薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
109 (6) 345-365 (1989)

イオウイリドの転位反応を基盤とする炭素-炭素結合形成反応とその 生理活性物質合成への応用

本多利雄

星薬科大学, 〒142 品川区荏原 2-4-41

A Novel Carbon-Carbon Bond Forming Reaction by Means of Sulfur-Ylide Rearrangement and Its Application to the Synthesis of Physiologically Active Compounds

Toshio HONDA

*Institute of Medicinal Chemistry, Hoshi University, Ebara 2-4-41,
Shinagawa-ku, Tokyo 142, Japan*

A novel carbon-carbon bond forming reaction has been developed by employing the rearrangement of sulfur ylides, easily derived by the preferential participation of carbene or carbenoid with the divalent sulfur, as a key step.

This synthetic strategy has successfully been applied to the synthesis of physiologically active compounds.

Keywords—Rhodium carbenoid; carbene; sulfur-ylide; C-glycosylation; pyrrolizidine alkaloid; C-nucleoside; aromatic sesquiterpene; β -lactam antibiotic

はじめに

有機合成化学において炭素-炭素結合を, いかに効率良く形成させるかという問題は最も重要な課題の 1 つである. 現在, それら反応の開発が盛んに行われているが, それらの反応において **regio-**, **site-**, **chemo-** 及び **stereoselectivity** 等の諸因子も必要欠くべからざるものとなってきた. これら目的の遂行に用いられる反応としては一般にイオン反応が主反応であり, また近年ラジカル反応の応用についても目ざましい発展が遂げられてきている. 一方, 形式上 2 価の炭素化合物として知られるカルベン及びカルベノイドは 2 本の結合を一挙に形成出来ることから合成反応として広く研究されており, またこの活性反応種は同一炭素上に親電子性の軌道と求核性の軌道の両方を備えているため極めて興味深い反応性を示すことが知られている.

今回, 我々は 2 価のイオウ原子とカルベンあるいはカルベノイドの選択的反応によるイリド形成反応を鍵反応に用い, イリドの転位に基づく炭素-炭素結合形成反応を開発するとともに本反応の応用により生理活性天然物の合成を検討した.

イオウイリドの生成とその転位反応

イオウイリドの生成は大別して次の 3 つの方法がある.¹⁾ すなわち対応する **onium** 塩の脱プロトン化反応, スルホキシドと活性メチレン化合物の反応, 及びカルベンあるいはカルベノイドとスルフィドとの反応による生成である (Chart 1).

我々が着目し使用したカルベノイドとヘテロ原子の反応によるイリドの合成^{2,3)}は, **onium** 塩の塩基処理による脱プロトン化法に比して容易かつ確実な方法であり, さらに中性条件下で反応を行えるという利点を有している. またカルベノイドの生成に用いられる触媒としては酢酸ロジウムが最も効果的であることが知られている.^{4,5)} 本反応においては Fig. 1 に示すごとく, ジアゾ化合物 ($R_2C=N_2$) と遷移金属 (L_nM) よりカルベノイド ($L_nM=CR_2$) が生成し, これにヘテロ原子 (X) が求核付加し, 次いでイリドを生成する際, 触媒である遷移金属 (L_nM) が再生するというサイクルが形成されている.⁶⁾ ヘテロ原子とカルベノイドの反応によるイリドの形成は

本総説は, 平成元年度日本薬学会奨励賞の受賞業績を中心に記述したものである

Fig. 1. Catalytic Generation of Ylides

M, transition metal, L, ligand, X, hetero atom (O, S, NR³).

触媒、ジアゾ化合物、ヘテロ原子の性質、及び競争反応の有無などに依存するがヘテロ原子がイオウのような求核性が強い原子の場合には、同一分子内にオレフィン等の他の反応部位が存在していても優先的にイリドを形成する。

このイリド形成反応において特に生成したイリドが allyl 位に存在する場合、[2,3]sigmatropic 転位が対称許容反応として容易に進行し、転位成績体（炭素-炭素結合形成体）を与える。¹⁻³⁾ 本反応においても触媒として用いられる金属は、銅よりロジウムの方が効果的であり温和な反応条件下、高収率で転位成績体を与えるということが報告されている。一方、イリドの [1,2]sigmatropic 転位が進行する反応も知られている。¹⁻³⁾ 例えば Ernest らは、^{7,8)} ペニシリンより容易に変換可能なジアゾケトン体を銅 (II) 触媒により反応させ、イオウイリドを経て 2-azetidinone の 4 位における炭素-炭素結合形成反応を報告しているが、そこでの立体化学が原料の立体配置と異なっており、その結果として本反応がアシルイミニウム中間体を経る脱離-付加機構で進行するものと考えている。

以上の事実より、イオウ原子の α 位に電子供与性基が存在すれば、カルベンあるいはカルベノイドとの反応により選択的にイオウイリドが生成し、さらにその [1,2]sigmatropic 転位が容易に進行して位置選択的に炭素-炭素結合が形成出来るものと考えることが出来る。

生理活性物質合成への応用

1. 窒素原子の α 位における炭素-炭素結合形成を利用する β -ラクタム系抗生物質合成 近年 thienamycin⁹⁾ 及び PS-5¹⁰⁾ に代表されるように従来の penicillin 及び cephalosporin とは基本骨格を異にする、いわゆる carbapenem 類が単離、構造決定され、その興味ある抗菌活性及び特異な構造より化学者の注目を集めている。これら非古典的 β -ラクタム類の合成において、2-azetidinone の 4 位に炭素官能基を立体選択的に導入することが出来れば一般合成法の開発も可能になるものと考えられる。そこで分子間及び分子内反応として上記イオウイリドの転位反応を利用することにより目的部位への炭素鎖導入反応を検討した。その結果を Table I—III に示してある。¹¹⁾

