

研究題目

3,4 - エチレンジオキシチオフエンおよび
生理活性化合物 Artocarpin の合成研究



平成 22 年度

三重大学大学院 工学研究科

博士前期課程 分子素材工学専攻

稲垣 達彦

目次

序論

本論

第一章 3,4-エチレンジオキシチオフエン(EDOT)

第一節 3,4-エチレンジオキシチオフエン(EDOT)の性質と用途

第二節 従来の 3,4-エチレンジオキシチオフエン(EDOT)の合成
例とその問題点

第二章 3,4-エチレンジオキシチオフエン(EDOT)の合成

第一節 (Z)-2-ブテン 1,4-ジオールを出発物質して用いる合成

第二節 2,3-ブタンジオンを出発物質として用いる合成

第三章 Artocarpin の合成

第一節 抗酸化作用を持つ生理活性化合物

第二節 Artocarpin の性質と用途

第三節 Artocarpin の合成研究

実験の部

総括

参考文献

謝辞

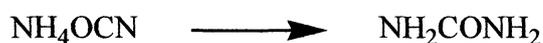
序論 ^{1)~7)}

有機化学とは有機化合物、つまり炭素を含む化合物の化学とみなされている。我々の身の回りには多くの有機化合物が存在しており動物の体や衣服、食物、医薬品など我々を取り巻くほとんどがそれにあてはまる。

有機化学は 1828 年の Wöhler の尿素合成を一つの区切りとして誕生した。有機化合物に関する知識は 18 世紀にいたるまで極めて貧弱な状態であった。発酵、染色、石鹼の製造といった技術こそ古くから知られていたが、これらの技術に用いられる有機化合物のまとまった理論はほとんどなかった。18 世紀の末に近づくまで、今日の有機化学の体系の芽となるようなものはなかった。それまでは有機化合物の生成には生物が関与する必要があるという生命力説が多くの学者の支持を受けた。そんな中、1827 年、ドイツの Wöhler はシアン酸銀と塩化アンモニウムを反応させてシアン酸アンモニウムの合成研究をしていた。しかし、彼が得たのはシアン酸塩の性質を全く示さない結晶であった。



Wöhler はこれがシアン酸アンモニウムの異性体である尿素であることを発見した。

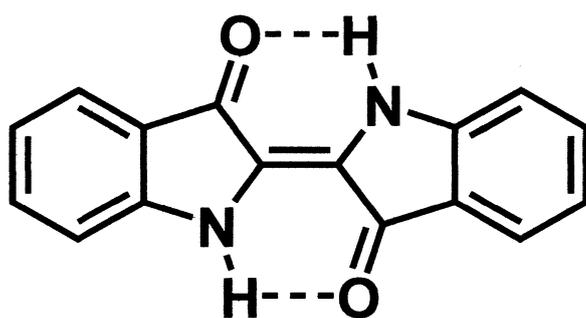


Urea

この発見が生命力説に大きな打撃を与え、有機化合物が無機化合物から合成できることが証明された。とはいえ、炭素を含む分子は人間を含め生命体とは強い関係を持っていることは確かである。実際、炭素原子は人体の柔組織を構成する全ての分子の骨格を形成している。そして、この生体内の分子は炭素原子だけで構成されているのではなく、窒素や酸素、硫黄原子などのヘテロ原子を含んでいる。多くの有

機化合物が人工的につくられ、以前には合成が不可能と考えられてきた複雑な天然物が反応理論を駆使して合成された。また天然には存在しないような合成高分子や染料、農薬、医薬品などのファインケミカルズが盛んに合成された。

産業革命は繊維の加工を通じて酸・アルカリ工業の発展を促したが同時に石炭・タールなどを原料として染料などを合成する合成化学の発展をも促した。その結果多くの合成染料が開発されたが、他方では高価な天然染料と同じものを合成しようとする研究も進められた。天然染料の中でも代表的なものにインジゴがある。インジゴは当時、インドからヨーロッパへ大量に輸入されていたが、ドイツの化学者 Baeyer は 1865 年ごろからその合成を目的とする研究をはじめた。まず彼はインジゴの分解物を研究してそれが 2 つのインドール核を持つことを突き止め、1878 年にオルトニトロフェニル酢酸からインジゴを合成することに成功した。



Indigo

しかしながらこの合成法はどのように改良しても、天然のインジゴよりも安いコストにすることができず、工業化するのには不適當であると結論づけられた。しかし、その後の十数年間も続けられた開発競争の末、1897 年バーディッシュェ・アニリン社がナフタレンからのインジゴの合成の工業化に成功し、1901 年ヘヒスト染料会社でもベンゼンやアニリンを出発物質とするより安価で簡単な合成法の工業化に成功

した。このインジゴ合成の工業化によりインドの天然藍は市場から姿を消すこととなった。また、引き続き開発されていたタール由来の合成染料の研究開発もあいまって当時のドイツはほかの国々をはるかにしのぐ有機合成化学工業を築き上げていった。これらの激しい研究開発の中で蓄積されたガス処理や触媒化学についての知識、複雑な有機化合物の合成技術はその後の有機化学工業の礎となっただけではなく、当初の意図とはまったく異なった応用分野を見出すこととなる。それが医薬品、農薬など生体に作用する薬品の合成である。

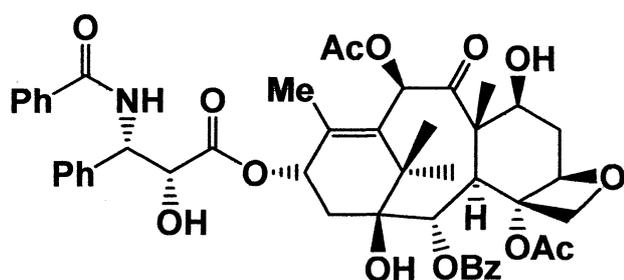
また、自然界に多く分布しているヘテロ環化合物は、すべての生命体の代謝過程において決定的に重要な役割を果たしており、生命維持に必須な化合物群である。多くのヘテロ環化合物は合成中間体としても利用価値が高く、理論有機化学の興味ある対象ともなってきた。これらの特徴は、ほとんど無限とも言える数のヘテロ環構造が可能であり、それに付随した多彩な反応性や安定性が期待できるといった、その多様性から来ているものと思われている。

これらのことから、今までに多くのヘテロ環の合成が検討され、現在までに Chemical Abstracts 誌に掲載されている化合物は 3370 万を超えるが、その半分以上はヘテロ環化合物である。有機化学に登場する主要な化合物群(脂肪族、炭素環およびヘテロ環化合物)の中では最も多く、化学研究報告の 3 分の 2 はヘテロ環に関するものである。ヘテロ環構築は天然物合成への応用が可能である。

様々な反応が開発され、様々な化合物を合成できるようになり、求められるレベルも上がってきた中で、有機化学者には熾烈な研究争いが宿命付けられるようになった。その中でも全合成というジャンルがある。天然から産出される複雑な分子を、小さな分子から人間の手で一步一步組み上げることである。本来は天然からは少量しか得られな

い貴重な化合物の構造を解明する、あるいはそれを人工的に供給するというのが目的であるが、現代ではむしろ新しい反応の有効性を示し、または磨くための舞台としての役割が大きくなっているように思われる。注目度の高い化合物を世界で初めて合成したとなれば大変な名誉である。すなわち熾烈な合成競争が日々世界中で行なわれているのである。その中でももっとも激しい合成競争が行なわれたタキソールの合成に注目することにする。

タキソールは 1971 年、アメリカ保健省の大規模な抗がん剤探索プロ



Taxol

ジェクトにより、イチイの一種の樹皮から単離された。タキソールは乳ガンなどに対して極めて有望であることがすぐに分かったが、イチイの木は成長が非常に遅い上、樹皮を剥ぐとすぐに枯れてしまう

ので、全ての患者に行き渡るほどの量は天然からはとても得られず、合成による供給が求められた。そして何よりタキソールは構造的に非常にユニークで、有機合成化学者の挑戦心をかき立てるに十分な化合物であった。

タキソールの合成レースは、全世界 30 以上のグループが参加したと言われ、主なところとして Danishefsky、Paquette、Wender、Sharpless、Jacobsen など、また 1990 年代になると向山、Nicolaou らも名乗りを上げ、合成レースは佳境に入る。しかしながら世界中の著名な化学者たちの努力にもかかわらず、タキソールはなかなか合成できなかった。しかし Robert Holton がこの合成レースに参加することになる。彼は 1980 年代初めと早くからタキサン類の合成に着手し、88 年には同じイチイの木から得られる類縁体タクスシンの全合成に成功している。と

はいえ、彼の合成ルートではここからタキソールへ持っていくのは難しく研究はタクスシン合成で終わったものと思われていたが、彼らのグループは諦めず研究を重ねてここからタキソールへと変換する道を切り開き、いつの間にかレースのトップに立っていたのであった。

レース終盤、Holton と Nicolou の二人に絞られる。化学界ではほとんど無名ながら、たったひとりで研究を始めてコツコツと結果を積み重ねてきた Halton と世界中から集まった精鋭のポスドクを投入して、力と技で邁進する Nicolaou、両者の対決はまさに好対照といえるものであった。そして熾烈を極めたレースも、ついに決着の時が訪れる。1993 年末、Holton のグループが Nicolaou に先んじ、タキソールの史上初の全合成を完成させた。Holton は早速この成果をアメリカ化学会誌に投稿したが、ここで問題が持ち上がる。わずかに遅れて全合成を達成した Nicolaou が、その論文を「Nature」に投稿した。「Nature」は論文が審査されて掲載されるのが速く、このため論文の受理は Holton が早くとも、掲載・発表は Nicolaou の方が先というねじれ現象が生じてしまったのだ。「Nature」に単なる全合成の論文が載るのは極めて異例であった。しかし最後には Holton らが First Synthesis の栄冠を受けることになった。Holton らによる全合成は各段階がほとんど究極に近いまでに磨き上げられており、この面からも史上に残る金字塔の名にふさわしいものである。このように全合成というのは、ドラマチックで知恵と勇気と腕力を必要とするもので、何年もかけて何十人という化学者たちの血と汗と涙が詰まっており、華々しい舞台の裏にはこのような物語があることを忘れてはいけない。

以上述べてきたように、有機化学は理論と経験に基づき着実に進歩してきており、現在もその歩みを止めることなく人類の健康や利益に多大な貢献をし続けている。しかしながら、公害などの地域的な問題

と異なった、新たな地球的規模での環境問題が浮上してきた。たとえば、フロンによるオゾン層の破壊、有機塩素系化合物による環境汚染、プラスチックなどによる一般廃棄物処理問題、そして最近では外因性分泌攪乱物質(いわゆる環境ホルモン)の問題などである。20世紀後半になってあらわになってきたこれらの負の面は、有機化合物の安易な利用に警笛をならしている。しかし、有機化合物を精密に合成することは非常に重要でありこれからも人類の発展に欠かすことはできないであろう。21世紀においてはさまざまな環境問題を克服した、環境との調和を図った有機化合物の合成が求められている。

また、我々の身の回りにはさまざまな機能を持つ高分子が存在する。その中でも最近注目を浴びているのが、青色発光ダイオードに代表されるような発光ポリマーや導電性高分子である。導電性高分子が初めて発見されたのは1970年代であり、白川英樹らによってポリアセチレンフィルムの合成によって電気が流れる高分子を発見し、研究が飛躍的に発展した。現在では、電解コンデンサや、電子機器のバックアップ用電池、携帯電話やノートパソコンなどのリチウムイオン電池の電極などに応用されている。また、導電性高分子は伝導性だけではなく、発光性を持っており、かつ、成膜性を有するので、フレキシブルディスプレイの実現が可能な有機エレクトロルミネッセンス(有機EL)への応用や、有機トランジスタなどへの次世代的な研究や開発をも行われている。これらの導電性高分子の多くは π 共役を持つので、導電経路は有するものの、一般の高分子とは異なり、自由に動ける電荷移動体が存在しないため、それ自身は導電性を発現しない。しかし、シリコンなどの無機半導体のように電荷をドーピングすることで導電性を発現することが可能になる。このドーピングは化学ドーピングと呼ばれる。このように、導電性高分子は化学ドーピングによって自由に動

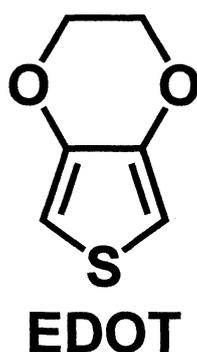
くことのできる電荷を生じるために、有機物でありながら、金属に匹敵する導電性を有するのである。導電性高分子はまだ発見されてから日が浅く、今後ますます研究が盛んになり、実用化が進むものと考えられる。

本論

第一章 3,4-エチレンジオキシチオフエン(EDOT)

第一節 3,4-エチレンジオキシチオフエン(EDOT)の性質と用途

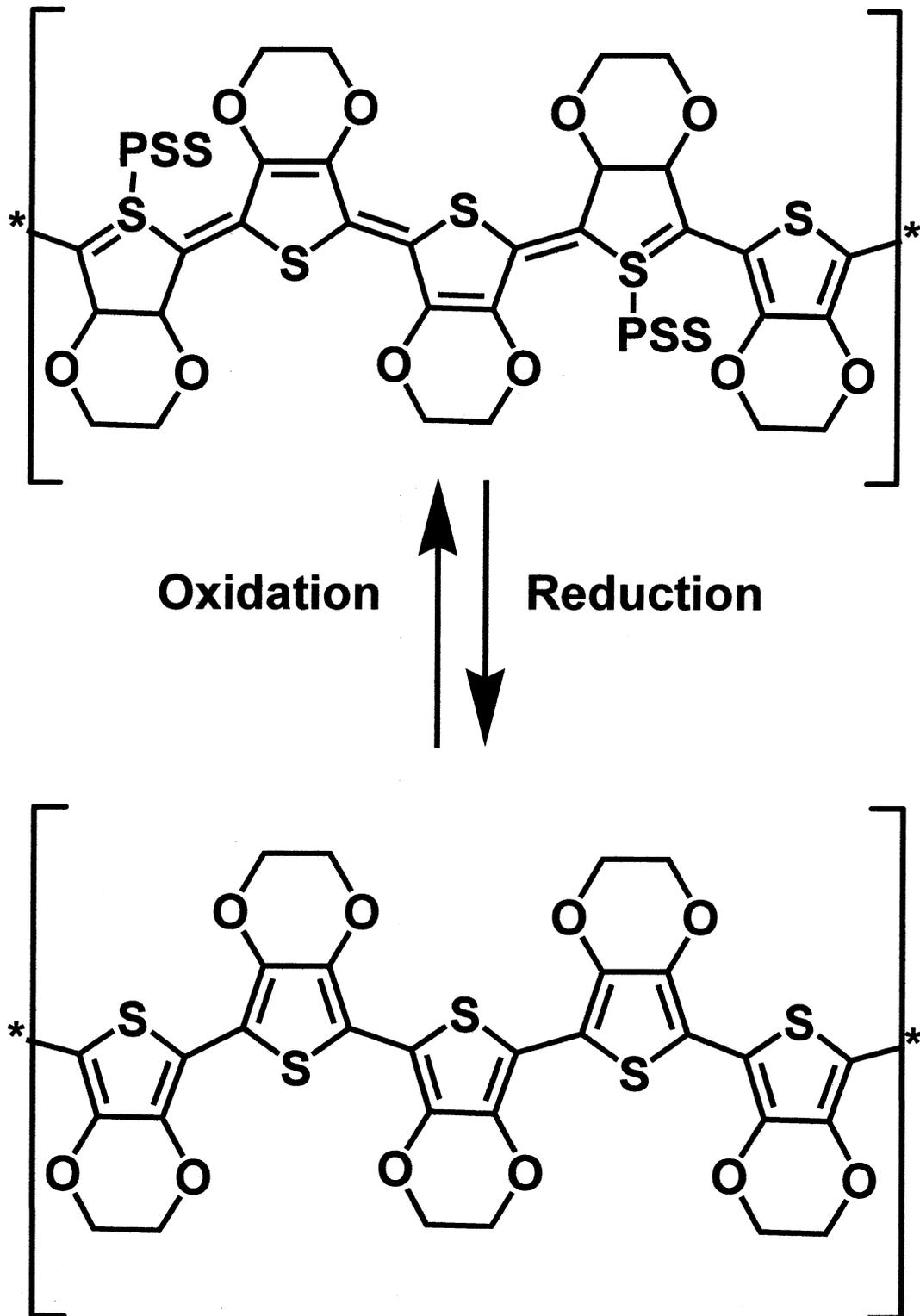
3,4-エチレンジオキシチオフエン(EDOT)は、以下に示すようにジオキサン骨格とチオフエン骨格を持つ化合物である。



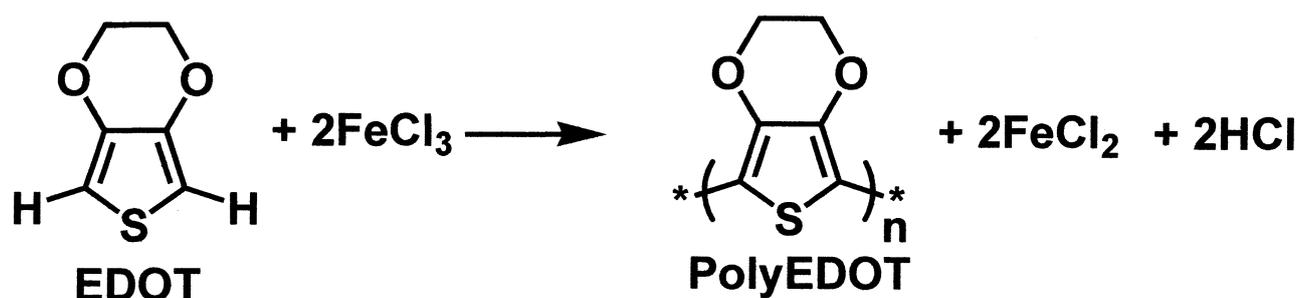
この 3,4-エチレンジオキシチオフエン(EDOT)は重合することで導電性高分子となることが知られている。導電性高分子を工業材料として考えた場合、電気伝導度、加工性および安定性が一定水準以上であることが望まれる。このことから、実用的にはポリピロール、ポリアニリン、ポリ(3,4-エチレンジオキシチオフエン)(PEDOT)が最も盛んに研究が行われている。

ポリ(3,4-エチレンジオキシチオフエン)(PEDOT)は 1980 年代後半にドイツのバイエル社によって開発され、電気伝導度、空気中での安定性、耐熱性のバランスが数ある導電性高分子の中で最も優れているため、現在注目されているポリマーである。開発に当たって立てられた目標は、透明性、安定性および水溶性といった条件の導電性高分子であり、開発当初のポリ(3,4-エチレンジオキシチオフエン)(PEDOT)は水に不溶で加工性に難点があることを除けば要求性能を満たすものであつ

た。その後、ポリスチレンスルホン酸(PSS)という高分子ドーパントを用い、水に分散させてコロイド状にすることで、加工性も満たす材料となった。



ポリ(3,4-エチレンジオキシチオフエン)(PEDOT)は化学重合法¹⁾および電解酸重合のいずれの方法でも合成でき、ポリチオフエンとは異なり、合成時に α - β カップリング反応が起こらないので位置規則性が100%のポリマーが得られ、電気伝導度も高い値を示す。また、酸化劣化の開始点となる β 、 β' の水素原子を持たないことから、耐熱性や空気中での安定性がポリピロールなどの他の導電性高分子よりも優れている。



このように優れた特性を持つポリ(3,4-エチレンジオキシチオフエン)(PEDOT)は、写真フィルム用の帯電防止剤として実用化されているだけでなく、現在では電解コンデンサの陰極材料として幅広く用いられるようになってきた。

ポリ(3,4-エチレンジオキシチオフエン)(PEDOT)のバンドギャップは約 1.6 eV と、ポリチオフエン(2.2 eV)やポリピロール(3.2 eV)と比較して狭いことから、ドーピングにより可視光領域の吸収はほとんどなくなることにより、実質的に透明な導電体ということが出来る。透明導電体の代表例として ITO(インジウム・スズの酸化物)があり、透明電極などとして工業的に広く使用されている。しかし、ITO はセラミックスで柔軟性に欠けるため、電子デバイスに用いるには困難であった。一方、ポリ(3,4-エチレンジオキシチオフエン)(PEDOT)は ITO に劣らない導電性と透明性を併せ持つ透明導電体であり、高分子に特有な

成膜性や基材のプラスチックフィルムとの良好な密着性などの特徴を生かして、大面積で柔軟な透明電極、透明な電磁遮蔽フィルムなどの用途開発が進んでいる。

水溶媒で酸化重合して得られるポリ(3,4-エチレンジオキシチオフェン)(PEDOT)は、水に分散したコロイド状態で得られるが、一度乾燥して粉末にすると再分散することができず、他の樹脂とのコンパウンドを製造する事が困難であるという加工上の問題点があったが、Wesslingsらによって報告された重合法の改良を行うことで、特別なバインダーを使用することなく、ポリ(3,4-エチレンジオキシチオフェン)(PEDOT)と熱可塑性樹脂とのコンパウンドを製造できる方法が開発された。さらにこの方法を用いることで、ポリ(3,4-エチレンジオキシチオフェン)(PEDOT)をキシレンのような非極性溶媒にも分散させることができ、インク化して印刷による塗布が可能であるとされている。

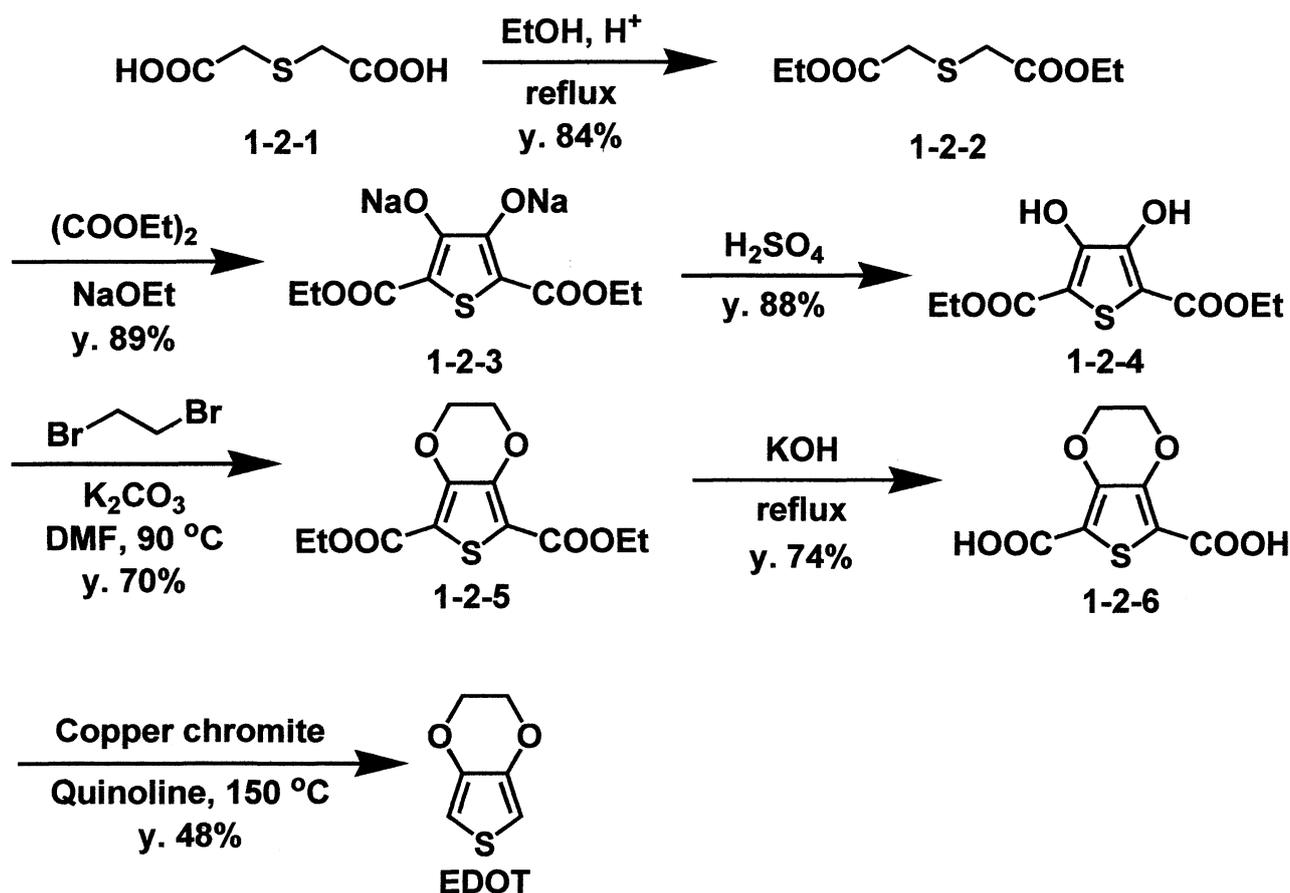
以上のように、バイエル社が開発に成功したポリ(3,4-エチレンジオキシチオフェン)(PEDOT)は、今までに開発された導電性高分子の中では最も実用物性バランスに優れており、これ以上の物性バランスを持つ導電性高分子の開発はかなり困難であると考えられる。

第二節 従来の 3,4-エチレンジオキシチオフェン(EDOT)の合成例とその問題点

ここでは先ほど述べたエチレンジオキシチオフェン(EDOT)の全合成の例を紹介する。

1994年に Pei らは、チオジグリコール酸 **1-2-1** を出発物質として用い、酸性条件下エタノールを作用させ、ジエステル **1-2-2** を収率 84% で得、オキサリル酸ジエチルを反応させ、収率 89% でチオフェン環 **1-2-3** を得ている。続いて硫酸により加水分解し **1-2-4** とした後に、1,2-ジブromoエタンと Williamson 合成することで、エチレンジオキシチオフェン前駆体のジエステル **1-2-5** を収率 70% で得、水酸化カリウムを用いて加水分解することで、エチレンジオキシチオフェン前駆体のジカルボン酸 **1-2-6** を収率 74% で得ている。最後にクロム酸銅を用い、脱炭酸を起こすことで目的のエチレンジオキシチオフェンを全収率 16% で得ることに成功したと報告している (Scheme 1-2-1)。²⁾

Scheme 1-2-1 Synthesis Method of EDOT by Pei et.al.

