[薬 学 雑 誌
YAKUGAKU ZASSHI
113 (11) 737-759 (1993)]

高選択的なヘテロ環化反応の開発と生物活性物質の合成への応用

高畑廣紀

富山医科薬科大学薬学部, 〒930-01 富山市杉谷 2630

Highly Selective Intramolecular Heterocyclization and Its Application to Synthesis of Biologically Active Compounds

Hiroki TAKAHATA

*Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toyama
Medical and Pharmaceutical University,
Sugitani 2630, Toyama 930-01, Japan*

Progress toward highly selective intramolecular heterocyclization and its application to the syntheses of biologically active compounds have been reviewed. The highly selective electrophilic heteroatom nucleophiles cyclization of carbon-carbon π -bonds such as iodoiminothiolactonization, iodolactamization, amidomercuration, iodolactonization, and oxylactonization has been developed. Our recent advances taking advantage of stereoselective heterocyclization of homochiral substrates readily available from optical active amine, the Katsuki-Sharpless oxidation, lipase-mediated transesterification, and α -amino acids have provided an attractive entry into the functionalized heterocycles as chiral building blocks. A promising approach to the chiral synthesis of a number of biologically active compounds such as alkaloids, antibiotics, and pheromones has emerged.

Keywords—electrophilic olefin heterocyclization; asymmetric synthesis; chiral building block; functionalized heterocycle; biologically active compound; Katsuki-Sharpless reaction

1. はじめに

薬学有機化学においてヘテロ環化学がこれまでに大きな役割を果たしてきており, その重要性は深く認識されている.¹⁾ ヘテロ環化学といってもその裾野は非常に広いわけであるが, 筆者は高選択的な分子内ヘテロ環化反応の開発とヘテロ環生物活性物質の合成を主眼としてこれまでに研究を展開している. ヘテロ環上に多くの不斉中心を有するマクロライド, アルカロイド, β -ラクタム系抗生物質などは, その立体化学が生物活性と密接な関連を持つことが知られている. したがって, 環上の不斉中心の立体化学の制御は有機合成化学の最重要課題の一つとなっている. 分子内ヘテロ環化形成法は, 分子構築 (ヘテロ環形成) と不斉増殖 (立体化学制御) が同時に行える点でこの問題の解決法の一つとして最も効率的な手法と言える.²⁾ それゆえ, オレフィンとヘテロ官能基が分子内に存在する基質を用いる高度に立体制御された複素脂環合成法の開拓と, これを起点とする生物活性物質のキラル合成への展開を目指した (Chart 1). 以下に本研究について概説する.

Chart 1

2. 分子内オレフィンに対するチオアミド官能基の高選択的付加環化反応

2.1. γ,δ -不飽和二級チオアミドのヨードイミノチオラクトン化 チオアミド官能基の特性を活用するヘテロ環合成研究の過程から,⁸⁻¹⁰⁾ γ,δ -不飽和二級チオアミド **1** のヨウ素環化反応はヨードイミノチオラクトン化が進行し、イミノチオラクトン体 **2** を与える。**2** を単離することなく 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undecene (DBU) で脱ヨウ素水素化を行い *exo*-オレフィン体 **3** に変換後、イミン部にアセチル化を行ったところ、*N*-アセチル化と同時にオレフィンの異性化を伴って、2-アミノチオフェン体 **4** を与えた (Chart 2)。本反応は、**3** 工程を単離することなく同一容器内で行うことができ、新規な 2-アミノチオフェン体の合成法を開発することができた。⁷⁾ 二級チオアミドは *ambident nucleophile* であるが、チオフェンのみが生成することから最初の環化反応では官能基選択的に硫黄-炭素結合が形成し、かつ位置選択的 (*5-exo-trigonal*) に進行していることが判明した。

Chart 2

2.2. γ,δ -不飽和チオイミデートのヨードラクタム化 一般に二級アミドの分子内アミド化はその官能基選択性に問題があり困難と見られているが、二級チオアミド基をチオイミデート化することで、選択的な窒素-炭素結合形成を可能にした。 γ,δ -不飽和チオイミデート体 **5** のヨウ素環化反応は容易にヨードラクタム化が進行し、位置選択的に γ -ラクタム **6** を与えた (Table I).⁸⁾

TABLE I. Iodolactamization of γ,δ -Unsaturated Thioimides 5a–d

Entry	Thioimides	R ¹	R ²	Products	Yield (%)
1	5a	H	H	6a	72
2	5b	Ph	H	6b	32
3	5c	Me	H	6c	51
4	5d	H	H	6d	56

TABLE II. Iodolactamization of β -Substituted γ,δ -Unsaturated Thioimides 7–15

Entry	Thioimides	R ¹	R ²	γ -Lactams	Yield (%)	Ratio (a : b)
1	7	OH	H	16a,b	66	(12 : 1)
2	8	OTBS	H	17a,b	56	(7 : 1)
3	9	OH	Me	18a,b	40	(10 : 1)
4	10	OMOM	H	19a,b	66	(4.5 : 1)
5	11	NHBoc	H	20a,b	78	(3.8 : 1)
6	12	Me	H	21a,b	60	(3 : 1)
7	13	Ph	H	22a,b	74	(2.6 : 1)
8	14	<i>n</i> -Pr	H	23a,b	78	(1.2 : 1)
9	15	iso-Pr	H	24a,b	79	(1 : 2.7)

次に、アリル位に各種置換基を有する γ,δ -不飽和チオイミデート体 7–15 の本ラクタム化を検討した (Table II). その結果、置換基として水酸基及びその誘導体の場合高いシス選択性 (entries 1–5) が観察された。アルキル基の場合においても、低いながらシス選択性が生じたが (entries 6–8), 嵩高いイソプロピル基になるとトランス体が優先した (entry 9). この立体選択性の発現は以下のよう考察している。まず、シス選択性はアリル位置置換基とヨードニウム基の立体電子的安定化 (シス配向効果) のため両置換基が同方向になるためであると説明される。一方、アリル位置置換基が嵩高いアルキル基になるとヨードニウム基と立体反発が生じてきて、擬エカトリアル方向が優先してくるためと考えられる (Chart 3).⁹⁾

