D-マンニトールを原料とするキラルビルディングブロックの合成

高野 誠 一*・小笠原 国 郎*

Synthesis of Versatile Chiral Building Blocks Starting from D-Mannitol.

Seiichi TAKANO* and Kunio OGASAWARA*

This article describes a compilation of recent development in the practical preparation of versatile chiral building blocks carried out in the authors' laboratories using D-mannitol as common chiral starting material. The described examples are accompanied by full experimental details for the practical purpose.

1. はじめに

生理活性から液晶にわたるまでそれらの特性の発現が分子の不斉によって左右される事実が認識され、もはやキラリティー制御を前提としない合成計画は考えられなくなった。分割法を別にすれば不斉分子の構築は(i)既存不斉分子からの変換、(ii)不斉補助剤の使用、(iii)不斉誘起触媒の使用、という3つの方法に依存しているが、不斉補助剤あたり化学量論量の不斉分子の産生にしか対応しない第2の手法には実用的に限界があり、酵素法、化学触媒法の別なく効率性の高い第3の手法および活用次第で極めて効率性の高い第1の手法が今後の主流となると思われる。いずれにせよ近い将来には手法を問わず種々の不斉分子種の入手は日常的に行われ得ることになり、これらを如何に効率的に多様の構造を持つ対象物の組み立てに対応させるかが合成化学者の課題となるものと思われる。我々はこれまで第1の観点から入手容易なD-マンニトール(1)をキラル資源として有効に活用することを目的として、これより生理活性天然物を中心とするキラル合成を行ってきた¹⁾。この際多様の適応性を見出すためにD-マンニトール(1)それ自身を直接対象物に適合させることは避け、一たん機能性の高いキラルビルディングブロックに変換した後、これらの機能性をもとに多様の目的物に適応させるものとした。この間、D-マンニトール(1)の持つC₂-対称性がこの目的に

効果的に反映され基本キラル原料として極めて有効に機能することが判ってきた。これまでのところ我々の検討はマンニトール(1)分子のC₂-対称性に基づいてこれをキラルグリセロール二量体、即ちキラルグリセロール誘導体としての活用範囲に限定されるものであるが、それにもかかわらず多くの有用なキラルビルディングブロックを効果的に作り出すことが出来た。最近キラルグリセロール単位が酵素法²⁾あるいは化学触媒法³⁾によって効果的に合成されるようになってきており、我々の結果はこれら第3の手法と連結出来るものと考えている。本稿は我々がこの間に得た結果を述べるものであるが、特定の対象物のキラル合成をそれぞれ示すものではなく、この間に得られた多様の化合物の構築に広い適用性を持つと思われる量的合成が可能なキラルビルディングブロックを拾い集めて実施例によって示し、今後この種の化合物を取り扱われる方々の参考に供することを目的とするものである。従って記載した例はすべて我々の手によって試みた結果のみに限定されるものであり、多くの優れた例が欠けていることを了承頂きたい⁴⁾。さらに参考文献についても実施例の記載されているもののみを示したのでさらに詳しくは原報を参照されたい。

スキーム1は本論文に記載したキラルビルディングブロック類をD-マンニトール(1)からおおよその世代順に要約したものである。このなかにはいくつか既存の化合物も含まれるが製法的に改善がなされているものを示した。

2. 基本原料の合成

基本原料としては1,2:5,6-di-O-isopropylidene-D-

* 東北大学薬学部薬品合成化学教室 ()

* Pharmaceutical Institute, Tohoku University ()

Scheme 1

mannitol (26) および 3,4-*O*-isopropylidene-*D*-mannitol (28) の 2 種を用いた。前者は *D*-mannitol (1) の部分アセトニド化⁶⁾ によって、また後者は 1,2:3,4:5,6-tri-*O*-isopropylidene-*D*-mannitol⁶⁾ (27) の形成と、つづく部分加水分解⁷⁾ によって得られる。前者の大量合成については *D*-mannitol (1) の溶解性などから若干問題点を残し、いくつかの改良法も報告されているが⁸⁾、我々の試みた範囲ではアセトン中無水塩化亜鉛を用いる Baer⁵⁾ らの最も古い方法が数百グラムスケールで最良の結果を与えた。一方、後者については困難なく行うことが出来る(スキーム 2)。

1,2:5,6-Di-*O*-isopropylidene-*D*-mannitol⁶⁾ (26)

無水 ZnCl_2 400g (2.93mol) をアセトン (2.5l) に懸濁

させ防湿下に室温で攪拌し、これに *D*-mannitol (1) 250g (1.375mol) を反応液が 20°C 以上にならないように氷冷下に加え 24h 攪拌する。反応液に K_2CO_3 400g (2.5mol) の水溶液 (500ml) を加え十分に攪拌してから、有機層を傾瀉でわけ、さらに沈澱物は CH_2Cl_2 で十分に洗浄する。アセトン層に conc. NH_4OH (ca. 5 ml) を加え、40°C 以下で減圧濃縮し、残査を CH_2Cl_2 洗液に溶かし分離する水層を分ける。有機層を冷水で洗浄し、乾燥 (K_2CO_3) 後、溶媒を減圧留去し、残留物を CH_2Cl_2 より再結晶し di-acetonide (26) 214.8g (60%) を得る: mp 119–121°C。

3,4-*O*-Isopropylidene-*D*-mannitol^{6,7)} (28)

D-mannitol (1) 20g (0.11mol) の acetone (250ml) 懸濁液

Scheme 2

に室温攪拌下に conc. H_2SO_4 (2 ml) を加え, D-mannitol (1) が完全に溶解するまで攪拌を続ける (~24h)。氷冷攪拌下に K_2CO_3 (10g) の水溶液 (10ml) を加え 20min 攪拌後, 45°C 以下で減圧下に濃縮 (ca. 100ml) し, これを冷水 (800ml) に注ぐ。析出する結晶を吸引ろ取し, 水洗, 乾燥し, 1,2:3,4:5,6-tri-O-isopropylidene-D-mannitol (27) 27g (81%), mp $67-69^\circ\text{C}$, を得る。ついで (27) 30.2g (0.1mol) を 70% 酢酸 (500ml) に溶解し 45°C で 1.5h 攪拌する。減圧下 45°C 以下で溶媒を留去し, さらに benzene を加え共沸によって残留する水を除く。残査に acetone を加え, 不溶物をろ別後, 濃縮し, benzene から再結晶し monoacetonide (28) 16.6g (74.8%), を得る: mp $82-84^\circ\text{C}$ 。

3. キラルビルディングブロックの合成

3.1. 1,2-O-Isopropylidene-(S)-glycerol (2) の合成 (a: *Scheme 1 中のアルファベットに対応する。以下同様) 最も基本的なビルディングブロックである 1,2-O-isopropylidene-(S)-glycerol (2) はジアセトニド (26) から 1,2-O-isopropylidene-(R)-glyceraldehyde (29) を経て得られる。この際, 不安定な水溶性の高い中

Scheme 3

間体 (29) は単離せず同一反応水溶液中でそのまま還元する⁹⁾。得られる成績体 (2) は微量の不純物の混在のためラセミ化するので長期の保存は好ましくない (スキーム 3)。

