

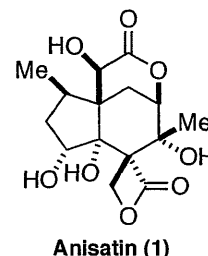
## 論文の内容の要旨

論文題目 **Anisatin** の合成研究

氏 名 山田 耕平

### 【背景】

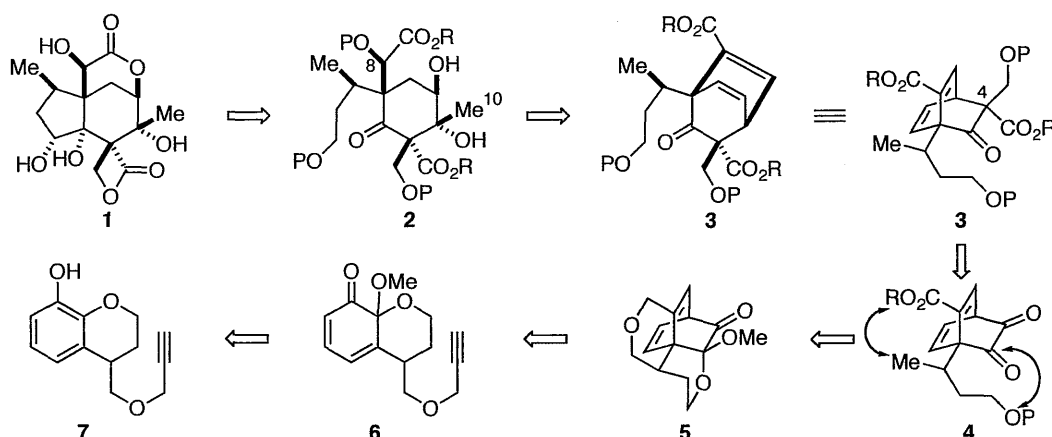
**Anisatin (1)** は、Lane らによりシキミの種から有毒成分として単離された化合物である<sup>1)</sup>。GABA<sub>A</sub> 受容体アンタゴニストとして作用することから、神経薬理学研究に用いられている。平田らにより構造決定がなされ、2つの四級炭素を含む8つの連続した不斉炭素と、スピロβ-ラクトンをもつ多官能性のセスキテルペンであることが明らかとなった<sup>2)</sup>。多くの合成研究が行われてきたが、全合成は山田らによる一例のみである<sup>3)</sup>。筆者は、この複雑な構造を持つ**1**の全合成研究に着手した。



### 【逆合成解析】

逆合成解析を **Scheme 1** に示す。二つのラクトンをカルボン酸とアルコールに切断し、cis ジオールはピナコールカップリングにより構築できるものとする。前駆体として高度に置換されたシクロヘキササン **2** を考えることが出来る。**2** の C8 位の炭素と C10 位のメチル基を逆合成的に結合させ、ビスクロ[2.2.2]骨格を有する化合物 **3** とした。C4 位の四級炭素は、ケトン足を足がかりに誘導出来るものとする。ジケトン **4** となる。そして二つの矢印で示した官能基をリンカーとして結合させると、化合物 **5** となる。この鍵中間体 **5** のビスクロ[2.2.2]骨格は、Liao らの方法論を用いて、ジヒドロベンゾピラン **7** から得られるオルトキノンモノケタール **6** の分子内 Diels-Alder 反応により構築することとした<sup>4)</sup>。

