隣接位に酸素官能基を有するビシナルジ ブロミドの脱離反応を利用した生物活性 天然物の全合成研究

扇谷 忠明
沓村 憲樹
西山 繁*

Synthetic Studies on Bioactive Natural Products Utilizing the Elimination Reaction of 1,2-Dibromides Possessing Oxygen-Functional Groups at Adjacent Positions

Tadaaki Ohgiya, Noriki Kutsumura, and Shigeru Nishiyama*

2-Bromo-1-alkenes have been recognized as one of useful functional groups for preparation of vinyl lithiums and vinyl Grignard reagents, for coupling partners in a wide range of transition metal-mediated coupling reactions, substrates of radical reactions, and precursors of α -haloketones. Selective elimination reaction of 1,2-dibromoalkanes possessing aryloxy or acyloxy groups at the C3 position into 2-bromo-1-alkenes under mild basic conditions was developed. Alkyne units are also one of the important functional groups for substrates of C-C coupling reactions. During our extensive investigation, the acidity enhancement of hydrogen at the C1 position by oxygen-functional groups at the C3 position was also observed. This observation indicated a new prospective synthesis of propargyl ethers from 1,2-dibromoalkanes using DBU as a base. As application of these elimination reactions, total synthesis of biologically active natural products was accomplished.

Key words: 2-bromo-1-alkene, alkyne, propargyl ether, regioselective elimination, tremetone, tuliparin B, tanikolide, muricatacin, sapinofuranone B

はじめに

2-ブロモ-1-アルケン類は幅広い用途を持つ有用な有機化合物であり、ビニルリチウム試薬¹⁾やビニル Grignard 試薬²⁾の前駆体として用いられる他、パラジウムやニッケル等の遷移金属を利用した炭素-炭素カップリング反応³⁾やラジカル反応⁴⁾の基質として、さらには α -ハロケトン⁵⁾の前駆体⁵⁾としての利用が可能である。また、アルキン誘導体も炭素-炭素カップリング反応を展開してゆく上で非常に有用な中間体である⁶⁾。

天然物の全合成や創薬研究をはじめ、今日の有機化学合成を展開してゆく上で炭素-炭素カップリング反応は重要な位置を占める。特に近年、鈴木-宮浦カップリング反応^{3a)}や萩原-蘭頭カップリング反応^{6a)}をはじめとして遷移金属を用いた種々の炭素-炭素カップリング反応が幅広く用いられるようになった。その適用性の広さから、遷移金属による炭素-炭素カップリング反応は、現在の有機合成戦略の上位選択肢と言える。炭素-炭素カップリング反応の利用には、カップリング基質の効率よい合成法が不可欠であり、安価、温和かつ容易な合成手法の確立は価値が高い。

筆者らは、3 位に電子求引性酸素官能基を有する 1,2-ジブロモアルカンが穏和な塩基性条件下において選択的脱離反応を起こし、2-ブロモ-1-アルケンを与える反応を偶然にも見出した(スキーム 1)⁷⁾。また、この選択的脱離反応の研究途上、3 位に酸素官能基を有する 1,2-ジブロモアルカンが過剰量の 1,8-ジアザビシクロ [5.4.0]ウンデカ-7-エン (DBU) を用いることにより、プロパルギルエーテルへの誘導が可能であることを確認した⁸⁾。2-ブロモ-1-アルケンおよびプロパルギルエーテルは、遷移金属を用いた炭素-炭素カップリング反応の基質として利用し得る有用な中間体の 1 つであり、筆者らの手法は安価かつ容易にこれらの基質を供給し得る方法の 1 つと考えられる。本稿では、筆者らが見出した脱離反応と、これらを利用した天然物全合成を順次解説する。

Scheme 1 Elimination reactions of 3-O-substituted 1,2-dibromoalkanes.

* 慶應義塾大学理工学部 (223-8522 横浜市港北区日吉 3-14-1)

* Faculty of Science and Technology, Keio University (3-14-1 Hiyoshi, Kohoku-ku, Yokohama 223-8522, Japan)

1. 選択的脱離反応による 2-ブロモ-1-アルケン合成

2-ブロモ-1-アルケンは一一般にアルキン部位へのハロ

ボレーション反応に続くプロトン化反応⁹⁾,あるいは臭化水素付加反応¹⁰⁾により合成される(スキーム2)。特に複雑な構造を有する天然物の全合成等においては,2-ブロモ-1-アルケン合成は温和な条件である末端アルキンへのハロボレーション反応を利用するのが一般的と考えられる。しかし,この方法は試薬が高価であるため大量合成法には適さないと思われる。

Scheme 2 Established methods of 2-bromo-1-alkenes synthesis.