1,2-O-Isopropylidene-(S)-glycerol⁹⁾ (2) 前記 diacetonide (26) 34.0g (0.13mol) を CH_2Cl_2 (150ml) に溶解し, 5% aq. NaHCO_3 (60ml) と氷冷攪拌下に NaIO_4 30.6g (0.143mol) の水溶液 (90ml) を滴下する。同温で 1h 攪拌, NaBH_4 4.93g (0.13mol) を 10°C 以下で少量づつ加える。反応終了後, acetone を加え過剰の NaBH_4 を分解後, 不溶物をセライトろ別する。有機層を分取後水層を CH_2Cl_2 抽出し, 合わせた有機層を brine で洗い乾燥 (K_2CO_3) する。溶媒留去後, 減圧蒸留しアルコール (2) 27.4g (80%) を得る: bp 84°C (16torr); $[\alpha]_D + 11.4$ (c 5.29, MeOH)。

3.2. Ethyl 4,5-O-isopropylidene-(S)-4,5-dihydroxy-2-pentenoate (4) の合成 (b) この δ 位にキラル中心を持つ機能性の高い α,β -不飽和エステル (4) はビルディングブロックとして高い潜在価値を持つが, 不安定なアルデヒド体 (29) に対する Wittig 反応によらなければならず大量合成は困難であった¹⁰⁾。そこで 29 を単離せず, 生成と同時に同一反応水溶液中で炭酸カリウムの存在下にホスホン酸エステルによってこれを捕捉し好収率で不飽和エステル体 (4) を得る手法を確立した¹¹⁾。従来の無水溶媒中強塩基を用いる場合と異なり E-エステル (4) を優先し, Z-エステル (30) の生成は 1/30 以下となる (スキーム 4)。

Scheme 4

上述のグリセロール誘導体 (2) の場合と同様に, この間の変換においては水溶性の高い中間体 (29) の単離を要せず, 反応を水溶液中で行うことができるので, 無水溶媒中で毒性の高い四酢酸鉛を用いなければならない従来

の手法に較べ、安全性の点から好ましいと思われる。

Ethyl 4,5-O-isopropylidene-(S)-4,5-dihydroxy-2-pentenoate¹¹⁾ (4) 上記 diacetone (26) 10.0g (38mmol) を 5% aq. NaHCO₃ (100ml) 中に懸濁し、0°C 攪拌下に NaIO₄ 9.8g (46mmol) の水溶液 (30ml) を滴下する。室温で 1h 攪拌後、0°C に冷却し、ethyl diethoxyphosphinylacetate 16.7ml (84mmol), ついで 6M aq. K₂CO₃ (130ml) を加える。室温で 20h 攪拌後、CH₂Cl₂ で抽出し、抽出層を水洗、乾燥 (K₂CO₃) する。溶媒を減圧で留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し成績体 (4) 13.14g (86%) を得る。本品は *E/Z* = 97:3 の混合物である。両者はシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって分離出来る：*E*-isomer (4) : bp 100-110°C (13torr); [α]_D¹⁷ + 43.3° (c 0.5, CHCl₃)。Z-isomer (30) : bp 80-90°C (13torr); [α]_D¹⁷ + 124.3° (c 0.534, CHCl₃)。

3.3. (2R,3R)-2,3-O-Isopropylidenethreitol (5) の合成(c) キラルな threitol 誘導体は酒石酸からも得ることが出来るが、より高価な非天然型酒石酸に由来する (2R,3R) 体 (5) を D-マンニトール (1) から合成した。即ちトリアセトニド (27) を同一水溶液中で部分脱アセトニド化、グリコール開裂およびナトリウムボロヒドリドによる還元を行い (2R,3R)-体 (5) を得た¹²⁾。一方、還元剤に換えてホスホン酸エステルを同一反応水溶液中で反応させると C₂-対称性を持つ bis- α,β -(*E*)-不飽和エステル体 (6) が得られる¹³⁾ (スキーム 5)。

(c) and (d)

Scheme 5

✓ **成((e) and (f))** ラセミ化し易いアルコール (2) は直ちにベンジル化つづく脱ケタール化によって (*R*)-1-O-benzylglycerol (3) とする⁹⁾。これを一たん dimesylate (33) に変換後、無水酢酸中 2 モル当量の酢酸カリウムと加熱すると選択的な反転が起こり好収率で diacetate 体

✓ **(2R,3R)-2,3-O-Isopropylidenethreitol¹²⁾ (5)** : 上記 triacetone (27) 20.1g (66.5mmol) を 70% AcOH (400ml) に溶解し 40°C で 2h 攪拌する。減圧下低温で濃縮後、残渣を 20% aq. K₂CO₃ (60ml) に溶解し、ついで 0°C で攪拌下に NaIO₄ 5.60g (148mmol) の水溶液 (60ml) を加え、さらに NaBH₄ 5.60g (148mmol) を少量ずつ加える。反応混合物に CH₂Cl₂ (ca. 100ml) を加え、セライトろ過後、有機層を除く (目的物は水層に残る)。水層を減圧濃縮し、残渣を CH₂Cl₂ (5 × 300ml) で抽出し、乾燥 (MgSO₄) する。溶媒を留去後、減圧蒸留し (2R,3R)-threitol 体 (5) 6.31g (58.5% overall) を得る : bp 133°C (0.22torr); [α]_D²⁷ - 3.58° (c 5.19, CHCl₃)。

Diethyl (4R,5R)-O-isopropylidene-4,5-dihydroxy-2,6-octadiene-1,8-dicarboxylate¹³⁾ (6) 上記 (28) 2.82g (1.27mmol) を 5% aq. NaHCO₃ (25ml) に溶解し、0°C で攪拌下に NaIO₄ 8.15g (38mmol) の水溶液 (25ml) を滴下し、室温でさらに 1h 攪拌する。再び 0°C に冷却し、ethyl diethoxyphosphinylacetate 10.1ml (50.8mmol), さらに 10M aq. K₂CO₃ (50ml) を加え、室温で 16h 攪拌する。CH₂Cl₂ で抽出し、有機層を brine で洗浄し、乾燥 (K₂CO₃) する。減圧で溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し bis(*E*)-ester (6) 2.36g (62% overall) を得る : bp 135-140°C (0.2torr); [α]_D²⁶ + 67.61° (c 1.15, CHCl₃)。

3.4. (*R*)-および (*S*)-1-O-Benzylglycerol (3) の合

(34) を生成し、つづく脱アシル化で (*S*)-対掌体 (3) が得られる¹⁴⁾。これにより D-mannitol (1) の使用に伴う両対掌体の入手性という問題点が解決された (スキーム 6)。

(R)-1-Benzylglycerol⁹⁾ (3) 上記アセトニド体

(e) and (f)

Scheme 6

(2) 20g (0.152mol) を 50% aq. NaOH (100ml), benzyl bromide 32.4ml (0.272mol), benzyltriethylammonium chloride (0.93g) と共に 100°C で 12h 攪拌する。冷後水で希釈し Et₂O 抽出する。抽出液を brine で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) 後、溶媒留去し、残渣を 1.5N H₂SO₄ (120ml) と 5h 加熱する。冷後、Et₂O 抽出し、抽出層を 5% aq. NaHCO₃ で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄) する。溶媒を留去し残渣を減圧蒸留に付し (R)-diol 体 (3), 21.3g (77.2% overall) を得る: bp 110-120°C (0.15torr); [α]_D + 3.71° (c 19.9, CHCl₃)。