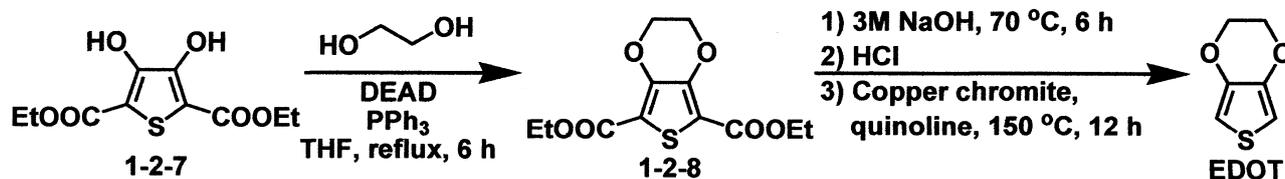


しかし、この合成法では最後に脱炭酸を起こすときに銅、クロムのような環境に負荷のかかる試薬を用いなければならないこと、中間体に不安定なものを含んでいること、全収率が低いことなどの問題点があった。

Pei らが報告した方法では適用範囲に限界があると共に、環境に対して負荷がかかる 1,2-ジブromoエタンを使用していた。そこで 2002 年に Reynolds らや Bäuerle らはこの部分を改良するために二重光延反応を用いたエチレンジオキシチオフェンの合成法を報告した。出発物質であるジヒドロチオフェン 1-2-7 に対してエチレングリコール、DEAD、トリフェニルホスフィンを作用させ二重光延反応をさせ、エチレンジオキシチオフェン前駆体のジエステル 1-2-8 を得、その後、水酸化ナトリウムを用いて加水分解し、最後にクロム酸銅を用い、脱

炭酸を起こすことで目的のエチレンジオキシチオフエンを得たと報告している (Scheme 1-2-2)。

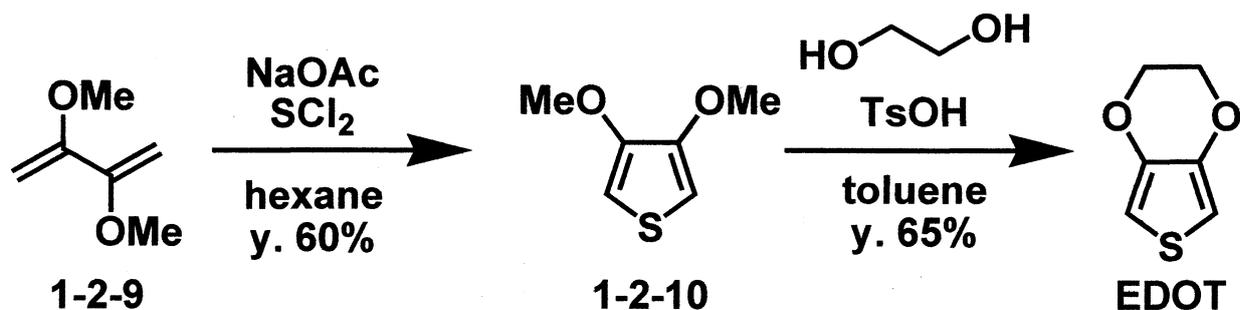
Scheme 1-2-2 Synthesis Method of EDOT by Bäuerle et.al.



しかし、この合成法でも最後に脱炭酸を起こすときに銅、クロムのような環境に負荷のかかる試薬を用いなければならないこと、中間体に不安定なものを含んでいること、全収率が低いことなどの問題点があったため、さらに効果的なエチレンジオキシチオフエンの合成法の開発が求められている。³⁾

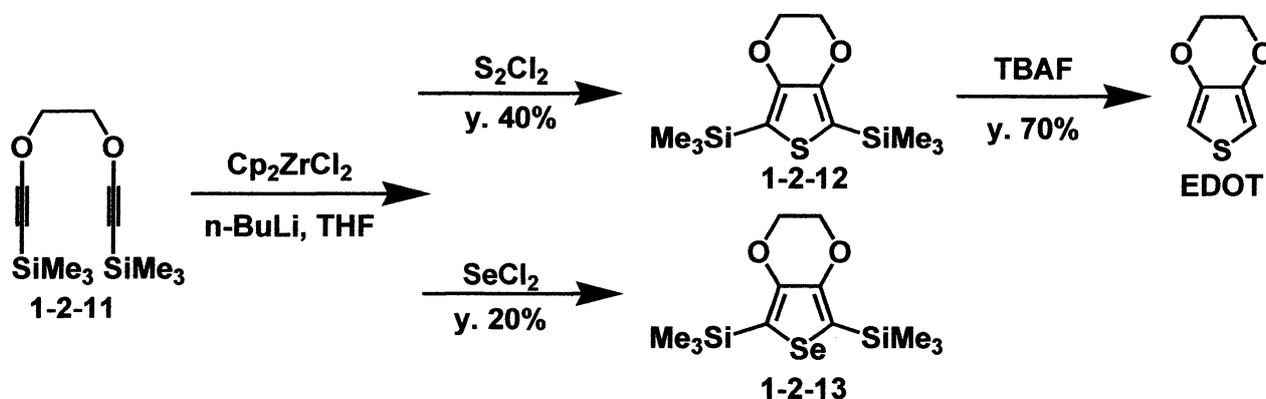
また、2004年に、Hellbergらは、2,3-ブタンジオンから調製した2,3-ジメトキシ-1,3-ブタジエン 1-2-9を出発物質として用い、二塩化硫黄と反応させることで3,4-ジメトキシチオフエン 1-2-10を中程度の収率で得、さらにトシル酸存在下、エチレングリコールと反応させることで、エチレンジオキシチオフエン(EDOT)を中程度の収率で得ることに成功している (Scheme 1-2-3)。⁴⁾

Scheme 1-2-3 Synthesis Method of EDOT by Hellberg et.al.



さらに、2010年に Zade らは二塩化ジルコニウムを用いたジイン化合物 1-2-11 を出発物質として用いたエチレンジオキシチオフェン (EDOT)、エチレンジオキシセレンオフェン (EDOS) の合成にも成功している (Scheme 1-2-4)。⁵⁾

Scheme 1-2-4 Synthesis Method of EDOT by Zade et.al.



しかし、これらの合成法では、目的のエチレンジオキシチオフェンを短工程で、中程度の収率で得ることが可能であるが、人体に悪影響を与える恐れのある二塩化硫黄や二塩化二硫黄を用いているという問題点があった。

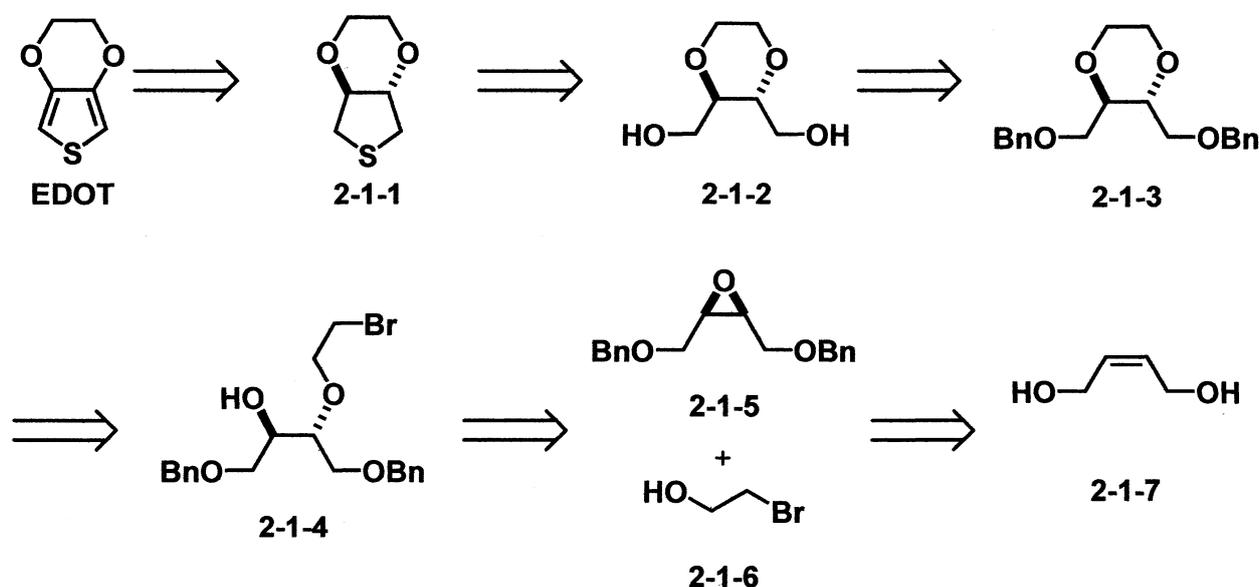
第二章 3,4-エチレンジオキシチオフエン(EDOT)の合成

第一節 (Z)-2-ブテン 1,4-ジオールを出発物質として用いる合成¹⁾

前章で述べてきたように 3,4-エチレンジオキシチオフエン(以下 EDOT)の合成には様々な問題点がある。そこで我々は入手容易で安価な出発物質を用い、人体や環境に有害な試薬を用いることのない新しい EDOT の合成経路の開発を目指した。

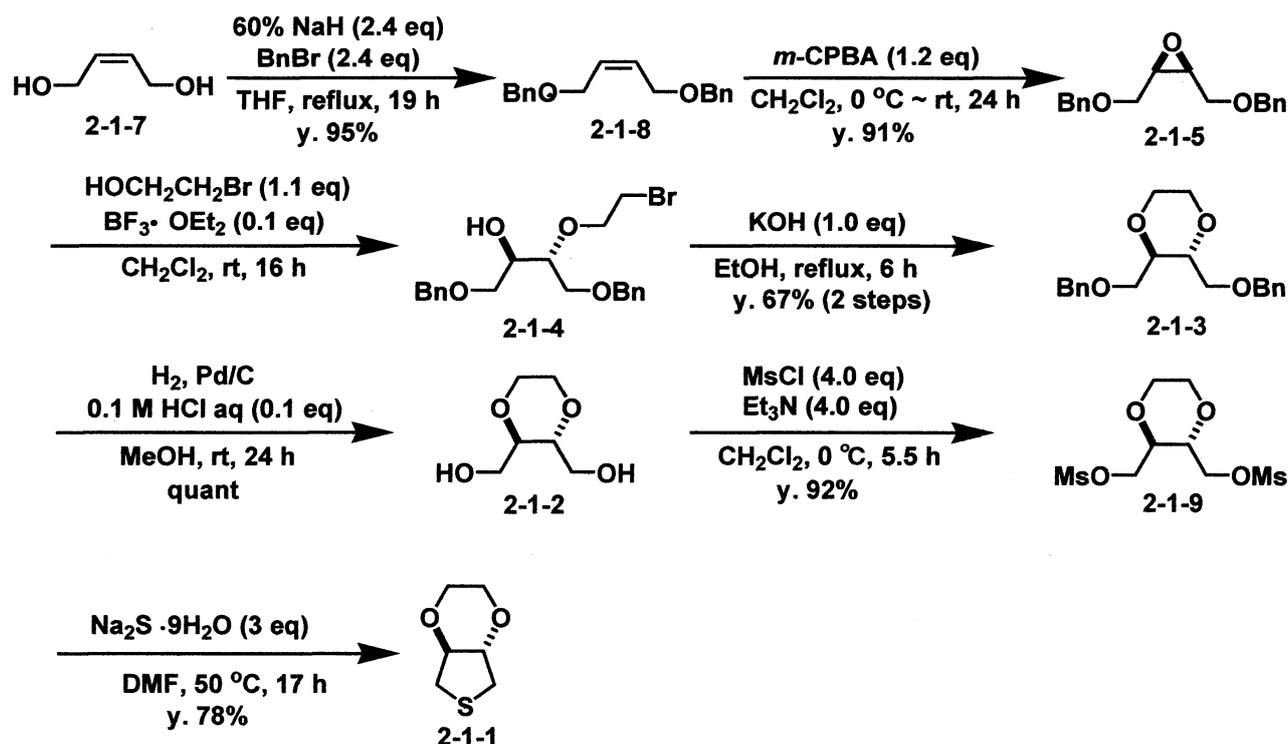
逆合成解析を Scheme 2-1-1 に示す。

Scheme 2-1-1 Retrosynthetic Analysis - 1



EDOT はテトラヒドロチオフエン 2-1-1 を酸化することによって得られると考え、テトラヒドロチオフエン 2-1-1 は 1,4 ジオール 2-1-2 から合成できると考えた。また 1,4 ジオキサン環はエポキシド 2-1-5 のブロモエタノール 2-1-6 による開環付加反応と続く分子内エーテル化によって得られると考えた。そしてエポキシド 2-1-5 は入手容易な化合物である (Z)-2-ブテン-1,4-ジオール 2-1-7 から得られると考えた。

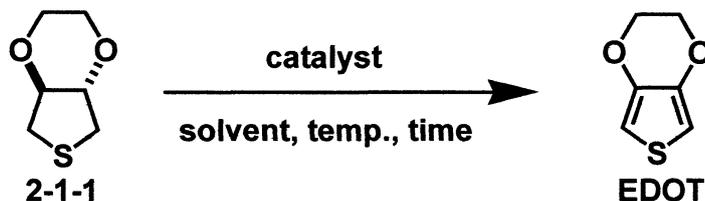
Scheme 2-1-2 Synthesis of Tetrahydrothiophene (2-1-1)



最初に (Z)-2-ブテン-1,4-ジオール **2-1-7** に対して 60%水素化ナトリウムを作用させてベンジルブロミドを加えることで水酸基のジベンジル保護体 **2-1-8** を収率 95% で得た。その合成したジベンジル化体 **2-1-8** に対して *m*-CPBA を 1.2 当量用い、塩化メチレン溶媒で 24 時間反応させることでエポキシ化体 **2-1-5** を収率 91% で得ることに成功した。続いて、得られたエポキシ化体 **2-1-5** に対してルイス酸として触媒量の $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 存在下、ブromoエタノールを加えて開環付加体 **2-1-4** を得た後に、 KOH/EtOH の塩基性条件で加熱還流することで 1,4-ジオキサン **2-1-3** を 2 段階、収率 67% で得た。得られた 1,4-ジオキサン **2-1-3** のベンジル基を Pd/C を用いた水素添加によって脱保護し、ジオール **2-1-2** を定量的に得た後に、MsCl と Et_3N によって水酸基を収率 92% で Ms 化し **2-1-9** を得、最後に硫化ナトリウム 9 水和物を DMF 溶媒中 50 °C で反応させることでテトラヒドロチオフェン **2-1-1** を収率 78% で得ることに成功した。(Scheme 2-1-2)

次に、得られたテトラヒドロチオフエン 2-1-1 から EDOT を得るための酸化反応の検討を行った。(Table 2-1-3, 2-1-4)

Table 2-1-3 Dehydrogenation of Tetrahydrothiophene (2-1-1)



entry	catalyst	solvent	temp. (b.p.)	time (h)	yield (%)
(a) 1	Darco G-60 (50 wt%)	xylene	reflux (140 °C)	17.5	N.R.
(a) 2	Darco G-60 (50 wt%)	cymene	reflux (177 °C)	17.5	-
(a) 3	Darco G-60 (50 wt%)	mesitylene	reflux (165 °C)	17.5	N.R.
4	Pd/C	toluene	reflux (140 °C)	15	N.R.
5	Pd/C	naphthalene	reflux (218 °C)	3	N.R.
6	Ru/C	cymene	reflux (177 °C)	22	N.R.
7	Ru/C	cymene	reflux (177 °C)	3 days	N.R.

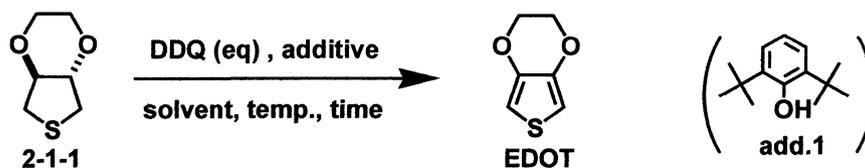
(a) under the O₂ atmosphere

まず、活性炭素または金属触媒によるテトラヒドロチオフエン 2-1-1 の脱水素化反応の検討を行った。

まず、活性炭素触媒 Darco G-60 を用い、種々の溶媒、温度条件で反応を行った。キシレン溶媒では反応は全く進行せず原料が 65%で回収され(entry 1)、シメン溶媒では熱と酸素によって溶媒が分解してしまい、反応系が neat になってしまったためテトラヒドロチオフエン 2-1-1 も分解してしまった。(entry 2) また、メシチレン溶媒でも反応は進行しなかった。(entry 3)

次に金属触媒による検討を行った。水素化反応に一般的に用いられるパラジウム炭素ではいずれの温度条件でも反応は進行しなかった。(entries 4,5) また、ヘテロ環の水素化反応に効果のあるルテニウム炭素を用いても反応は全く進行しなかった。(entries 6,7)

Table 2-1-4 Oxidation of Tetrahydrothiophene (2-1-1)



entry	eq	additive (eq)	solvent	temp.	time (h)	yield (%)	s.m.r. (%)
1	2	Py (2 eq)	chlorobenzene	100 °C	3	15	58
2	2	2,6-di- <i>tert</i> -Butylpyridine (2 eq)	chlorobenzene	reflux	22	^(a) <34	45
3	4	Py (4 eq), add.1 (1 eq)	chlorobenzene	100 °C	20	6	27
4	4	Py (4 eq), O ₂	chlorobenzene	reflux	6	0	22
5	4	Py (4 eq), Air	chlorobenzene	reflux	6	^(b) 12	51
6	4	Py (4 eq), Air	chlorobenzene	reflux	22	^(b) 0	0
^(c) 7	4	Py (4 eq), Air	chlorobenzene	reflux	6	N.R.	-
8	2	-	dichlorobenzene	reflux	15	26	20

(a) A mixture of EDOT and its polymer was obtained. (b) Polymerization proceeded.
 (c) A solution of DDQ in chlorobenzene was added dropwise using a syringe pump.

次に、酸化剤として DDQ を用いた反応の検討を行った。

添加物としてピリジンを加えた場合、収率 15% で EDOT を得ることに成功した。(entry 1) また、ラジカルトラップ剤として 2,6-ジ-*tert*-ブチルフェノールを加えた場合、系内が酸性に傾いてしまったためか EDOT と EDOT ポリマーの混合物で得られてきた。(entry 2) そこで、ピリジン 4 当量と 2,6-ジ-*tert*-ブチルフェノール 1 当量を用いたが望みの反応はほとんど進行しなかった。(entry 3)

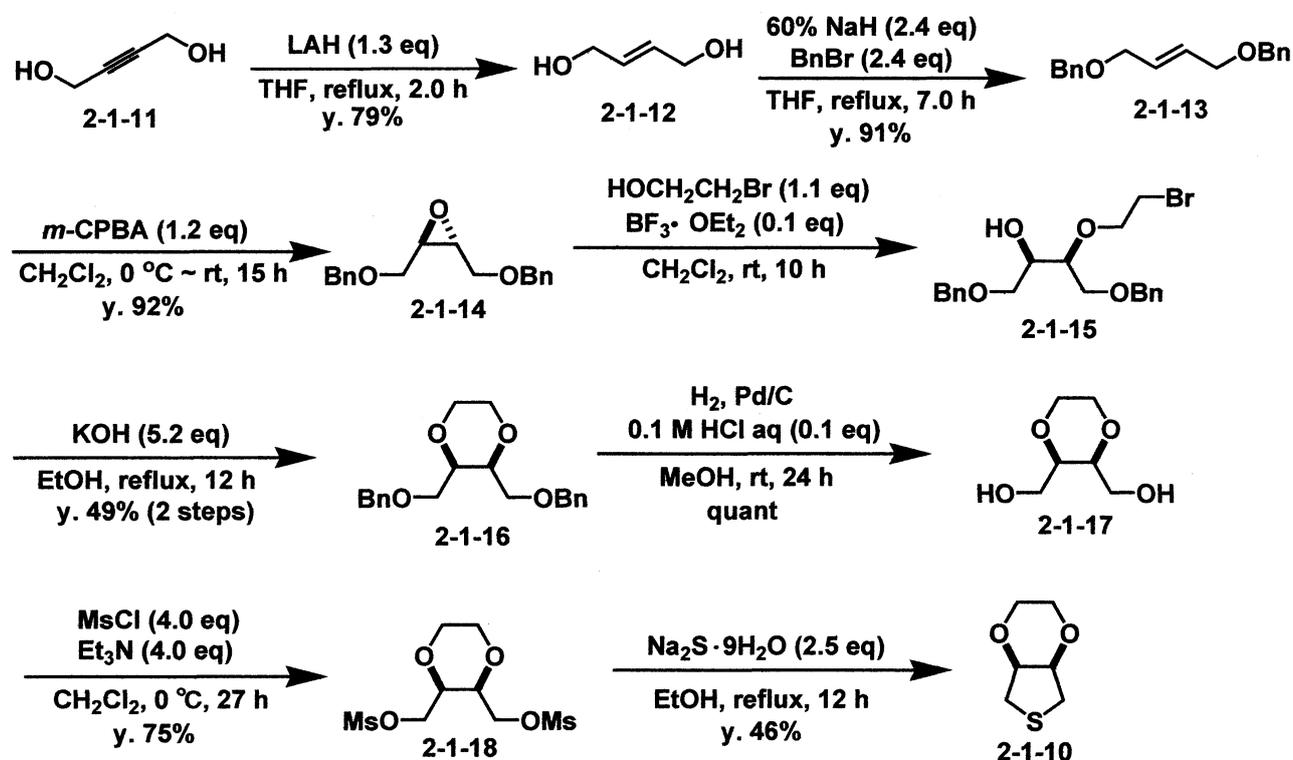
そこで DDQ を 4 当量に増やし、ピリジン存在下、種々の検討を行った。しかし、反応系内に酸素が存在すると生成物が分解(entry 4)、またはポリマー化が進行し(entries 5,6)収率は向上しなかった。また、シリンジポンプを用い 6 時間かけて DDQ を滴下した場合、反応は全く進行しなかった。(entry 7)

そこでポリマー化を抑えるために DDQ の当量を 2 当量に減らし、反応温度を上げた時、若干ながら収率は向上した。(entry 8)

しかしながら、ここまでの検討の中で最後の脱水素化反応のステッ

プにおいて満足のいく収率を得ることができなかった。その原因はテトラヒドロチオフェン **2-1-1** の立体的要因にあると考え、より平面性の高い *cis*-テトラヒドロチオフェン **2-1-10** を合成し (Scheme 2-1-5)、脱水素化反応の検討を行った。

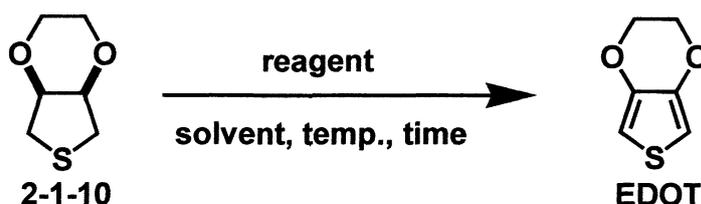
Scheme 2-1-5 Synthesis of *cis*-Tetrahydrothiophene (2-1-10)



出発物質として 2-ブチン-1,4-ジオール **2-1-11** を用い水素化アルミニウムリチウム (LAH) で還元し (*E*)-2-ブテン-1,4-ジオール **2-1-12** とした。あとは Scheme 2-1-1 と同様に水酸基のベンジル保護、*m*-CPBA によるエポキシ化、プロモエタノールの付加とそれに続く塩基性条件下でのジオキサン環形成、水素化分解によるベンジル基の脱保護、MsCl、Et₃N による水酸基の Ms 化と硫化ナトリウム 9 水和物によるテトラヒドロチオフェン環の形成によって *cis*-テトラヒドロチオフェン **2-1-10** を得た。

得られた基質 **2-1-10** を用いて種々の脱水素化反応の検討を行った。

(Scheme 2-1-6)

Table 2-1-6 Oxidation of *cis* - Tetrahydrothiofene (2-1-10)

entry	reagent (eq)	solvent	temp.	time (h)	yield (%)	s.m.r. (%)
1	Pd/C (1 eq)	cymene	reflux	4 days	7	46
2	Ru/C (1 eq)	cymene	reflux	4 days	N.R.	-
3	DDQ (2 eq)	dichlorobenzene	reflux	15	28	12
4	DDQ (2 eq)	chlorobenzene	reflux	9	40	23
5	DDQ (2.3 eq)	chlorobenzene	reflux	3	37	39

酸化剤として Pd/C を用いた場合は若干ながら反応が進行したが、Ru/C では反応は全く進行しなかった。(entries 1,2)

しかし、DDQ を用いたジクロロベンゼン加熱還流下では若干ながら *trans* 体より良好に反応が進行した。(entry 3) そこで溶媒をクロロベンゼンへと戻し反応温度を抑えたところ反応は進行し、収率 40% で目的物を得、原料も 23% で回収することができた。(entry 4)