TABLE I. Investigation of ICD Reaction with 4-Acetoxy-3-substituted 2-Azetidinone Systems

Entry	Substrate	Diazo compound	Reaction condition	Product	Yield (%)
	1	$\text{N}_2=\begin{matrix} \text{CO}_2\text{PNB} \\ \text{CO}_2\text{R} \end{matrix}$	PNB = <i>p</i> -nitrobenzyl	2: R = PNB 3: R = Me	23.7 21.5
1 2		R = PNB R = Me	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (cat.)
	4	$\text{N}_2=\begin{matrix} \text{CO}_2\text{PNB} \\ \text{CO}_2\text{PNB} \end{matrix}$	PhH-CH ₂ Cl ₂ (1 : 1) Δ	5	22.3
3
	6	$\text{N}_2=\begin{matrix} \text{CO}_2\text{PNB} \\ \text{CO}_2\text{PNB} \end{matrix}$	Ft = phthalimide	7: R ¹ = H, R ² = OAc 8: R ¹ = OAc, R ² = H	22.4 5.6
4					

TABLE II. Investigation of ICD Reaction with 4-Methylthio or Phenylthio-3-substituted 2-Azetidinone Systems

Entry	Substrate	Diazo compound	Reaction condition	Product	Yield (%)
	9: R ¹ = Me 11: R ¹ = Ph	$\text{N}_2=\begin{matrix} \text{CO}_2\text{PNB} \\ \text{CO}_2\text{R}^2 \end{matrix}$	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (cat.)	10: R ¹ = Me, R ² = PNB 12: R ¹ = Ph, R ² = Et	30 46.6
1 2		R ² = PNB R ² = Et
	13	$\text{N}_2=\begin{matrix} \text{CO}_2\text{PNB} \\ \text{CO}_2\text{PNB} \end{matrix}$	PhH-CH ₂ Cl ₂ (1 : 1) Δ	14	48.4
3
	15	$\text{N}_2=\begin{matrix} \text{CO}_2\text{PNB} \\ \text{CO}_2\text{PNB} \end{matrix}$		16	50
4					

TABLE III. Investigation of ICD Reaction with 1-Substituted or 1-Unsubstituted 2-Azetidinone Systems

Entry	Substrate	Diazo compound	Reaction condition	Product	Yield (%)
1	17:	$N_2=C(CO_2PNB)CO_2Me$		18:	59
2	19:			20:	81.6
3	21:	$N_2=C(CO_2PNB)CO_2R^2$	$Rh_2(OAc)_4$ (cat.)	22:	77.2
4	24:	$R^2=Et$	$PhH-CH_2Cl_2$ (1:1) 4	23:	14
				25:	70
				26:	11.4
5	27:	$N_2=C(CO_2PNB)CO_2Me$		28:	45.3
6	29:			30:	80.2

Chart 2

4 位に *acetox*y 基を有する NH 遊離の 2-azetidinone と α -diazomalonate を触媒量の酢酸ロジウム存在下、適当な溶媒を用いて加熱すると NH 結合への挿入成績体が低収率ながら生成した。一方、4 位に *phenylthio* あるいは *methylthio* 基を有する 2-azetidinone との反応においてはマロン酸単位が目的とする 4 位に導入され、NH 結合への挿入成績体は得られないが収率の面で改良の余地がある。しかしながら反応は立体選択的に進行しており、生成物の立体化学は 2-azetidinone 環上において 3,4-トランスである。本反応においてラクタム窒素を

Chart 3

保護すると反応の収率が向上することが判明した。この反応において観察される立体選択性は Chart 2 に示すように説明される。まず α -diazomalonate と酢酸ロジウムより生成するロジウムカルベノイドが β -ラクタム環の 4 位のイオウ原子と反応しイリドを形成する。次いで窒素原子の寄与によりスルフィドが脱離し、存在するカルボアニオンがイミニウムを攻撃することにより生成物を与えるが、このカルボアニオンは立体障害により 2-azetidinone の 3 位の置換基と反対側から攻撃を起こすため、立体選択性が生じる。

ジアゾ化合物として α -diazooacetoacetate を用い、同様な反応を行うと酸素原子が 2-azetidinone の 4 位に導入されることが判明した。この反応においてもやはり同様な立体選択性が観察され、得られた化合物は oxapenem 合成における重要な原料となり得るものと考えられる。本反応の機構も先のマロン酸を用いた場合と同様に Chart 3 に示すように考えることが出来る。

前述した thienamycin 等の carbapenem 類は 2-azetidinone の 3 位にアルキル側鎖を有しており、3,4 位の立体化学はトランスの相対関係を有している。それ故、上記立体選択性はそれらの合成に対して望ましいものであるが、3 位にアミド基を有する同族体の合成においては従来の β -ラクタム化学から 3,4-シス体の方が高い抗菌活性が期待される。このような 6-amidocarbapenem は未だ自然界よりの単離報告はないが、それらの抗菌活性及び安定性を知ることは β -ラクタムの化学において大変興味のもたれるところである。そこで 2-azetidinone の 4 位に 3 位のアミド基と 3,4-シスの立体配置を有すべく炭素鎖導入反応を検討した。¹²⁾