(S)-1-Benzylglycerol¹⁴⁾ (3) 上記 (R)-Benzylglycerol (3) 1.30g (7.14mmol) を pyridine (2.88ml) を含む CH₂Cl₂ (20ml) 中 MesCl (2.04g, 17.85mmol) を 0°C で攪拌下に加え、室温で 4h 攪拌する。反応混合液に氷水 (25ml) を加え、CH₂Cl₂ で抽出し、抽出層を brine, 5% HCl, 5% aq. NaHCO₃, brine の順で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) する。溶媒留去し、得られる dimesylate (33) (1.66g) を無水酢酸 (25ml) 中酢酸カリウム (2.45g, 25mmol) と 1.5h 加熱還流する。減圧で溶媒留去し、残渣を CH₂Cl₂ で抽出し、抽出層を brine, 5% aq. NaHCO₃, brine の順で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、溶媒留去後減圧蒸留し (S)-diacetate 体 (34) 1.31g (91%) を得る: bp 135-145°C (0.17torr); [α]_D -16.37° (c 4.56, CH₃OH)。ついで (34) 2.66g (10mmol) を MeOH (50ml) 中 K₂CO₃ 3.04g (22mmol) と室温下に 0.5h 攪拌し、減圧下に溶媒を留去し、残渣を水で希釈し CH₂Cl₂ で抽出する。抽出層を brine で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄) し、溶媒留去後、減圧蒸留し (S)-体 (3) 1.66g (91%) を得る: bp 110-120°C (0.15torr); [α]_D + 3.71° (c 19.9, CHCl₃)。

3.5. (S)-1-O-Octadecylglycerol (7) の合成 (g) グリセロールの 1 級水酸基の選択的エーテル化に関連して一般的に適用出来る結果を得たので 1 例を挙げる。す

でにアセタールあるいはケタール結合がジイソブチルアルミニウムヒドリドによって還元的に開裂され対応するアルコキシエーテルを与えることを見出していたが¹⁵⁾、この際水酸基が存在するとそれに近接する位置で選択的に開裂が起こることが判った¹⁶⁾。これを適用して (R)-1-benzylglycerol (3) から血小板活性因子の鍵中間体である (S)-1-O-octadecylglycerol (7) の合成を行った¹⁷⁾ (スキーム 7)。

(g)

Scheme 7

(S)-1-O-Octadecylglycerol¹⁷⁾ (7) 上記 (R)-(3) 3.82g (21mmol) と stearylaldehyde 5.36g (20mmol) の CH₂Cl₂ 溶液 (80ml) を *p*-TsOH 76mg (0.4mmol) と MgSO₄ 2.40g (20mmol) 存在下に室温で 24h 攪拌する。ろ過後有機層を水, 5% aq. NaHCO₃, 水の順で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) する。溶媒留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しアセタール (35) 6.11g (71%) を得る。これ (35) 432mg (1.0mmol) を EtOH (4 ml) に溶解し 10% Pd-C (100mg) 存在下に 50°C, 常圧で水素化 (24h) し、ろ過後、溶媒留去するとアルコール体 (36) 360mg (100%) を得る。ついで (36) 278mg (0.81mmol) の benzene (2 ml) 溶液に氷冷攪拌下に diisobutylaluminum hydride (1.5M in toluene) 2.7ml (4.1mmol) を加え、室温で 24h 攪拌する。反応物に MeOH (0.5ml) および 15% aq. NaOH (5 ml) を加え、Et₂O で抽出する。抽出層を brine で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) 後、溶媒留去し残渣を pet. ether より再結晶しエーテル体 (7) 238mg (85%) を得る: mp 70-71°C; [α]_D -2.49° (c 2.654, THF)。

3.6. (S)-O-Benzylglycidol (8) (h) キラル O-benzylglycidol (8) はそのアルキル化能からこの種のキラルビルディングブロック中最大の機能性を持つ化合物の 1 つである¹⁾。1 級水酸基のモノトシル化を経る従来法は選択性が完全ではなく^{9,18)}、多量の副生物の生成が大量合成を妨げていたが、ベンジリデンアセタール体 (37) に対する *N*-プロモコハク酸イミドによる酸化的開裂反応¹⁹⁾ を適用することによってこれを解決した²⁰⁾ (スキーム 8)。

Scheme 8

(S)-O-Benzylglycidol (8) 上記(R)-(3) 18.2g (100mmol)と benzaldehyde 10.6g (100mmol)を benzene (200ml)中 *p*-TsOH (100mg)の存在下に Dean-Stark 装置を付して 5h 還流する。冷後、反応液を 5%aq. NaHCO_3 , brine で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)後、減圧で溶媒留去し benzylidene acetal (37) 28.6g (100%)を得る。これを CCl_4 (200ml)中 NBS (19.8g, 111mmol)と遮光下に 26h 攪拌後、沈殿物をろ別し、ろ液を 5% aq. NaHCO_3 , brine で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)し、溶媒留去し臭化エステル体 (38) 34.9g を得る。この (38) 25.5g (73mmol)を dimethoxyethane (300ml)に溶かし、これに粉末 NaOH 7.3g (182mmol)を懸濁させ室温下に 24h 攪拌する。混合物に sat. aq. NaOH (100ml)を注ぎ、 Et_2O で抽出する。抽出層を 5% aq. NaHCO_3 , brine で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)し、溶媒留去後、減圧蒸留し、(S)-O-Benzylglycidol (8) 8.50g (71% overall)を得る：bp 120°C (0.22 torr)； $[\alpha]_{\text{D}} -15.25^\circ$ (neat)。

3.7. (S)-5-Hydroxy-4-pentanolide (9) および (S)-5-Hydroxy-2-penten-4-olide (10) の合成 (i) および (j)

多様の対象物の構築に適用出来る極めて有用な 2 種の 5

(i) and (j)

Scheme 9

員環ラクトン(9)および(10)を上記の不飽和エステル(4)から簡便に得た¹¹⁾。従来、これらは L-グルタミン酸^{21,22)}, やリボノラクトン^{23,24)}などの天然物からあるいは Sharpless 酸化を経て²⁵⁾得られていたが本法ははるかに効率的に両者を与えることが出来る(スキーム 9)。

(S)-5-Hydroxy-4-pentanolide¹¹⁾ (9) 前記(4) 815mg (4.07mmol)を EtOH (15ml)中 10%Pd-C (45mg)の存在下に 10h 水素化する。ろ過後溶媒留去し飽和エステル体(39), 778mg (95%)を得る；bp $100\text{--}110^\circ\text{C}$ (13torr)； $[\alpha]_{\text{D}}^{18} -4.75^\circ$ (c2.02, MeOH)。ついで(39) 230m (1.15mmol)を $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (0.1ml)を含む 50% aq. THF (1 ml)に溶かし室温で 1h 攪拌する。室温で水流ポンプ減圧下に大部分の溶媒を留去し、そのまま減圧蒸留するとラクトン体(9) 117mg (88%)を得る：bp $110\text{--}115^\circ\text{C}$ (0.2torr)； $[\alpha]_{\text{D}}^{27} +32.7^\circ$ (c3.04, EtOH)。