筆者らは生理活性物質の合成研究の途上で3位にアリールオキシ基を有する1,2-ジブロモアルカン1を酢酸ナトリウム(NaOAc),トリメチル酢酸ナトリウム(NaOPiv),DBU等で処理することにより2-ブロモ-1-アルケン2が生成する反応を見出した(スキーム3)⁷⁾。本脱離反応は1位と2位の臭素原子,および3位の酸素官能基の三方向からの電子求引性により2位の水素原子の酸性度が向上した結果,進行する反応であると推察した。この考えに従えば,3位の酸素官能基全体の電子求引性と脱離反応の収率および選択性に多少の相関性が認められる可能性がある。そこで筆者らは,1a-1eを用いて脱離反応の検討を行った(表1)。各基質について,N,N-ジメチルホルムアミド中,60℃にて2当量の酢酸ナトリウムと反応を行った結果,3位の酸素官能基全体の電子求引性が強くなるに従って1-ブロモ-1-アルケン3およびアセタート4の収率が低下し,2の収率が向上する傾向があることが確認された。この際,4の生成よ

Scheme 3 2-Bromo-1-alkenes synthesis from 3-O-substituted 1,2-dibromoalkanes.

Table 1 Comparison of electro-withdrawing effect of *O*-functional groups at C3 position.

Entry ^a	1,2-Dibromoalkanes 1	Reagents (eq.)	Products % (ratio of products)		
			2	3	4
	1a: R ¹ =NO ₂ 1b: R ¹ =OMe 1c: R ¹ =Cl		2a: R ¹ =NO ₂ 2b: R ¹ =OMe 2c: R ¹ =Cl	3a: R ¹ =NO ₂ 3b: R ¹ =OMe 3c: R ¹ =Cl	4a: R ¹ =NO ₂ 4b: R ¹ =OMe 4c: R ¹ =Cl
1	1a	NaOAc (2)	96 (2a : 3a = 17 : 1)		4a: trace (R ² = Me)
2	1a	NaOPiv (2)	96 (2a : 3a = 20 : 1)		4a': trace (R ² = <i>t</i> -Bu)
3	1a	DBU (1.05)	98 (2a : 3a = 25 : 1)		—
4	1b	NaOAc (2)	60 (2b : 3b = 10 : 1)		4b: 15 (R ² = Me)
5	1b	NaOPiv (2)	79 (2b : 3b = 13 : 1)		4b': trace (R ² = <i>t</i> -Bu)
6	1b	DBU (1.05)	96 (2b : 3b = 18 : 1)		—
7	1c	NaOAc (2)	67 (2c : 3c = 12 : 1)		4c: 12 (R ² = Me)
8 ^b		NaOAc (2)			
	1d		2d	3d	4d
			41 (2d : 3d = 4 : 1)		4d: 21
9 ^c		NaOAc (2)			
	1e		2e	3e	4e
			36 (2e : 3e = 1 : 1.1)		4e: 7

^a: In DMF at 60 °C, ^b: Starting material was recovered (24%), ^c: Starting material was recovered (53%).

Table 2 2-Bromo-1-alkens synthesis from 3-aryloxy-1,2-dibromoalkanes.

Entry ^a	1,2-Dibromoalkanes 1	Reagents (eq.)	Products % (ratio of products)		
	1f: R ¹ =H, R ² =NO ₂ 1g: R ¹ =NO ₂ , R ² =H		2f: R ¹ =H, R ² =NO ₂ 2g: R ¹ =NO ₂ , R ² =H	3f: R ¹ =H, R ² =NO ₂ 3g: R ¹ =NO ₂ , R ² =H	4f: R ¹ =H, R ² =NO ₂ 4g: R ¹ =NO ₂ , R ² =H 4f: 4 (R ³ = Me) 4f: 8 (R ³ = t-Bu) — 4g: 12 (R ³ = Me) 4g: 12 (R ³ = t-Bu) —
1	1f	NaOAc (2)	2f + 3f: 95 (2f : 3f = 10 : 1)		
2	1f	NaOPiv (2)	2f + 3f: 91 (2f : 3f = 13 : 1)		
3	1f	DBU (1.05)	2f + 3f: 78 (2f : 3f = 13 : 1)		
4	1g	NaOAc (2)	2g + 3g: 78 (2f : 3f = 7 : 1)		
5	1g	NaOPiv (2)	2g + 3g: 85 (2f : 3f = 6 : 1)		
6	1g	DBU (1.05)	2g + 3g: 92 (2f : 3f = 9 : 1)		
	1h: R ¹ =R ² =R ³ =H 1i: R ¹ =NO ₂ , R ² =R ³ =H 1j: R ² =NO ₂ , R ¹ =R ³ =H 1k: R ³ =NO ₂ , R ¹ =R ² =H		2h: R ¹ =R ² =R ³ =H 2i: R ¹ =NO ₂ , R ² =R ³ =H 2j: R ² =NO ₂ , R ¹ =R ³ =H 2k: R ³ =NO ₂ , R ¹ =R ² =H	3h: R ¹ =R ² =R ³ =H 3i: R ¹ =NO ₂ , R ² =R ³ =H 3j: R ² =NO ₂ , R ¹ =R ³ =H 3k: R ³ =NO ₂ , R ¹ =R ² =H	4h: R ¹ =R ² =R ³ =H 4i: R ¹ =NO ₂ , R ² =R ³ =H 4j: R ² =NO ₂ , R ¹ =R ³ =H 4k: R ³ =NO ₂ , R ¹ =R ² =H 4h: 2 (R ⁴ = Me) 4h: trace (R ⁴ = t-Bu) — 4i: ND (R ⁴ = Me) 4j: ND (R ⁴ = Me) — 4k: ND (R ⁴ = Me)
7 ^b	1h	NaOAc (2)	2h + 3h: 83 (2h : 3h = 10 : 1)		
8 ^b	1h	NaOPiv (2)	2h + 3h: 92 (2h : 3h = 40 : 1)		
9 ^b	1h	DBU (1.05)	2h + 3h: 97 (2h : 3h = >99 : 1)		
10	1i	NaOAc (2)	2i + 3i: 92 (2i : 3i = >99 : 1)		
11	1j	NaOAc (2)	2j + 3j: 92 (2j : 3j = 22 : 1)		
12	1j	DBU (1.05)	2j + 3j: 90 (2j : 3j = >99 : 1)		
13	1k	NaOAc (2)	2k + 3k: 93 (2k : 3k = >99 : 1)		
	1l: R ¹ =H, R ² =Br 1m: R ¹ =Br, R ² =H		2l	2m	3l
14 ^c		DBU (1.05)	2l + 2m + 3l: 99 (2l : 3l = 40 : 1, 2l : 2m = 60 : 1)		
15 ^c		DBU (1.05)	2l + 2m + 3l: 97 (2m : 3l = 40 : 1, 2l : 2m = 1 : 60)		