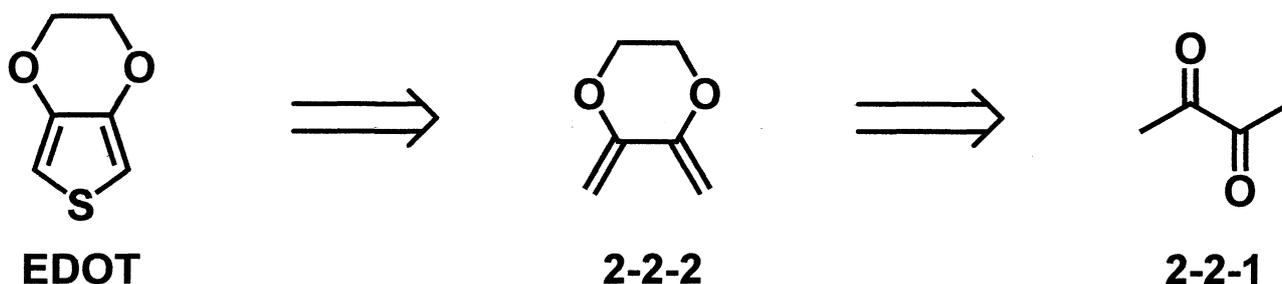
また、更に DDQ の当量を 2.3 当量へと増やしたところ収率 37% で目的物を得、原料を 39% で回収した。(entry 5)

以上述べてきたようにこの方法での合成では全 9 ステップ、全収率 4.5% で目的の EDOT を得ることに成功し、この合成法が従来の問題点であった環境に負荷のかかる金属や試薬を用いていない手法であるため、さらに収率の向上を目指すことで有用な合成ルートになると考えられる。

第二節 2,3-ブタンジオンを出発物質として用いる合成

前節では、(Z)-2-ブテン-1,4-ジオールを出発物質として用いた EDOT の合成を報告した。しかし、反応ステップ数の多さや全収率が低いという問題点があった。そこで、その問題点を解消するために 2,3-ブタンジオン **2-2-1** を出発物質とした合成を試みた。今回の逆合成解析を以下に示す。(Scheme 2-2-1)

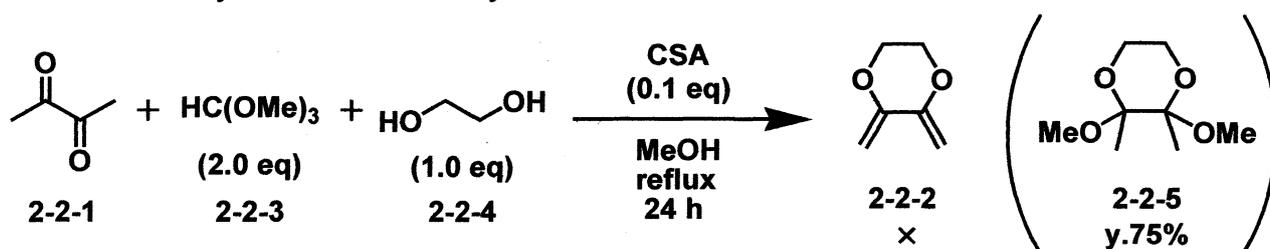
Scheme 2-2-1 Retrosynthetic Analysis - 2.1



EDOT のチオフェン環はジオキサン環を持つジエン **2-2-2** から合成できると考え、ジエン **2-2-2** は 2,3-ブタンジオン **2-2-1** から合成できると考えた。2,3-ブタンジオン **2-2-1** は食品香料に汎用的に用いられている化合物でもあり、入手容易で安価な出発物質である。

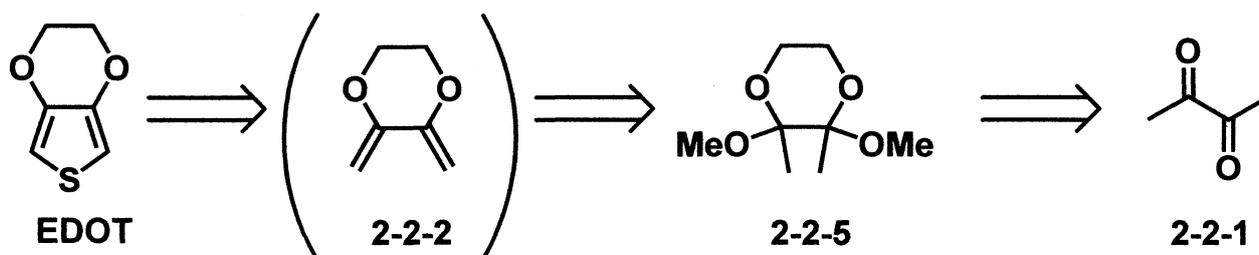
まず、2,3-ブタンジオン **2-2-1** にエチレングリコール **2-2-3** とオルトギ酸トリメチル **2-2-4** を反応させジオキサン環を形成する反応を行った。(Scheme 2-2-2)¹⁾

Scheme 2-2-2 Synthesis of Diene Synton



しかし目的とするジエン **2-2-2** は得られず、2,2-ジメチル-2,2-ジメトキシジオキサン **2-2-5** が良好な収率で得られた。これはジエン **2-2-2** が不安定であるため、化合物が安定な形に収束したものであると考えられる。そこで合成計画を修正し、反応系内でジエン **2-2-2** を発生させ、硫黄源でトラップすることで EDOT を合成できるのではないかと考えた。(Scheme 2-2-3)

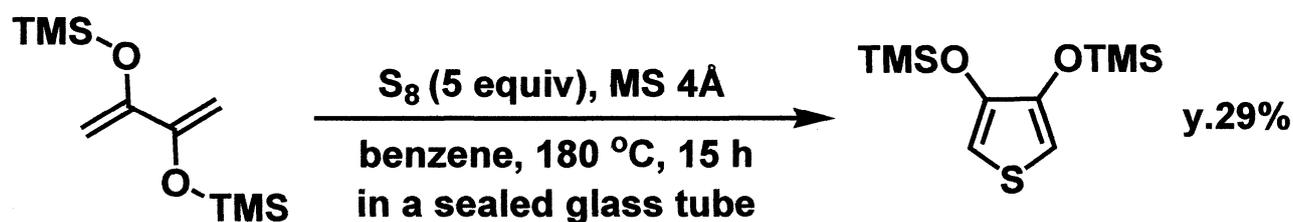
Scheme 2-2-3 Retrosynthetic Analysis - 2.2



まず、文献反応を参考にし、硫黄源として S_8 を用いた検討を試みた。

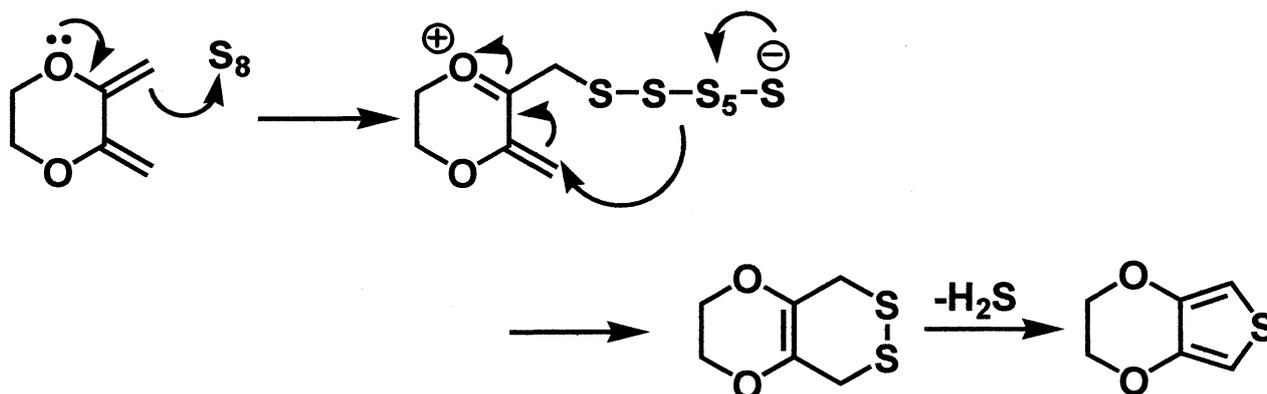
2) (Scheme 2-2-4)

Scheme 2-2-4 Reaction of Thiophene Synthesis



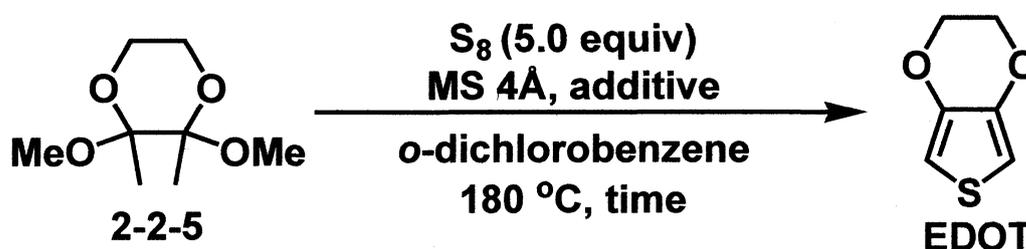
この反応を参考にし、以下のような機構で反応が進行するのではないかと考えた。すなわち系内調製したジエン化合物に硫黄源として S_8 を作用させ、酸素原子のローンペアから電子が流れることで 1,2-ジチン骨格をもつ化合物を得、最後に硫化水素を脱離させることで目的物を得られるのではないかと考えた。(Scheme 2-2-5)

Scheme 2-2-5 Reaction Mechanism of Thiophene Synthesis



次に具体的な検討例を示す。(Table 2-2-6)

Table 2-2-6 Synthesis of EDOT - 1



entry	additive (eq)	time (h)	yield (%)
1	CSA (0.1)	3	3
2	Montmorillonite (excess)	1	N.R.
3	Amberlyst-15 Dry (excess)	1	N.R.
4	H ₂ SO ₄ (excess)	1	many spots
5	DBU (0.1)	3	10
6	Pd/C (0.5)	3	7

基質 2-2-5 に対して、S₈を 5.0 当量、添加剤として MS4Å を使い、ジクロロベンゼン溶媒下 180 °C で反応を行った。

まず、ジエン 2-2-2 の形成を促進するために酸性条件で検討を行った。カンファースルホン酸(CSA)を用いた場合、反応は若干進行し、

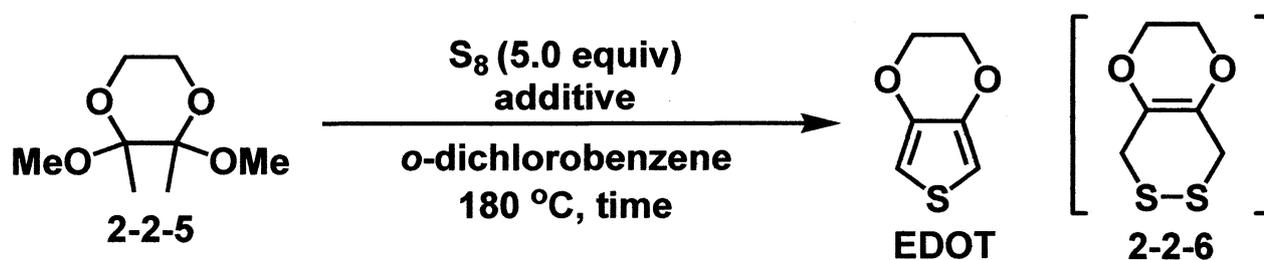
収率 3%で目的物を得ることに成功した。(entry 1) しかし、モンモリロナイトやアンバーリスト 15-Dry のような固体酸を用いた場合反応は全く進行せず、硫酸を用いると系内が複雑になってしまった。

(entries 2-4)

DBU を用い、系内を塩基性にして反応を行った場合、収率は少し向上し 10%で目的物を得た。(entry 5) また、Pd/C のような金属を用いた場合も同様に収率の向上が見られた。(entry 6)

遷移金属を用いると収率の向上が見られたため、次に種々の金属の検討を行った。(Table 2-2-7)

Table 2-2-7 Synthesis of EDOT - 2



entry	additive (eq)	time (h)	yield (%)	precursor (%)
1	Pd/C (0.5)	3	7	-
2	PdCl ₂ (0.5)	3	10	4
3	Pd(OAc) ₂ (0.5)	3	2	-
4	Pd black (0.5)	3	13	-
5	Pd black (1.0)	3	15	-
6	CuCl (1.0)	3	5	-
7	FeCl ₂ (1.0)	3	trace	-
8	CuI (1.0)	3	-	-
9	CuI (1.0)	0.5	trace	-
10	CuI (1.0)	5 min	7	5

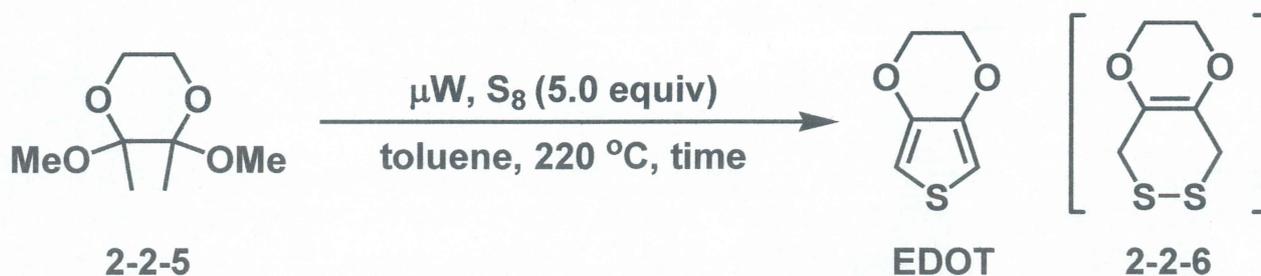
先程と同条件下で反応を行ったところ、金属としてパラジウムブラックを 1.0 当量用いた場合の収率が一番よく、目的物を 15% で得た。(entry 5) また、塩化パラジウムを用いた場合、EDOT のほかにその前駆体と思われる化合物 2-2-6 を 4% で得た。(entry 2)

パラジウム以外の金属を用いた検討では塩化銅(I)や塩化鉄(II)を用いても反応はあまり進行しなかったが(entries 6,7)、ヨウ化銅(I)を用いた時、反応系の TLC において短時間で原料が消失することを確認した。そこで、ヨウ化銅(I)を用い、反応時間を短くしたところ、反応時間 5 分で目的物を収率 7%、その前駆体 2-2-6 を 5% で得ることに成功した。(entries 8-10)

また、この他の金属種として塩化パラジウム・アセトニトリル錯体、Ru/C、硫酸銅無水物、などを検討したがいずれも良好な結果を得ることはできなかった。

ここで、参考にしてきた文献反応がシールドチューブを用いた密閉系で反応を行っていたことから、マイクロウェーブを用いた密閉容器で反応を行った。(Table 2-2-8)

Table 2-2-8 Synthesis of EDOT - 3 (microwave irradiation)



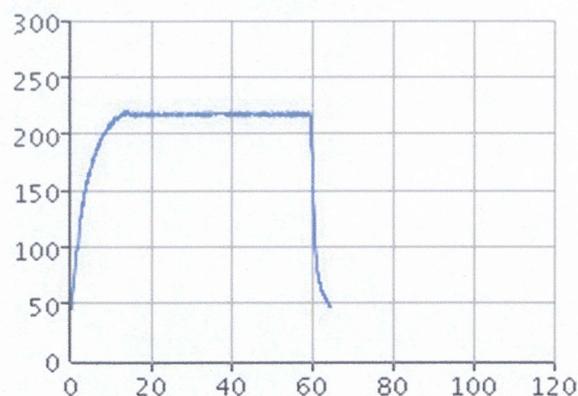
entry	time	^(a) yield (%)	^(b) precursor (%)	^(a) s.m.r. (%)
1	20 min	7	23	42
2	40 min	9	5	10
3	60 min	19	3	11

(a) NMR yield. (b) Isolated yield.

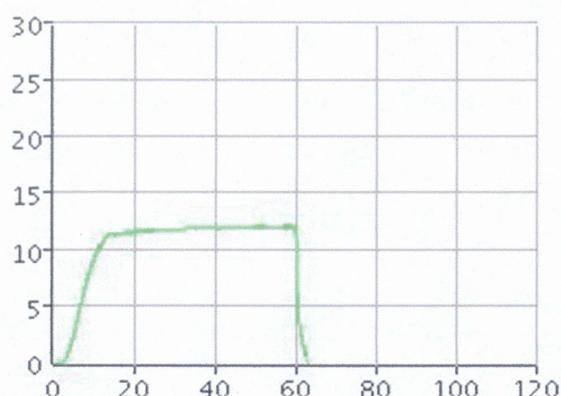
いずれの場合でも添加剤なしで反応が進行しており、通常容器で行うよりも反応性が向上していることがわかった。しかし、反応時間を延ばすとともに、原料、前駆体、生成物の分解が進み反応系内が複雑になっていくことが観測された。これは以下のように、系内の温度とともに圧力も上昇しているので、反応が促進されていると考えられる。

Time: 60 min Temp: 220 °C Absorption level: Low Vial type: 2.0-5.0 mL

Pre-stirring: 30 sec



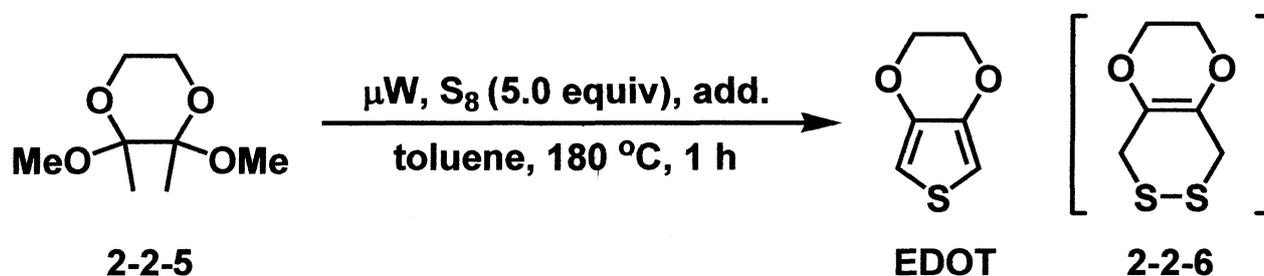
Temperature (°C)



Pressure (bar)

そこで次に、反応温度を抑えることで原料、生成物の分解を抑制し、金属添加物や液性の制御によって収率が向上するのではないかと考え、検討を行った。(Table 2-2-9)

Table 2-2-9 Synthesis of EDOT - 4 (microwave irradiation)



entry	add.	^(a) yield (%)	^(b) precursor (%)	^(a) s.m.r. (%)
1	none	0	28	72
2	DBU (2.0 eq)	N.R.	N.R.	N.R.
3	NaOAc (2.0 eq)	N.R.	N.R.	N.R.
4	CSA (2.0 eq)	many spots	many spots	many spots
5	CSA (0.1 eq)	0	9	0
6	CuI (0.1 eq)	14	38	0

(a) NMR yield. (b) Isolated yield.

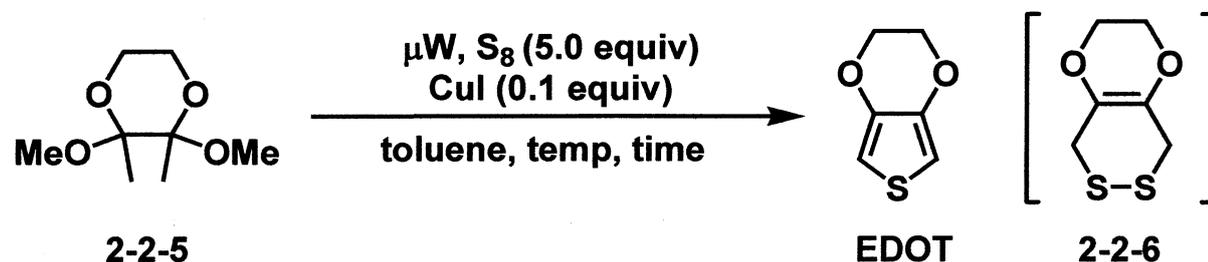
添加剤として何も用いない場合は EDOT の前駆体 2-2-6 を 28%で、原料を 72%で回収した。(entry 1) しかし、DBU を用い系内を塩基性にした場合(entry 2)や酢酸ナトリウムを用い Buffer 条件にした場合(entry 3)は反応が全く進行しなかった。また、酸性にするために CSA を 1 当量入れた場合は系内が複雑化し、0.1 当量添加した場合は若干ながら反応が進行した。(entries 4,5)

さらに、ヨウ化銅(I)を 0.1 当量添加した場合、反応は進行し、EDOT を 14%、前駆体 2-2-6 を 38%で得ることに成功した。(entry 6)

添加剤にはヨウ化銅(I)が有効であると考え、さらなる検討を行った。

(Scheme 2-2-10)

Table 2-2-10 Synthesis of EDOT - 5 (microwave irradiation)



entry	temp. (°C)	time (h)	^(a) yield (%)	^(b) precursor (%)	^(a) s.m.r. (%)
1	160	1	0	20	80
2	160	2	0	28	72
3	160	4	6	51	0
4	160	6	32	0	0
5	140	12	0	47	0

(a) NMR yield. (b) Isolated yield.

添加剤にヨウ化銅を用いた際、反応時間が1時間で原料の消失が確認できたことから、より温度を下げ反応時間を延ばすことで系内をEDOTへと収束できるのではないかと考えた。

温度を160°Cにし、1~4時間反応させた場合はあまり良い結果は得られなかったが(entries 1~3)、反応時間を6時間にした場合、EDOTの種率が32%となった。しかし、140°Cへと温度を下げると望みの反応は進行しなかった。

以上、述べてきたようにこの反応では入手容易で安価な出発物質、反応剤しか用いておらず、収率の向上を目指すことで有用なEDOTの合成法となると考えている。

第三章 Artocarpin の合成

第一節 抗酸化作用を持つ生理活性物質

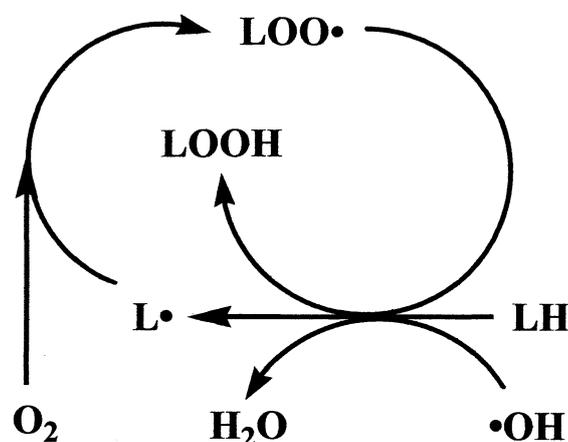
我々の体内は常に酸化物にさらされている。人間が生きるために必要な酸素から発生する活性酸素がその代表であり、人体に様々な悪影響を与える。活性酸素はいくつかの種類があり、スーパーオキシドアニオンラジカル($O_2^{\cdot-}$)、ヒドロキシルラジカル($HO\cdot$)、過酸化水素($HOOH$)、一重項酸素(1O_2)などが含まれ、そのいずれも不安定であり強い酸化力を示す。

しかし、これらの活性酸素種は生命活動になくてはならないものである。細胞内のミトコンドリアでは、電子伝達系と共役して水素イオンが膜間スペースに汲み出されエネルギー(ATP)が産生される。この過程で酸素は糖質から電子を奪いスーパーオキシド→過酸化水素→ヒドロキシルラジカルを経て水になる。この反応中に酸素は何度か活性酸素に変わる。この過程をミトコンドリア電子伝達系といい、食事で摂取した糖質がこれによってATPへと変換される。この過程で発生する活性酸素はすべて消費されるわけではなく、余った活性酸素が細胞に損傷を与える。また、このほかにも排気ガス中に含まれる NO_x が体内に取り込まれて発生するニトロソラジカル($NO\cdot$)や紫外線によって細胞脂質が直接酸化されるなど様々な要因によって、人体は酸化物にさらされている。

これらの要因で生じた活性酸素は細胞膜内の不飽和脂質と連鎖的脂質過酸化反応を起こし、体内の不飽和脂質を過酸化脂質と総称される分子内にペルオキシド結合($R-O-O-R$)をもつ化合物へ変換する。

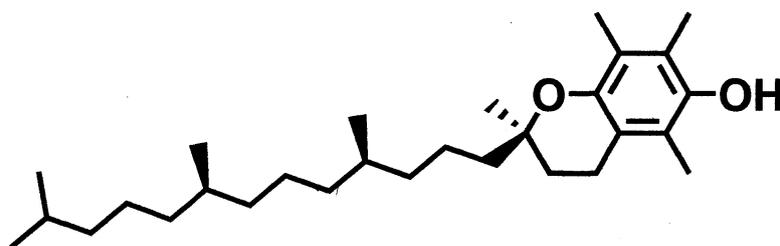
連鎖的脂質過酸化反応とは、生体内に存在する脂質が活性酸素に一

電子を奪われ脂質ラジカル ($L\cdot$) となり(開始反応)、生成された $L\cdot$ が酸素分子と速やかに反応し脂質ペルオキシラジカル($LOO\cdot$)となり、これが他の脂質と反応することで連鎖的に $L\cdot$ 、 $LOO\cdot$ の生成が繰り返される反応のことであり、この反応で体内に過酸化脂質が蓄積されていく。