さらに、ホモアリル位の置換基効果を α -置換 γ,δ -不飽和チオイミデート体を用いて検討を行った。¹⁰⁾ 結果は Table III に示されており、高い 1,3-不斉誘起が生じ 3 位と 5 位がトランスの関係にある γ -ラクタム体が優先的に生成し、特に置換基がアルキル基の場合 (entries 1–3) が顕著であった。この立体選択性はつぎのように考察した。ホモアリル位の置換基と嵩高いメチルチオ基との立体反発 ($A^{1,2}$ strain) がある遷移状態 (T_2, T_4) よりホモアリル位が擬アクシャル方向になっている遷移状態 (T_1) から進行してトランス体が優先して生成するものと考えられる。一方、アミノ基

TABLE III. Iodolactamization of α -Substituted γ,δ -Unsaturated Thioimides **25**—**30**

Entry	Thioimides	R	γ -Lactams	Yield (%)	Ratio (a : b)
1	25	Me	31a,b	48	(12 : 1)
2	26	Cyclohexyl	32a,b	71	(13 : 1)
3	27	Ph	33a,b	48	(14 : 1)
4	28	NHCbz	34a,b	58	(5.2 : 1)
5	29	NHBoc	35a,b	53	(4.5 : 1)
6	30	OBn	36a,b	57	(2.4 : 1)

や水酸基の場合 (entries 4—6) 立体選択性が低いのは、ホモアリル基とヨードニウム基との間の立体電子的要請により遷移状態 (T_3) の寄与があるためと説明できる (Chart 4)。一般に、6 員環遷移状態と違って、それほど rigid でない 5 員環での 1,3-不斉誘起は非常に困難とされているので本例は極めて興味がある。¹¹⁾

2.3. 生物活性物質合成への応用 生成した γ -ラクタム体は高度に官能基化されており、各種生物活性物質の合成出発物質になりうることを期待される。実際に、ヨードメチル基をヒドロキシ

Chart 5

Chart 6

メチル基に変換することにより, 16a から抗生物質 blasticidin S のアンタゴニストである detoxinine のアミノ酸構成成分 (-)-detoxinine の合成中間体 37 に, 32a 及び 34a からアンジオテンシン変換酵素阻害剤である fosenopril 及び抗バクテリア剤の合成中間体 38, 39 に導くことができた.^{8,9)} 次に, ヨードメチル基をラジカル的マイケル付加反応を鍵反応として 6a, 16a から δ -coniceine (40) 及び slaframine の生合成中間体である 1-hydroxyindolitinine (41) に導けた (Chart 5). これらはいずれもラセミ体であるので, 次に 16a の光学活性体入手することを検討した. まず, 光学活性な β -ヒドロキシ- γ,δ -不飽和チオイミデート体 42 を (*S*)-1-フェニルエチルアミンを有する二級チオアミド体のジアニオン体と acrolein との反応で得られるジエステルの主成績体から合成して, ヨードラクトム化を行うと期待通り, シスの γ -ラクタム 43 を与えた (Chart 6). この物は既知化合物 44 に導き絶対構造が (4*R*, 5*R*) 体であることを決定した. 同様に, (*R*)-1-フェニルエチルアミンからの二級チオアミド体から対掌体 (4*S*, 5*S*) 体 45 を得た. これら γ -ラクタム体は γ -アミノ酸の閉環体とみなすことができる. そこでレニン阻害剤であるペプスタチンの構成アミノ酸であるスタチン (46) 及びその同族体である (3*S*, 4*S*)-4-amino-5-cyclohexyl-3-hydroxypentanoic acid (ACHPA) (47) の合成を 45 から行った.¹²⁾ 1 価の銅塩存在下イソプロピルマグネシウムプロ

3. 3-ヒドロキシ-4-ペンテニルウレタン類の分子内アミド水銀化反応と生物活性物質のキラル合成

3.1. 3-ヒドロキシ-4-ペンテニルウレタン類の香月-Sharpless 反応 3-ヒドロキシ-4-ペンテニルウレタン類 **64**, **65** の分子内アミド水銀化は高選択的にシス置換したピロリジン体 **66**, **67** を与えることを既に見いだしていたので (Chart 9),¹³⁾ 光学活性体の **64**, **65** を得る目的で, 香月-Sharpless 反応¹⁴⁾ による **64**, **65** の不斉分割を行った. 期待通り, 天然型の酒石酸エステルからは (*R*)-**64**, **65** が, 一方非天然型の酒石酸エステルからは (*S*)-**64**, **65** が生成した. 興味あることに, エポキシ体 **68**, **69** と共にエポキシ体がさらに閉環したピロリジン体 **70**, **71** が生成した (Chart 10). 次に, (*R*)-**64** を用いて分子内アミド水銀化を行い, 生成する臭化水銀体 **66** を還元的酸素化で立体選択的に (*2R*, *3R*)-**70** に導くことができた. 同様に (*S*)-**64** から (*2S*, *3S*)-**70** に変換できた. このことは, (±)-**64** からピロリジン体 **70** の両対掌体が得られたことを意味する (Chart 11).¹⁵⁾

3.2. 含窒素生物活性物質のキラル合成 3.1 で生成したアリルアルコール体 **64**, **65** 及びピロリジン体 **70**, **71** はいずれも 90% ee 前後の光学純度を示しており, これらの各種含窒素生物活性物質のキラル合成素子として活用した. この項に関しては, 著者の最近の総説に詳しく概説してあるので, 一例のみを紹介して, 他は生成物のみ列挙させて頂くことにする.¹⁶⁾

2.3 でも述べた (–)-detoxinine の合成をピロリジン体 (2*S*, 3*R*)-**66** から行った (Chart 12): (2*S*, 3*R*)-**66** を TBDMS 化, 還元的酸素化でアルコール体 **72** に導いた. この物は (2*R*, 3*R*)-**70** を di-TBDMS 化後, 一級アルコール部の TBDMS 基のみを選択的に AcOH-THF-H₂O で加水分解することでも得ることができた. 次に, **72** を Swern 酸化でアルデヒド体 **73** に変換後, LiCH₂COO-^tBu でアルドール縮合を行ったところ高選択的に一種類のみのジアステレオマー **74** が生成した. この立体選択性の発現は, ピロリジン環上でアルデヒド基とシスの関係にあるシリルエーテル基が, 立体的に最も大きいと仮定すれば Felkin-Anh 則で説明される. 一方, 3 位に置換基がない類似のピロリジンアルデヒド体 **75** においては, 反対の選択性が観察されることから上記の説明が支持される (Chart 13). 引き続き **74** の脱 TBDMS 化後, ケタール化で大船¹⁷⁾ の (–)-detoxinine の合成中間体である **76** に導くことができた.