^a: In DMF at 60 °C, ^b: In DMF at 80 °C, ^c: Racemic compound was used.

りも脱離反応が主反応として進行したことは興味深い結果であった。なお、2および3の生成比は、分離困難であったため¹H NMRの積分比より求めた。本稿においては、以後も同様手法により2と3の生成比を算出している。また、1aおよび1bに対し2当量のトリメチル酢酸ナトリウムあるいは1.05当量のDBUを用いて反応を行った結果、良好な収率かつ選択性で2aおよび2bが生成することが確認された。

続いて、本脱離反応の一般性の検証を目的としてアリールオキシ基を有する1について検討を行った(表2)。その結果、以下のような反応特性が認められた。

- 1) 1fおよび1gでは1aに比べて脱離反応の選択性が低下した。これはアルキル鎖の電子供与性により、2位の水素原子の酸性度が1aに比較して下がるためと考えられる(entries 1–6)。
- 2) 1h–1kも隣接位にフェノキシ基を有するビシナルジプロモアルカンの1つとして考えることが可能である。本基質に対しても同様の脱離反応が進行し、

対応する2が良好な収率で得られることが確認された(entries 7–13)。

- 3) ジプロモアルカン部位がアルキル鎖の内部に位置する化合物1lおよび1mでも同様の選択的脱離反応が進行することが確認された。この際、*syn*, *anti*の立体配座を問わずトランス脱離で反応が進行し、2lおよび2mの*E*, *Z*が制御された(entries 14, 15)。

以上のように、筆者らは位置選択的なプロモアルケン合成法を見出した。しかし、3位の酸素官能基がアリールオキシ基では、アリール基の脱保護反応に困難が生じ、天然物全合成等への適用範囲が非常に狭められる。そこで、3位にアシルオキシ基を導入した化合物の選択的脱離反応の検討を行った(表3)。

アシルオキシ基を有する1n–1rを*N,N*-ジメチルホルムアミド中、60 °Cにて酢酸ナトリウム、トリメチル酢酸ナトリウム、およびDBUを用いて反応を行った。1n–1qについては、いずれも3-アリールオキシ-1,2-ジプロモアルカン誘導体と同等、あるいはそれ以上の収率

Table 3 2-Bromo-1-alkens synthesis from 3-acyloxy-1,2-dibromoalkanes.

Entry ^a	1,2-Dibromoalkanes 1	Reagents (eq.)	Products % (ratio of products)
	1n: R¹=H, R²=Me, R³=Br 1o: R¹=H, R²=Me, R³=NO₂ 1p: R¹=R²=Me, R³=NO₂ 1q: R¹=H, R²=CH₂OBOM, R³=F		
1	1n	NaOAc (2)	2n + 3n: 97 (2n : 3n = 15 : 1)
2	1n	NaOPiv (2)	2n + 3n: 97 (2n : 3n = 22 : 1)
3	1n	DBU (1.05)	2n + 3n: 97 (2n : 3n = 24 : 1)
4	1o	NaOAc (2)	2o + 3o: 94 (2o : 3o = 40 : 1)
5	1p	NaOAc (2)	2p + 3p: 98 (2p : 3p = 75 : 1)
6	1q	DBU (1.05)	2q + 3q: 98 (2q : 3q = >99 : 1)
7	1r	DBU (1.05)	2r 3r 2r + 3r: 76 (2r : 3r = 1.5 : 1)

^a: In DMF at 60 °C.