血管内や細胞に蓄積した過酸化脂質は細胞膜損傷や動脈硬化の原因であると考えられており、活性酸素や過酸化脂質の発生を防ぐことが予防医学の面からも重要である。

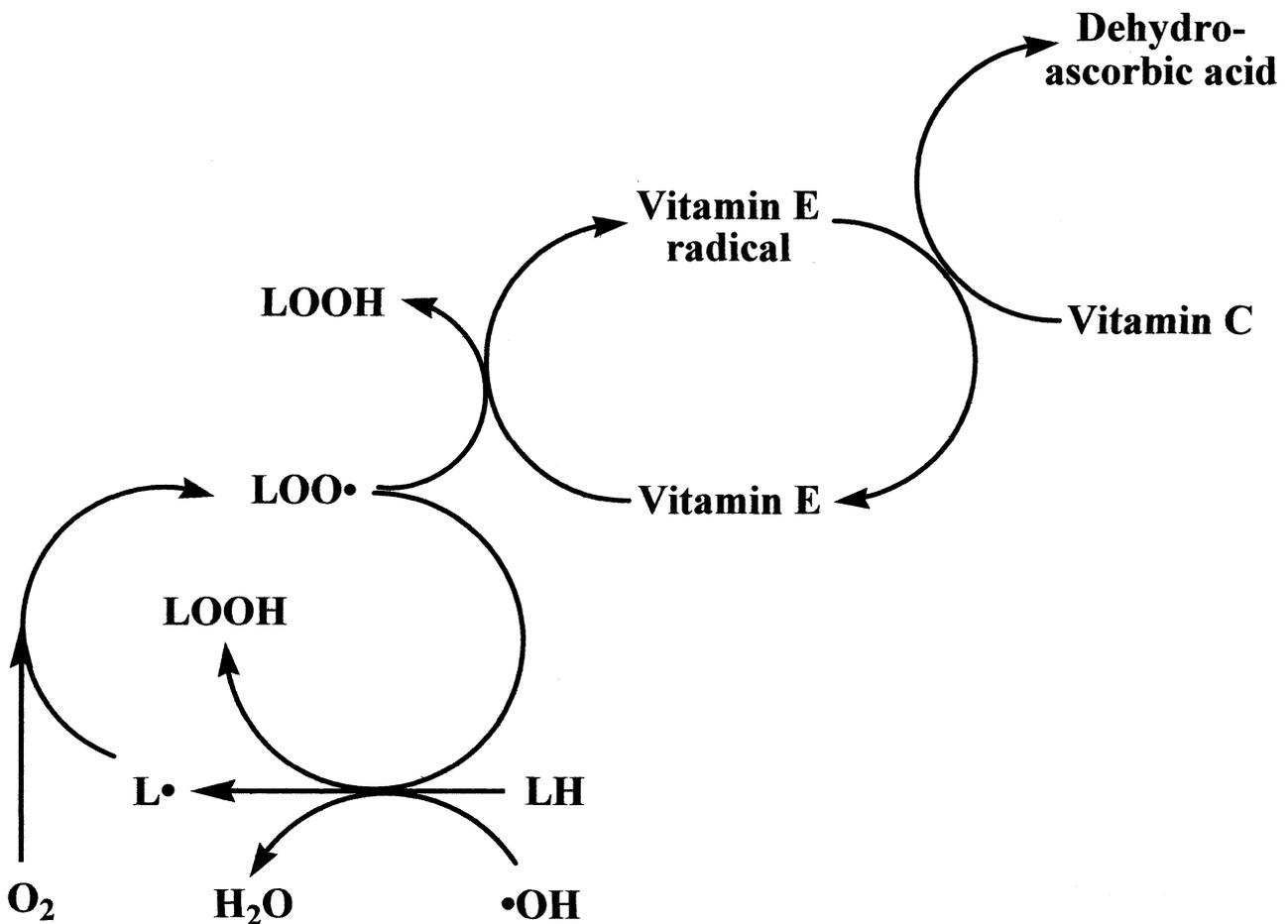
人体には酸化から身を守る仕組みが備わっている。すなわち外部から抗酸化物質を取り込むことで体内に発生する過酸化物を除去、あるいは無害化することができる。その代表例がビタミンEである。



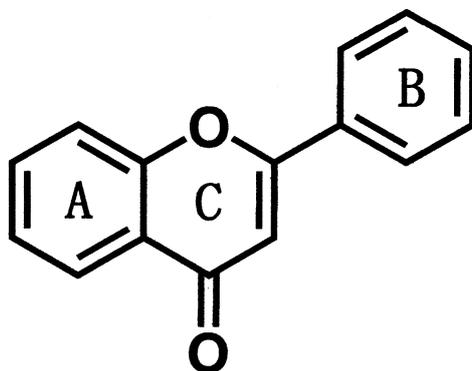
Vitamin E

ビタミン E は脂溶性ビタミンの一種である。1922 年にアメリカ合衆国、Evans と Bishop によって発見された。トコフェロール (tocopherol) とも呼ばれ、特に D- α -トコフェロールは自然界に広く普遍的に存在し、植物、藻類、藍藻などの光合成生物により合成される。

このビタミン E は先の連鎖的脂質過酸化反応に介入し、脂質ペルオキシラジカル ($\text{LOO}\cdot$) に電子と水素を供与して過酸化脂質 (LOOH) にして安定させ、自らはビタミン E ラジカルなる。この反応で生じたビタミン E ラジカルは安定していて、反応性が低いため、他の脂質と連鎖的に反応を続けることは少ないと考えられている。そしてビタミン E ラジカルは、ビタミン C から電子を奪い、還元され、再生する。



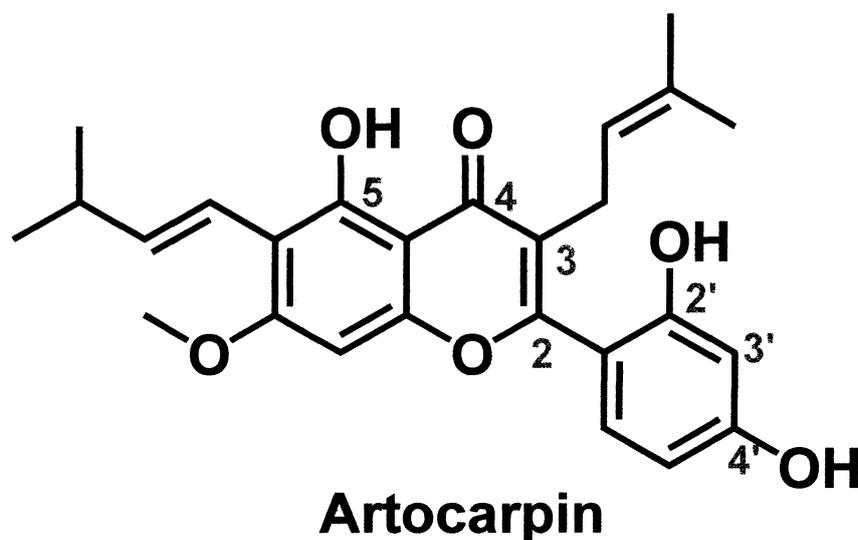
また、重要な抗酸化物質としてフラボノイドがある。フラボノイドは野菜や果実などの植物に広く存在し、2つのフェニル基(A環とB環)が炭素原子3つを介して結合した化学構造を形成している成分の総称であり、GissmanとHinreinerによって提唱された名称である。古くは色素成分として果実や野菜の品質に関与するとされているものとしての認識が主だったが、近年、食品の生体調節機能に関する研究が進展するにつれてフラボノイドが多様な生理的機能を示すことが明らかになり注目を集めている。中でもフラボノイドには高い抗酸化性が期待され広く研究されている。



フラボノイドの抗酸化性には水酸基の数が大きく影響していることがわかっている。特にB環の*o*-ジヒドロキシ構造と4位のカルボニルが抗酸化性の発現に重要な役割を果たしている。

第二節 Artocarpin の性質と用途

Artocarpin は *Artocarpus incisus* というクワ科の植物から単離されたフラボノイドの一種であり、以下のような構造をもつ化合物である。

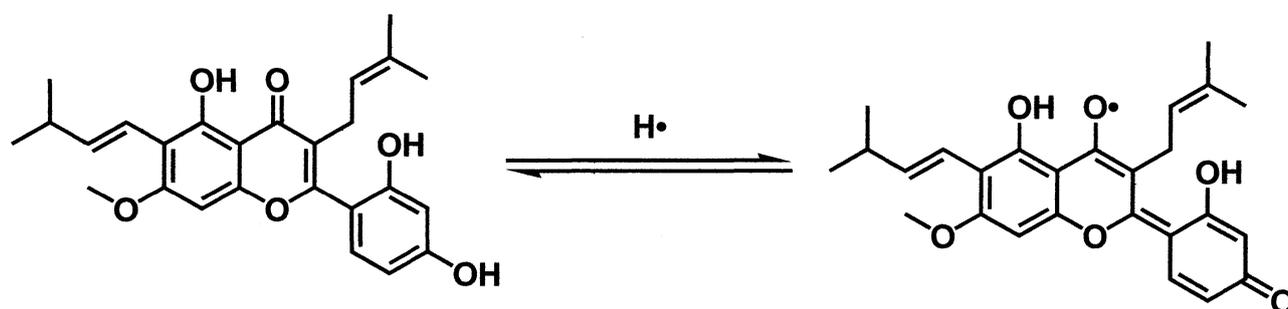


Artocarpin は 5α -還元酵素阻害作用があることが報告されている。

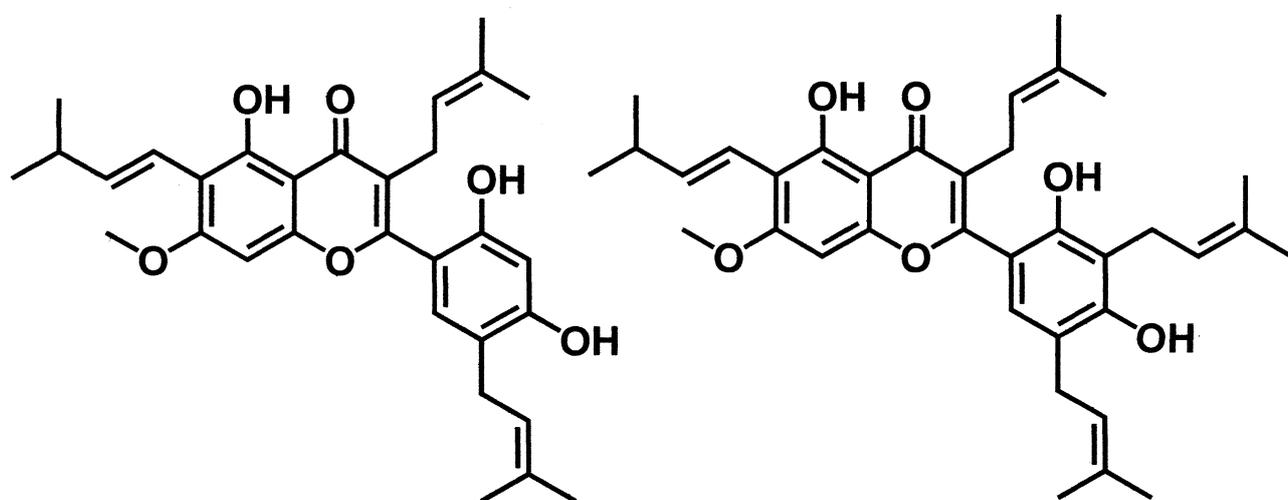
5α -還元酵素とは男性ホルモンの一種テストステロンを悪玉男性ホルモンであるジヒドロステロンへと還元する酵素のことで、この還元作用を阻害することでジヒドロテストステロン過剰によって引き起こされる疾病、つまり男性型脱毛症や前立腺疾患、性欲減退作用などを抑制する効果があるとされている。特にこの阻害効果は表皮もしくは内皮細胞で作用するため Artocarpin は特異的に皮膚上で発生する疾病に効果が期待できる。

また、Artocarpin は癌細胞の増殖阻害並びに抑制作用を有すことも知られており、特に皮膚癌に効果がみられる。さらにその他にも消炎鎮痛剤、解熱剤、各種抗アレルギー剤等に利用可能なシクロオキシゲナーゼ阻害剤や 5-リポキシゲナーゼ阻害剤としても用いられる。

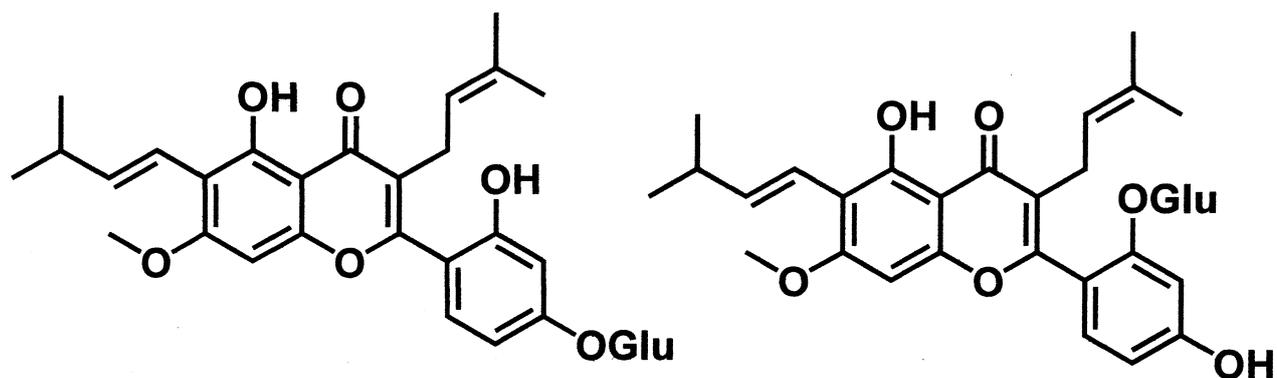
また、その構造上の特徴としてフラボノイドに共通してみられる高い抗酸化作用がある。Artocarpin は B 環の 2'、4' 位に水酸基を持つことから以下のように生体内で発生したラジカルをトラップでき、これが高い抗酸化力を持つ理由の一つと考えられる。



さらに、以下に示すような Artocarpin 誘導体にも同様に、テストステロン-5 α -リダクターゼ活性阻害能、癌細胞増殖阻害並びに抑制作用、シクロオキシゲナーゼ阻害能、5-リポキシゲナーゼ阻害能、正常メラノサイト増殖抑制能、及び正常ファイibroblast増殖抑制能を有することも知られており、これらの化合物にも育毛・養毛用薬品、美白化粧品ならびに抗癌剤、消炎鎮痛剤、解熱剤または抗アレルギー剤としての医薬品および色素性皮膚病変治療用医薬としての機能が期待できる。

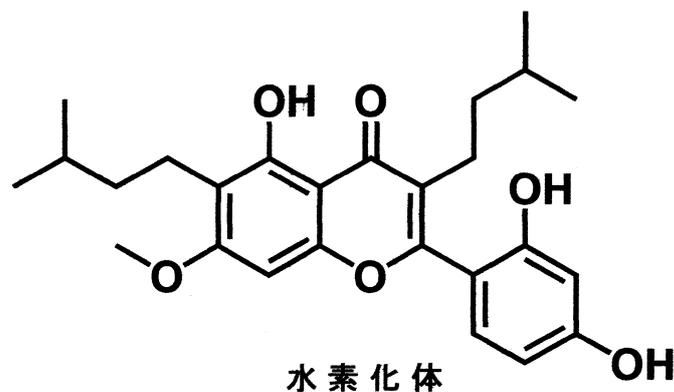
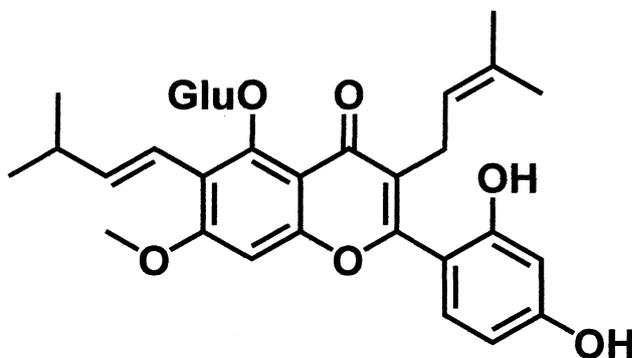


プレニル化体

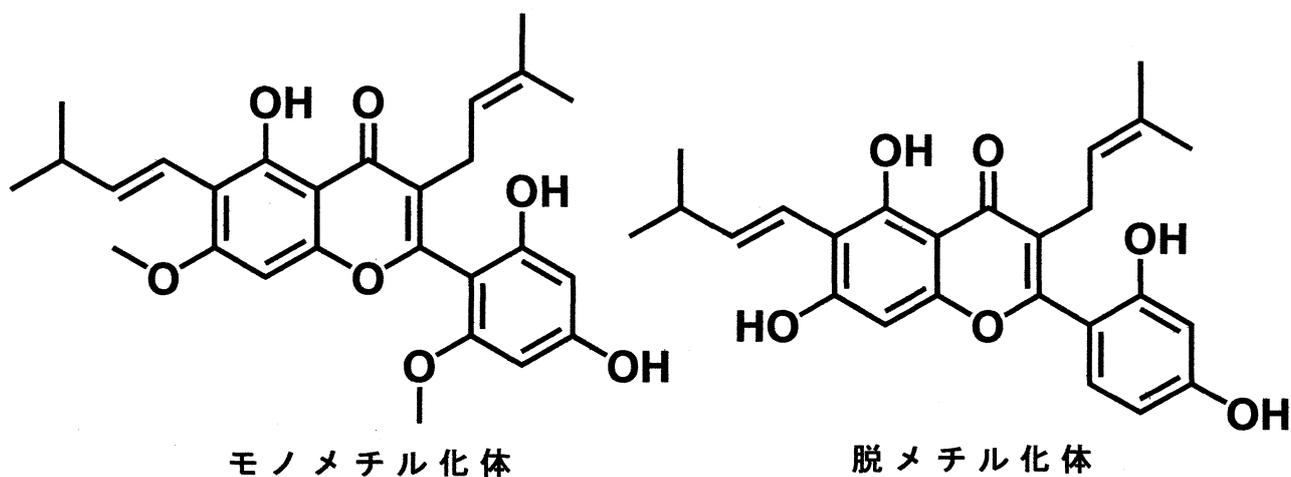


Glu = glycosyl group

グリコシル化体

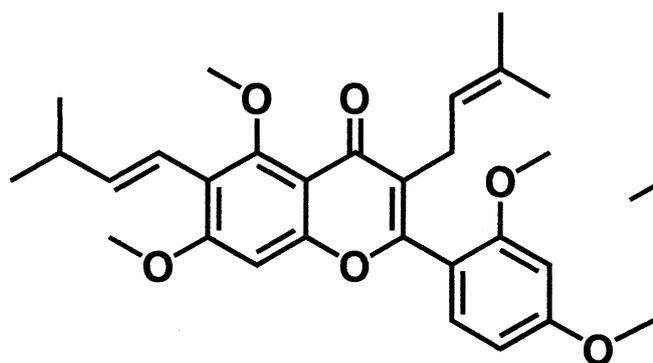


水素化体

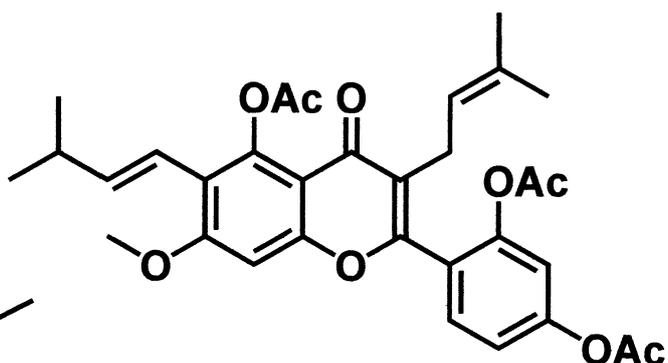


モノメチル化体

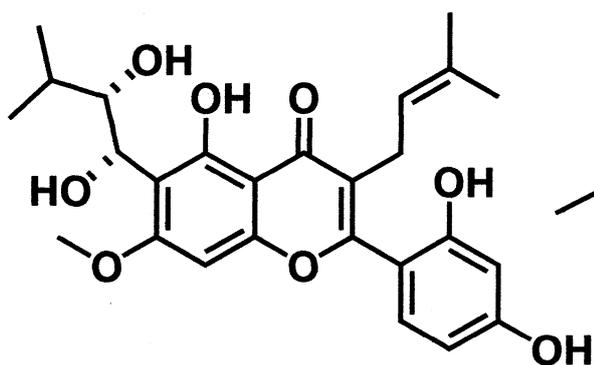
脱メチル化体



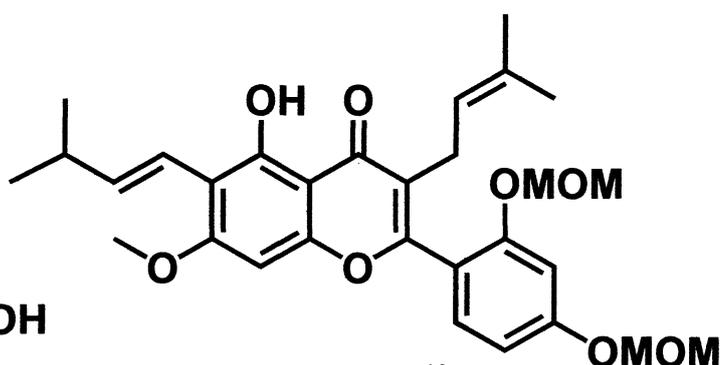
トリメチル化体



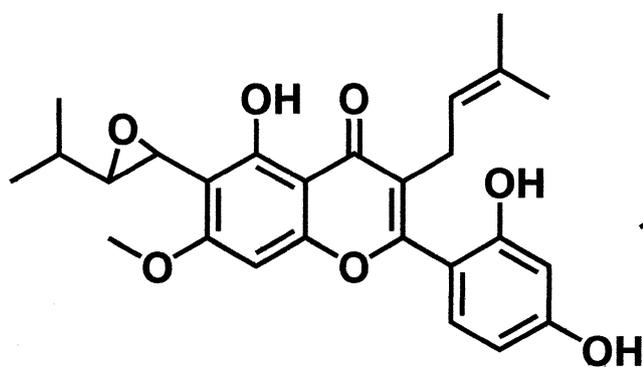
アセチル化体



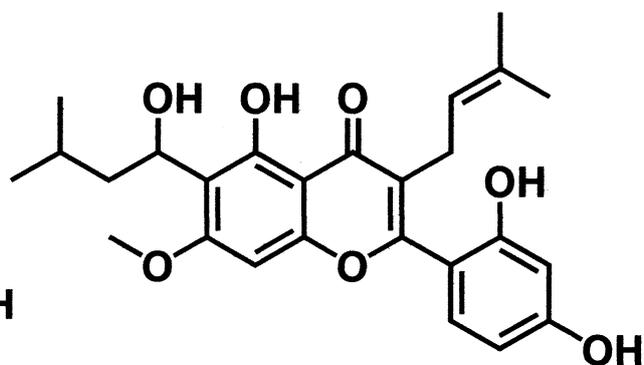
ジヒドロキシ化体



MOM化体



エポキシ化体

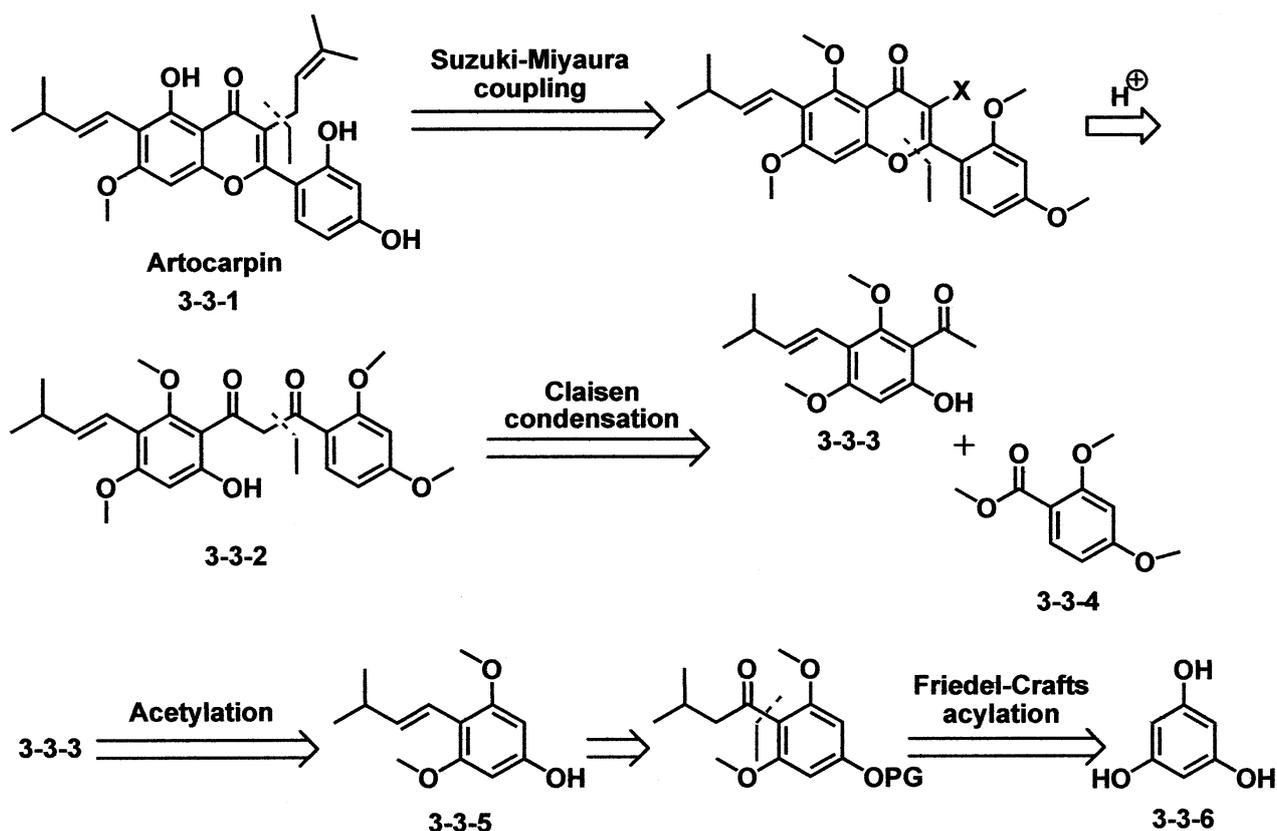


ヒドロキシ化体

第三節 Artocarpin の合成研究

これまで述べてきたように、Artocarpin は良好な生理活性作用を持ち、合成ターゲットとして非常に興味をひかれる化合物である。そこで、我々は簡便な Artocarpin の合成法の開発を目指し、研究を行った。以下に逆合成解析を示す。(Scheme 3-3-1)