さらに, ピロリジンアルカロイドとしてアルデヒド **73** から抗生物質である (–)-anisomycin の合成中間体 **77** 及び *Castanospemum* 株から単離された (2*R*, 3*S*)-2-hydroxymethy-3-hydroxypyrr-

Chart 12

Chart 13

lidine (78) の合成を (2*S*, 3*R*)-66 から行うことができた.¹⁸⁾

次に, 1-アザビシクロ [3.3.0] オクタン基本骨格の 1 位にヒドロキシメチル基及び 4^{1,2}-不飽和結合を有するピロリチジナルカロイドは発癌性, 変異原性などを伴う強い肝臓毒性, あるいはその逆に, 制癌活性が期待される. それらから (-)-supinidine の全合成と (+)-retronecine の合成中間体 79 を (*S*)-65 から合成した.¹⁹⁾ また, ネシン塩基の重要合成中間体である Geissman-Waiss ラクトン 80 の簡便入手法を確立した.²⁰⁾

近年, 特異な生物活性を有する hydroxylated indolizidine の一群である indolizidine-1,2-diol (81), swainsonine, slaflamine が fungus *Rhizoctonia leymycolia* から単離されている. そこで, これらインドリチジナルカロイドの生合成における鍵前駆体である (1*S*, 8*aS*)- and (1*R*, 8*aS*)-1-hydroxyindolizidine (82, 83) 及び 81 の合成中間体 84 の合成を (*S*)-65 から行った.^{21,22)}

最後に, 1,2-アミノアルコール部を有する異常アミノ酸として, ペプチド抗生物質である galantin I の酸加水分解体のピラン環アミノ酸 85 と 2.3 で前述のアミノ酸 56 の合成中間体 60 を (2*S*, 3*S*)-70 と (2*R*, 3*R*)-70 から合成を行った.¹⁵⁾ 以上の成績体は Chart 14 に示してある.

Chart 14

4. 酵素的手法による二級アリルアルコールの不斉分割とオキシ及びヨードラクトン化

4.1. リパーゼを用いる二級アリルアルコールのトランスエステル化による不斉分割

これまででは閉環前駆体である光学活性なアリルアルコール **42**, **64**, **65** は, 2 章では不斉源をアミノ酸から, 3 章では香月-Sharpless 反応から入手してきたが, 反応工程数, 選択性, 反応操作らについては必ずしも満足ができるものではなかった. そこで, より簡便で一般性の高い光学活性体の入手法の開発を検討した. 近年, 酵素を触媒とする不斉合成は温和な条件で反応が行えることから盛んに用いられている. とりわけリパーゼはその種類も数多くあり, 安価に入手できること, 有機溶媒中でも比較的安定であることから通常の有機反応とほとんど同様に扱える利点がある.²³⁾ そこでまず有機溶媒中リパーゼ存在下, アシルドナーとして酢酸ビニルを用いるトランスエステル化によるウレタン体 **64**, **65** の不斉分割の検討を開始した. 有機溶媒中での反応は生成物の抽出操作が不要で酵素をろ去し濃縮すれば粗生成物が得られ後処理が簡便である. その結果興味あることに, 用いるリパーゼの種類によって不斉認識が逆転することを見いだした (Table IV).²⁴⁾ 光学純度, 収率共にほぼ満足する結果であったが, セライトに吸着固定した酵素 (リパーゼ) を用いた場合, より高い光学純度の達成, 反応時間の短縮化に成功した (Table V). アセチル体 **86** と **87** は DIBAL で容易に対応する **64** と **65** に変換することができた. ここに香月-Sharpless 法の欠点のほとんどを克服することができた.

このように本トランスエステル化法は香月-Sharpless 法に変わりうる方法の 1 つとして有用であ

TABLE IV. Lipase-Catalyzed Transesterification of Secondary Allylic Alcohols **64** and **65**

Entry	Sub	Lipase	Condition solvent	Time (h)	Alcohol yield (%)	Con-fig.	ee (%)	Acetate	Yield (%)	Con-fig.	ee (%)
1	64	AK	Pentane	18	46	<i>R</i>	37	86	52	<i>S</i>	33
2	64	PS	iso-Pr ₂ O	6	42	<i>R</i>	95	86	58	<i>S</i>	68
3	64	AY	Pentane	9	57	<i>S</i>	64	86	38	<i>R</i>	84
4	65	AK	Pentane	14	41	<i>R</i>	93	87	52	<i>S</i>	72
5	65	AK	Hexane	18	31	<i>R</i>	96	87	48	<i>S</i>	71
6	65	PS	Pentane	14	45	<i>R</i>	35	87	52	<i>S</i>	5
7	65	PPL	Pentane	24	84	<i>R</i>	4	87	2	<i>S</i>	—
8	65	CCL	Pentane	67	78	<i>S</i>	16	87	16	<i>R</i>	—
9	65	AY	Pentane	13	44	<i>S</i>	86	87	45	<i>R</i>	86

TABLE V. Immobilized Lipase-Catalyzed Transesterification of Secondary Allylic Alcohols **64** and **65**

Entry	Sub	Lipase	Condition solvent	Time (h)	Alcohol yield (%)	Con-fig.	ee (%)	Acetate	Yield (%)	Con-fig.	ee (%)
1	64	PS	Pentane	1.5	46	<i>R</i>	98	86	51	<i>S</i>	85
2	64	AY	Pentane	27	47	<i>S</i>	89	86	48	<i>R</i>	87
3	65	AK	Pentane	4	43	<i>R</i>	97	87	49	<i>S</i>	77
4	65	AY	Pentane	3	46	<i>S</i>	99	87	46	<i>R</i>	96

Chart 15

TABLE VI. Immobilized Lipase-Catalyzed Transesterification of *tert*-Amides **88** and **89**