および選択性で効率よく選択的脱離反応が進行し、目的とする **2n–2q** を与えた (entries 1–6)。この際、酢酸ナトリウムあるいはトリメチル酢酸ナトリウムを用いた系では末端アルキルブロミド部位のアシルオキシ置換体 **4** の生成は、いずれの化合物についても痕跡程度に止まった。また、**1n–1q** の場合、アシル基の 1,3-転位反応を懸念したが、それに起因すると考えられる副生成物は確認されなかった。3 位の酸素官能基を除去し、代わりに 4 位にアシルオキシ基を導入した **1r** では **1n–1q** と比較して極めて選択性が低く、また収率の低下も認められた (entry 7)。このことから 4 位の酸素官能基からの電子求引効果のみでは、選択的脱離反応を行うために必要な 2 位の水素原子の酸性度向上が十分に成されず、ゆえに本脱離反応の進行には 3 位からの電子求引性が重要であると考えられる。

2. 選択的脱離反応による 2-ブロモ-1-アルケン合成を利用した天然物全合成

2.1 Tremetone 類の全合成

Tremetone **5**¹¹⁾ は、*Eupatorium urticaefolium* の根から単離された植物由来の強力な有毒物質である (図 1)。Tremetone 類は天然に広く存在し、その酸化誘導体の単離構造決定が古くから多数報告されている¹²⁾。筆者らは 12-hydroxytremetone **6**^{12a–d)} と、その類縁天然物 **7**^{12e–g)} および **8**^{12h)} が筆者らの選択的脱離反応の利用により合成可能と考え、これらの全合成に着手した (スキーム 4)⁷⁾。

筆者らは、**6**, **7**, および **8** の基本骨格に成り得る **2h**

Fig. 1 Structures of tremetone and 12-oxygenated-tremetones.

a. PdCl₂(Ph₃P)₂, CO, Cs₂CO₃, MeOH-toluene-THF, 60 °C (62%);
 b. Ac₂O, SnCl₄, (CH₂Cl)₂, 0 °C (91%); c. DIBAL-H, THF, 0 °C (99%); d. NH₃, MeOH, rt (99%).

Scheme 4 Total synthesis of 12-oxygenated-tremetones.

の合成をすでに表 2 にて述べている。この化合物を利用し、tremetone 類のラセミ体全合成を行った。すなわち、**2h** よりカルボニル挿入反応を利用し、 α,β -不飽和エステル **9** へと誘導した後、Friedel-Crafts アシル化反

応を行い8の全合成を達成した。なお、筆者らが知る限り、本研究が8の最初の全合成である⁷⁾。また、9を1,2-還元してアリルアルコール体10へと誘導した後、Friedel-Crafts アシル化反応を行うことにより7の全合成を、さらに7のアセチル基を脱保護することで6の全合成をそれぞれ達成した⁷⁾。

2.2 Tuliparin Bの全合成

チューリップの一種 *Tulipa gesneriana* の球根から tuliparin A 11 とともに Tschesche らが初めて単離した tuliparin B 12 はシンプルな α -メチレン- β -ラクトンであり (図2)¹⁴⁾、現在では *T. sylvestris* および *T. turkestanica* の葉、柄、および花弁からも単離されている¹⁵⁾。一般的な土壌菌である *Fusarium oxysporum*¹⁶⁾ や *Botrytis* 類¹⁷⁾ に対し抗菌活性を有することから、チューリップが菌感染予防のために生合成している防御物質の1つであるとも考えられている。また、11と12はチューリップによるアレルギー性接触皮膚炎の原因物質とも考えられている¹⁸⁾。筆者らは、上記2-ブロモ-1-アルケン合成を用いて光学活性な12の合成が達成できるものと考え、その全合成に着手した(スキーム5)¹³⁾。

選択的脱離反応を効率的に行うため、3位に導入する

Fig. 2 Structures of tuliparins.

Fig. 3 Structures of tanikolide and malyngolide.

Scheme 5 Total synthesis of tuliparin B.

Scheme 6 Total synthesis of tanikolide.

Scheme 7 Effect of *O*-functional groups at C4 position.

