かい御指導を賜った井上誠一教授に深謝致します。井上先生には学部、博士課程前期と併せ、六年間という実に長い期間にわたり、研究活動の真髓のみならず、研究者としての心構え等細部に至るまで御指導を頂き、私自身の研究者としての方向性を定めて頂きました。また、博士課程前期、後期の五年間にわたり副指導教官として御指導を賜った本田清助教授にも深謝致します。本田先生には常に親切な御助言を頂き、研究を進めるうえで、大きな励みとなっておりました。星野雄二郎助手には投稿論文作成、実験指導等、研究活動の細部にわたり御指導を頂いたこと、感謝に堪えません。若い研究者として、気軽に実に様々な相談に応じて頂き、博士課程三年間の研究活動を支えて頂きました。最後に、長い研究生活の中で、共に学んだ、環境情報学府井上研究室、工学府本田研究室、工学部井上・本田研究室の卒業生、在学生の方々に感謝致します。

参考文献

- (1)折居由利子、伊藤まゆみ、溝上一敏、特開平 5-176782
- (2)駒沢幸夫、陳 政雄、穂坂邦夫、特開昭 62-19579
- (3)Sato, K.; Inoue, S.; Miyamoto, O.; Ikeda, H.; Ota, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1987, 60, 4184
- (4)(a)Ota, T.; Hasegawa, S.; Inoue, S.; Sato, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1988, 3029 (b)太田知巳、横浜国立大学博士論文、(1987) (c) Inoue, S.; Ikeda, H.; Sato, S.; Horie, K.; Ota, T.; Miyamoto, O.; Sato, K. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 5495
- (5)Patterson, J. W. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 4542
- (6)Inoue, S.; Asami, M.; Honda, K.; Shrestha, K. S.; Takahashi, T.; Yoshino, T. *Synlett* 1998, 679 (b)高橋正明、横浜国立大学修士論文、(1995)
- (7)K. B. Sharpless, R. C. Michealson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, 85, 2497
- (8)G. B. Payne, *J. Org. Chem.*, 1962, 27, 3819
- (9)C. H. Benhers, S. Y. Ko, K. B. Sharpless, F. J. Walker, *J. Org. Chem.*, 1985, 50, 5687
- (10) T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, 102, 5974
- (11)Weinleb .
- (12)早川英貴、横浜国立大学修士論文、(1999)

## 公表論文等

本論文を構成する報文

- (1) S. Inoue, C. Nakagawa, F. Iwasaki, H. Hayakawa, Y. Hoshino, K. Honda, "Regioselective Synthesis of Furan-fused 3-Hydroxy-2,2-dimethylchroman, NG-121 Model Compound" Synlett, in press
- (2) S. Inoue, C. Nakagawa, Y. Hoshino, K. Honda, "Stereoselective Total Synthesis of NG-121" in preparation

学会発表

- (1) S. Inoue, C. Nakagawa, Y. Hoshino, K. Honda, "Synthesis of aromatic isoprenoid using [2,3]sigmatropic rearrangement of sulfur ylide as the key step", International Symposium on the Chemistry of Essential Oils, Terpens, and Aromatics, 18-21 October, Tokushima, **2002**, pp215-217
- (2) S. Inoue, C. Nakagawa, Y. Hoshino, K. Honda, "Stereoselective Total Synthesis of NG-121", Abstracts, 15<sup>th</sup> International Conference on Organic Synthesis, Nagoya, 1-6 August, **2004**, pp362
- (3) 井上誠一、○中川千洋、星野雄二郎、本田清、「神経成長因子増強作用を有する含酸素複素環天然物 NG-121 の全合成研究」、第87回有機合成シンポジウム講演要旨集、2005、133-136