Entry	Sub	Lipase	Condition solvent	Time (h)	Alcohol yield (%)	Con-fig.	ee (%)	Acetate	Yield (%)	Con-fig.	ee (%)
1	88	AK	Pentane	24	36	<i>R</i>	97	90	46	<i>S</i>	93
2	88	PS	Pentane	15	44	<i>R</i>	99	90	49	<i>S</i>	98
3	89	AK	Pentane	24	42	<i>R</i>	86	91	48	<i>S</i>	99
4	89	PS	Pentane	42	42	<i>R</i>	99	91	45	<i>S</i>	99

ることを見いだしたので、次にホモアリル位に三級アミド基を有する二級アリルアルコール体 **88**, **89** のトランスエステル化を検討した。三級アミド体の不斉アシル化を各種リパーゼで検討したところ、ペンタン中セライトにリパーゼを吸着固定した酵素を用いることによって、光学純度、収率ともにほぼ満足できる条件を見いだすことができた (Chart 15, Table VI).²⁵⁾ リパーゼとしてアミノ PS, AK が最良の結果を与え、絶対構造の決定は後述するがいずれも *S* 体のアシル化が進行して、ウレタン体と同様の不斉認識を示した。しかも、**88**, **89** のようにホモアリル位のカルボニル基をもちアリル位の水酸基と分子内水素結合可能な基質に対して、香月-Sharpless 反応が全く進行しないことから、本反応は意義高いと考えられる。

4.2. 立体選択的なオキシラクトン化 これまではアリル位の水酸基の配向効果を利用する環化反応を用いてきたが、水酸基を嵩高くすることで反対の選択性が発現することを期待して次のようなオキシラクトン化を検討した。すなわち、(*S*)-**88** の水酸基を TBDMS 化後、*m*-クロロ過安息香酸 (MCPBA) を用いてオキシラクトン化を行ったところ、期待通りトランス-ラクトン **94** がシ

i, TBDMSCl/imidazole; ii, MCPBA; iii, PPTS; iv, Ac₂O/pyridine

Chart 16

ス-ラクトン **95** に優先して (*trans* : *cis* = 3.3 : 1) の比率で生成した. 同様に, (*S*)-**89** の TBDMS 体から (*trans* : *cis* = 2.8 : 1) の比率で **94**, **95** を得ることができた. 次に, 絶対構造は (*S*)-**88**, **89** から既知のラクトン体 **96** に導くことによって決定した. **94** を脱 TBDMS 化後, ジアセテート体 **96** に導き, その旋光度の符号が文献値²⁸⁾と一致することから (*S*)-**88**, **89** の絶対構造を確認した.

4.3. ヨードラクトン化を利用する (+)-*trans*-Whisky 及び -Cognac Lactone の合成 次に, (*R*)-**88** を用いてアリル位の水酸基のシス配向効果を利用するヨードラクトン化 **5** を行ったところ, 立体選択的にシスの γ -ラクトン **98** を優先的に与えた. そこで **98** を用いてウイスキーやブランデーの香気成分である (+)-*trans*-whisky lactone (**99**) と (+)-*trans*-cognac lactone (**100**) の合成を行った.²⁷⁾ まず, **98** のヨードメチル基に対して一価の銅存在下グリニヤール試薬 (*n*-PrMgBr) とのクロスカップリングを行い **101** を得た. **101** の水酸基をベンゾイル化して **102** に導いた後, アンモニア-メタノールで脱ベンゾイル酸を行ったところ, 光学純度 99% ee 以上の **103** を得ることに成功した. **103** のオレフィン部に Me_2CuLi で Michael 付加を行うことで目的の **99** へ導いた. 同様にして, **98** からカップリング体 **104** を経由して **100** に変換することができた (Chart 17).

Chart 17

4.4. 3-ヒドロキシ-4-メチル- γ -ラクトンからの生物活性物質のキラル合成²⁸⁾ 4.2 (オキシラクトン化), 4.3 (ヨードラクトン化) 項で 3 位の水酸基と 4 位の置換基がトランスとシスの関係にあるホモキラルな γ -ラクトンが立体選択的に入手可能であることを明らかにした. 天然には 3 位に水酸基, 4 位にメチル基を有する γ -ラクトン誘導体が多く知られていることから, 次に 4 種類の 3-ヒドロキシ-4-メチル- γ -ラクトン体 **107**—**110** の合成を行った. まず, **94** を畑法でスルフェニル化して **111** に変換後, Raney-Ni で脱硫を行いメチル体 **112** に導いた. 最後に脱 TBDMS 化で目的の **107** を得た. 次に, (*R*)-**88** を TBDMS 化で *ent*-**92** に導いた後, オキシラクトン化を行ったところトランス : シス (3.5 : 1) の比率で *ent*-**94** と *ent*-**95** を与えた. *ent*-**94** は同様にして **107** のエナンチオマーである **108** に変換することができた. さらに *ent*-**94** を $\text{I}_2/\text{Ph}_3\text{P}/\text{imidazole}$ でヨウ素体 **113** に変換後, ラジカルの還元 (*n*- Bu_3SnH , cat. AIBN) で *ent*-**112** へ導くことで収率を高めることができた. シス体 **109**, **110** は対応するヨードラクトン体 **98**, *ent*-**98** のラジカルの還元 (*n*- Bu_3SnH , cat. AIBN) で容易に得ることができた (Chart 18).

合成された **107** からは既に Joullié らによって *Litsea japonica* の根から単離された (–)-litse-nolides **B**₁, **B**₂, **C**₁, **C**₂ に導かれている (Chart 19).