とは抗菌活性プロファイルが異なり, *Streptococcus pyogenes* や *Mycobacterium smegmatis* に対しては抗菌活性を示すが, *C. albicans* に対しては抗菌活性を示さないことが知られている²⁰⁾。筆者らは, 上記プロモアルケン合成反応を用いることで効率的に 18 の合成を達成できるものと考え, その全合成に着手した(スキーム 6)¹⁹⁾。

20 をアシル化およびプロモ化した後, 選択的脱離反応を行い, プロモアルケン体 21 を主生成物として得た。アシル基の脱保護および生じた水酸基の保護により 24 へと誘導した後, パラジウムカップリング^{3c)}および保護基の脱離によりアリルアルコール体 25 を合成した。不斉エポキシ化反応²²⁾の後, 水酸基を保護して 26 とし, エポキシドの還元的開裂, 酸化によるラクトン環形成, 保護基の除去を経て 18 の全合成に成功した¹⁹⁾。

3. DBU による脱離反応を利用したプロパルギルエーテル合成

一般に末端ビシナルジプロモアルカンを 3 当量以上のナトリウムアミド(NaNH_2)やリチウムヘキサメチルジシラジド(LiHMDS)等で処理した場合, 末端アルキン誘導体を得られる²³⁾。この反応は, 従来 DBU 程度の塩基では進行しなかった反応である。

表 1 において, 3 位に電子求引性の高い *p*-ニトロフェノキシ基を有する 1a では, 酢酸ナトリウムやトリメチル酢酸ナトリウムを塩基として用いた場合, 副生成物である 3a の方が従来の求核置換反応により生成する 4a よりも収率が高いことから, 1a の 1 位も若干ではあるが酸性度の向上が期待され得る。また, 隣接位ではなく, そのさらに隣の位置にアシルオキシ基を有する 1r の脱離反応は, 表 3 にて確認したとおり 2r と 3r の生成比は 1.5:1 であり, 選択性はわずかに 2r に傾いていた。一方, 酸素官能基を持たない 1e の脱離反応では表 1 に示したとおり 2e と 3e の生成比は 1:1.1 であった。また, パラメトキシベンジルエーテル体 1s を DBU で処

理した場合, 脱離反応成績体 2s と 3s の生成比は 5:1 程度に止まるのに対し, 3 位にパラメトキシベンジルエーテル, 4 位にラクトン部位を有する化合物 1t を DBU で処理した場合, 高収率かつ比較的高い位置選択性で 2t を与えることが確認された(スキーム 7)。これらの結果より, 筆者らは隣接位だけではなく, そのさらに隣の位置の酸素官能基の電子求引効果も脱離反応の反応性に多少ではあるが関与し得るものと考え, DBU 条件下 1 からのプロパルギルエーテル合成の可能性を期待し検討を行った。

隣接位の酸素官能基の脱保護が伴わない基質であれば 2 段階の脱離反応が進行し, 中~高収率でプロパルギルエーテル 27 を与えることが確認された(スキーム 8, 表 4)⁸⁾。本反応は従来法と比較し, 他官能基への影響が少なく複雑な骨格を有する天然物全合成などへの応用が期待される。なお, 特筆する点は以下のとおりである。

Scheme 8 Propargyl ethers synthesis from 3-*O*-substituted 1,2-dibromoalkanes.

- 1) アルケン体 2 の場合と異なり, 5 当量の DBU により 27 が良好な収率で生成した。DBU の当量が大きく異なるため, 2 と 27 の作り分けは微妙な当量制御を必要としない(entries 1–3)。
- 2) トリメチル酢酸ナトリウムを用いた場合, 中間体 2 が多く残存し 27 は低収率であった(entry 4)。
- 3) 3 位の酸素官能基の誘起効果による電子求引性と 27 の収率にある程度の相関性が考えられる(entries 3, 5, 6)。
- 4) 電子求引性が強いトリフルオロメタンスルホンオキシ基をフェニル基上に有する 1v の場合, トリフルオロメタンスルホン基が除去された 27w が高

Table 4 Propargyl ethers synthesis from 3-*O*-substituted-1,2-dibromoalkanes.