(S)-5-Hydroxy-4-pentenolide¹¹⁾ (10) 前記(4) 5.0g (25mmol), thiophenol 5.5g (42.5mmol), および ethyldiisopropylamine (98% 6.46g, 50mmol)を benzene (50ml)中で室温下に 42h 攪拌する。溶媒留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し 2 種のエピマー混合物 (57 : 43)として sulfide (41) 7.8g (100%)を得る。(41) 348mg (1.12mmol)を conc. HCl (0.5ml)を含む EtOH (5 ml)中で室温下 22h 攪拌し、減圧でエタノールを留去後、 CH_2Cl_2 で抽出する。抽出層を 5% aq. NaHCO_3 と brine で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)後、溶媒留去しラクトン体(42) 257mg (~100%)を得る。ついで(42) 538mg (2.4mmol)を 30% aq. H_2O_2 0.68ml (6.0 mmol)を含む酢酸 (5 ml)中で室温下に 2h 攪拌後、反応液を brine で希釈し CH_2Cl_2 で抽出する。抽出層を 5% aq. NaHCO_3 , brine で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)し、溶

媒留去し粗 sulfoxide 体(43)466mg(81%)を得、これを直ちに toluene(5.0ml)中 CaCO_3 720mg(7.2mmol)と 3h 還流する。ろ過後、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付すと butenolide (10) 189mg (69% overall) を得る: bp 130°C (0.9torr); mp $39\text{--}40^\circ\text{C}$ ($\text{CHCl}_3\text{--Et}_2\text{O}$); $[\alpha]_D^{24}\text{--}136.3^\circ$ (c 0.25, H_2O)。 ↗

3.8. (2R,3R)-2,3-Dihydroxymethyl-5-norbornene

(11)の合成(k) 前記不飽和エステル(4)からビルディングブロックとして利用価値の高い 2, 3-ジ置換 norbornene 誘導体(2R,3R)-(11)を cyclopentadiene との Diels-Alder 反応によって得た²⁷⁾。付加に際して *endo/exo* 比は低かったが面選択性は高く、そこで両置換基を同一官能基に変換することにより単一のジオール体(2R, ↗

(k)

(4)

(R,R)-(11)

Scheme 10

↗ 3R)-(11)に誘導した(スキーム10)。

(2R,3R)-2,3-Dihydroxymethyl-5-norbornene^{27b)}

(11) 上記(4) 1.0g(5.0mmol)の CH_2Cl_2 (10ml)溶液に -20°C で攪拌下に diethylaluminum chloride (1M in hexane) 5.5ml (5.5mmol)を滴下し、30min 後、cyclopentadiene 2.07ml (25mmol)を一挙に加え同温で 12h 攪拌する。反応混合物に $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (5.72g, 20mmol)を少量ずつ加えさらに 5h 攪拌してからセライトろ過し、ろ液を brine で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)する。溶媒留去後シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し *endo/exo* (3:1)-混合物 (44a, b) 1.24g (93%)を得る。この混合物 4.08g (15.3mmol)の THF (10ml)溶液を 0°C 攪拌下に

LiAlH_4 639mg (16.9mmol)の THF (30ml)懸濁液に滴下し、同温で 20min 攪拌する。混合物に 30% NH_4OH (ca. 10ml)を加え還元剤を分解後、セライトろ過し、ろ液を brine で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)し、溶媒留去し *endo/exo*-アルコール混合物(45a, b) 3.3g (96%)を得る。この混合物 450mg (2.01mmol)を 10% HCl (1 ml)と MeOH (4 ml)の混液中で 0°C で 30min 攪拌し脱アセトニド化後、5% aq. NaHCO_3 を加えて塩基性としてから NaIO_4 516mg (2.41mmol)の水溶液 (1 ml)、ついで NaBH_4 164mg (4.42mmol)を同温で加え、15min 攪拌する。反応混合物を CH_2Cl_2 で抽出し、抽出層を brine で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)し、溶媒留去後シリカゲルカラ

(1)

(6)

(50)

(51)

(S,S)-(11)

(52)

Scheme 11

ムクロマトグラフィーに付し(2*R*, 3*R*)-diol(11) 272mg(88%)を得る: bp 85-90°C(0.2torr); $[\alpha]_D^{27} + 23.06^\circ$ (c 1.01, CHCl₃).

3.9. (2*S*, 3*S*)-2, 3-Dihydroxymethyl-5-norbornene (11) の合成 (1) 本化合物は前記(2*R*, 3*R*)-体(11)の対掌体であるが前記の手法によれば入手困難な L-mannitol に由来する(*R*)- α , β -不飽和エステル体(4)に依存しなければならない。我々は bis-ester 体(6)のキラル背景が丁度、前記(*R*)-ester(4)のそれと同一であることに着目し(6)に対する Diels-Alder 反応を行った。その結果、完全な選択性は認められなかったが予期した立体化学を持つ付加体(48)を主成分とする2種の付加体が選択的に得られ、再結晶によって望ましくない一方(49)を除き目的とする(2*S*, 3*S*)-diol(11)のみを得た²⁷⁾(スキーム11)。

(2*S*, 3*S*)-2, 3-Dihydroxymethyl-5-norbornene^{27b)} (11) 上記(6) 6.0g(20mmol)の CH₂Cl₂(60ml)溶液に -20°C で攪拌下に diethylaluminum chloride(1M in hexane) 44ml(44mmol), ついで cyclopentadiene 16.6ml(200mmol)を一挙に加え室温で 20h 保つ、混合物に 5%aq. NaHCO₃(20ml)を加え室温で 5h 攪拌後、CH₂Cl₂を加えセライトろ過し、有機層を分取する。有機層を brine で洗浄し、乾燥(K₂CO₃)し、溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、さらに pet. ether から再結晶すると (2*S*, 3*S*; 2'*S*, 3'*S*)-付加体(48) 5.53g(64%)を得る; mp 77-78°C; $[\alpha]_D^{24} + 13.81^\circ$ (c 1.00, CHCl₃)。母液より (2*S*, 3*S*; 2'*R*, 3'*R*)-付加体(49) 2.76g(32%)が得られる: $[\alpha]_D^{22} + 15.17^\circ$ (c 1.01, CHCl₃)。ついで(48) 1.29g(3.0mmol)の THF(3ml)溶液を 0°C で攪拌下に LiAlH₄ 227mg(6.0mmol)の THF(10ml)懸濁液中に滴下し、室温で 20min 攪拌

する。反応混合物に 30% NH₄OH(2ml)を加え還元剤を分解後、セライトろ過し、ろ液を brine で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、減圧で溶媒留去し bis-alcohol (50) 1.03g(99%)を得る。ついで(50) 200mg(0.56mmol)を 10% H₂SO₄(1ml)と THF(1ml)の混液中で 60°C で 3.5h 加温し脱ケタール化し、5%aq. NaHCO₃を加えてアルカリ性とした後、0°C で NaIO₄ 239mg(1.12mmol)の水溶液(1ml), さらに NaBH₄ 43mg(1.12mmol)を加え 15min 攪拌を続ける。反応混合物を CH₂Cl₂で抽出し、brine で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、溶媒留去後、減圧蒸留すると (2*S*, 3*S*)-diol(11) 131mg(76%)を得る: bp 85-90°C(0.2torr); $[\alpha]_D^{24} + 24.9^\circ$ (c 0.88, CHCl₃)。