次に, **108** から抗生物質 (+)-antimycin **A3** のアルカリ分解物である (+)-blastmycinone (**114**)

i, PhSSPh/*n*-Bu₃P/pyridine; ii, Raney-Ni; iii, PPTS; iv, I₂/Ph₃P/imidazole; v, *n*-Bu₃SnH/cat. AIBN

Chart 18

Chart 19

の合成を検討した。108 を LDA で処理後 *n*-BuI でアルキル化を行ったところ、立体選択的に反応が進行して (-)-blastmycinolactol (115) が生成した。115 から既に、114 への変換が行われている。引き続き、最近山田らによって *Streptomyces antibioticus* 培養液から単離された virginiamycin 生産誘起剤である NFX-2 (116), -4 (117)²⁹⁾ の合成を行った。108 を上記と同様にエノラート化後、それぞれ *n*-C₆H₁₃I, (CH₃)₂CH(CH₂)₄I でアルキル化することで 116, 117 に導くことができた。各種スペクトルデータは文献値と完全に一致した。NFX-2 は (+)-antimycin A₁ の加水分解物でもあることでも知られている。また本例は NFX-4 の初の全合成となった (Chart 20)。

次は、Gorgonian *Plexaura flava* の脂質代謝物である γ -ラクトン体 118, 119 の合成を 109 から行った。109 を LDA でエノラート化後、それぞれ対応する *n*-C₁₄H₂₉I, *n*-C₁₆H₃₃I による 2 位のアルキル化で 120, 121 に導き、最後に 3 位の水酸基をアセチル化することで目的の 118, 119 に変換した (Chart 21)。

次に、ベニテングタケ *Amanita muscaria* から単離されている (+)-muscarine の合成を ent-112 から検討した。ent-112 を DIBAL で還元してラクトールに変換し、単離することなくメタノール中酸触媒でメタノリシスして単離後、Lewis 酸存在下トリメチルシリルシアニドでニトリル化を行ったところ、カラムで分離容易なジアステレオマー 123, 124 が約 1:1 の比率で得られた。123 からはラセミ体ではあるが、既に (±)-muscarine が導かれている (Chart 22)。

Chart 20

Chart 21

Chart 22

以上のように、我々はホモアリル位に三級アミドを有する二級アリルアルコール体の両対掌体の入手法を確立し、それらのヨードラクトン化及びオキシラクトン化で立体選択的に官能基化された γ -ブチロラクトン体の生成法を開発した。さらにこれら γ -ブチロラクトン体が種々の天然物のキラル合成素子として有用であることを実証することができた。

5. α -アミノ酸由来の α 位置換 *N*-アルケニルウレタン類の分子内アミド水銀化と含窒素生物活性物質のキラル合成

5.1. *N*-アルケニルウレタンの分子内アミドマーキュレーション 最初に、L-アラニンから容易に合成できる 4-ペンテニル及び 5-ヘキセニルウレタン **125**, **126** を用いて Harding の条件を参照して分子内アミドマーキュレーション 1. 速度論的条件 (酢酸第二水銀/THF) 2. 熱力学的条件 (トリフルオロ酢酸第二水銀/ニトロメタン) における立体選択性を検討した (Chart 23).³⁰⁾ その際、生成後の側鎖の官能基変数を考慮して、Whitesides の条件 (O_2 /NaBH₄/DMF)³¹⁾ で脱水銀化したアルコール体として単離した。当初、速度論的条件からはトランス体、熱力学的条件からはシス体の生成が優先することを期待した。結果を Table VII に示した。**125** を用いる速度論的条件 (entry 1) 及び **126** を用いる熱力学的条件 (entry 4) からは期待どおりそれぞれからトランス体、シス体が優先して得られた。しかしながら **125** からは熱力学条件 (entry 2) でもトランス体が優先した。また **126** の速度論的条件下 (entry 3) での反応においてもトランス選択性は観察されなかった。

TABLE VII. Intramolecular Amidomercuration of *N*-Alkenylurethanes **125** and **126**

Entry	Sub.	HgX ₂	Solvent	Time	Yield (%)	Prod.	Ratio (trans : cis)
1	125	Hg(OAc) ₂	THF	20 h	72	127a,b	>20 : 1
2	125	Hg(OCOCF ₃) ₂	CH ₃ NO ₂	10 d	58	127a,b	>20 : 1
3	126	Hg(OAc) ₂	THF	1 h	66	128a,b	1 : 1.2
4	126	Hg(OCOCF ₃) ₂	CH ₃ NO ₂	20 h	75	128a,b	1 : 5.5

5.2. アリ及び矢毒カエルの毒成分のキラル合成 アリやカエルの毒成分として、アミノ基の α , α' 位にアルキル側鎖 R¹, R² 基を有するピロリジン、ピペリジン、ピロリチジン、インドリチジンアルカロイドの一群が知られている (Chart 24). これらアルカロイドの大半は抽出量がかかなり微量のため構造は相対配置のみで絶対構造は未決定のものが数多い。5.1 項で述べた立体選択的な分子内アミドマーキュレーションで生成する α , α' 位二置換ピロリジン、ピペリジン体から上記のアルカロイドの効率的なキラル合成の開発を行った。

5.2.1. トランス-2,5-ジアルキルピロリジン体のキラル合成——アリ毒成分としてトランス-2,5-ジアルキルピロリジン体が数多く知られており、また近年 *Dendrobates* 属の矢毒カエルからも単離されている。L-ノルロイシンから導かれる *N*-アルケニルウレタン (129) から (2*S*, 5*S*)-2-butyl-5-heptylpyrrolidine (130) と (2*S*, 5*S*)-2-butyl-5-pentylpyrrolidine (131) の合成を行った (Chart 25).³²⁾ 上記の方法に従い 129 からトランス-2-ブチル-5-ヒドロキシメチルピロリジン (132) を選択的に得た。132 を Swern 酸化でアルデヒド体 133 に変換後、Wittig 試薬との反応でオレフィン体 134 に導いた。134 からは接触還元条件で一挙に目的とするピロリジン体 130 (*Solenopsis fugax* 成分) が生成した。次に、同様にして 133 から炭素数の短い Wittig 試薬を用いてアリ毒 *Solenopsis punctaticeps* 成分 131 に導いた。また、131 は *Dendrobates histrionicus* 成分であるピロリジン 197B と同一物である。

i, $\text{Hg}(\text{OAc})_2/\text{THF}$; $\text{NaBr}/\text{NaHCO}_3$; $\text{O}_2/\text{NaBH}_4/\text{DMF}$; ii, $(\text{COCl})_2/\text{DMSO}/\text{Et}_3\text{N}$; iii, $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2^-\cdot(\text{CH}_2)_4\text{MeBr}^-$ (134)/ $n\text{-BuLi}$; iv, $\text{H}_2/\text{Pd}(\text{OH})_2$; v, $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2^-(\text{CH}_2)_2\text{MeBr}^-$ (135)/ $n\text{-BuLi}$