Entry ^a	1,2-Dibromoalkanes 1	Reagents (eq.)	Products (%)	
			Propargyl ethers 27	2-Bromo-1-alkenes 2
	1a: R¹=H, R²=NO₂ 1b: R¹=H, R²=OMe 1u: R¹=H, R²=Br 1v: R¹=H, R²=OTf 1w: R¹=H, R²=OH 1f: R¹=n-C₅H₁₁, R²=NO₂		27a: R¹=H, R²=NO₂ 27b: R¹=H, R²=OMe 27u: R¹=H, R²=Br 27w: R¹=H, R²=OH 27f: R¹=n-C₅H₁₁, R²=NO₂	2a: R¹=H, R²=NO₂ 2b: R¹=H, R²=OMe 2u: R¹=H, R²=Br 2w: R¹=H, R²=OH 2f: R¹=n-C₅H₁₁, R²=NO₂
1 ^b	1a	DBU (2)	27a: ND	2a: 100
2	1a	DBU (3)	27a: trace	2a: 46
3	1a	DBU (5)	27a: 92	2a: ND
4	1a	NaOPiv (7)	27a: 10	2a: 83
5	1b	DBU (5)	27b: 68	2b: ND
6	1u	DBU (5)	27u: 42	2u: 10
7	1v	DBU (6)	27w: 92	2w: ND
8	1w	DBU (5)	27w: ND	2w: 52
9	1f	DBU (5)	27f: 71	2f: 12
10 ^c	11^c: R ¹ =H, R ² =Br	DBU (5)	27l: 95	2l: ND (R ³ =Pr, R ⁴ =H)
11 ^c	1m^c: R ¹ =Br, R ² =H	DBU (5)	27l: ND	2m: 94 (R ³ =H, R ⁴ =Pr)
12	1o: R ¹ =Me, R ² =NO ₂ , X=CO	DBU (5)	27o: 29 (R ¹ =Me, R ² =NO ₂ , X=CO)	2o: ND (R ¹ =Me, R ² =NO ₂ , X=CO)
13	1x: R ¹ =H, R ² =CF ₃ , X=CH ₂	DBU (5)	27x: 45 (R ¹ =H, R ² =CF ₃ , X=CH ₂)	2x: 30 (R ¹ =H, R ² =CF ₃ , X=CH ₂)
14	1t	DBU (5)	27t: 72	2t: ND

^a: In DMF at 80 °C. ^b: In DMF at 60 °C. ^c: Racemic compound was used.

収率で得られた(entry 7)。しかし、フェノール型の1wからは27wは得られず2wのみが生成したため(entry 8)、1vの反応はアルキン形成後にトリフルオロメタンスルホニル基の脱離反応が進行したものと考えている。

- 炭素鎖の内部にビシナルジプロミド部位を有する化合物の場合、*syn* 体1lからはプロパルギルエーテル体27lまで反応が進行することが確認された。一方、*anti* 体1mからは2mのみが得られたことから、本脱離反応は2回のトランス脱離によって進行しているものと考えられる(entries 10, 11)。
- 27oの収率が低いのは、生成よりもアシル基の脱離が優先するためと考えている(entry 12)。
- 3位にベンジルエーテルを有する1xでは27xの収率が中程度であり、中間体2xの残存も多かった。一方、1xに類似した1tの場合、良好な収率でアルキン体27tが生成した。これは隣接位の酸素官能基と、さらにその隣のエステル部位の電子求引効果が

重なり脱離反応を促進したためと考えられる(entries 13, 14)。

- 1tはラクトン環開裂が生じて再閉環し得るため、過剰量のDBUを用いても1oのような収率低下を起こさなかったものと考えられる(entry 14)。なお、ラクトン部位を有する1tでは従来法であるナトリウムアミドやリチウムヘキサメチルジシラジド等の適用は困難と考えられ、本手法によりプロパルギルエーテル部位を構築できたことは価値が高いと考えている。

2-ブromo-1-アルケン合成のところでも述べたが、2,3-ジヒドロ-2-(1,2-ジブromoエチル)ベンゾフラン誘導体も隣接位に酸素官能基を有する1,2-ジブロミドの1つと考えられる。そこで1jおよび1yの反応性についても検討した(表5)。2,3-ジヒドロベンゾフラン誘導体はベンゾフラン環2位の水素原子の酸性度が向上しており、塩基性条件下において、この位置の水素原子が脱離反応に関与することを当初懸念していたが、本タイプの

Table 5 Propargyl ethers synthesis from 2,3-dihydro-2-(1,2-dibromoethyl)benzofuran derivatives.

Entry ^a	1,2-Dibromoalkanes	Reagents (eq.)	Products %	
			Propargyl ethers 27	2-Bromo-1-alkenes 2
1		DBU (5)	 27j: 61	 2j: ND
2		DBU (5)	 27y: 77	 2y: 4

^a: In DMF at 80 °C.

化合物においても 27 を主生成物として与えることが確認された。

4. プロパルギルエーテル合成を利用した天然物全合成

筆者らは、上記プロパルギルエーテル合成により得られた化合物 27t を利用し、生理活性天然物である (–)-muricatacin 28²⁴⁾ および (R,R)-sapinofuranone B 29²⁵⁾ の全合成を達成し得るものと考えた(図 4)。

Fig. 4 Structures of (–)-muricatacin and (R,R)-sapinofuranone B.

28 は *Annona muricata* の種より単離された γ -ラクトンであり、ヒトガン細胞に対し細胞毒性を有することが確認されている²⁴⁾。一方、29 は *Sphaeropsis sapinea* から単離された γ -ラクトンであり、植物毒性を有することが確認されている²⁵⁾。筆者らは、これら生理活性天然物の全合成を以下の方法により達成した(スキーム 9)⁸⁾。すなわち、27t より萩原-蘭頭カップリング反応^{6a)}の後、エンイン部位の接触還元およびパラメトキシベンジル基の脱保護を行い、28 の全合成を達成した。また、27t よりアルキン部位のヨウ素化²⁶⁾およびジイミド還元²⁷⁾を経て *cis*-ヨードオレフィン 30 を合成し、鈴木-宮浦カップリング反応^{3a)}によりジエン部位を構築後、パラメトキシベンジル基の脱保護を行い 29 の全合成に成功した。

Scheme 9 Total synthesis of (–)-muricatacin and (R,R)-sapinofuranone B.