まず 6-aminopenicillanic acid (6-APA) より容易に合成可能な azetidinone (31) の 3 位アミノ基をベンジル化し、次いでマロン酸の half-ester と縮合することによりアミド (32) へ導いた。アミド (32) をジアゾ交換反応にてジアゾ体 (33) とし、まず酢酸ロジウム存在下 benzene 中加熱還流したところ目的物は得られず、Wolff 転位成績体と考えられるカルボン酸が単一生成物として得られてきた。同様な試みは Sandoz グループ¹³⁾によっても検討されているが、やはり azetidinone の 4 位での炭素-炭素結合形成には成功せず、Chart 5 に示したようにカルベンが溶媒であるベンゼンと反応した化合物を得ているにすぎない。

我々は化合物 (33) の熱反応では目的物に誘導することが出来なかったため、次に光反応を検討した。すなわち、ジアゾ体 (33) を四塩化炭素中、0–10°C にて Pyrex フィルターを用い紫外線 (UV) 照射したところ期待した 4 位での炭素-炭素結合形成反応が進行し、bicyclo 体 (34) が 72% の収率で得られた。本化合物は種々のスペクトルデータから 2 種のジアステレオマーの混合物であることが判明し、またその ¹H 核磁気共鳴 (¹H-NMR) スペクトルにおいて 3,4 位間の結合定数が 3 Hz であることから、3,4 位の立体化学は望むべきシス配置をとっていることが判明した。化合物 (34) は過マンガン酸カリウム酸化によりラクタム窒素の置換基を除去し化合物 (35) へと導いた。本化合物は 6-amidocarbapenem 合成の原料となり得ると思われる。以上のように炭素鎖を導入しつつ、3 位のキラリティーを立体選択的に 4 位へ移動することが可能となった。

一方、本反応をペニシリン誘導体へ応用すると収率良く seco-penicillin 体が生成する。¹⁴⁾

Chart 4

Chart 5

Chart 6

α -Diazomalonate (37) をカルベノイド原料として用い、ペニシリン誘導体 (36) と反応させると化合物 (38) が生成する。二重結合を塩基にて異性化後、メシレート (39) へと導き、次いで分子内 Michael 反応を行うと cephem 体 (40) を合成することが出来る。¹⁶⁾ また、 α -diazoacetoacetate (41) を用いて化合物 (42) と反応させ、ケタール体 (43) を経て常法に従い phosphorane (44) とした後、分子内 Wittig 反応を利用すれば penem 骨格を構築することが出来る。¹⁶⁾ 更に興味あることに基質の置換基の種類を変えることにより、ペニシリンの thiazolidine 部が環拡大した 8 員環の oxa- β -lactam の合成も本反応により可能である。¹⁷⁾

2. Pyrrolizidine Alkaloid の合成 Pyrrolizidine alkaloid¹⁸⁾ は 1-azabicyclo[3.3.0]octane を基本骨格とするアルカロイドの総称であり、キク科、マメ科、ムラサキ科、イネ科等の植物をはじめ昆虫や海洋生物などの自然界に広く存在する化合物群である。これらの塩基母核は necine base とよばれ通常その 1 位に hydroxymethyl 基を有し、また 7 位にも水酸基を有する化合物が多く知られている。更にそれら水酸基間で necic acid と総称される有機酸と大環状 bis-lactone を形成している senecionine などのような化合物が顕著な制癌効果を示すことが明らかになるにつれ、それらの合成研究が活発に行われるようになってきた。

我々はこれらアルカロイドの合成を計画する上で窒素原子の α 位での炭素-炭素結合形成反応を鍵反応とすることにした。すなわち、先の β -ラクタム合成研究で得られた知見をもとに β -ラクタム環を γ -ラクタム環とし、分子内でイリド形成及びその転位反応を行い、目的結合を形成し、更にこのときに転位するイオウ残基を足場に官能基の導入¹⁹⁾を行おうとするものである。

まず、コハク酸イミドを水素化ナトリウムの存在下アルキル化しイミドエステル (45) とし、次いで NaBH_4 還元後エタノール中にて酸処理を行い ether 体 (46) へと導き、更に thiophenol と反応させることによりスルフィド (47) を合成した。一方セレンもイオウと同様の反応性を示すことは良く知られており、本反応におけるセレンの有用性を証明すべく、化合物 (45) の NaBH_4 還元体を benzeneselenol と処理することにより対応する selenide (48) を得た。それぞれの化合物 (47) 及び (48) はエステル基の α 位をホルミル化後、 $p\text{-TsN}_3$ にてジアゾ基を導入し、目的とするジアゾ体 (49) 及び (50) へと導いた。これらの化合物を酢酸ロジウム存在下、鍵反応に付したところ pyrrolizidine 骨格を有する化合物 (51) 及び (52) がそれぞれ 2 種のジアステレオマーの混合物とし

Chart 8

Chart 9

て得られてきた。スルフィド体 (51) をエタノール中、ラネーニッケルにて還元的脱硫反応に付すことによりエステル (53) 及び (54) を約 1:1 の生成比で単離することに成功した。これらエステルはそれぞれ (±)-isoretronecanol 及び (±)-trachelanthamidine へと Kraus ら²⁰⁾により変換されており、ここにそれらアルカロイドの形式合成が達成された。²¹⁾ 同様に selenide (52) も tri-*n*-butyltin hydride にて処理することによりエステル (53) 及び (54) へと変換可能であり、その有用性が立証された。