3.10. C₅-キラルビルディングブロック類の合成 ((m), (n), (r), (s), (t) および (u)) 1-*O*-Benzylglycidol (8) とアセチレン単位の組合せによって多様の機能性を持つ一連の5炭素キラルビルディングブロックを合成した。DMSO 中カリウム *t*-ブトキシドによってキラリティーを損なうことなく末端アセチレン(12)が内部アセチレン(13)に移動することを見出し、これにより多様の変換に対応出来る *Z*-および *E*-オレフィン部を持つアリルアルコール誘導体(18)および(19)の容易な合成が可能となった²⁸⁾(スキーム12)。

(*R*)-5-Benzyloxy-4-hydroxy-1-pentyne²⁸⁾ (12)

上記(*S*)-(8) 20.0g(122mmol)の DMSO(80ml)溶液に攪拌下 5°C 以下で lithium acetylide ethylenediamine complex(90%) 18.7g(183mmol)を少量づつ加え、室温で 40min 攪拌する。反応混合物に brine(150ml)を加え、ついで conc. HCl を加え酸性とし Et₂O で抽出する。抽出液を 5% aq. NaHCO₃, brine で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、溶媒留去後シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し末端 acetylene 体

Scheme 12

(12) 20.69 (89%) を得る : bp 95°C (0.3 torr) ; $[\alpha]_D^{21}$ -12.0° (c 2.14, CHCl₃)。

(R)-5-Benzyloxy-4-hydroxy-2-pentyne (13) from (8)²⁸⁾ 上記 (S)-(8) 500mg (3.05mmol) の DMSO (5 ml) 溶液に lithium acetylide ethylenediamine complex (90%) 468mg (4.57mmol) を氷冷撹拌下に加え、さらに室温下に 12h 撹拌を続ける。ついで同温で溶液中に *t*-BuOK 684mg (6.10mmol) を加え、さらに 2h 撹拌する。反応液中に 10% HCl を加え酸性とし Et₂O で抽出し、抽出層を 5% aq. NaHCO₃, brine で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) する。溶媒留去後シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し内部 acetylene 体 (13) 460mg (79.4%) を得る : bp 183°C (0.88 torr) ; $[\alpha]_D^{28}$ -4.99° (c 1.00, CHCl₃)。

(R)-5-Benzyloxy-4-hydroxy-2-pentyne (13) from (12)²⁸⁾ *t*-BuOK 15.36g (137mmol) を溶かした DMSO (100ml) に室温、撹拌下に上記 (12) 13.0g (68.4mmol) を加え、60min 撹拌を続ける。反応混合物は上記同様処理すると内部 acetylene 体 (13) 12.7g (93%) を得る。

内部 acetylene 体 (13) から末端 acetylene 体 (12) への変換²⁸⁾ 1,3-Diaminopropane (13ml) 中に KH695mg (17.3mmol) (35% oil dispersion を hexane で洗浄) を懸濁させ 0°C 撹拌下に上記 (13) (一部 (12) も含む) 817mg (4.30mmol) を加え、室温で 8h 撹拌を続ける。反応混合物に brine (10ml) を加え、ついで Et₂O で抽出する。抽出層を 10% HCl, 5% aq. NaHCO₃, brine で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) する。溶媒留去後減圧蒸留し末端 acetylene 体 (12) 637mg (78%) を得る : bp 95°C (0.3 torr)。

(R)-(E)-1-Benzyloxy-2-hydroxy-3-pentene (18)²⁸⁾ LiAlH₄ 310mg (7.93mmol) を懸濁した THF (5 ml) に上記 (13) 754mg (3.97mmol) を加え、撹拌下に 4h 還流する。冷後反応混合物に 30% NH₄OH を加えて過剰の還元剤を分解後、Et₂O を加え、セライトろ過する。溶媒を留去後、減圧蒸留し (E)-alcohol (18) 711mg (93%) を得る : bp 110°C (0.8 torr) ; $[\alpha]_D^{29}$ -15.69° (c 1.03, CHCl₃)。

(R)-(Z)-1-Benzyloxy-2-hydroxy-3-pentene (19)²⁸⁾ 上記 (13) 100mg (0.526mmol) を AcOEt (1 ml) 中 Lindlar 触媒 (10mg) の存在下室温、常圧下に水素化する。1 モル当量の吸収 (1.5h) 後、触媒をろ別し、溶媒を留去し (Z)-alcohol (19) 82mg (81%) を得る : bp 110°C (0.8 torr) ; $[\alpha]_D^{30}$ -41.5° (c 0.90, CHCl₃)。

3.11. (S)-1-S-Phenyl-3-O-benzyl-1-thioglycerol (14) および (S)-(3E)-1-Benzyloxy-3,5-hexadien-2-ol (21) の合成 ((w) and (x)) 上記 (S)-(8) から sulfide (14) を経て得た sulfoxide 体 (53) のアルキル化反応とそれに続く位置および立体選択的な *syn* 脱離によって allyl, cinnamyl, および (E,E)-2,4-hexadienyl アルコール類を合成した^{17b)}。この際、3 位アルキル置換 allyl アルコール類の形成に際しては立体選択性は低い^{17b)} (スキーム 13)。

(o) and (x)

Scheme 13

(S)-1-S-Phenyl-3-O-benzyl-1-thioglycerol²⁹⁾ (14) NaH 1.39g (69.2mmol) の THF (80ml) 懸濁液に氷冷、撹拌下に thiophenol 5.92ml (69.2mmol) を加え、同温で 30min 撹拌後、上記 (S)-(8) 9.44g (57.7mmol) の THF (20ml) 溶液を滴下し、さらに 20min 撹拌する。Et₂O (250ml) で希釈し、H₂O と brine で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、溶媒留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付すと sulfide 体 (14) 14.14g (89%) を得る : $[\alpha]_D$ -14.37° (c 4.176, CHCl₃)。

(S)-(3E)-1-Benzyloxy-3,5-heptadien-2-ol³⁰⁾ (21) 上記 (14) 9.72g (35.5mmol) を 30% H₂O₂ 6.03ml (53.3mmol) の MeOH (40ml) 溶液に溶解し室温下 3 日間撹拌する。減圧で MeOH を留去後、CH₂Cl₂ (50ml) を加え、有機層を分取する。有機層を brine で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、溶媒留去し sulfoxide 体 (53) 10.34g (100%) を得る。この (53) 1.08g (3.72mmol) の THF (30ml) 溶液に HMPA 1.43ml (8.19mmol) を加え、-70°C、撹拌下に *n*BuLi (15% w/w in hexane) 3.55ml (8.19mmol) を加え、-30°C で 45min、室温で 50min 撹拌後、-73°C とし、(E)-crotyl bromide 0.42ml (4.10mmol) を滴下し、同温で 30min 撹拌する。反応液に sat. aq. NH₄Cl を加え減圧で溶媒を濃縮後 CH₂Cl₂ を加え、有機層を分取し、10% HCl, 5% aq. NaHCO₃, brine

で順次洗浄し、乾燥(MgSO₄)する。溶媒留去後残査 1.34g (100%) をそのまま toluene (40ml) に溶解し CaCO₃ 1.12g (11.16mmol) 存在下に 1h 還流する。Et₂O を加えろ過し、5% aq. NaHCO₃, brine で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、溶媒留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付すと (E)-diene 体(21) 523mg (64% overall from 14) を得る: $[\alpha]_D^{25} -6.48^\circ$ (c 1.048, CHCl₃)。

