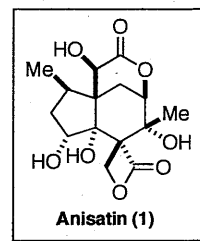
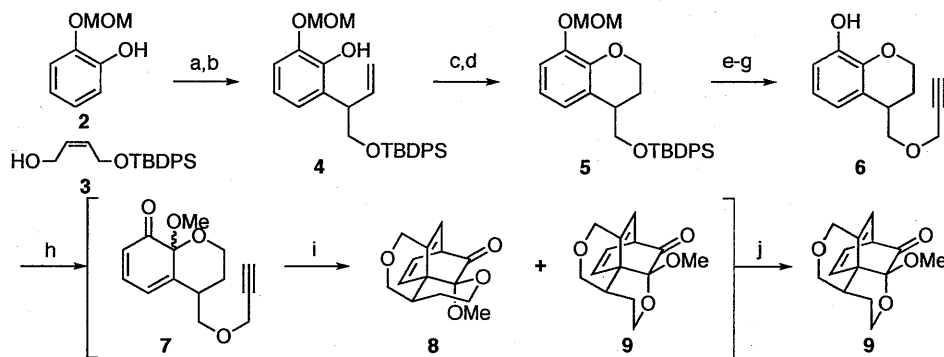


Anisatin (1) は、Lane らによりシキミの種から有毒成分として単離された、特徴的なスピロβ-ラクトンをもつ多官能性のセスキテルペンである。多くの合成研究が行われてきたが、全合成は名古屋大学の山田らによる一例のみである。山田は、この複雑な構造を持つ1の全合成研究を行なった。



まず山田は鍵中間体9の合成を以下のように行った (Scheme 1)。2と3を、光延反応を用いてエーテルとした後 Claisen 転位を行ない4とした。4の二重結合をヒドロホウ素化と引き続き酸化によりアルコールとし、分子内光延反応を用いてジヒドロベンゾピラン5を得た。続いて TBDPS 基を除去、プロパルギル化、脱保護により、Diels-Alder 反応前駆体6を合成した。6をメタノール中、ジアセトキシノドベンゼンを用いて酸化し、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7を生成した。混合物のまま7をトルエン中、加熱還流させることで分子内 Diels-Alder 反応を行ない、ビスクロ[2.2.2]化合物8、9を得た。そしてメタノール中、酸性条件下、異性化を行ない熱力学的に安定な一方の異性体へと収束させ、鍵中間体である9を得た。

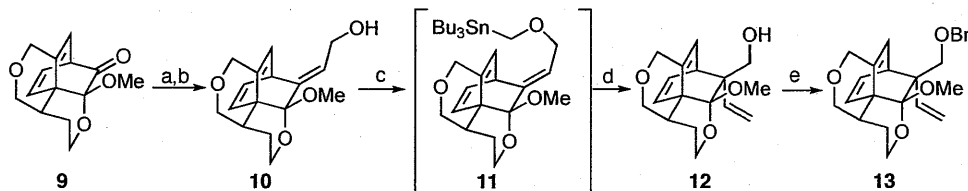
Scheme 1



Reagents and conditions: (a) DEAD, Ph_3P , toluene, 91%; (b) *N,N*-diethylaniline, 230 °C, 85%; (c) $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$, THF; aq. NaOH, H_2O_2 , 72%; (d) DEAD, Ph_3P , 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).

ビスクロ[2.2.2]骨格を有する鍵中間体9を合成できたので、スピロβ-ラクTONの四級炭素の構築を行なった (Scheme 2)。9を二炭素増炭した後にエステルを還元し10とした。10に対しヨウ化メチルトリブチルスズを用いてアルキル化し11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い、2,3-シグマトロピー転位により、ホモアリルアルコール12を単一のジアステレオマーとして得た。一級水酸基はベンジルにて保護し13とした。

Scheme 2

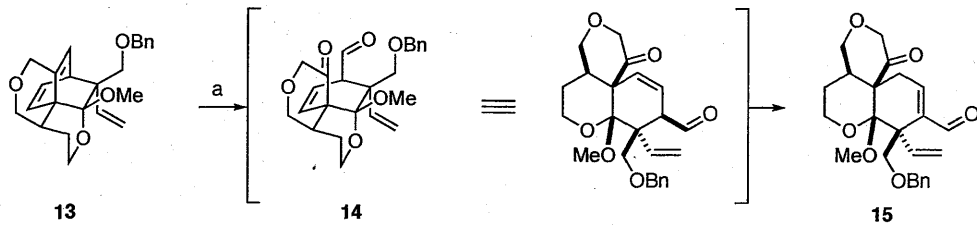


Reagents and conditions: (a) $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, KHMDS, toluene, reflux, 91%; (b) LAH, THF; (c) *n*- $\text{Bu}_3\text{SnCH}_2\text{I}$, KH, THF; (d) MeLi, HMPA, -78 °C, 72% (2 steps); (e) BnBr, NaH, THF-DMF, 50 °C, quant.