一般に pyrrolizidine alkaloid がその興味ある生理活性を現すためには 1,2-didehydro system が必要であるとされている。前述したごとく本反応の特徴の 1 つはカルベノイドと反応するイオウ原子が炭素-炭素結合形成の際に転位することであり、更にそれらを官能基導入の足場に使えることである。¹⁹⁾ 先の isoretronecanol 及び trachelanthamidine 合成の場合には還元的脱硫反応を用い水素原子を導入したが、pyrrolizidine 骨格の 1,2-didehydro system を構築するためには酸化的脱離反応を用いれば良いということになる。そこで化合物 (51) を LiAlH_4 にてエステルを還元しアルコール体 (55) とした後、*m*-クロル過安息香酸 (MCPBA) 酸化を行い sulfoxide (56) へと導いた。これをトルエン中加熱し脱離反応に付すと目的とする olefin (57) が得られ、更にアセチル化により acetate (58) を合成した。²¹⁾ 本化合物は既に Hart ら²²⁾により (±)-supinidine へと変換されており、その形式合成に成功した。

前述したごとく pyrrolizidine alkaloid は necine base と necic acid より構成されているが生理活性の強い化合物の necine base としては heliotridine あるいは retronecine である場合が多い。これらアルカロイドの合成についてはこれ迄数多くの報告がなされているが立体選択的な光学活性体合成の例は非常に少ない。

そこで容易に入手可能なキラル源として、L-リンゴ酸を原料に用い上記反応の発展として (+)-heliotridine 及び (+)-retronecine の合成を次のように検討した。まず L-リンゴ酸を文献²³⁾に従いイミド (59) とし、光延反応²⁴⁾の条件下 *N*-アルキル化し化合物 (60) とした。次にラセミ体合成の場合と同様な方法にてスルフィドを導入し acetate (61) 及び alcohol (62) とし、前者を低温下で加水分解し後者へと導いた。更に二級アルコールを methoxymethyl (MOM) ether として保護し、鍵反応へ付した。ここで得られたスルフィドは立体異性体の混合物であり、4,5-トランス体と 4,5-シス体の比は約 2.5:1 である。主成績体である 4,5-トランス体 (63) を methyl *p*-nitrobenzyl diazomalonate と反応させたところ目的とする化合物 (64) のみが 82.6% の収率で得られた。本化合物の立体化学は先の β-ラクタムの場合と同様、カルボアニオンが *N*-アシルイミニウムに 4 位の置換基とは反対側すなわち、より立体障害の少ない側から攻撃するため 4,5-トランスになる。次いで本化合物を還元、脱炭酸反応に付し (65) へと導いた。一級アルコールの保護基を除去後、メシル体 (66) を経て iodide へと変換し、分子内アルキル化反応を行うことにより二環性化合物 (67) を合成した。1,2 位間への二重結合の導入は supinidine 合成の際と同様の方法を用いた。すなわちエステル基を選択的に還元後、転位したイオウ残基の酸化的脱離反応

Chart 10

により目的を達成することが出来る。最後に MOM 基を酸処理により除去し、得られる diol をアセチル化して diacetate (68) を合成した。²⁵⁾ 本化合物の比旋光度, ¹H-NMR, 赤外吸収 (IR), 及び質量分析 (MS) の各データは Hart ら²⁶⁾の報告と一致し、また既に一行程で (+)-heliotridine への変換もなされているため、ここにその形式合成が達成された。

一方, (+)-retronecine は (+)-heliotridine の二級アルコールのジアステレオマーである。そこで次に (+)-heliotridine 合成の中間体を用い、その二級アルコールの立体化学を反転することにより (+)-retronecine を合成することを計画した。まず、化合物 (62) を *tert*-butyldimethylsilyl (TBS) 化し、次いで一級アルコールの保護基をピバロイル基に変換後、dibenzyl diazomalonate を用いて鍵反応に付し、更にラネーニッケルにて脱硫反応を行い化合物 (69) とした。これを 10% Pd-C 触媒の存在下、加水素分解反応に付し、更に常法によりシリル基を除去し hydroxy-acid (70) を合成した。本化合物の分子内光延反応は予想したように二級アルコールの反転を伴ったラクトン (71) を好収率で与え、²⁵⁾ その融点及び比旋光度は丹羽ら²⁷⁾の報告とよく一致し、各種スペクトルデータも本構造をよく支持している。ラクトン (71) は既に、(+)-retronecine へと変換されており、ここに同一のキラル源を用いた両アルカロイドの合成を達成した。

Chart 11

3. 芳香族セスキテルペン類の合成 芳香族セスキテルペン類には1-aryl-1,2,2-trimethylcyclopentaneを基本骨格として有するものが多く存在し、これらは比較的構造が簡単であることから新反応を応用するためのモデル化合物としてよく選ばれる化合物群である。これら化合物の合成において最も困難と考えられるのがベンジル位四級炭素の構築である。我々はこの四級炭素構築にイオウリドの転位反応を用いることを計画し、それよりcuparenoid類である(±)-cuparene及び(±)-laureneの合成をChart 12に示すように検討した。前述したようにイリドの転位反応を容易に進行させるためには α 位に電子供与性基の存在が必要であるが、本合成においてはaryl基をその目的に使用した。