### Scheme 1

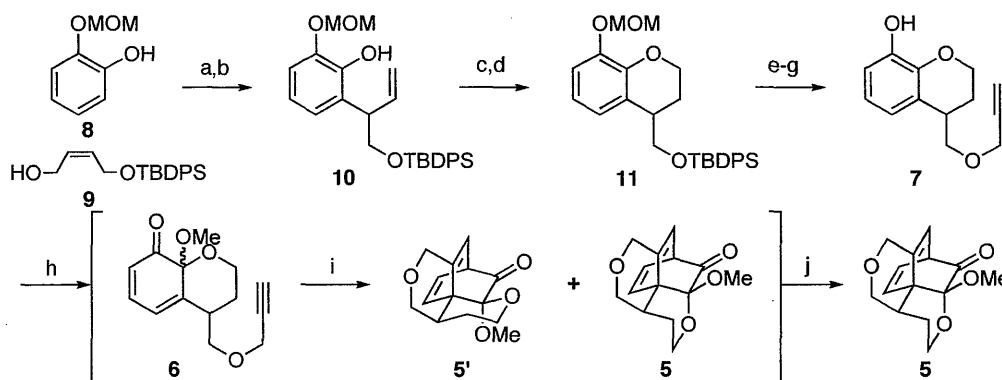


### 【結果・考察】

鍵中間体 **5** の合成を以下のように行った (**Scheme 2**)。フェノール **8** とアルコール **9** を、光延反応を用いてエーテルとした後、Claisen 転位を行ない **10** とした。**10** の二重結合を、ヒドロホウ素化と引き続く酸化により、アルコールとした後に、分子内光延反応を用いてジヒドロベンゾピラン **11** を得た。続いて TBDPS 基を除去し、生じた水酸基をプロパルギル化した後、フェノール性水酸基を脱保護し、Diels-Alder 反応前駆体である **7** を合成した。

この得られた前駆体 **7** を、メタノール中、ジアセトキシドベンゼンを用いて酸化することにより、ケタールのジアステレオマーが 1:1 の混合物として、オルトキノノンモノケタール **6** を生成した。混合物のまま **6** をトルエン中、加熱還流させると、双方のジアステレオマー共に分子内 Diels-Alder 反応は進行し、ビシクロ [2.2.2] 骨格を構築することができた。ケタールのジアステレオマーに関してはメタノール中、酸性条件下、異性化を行なったところ、熱力学的に安定な一方の異性体へと収束し、鍵中間体である **5** を良好な収率で得ることができた。

### Scheme 2

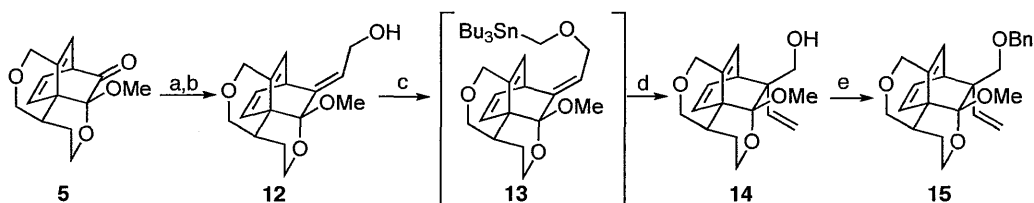


Reagents and conditions: (a) DEAD,  $\text{Ph}_3\text{P}$ , toluene, 91%; (b) *N,N*-diethylaniline, 230 °C, 85%; (c)  $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ , THF; aq. NaOH,  $\text{H}_2\text{O}_2$ , 72%; (d) DEAD,  $\text{Ph}_3\text{P}$ , toluene, 92%; (e) TBAF, THF, quant.; (f) NaH, propargyl bromide, THF-DMF, 86%; (g) cat. CSA, MeOH, 50 °C, quant.; (h)  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ , MeOH; (i) toluene, reflux; (j) cat. CSA, MeOH, 50 °C, 75% (3 steps).