二つの四級炭素の立体選択的な構築ができたのでビスクロ骨格の開裂を行なった (Scheme 3)。オゾン分解を用いて、電子密度の高い三置換オレフィン選択的な開裂を行なうことで14を生成した。還

元処理の後に炭酸カリウムを作用させ、オレフィンの異性化を行ない、 α, β -不飽和アルデヒド **15** を得た。

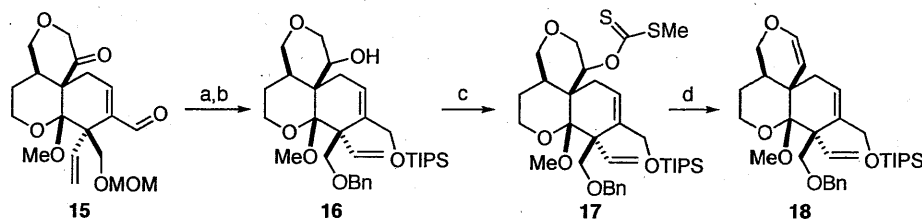
Scheme 3



Reagents and conditions: (a) O_3 , CH_2Cl_2 -MeOH, $-78^\circ C$; Me_2S ; K_2CO_3 , $0^\circ C$, 86%

次に、 α -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 4)。先ず、二つのカルボニル基を同時に還元し、生じた一級水酸基を選択的に保護して **16** とし、残る二級水酸基をキサンテート基へと変換し、Chugaev 反応を用いてエノールエーテル **18** を得た。

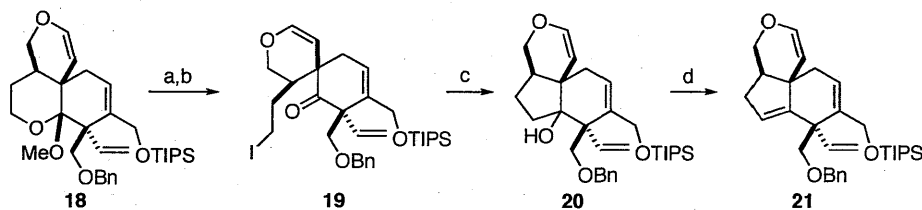
Scheme 4



Reagents and conditions: (a) LAH, THF; (b) TIPSCl, imidazole, DMF, 84% (2 steps); (c) CS_2 , MeI, NaH, DMF-THF, 86%; (d) 2,6-di-*t*-butyl-*p*-cresol, Ph_2O , $230^\circ C$, 75%

この段階でケタール構造より堅固なシクロペンテン環の構築を行なった (Scheme 5)。18 のケタールを加水分解し、生じた一級水酸基をヨウ化体に変換して **19** を得た。このものに *t*BuLi を作用させると、生じたアルキルリチウムが近傍のケトン基へ求核付加して **20** 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 **21** を合成した。

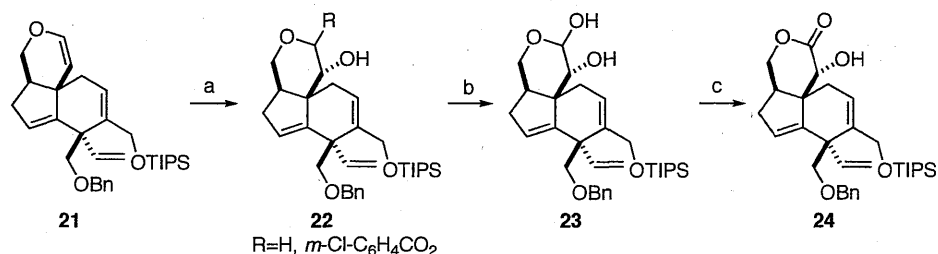
Scheme 5



Reagents and conditions: (a) AcOH, H_2O , THF; (b) I_2 , imidazole, Ph_3P , THF, 80% (2 steps); (c) *t*-BuLi, THF, $-78^\circ C$; (d) Burgess rgt, THF, $60^\circ C$, 50% (2 steps)