おわりに

従来の 2-ブロモ-1-アルケン合成法は、安価、温和かつ容易な手法とは言いがたい。これに対し、筆者らの 2-ブロモ-1-アルケン合成法は隣接位に酸素官能基の存在を要するため基質が限定されるものの、安価、温和かつ容易な手法と考えている。また、炭素鎖の内部にビシナルジプロミド部位を有する化合物に対しても適用し得ることは興味深い。

また、本脱離反応において DBU の当量制御により、2-ブロモ-1-アルケンとプロパルギルエーテルを選択的に作り分けることも可能であった。その際、各々の合成に必要な当量の乖離が大きく、両者の作り分けが非常に容易であったことも大きな特徴と言える。

筆者らは本手法により、合成した 2-ブロモ-1-アルケンとプロパルギルエーテルを利用して種々生理活性天然物の全合成を達成した。今後、さらに複雑な天然物等の

合成への適用へと発展できることを期待したい。

(2007年10月22日受理)

文 献

- 1) (a) L. A. Paquette, J. E. Hofferberth, *J. Org. Chem.*, **68**, 2266 (2003); (b) C. S. Poss, S. D. Rychnovsky, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 3360 (1993)
- 2) P. Knochel, S. A. Rao, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 6146 (1990)
- 3) (a) N. Miyaara, A. Suzuki, *Chem. Rev.*, **95**, 2457 (1995); (b) P. Pinho, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Org. Lett.*, **5**, 259 (2003); (c) E. Negishi, L. F. Valente, M. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 3298 (1980); (d) J. Uenishi, M. Ohmi, *Heterocycles*, **61**, 365 (2003); (e) M. F. Semmelhack, S. J. Brickner, *J. Org. Chem.*, **46**, 1723 (1981)
- 4) M. Yokota, M. Toyota, M. Ihara, *Chem. Commun.*, **2003**, 422
- 5) M. P. VanBrunt, R. O. Ambenge, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.*, **68**, 3323 (2003)
- 6) (a) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.*, **16**, 4467 (1975); (b) I. Izzo, S. De Caro, F. De Riccardis, A. Spinella, *ibid.*, **41**, 3975 (2000); (c) R. E. Ireland, P. Wipf, *J. Org. Chem.*, **55**, 1425 (1990)
- 7) T. Ohgiya, S. Nishiyama, *Chem. Lett.*, **33**, 1084 (2004)
- 8) (a) N. Kutsumura, T. Yokoyama, T. Ohgiya, S. Nishiyama, *Tetrahedron Lett.*, **47**, 4133 (2006); (b) T. Yokoyama, N. Kutsumura, T. Ohgiya, S. Nishiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **80**, 578 (2007)
- 9) (a) S. Hara, H. Dojo, S. Takinami, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 731 (1983); (b) J. D. White, P. R. Blakemore, C. C. Browder, J. Hong, C. M. Lincoln, P. A. Nagornyy, L. A. Robarge, D. J. Wardrop, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 8593 (2001)
- 10) (a) R. K. Boeckman, Jr., D. M. Blum, *J. Org. Chem.*, **39**, 3307 (1974); (b) J. Cousseau, *Synthesis*, **1980**, 805
- 11) W. A. Bonner, J. I. De Graw, Jr., D. M. Bowen, V. R. Shah, *Tetrahedron Lett.*, **2**, 417 (1961)
- 12) (a) S. Valverde Lopez, B. Rodriguez Gonzalez, *An. Quim.*, **67**, 879 (1971); (b) A. Sala, M. C. Recio, G. R. Schinella, S. Manez, R. M. Giner, J.-L. Rios, *Eur. J. Pharmacol.*, **460**, 219 (2003); (c) A. Sala, M. C. Recio, R. M. Giner, S. Manez, J.-L. Rios, *J. Nat. Prod.*, **64**, 1360 (2001); (d) G. G. Zapesochaya, T. V. Dzyadevich, B. S. Karasartov, *Khim. Prir. Soedin.*, **1990**, 409; (e) P. Pritschow, J. Jakupovic, F. Bohlmann, M. Bittner, H. M. Niemeyer, *Phytochem.*, **30**, 893 (1991); (f) F. Bohlmann, C. Scheidges, C. Zdero, R. M. King, H. Robinson, *ibid.*, **23**, 1109 (1984); (g) J. Ito, F.-R. Chang, H.-K. Wang, Y. K. Park, M. Ikegaki, N. Kilgore, K.-H. Lee, *J. Nat. Prod.*, **64**, 1278 (2001); (h) T. J. Schmidt, M. R. Hildebrand, G. Willuhn, *Planta Med.*, **69**, 258 (2003)
- 13) T. Ohgiya, S. Nishiyama, *Heterocycles*, **63**, 2349 (2004)
- 14) (a) R. Tschesche, F.-J. Kammerer, G. Wulff, F. Schonbeck, *Tetrahedron Lett.*, **9**, 701 (1968); (b) R. Tschesche, F.-J. Kammerer, G. Wulff, *Chem. Ber.*, **102**, 2057 (1969)
- 15) L. P. Christensen, *Phytochem.*, **51**, 969 (1999)
- 16) B. H. H. Bergman, *Neth. J. Pl. Path.*, **72**, 222 (1966)
- 17) F. Schonbeck, C. Schroeder, *Physiol. Plant Pathol.*, **2**, 91 (1972)
- 18) (a) A. Lammimaa, T. Estlander, R. Jolanki, L. Kanerva, *Contact Dermatitis*, **34**, 330 (1996); (b) P. Barbier, C. Benezra, *J. Med. Chem.*, **29**, 868 (1986)
- 19) (a) T. Ohgiya, S. Nishiyama, *Tetrahedron Lett.*, **45**, 8273 (2004); (b) T. Ohgiya, K. Nakamura, S. Nishiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **78**, 1549 (2005)
- 20) I. P. Singh, K. E. Milligan, W. H. Gerwick, *J. Nat. Prod.*, **62**,