ビシクロ [2.2.2] 骨格を有する鍵中間体 **5** を合成できたので、スピロ  $\beta$ -ラクトンが有する C4 位四級炭素の構築を行なうこととした (**Scheme 3**)。 **5** を Horner-Wadsworth-Emmons 反応で二炭素増炭した後にエステルを還元し、アリルアルコール **12** とした。 **12** を、ヨウ化メチルトリブ

チルスズを用いてアルキル化し、**13**とした。そのままワンポットにて HMPA 存在下、メチルリチウムを作用させ、スズ-リチウム金属交換を行なったところ、2,3-シグマトロピー転位が進行し、四級炭素を有するホモアリルアルコールを単一のジアステレオマーとして与えた。生じた一級水酸基はベンジルにて保護し **15**とした。

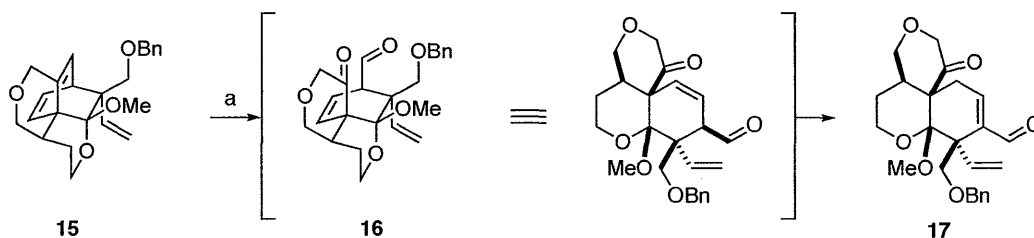
### Scheme 3



Reagents and conditions: (a)  $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ , KHMDS, toluene, reflux, 91%; (b) LAH, THF; (c)  $n\text{-Bu}_3\text{SnCH}_2\text{I}$ , KH, THF; (d) MeLi, HMPA,  $-78^\circ\text{C}$ , 72% (2 steps). (e) BnBr, NaH, TBAI, THF-DMF,  $50^\circ\text{C}$ , quant.

二つの不斉四級炭素の立体選択的な構築ができたので、ビシクロ骨格の開裂を行なうこととした (Scheme 4)。オレフィンの開裂にオゾン分解を用いたところ、電子密度の高い三置換オレフィン選択的に開裂が進行し、**16**を生成した。ジメチルスルフィドによる還元処理の後に、炭酸カリウムを作用させると、オレフィンの異性化が起り、 $\alpha, \beta$ -不飽和アルデヒド **17**が得られた。

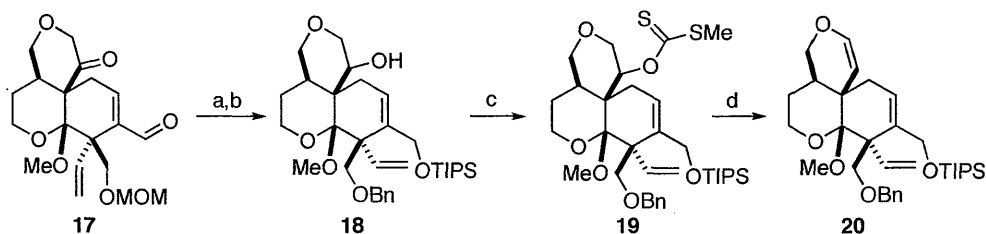
### Scheme 4



Reagents and conditions: (a)  $\text{O}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ ;  $\text{Me}_2\text{S}$ ;  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 86%

$\alpha$ -ヒドロキシラク톤の足掛かりとなるエノールエーテルの構築を行なった (Scheme 5)。アルデヒドとケトン還元し、生じた一級水酸基選択的に保護基を導入し、**18**とした。二級水酸基をキサンテート基へと変換し、Chugaev 反応を用いてラクトン構築の足がかりとなるエノールエーテル **19**を得た。

### Scheme 5

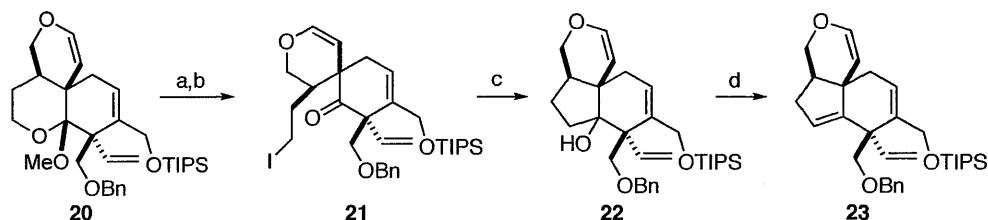


Reagents and conditions: (a) LAH, THF; (b) TIPSCl, imidazole, DMF, 84% (2 steps); (c)  $\text{CS}_2$ , MeI, NaH, DMF-THF, 86%; (d) 2,6-di-*t*-butyl-*p*-cresol,  $\text{Ph}_2\text{O}$ ,  $230^\circ\text{C}$ , 75%