エノールエーテル **21** から α -ヒドロキシラクトン **26** への変換に向けて、まず過酸化によるエポ

Scheme 6

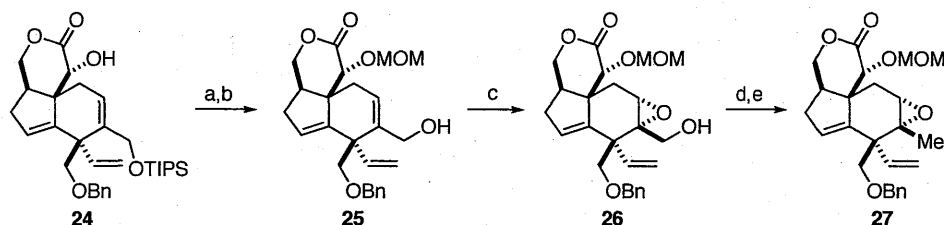


Reagents and conditions: (a) *m*CPBA, CH_2Cl_2 , $0^\circ C$; (b) aq. NaOH, MeOH; (c) TEMPO, NCS, *n*-Bu₄NCl, CH_2Cl_2 , buffer, 74% (3 steps)

キシ化を行った (**Scheme 6**)。生じたエポキシドは直ちに開環してメタクロ安息香酸または水が付加した化合物を混合物として与えた。この混合物を加水分解した後、TEMPO を用いてラクトールを選択的に酸化し、 α -ヒドロキシラクトン **26** が得られた。

MOM 基の導入、TIPS 基の除去により **25** とし、続くエポキシ化により **26** を得た。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た穏和な条件で還元シメチル体 **27** とした (**Scheme 7**)。

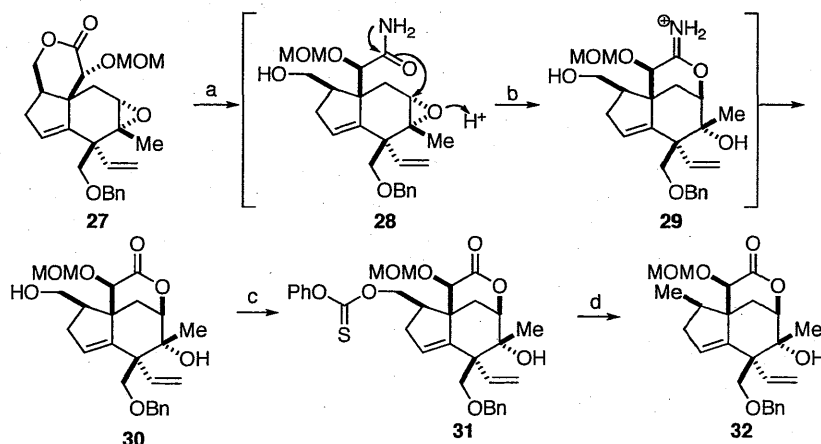
Scheme 7



Reagents and conditions: (a) MOMCl, NaH, TBAI, THF-DMF; (b) TBAF, THF, 85% (2 steps); (c) VO(acac)₂, TBHP, CH₂Cl₂; (d) I₂, imidazole, Ph₃P, THF; (e) NaBH₃CN, THF-HMPA, 66 °C, 62% (2 steps)

ラクトンのまき直しの前段階として **27** を加アンモンニア分解し、アミド **28** を得た。このものを酸処理するとエポキシドの活性化に伴うカルボニル基の求核反応によりラクトン化が進行し、anisatin の基本骨格を有するラクトン体 **30** が得られた。次いで、フェノキシチオノカーボネートを導入した後ラジカル的還元 conditions に付すことで、メチル体 **32** へと変換することが出来た (**Scheme 8**)。

Scheme 8



Reagents and conditions: (a) aq. NH₃, MeOH, 65 °C; (b) aq. HCl, AcOEt, 0 °C, 85%; (c) ClC(S)OPh, Py, DMAP, MeCN, 0 °C, 73%; (d) AIBN, *n*-Bu₃SnH, toluene, 100 °C, 68%

以上のように、山田は分子内 Diels-Alder 反応により形成したビシクロ[2.2.2]骨格を利用し、anisatin の母骨格の構築に成功し、その全合成への道を切り開いた。この成果は薬学研究に寄与するところ大であると考えられる。従って、博士(薬学)の学位を授与するに値するものと認めた。