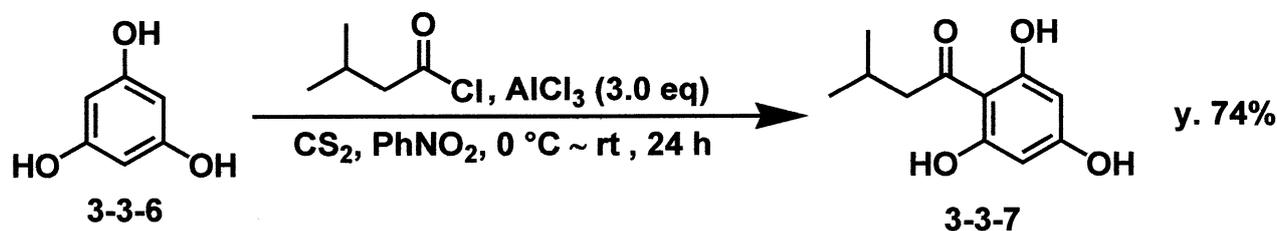
Scheme 3-3-1 Retrosynthetic Analysis of Artocarpin



Artocarpin 3-3-1 のプレニル基は鈴木 - 宮浦カップリングによって導入できると考え、主骨格であるフラボン環は 3-3-3 と 3-3-4 の Claisen 縮合とそれに続く酸性条件での脱水環化によって構築できると考え、3-3-3 は 3-3-5 の芳香族アセチル化によって構築できると考え、3-3-5 の側鎖はフロログルシノール 3-3-6 の Friedel-Crafts アシル化とカルボニル基の除去によって合成できると考えた。

まず、文献を参考にフロログルシノール **3-3-6** にイソバレル基を導入した。(Scheme 3-3-2)

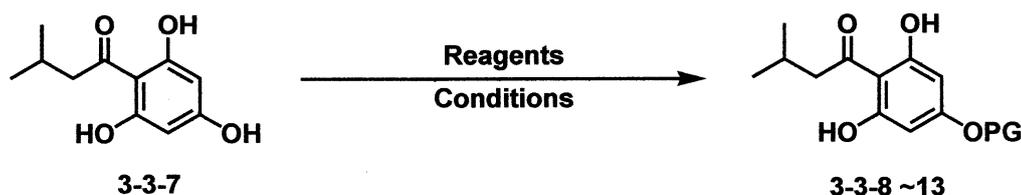
Scheme 3-3-2 Friedel-Crafts Acylation



フロログルシノール **3-3-6** に対してイソ吉草酸クロリドと三塩化アルミニウムを用い、二硫化炭素とニトロベンゼンの混合溶媒中 $0\text{ }^\circ\text{C}$ から室温に自然昇温させ、24 時間反応させることで目的のアシル化された化合物 **3-3-7** を収率 74% で得た。

次にアシル基のパラ位の水酸基の保護と 2 つのオルト位の水酸基のメチル化を行った。(Table 3-3-3 and 3-3-4)

Table 3-3-3 Protection of o-Hydroxide



entry	PG	No.	Reagents	Conditions	yield (%)
1	MOM	3-3-8	MOMCl, DIPEA	CH_2Cl_2 , rt, 20 h	21
2	MOM	3-3-8	(1) MOMCl, DIPEA (2) I_2/MeOH	(1) CH_2Cl_2 , rt, 5 h (2) 17 h	39
3	TBS	3-3-9	TBSCl, DIPEA	CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C} \sim \text{rt}$, 3 h	76
4	TIPS	3-3-10	TIPSCl, DIPEA	CH_2Cl_2 , rt, 13 h	89
5	Bn	3-3-11	BnBr, DIPEA	CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C} \sim \text{rt}$, 4.5 h	0
6	Bn	3-3-11	BnBr, DIPEA, NaI	CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C} \sim \text{rt}$, 2 h	many spots
7	Bz	3-3-12	BzCl, KOH _{aq}	$-10\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h	0
8	Tr	3-3-13	TrCl, DBU	DMF, rt, 20 h	many spots

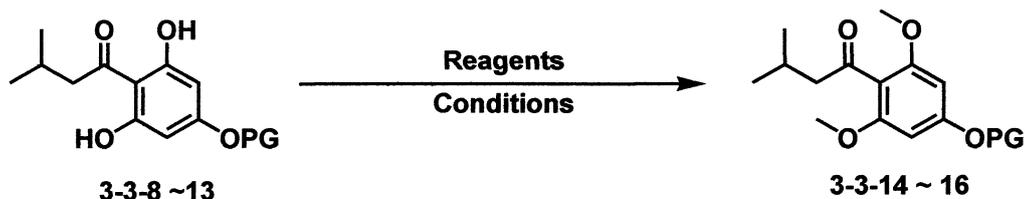
まず、クロロメチルメチルエーテル(MOMCl)とジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)を用い、水酸基をメトキシメチル基(MOM 基)で保護した。一般的な条件ではパラ位のみが保護されたものが収率 19%で、1つのオルト位とパラ位が保護されたものが 9%、原料が 21%で回収された。(entry 1) そこで、パラ位のみを選択的に保護するために、最初に水酸基を 2 つ保護し、 $I_2/MeOH$ でパラ位のみ選択的に脱保護する方法を行ったところ、収率 39%で目的物を得ることができた。(entry 2)

次にシリル系の保護基を検討した。*tert*-ブチルジメチルシリル基(TBS 基)、トリイソプロピルシリル基(TIPS 基)ともに良好な収率で選択的に保護できた。(entries 3,4)

また、ベンジルブロミドを用いた場合は、通常の場合では反応は進行せず、反応促進剤としてヨウ化ナトリウムを用いると無作為に保護されてしまい系内が複雑化してしまった。(entries 5,6) さらにベンゾイル基(Bz 基)、トリチル基(Tr 基)でも上手く保護できなかった。(entries 7,8)

次に、残った水酸基のメチル化の検討を行った。(Table 3-3-4)

Table 3-3-4 Methylation of 3-3-8 ~ 13

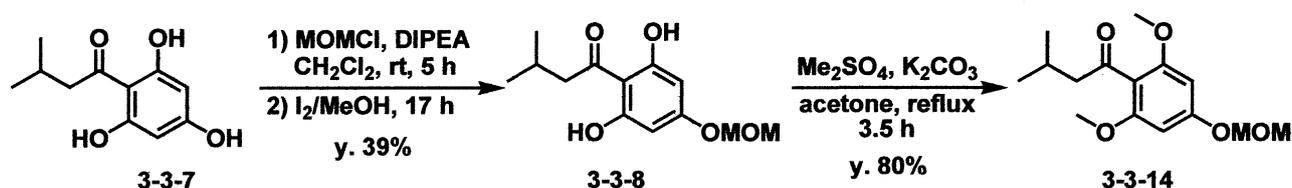


entry	PG	No.	Reagents	Conditions	yield (%)
1	MOM	3-3-14	Me_2SO_4 (3 eq), K_2CO_3 (3 eq)	acetone, reflux, 3.5 h	80
2	MOM	3-3-14	Me_2SO_4 (2 eq), K_2CO_3 (10 eq)	acetone, reflux, 21 h	58
3	TBS	3-3-15	Me_2SO_4 (2 eq), K_2CO_3 (2 eq)	acetone, reflux, 22 h	0
4	TBS	3-3-15	Me_2SO_4 (2.2 eq), NaH (2.2 eq)	DMF, 0 °C ~ rt, 30 min	0
5	TBS	3-3-15	MeI (5.2 eq), K_2CO_3 (excess)	acetone, reflux, 2 h	11
6	TIPS	3-3-16	Me_2SO_4 (2.1 eq), K_2CO_3 (10 eq)	acetone, reflux, 3 h	many spots
7	TIPS	3-3-16	CH_2N_2 (excess)	THF, rt, 2 h	0
8	TIPS	3-3-16	MeI (2.1 eq), KHMDS (2.1 eq)	THF, rt, 5 min	many spots

メチル化剤としてジメチル硫酸と炭酸カリウムを用い、保護基を MOM 基にした場合、中程度から良好な収率で目的のジメチル化体を得ることができた。(entries 1,2) しかし、TBS や TIPS のようなシリル系の保護基の場合はジメチル硫酸、ヨウ化メタン、ジアゾメタンいずれのメチル化剤を用いても保護基が先にはずれてしまい、目的物を得ることができなかった。(entries 3~8)

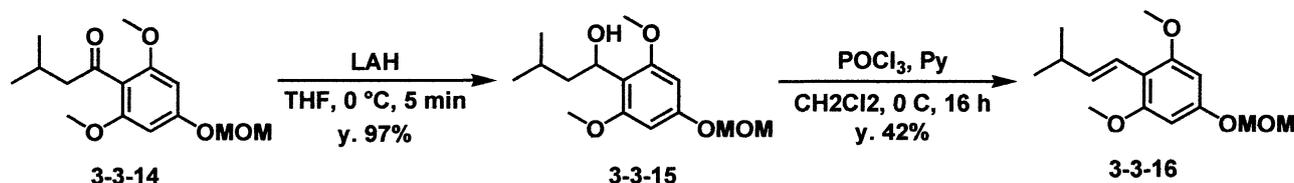
水酸基の保護とメチル化の収率を考え、以下の経路を最適として今後の検討を行った。(Scheme 3-3-5)

Scheme 3-3-5



続いて、Claisen 縮合の前駆体である 3-3-3 を合成するために官能基変換を行った。(Scheme 3-3-6)

Scheme 3-3-6 Synthesis of 3-3-3

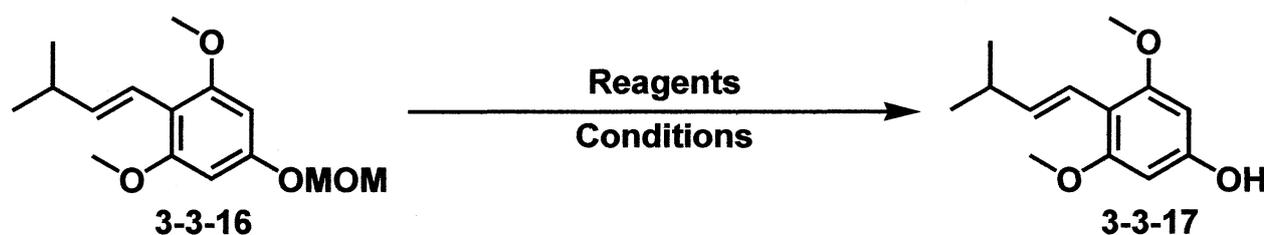


まず、得られたジメチル化体 3-3-14 に対して水素化アルミニウムリチウム(LAH)を作用させカルボニル基を還元しアルコール 3-3-15 とし、そこへオキシ塩化リンとピリジンを用いて脱水しオレフィン 3-3-16 を得ることに成功した。

次にメトキシメチル基(MOM 基)の脱保護の検討を行った。

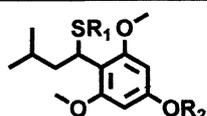
(Scheme 3-3-7)

Table 3-3-7 Deprotection of MOM ether



entry	Reagents	Conditions	yield (%)
1	12N HCl aq.	MeOH, rt, 6 h	many spots
2	2N HCl aq.	MeOH, rt, 24 h	many spots
3	ZnBr ₂ , ⁿ PrSH	CH ₂ Cl ₂ , 0 °C ~ rt, 30 min	^(a) 0
4	ZnBr ₂ , ^s PrSH	CH ₂ Cl ₂ , 0 °C ~ rt, 30 min	^(a) 0
5	ZnBr ₂ , ^t BuSH	CH ₂ Cl ₂ , 0 °C ~ rt, 30 min	^(a) 0
6	BF ₃ ·OEt ₂ , ⁿ PrSH	CH ₂ Cl ₂ , rt, 24 h	0
7	TFA	CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 2 h	0

(a)



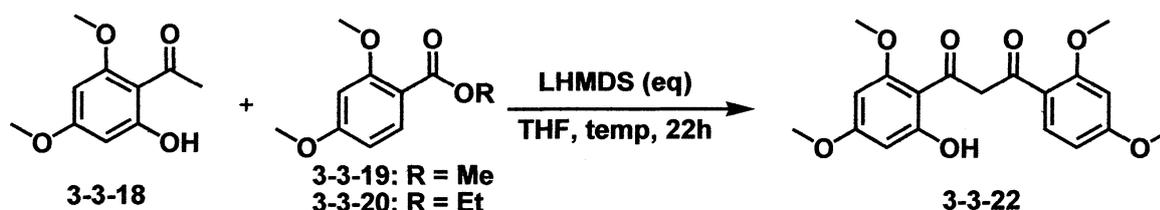
R₁ = ⁿPr, ^sPr, ^tBu
R₂ = H or MOM

57~90 % yield

今後は、得られた **3-3-14** から Claisen 縮合の基質である **3-3-3** の合成を行う予定である。

ここで、モデル基質での Claisen 縮合と続く酸性条件でのフラボン環形成反応の検討を行った。はじめに基質 **3-3-18** と **3-3-19**、**20** との Claisen 縮合を検討した。(Table 3-3-7)

Table 3-3-7 Synthesis of 3-3-22



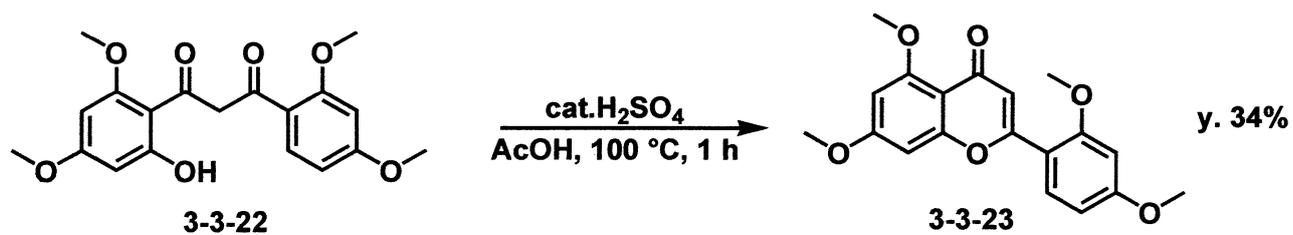
entry	R	No.	LHMDS (eq)	temp.	substrate conc. (M)	yield (%)
1	Me	3-3-19	3	-78 °C ~ rt	0.5	43
2	Me	3-3-19	5	-78 °C ~ rt	0.5	50
3	Me	3-3-19	5	-78 °C ~ rt.	1.0	61
4	Me	3-3-19	5	-78 ~ 40°C	1.0	72
5	Et	3-3-20	5	-78 °C ~ rt.	1.0	54

塩基として LHMDS を 5 当量用い、基質濃度を 1.0 M にした場合最も良好な収率で反応が進行し、目的のジケトン **3-3-22** を収率 72% で得た。(entry 4)

次に酸性条件でのフラボン環形成反応の検討を行った。(Table 3-3-8)

酸として硫酸と酢酸の混合溶媒を用いたところ目的物を収率 34% で得た。

Table 3-3-8 Synthesis of Flavone 3-3-22



モデル基質においてフラボン環の構築に成功したので、本基質での反応を行い、その後の官能基変換によって目的の Artocarpin を合成する予定である。

実験の部

NMR スペクトルは日本電子製 α -500 或いは ECX-400 を使用し、内部標準にはテトラメチルシラン(TMS)を使用し測定した。赤外吸収スペクトルは日本分光製 FT/IR-460Plus を使用した。マススペクトルは日本電子製 JMS-700D を使用した。マイクロウェーブ照射装置は Biotage 社製 Initiator One を使用した。試薬類は市販品を蒸留するかもしくはそのまま使用した。

テトラヒドロフラン(THF)はナトリウムベンゾフェノンケチルから使用の直前に蒸留したものを使用し、塩化メチレンは五酸化リンで前処理した後水素化カルシウム存在下で蒸留し、モレキュラーシーブス 4 Å を乾燥剤に用いて保存したものを使用した。トルエンは塩化カルシウムで前処理し蒸留し、モレキュラーシーブス 4 Å を乾燥剤に用いて保存したものを使用した。アセトンは使用する直前に乾燥剤としてドライライトを用いて蒸留したものを使用した。メタノールはヨウ素とマグネシウム存在下で蒸留し、モレキュラーシーブス 3 Å を乾燥材として用いたものを使用した。エタノールはナトリウム存在下で蒸留し、モレキュラーシーブス 3 Å を乾燥材として用いて保存したものを使用した。N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)は五酸化リンで前処理した後水素化カルシウム存在下で蒸留し、モレキュラーシーブス 4 Å を乾燥剤に用いて保存したものを使用した。

薄層クロマトグラフィーを用いた精製では Merck Kiesel Gel PG254 を担持したものを使用した。全ての反応は特別な場合を除き、アルゴン気流下で行い反応容器はセプタムで栓をした。また、実験で用いたガラス器具及びシリンジはすべて前乾燥したものを使用した。

実験タイトルの後ろに実験番号を添付した。

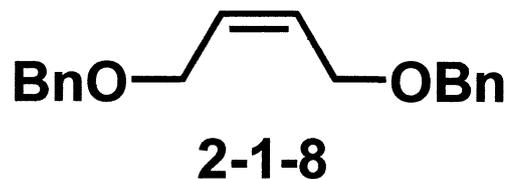
第二章 3,4-エチレンジオキシチオフェン(EDOT)の合成

第一節 (Z)-2-ブテン 1,4-ジオールを出発物質して用いる合成

Scheme2-1-2 Synthesis of Tetrahydrothiophene

(Z)-1,4-Dibenzyloxybut-2-ene (2-1-8) ¹⁾

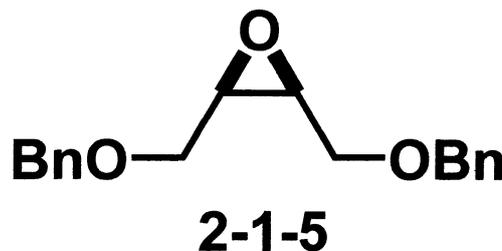
Sodium hydride (11.0 g as a 60% dispersion in mineral oil, 272 mmol) was



placed in a round-bottomed flask and the mineral oil was removed by washing with hexane (30 mL, 20 mL and 30 mL). A solution of (Z)-but-2-ene-1,4-diol (2-1-7) (10.0 g, 113 mmol) in THF (70 mL) was added to the flask at 0 °C. The mixture was stirred under reflux for 6 h. Benzyl bromide (47.0 g, 272 mmol) was added to the mixture. The reaction mixture was stirred under reflux for 13 h and then cooled to room temperature. Water (200 mL) was added to quench the reaction. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (100 mL x 2). The combined organic extracts were washed with sat. aqueous NH₄Cl (100 mL), water (100 mL), and brine (100 mL), dried over sodium sulfate, and filtered. The solvents were evaporated in vacuo and then the residue was purified by chromatography on silica gel (*n*-Hex/EtOAc = 8/1, as an eluent) to give (Z)-1,4-dibenzyloxybut-2-ene (2-1-8) (8.75 g, 95%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.25-7.39 (m, 10H), 5.87-5.89 (m, 2H), 4.52 (s, 4H), 4.05 (dd, *J* = 1.4, 2.8 Hz, 4H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 138.1, 129.5, 128.4, 127.8, 127.6, 72.2, 65.8. IR (neat): 3087, 3063, 3028, 2855, 1496, 1454, 1383, 1361, 1329, 1247, 1203, 1090, 1028, 738, 670, 606 cm⁻¹. HRMS (EI): calcd. for C₁₈H₂₀O₂ 268.1463; [M⁺]; found 268.1455.

(2*R,3*S**)-2,3-Bis((benzyloxy)methyl)oxirane (2-1-5)** ²⁾

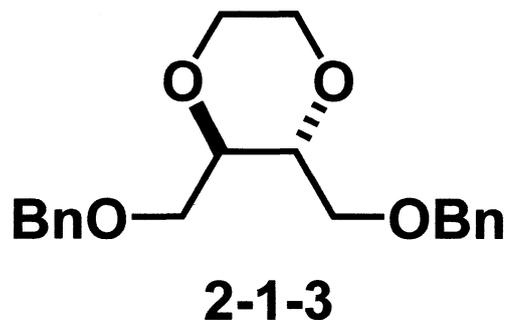


m-CPBA (8.29 g as a 77% wt% solid, 37.0 mmol) in CH₂Cl₂ (70 ml) was added to a solution of (*Z*)-1,4-dibenzyloxybut-2-ene (2-1-8) (8.00 g, 29.8 mmol) in CH₂Cl₂ (30 mL) at 0 °C. The reaction mixture was warmed to room temperature, stirred at room temperature for 24 h, and then cooled to 0 °C. The reaction mixture was filtered through a Celite pad to remove the precipitated *m*-chlorobenzoic acid and washed with sat. aqueous NaHCO₃ (100 mL), sat. aqueous Na₂S₂O₃ (100 mL), and brine (100 mL), dried over sodium sulfate, and filtered. The solvents were evaporated in vacuo and then the residue was purified by chromatography on silica gel (*n*-Hex/EtOAc = 4/1, as an eluent) to give (2*R**,3*S**)-2,3-bis((benzyloxy)methyl)oxirane (2-1-5) (7.72 g, 91%) as a colorless oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.27-7.36 (m, 10H), 4.61 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 4.51 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 3.66-3.70 (m 2H), 3.50-3.55 (m, 2H), 3.24-3.27 (m, 2H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 137.7, 128.4, 127.7, 73.2, 68.0, 54.4. IR (neat): 3087, 3063, 3030, 2998, 2998, 2860, 1496, 1454, 1368, 1325, 1254, 1205, 1096, 1028, 991, 948, 907, 853, 820, 768, 737, 698, 607 cm⁻¹. HRMS (EI): calcd. for C₁₈H₂₀O₃ 284.1412; [M⁺]; found 284. 1410.

(2*R,3*R**)-2,3-Bis(benzyloxymethyl)-1,4-dioxane (2-1-3)**

BF₃·OEt₂ (0.02 mL, 1 M in CH₂Cl₂, 0.02 mmol) was added to a mixture of (2*R**, 3*S**)-2,3-bis((benzyloxy)methyl)oxirane

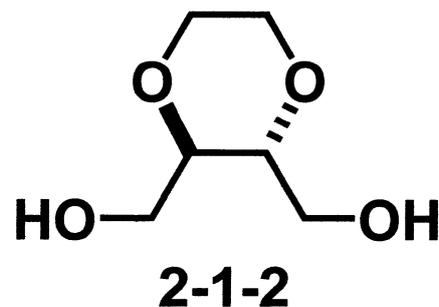


(2-1-5) (60 mg, 0.21 mmol) and 2-bromoethanol (2-1-6) (30 mg, 0.23 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 h and then concentrated in vacuo. To the residue including crude (2*R**, 3*R**)-3-(2-bromoethoxy)-1,4-bis(benzyloxy)butan-2-ol (2-1-4) in EtOH (5 mL) was added a solution of KOH (12 mg, 0.21 mmol) in EtOH (5 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred under reflux for 6 h and then cooled to room temperature. The reaction mixture was filtered through a Celite pad. The Celite pad and the round-bottomed flask were rinsed with EtOAc. The solvents were evaporated in vacuo and then the residue was purified by preparative TLC on silica gel (*n*-Hex/EtOAc = 4/1, as an eluent) to give (2*R**, 3*R**)-2,3-bis(benzyloxymethyl)-1,4-dioxane (2-1-3) (46.3 mg, 67%) as a pale yellow oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.22-7.34 (m, 10H), 4.54 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 4.42 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 3.62-3.80 (m, 6H), 3.50-3.55 (m, 2H), 3.41-3.47 (m, 2H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 137.7, 128.2, 127.7, 127.5, 76.0, 73.4, 69.6, 66.7. IR (neat): 3064, 3029, 2997, 2859, 1496, 1454, 1367, 1326, 1253, 1204, 1096, 1028, 991, 948, 908, 849, 738, 698, 608 cm⁻¹. HRMS (EI): calcd. for C₂₀H₂₄O₄ 328.1675 [M⁺]; found 328.1672.