Chart 25

5.2.2. アリ毒 Xenovenine 及び類縁体のキラル合成——次に、D-アラニンから得られる *N*-アルケニルウレタン 136 を用いてトランスピロリジナルアルコール体 137 を得た。これから *Solenopsis* と *Monomorium* 属のアリ毒成分であるピロリチジン体 138, 139 のキラル合成を行った (Chart 26).³³⁾ 137 を Parik-Doering 酸化でアルデヒド体 140 に酸化後、Wittig-Horner 反応で α,β -不飽和ケトン体 141 に導いた。最後に 141 を $\text{Pd}(\text{OH})_2$ 存在下接触還元を行ったところ、一挙に目的とする xenovenine 138 が立体選択的に生成した。139 の合成は 140 から Wittig-Horner 試薬として 142 を用いて同様に 143 を経てピロリチジン体 144 に変換後、酸性条件下接触還元で脱ベンジル化、引き続き Swern 酸化、Wittig 反応で達成した。

5.2.3. カエルの毒成分インドリチジン 195B の合成——次に、5.2.1 項で得たアルデヒド 133 を用いるインドリチジン 195B (147) の合成を行った (Chart 27).³⁴⁾ 最初に、11 と Wittig 試薬との反応でオレフィン体 148 を得た。148 の接触還元でオレフィンの還元と脱ベンジル化を同時に行った後、ベンジルオキシカルボニル化でアルコール体 149 に導いた。149 は酸化、Wittig 反応でオレフィン体 150 に変換した。このオレフィンを Wacker 酸化でメチルケトン体 151 に変換後接触還元条件下で一挙に目的化合物である 147 を主成分として得た。

5.2.4. 松脂成分 (-)-ピニジンの合成——D-アラニンから調達できる *N*-アルケニルウレタン 152 から松脂成分 (-)-ピニジン (153) の合成を行った (Chart 28).³⁵⁾ 152 の分子内アミドマーキュレ-

i, Py-SO₃/DMSO/Et₃N; ii, (MeO)₂POCH₂CO(CH₂)₆Me/NaH; iii, H₂/Pd(OH)₂; iv, (MeO)₂POCO(CH₂)₈OBn/LiCl/Et₂Niso-Pr (142); v, H₂/Pd-C/HCl; vi, (COCl)₂/DMSO/Et₃N; vii, Ph₃P⁺MeBr⁻

Chart 26

i, Ph₃P⁺(CH₂)₃OBnBr⁻/*n*-BuLi; ii, H₂/HCl-MeOH; CbzCl/NaOH; iii, (COCl)₂/DMSO/Et₃N; Ph₃P⁺CH₃Br⁻/*n*-BuLi; iv, PbCl₂/CuCl/DMF/H₂O; v, H₂/Pd(OH)₂

Chart 27

ジョンで優先的に生じたシス置換ピペリジINALアルコール **154** をアルデヒド体 **155** に酸化後、ジイソプロピルエトキシカルボニルメチルホスホネートで Horner-Emmons 反応を行ったところ、 α,β -不飽和エステル (*E*:*Z*=13:1) 体 **156** が生成した。156 を DIBAL でアリールアルコール体 **157** に還元後、MOM 体 **158** に変換した。最後に、158 をリチウム/液安で脱保護化して目的の **153** を得た。

5.2.5. (–)-インドリチジン **167B** 及びインドリチジン **223AB** の合成——D-ノルバリンから形成されるシス置換ピペリジINALアルコール体 **159** を用いるカエル毒成分 (–)-インドリチジン **167B** (**160**) の合成を行った (Chart 29).³⁰⁾ 159 をアルデヒド体 **161** に酸化後、引き続き Horner-Emmons 反

i, $\text{Hg}(\text{OCOCF}_3)_2/\text{CH}_3\text{NO}_2$; $\text{NaBr}/\text{NaHCO}_3$; $\text{O}_2/\text{NaBH}_4/\text{DMF}$; ii, $(\text{COCl})_2/\text{DMSO}/\text{Et}_3\text{N}$;
 iii, $(\text{iso-PrO})_2\text{POCH}_2\text{COOEt}/\text{NaH}$; iv, DIBAL; MOMCl/iso-Pr₂NEt; v, Li/NH₃

Chart 28

i, $\text{Py-SO}_3/\text{Et}_3\text{N}$; ii, $(\text{EtO})_2\text{POCH}_2\text{COOEt}/\text{NaH}$; iii, $\text{H}_2/\text{Pd}(\text{OH})_2$; iv, AlMe_3 ; v, LiAlH_4

Chart 29

i, Red-Al/CuBr; ii, DIBAL; iii, $(\text{CH}_2\text{OH})_2/\text{TsOH}$; iv, $\text{H}_2/\text{Pd}(\text{OH})_2$

Chart 30

応で α,β -不飽和エステル体 **162** に導いた。**162** は接触還元条件下でアミノエステル体 **163** に変換後、トリメチルアルミニウムを用いる閉環反応でインドリチジノン体 **164** に導いた。最後に、**164** を水素化アルミニウムリチウムで還元を行い **160** に導くことができた。次に、上記の **162** からカエル毒成分インドリチジン **223AB** (**165**) の形式合成を行った (Chart 30)。**162** を臭化銅存在化 Red-Al 還元で飽和エステル体 **166** に導き、引き続き DIBAL でアルデヒド体 **167** に変換した。**167** を

アセタール体 **168** に変換後、接触還元で Husson⁸⁷⁾ らの **165** 合成の中間体である **169** に導いた。

5.2.6. モノモリン **I** 及び類縁体の合成——*Monomorium* 属のアリ毒から単離された 3 種のインドリチジン体 **170** (モノモリン **I**), **171**, **172** の, L-アラニンから調達できるピペリジン体 **128b** からの合成を行った (Chart 31).⁸⁸⁾ **128b** をアルデヒド体 **173** に酸化後, インドリチジン環の 3 位に相当する側鎖の炭素数を持つ Horner-Emmons 試薬 **174**, **175**, **176** を用いてそれぞれ対応する α,β -不飽和ケトン体 **177**, **178**, **179** に導いた。最後に, これらケトン体を接触還元すると一挙に目的とするインドリチジン体 **170**, **171**, **172** が立体選択的に生成した。その際, 3 位の立体異性体 **180**, **181**, **182** も副成産体として得られた。