$\alpha$ -ヒドロキシラクトン構築の前にシクロペンテン環の構築を行なった (Scheme 6)。**20**のケタールを加水分解した後に、生じた一級水酸基をヨウ素へと変換し、**21**とした。このものに  $t\text{-BuLi}$ を作用させると、ハロゲン-リチウム交換が起り、生じたアルキルリチウムによる近傍のケトン基への求核付加が進行し、シクロペンタノール **22**が得られた。生じた三級水酸基は Burgess 試

薬を用いて脱水し、シクロペンテン **23** を得た。

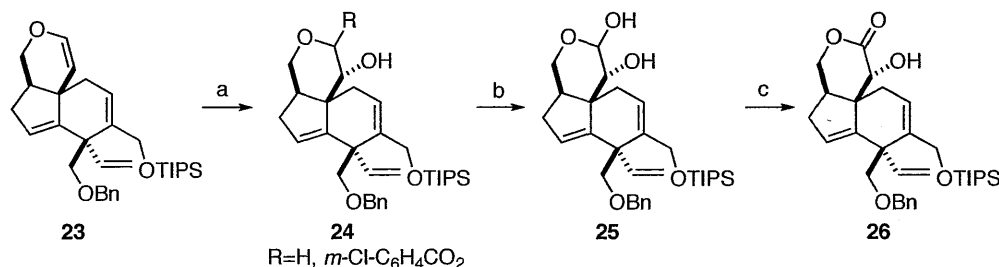
### Scheme 6



Reagents and conditions: (a) AcOH, H<sub>2</sub>O, THF; (b) I<sub>2</sub>, imidazole, Ph<sub>3</sub>P, THF, 80% (2 steps); (c) *t*-BuLi, THF, -78 °C; (d) Burgess reagent, THF, 60 °C, 50% (2 steps)

$\alpha$ -ヒドロキシラク톤の構築を行なった (Scheme 7)。 **23** に対して、メタクロロ安息香酸を作用させるとエポキシ化と引き続きエポキシド開環により生じたオキソカルベニウムイオンに対し、メタクロロ安息香酸または水が付加した化合物が混合物 **24** として得られた。この混合物を加水分解した後に、TEMPO を用いてラクトールを選択的に酸化し、 $\alpha$ -ヒドロキシラクトン **26** を合成した。

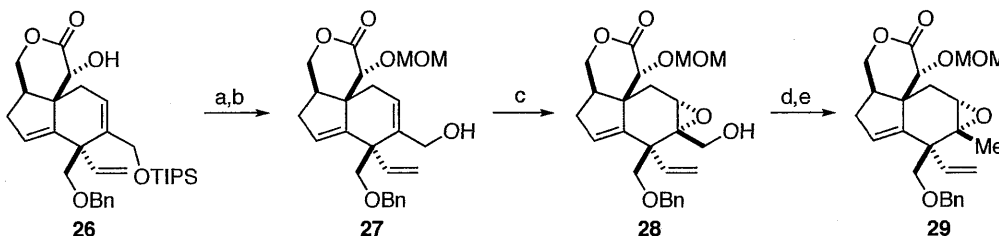
### Scheme 7



Reagents and conditions: (a) *m*CPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C; (b) aq. NaOH, MeOH; (c) TEMPO, NCS, *n*-Bu<sub>4</sub>NCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, buffer, 74% (3 steps)