3.12. α -置換- γ (R)-Benzyloxymethyl- γ -lactone 類の合成 ((p) and (q)) γ -位にキラル中心を持つ γ -ラクトン類(e.g., (9))の α 位への置換基の導入は塩基触媒の存在下にアルキル化剤あるいは酸化剤によって行われ、この際 γ -置換基の *anti* 側から選択的に導入される。また一たん導入された置換基は第二の置換基の導入によって *syn* 側に選択的に押し出される。このことは第二の求電子剤がプロトンである場合には最初の配置が反転されることを意味する¹⁾。しかしながら求電子的に導入が困難な官能基、例えばビニル基やアリール基などもあり、この点の克服を上記グリシドール体(8)を用いて、

解決した。即ちビニル基の場合は α, β -不飽和エステルから形成させたジアニオン種を、またアリール基の場合はアリールアセトニトリルアニオン単位をそれぞれグリシドール体(8)に反応させた後に対応する γ -ラクトン誘導体とする手法を確立した¹⁾(スキーム14)。

(3S, 5R)-5-Benzyloxymethyl-3-isopropenyltetrahydrofuran-2-one³¹⁾ (15) THF (300ml) 中 diisopropyl amine 49.24ml (352mmol) を溶かし攪拌下に -78°C で *n*-BuLi (10% w/v in hexane) 215.24ml (336mmol) を加え、20min 後に同温で senecioic acid 16.52g (160mmol) の THF (100ml) を滴下し、一たん室温迄上昇させる。再び -78°C に冷却し、これに上記(S)-(8) 26.24g (160mmol) の THF (150ml) 溶液を滴下し、同温で 30min、室温で 30min 攪拌する。混合物に 5% aq. NaHCO₃ を加え、Et₂O で洗浄する。水層を 6N HCl で酸性とし CH₂Cl₂ で抽出する。抽出層は brine で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、溶媒留去し、残査を toluene 中 Dean-Stark 装置を付して 10h 還流する。反応混合物を 5% aq. NaHCO₃ で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、溶媒留去するとラクト

Scheme 14

ンエピマー混合物(55) 32.7g を得る。この混合物を THF (100ml) に溶解し、あらかじめ調製した LDA 溶液 [THF (150ml) 中 diisopropylamine 18.6ml (133mmol) と *n*-BuLi (10% w/v) in hexane 85.2ml (133mmol)] に -78°C で攪拌下に滴下する。 -75°C で 15min、室温で 15min、再び -78°C 15min 攪拌後、これに 10% HCl (120ml) を一挙に加える。室温になってから brine を加え一度 Et₂O 抽出し、ついで水層を CH₂Cl₂ で抽出する。合わせた抽出層を乾燥(MgSO₄)し、溶媒留去後シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、(3S, 5R)-lactone 体(15) 23.2g (62% overall) を得る: $[\alpha]_D^{25} -10.52^\circ$ (c 5.858,

CHCl₃)。

(3R, 5R)-5-Benzyloxymethyl-3-[2(E)-butenyl]-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-tetrahydrofuran-2-one^{32b)} (16) THF (100ml) 中 *n*-BuLi (10% w/v) 33.6ml (52.5mmol) と diisopropylamine 7.36ml (52.5mmol) から調製した LDA 溶液に -78°C で攪拌下に 3,4-dimethoxyphenylacetonitrile 7.75g (43.8mmol) を滴下し、同温で 1h 攪拌後、上記(S)-(8) 7.18g (43.8mmol) を一挙に加え、徐々に室温に戻し 3h 攪拌を続ける。反応液に sat. aq. NH₄Cl (40ml) を加え THF 層を分取し、5% HCl と brine で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)後、減圧で溶媒を留去しエピマー混合物

(56) 14.9g を得る。これを直ちに EtOH (120ml) 中 KOH (12g) と 12h 還流する。溶媒留去し残査を水で希釈し水層を CH_2Cl_2 で抽出し、抽出層は brine で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) 後、溶媒留去し、残留物 (13.5g) を 5% HCl (100ml) と EtOH (150ml) 中で室温下に 6h 攪拌する。EtOH を留去し、水層を CH_2Cl_2 で抽出し、抽出層を brine で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) する。溶媒留去後シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し lactone エピマー混合物 (57) 9.57g (63.9% overall) を得る: mp 91-93°C (benzene-hexane)。この (57) 8.75g (25.6mmol) の THF (60ml) 溶液を、THF (100ml) 中 *n*-BuLi (10% w/v in hexane) 32.7ml (51.2mmol) と diisopropylamine 7.17ml (51.2mmol) から調製した LDA 溶液中に -78°C 攪拌下に滴下し、1h 後、同温で (*E*)-crotyl bromide 5.27ml (51.2mmol) を一挙に加え、5h 攪拌する。混合物に sat. aq. NH_4Cl (35ml) を加え THF 層を分取し、5% HCl および brine で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し α , α -disubstituted lactone (16) 7.61g (75.1%) を得る: $[\alpha]_D^{26} -26.1^\circ$ (c 2.74, MeOH)。

3.13. (2*S*, 3*R*)-3-[(*S*)-1,2-Dihydroxyethyl]-5-norbornene-2-carboxylic Acid Lactone (17), (2*S*, 3*R*)-および (2*R*, 3*S*)-3-Hydroxymethyl-5-norbornene-2-carboxylic Acid Lactone (22) の合成 ((*r*), (*y*), and (*z*)) すでに (3.8. および 3.9.) で述べたようにキラルな norbornene 誘導体はビルディングブロックとして極めて有用性が高い。われわれは先に得た遊離の水酸基を持つ

butenolide 体 (10) がそのままジェノフィルとして有効に機能し cyclopentadiene との反応で結晶性の付加体 (17) を生成することを見出し、さらに付加体 (17) の持つカルボキシル基と 1,2-グリコール基の等価性をもとに化合物 (22) の両対掌体も合成した²⁷⁾ (スキーム 15)。

(2*S*, 3*R*)-3-[(*S*)-1,2-Dihydroxyethyl]-5-norbornene-2-carboxylic Acid Lactone^{27b)} (17) 上記 (*S*)-butenolide (10) 1.0g (8.77mmol) と cyclopentadiene 4.4ml (52.6ml) の混合物を封管中 140°C で 20h 加熱する。混合物からシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって過剰の cyclopentadiene に由来する成績体を分離後、benzene-hexane から再結晶し付加体 (17) 1.14g (72%) を得る: mp 96-97°C; $[\alpha]_D^{26} -49.77^\circ$ (c 1.01, CHCl_3)。

(2*R*, 3*S*)-3-Hydroxymethyl-5-norbornene-2-carboxylic Acid Lactone^{27b)} (22) 上記 (17) 132mg (0.73mmol) を 20% aq. KOH (1 ml) と室温下 10min 攪拌し、ついで反応混合物中に CO_2 ガスを導入して pH 8~9 とする。この溶液に 0°C 攪拌下に NaIO_4 255mg (1.1mmol) の水溶液 (1 ml) を加え、さらに NaBH_4 81mg (2.2mmol) を加える。反応混合物に 10% HCl を加え酸性としてから CH_2Cl_2 で抽出し、抽出層を brine で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) する。溶媒留去しシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し (2*R*, 3*S*)-lactone (22) 60mg (55%) を得る: mp 65-67°C; $[\alpha]_D^{26} -148.20^\circ$ (c 0.52, CHCl_3)。