まず、*p*-bromotolueneより導かれるGrignard試薬をシクロヘキサノンと反応し、次いで脱水することにより得られるolefin体(72)をオゾン酸化、Jones酸化、更にエステル化に付しketo-ester(73)とした。次いでMeLiにてメチル基を導入後、thiophenol処理²⁸⁾対応するスルフィド体(74)とし、エステル基の α 位をホルミル化、更にジアゾ交換反応により目的とするジアゾ体(75)を合成した。ジアゾ体(75)をベンゼン溶媒中種々の触媒の存在下加熱還流したところ、望むべき環化体(76)とともに副生成物として α,β -不飽和エステル(77)及び脱窒素体(78)が得られた。化合物(76)及び(77)は分離困難なためスルフィドを酸化的脱離反応に付しcyclopentenone(79)及び不飽和エステル(80)へ導いた後、分離精製しそれらの構造を確認した。本鍵反応においては触媒として酢酸ロジウムあるいはcopper acetylacetonateを用いても生成物の収率及び生成比に大きな変化は見られず、また不斉シクロプロパン化反応に用いられている不斉触媒R-1648²⁹⁾を用い不斉誘起を期待したが、この場合には目的物(76)の収率も低下し、しかもその比旋光度は 0° であった。

本反応における環化体(76)及び α,β -不飽和エステル(77)の生成機構はChart 13に示すように考えている。すなわちジアゾ化合物(75)と触媒とにより生じたカルベノイド(81)がイオウ原子と親電子付加反応(path a)をしいリド(82)を生成する。次いでイオウ原子の α 位に存在する芳香環からの電子押し出しによりsulfoniumが脱離し、この際に生成するquinone methide中間体(83)にカルボアニオンが攻撃することにより目的とする炭素-炭素結合が形成されcyclopentane環が構築される。

一方、カルベノイド(81)より β 位水素がWolff転位(path b)すると脱離体(77)が生成する。³⁰⁾

Chart 12

Chart 13

このようにして合成した環化体 (79) は前述した芳香族セスキテルペンの基本骨格を有しており、更に cuparene 及び laurene へ導いた。まず化合物 (79) を diisobutylaluminum hydride (DIBAH) 還元し、得られる allyl alcohol (84) をメシル化後、super hydride 還元に付すことにより cyclopentene 誘導体 (85) へと導いた。³¹⁾ 本化合物は McMurtry³²⁾ 及び正宗ら³³⁾により laurene へと変換されており、ここにその形式合成が達成された。

また cuparene の合成を行うべく不飽和エステル (79) の還元反応を検討したところ、酸化白金を触媒とする接触還元においては芳香環も還元されてしまい、また他の触媒を使用しても満足すべき結果は得られなかった。しかしながら $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ の存在下水素化ホウ素ナトリウムにて 1,4-共役還元³⁴⁾を行ったところ高収率で化合物 (86) 及び (87) が 9 : 2 の比で得られることが判明した。この混合物を lithium diisopropylamide (LDA) を base としてヨウ化メチルでメチル基を導入し、次いで LiAlH_4 還元を行いアルコール (88) へと導いた。アルコール (88) は pyridinium chlorochromate (PCC) 酸化にてアルデヒド (89) とした後、Wolff-Kishner 還元を付し目的とする (±)-cuparene を合成した。³¹⁾ 一方、アルコール (88) をメシル化後 super hydride 還元を付しても低収率ではあるが (±)-cuparene へ導くことも可能である。

以上のようにイオウイリドの転位反応を鍵反応としてベンジル位での四級炭素構築を伴うシクロペンタン環合成を開発するとともに、その応用として (±)-cuparene 及び (±)-laurene の合成を達成した。

4. C-グリコシル化反応の開発と C-ヌクレオシド合成 C-グリコシド単位を有する天然物のなかには C-ヌクレオシドのように顕著な興味ある生理活性を示す化合物が存在する。例えば 1959 年に Cohn らにより transfer RNA から pseudouridine が単離されて以来、同様な構造を有する各種の C-ヌクレオシドが次々と見い出されてきた。これらの C-ヌクレオシドはその特徴的な構造から明らかなように加水分解や酵素反応を受けにくく、

Fig. 2

TABLE IV. C-Glycosilation of Thioglycosides and Reductive Dethiophenylation

Entry	Substrate	Product	Condtn. (h) ^{a)}	Isold. yield (%)	Product	Condtn. (h)	Isold. yield (%)
1			A (0.5) B (24) C (2)	31.6 42 54		D (11) E (1)	82.5 85.4
	90	91: E = CO ₂ Me					
2			C (3)	88.5		D (5)	85
	92	93					
3			C (2)	84		D (4)	84.5
	94: R = Ac R = Bn	95					
4			C (3)	0		E (2)	54
5			C (2)	47
	96: R = Ac	97					
6			C (2)	73.7		E (2)	80.7
	98	99					
7			C (3)	57		E (2)	80
	α, β-anomeric mixture 100	101					

TABLE IV. Continued

Entry	Substrate	Product	Condt. (h) ^{a)}	Isold. yield (%)	Product	Condt. (h)	Isold. yield (%)
8	102: R ¹ =R ² =R ³ =Ac R ⁴ =β-SPh	103 105: R ¹ =R ² =R ³ =Bn	C (2)	70.7	R ¹ =R ² =R ³ =Bn	D (2)	80
9	104: R ¹ =R ² =R ³ =Bn R ⁴ =β-SPh	106	C (2.5)	43.3	106	F (1.5)	12
10	107: R ¹ =R ² =R ³ =Bn R ⁴ =α-SPh	106	C (8)	56.7			
11	108: R ¹ +R ² =C(Me) ₂ R ³ =Ac, R ⁴ =β-SPh	109	C (3)	34.3	109	D (5)	70
12	110: R ¹ +R ² =C(Me) ₂ R ³ =Ac, R ⁴ =α-SPh	109	C (7)	28			

a) Reaction conditions were as follows: A, benzene, reflux; B, methylene chloride, room temperature; C, methylene chloride, reflux; D, Raney nickel, acetone, reflux; E, *n*-Bu₃SnH, AIBN, benzene, reflux; F, NaBH₄, NiCl₂·6H₂O, methanol, room temperature.