1333 (1999)

- 21) J. H. Cardllina II, R. E. Moore, E. V. Arnold, J. Clardy, *J. Org. Chem.*, **44**, 4039 (1979)
- 22) (a) M. G. Finn, K. B. Sharpless, "On the Mechanism of Asymmetric Epoxidation with Titanium-Tartrate Catalysts. *Asymmetric Synthesis*" ed. by J. D. Morrison, Academic Press, Inc., Tokyo, 1985, Vol. 5, p 247; (b) T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 5974 (1980)
- 23) (a) A. Furstner, D. De Souza, L. Parra-Rapado, J. T. Jensen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **42**, 5358 (2003); (b) D. Kim, J. Lee, P. J. Shim, J. I. Lim, T. Doi, S. Kim, *J. Org. Chem.*, **67**, 772 (2002); (c) T. Yoshimitsu, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 2197; (d) P. F. Keusenkothen, M. B. Smith, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1994**, 2485
- 24) M. J. Rieser, J. F. Kozlowski, K. V. Wood, J. L. McLaughlin, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 1137 (1991)
- 25) A. Evidente, L. Sparapano, O. Fierro, G. Bruno, A. Motta, *J. Nat. Prod.*, **62**, 253 (1999)
- 26) J. A. Webb, J. E. Klijn, P. Aru Hill, J. L. Bennett, N. S. Goroff, *J. Org. Chem.*, **69**, 660 (2004)
- 27) (a) K. Fujii, K. Maki, M. Kanai, M. Shibasaki, *Org. Lett.*, **5**, 733 (2003); (b) D. E. Chavez, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **40**, 3667 (2001); (c) A. G. Myers, B. Zheng, M. Movassaghi, *J. Org. Chem.*, **62**, 7507 (1997)

PROFILE

扇谷忠明 興和株式会社医薬事業部東京創薬研究所糖尿病研究部合成グループ課長 博士 (理学)

〔経歴〕1989年慶應義塾大学理工学部化学科卒業, 1991年慶應義塾大学大学院理工学研究科修士課程修了, 1991年興和株式会社入社 (医薬事業部東京研究所), 2005年慶應義塾大学大学院後期博士課程修了 (在職博士), 2007年より現職。〔専門〕有機合成化学。〔連絡先〕e-mail: t-ogiya@kowa.co.jp

谷村憲樹 米国ペンシルバニア大学化学科博士研究員 博士 (理学)

〔経歴〕2001年慶應義塾大学理工学部化学科卒業, 2006年慶應義塾大学大学院理工学研究科基礎理工学専攻後期博士課程修了, 2006-07年慶應義塾大学法学部 (化学) 助手, 2007年より現職。〔専門〕有機合成化学, 天然物化学。〔連絡先〕e-mail: noriki@sas.upenn.edu

西山 繁 慶應義塾大学理工学部化学科・教授

〔経歴〕1977年慶應義塾大学大学院工学研究科博士課程応用化学専攻修了, 1978-80年ドイツ ダルムシュタット工科大学 Alexander von Humboldt 研究員, 1980年慶應義塾大学工学部助手, 1985年慶應義塾大学理工学部講師, 1991年慶應義塾大学理工学部助教授, 1997年慶應義塾大学理工学部教授。〔専門〕天然物有機化学。〔連絡先〕e-mail: nishiyama@chem.keio.ac.jp