(2*R,3*R**)-2,3-Bis(hydroxymethyl)-1,4-dioxane (2-1-2)**

To 10% Pd/C (100 mg, 0.0940 mmol) was added a solution of (2*R**,3*R**)-2,3-bis(benzyl oxymethyl)-1,4-dioxane (2-1-3) (1.55 g, 4.72

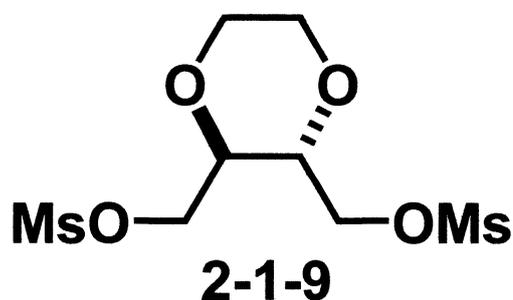


mmol) in MeOH (30 mL) and 0.1 M HCl (4.7 mL, 0.47 mmol). The mixture was stirred under H₂ (1 atm) at room temperature for 4 h. The reaction mixture was filtered through a Celite pad. The Celite pad and the round-bottomed flask were rinsed with MeOH. The solvents were evaporated in vacuo and then the residue was purified by chromatography on silica gel (EtOAc, as an eluent) to give (2*R**,3*R**)-2,3-bis(hydroxymethyl)-1,4-dioxane (2-1-2) (0.67 g, 96%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.51-3.90 (m, 10H), 3.15 (brs, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 76.8, 66.6, 62.5. IR (neat): 3416, 2961, 2919, 2861, 1449, 1371, 1267, 1120, 1078, 1009, 968, 908, 844, 790, 734, 650 cm⁻¹. HRMS (EI): calcd. for C₆H₁₂O₄ 148.0736 [M⁺]; found 148.0737.

(2*R,3*R**)-2,3-Bis(methanesulfonyloxy methyl)-1,4-dioxane (2-1-9)**

To a solution of (2*R**,3*R**)-2,3-bis(hydroxymethyl)-1,4-dioxane (2-1-2) (148 mg, 1.00 mmol) and Et₃N (399 mg, 3.94



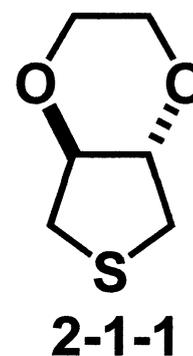
mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) was added MsCl (459 mg, 4.01 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 5.5 h. Water (10 mL) was added to quench the reaction. The mixture was extracted with CH₂Cl₂ (10 mL x 3). The combined organic layers were washed with water (30 mL) and brine

(30 mL), dried over sodium sulfate, and filtered. The solvents were evaporated in vacuo and then the residue was purified by chromatography on silica gel (*n*-Hex/EtOAc = 2/1, as an eluent) to give (2*R**,3*R**)-2,3-bis(methanesulfonyloxymethyl)-1,4-dioxane (2-1-9) (280 mg, 92%) as a white crystal.

Mp 103-104 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.33-4.39 (m, 4H), 3.71-3.91 (m, 6H), 3.08 (s, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 73.7, 68.2, 66.7, 37.6. IR (KBr): 3025, 3014, 2965, 2953, 2935, 2875, 1452, 1350, 1289, 1249, 1173, 1126, 1088, 1043, 985, 920, 849, 816, 754, 743, 640 cm⁻¹. HRMS (EI): calcd. for C₈H₁₆O₈S₂ 304.0287 [M⁺]; found 304.0280.

(3*S,4*S**)- Tetrahydro-3,4-ethylenedioxythiophene**
(2-1-1)

To (2*R**,3*R**)-2,3-bis(methanesulfonyloxymethyl)-1,4-dioxane (2-1-9) (36 mg, 0.12 mmol) was added DMF (3 mL) and sodium sulfide nonahydrate (Na₂S·9H₂O) (87 mg, 0.36 mmol) at room



temperature. The reaction mixture was stirred at 50 °C for 17 h. H₂O (10 mL) was added to quench the reaction. The reaction mixture was filtered through a Celite pad. The Celite pad and the round-bottomed flask were rinsed with EtOAc. The mixture was extracted with EtOAc (30 mL). The organic layers were washed with brine (30 mL), dried over sodium sulfate, and filtered. The solvents were evaporated in vacuo and then the residue was purified by chromatography on silica gel (*n*-Hex/EtOAc = 2/1, as an eluent) to give (3*S**,4*S**)-tetrahydro-3,4-ethylenedioxythiophene

(2-1-1) (13.5 mg, 78%) as a colorless oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.66-3.85 (m, 4H), 3.51-3.59 (m, 2H), 2.84-2.91 (m, 2H), 2.67-2.75 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 79.8, 66.4, 27.7. IR (neat): 2956, 2914, 2855, 1456, 1357, 1277, 1251, 1118, 1088, 985, 907, 875, 730, 629 cm^{-1} . HRMS (EI): calcd. for $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}$ 146.0402 [M^+]; found 146.0403.

Scheme2-1-3 Dehydrogenation of Tetrahydrothiophene

Entry1 (TaI-224)

To Darco-G-60 (20 mg, 50 wt%) was added a solution of (3*S**,4*S**)-tetrahydro-3,4-ethylenedioxythiophene (2-1-1) (40 mg, 0.27 mmol) in xylene (3 mL). The mixture was stirred under O_2 (1 atm) at reflux for 17.5 h. The reaction mixture was filtered through a Celite pad. The Celite pad and the round-bottomed flask were rinsed with EtOAc. The solvents were evaporated in vacuo.

Entry2 (TaI-226)

To Darco-G-60 (20 mg, 50 wt%) was added a solution of (3*S**,4*S**)-tetrahydro-3,4-ethylenedioxythiophene (2-1-1) (40 mg, 0.27 mmol) in cymene (3 mL). The mixture was stirred under O_2 (1 atm) at reflux for 17.5 h. The reaction mixture was filtered through a Celite pad. The Celite pad and the round-bottomed flask were rinsed with EtOAc. The solvents were evaporated in vacuo.

Entry3 (TaI-227)

To Darco-G-60 (20 mg, 50 wt%) was added a solution of (3*S**,4*S**)-tetrahydro-3,4-ethylenedioxythiophene (2-1-1) (40 mg, 0.27 mmol) in mesitylene (3 mL). The mixture was stirred under O_2 (1 atm) at

reflux for 17.5 h. The reaction mixture was filtered through a Celite pad. The Celite pad and the round-bottomed flask were rinsed with EtOAc. The solvents were evaporated in vacuo.

Entry5 (TaI-247)

To Pd/C (30 mg) was added a solution of (3*S**,4*S**)-tetrahydro-3,4-ethylenedioxythiophene (2-1-1) (40 mg, 0.27 mmol) in naphthalene (0.5 mL). The mixture was stirred at reflux for 3 h. The reaction mixture was filtered through a Celite pad. The Celite pad and the round-bottomed flask were rinsed with EtOAc. The solvents were evaporated in vacuo and then the residue was purified by chromatography on silica gel (*n*-Hex/EtOAc = 4/1).

Entry6 (TaI-249)

To 10% Ru/C (40 mg, 100 wt%) was added a solution of (3*S**,4*S**)-tetrahydro -3,4-ethylenedioxythiophene (2-1-1) (40 mg, 0.27 mmol) in cymene (3 mL). The mixture was stirred at reflux for 22 h. The reaction mixture was filtered through a Celite pad. The Celite pad and the round-bottomed flask were rinsed with EtOAc. The solvents were evaporated in vacuo.

Entry7 (TaI-262)

To 10% Ru/C (40 mg, 100 wt%) was added a solution of (3*S**,4*S**)-tetrahydro -3,4-ethylenedioxythiophene (2-1-1) (40 mg, 0.27 mmol) in cymene (3 mL). The mixture was stirred at reflux for 3 day. The reaction mixture was filtered through a Celite pad. The Celite pad and the round-bottomed flask were rinsed with EtOAc. The solvents were evaporated in vacuo.

Table 2-1-4 Oxidation of Tetrahydrothiophene**Entry1 (TaI-196)**

To DDQ (124 mg, 0.55 mmol) was added a solution of (3*S**,4*S**)-tetrahydro-3,4-ethylenedioxythiophene (2-1-1) (40 mg, 0.27 mmol) in chlorobenzene (3 mL) and pyridine (43.5 mg, 0.55 mmol) at room temperature. The mixture was stirred at 100 °C for 3 h and then cooled to room temperature. 10% Aqueous sodium hydrogen sulfite (10 mL) was added to quench the reaction. The mixture was extracted with Et₂O (10 mL x 3). The combined organic layers were washed with sat. aqueous NaHCO₃ (30 mL) and brine (30 mL), dried over sodium sulfate, and filtered. The solvents were evaporated in vacuo and then the residue was purified by chromatography on silica gel (*n*-Hex/EtOAc = 4/1, as an eluent) to give EDOT (5.0 mg, 15% (24% conversion yield)) as a pale yellow oil and the recovered (3*S**,4*S**)-tetrahydro-3,4-ethylenedioxythiophene (2-1-1) (23.0 mg, 58 %) as a yellow oil.

Entry2 (TaI-197)

To DDQ (124 mg, 0.55 mmol) was added a solution of (3*S**,4*S**)-tetrahydro-3,4-ethylenedioxythiophene (2-1-1) (40 mg, 0.27 mmol) in chlorobenzene (3 mL) and 2,6-di-*tert*-butylpyridine (124 mg, 0.55 mmol) at room temperature. The mixture was stirred at reflux for 22 h and then cooled to room temperature. 10% Aqueous sodium hydrogen sulfite (10 mL) was added to quench the reaction. The mixture was extracted with Et₂O (10 mL x 3). The combined organic layers were washed with sat. aqueous NaHCO₃ (30 mL) and brine (30 mL), dried over sodium sulfate, and filtered. The solvents were evaporated in vacuo and then the residue was purified by chromatography on silica gel

(*n*-Hex/EtOAc = 4/1, as an eluent) to give EDOT and PolyEDOT mixture (13.4 mg, <34% (<62% conversion yield)) as a pale yellow oil and the recovered (3*S**,4*S**)-tetrahydro-3,4-ethylenedioxythiophene (2-1-1) (18.0 mg, 45 %) as a yellow oil.

Entry3 (TaI-200)

To DDQ (245 mg, 1.08 mmol) was added a solution of (3*S**,4*S**)-tetrahydro-3,4-ethylenedioxythiophene (2-1-1) (40 mg, 0.27 mmol) in chlorobenzene (3 mL) and pyridine (85.4 mg, 1.08 mmol), 2,6-di-*tert*-butylphenol (55.7 mg, 0.27 mmol) at room temperature. The mixture was stirred at 100 °C for 20 h and then cooled to room temperature. 10% Aqueous sodium hydrogen sulfite (10 mL) was added to quench the reaction. The mixture was extracted with Et₂O (10 mL x 3). The combined organic layers were washed with sat. aqueous NaHCO₃ (30 mL) and brine (30 mL), dried over sodium sulfate, and filtered. The solvents were evaporated in vacuo and then the residue was purified by chromatography on silica gel (*n*-Hex/EtOAc = 4/1, as an eluent) to give EDOT (2.3 mg, 6% (8% conversion yield)) as a pale yellow oil and the recovered (3*S**,4*S**)-tetrahydro-3,4-ethylenedioxythiophene (2-1-1) (10.8 mg, 27 %) as a yellow oil.

Entry4 (TaI-211)

To DDQ (245 mg, 1.08 mmol) was added a solution of (3*S**,4*S**)-tetrahydro-3,4-ethylenedioxythiophene (2-1-1) (40 mg, 0.27 mmol) in chlorobenzene (3 mL) and pyridine (85.4 mg, 1.08 mmol) at room temperature. The mixture was stirred under O₂ (1 atm) at reflux for 6 h and then cooled to room temperature. 10% Aqueous sodium hydrogen sulfite (10 mL) was added to quench the reaction. The mixture was extracted with

Et₂O (10 mL x 3). The combined organic layers were washed with sat. aqueous NaHCO₃ (30 mL) and brine (30 mL), dried over sodium sulfate, and filtered. The solvents were evaporated in vacuo and then the residue was purified by chromatography on silica gel (*n*-Hex/EtOAc = 4/1, as an eluent) to give (3*S**,4*S**)-tetrahydro-3,4-ethylenedioxythiophene (2-1-1) (8.6 mg, 22 %) as a yellow oil.

Entry5 (TaI-206)

To DDQ (248 mg, 1.09 mmol) was added a solution of (3*S**,4*S**)-tetrahydro-3,4-ethylenedioxythiophene (2-1-1) (40 mg, 0.27 mmol) in chlorobenzene (3 mL) and pyridine (72.6 mg, 1.09 mmol) at room temperature. The mixture was stirred under open air at reflux for 6 h and then cooled to room temperature. 10% Aqueous sodium hydrogen sulfite (10 mL) was added to quench the reaction. The mixture was extracted with Et₂O (10 mL x 3). The combined organic layers were washed with sat. aqueous NaHCO₃ (30 mL) and brine (30 mL), dried over sodium sulfate, and filtered. The solvents were evaporated in vacuo and then the residue was purified by chromatography on silica gel (*n*-Hex/EtOAc = 4/1, as an eluent) to give EDOT (4.5 mg, 12% (24% conversion yield)) as a pale yellow oil and the recovered (3*S**,4*S**)-tetrahydro-3,4-ethylenedioxythiophene (2-1-1) (20.2 mg, 50 %) as a yellow oil.

Entry6 (TaI-218)

To DDQ (255 mg, 1.12 mmol) was added a solution of (3*S**,4*S**)-tetrahydro-3,4-ethylenedioxythiophene (2-1-1) (40 mg, 0.27 mmol) in chlorobenzene (3 mL) and pyridine (89 mg, 1.12 mmol) at room temperature. The mixture was stirred under open air at reflux for 22 h and then cooled to room temperature. 10% Aqueous sodium hydrogen sulfite

(10 mL) was added to quench the reaction. The mixture was extracted with Et₂O (10 mL x 3). The combined organic layers were washed with sat. aqueous NaHCO₃ (30 mL) and brine (30 mL), dried over sodium sulfate, and filtered. The solvents were evaporated in vacuo and then the residue was purified by chromatography on silica gel (*n*-Hex/EtOAc = 4/1, as an eluent).

Entry7 (TaI-225)

To DDQ (124 mg, 0.54 mmol) was added to a mixture of (3*S**,4*S**)-tetrahydro-3,4-ethylenedioxythiophene (2-1-1) (40 mg, 0.27 mmol), chlorobenzene (5 mL) and pyridine (43.0 mg, 0.54 mmol) under open air at reflux for 6 h. Then cooled to room temperature. 10% Aqueous sodium hydrogen sulfite (10 mL) was added to quench the reaction. The mixture was extracted with Et₂O (10 mL x 3). The combined organic layers were washed with sat. aqueous NaHCO₃ (30 mL) and brine (30 mL), dried over sodium sulfate, and filtered. The solvents were evaporated in vacuo.

Entry8 (TaI-228)

To DDQ (124 mg, 0.54 mmol) was added a solution of (3*S**,4*S**)-tetrahydro-3,4-ethylenedioxythiophene (2-1-1) (40 mg, 0.27 mmol) in *o*-dichlorobenzene (3 mL) at room temperature. The mixture was stirred at reflux for 15 h and then cooled to room temperature. 10% Aqueous sodium hydrogen sulfite (10 mL) was added to quench the reaction. The mixture was extracted with Et₂O (10 mL x 3). The combined organic layers were washed with sat. aqueous NaHCO₃ (30 mL) and brine (30 mL), dried over sodium sulfate, and filtered. The solvents were evaporated in vacuo and then the residue was purified by chromatography on silica gel (*n*-Hex/EtOAc = 4/1, as an eluent) to give EDOT (10.0 mg,

26% (32% conversion yield)) as a pale yellow oil and the recovered (3*S**,4*S**)-tetrahydro-3,4-ethylenedioxythiophene (2-1-1) (8.0 mg, 20 %) as a yellow oil.

EDOT

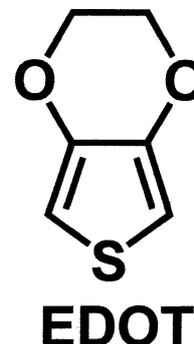
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.32 (s, 2H), 4.19 (s, 4H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 141.6, 99.5, 64.5. IR

(neat): 3111, 2983, 2924, 2872, 1484, 1446, 1421, 1367,

1272, 1247, 1186, 1136, 1057, 1022, 934, 891, 860, 833,

765 cm⁻¹.



Scheme 2-1-5 Synthesis of *cis*-Tetrahydrothiophene

(*E*)-But-2-ene-1,4-diol (2-1-12)³⁾

To a solution of LiAlH₄ (0.59 g, 15.5 mmol)

in THF (50 mL) was added a solution of

but-2-yne-1,4-diol (2-1-11) (1.02 g, 11.9 mmol) in THF (50 mL) at 0 °C.

The reaction mixture was stirred under reflux for 2 h and cooled to 0 °C. 3

M NaOH was added slowly to the reaction mixture until no gas evolution

was observed. The reaction mixture was then adjusted to a pH of 8; silica

gel was added, and the solvent was removed in vacuo. The free-flowing

product/silica gel mixture was loaded on the top of a prepacked silica gel

column and flashed (*n*-Hex/EtOAc = 1/1, as an eluent) to give

(*E*)-but-2-ene-1,4-diol (2-1-12) (0.83 g, 79%) as a colorless oil.

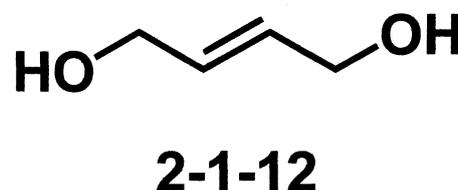
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.89-5.91 (m, 2H), 4.17-4.19 (m, 4H),

1.63 (brs, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 130.5, 62.9. IR (neat):

3338, 2924, 2870, 1709, 1658, 1451, 1420, 1370, 1279, 1222, 1085, 991,

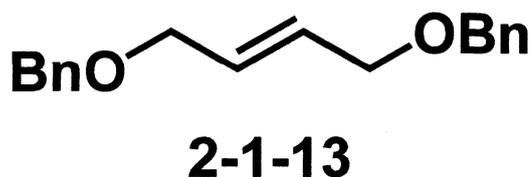
889, 769, 663 cm⁻¹. HRMS (EI): calcd. for C₄H₈O₂ 88.0524 [M⁺]; found

88.0525.



(E)-1,4-Dibenzyloxybut-2-ene (2-1-12)

Sodium hydride (2.01 g as a 60% dispersion in mineral oil, 50.2 mmol)

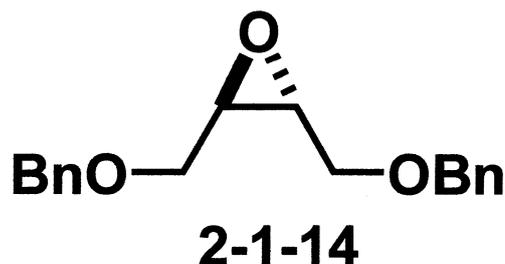


was placed in a round-bottomed flask and the mineral oil was removed by washing with hexane (30 mL, 20 mL and 30 mL). A solution of (E)-2-butene-1,4-diol (2-1-12) (1.84 g, 20.9 mmol) in THF (30 mL) was added to the flask at 0 °C. The mixture was stirred under reflux for 3.5 h. Benzyl bromide (8.59 g, 50.2 mmol) was added to the mixture. The reaction mixture was stirred under reflux for 3.5 h and then cooled to room temperature. Water (100 mL) was added to quench the reaction. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (100 mL x 2). The combined organic extracts were washed with sat. aqueous NH₄Cl (100 mL), water (100 mL), and brine (100 mL), dried over sodium sulfate, and filtered. The solvents were evaporated in vacuo and then the residue was purified by chromatography on silica gel (*n*-Hex/EtOAc = 8/1, as an eluent) to give (E)-1,4-dibenzyloxybut-2-ene (2-1-13) (5.09 g, 91%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.25-7.36 (m, 10H), 5.78-5.80 (m, 2H), 4.49 (s, 4H), 4.06 (dd, *J* = 0.9, 2.8 Hz, 4H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 138.2, 129.5, 128.4, 127.7, 127.6, 72.2, 70.1. IR (neat): 3087, 3063, 3029, 2923, 2852, 1496, 1454, 1387, 1362, 1310, 1250, 1204, 1109, 1072, 1028, 970, 736, 697, 607 cm⁻¹. HRMS (EI): calcd. for C₁₈H₂₀O₂ 268.1463 [M⁺]; found 268.1474.

(2R*,3R*)-2,3-Bis((benzyloxy)methyl)oxirane (2-1-14)

m-CPBA (4.87 g as a 77% wt% solid, 21.7 mmol) in CH₂Cl₂ (50 ml) was added to a solution of (*E*)-1,4-dibenzyloxybut-2-ene (2-1-13) (5.05 g, 18.8 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL) at 0 °C. The reaction mixture was

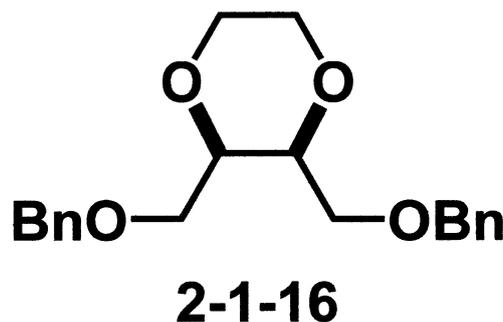


warmed to room temperature, stirred at room temperature for 15 h, and then cooled to 0 °C. The reaction mixture was filtered through a Celite pad to remove the precipitated *m*-chlorobenzoic acid and washed with sat. aqueous NaHCO₃ (100 mL), sat. aqueous Na₂S₂O₃ (100 mL), and brine (100 mL), dried over sodium sulfate, and filtered. The solvents were evaporated in vacuo and then the residue was purified by chromatography on silica gel (*n*-Hex/EtOAc = 4/1, as an eluent) to give (2R*,3R*)-2,3-bis((benzyloxy)methyl)oxirane (2-1-14) (4.94 g, 92%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.25-7.39 (m, 10H), 4.61 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 4.55 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 3.76 (dd, *J* = 2.8, 11.5 Hz, 2H), 3.51 (dd, *J* = 5.5, 11.5 Hz, 2H), 3.11-3.14 (m, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 137.8, 128.4, 128.2, 127.7, 73.3, 69.8, 54.4. IR (neat): 3087, 3063, 3030, 2998, 2858, 1496, 1454, 1366, 1315, 1241, 1207, 1107, 1028, 937, 906, 874, 737, 698, 608 cm⁻¹. C₁₈H₂₀O₃ 284.1412 [M⁺]; found 284.1405.

(2*R,3*S**)-2,3-Bis(benzyloxymethyl)-1,4-dioxane (2-1-16)**

BF₃·OEt₂ (0.02 mL, 1 M in CH₂Cl₂, 0.02 mmol) was added to a mixture of (2*R**,3*R**)-2,3-bis((benzyloxy)methyl)oxirane (2-1-14) (60 mg, 0.21 mmol) and 2-bromoethanol (7) (30 mg, 0.23 mmol) at

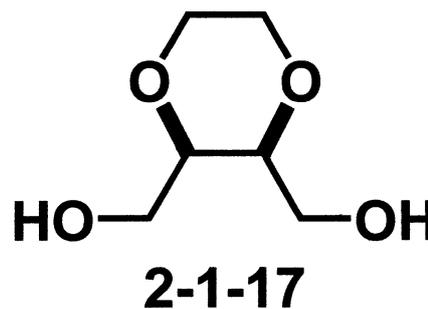


room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for 10 h and then concentrated in vacuo. To the residue including crude (2*R**,3*S**)-3-(2-bromoethoxy)-1,4-bis(benzyloxy)butan-2-ol (2-1-15) in EtOH (5 mL) was added a solution of KOH (60 mg, 1.1 mmol) in EtOH (5 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred under reflux for 12 h and then cooled to room temperature. The reaction mixture was filtered through a Celite pad. The Celite pad and the round-bottomed flask were rinsed with EtOAc. The solvents were evaporated in vacuo and then the residue was purified by preparative TLC on silica gel (*n*-Hex/EtOAc = 4/1, as an eluent) to give (2*R**,3*S**)-2,3-bis(benzyloxymethyl)-1,4-dioxane (2-1-17) (33.8 mg, 49%) as a pale yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.24-7.35 (m, 10H), 4.54 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 4.50 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.91-4.00 (m, 2H), 3.76-3.82 (m, 4H), 3.61-3.67 (m, 2H), 3.46-3.50 (m, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 137.8, 128.4, 127.7, 127.7, 74.0, 73.3, 67.2, 63.7. IR (neat): 3088, 3063, 3029, 2952, 2910, 2863, 1496, 1453, 1367, 1272, 1207, 1103, 1028, 909, 890, 737, 698, 610 cm⁻¹. HRMS (EI): calcd. for C₂₀H₂₄O₄ 328.1675 [M⁺]; found 328.1691.

(2*R,3*S**)-2,3-Bis(hydroxymethyl)-1,4-dioxane (2-1-17)**

To 10% Pd/C (194 mg, 0.182 mmol) was added a solution of (2*R**,3*S**)-2,3-bis(benzyloxymethyl)-1,4-dioxane (2-1-16) (2.99 g, 9.10 mmol) in MeOH (30 mL) and 0.1 M HCl (0.9 mL, 0.9

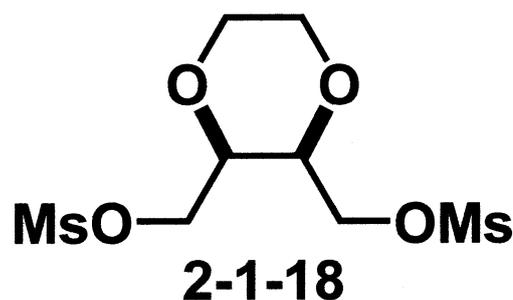


mmol). The mixture was stirred under H₂ (1 atm) at room temperature for 24 h. The reaction mixture was filtered through a Celite pad. The Celite pad and the round-bottomed flask were rinsed with MeOH. The solvents were evaporated in vacuo and then the residue was purified by chromatography on silica gel (EtOAc, as an eluent) to give (2*R**,3*S**)-2,3-bis(hydroxymethyl)-1,4-dioxane (2-1-17) (1.35 g, quant) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.63-3.88 (m, 10H), 2.43 (brs, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 75.2, 63.7, 59.9. IR (neat): 3394, 2931, 2873, 1452, 1416, 1358, 1281, 1231, 1106, 1048, 1001, 953, 890, 862, 831, 795, 724, 675 cm⁻¹. HRMS (EI): calcd. for C₆H₁₂O₄ 148.0736 [M⁺]; found 148.0737.