その活性も formycin, formycin B, 及び minimycin は抗ウイルス作用と抗腫瘍活性を示し, また showdomycin は抗腫瘍活性及び抗バクテリア活性を示すことが知られている。

これら一連の生理活性化合物の合成において効率的な C-グリコシル化反応の開発が望まれており, 近年種々の手法が報告されているが, また得られる C-グリコシドは光学活性体合成におけるキラル源としても重要な化合物であり, これらの化学の興味を益々深めていると言えよう。

C-グリコシル化反応について従来を大別すると次の 3 種類に区別出来る。1) Lewis 酸を用い oxonium 中間体を生成し, その anomeric effect あるいは antimeric effect を利用した立体選択的求核反応, 2) anomeric 位に塩基によりカルボアニオンを生成し, 親電子剤と結合させる方法, 3) anomeric 位にラジカルを発生させるラジカル反応である。

我々はイオウイリドの [1,2]sigmatropic 転位を利用する炭素-炭素結合形成反応が C-グリコシル化にも応用可能であろうと考えた。なぜなら thioglycoside とカルベノイドの反応により生成するイリドは α 位に存在する環内酸素原子の寄与により容易に脱離し oxonium 中間体を生成し, これをカルボアニオンが攻撃することにより C-グリコシドを与えることが期待されるからである。

まず、C-グリコシル化反応の予備実験として tetrahydropyran 誘導体 (90) 及び tetrahydrofuran 誘導体 (92) について反応を検討したところ、⁸⁵⁾ 期待した C-グリコシル化反応が進行して望むべき化合物 (91) 及び (93) がそれぞれ生成し、本反応は 5 員環及び 6 員環化合物共に適用可能であることが判明した。そこで次に種々の thio-pyranoside 類に本反応を適用したところ予想どおり好収率で種々の C-グリコシドを合成することが出来た。結果を Table IV に示す。

本反応における水酸基の保護基はアセチル基の場合に反応が容易に進行することがわかり、ベンジル基の場合には目的物は得られなかった。また生成する C-グリコシドはいずれの場合も単一の anomer であり、この反応は立体選択的に進行しているものと考えられる。すなわち β -thioglycoside である (94) 及び (98) からは α -C-グリコシド (95) 及び (99) がそれぞれ生成し、また α -thioglycoside (96) からは β -C-glycoside (97) が、更に α, β -anomeric mixture である (100) からも β -C-glycoside (101) のみが生成することが明らかとなり、これら生成物はすべて 1,2-シス配置をとることが判明した。2 位アセチル基の隣接基効果によれば anomeric 位への求核剤の攻撃は antimeric effect により 2 位置換基と反対側から起こり、その結果 1,2-トランス体を与えるはずである。ところが本反応においては 1,2-シス体が特異的に得られることから本反応の機構は Chart 14 に示すように進行するものと考えている。すなわち最初に生成するイリド (111) のカルボアニオンが acetyl carbonyl 基を攻撃し、(112) を生じ、次いで sulfonium の脱離により oxonium 中間体 (113) を経て求核剤が分子内で anomeric 位を攻撃するため、1,2-シス体を与えるものであろう。

Chart 14

次に C-ヌクレオシド類を合成する上で ribofuranose 単位が極めて重要であることから phenylthioribofuranoside について上記反応を検討したところ、やはり期待したとおり C-グリコシドが得られることが判明した。水酸基の保護基としてアセチル基、ベンジル基及びアセトニド基について本反応を行ったところ furanoside 類においてもアセチル基の場合が良い収率で C-グリコシドを生成した。またベンジル基を用いた場合、脱離成績体である malonylidene 化合物が主生成物として単離された。更に本反応において用いた原料の thioglycoside は α -anomer より β -anomer の方が反応が容易に進行し、また本反応の生成物はすべて anomeric 位が β -配置をとっており異性体の存在は検出されなかったことから反応は立体選択的に進行していることが判明した。本反応の機構及びベンジル保護基を用いた場合の malonylidene 体の生成機構は Chart 15 のように考えられる。すなわちイリド (114) の脱離により oxonium 中間体 (115) を生成し、これを求核剤が攻撃する際、rigid な 5 員環のため立体障害が強く影響し 2 位の置換基とは逆側、すなわち β 側から攻撃し β -anomer (116) を与えるものである。

Chart 15

Chart 16

Chart 17

この反応において水酸基の保護基がベンジル基の場合、反応系中の過剰のカルベノイドが更に生成物 (**116**) と反応し、イリド中間体 (**117**) が *syn* 脱離することにより *malonylidene* (**106**) を与える。

本反応を分子内反応として anomeric 位の立体化学を制御する目的で *D*-arabinopyranose よりジアゾ体 (**118**) を合成し鍵反応に付したところイリド (**119**) が単離されてきた。本構造は X 線結晶解析により確認した。このイリドを更に加熱することにより [1,2] 転位を試みたところ C-グリコシドは得られず O-グリコシド (**120**) 及び (**121**) が生成することが判明した。これらの化合物はそれぞれ熱反応に付すか、又は Lewis 酸処理を行うことにより平衡混合物を与える。本反応におけるイリド (**119**) 及び O-グリコシド (**120**) 及び (**121**) の単離はイリドの転位を利用する炭素-炭素結合形成反応の機構に対し、C-S 結合間への協奏的挿入反応ではなく、段階的なイオン機構であることを示唆している。