Chart 31

以上, 立体選択的に生成する α,α' 位二置換ピロリジン及びピペリジンアルコールは, アルデヒド体に酸化後 Wittig (Horner-Emmons) 反応でアルカロイドに変換できた。

6. 不斉グリコール化を利用する立体選択的なピロリジン, ピペリジン環の構築

前項では残念ながら, シス体の α,α' 位二置換ピロリジン及びトランス体の α,α' 位二置換ピペリジンの立体選択的構築に至らなかった。そこでこれまでの *exo*-trigonal 型ではなく *exo*-tetragonal 型の閉環反応で立体選択的なピロリジン, ピペリジン環の構築を行った。閉環前駆体 **185**, **186** は *N*-アルケニルウレタン **183** のオレフィン部に対する Sharpless が開発した触媒的不斉グリコール化 (Osmium tetroxide-catalyzed asymmetric oxidation)⁸⁹⁾ を鍵反応として得た (Chart 32)。185 からの *exo*-tet. 型の閉環反応は *S_N2* 型で進行することが期待されるので, 望みの立体配置は不斉グリコール化の時点で制御されることになる。また **186** からの閉環反応は一般にオレフィンの末端に置換基がない場合進行しにくい *endo*-trig. 型の代用になると考えられる。以上のことを実際の天然物合成への応用例で紹介する。

トランス- α,α' 位二置換ピペリジン環の構築を *N*-アルケニルウレタン **126** から行いアリ毒である solenopsin A (**189**) のキラル合成に応用した。126 を市販品の AD-mix- α^{TM} (dihydroquinine-

Chart 32

based ligand) でグリコール化を行い, 引き続き一級水酸基を選択的に TBDMS 化, 二級水酸基をメシル化することで **191** に導いた. 閉環反応は接触還元を用いる還元的アミノ化で行い目的のトランス置換ピペリジン体 **128a** を (*trans* : *cis* = 4 : 1) の比率で優先的に得ることができた. **128a** から容易に従来の手法で solenopsin A (**189**) に変換した (Chart 33).⁴⁰⁾

i, AD-mix- α^{TM} ; ii, TBDMSCl/imidazole/DMF; MsCl/pyridine; iii, $\text{H}_2/\text{Pd}(\text{OH})_2$; iv, K_2CO_3 ; HCl; CbzCl/NaOH; v, $(\text{COCl})_2/\text{DMSO}/\text{Et}_3\text{N}$; vi, $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{Br}^-/n\text{-BuLi}$

Chart 33

i, AD-mix- β^{TM} ; ii, TBDMSCl/imidazole/ Et_3N ; MsCl/pyridine; iii, $\text{H}_2/\text{Pb}(\text{OH})_2$; HCl; CbzCl/ K_2CO_3 ; iv, $\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$; CH_2N_2 ; $\text{AgCOOPh}/\text{MeOH}$; super hydride; v, $\text{NaH}/(\text{EtO})_2\text{POCH}_2\cdot\text{COOEt}$; vi, $\text{H}_2/\text{Pd}(\text{OH})_2$; MesAl; vii, DIBAL; KCN/HClO_4 ; viii, $\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{MgBr}$

Chart 34

i, AD-mix- α^{TM} ; ii, MsCl/pyridine; iii, $\text{H}_2/\text{Pd}(\text{OH})_2$; K_2CO_3 ; iv, CbzCl/NaOH; LiAlH_4

Chart 35

次にシス- α, α' 位二置換ピロリジン体を *N*-アルケニルウレタン **129** から生成して、アリ毒成分であるインドリチジン体 **195** の合成を行った (Chart 34).⁴¹⁾ **129** を AD-mix- β^{TM} (dihydroquinidine-based ligand) で不斉グリコール化を行い先と同様にしてシス- α, α' 位二置換ピロリジン体 **198** を優先的に 4 : 1 の比率で得た. **198** の側鎖を Arndt-Eistert 法で炭素数 1 つ伸ばした後, 6 員環構築に必要な炭素数を Horner-Emmons 法で延伸して閉環反応でインドリチジノン **201** に導いた. **201** は α -アミノニトリル体 **202** に変換後ペンテニル側鎖を導入して目的の **195** の最初のキラル合成を完成した.

最後に *N*-アルケニルウレタン **203** から β -ヒドロキシピペリジン構造を有する (+)-pseudoconhydrine (**204**) と (+)-*N*-methylpseudoconhydrine (**205**) の合成を行った (Chart 35).⁴²⁾ **203** を AD-mix- α^{TM} で不斉グリコール化後, 一級水酸基を選択的にメシル化を行い還元的アミノ化で **204** と 3 位の立体異性体 **208** を 4 : 1 の比率で得た. さらに **204** から 2 工程で **205** へ導いた.

7. おわりに

以上, 著者らは不斉反応, 酵素, α -アミノ酸らを用いて分子内にオレフィンとヘテロ求核基が存在する比較的単純な基質のキラル素子を創製し, それらを立体制御された分子内ヘテロ環化反応を組み込むことで機能性の高い官能基化されたヘテロ環に変換した. 次に, これらヘテロ環は多種類の微量生物活性物質の非常に実用性の高いキラル合成素子であることを実証した. 今後さらに柔軟性の高い反応を開発して, 新機能性分子を設計し最終的に生物応答に寄与する有機合成を展開したい.

謝辞 本研究を展開するにあたり, 終始御指導, 御鞭撻いただいた富山医科薬科大学学長 山崎高應先生並びに同教授 百瀬雄章先生に衷心より深謝いたします. 本研究は高松 保, 馬場康則, 坂東裕志の各修士並びに院生の内田康博君が中心になって進めてくれた成果であり, また鈴木敏彰, 高倉(守山)恵子, 藤井(茂住)真弓, 丸山美穂子, 王 英基, 井黒和美, 大川佳江, 陳 印山, 大蔵悦子, 田島真弓, 竹原広幸, 山崎和應, 斉藤(花山)みのり, 猪瀬久美子, の諸氏の協力の賜物でありここに心より感謝いたします. 研究費の一部は文部省科学研究費によりました. ここに記して深く感謝いたします.