(2*R,3*S**)-2,3-Bis(methanesulfonyloxymethyl)-1,4-dioxane (2-1-18)**

To a solution of (2*R**,3*S**)-2,3-bis(hydroxymethyl)-1,4-dioxane (2-1-17) (1.35 g, 9.11 mmol) and Et₃N (3.70 g, 36.6 mmol) in CH₂Cl₂ (30 mL) was added MsCl (4.20 g, 36.7 mmol) at 0 °C. The reaction



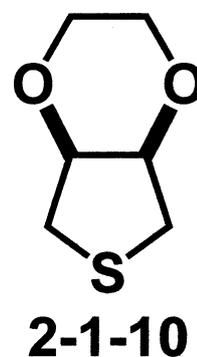
mixture was warmed up to room temperature and then stirred at room

temperature for 27 h. Water (100 mL) was added to quench the reaction. The mixture was extracted with CH₂Cl₂ (50 mL x 3). The combined organic layers were washed with water (100 mL) and brine (100 mL), dried over sodium sulfate, and filtered. The solvents were evaporated in vacuo and then the residue was purified by chromatography on silica gel (*n*-Hex/EtOAc = 2/1, as an eluent) to give (2*R**,3*S**)-2,3-bis(methanesulfonyloxymethyl)-1,4-dioxane (2-1-18) (2.08 g, 75%) as a white crystal.

Mp 109-112 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.45 (dd, *J* = 7.3, 11.0 Hz, 2H), 4.29 (dd, *J* = 4.6, 11.0 Hz, 2H), 4.07-4.13 (m, 2H), 3.86-3.92 (m, 2H), 3.68-3.74 (m, 2H), 3.08 (s, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 72.2, 65.4, 63.6, 37.8. IR (KBr): 3029, 2999, 2964, 2939, 2923, 2891, 2868, 1481, 1453, 1419, 1355, 1298, 1288, 1261, 1166, 1147, 1131, 1111, 1098, 1068, 1009, 987, 969, 912, 893, 874, 833, 811, 799, 766, 725 cm⁻¹. HRMS (EI): calcd. for C₈H₁₆O₈S₂ 304.0287 [M⁺]; found 304.0287.

(3*S,4*R**)- Tetrahydro-3,4-ethylenedioxythiophene (2-1-10)**

To (2*R**,3*S**)-2,3-bis(methanesulfonyloxymethyl)-1,4-dioxane (2-1-18) (2.08 g, 6.83 mmol) was added EtOH (40 mL) and sodium sulfide nonahydrate (Na₂S·9H₂O) (4.13 g, 17.1 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred under reflux for 12 h and then cooled to room temperature. The reaction mixture was



filtered through a Celite pad. The Celite pad and the round-bottomed flask were rinsed with EtOAc. The mixture was extracted with EtOAc (50 mL). The solvents were evaporated in vacuo and then the residue was purified

by chromatography on silica gel (*n*-Hex/EtOAc = 2/1, as an eluent) to give (3*S**,4*R**)-tetrahydro-3,4-ethylenedioxythiophene (2-1-10) (0.46 g, 46%) as a yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.16-4.20 (m, 2H), 3.82-3.88 (m, 2H), 3.55-3.62 (m, 2H), 3.04-3.08 (m, 2H), 2.84-2.88 (m, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 77.4, 62.8, 29.2. IR (neat): 2944, 2865, 1441, 1347, 1291, 1274, 1252, 1215, 1181, 1105, 1087, 1058, 1033, 1006, 925, 904, 870, 819, 754, 675, 629 cm⁻¹. HRMS (EI): calcd. for C₆H₁₀O₂S 146.0402 [M⁺]; found 146.0402.

Table 2-1-6 Oxidation of *cis* – Tetrahydrothiophene

Entry1 (TaI-261)

To Pd/C (287 mg) was added a solution of (3*S**,4*R**)-tetrahydro-3,4-ethylenedioxythiophene (2-1-10) (40 mg, 0.27 mmol) in cymene (5 mL). The mixture was stirred at reflux for 4 days. The reaction mixture was filtered through a Celite pad. The Celite pad and the round-bottomed flask were rinsed with EtOAc. The solvents were evaporated in vacuo and then the residue was purified by chromatography on silica gel (*n*-Hex/EtOAc = 4/1) to give EDOT (2.5 mg, 7% (15% conversion yield)) as a pale yellow oil and the recovered (3*S**,4*R**)-tetrahydro-3,4-ethylenedioxythiophene (2-1-10) (18.4 mg, 46%) as a yellow oil.

Entry2 (TaI-262)

To Ru/C (81.6 mg) was added a solution of (3*S**,4*R**)-tetrahydro-3,4-ethylenedioxythiophene (2-1-10) (40 mg, 0.27 mmol) in cymene (5 mL). The mixture was stirred at reflux for 4 days. The reaction mixture was filtered through a Celite pad. The Celite pad and the round-bottomed flask were

rinsed with EtOAc. The solvents were evaporated in vacuo.

Entry3 (TaI-259)

To DDQ (123 mg, 0.54 mmol) was added a solution of (3*S**,4*R**)-tetrahydro-3,4-ethylenedioxythiophene (2-1-10) (40.0 mg, 0.27 mmol) in dichlorobenzene (3 mL) at room temperature. The mixture was stirred under reflux for 15 h and then cooled to room temperature. 10% Aqueous sodium hydrogen sulfite (10 mL) was added to quench the reaction. The mixture was extracted with EtOAc (10 mL x 3). The combined organic layers were washed with sat. aqueous NaHCO₃ (30 mL) and brine (30 mL), dried over sodium sulfate, and filtered. The solvents were evaporated in vacuo and then the residue was purified by chromatography on silica gel (*n*-Hex/EtOAc = 9/1, as an eluent) to give EDOT (10.8 mg, 28% (32% conversion yield)) as a pale yellow oil and the recovered (3*S**,4*R**)-tetrahydro-3,4-ethylenedioxythiophene (2-1-10) (4.8 mg, 12 %) as a yellow oil.

Entry4 (TaI-263)

To DDQ (123 mg, 0.54 mmol) was added a solution of (3*S**,4*R**)-tetrahydro-3,4-ethylenedioxythiophene (2-1-10) (40.0 mg, 0.27 mmol) in chlorobenzene (5 mL) at room temperature. The mixture was stirred under reflux for 9 h and then cooled to room temperature. 10% Aqueous sodium hydrogen sulfite (10 mL) was added to quench the reaction. The mixture was extracted with EtOAc (10 mL x 3). The combined organic layers were washed with sat. aqueous NaHCO₃ (30 mL) and brine (30 mL), dried over sodium sulfate, and filtered. The solvents were evaporated in vacuo and then the residue was purified by chromatography on silica gel (*n*-Hex/EtOAc = 9/1, as an eluent) to give

EDOT (15.3 mg, 40% (53% conversion yield)) as a pale yellow oil and the recovered (3*S**,4*R**)-tetrahydro-3,4-ethylenedioxythiophene (2-1-10) (9.1 mg, 23 %) as a yellow oil.

Entry5 (TaI-265)

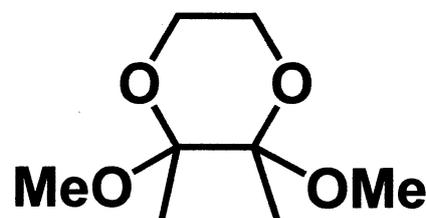
To DDQ (140 mg, 0.62 mmol) was added a solution of (3*S**,4*R**)-tetrahydro-3,4-ethylenedioxythiophene (2-1-10) (40.0 mg, 0.27 mmol) in chlorobenzene (5 mL) at room temperature. The mixture was stirred under reflux for 3 h and then cooled to room temperature. 10% Aqueous sodium hydrogen sulfite (10 mL) was added to quench the reaction. The mixture was extracted with EtOAc (10 mL x 3). The combined organic layers were washed with sat. aqueous NaHCO₃ (30 mL) and brine (30 mL), dried over sodium sulfate, and filtered. The solvents were evaporated in vacuo and then the residue was purified by chromatography on silica gel (*n*-Hex/EtOAc = 9/1, as an eluent) to give EDOT (13.7 mg, 37% (39% conversion yield)) as a pale yellow oil and the recovered (3*S**,4*R**)-tetrahydro-3,4-ethylenedioxythiophene (2-1-10) (2.0 mg, 5 %) as a yellow oil.

第二節 (Z)-2-ブテン 1,4-ジオールを出発物質して用いる合成

Scheme 2-2-2 Synthesis of Diene Synton

2,3-dimethoxy-2,3-dimethyl-1,4-dioxane (2-2-5) (TM-273)

アルゴン気流下 300 mL ニロナス型フラスコにエチレングリコール 2-2-4 (7.88 g, 127 mmol)をメタノール溶媒 (63 mL)を用いて加え、2,3-ブタンジオン 2-2-1 (10.0 g, 127 mmol)を加え、オルトギ酸トリメチル



2-2-5

2-2-3 (30.5 mL, 279 mmol)を加え、カンファースルホン酸(CSA) (2.93 g, 12.6 mmol)を加え、加熱還流下、24時間攪拌した。トリエチルアミン (1.9 mL) を加え反応を停止し、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を蒸留水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、綿栓ろ過を行い、ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮し、粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)で精製し 2,3-dimethoxy-2,3-dimethyl-1,4-dioxane (2-2-5) を 19.4 g、収率 75%で得た。

形状 : 黄色油状

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.27 (s, 6H), 3.29 (s, 6H), 3.40 (d, $J = 4$ Hz, 2H), 3.93(d, $J = 4$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz CDCl_3) δ : 17.9, 48.2, 59.0, 98.6.

IR(neat) 2953, 2840, 1455, 1374, 1272, 1198, 1140, 1038, 940, 869 cm^{-1} .

Table 2-2-6 Synthesis of EDOT - 1**Method A (Entries 1-3,6)**

30 mL ニロナス型フラスコに S₈ (1.28g, 5 mmol)、添加剤、乾燥した MS4 Å を加え、減圧乾燥する。アルゴン置換したのちに室温でオルトジクロロベンゼン (3 ml) に溶解した 2,3-dimethoxy-2,3-dimethyl-1,4-dioxane (2-2-5) (176mg, 1 mmol) を加え、加熱還流下、攪拌した。室温まで冷却したのちに酢酸エチルで抽出しセライト濾過を行い、ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮し、粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製した。

Method B (Entries 4,5)

30 mL ニロナス型フラスコに S₈ (1.28g, 5 mmol)、乾燥した MS4 Å を加え、減圧乾燥する。アルゴン置換したのちに室温でオルトジクロロベンゼン (3 ml) に溶解した 2,3-dimethoxy-2,3-dimethyl-1,4-dioxane (2-2-5) (176mg, 1 mmol)、添加剤を加え、加熱還流下、攪拌した。室温まで冷却したのちに酢酸エチルで抽出しセライト濾過を行い、ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮し、粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製した。

Entry1 (TaI-302)

添加剤 カンファースルホン酸(CSA) (23.3 mg, 0.1 mmol)

収率 3% (6.4 mg)

Entry2 (TaI-307)

添加剤 モンモリロナイト K10 (1.0 g)

収率 -

Entry3 (TaI-309)

添加剤 アンバーリスト 15Dry (100 mg)

収率 -

Entry4 (TaI-311)

添加剤 濃硫酸 (5 drops)

収率 -

Entry5 (TaI-314)

添加剤 DBU (15.2 mg, 0.1 mmol)

収率 10% (13.6 mg)

Entry6 (TaI-318)

添加剤 Pd/C (212 mg)

収率 7% (10.6 mg)

Table 2-2-7 Synthesis of EDOT - 2

30 mL ニロナス型フラスコに S_8 (1.28g, 5 mmol)、添加剤を加え、減圧乾燥する。アルゴン置換したのちに室温でオルトジクロロベンゼン (3 ml) に溶解した 2,3-dimethoxy-2,3-dimethyl-1,4-dioxane (**2-2-5**) (176mg, 1 mmol)を加え、加熱還流下、攪拌した。室温まで冷却したのちに酢酸エチルで抽出しセライト濾過を行い、ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮し、粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)で精製した。

Entry1 (TaI-318)

添加剤 Pd/C (212 mg)

収率 7% (10.6 mg)

Entry2 (TaI-321)

添加剤 $PdCl_2$ (88.5 mg, 0.5 mmol)

収率 10% (14.8 mg)

Entry3 (TaI-332)

添加剂 Pd(OAc)₂ (112.0 mg, 0.5 mmol)

收率 2% (3.1 mg)

Entry4 (TaI-333)

添加剂 Pd black (53.2 mg, 0.5 mmol)

收率 13% (19.1 mg)

Entry5 (TaI-344)

添加剂 Pd black (106.4 mg, 1.0 mmol)

收率 15% (21.8 mg)

Entry6 (TaI-342)

添加剂 CuCl (99.0 mg, 1.0 mmol)

收率 5% (6.6 mg)

Entry7 (TaI-343)

添加剂 FeCl₂ (126.8 mg)

收率 trace

Entry8 (HiM-7)

添加剂 CuI (190.5 mg)

收率 none

Entry9 (HiM-8)

添加剂 CuI (190.5 mg)

收率 trace

Entry10 (HiM-9)

添加剂 CuI (190.5 mg)

收率 7% (10.6 mg)

Table 2-2-8 Synthesis of EDOT - 3 (microwave irradiation)

μ W 用バイアル (2.0-5.0 mL) に S_8 (640 mg, 2.5 mmol)、2,3-dimethoxy-2,3-dimethyl-1,4-dioxane (**2-2-5**) (88 mg, 0.5 mmol)、トルエン 2.5mL を加え、専用器具で密閉したのちに以下のように設定した μ W 照射装置にかけた。反応終了後、酢酸エチルで抽出しセライト濾過を行い、ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮し、粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1) で精製した。

設定値 : **Temperature:** 220 °C, **Absorption level:** Low, **Vial type:** 2.0-5.0 ml, **Pre-stirring:** 30 sec, **Initial power:** 0, **Dynamic deflector optimization:** Off

Entry1 (TaI-470)

EDOT 7% (NMR yield), **2-2-6** 23% (20.2 mg), **2-2-5** 42% (NMR yield)

Entry2 (TaI-471)

EDOT 9% (NMR yield), **2-2-6** 5% (4.0 mg), **2-2-5** 10% (NMR yield)

Entry3 (TaI-472)

EDOT 19% (NMR yield), **2-2-6** 3% (2.5 mg), **2-2-5** 11% (NMR yield)

Table 2-2-9 Synthesis of EDOT - 4 (microwave irradiation)

μ W 用バイアル (2.0-5.0 mL) に S_8 (640 mg, 2.5 mmol)、2,3-dimethoxy-2,3-dimethyl-1,4-dioxane (**2-2-5**) (88 mg, 0.5 mmol)、トルエン 2.5mL、添加剤を加え、専用器具で密閉したのちに以下のように設定し μ W 照射装置にかけた。反応終了後、酢酸エチルで抽出しセライト濾過を行い、ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮し、粗生成物を得た。得られ

た粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1)で精製した。

設定値 : **Temperature:** 180 °C, **Absorption level:** Low, **Vial type:** 2.0-5.0 ml, **Pre-stirring:** 30 sec, **Initial power:** 0, **Dynamic deflector optimization:** Off

Entry1 (TaI-473)

EDOT 0% (NMR yield), 2-2-6 28% (24.9 mg), 2-2-5 72% (NMR yield)

Entry2 (TaI-475)

EDOT 0% (NMR yield), 2-2-6 0% (0 mg), 2-2-5 0% (NMR yield)

Entry3 (TaI-476)

EDOT 0% (NMR yield), 2-2-6 0% (0 mg), 2-2-5 0% (NMR yield)

Entry4 (TaI-477)

EDOT 0% (NMR yield), 2-2-6 0% (0 mg), 2-2-5 0% (NMR yield)

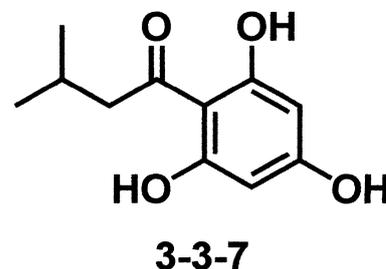
第三章 Artocarpin の合成

第三節 Artocarpin の合成研究

Scheme 3-3-2 Friedel-Crafts Acylation

2-Isovalerphloroglucinol (3-3-7) (TaI-455)⁴⁾

200 ml 二口ナスフラスコ中にドライバックにて AlCl₃ (8.0 g, 60 mmol) 加え、アルゴン置換する。0 °C に冷却したのちに二硫化炭素 (20 mL)、ニトロベンゼン (10 mL)、イソ吉草酸クロライド



(2.44 mL, 20 mmol)、フロログルシノール (2.52 g, 20 mmol) を加え室温まで自然昇温させながら 24 時間攪拌する。2N シュウ酸水溶液を加え反応を停止したのちに、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、綿栓ろ過を行い、ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮し、粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し 2-Isovalerphloroglucinol (3-3-7) を 3.1 g, 収率 74% で得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.87 (s, 2H), 2.94 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.24 (m, 1H), 0.97 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)

¹³C-NMR (100 MHz CDCl₃-(CD₃)₂CO) δ : 22.7, 25.3, 52.5, 95.4, 104.9, 163.4, 164.0, 205.9, 208.7

IR (neat) 3302, 2960, 1603, 1466, 1296, 1204, 1161, 1077, 821 cm⁻¹.

形状 : 淡黄色結晶 (m.p. 135~136°C)

Table 3-3-3 Protection of o-Hydroxide**1,3-dihydroxy-2-isovaler-5-(methoxymethoxy)benzene (3-3-8)****Entry1 (Tal-406)**

アルゴン気流下、30 mL ニロナスフラスコ中にジクロロメタン(3 mL)に溶解した

2-Isovalerphloroglucinol (3-3-7) (210.2 mg,

1.0 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン

(88.6 mg, 1.1 mmol)、クロロメチルメチルエーテル(142.1 mg, 1.1 mmol)

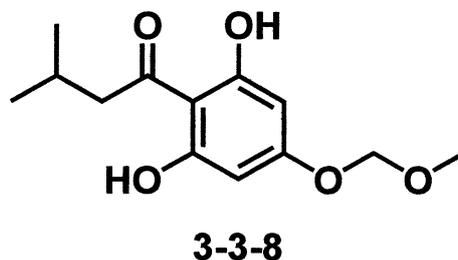
を加え 20 時間攪拌する。蒸留水を加え反応を停止したのちに酢酸エチルにて抽出した。有機層を、蒸留水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、綿栓ろ過を行い、ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮し、粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)で精製し 1,3-dihydroxy-2-isovaler-5-(methoxymethoxy)benzene (**3-3-8**)を 79.2 mg, 収率 21%で得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.08$ (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.96 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.26 (m, 1H), 0.97 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz CDCl_3) δ : 22.8, 25.3, 52.8, 56.4, 93.9, 96.1, 105.7, 163.0, 163.2, 206.2

IR(neat) 3302, 2958, 2871, 1630, 1587, 1218, 1148, 940, 826 m^{-1} .

形状 : 淡黄色油状



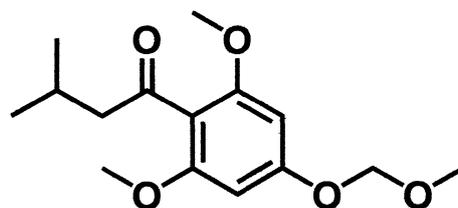
Entry2 (TaI-480)

アルゴン気流下、50 mL 二口ナスフラスコ中にジクロロメタン(5 mL)に溶解した **2-Isovalerphloroglucinol (3-3-7)** (105.0 mg, 0.5 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(88.6 mg, 1.1 mmol)、クロロメチルメチルエーテル(142.1 mg, 1.1 mmol)を加え5時間攪拌する。蒸留水を加え反応を停止したのちに酢酸エチルにて抽出した。有機層を、蒸留水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、綿栓ろ過を行い、ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮し、粗生成物を得た。

アルゴン気流下、50 mL 二口ナスフラスコに先ほどの粗生成物、1wt/vol% ヨウ素/メタノール溶液を加え、室温で17時間攪拌する。飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え反応を停止したのちに酢酸エチルにて抽出した。有機層を、蒸留水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、綿栓ろ過を行い、ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮し、粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)で精製し **1,3-dihydroxy-2-isovaler-5-(methoxymethoxy)benzene (3-3-8)** を 49.3 mg, 収率 39% で得た。

Table 3-3-4 Methylation of 3-3-8**1,3-dimethoxy-2-isovaler-5-(methoxymethoxy)benzene (3-3-14)****Entry1 (TaI-492)**

アルゴン気流下、30 mL 二口ナスフラスコ中に **(1,3-dihydroxy-2-isovaler-5-(methoxymethoxy)benzene (3-3-8)** (68.8 mg, 0.27 mmol)、炭酸カリウム(111.9 mg, 0.81 mmol)、ジメチル硫酸(102.3 mg, 0.81 mmol)を加え

**3-3-14**

加熱還流下、3.5 時間攪拌する。室温まで冷却した後に、酢酸エチルで抽出しセライト濾過を行い、ろ液を蒸留水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、綿栓ろ過を行った。ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮し、粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィ（ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1）で精製し、1,3-dimethoxy-2-isovaler-5-(methoxymethoxy)benzene (**3-3-14**)を 61.3 mg、収率 80%で得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.25 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.49 (s, 3H), 2.61 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.21 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.9 Hz, 6H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz CDCl_3) δ : 22.7, 24.6, 54.0, 55.8, 56.1, 92.7, 94.5, 157.9, 159.7, 204.4

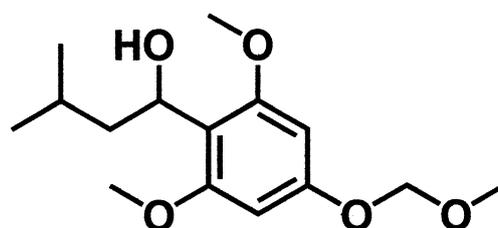
IR(neat) 3262, 2962, 2870, 1625, 1600, 1152, 1024 cm^{-1} .

形状：褐色結晶 (m.p. 64~66°C)

Table 3-3-6 Synthesis of 3-3-3

1-(2,6-dimethoxy-4-(methoxymethoxy)phenyl)-3-methylbutan-1-ol (**3-3-15**) (TaI-492)

30 mL ニロナスフラスコ中に水素化アルミニウムリチウム (1.2 g, 32 mmol) をドライバック中で秤量し、反応容器を 0°C に冷却した後、1,3-dimethoxy-2-isovaler-5-(methoxymethoxy)benzene (**3-3-14**) (4.51 g,



3-3-15

16 mmol) を THF (200 mL) に溶解させ、3 回に分けて滴下し、5 分間攪拌した。ロッシェル塩水溶液 (200 mL) を加え反応を停止したのちに、

酢酸エチルで抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、綿栓ろ過を行った。ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮し、粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)で精製し、**1-(2,6-dimethoxy-4-(methoxymethoxy)phenyl)-3-methylbutan-1-ol (3-3-15)**を 4.4 g、収率 97%で得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.28 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.80 (s, 6H), 3.49 (s, 3H), 3.41 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 1.77-1.84 (m, 1H), 1.65-1.71 (m, 1H), 1.47-1.54 (m, 2H), 0.93 (dd, J = 6.9, 12.8 Hz, 6H)

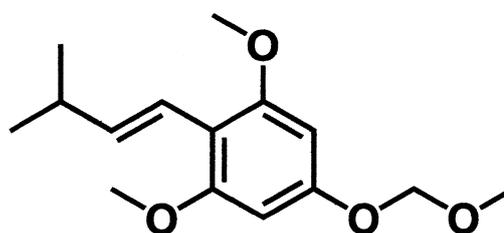
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz CDCl_3) δ : 22.4, 23.2, 25.0, 46.9, 55.7, 56.0, 65.9, 93.2, 94.6, 157.8, 158.2

IR(neat) 3563, 2952, 1604, 1143, 1023, 818 cm^{-1} .

形状 : 白色結晶

1,3-dimethoxy-5-(methoxymethoxy)-2-((E)-3-methylbut-1-enyl)benzene (3-3-16) (TaI-503)

アルゴン気流下、30 mL 二口ナスフラスコ中に
1-(2,6-dimethoxy-4-(methoxymethoxy)phenyl)-3-methylbutan-1-ol (3-3-15)



3-3-16

(25.0 mg, 0.088 mmol)、ジクロロメタ

ン(1 mL)加え 0°Cに冷却した後にピリジン(27.8 mg, 0.35 mmol)、オキシ塩化リン(27 mg, 0.18 mmol)を加え室温まで自然昇温させ 18 時間攪拌する。2N 塩酸(5 mL)を加え反応を停止したのちに、ジクロロメタンで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、綿栓ろ過を行った。

ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮し、粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)で精製し、**1,3-dimethoxy-5-(methoxymethoxy)-2-((E)-3-methylbut-1-enyl)benzene(3-3-16)**を 10.0 mg、収率 43%で得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.42-6.55 (m, 2H), 6.28 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.81 (s, 6H), 3.48 (s, 3H), 2.39-2.47 (m, 1H), 1.08 (d, J = 6.9 Hz, 6H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz CDCl_3) δ : 22.8, 33.0, 55.7, 56.0, 93.1, 94.7, 109.4, 116.8, 140.6, 157.8, 158.8

IR(neat) 3309, 2958, 1600, 1582, 1150, 1110, 1023, 815 cm^{-1} .