Chart 18

以上のようにして新規に開発した C-グリコシル化反応を応用して C-ヌクレオシドである showdomycin の合成を行った。

まず C-グリコシド (103) を脱メトキシカルボニル化し (122) へ変換後, MCPBA 酸化により sulfoxide とし, 次いで Pummerer 転位反応に付し, 得られる成績体を HgCl_2 処理し α -keto-ester (123) へと導いた. これを Wittig 反応に付すと amide 体 (125) と共に一挙にイミド化の進行した triacetylshowdomycin (124) が得られた. 本化合物の各種データは文献⁸⁶⁾と一致し, また既知反応⁸⁷⁾により別途合成した標品と全ての点で完全に一致した. 本化合物は既に Kalvoda ら⁸⁸⁾により (+)-showdomycin へと導かれており, ここにその形式合成が完成した. また keto-ester (123) も Farkas ら⁸⁹⁾により pyrazomycin へと変換されておりその形式合成も達成したことになる.

5. Oxalimide Cyclization を用いるペネム及びカルバペネム骨格合成 これまでカルベンあるいはカルベノイドの発生にジアゾ化合物を用いてきた. 一方, 1982 年 Schering グループ⁴⁰⁾は oxalimide を $(\text{EtO})_3\text{P}$ で処理し, 分子内反応として trithiocarbonate と反応させると thiocarbonyl 基と作用して炭素-炭素二重結合が一挙に形成されることを報告し, ペネム骨格の効率的構築に成功している. 本反応機構はカルベン経由で進行するものと予想されており, 我々も本法を更に拡張しペネム及びカルバペネム骨格の新規合成法を確立すべく以下の検討を行った. これ迄述べてきた結果より, イオウイリドの α 位に電子供与性基が存在すればその転位反応により容易に炭素-炭素結合形成が可能となる. この事実はカルベンと thioacetal の反応においても目的が達成出来るということを示唆している. そこで既知化合物であるラクタム (126)⁴¹⁾ をシリル化, オゾン酸化した後, 得られるアルデヒド (127) を thiophenol と処理し acetal 体 (128) とした. これを酸クロリドと反応させ oxalimide (129) とし鍵反応に付したところ目的としたペナム体 (130) が高収率で得られてきた. 本反応は Chart 18 に示したような機構で進行し, oxalimide 環化反応が明らかにカルベンを経由していることを支持している.

またペナム (130) を 1 当量の Bu_3SnH と反応させると収率良くペネム (131) へと変換出来るが隣接する disulfide のラジカル脱離によるオレフィン形成は興味深い.

全く同様にしてアルデヒド (132)⁴²⁾ より acetal 体 (133), oxalimide (134) を経てカルバペナム (135) 及びカルバペネム (136) の合成も達成することが出来た.⁴⁸⁾ 合成品の各種データは文献⁴⁴⁾と完全に一致している.

おわりに

以上述べたようにイオウイリドの転位を利用する炭素-炭素結合形成反応の開発及びその生理活性物質合成への応用を行ってきたが上記一連の反応に際し, 次の特徴を挙げることが出来る.

- 1) 本反応においてはカルベンあるいはカルベノイドがイオウ原子 (あるいはセレン原子) と特異的な親和性を示すことから炭素-炭素結合の形成を位置特異的に行える.
- 2) 本反応は中性条件下で進行する.
- 3) 反応成績体に残存するスルフィド基の化学修飾により多様な官能基の導入が可能であり, 複雑な構造を有する化合物合成にも応用出来る.
- 4) 本反応はイリドの α 位に電子供与性基, 例えばヘテロ原子や芳香環が存在すると容易に進行する. 更に本反応が脱離-付加機構で進行することより, 基質及び反応条件を選択することによって立体選択性を持たせることが出来る.

このように本反応は多くの利点を有しており, 多官能性化合物の合成に有用な手段になるものと考えている. 一方, 本反応を複素芳香族スルフィドに適用したところ, 芳香族求核置換反応は進行するが導入される官能基は酸素官能基であり, 目的とする炭素置換体は得られなかった.⁴⁵⁾ 反応機構は上記一連の反応と異なり付加-脱離型で進行するものと考えているが炭素官能基導入には今一工夫が必要である.

謝辞 本研究を進めるにあたり終始暖い御指導をいただきました恩師故亀谷哲治先生に心より感謝致します. 本研究は星薬科大学において行われ, 津吹政可, 金谷直明, 中山 敦, 川村邦昭, 朱 世徳及び湯川浩孝博士を始めとする多数の共同研究者の惜しみない努力の成果であり, ここに厚く感謝致します. なお研究費の一部は文部省科学研究費〔特定研究 (有機金属)〕による.