この $\alpha$ -ヒドロキシラク톤を転位させる前駆体を合成した (Scheme 8)。二級水酸基を MOM 基にて保護した後に、TIPS 基を除去し、アリルアルコール **27** とした。このものを Sharpless のエポキシ化の条件に付したところ、MOM 基を避ける形で位置、及び立体選択的に反応が進行し **28** を与えた。不用となった一級水酸基は、ヨウ素化の後にシアノ水素化ホウ素ナトリウムを用いて穏和な条件で反応を行なうことで、エポキシドを損なうことなく還元することが出来た。

### Scheme 8

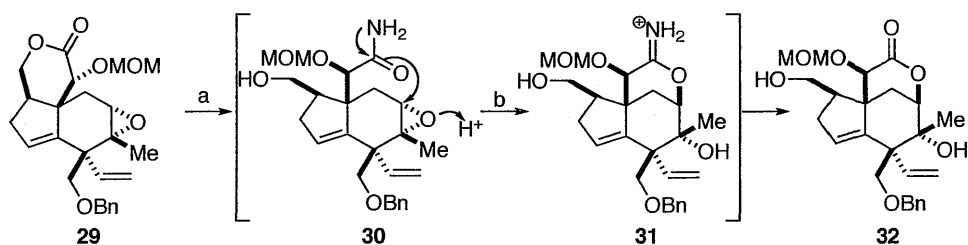


Reagents and conditions: (a) MOMCl, NaH, TBAI, THF-DMF; (b) TBAF, THF, 85% (2 steps); (c) VO(acac)<sub>2</sub>, TBHP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (d) I<sub>2</sub>, imidazole, imidazole, Ph<sub>3</sub>P, THF; (e) NaHBH<sub>3</sub>CN, THF-HMPA, 66 °C, 62% (2 steps)

得られた前駆体 **29** を用いてラク톤の転位を行なった (Scheme 9)。アンモニア水を用いてメタノール中、加熱させるとアンモノリシスが進行し、アミド **30** が生成した。このものを酸性

処理したところ、エポキシドの活性化に伴うカルボニル基からの求核反応により、目的のラクTONの転位は進行し、オキサビシクロ[3.3.1]骨格をもつ化合物 **32** を 85%にて得ることができた。

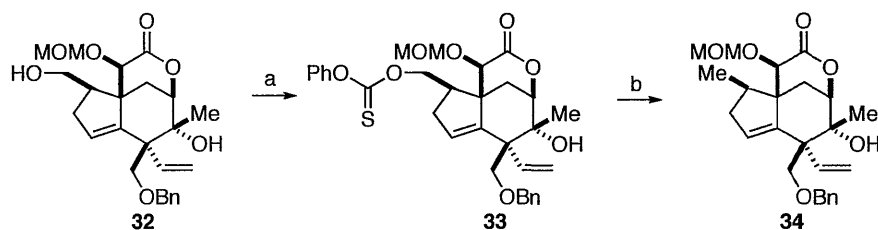
### Scheme 9



Reagents and conditions: (a) aq.  $\text{NH}_3$ , MeOH, 65 °C; (b) aq. HCl, AcOEt, 0 °C, 85%

オキサビシクロ[3.3.1]化合物 **32** が合成できたので、不用となった水酸基の除去を行なった (Scheme 10)。 **32** をフェノキシチオノカーボネート **33** へと変換した後に、ラジカルを用いた還元 conditions に附すことで、メチル基へと変換することが出来た。

### Scheme 10



Reagents and conditions: (a)  $\text{ClC(S)OPh}$ , Py, DMAP, MeCN, 0 °C, 73%; (b) AIBN, *n*- $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , toluene, 100 °C, 68%

### 参考文献

- 1) J. F. Lane *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 3211., 2) Y. Hirata *et al.*, *Tetrahedron*, **1968**, 24, 199., 3) K. Yamada *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 9001., 4) Liao *et al.*, *Acc. Chem. Res.*, **2002**, 35, 856.