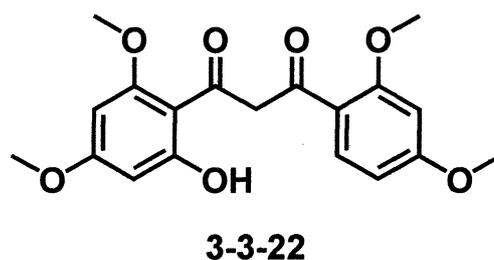
形状 : 白色結晶 (52~53 $^{\circ}\text{C}$)

Table 3-3-7 Synthesis of 3-3-22

1-(2-hydroxy-4,6-dimethoxyphenyl)-3-(2,4-dimethoxyphenyl)propane-1,3-dione (3-3-22)

Entry1 (TaI-428)

アルゴン気流下、30mL ニロナスフラスコを -78 $^{\circ}\text{C}$ に冷却し、1M リチウムヘキサメチルジシラジドの THF 溶液(0.6 mL)、



THF(1.5 mL)に溶解した 2-hydroxy-4,6-dimethoxyacetophenone (3-3-18) (39.2 mg, 0.2 mmol)を加え、-78 $^{\circ}\text{C}$ で 1 時間、-10 $^{\circ}\text{C}$ まで自然昇温させながら 2 時間攪拌する。再度 -78 $^{\circ}\text{C}$ に冷却し、THF(1.5 mL)に溶解した methyl-4,6-dimethoxybenzoate (3-3-19)(39.2 mg, 0.2 mmol)を加え -78 $^{\circ}\text{C}$ で 1 時間、室温まで自然昇温させながら 18 時間攪拌した。氷(10 g)と濃塩酸(10 mL)の混合物の中に反応系をリバースクエンチし、クロロホルムで抽出する。取り出した有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、綿栓ろ過を行った。ろ液を

ロータリーエバポレーターで濃縮し、粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)で精製し

1-(2-hydroxy-4,6-dimethoxyphenyl)-3-(2,4-dimethoxyphenyl)propane-1,3-dione (3-3-22)を 30.7 mg 収率 43%で得た。

Entry2 (TaI-429)

アルゴン気流下、30 mL 二口ナスフラスコを-78℃に冷却し、1M リチウムヘキサメチルジシラジドの THF 溶液(1.0 mL)、THF(1.5 mL)に溶解した 2-hydroxy-4,6-dimethoxyacetophenone (3-3-18) (39.2 mg, 0.2 mmol)を加え、-78℃で1時間、-10℃まで自然昇温させながら2時間攪拌する。再度-78℃に冷却し、THF(1.5 mL)に溶解した methyl-4,6-dimethoxybenzoate (3-3-19)(39.2 mg, 0.2 mmol)を加え-78℃で1時間、室温まで自然昇温させながら18時間攪拌した。氷(10 g)と濃塩酸(10 mL)の混合物の中に反応系をリバースクエンチし、クロロホルムで抽出する。取り出した有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、綿栓ろ過を行った。ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮し、粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)で精製し

1-(2-hydroxy-4,6-dimethoxyphenyl)-3-(2,4-dimethoxyphenyl)propane-1,3-dione (3-3-22)を 36.1 mg 収率 50%で得た。

Entry3 (TaI-433)

アルゴン気流下、30 mL 二口ナスフラスコを-78℃に冷却し、1M リチウムヘキサメチルジシラジドの THF 溶液(1.0 mL)、THF(0.5 mL)に溶解した 2-hydroxy-4,6-dimethoxyacetophenone (3-3-18) (39.2 mg, 0.2

mmol)を加え、-78 °Cで1時間、-10 °Cまで自然昇温させながら2時間攪拌する。再度-78 °Cに冷却し、THF(0.5 mL)に溶解した methyl-4,6-dimethoxybenzoate (3-3-19)(39.2 mg, 0.2 mmol)を加え-78 °Cで1時間、室温まで自然昇温させながら18時間攪拌した。氷(10 g)と濃塩酸(10 mL)の混合物の中に反応系をリバースクエンチし、クロロホルムで抽出する。取り出した有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、綿栓ろ過を行った。ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮し、粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)で精製し 1-(2-hydroxy-4,6-dimethoxyphenyl)-3-(2,4-dimethoxyphenyl)propane-1,3-dione (3-3-22)を 44.1 mg 収率 61%で得た。

Entry4 (TaI-437)

アルゴン気流下、30mL 二口ナスフラスコを-78 °Cに冷却し、1M リチウムヘキサメチルジシラジドの THF 溶液(1.0 mL)、THF(0.5 mL)に溶解した 2-hydroxy-4,6-dimethoxyacetophenone (3-3-18) (39.2 mg, 0.2 mmol)を加え、-78 °Cで1時間、-10 °Cまで自然昇温させながら2時間攪拌する。再度-78 °Cに冷却し、THF(0.5 mL)に溶解した methyl-4,6-dimethoxybenzoate (3-3-19)(39.2 mg, 0.2 mmol)を加え-78 °Cで1時間、40°Cまで自然昇温させながら18時間攪拌した。氷(10 g)と濃塩酸(10 mL)の混合物の中に反応系をリバースクエンチし、クロロホルムで抽出する。取り出した有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、綿栓ろ過を行った。ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮し、粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)で精製し

1-(2-hydroxy-4,6-dimethoxyphenyl)-3-(2,4-dimethoxyphenyl)propane-1,3-dione (3-3-22)を 51.7 mg 収率 72%で得た。

Entry5 (TaI-438)

アルゴン気流下、30mL 二口ナスフラスコを-78 °Cに冷却し、1M リチウムヘキサメチルジシラジドの THF 溶液(1.0 mL)、THF(0.5 mL)に溶解した 2-hydroxy-4,6-dimethoxyacetophenone (3-3-18) (39.2 mg, 0.2 mmol)を加え、-78 °Cで1時間、-10 °Cまで自然昇温させながら2時間攪拌する。再度-78 °Cに冷却し、THF(0.5 mL)に溶解した ethyl-4,6-dimethoxybenzoate (3-3-19)(39.2 mg, 0.2 mmol)を加え-78 °Cで1時間、室温まで自然昇温させながら18時間攪拌した。氷(10 g)と濃塩酸(10 mL)の混合物の中に反応系をリバースクエンチし、クロロホルムで抽出する。取り出した有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、綿栓ろ過を行った。ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮し、粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)で精製し

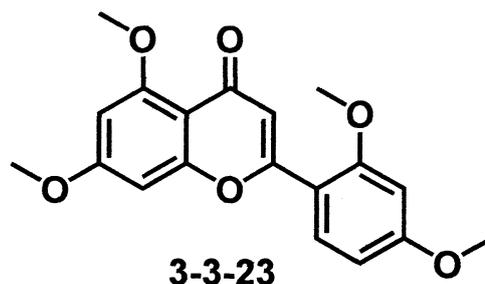
1-(2-hydroxy-4,6-dimethoxyphenyl)-3-(2,4-dimethoxyphenyl)propane-1,3-dione (3-3-22)を 39.2 mg 収率 54%で得た。

Table 3-3-8 Synthesis of Flavone 3-3-22

5,7-dimethoxy-2-(2,4-dimethoxyphenyl)-4H-chromen-4-one (3-3-23)

Entry1 (TaI-431)

アルゴン気流下 30 mL 二口ナスフラスコ中に 1-(2-hydroxy-4,6-dimethoxyphenyl)-3-(2,4-dimethoxyphenyl)propane-1,3-dione (3-3-22) (30.7 mg, 0.09 mmol)、酢酸(1



ml)、濃硫酸(1滴)を加え 100 °Cに加熱し、1時間攪拌した。氷(10 g)

の中に反応系をリバースクエンチし、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、綿栓ろ過を行った。ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮し、粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルのみ)で精製し、**5,7-dimethoxy-2-(2,4-dimethoxyphenyl)-4H-chromen-4-one (3-3-23)**を 10.3 mg、収率 34% で得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.83$ (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.60 (dd, $J = 2.3, 8.7$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H)

Entry2 (TaI-432)

アルゴン気流下 30 mL ニロナスフラスコ中に 1-(2-hydroxy-4,6-dimethoxyphenyl)-3-(2,4-dimethoxyphenyl)propane-1,3-dione (**3-3-22**) (30.7 mg, 0.09 mmol)、酢酸(1 ml)、濃硫酸(1 滴)を加え 100 °C に加熱し、3 時間攪拌した。氷(10 g)の中に反応系をリバースクエンチし、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、綿栓ろ過を行った。ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮し、粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルのみ)で精製し、**5,7-dimethoxy-2-(2,4-dimethoxyphenyl)-4H-chromen-4-one (3-3-23)**を 12.3 mg、収率 34% で得た。

参考文献

(第一章 第一節)

- 1) J. Liang, Y. Ma, F. Wang, W. Yang, *Chem. Mater.*, **22**, 4254 (2010).

(第一章 第二節)

- 2) Q. Pei, G. Zuccarello, M. Ahiskog, and O. Inganas, *Polymer*, 1994, **35**, 1347.
- 3) D. Quintero, P. Bäuerle, *Chem. Commun.*, **2002**, 2690,
- 4) F. Kieseritzky, F. Allared, E. Dahlstedt, J. Hellberg, *Tetrahedron Lett.*, **45**, 6049 (2004).
- 5) S. Das, P. K. Dutta, S. Panda, S. S. Zade, *J. Org. Chem.* **75**, 4868 (2010).

(第二章 第一節)

- 1) I. Hachiya, T. Matsumoto, T. Inagaki, A. Takahashi, M. Shimizu, *Heterocycles*, **82**, 449 (2010).

(第二章 第二節)

- 1) 松本智大 修士論文(平成 20 年度).
- 2) Y. Kasano, A. Okada, D. Hiratsuka, Y. Oderaotoshi, S. Minakata, M. Komatsua, *Tetrahedron*, **62**, 537, (2006).

(第三章 第一節、第二節)

- 1) フラボノイドの医学 (講談社サイエンティフィク) 吉川敏一

(第三章 第三節)

- 1) J. M. Keith, *Tetrahedron Lett.*, **45**, 2739 (2004).
- 2) C. A. Gray, P. T. Kaye, A. T. Nchinda, *J. Nat. Prod.*, **66**, 1144 (2003).
- 3) D. Nagarathnam, M. Cushman, *J. Org. Chem.*, **56**, 4884 (1991).
- 4) T. Furuta, M. Nakayama, H. Suzuki, H. Tajimi, M. Inai, H. Nukaya, T. Wakimoto, T. Kan, *Org. Lett.*, **11**, 2233 (2009).

(実験の部)

- 1) C.-Y. Chuang, V. C. Vassar, Z. Ma, R. Geney, and I. Ojima, *Chirality*, **14**, 151, (2002).
- 2) A. Thurner, F. Faigl, L. Tóke, A. Mordini, M. Valacchi, G. Reginato, and G. Czira, *Tetrahedron*, **57**, 8173, (2001).
- 3) M. G. Organ, J. T. Cooper, L. R. Rogers, F. Soleymanzadeh, and T. Paul, *J. Org. Chem.*, **65**, 7959, (2000).

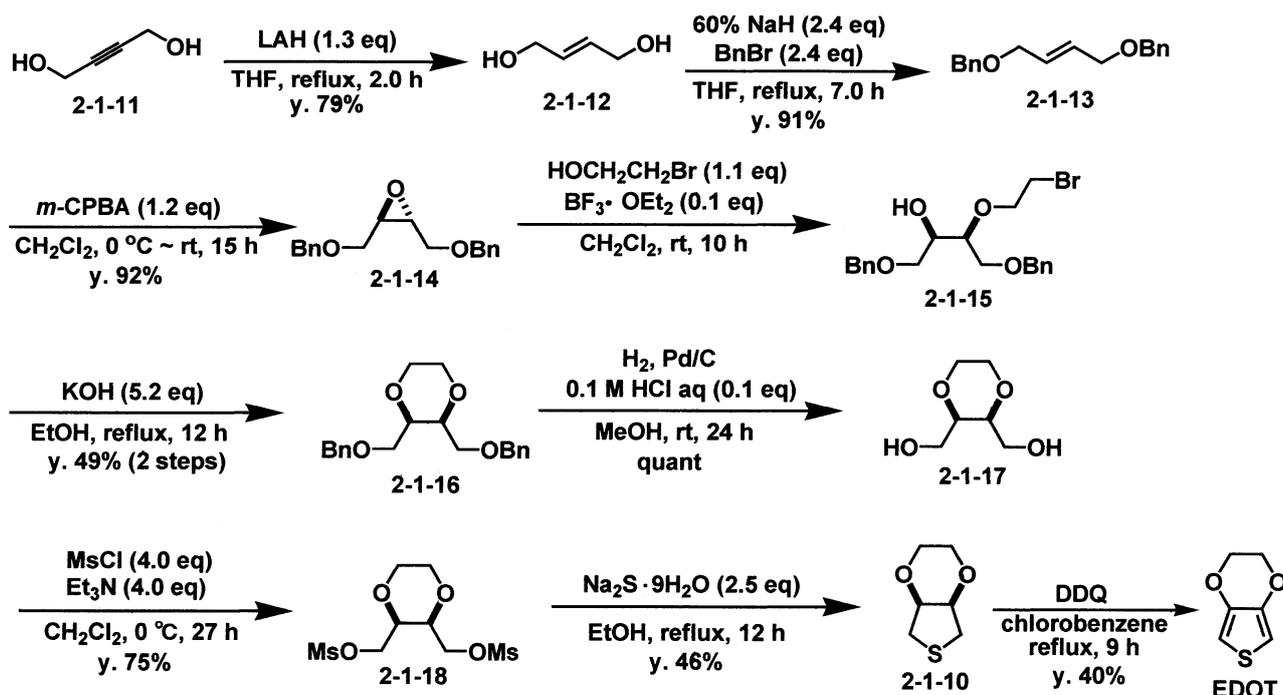
総括

本修士論文では、「3,4-エチレンジオキシチオフエンおよび生理活性化合物 Artocarpin の合成研究」と題し、導電性高分子材料として期待されている 3,4-エチレンジオキシチオフエンを、入手容易で取り扱いやすい出発物質である (Z)-2-ブテン-1,4-ジオール、2,3-ブタンジオンから合成する研究、更に高い抗ガン作用を有す生理活性化合物 Artocarpin をフロログルシノールから合成する研究を行ったもので、全三章七節から構成される。

第一章においては 3,4-エチレンジオキシチオフエン(EDOT)と題し、第一節では、「3,4-エチレンジオキシチオフエン(EDOT)の性質と用途」について述べた。第二節では「従来の 3,4-エチレンジオキシチオフエン(EDOT)の合成例とその問題点」と題し、従来の合成例を紹介するとともに、その問題点や改善点を提案した。

第二章では 3,4-エチレンジオキシチオフエン(EDOT)の合成と題し、第一節では、(Z)-2-ブテン-1,4-ジオールを出発物質とする合成を行い、全 9 ステップ、全収率 4.5%で 3,4-エチレンジオキシチオフエンを得ることに成功した。(Scheme 4-1)

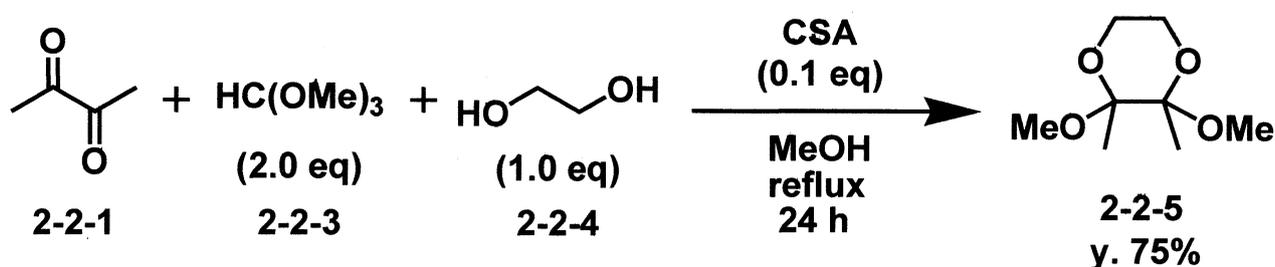
Scheme 4-1 Summary of Section 2-1



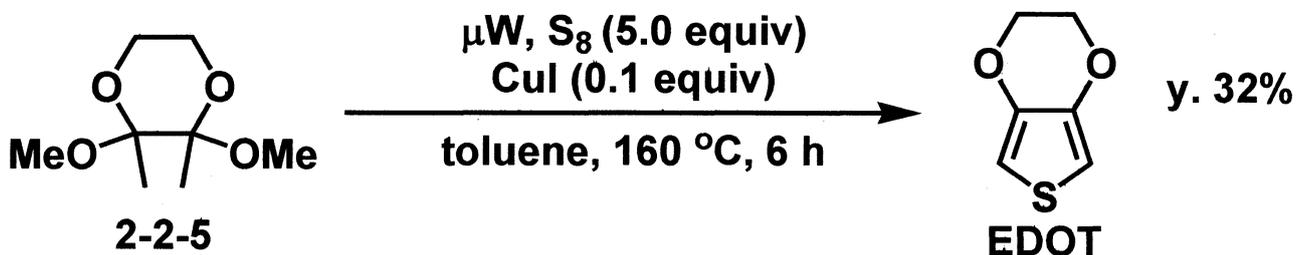
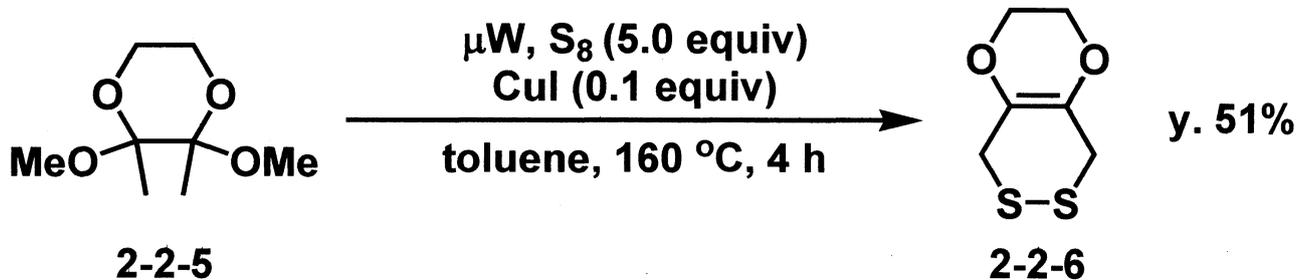
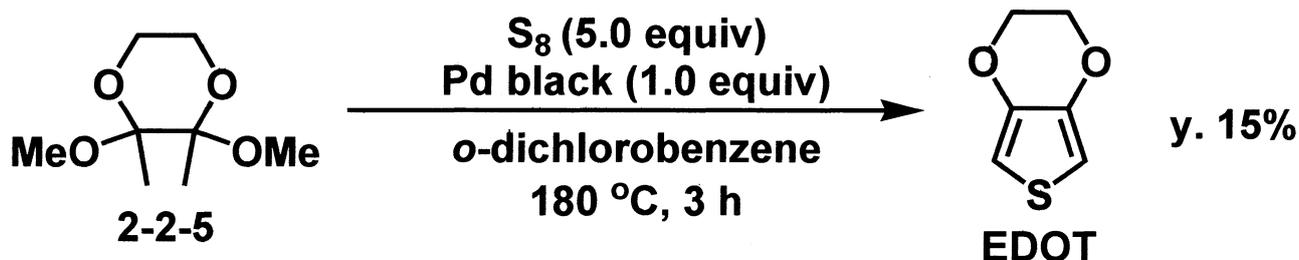
この合成ルートは、従来の問題点であった環境に負荷のかかる金属や試薬を用いていないため、さらに収率の向上を目指すことで有用な合成ルートになると考えられる。

第二節では、2,3-ブタンジオンを出発物質とする合成を研究し、2,3-ブタンジオンからワンステップで 2,3-ジメトキシ-2,3-ジメチルジオキサンを収率 75%で得ることに成功した (Scheme 4-2)。

Scheme 4-2 Synthesis of Diene Synton



続いて得られた、2,3-ジメチル-2,3-ジメトキシジオキサンから目的の 3,4-エチレンジオキシチオフエンを全収率 24%で、また、その前駆体であるジチイン化合物を収率 51%で得ることに成功した。(Scheme 4-3)



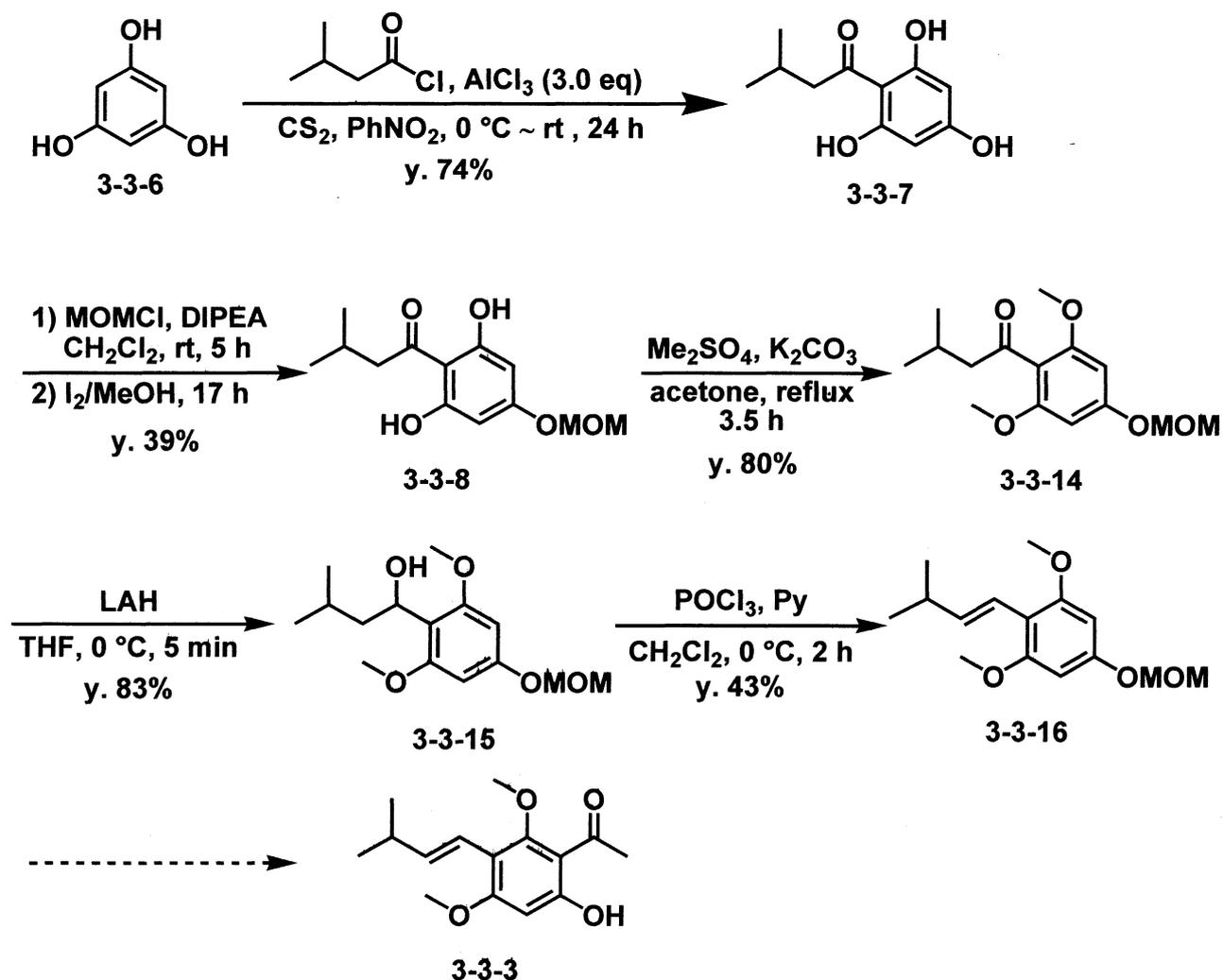
この合成法は、従来の合成法と比較してもステップ数が少なく、安価な出発物質を用いており、また環境に負荷のかかる試薬を用いていない点から、収率の向上を図ることで、工業的に有用な 3,4-エチレンジオキシチオフェン(EDOT)の合成法になると考えられる。

第三章においては、「Artocarpin の合成」と題し、第一節では「抗酸化作用を持つ生理活性化合物」としてビタミン E やフラボンといった重要な抗酸化物質について述べた。第二節では「Artocarpin の性質と用途」として具体的に Artocarpin の生理活性作用やその誘導体の有用性を述べた。

そして、第三節では「Artocarpin の合成研究」と題し、フロログルシノールから Artocarpin を合成する経路を提案し Artocarpin の合成を

試みた。(Scheme 4-4)

Scheme 4-4 Summary of Section 3-3



まず、カギとなる Claisen 前駆体 **3-3-3** を出発物質のフロログルシノール **3-3-6** から合成を試みた。今後は以下のように反応を進め、目的の Artocarpin を合成する予定である。(Scheme 4-5)

Scheme 4-5 Summary of Section 3-3 (2)