引用文献

- 1) 大饗 茂, “有機硫黄化学,” 東京化学同人, 東京, 1982.
- 2) W. Ando, *Acc. Chem. Res.*, **10**, 178 (1977).
- 3) M. P. Doyle, *Chem. Rev.*, **86**, 919 (1986).
- 4) M. P. Doyle, W. H. Tamblin, V. Bagheri, *J. Org. Chem.*, **46**, 5094 (1981).
- 5) R. J. Gillespie, J. Murray-Rust, P. Murray-Rust, A. E. A. Porter, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978**, 83.
- 6) P. Yates, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 5376 (1952).
- 7) I. Ernest, *Tetrahedron*, **33**, 547 (1977).
- 8) K. Prasad, G. Schulz, C.-P. Mak, H. Hamberger, P. Stütz, *Heterocycles*, **16**, 1305 (1981).
- 9) J. S. Kahan, F. M. Kahan, R. Goegelman, S. A. Currie, M. Jackson, E. O. Stapley, T. W. Miller, A. K. Miller, D. Hendlin, S. Mochales, S. Hernandez, H. B. Woodruff, J. Birnbaum, *J. Antibiot.*, **32**, 1 (1979).
- 10) K. Okamura, S. Hirata, A. Koki, K. Hori, N. Shibamoto, Y. Okamura, M. Okabe, R. Okamoto, K. Kouno, Y. Fukagawa, Y. Shimauchi, T. Ishikura, J. Lein, *J. Antibiot.*, **32**, 262 (1979).
- 11) T. Kametani, N. Kanaya, T. Mochizuki, T. Honda, *Heterocycles*, **19**, 1023 (1982).
- 12) T. Kametani, A. Nakayama, A. Itoh, T. Honda, *Heterocycles*, **20**, 2355 (1983).
- 13) C.-P. Mak, K. Baumann, F. Mayerl, C. Mayerl, H. Fliri, *Heterocycles*, **19**, 1647 (1982).
- 14) T. Kametani, N. Kanaya, T. Mochizuki, T. Honda, *Heterocycles*, **20**, 455 (1983).
- 15) T. Kametani, N. Kanaya, T. Mochizuki, T. Honda, *Heterocycles*, **20**, 435 (1983).
- 16) T. Kametani, N. Kanaya, T. Mochizuki, T. Honda, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 1511 (1983); T. Kametani, N. Kanaya, A. Nakayama, T. Mochizuki, S. Yokohama, T. Honda, *J. Org. Chem.*, **51**, 624 (1986).
- 17) T. Kametani, N. Kanaya, T. Mochizuki, T. Honda, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 221 (1983).
- 18) L. B. Bull, C. C. J. Culvenor, A. T. Dick, “The Pyrrolizidine Alkaloids,” North-Holland, Amsterdam, 1968; “The Alkaloids,” Specialist Periodical Reports, The Chemical Society, London, 1971–1983, Vol. 1–14, and references cited therein.
- 19) B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.*, **11**, 453 (1978); E. Vedejs, G. A. Krafft, *Tetrahedron*, **38**, 2857 (1982); E. Vedejs, *Acc. Chem. Res.*, **17**, 358 (1984).
- 20) G. A. Kraus, K. Neuenschwander, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 3841 (1980).
- 21) T. Kametani, H. Yukawa, T. Honda, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 651; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1988**, 833.
- 22) D. J. Hart, T.-K. Yang, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 2761 (1982).
- 23) A. R. Chamberlin, J. Y. L. Chung, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 3653 (1983).
- 24) O. Mitsunobu, M. Wada, T. Sano, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 679 (1972).
- 25) T. Kametani, H. Yukawa, T. Honda, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 685.
- 26) J.-K. Choi, D. J. Hart, *Tetrahedron*, **41**, 3959 (1985).
- 27) H. Niwa, Y. Miyachi, O. Okamoto, Y. Uosaki, K. Yamada, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 4605 (1986).
- 28) Y. Guindon, R. Frenette, R. Fortin, J. Rokach, *J. Org. Chem.*, **48**, 1357 (1983).
- 29) T. Aratani, Y. Yoneyoshi, T. Nagase, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 1707; *idem, ibid.*, **1977**, 2599.
- 30) N. Ikota, N. Takamura, S. D. Young, B. Ganem, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 4163 (1981).
- 31) T. Kametani, K. Kawamura, M. Tsubuki, T. Honda, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 1324; *idem, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1988**, 193.
- 32) J. E. McMurry, L. A. von Beroldingen, *Tetrahedron*, **30**, 2027 (1974).
- 33) T. Irie, T. Suzuki, Y. Yasunari, E. Kurosawa, T. Masamune, *Tetrahedron*, **25**, 459 (1969).
- 34) T. Satoh, K. Nanba, S. Suzuki, *Chem. Pharm. Bull.*, **19**, 817 (1971).
- 35) T. Kametani, K. Kawamura, T. Honda, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 3010 (1987).
- 36) Y. Nakagawa, H. Kanō, Y. Tsukuda, H. Koyama, *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 4105.
- 37) A. O. Stewart, R. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 4289 (1985).
- 38) L. Kalvoda, J. Farkaš, F. Šorm, *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 2297.

-
- 39) J. Farkaš, Z. Flegelová, F. Šorm, *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 2279.
- 40) A. Afonso, F. Hon, J. Weinstein, A. K. Ganguly, A. T. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 6138 (1982); see also, A. Yoshida, T. Hayashi, N. Takeda, S. Oida, E. Ohki, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 768 (1983); I. Kawamoto, R. Endo, K. Suzuki, T. Hata, *Heterocycles*, **25**, 123 (1987).
- 41) H. R. Pfaendler, J. Gosteli, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 6306 (1979).
- 42) R. W. Ratcliffe, T. N. Salzmänn, B. G. Christensen, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 31 (1980).
- 43) T. Kametani, S.-D. Chu, A. Itoh, T.-C. Wang, A. Nakayama, T. Honda, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 544.
- 44) J. H. Bateson, A. J. G. Baxter, P. M. Roberts, T. C. Smale, R. Southgate, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1981**, 3242.
- 45) T. Kametani, K. Kawamura, T. Akagi, C. Fujita, T. Honda, *Heterocycles*, **27**, 2531 (1988).