引用文献

- 1) 石井 永, “新薬の源泉—ヘテロ環,” Vol. 20, ファルマシアレビュー編集委員会編, 日本薬学会, 東京, 1986.
- 2) K. E. Harding, T. H. Tiner, “Comprehensive Organic Synthesis,” Vol. 4, B. M. Trost,

- Ed., Pergamon Press, Oxford, 1991, p. 363.
- 3) 高畑廣紀, 山崎高應, 有合化, **45**, 682 (1987).
 - 4) 山崎高應, 高畑廣紀, 薬誌, **107**, 459 (1987).
 - 5) H. Takahata, T. Yamazaki, *Heterocycles*, **27**, 1953 (1988).
 - 6) 高畑廣紀, 薬学研究的進歩, **5**, 35 (1989).
 - 7) a) H. Takahata, K. Moriyama, M. Maruyama, T. Yamazaki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1986**, 1671; b) H. Takahata, T. Suzuki, M. Maruyama, K. Moriyama, M. Mozumi, T. Takamatsu, T. Yamazaki, *Tetrahedron*, **44**, 4777 (1988).
 - 8) H. Takahata, T. Takamatsu, M. Mozumi, Y.-S. Chen, T. Yamazaki, T. Date, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1987**, 1627.
 - 9) H. Takahata, T. Takamatsu, T. Yamazaki, *J. Org. Chem.*, **54**, 4812 (1989).
 - 10) H. Takahata, T. Takamatsu, Y.-S. Chen, N. Ohkubo, T. Yamazaki, T. Momose, *J. Org. Chem.*, **55**, 3792 (1990).
 - 11) a) H. Takahata, E. Ohkura, K. Ikuro, T. Yamazaki, *Synth. Commun.*, **20**, 285 (1990); b) H. Takahata, E.-C. Wang, K. Ikuro, T. Yamazaki, T. Momose, *Heterocycles*, **34**, 435 (1992).
 - 12) H. Takahata, K. Yamazaki, T. Takamatsu, T. Yamazaki, T. Momose, *J. Org. Chem.*, **55**, 3947 (1990).
 - 13) H. Takahata, M. Tajima, Y. Banba, T. Momose, *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 2550 (1989).
 - 14) a) T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 5974 (1980); b) V. Martin, S. S. Woodard, T. Katsuki, M. Ikeda, Y. Yamada, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 6237 (1981).
 - 15) H. Takahata, Y. Banba, M. Tajima, T. Momose, *J. Org. Chem.*, **56**, 240 (1991).
 - 16) 高畑廣紀, 薬誌, **112**, 229 (1992).
 - 17) Y. Ohfuné, H. Nishio, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 4113 (1984).
 - 18) 高畑廣紀, 馬場康則, 百瀬雄章, 未発表.
 - 19) H. Takahata, Y. Banba, T. Momose, *Tetrahedron*, **47**, 7635 (1991).
 - 20) H. Takahata, Y. Banba, T. Momose, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2**, 445 (1991).
 - 21) H. Takahata, Y. Banba, T. Momose, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1**, 763 (1990).
 - 22) H. Takahata, Y. Banba, T. Momose, *Tetrahedron: Asymmetry*, **3**, 999 (1992).
 - 23) A. M. Klivanov, *Acc. Chem. Res.*, **23**, 114 (1990).
 - 24) H. Takahata, Y. Uchida, T. Momose, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 3331 (1992).
 - 25) H. Takahata, Y. Uchida, Y. Ohkawa, T. Momose, *Tetrahedron: Asymmetry*, **4**, 1041 (1993).
 - 26) B. Rague, Y. Chapleur, B. Castro, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1982**, 2063.
 - 27) 高畑廣紀, 内田康博, 百瀬雄章, 日本薬学会第 113 年会講演要旨集 2, 大阪, 1993, p. 87
 - 28) 高畑廣紀, 内田康博, 百瀬雄章, 第 35 回天然有機化合物討論会講演要旨集, 京都, 1993, p. 567
 - 29) W. Li, T. Nihira, S. Sakuda, T. Nishida, Y. Yamada, *J. Ferment. Bioeng.*, **74**, 214 (1992).
 - 30) K. E. Harding, T. H. Marman, *J. Org. Chem.*, **49**, 2838 (1984).
 - 31) C. L. Hill, G. M. Whiteside, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 870 (1976).

- 32) H. Takahata, H. Takehara, N. Ohkubo, T. Momose, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1**, 561 (1990).
- 33) a) H. Takahata, H. Bandoh, T. Momose, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2**, 351 (1991); b) H. Takahata, H. Bandoh, T. Momose, *J. Org. Chem.*, **57**, 4401 (1992).
- 34) H. Takahata, H. Bandoh, T. Momose, *Heterocycles*, in press.
- 35) H. Takahata, H. Bandoh, M. Hanayama, T. Momose, *Tetrahedron: Asymmetry*, **3**, 607 (1992).
- 36) 高畑廣紀, 坂東裕志, 百瀬雄章, 第 34 回天然有機化合物討論会講演要旨集, 東京, 1992, p. 663.
- 37) J. Royer, H.-P. Husson, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 1515 (1985).
- 38) H. Takahata, H. Bandoh, T. Momose, *Tetrahedron*, in press.
- 39) a) E. N. Jacobsen, I. Markó, W. S. Mungall, G. Schröder, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 1968 (1988); b) K. B. Sharpless, W. Amberg, Y. L. Bennami, G. A. Crispino, J. Hartung, K.-S. Jeong, H.-L. Kwong, K. Morikawa, Z.-M. Wang, D. Xu, X.-L. Zang, *J. Org. Chem.*, **57**, 2768 (1992).
- 40) H. Takahata, K. Inose, T. Momose, 7th IUPAC Symposium on Organo-Metallic Chemistry directed towards Organic Synthesis, Kobe, 1993.
- 41) 高畑廣紀, 坂東裕志, 百瀬雄章, 日本薬学会第 113 年会講演要旨集, 2, 大阪, 1993, p. 8.
- 42) H. Takahata, K. Inose, T. Momose, submitted.