(2*S*, 3*R*)-3-Hydroxymethyl-5-norbornene-2-carboxylic Acid Lactone^{27b)} (22) 上記付加体 (17)

((*r*), (*y*) and (*z*))

Scheme 15

120mg (0.67mmol) を *i*PrOH (1 ml) 中 NaBH_4 25mg (0.67mmol) と 1h 還流する。溶媒留去し、残渣を H_2O (1 ml) に溶かし、 0°C で攪拌下に NaIO_4 356mg (1.68mmol) の水溶液 (2 ml) を加え、2h 攪拌を続ける。混合物を CH_2Cl_2 で抽出し、抽出層を 5%aq. NaHCO_3 , brine で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) する。溶媒留去し、残留物をそのまま benzene (6 ml) 中 Fetzion 試薬 (AgCO_3 on Celite) 680mg (ca. 1.2mol) と 1h 還流する。ろ過後、溶媒留去しシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し (2*S*, 3*R*)-lactone (22) 62mg (62%) を得る: mp $65-67^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{26} + 147.52^\circ$ (c 0.52, CHCl_3)。

3. 14. (R)-(Z)-6-Benzyloxy-5-hydroxy-2-hexenoic Acid Lactone (20) および (3*S*, 5*R*)-6-Benzyloxy-5-hydroxy-3-methylhexanoic Acid Lactone (25) の合成 (w) and (cc) 前記 butenolide (10) 同様 δ -位にキラル中心を持つ α , β -不飽和 δ -ラクトン類もビルディングブロックとして高い潜在価値を持つ。上述の末端アセチ

(w) and (cc)

Scheme 16

(aa) and (bb)

Scheme 17

レン (12) からこの単位 (20) の合成を行うと共にこれに対する Michael 型付加が極めて高立体選択的に進行することを見出した³³⁾ (スキーム 16)。

(R)-(Z)-6-Benzyloxy-5-hydroxy-2-hexenoic Acid Lactone³³⁾ (20) 上記 (12) 1.81g (9.50mmol) の THF (50ml) 溶液に -30°C 、攪拌下に *n*-BuLi (10%w/v in hexane) 14.6ml (22.8mmol) を加える。同温で 15min 攪拌後 CO_2 ガスを導入し 1h 攪拌する。反応混合物に brine (80ml) を加え、 Et_2O で洗浄後、水層を concHCl で酸性とし、 Et_2O で抽出し、乾燥 (MgSO_4) し、溶媒留去し粗カルボン酸 (64) 2.27g を得る。この (64) 1.72g を AcOEt (30ml) 中 Lindlar 触媒 (100mg) の存在下に室温下常圧で部分水素化する (8.5h)。セライトろ過後、溶媒留去すると粗 (Z)-カルボン酸 (65) 1.57g を得る。(65) 1.10g を benzene (30ml) 溶液中 Dean-Stark 装置を付して 8.5h 還流後、反応液を 5%aq. NaHCO_3 , brine で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、溶媒留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しラクトン体 (20) 0.65g (64% overall from (12)) を得る: $[\alpha]_{\text{D}}^{27} + 115.07^\circ$ (c 1.008, CHCl_3)。

(3*S*, 5*R*)-6-Benzyloxy-5-hydroxy-3-methylhexanoic Acid Lactone³³⁾ (25) Et_2O (27ml) 中 CuI 1.57g (8.24mmol) を懸濁させ、氷冷攪拌下に MeLi (1.09M in Et_2O) 15ml (16.5mmol) を加え 1h 攪拌して調製した溶液に、同温で上記ラクトン体 (20) 598mg (2.75mmol) の Et_2O (5ml) 溶液を滴下し 30min 攪拌する。混合物に sat. aq. NH_4Cl を加え、 Et_2O 層を分取し、水層を Et_2O でさらに抽出する。合わせた Et_2O 層を 5%aq. NaHCO_3 と brine で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) 後、溶媒留去し、シリカゲルカラムクロ

マトグラフィーに付し(26)474mg(74%)を得る：
 $[\alpha]_D^{25} - 33.33^\circ$ (c 1.014, CHCl_3)。

3.15. キラル2級メチルビルディングブロック類の合成((aa) and (bb)) 上述のE-およびZ-配置を持つ2種のアリールアルコール異性体(18)および(19)はそれぞれシグマトロピー転位反応の良い基質となる。両者について Claisen 型転位反応³⁴⁾ および[2,3]-Wittig 転位³⁵⁾ 反応を検討したところE-体(18)については Claisen 転位が、一方Z-体(19)については[2,3]-Wittig 転位反応が完全なジアステレオ選択性で進行することが判った^{33,34)}。それぞれ得られる成績体は機能性の高い官能基を持つキラル2級メチル単位であり天然物合成のビルディングブロックとして高い潜在的価値を持つと思われる(Scheme17)。

Ethyl (S) - (E) - 6-Benzyloxy-3-methyl-4-hexenoate³⁹⁾
 (23) 上記(E) - (18) 2.90g (15.1mmol), triethyl orthoacetate 12.67g (78.1mmol) および pivalic acid 96mg (0.94mmol)の混合物を、140°Cで留出する低沸点物を除きながら20h加熱する。減圧下過剰のorthoesterを留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し(S)-エステル体(23)3.38g(85%)を得る： $[\alpha]_D^{28} + 17.25^\circ$ (c 5.008, CHCl_3)。

(3R, 4S) - (E) - 7-Benzyloxy-3-hydroxy-4-methyl-1-trimethylsilyl-5-hept-1-yne³⁹⁾ (24) 上記(Z)-アルコール体(19)21.66g (112.8mmol)と propargyl bromide 53.69g (451.3mmol)を CH_3CN (500ml)中KF- Al_2O_3 (2:3w/v)コンプレックス(144.3g)と室温下に14h攪拌懸濁する。ろ過後、濃縮しシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しエーテル体(66)18.19g(70%)を得る：bp 130°C (0.2torr)； $[\alpha]_D^{25} - 85.38^\circ$ (c 1.04, CHCl_3)。この(66)10.0g (43.48mmol)のTHF(150ml)の溶液に氷冷、攪拌下に EtMgBr (1.3M in THF)83.61ml(108.7mmol)を加え、3h後、trimethylsilylchloride 14.17g(130.4mmol)を加え10min攪拌する。反応混合物にsat. aq. NH_4Cl (50ml)を加え、 Et_2O で抽出する。抽出層をsat. aq. NaHCO_3 とbrineで洗浄し、乾燥(MgSO_4)し、溶媒留去後シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しシリル体(67)12.23g(93%)を得る：bp 130°C (0.2torr)； $[\alpha]_D^{27} - 80.74^\circ$ (c 1.018, CHCl_3)。この(67)100mg(0.331mmol)のTHF(2ml)溶液に-70°Cで攪拌下に*n*-BuLi(10%w/v in hexane)0.39ml(0.60mmol)を加え、同温で4h攪拌する。反応混合物にsat. aq. NH_4Cl を加え、 Et_2O で抽出し、抽出層をsat. aq. NaHCO_3 とbrineで洗浄し、乾燥(MgSO_4)

し、溶媒留去後シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し転位体(24)73.4mg(73%)を得る： $[\alpha]_D^{24} + 18.91^\circ$ (c 0.64, CHCl_3)。

4. おわりに

以上、D-マンニトール(1)を原料とする一連のキラルビルディングブロックの合成に関して実施例を中心として示した。はじめにも述べた様に本稿に示した例はいずれも私共が実施した例だけに限定され、しかも本質的にはD-マンニトール(1)をグリセロール2量体として見なした変換だけに止まるものであるが、いずれも困難なく量的合成を行い得るものでありキラルビルディングブロックとして有効に活用出来るものと考えている。本稿に示した例はさらに多くの改善と展開の余地があるが、これらの例が今後D-マンニトール(1)および関連する化合物をキラル原料として活用されんとする方々の参考となれば幸いである。

最後に、これら地味な仕事にも関わらず全力を注いであくれた東北大学薬学部薬品合成化学教室の諸氏(文献中に記載)に深く感謝します。また本研究は一部文部省科学研究費の助成を受けた。ここに記して謝意を表します。

(昭和62年5月11日受理)

文 献

- 1a)高野誠一, 小笠原国郎, 有合化, **40**, 1037 (1982)
- b)高野誠一, 小笠原国郎, 月刊薬事, **26**, 79 (1984)
- c)S. Takano, *Pure Appl. Chem.*, **59**, 353 (1987)
- 2)例えば笠井尚哉, 他, 特願59-254607, 60-179096。
- 3a)J. M. Klunder, S. Y. Ko, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.*, **51**, 3710 (1986)
- b)S. Y. Ko, K. B. Sharpless, *ibid.*, **51**, 5413 (1986)
- c)R. M. Hanson, K. B. Sharpless, *ibid.*, **51**, 1922 (1986)
- 4)他の多くの例については以下の文献を参照されたい。
 - a)A. Vasella, *Modern Synthetic Methods*, Edn. R. Scheffold, Salle Verlag, Frankfurt am Main, 1980, Vol. 2, pp. 173-267
 - b)S. Hanessian, *Total Synthesis of Natural Products: The "Chiron" Approach*, Pergamon Press, Oxford, 1983
 - c)J. W. Scott, *Asymmetric Synthesis*, Edn. J. D. Morrison, J. W. Scott, Academic Press, Orlando, 1984, pp. 1-261
 - d)T. O. Inch, *Tetrahedron*, **40**, 3161 (1984)
 - e)J. Jurczak, S. Pikul, T. Bauer, *ibid.*, **42**, 447 (1986)
- 5)E. Baer, *Biochemical Preparations*, **2**, 31 (1952)
- 6)L. F. Wiggins, *J. Chem. Soc.*, **1946**, 13
- 7)L. J. Rubin, H. A. Lardy, H. O. L. Fischer, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 425 (1952)
- 8)Cf. J. Kuszmarn, E. Tomori, I. Meerwald, *Carbohydr. Res.*, **128**, 87 (1984)

- 9) S. Takano, E. Goto, M. Hirama, K. Ogasawara, *Heterocycles*, **16**, 381 (1981)
- 10) 適切な条件下ではもちろん 1,2-O-isopropylidene- (R)-glyceraldehyde (**29**) の充分な量の単離は可能である: E. Baer, H. O. L. Fischer, *J. Am. Chem. Soc.*, **61**, 761 (1939), ただしこの方法においては酸化剤として用いられている四酢酸鉛から副生する酢酸によって **29** の分解が促進される。この改良方法として炭酸カリウムを共存させて酢酸を中和する手法が見出されている (G. Stork, T. Takahashi, 未発表データ)。即ち, 反応系に 2 モル等量の炭酸カリウムを共存させて **26** の開裂を行い, セライトでろ過後, 直ちに蒸留することによって **29** を大量に得ることが出来る。本改良法をお知らせ頂いた東工大高橋孝志博士に感謝致します。
- 11) S. Takano, A. Kurotaki, M. Takahashi, K. Ogasawara, *Synthesis*, **1986**, 403
- 12) 高野誠一, 杉原多公通, 小笠原国郎, 未発表データ
- 13) S. Takano, A. Kurotaki, K. Ogasawara, *Synthesis*, in press
- 14) S. Takano, K. Seya, E. Goto, M. Hirama, K. Ogasawara, *Synthesis*, **1983**, 116
- 15) S. Takano, M. Akiyama, S. Sato, K. Ogasawara, *Chem. Lett.*, **1983**, 1593
- 16) S. Takano, A. Kurotaki, Y. Sekiguchi, S. Satoh, M. Hirama, K. Ogasawara, *Synthesis*, **1986**, 811
- 17 a) S. Takano, M. Akiyama, K. Ogasawara, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 791 (1984)
- b) 秋山正司, 修士論文, 東北大学, 1985
- 18) A. K. M. Anisuzzaman, L. N. Owen, *J. Chem. Soc.*, [C] **1967**, 1021
- 19) Cf. J. Gelas, *Advan. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **39**, 71 (1982)
- 20) S. Takano, M. Akiyama, K. Ogasawara, *Synthesis*, **1985**, 503
- 21) M. Taniguchi, K. Koga, S. Yamada, *Tetrahedron*, **30**, 3547 (1984)
- 22a) K. Tomioka, T. Ishiguro, K. Koga, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 652
- b) K. Tomioka, T. Ishiguro, Y. Iitaka, K. Koga, *Tetrahedron*, **40**, 1303 (1984)
- 23a) P. Camps, J. Font, O. Ponsati, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 1471
- b) P. Camps, J. Cardellach, J. Font, R. M. Ortuno, O. Ponsati, *Tetrahedron*, **38**, 2395 (1982); **39**, 395 (1983)
- 24) R. E. Ireland, R. C. Anderson, R. Badoud, B. J. Fitzsimmons, G. J. McGarvey, S. Thaisrivongs, C. S. Wilcox, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 1988 (1983)
- 25) S. Takano, M. Morimoto, K. Ogasawara, *Synthesis*, **1984**, 843
- 26) 最近, D-マンニトール(**1**)からブテノリド体(**10**)の興味ある合成法も開発されたが, グリセルアルデヒド体(**29**)の単離を必要とし¹⁰, 大量合成には不適と思われる。
- a) G. A. Danilova, V. I. Mel'nikova, K. K. Pivnitsky, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 2489 (1986)
- b) B. Hafele, V. Jager, *Liebigs Ann. Chem.*, **1987**, 85
- 27a) S. Takano, A. Kurotaki, K. Ogasawara, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 3991 (1987)
- b) 黒滝綾子, 修士論文, 東北大学, 1987
- 28) S. Takano, Y. Sekiguchi, N. Sato, K. Ogasawara, *Synthesis*, **1987**, 139
- 29) S. Takano, M. Akiyama, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1985**, 2447
- 30) 高野誠一, 大川武彦, 小笠原国郎, 未発表データ
- 31) S. Takano, M. Tanaka, K. Seo, M. Hirama, K. Ogasawara, *J. Org. Chem.*, **50**, 931 (1985)
- 32 a) S. Takano, Y. Imamura, K. Ogasawara, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 4479 (1981)
- b) 今村葉子, 修士論文, 東北大学, 1982
- 33) 関口喜功, 修士論文, 東北大学, 1987
- 34) Cf. W. S. Johnson, L. Werthemann, W. R. Bartlett, T. Brocksom, T. Li, D. J. Faulkner, M. R. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 741 (1970)
- 35) Cf. T. Nakai, K. Mikami, *Chem. Rev.*, **86**, 885 (1986)
- 36) S. Takano, Y. Sekiguchi, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 55