ニトロンの1,3-双極子シクロ付加反応を利用した天然物合成

飯 田 英 夫*・樹 林 千 尋*

Synthesis of Natural Products via 1,3-Dipolar Cycloadditions of Nitrones.

Hideo IIDA* and Chihiro KIBAYASHI*

Nitrones are well-known to behave as 1,3-dipoles and readily undergo thermal [3+2] cycloaddition reactions with olefins to produce isoxazolidine derivatives, which can be converted into β -amino alcohols by subsequent reductive N-O bond cleavage. The synthetically significant features of these reactions are carbon-carbon bond formation and introduction of nitrogen and oxygen functionality with concomitant high sitespecificities, regioselectivities, and stereoselectivities. Although this reaction mode has been allotted a more limited role in organic synthesis, more recent studies have demonstrated its general utility in the synthesis of a wide variety of natural products, particularly alkaloids. It is the purpose of this review to indicate the usefulness and synthetic aspects of nitrone methodology applicable to the natural products synthesis.

1. はじめに

ニトロンは zwitterion 性の共鳴構造 **B** に基づく 1,3-双極性を有しており、オレフィンと容易に熱的な[3+2]シクロ付加反応^{*1}を起こしてイソキサゾリジン誘導体を与える(図1)^{1,2)}。親双極子体として非対称オレフィンを用いて本反応を行った場合には2種類の位置異性体 **C** および **D** の生成が可能であるが、フロンティア軌道論の立場^{3,4)}からも予測されているように多くの場合本反応は位置選択的に進行し⁵⁾、いずれか一方の異性体を優先的に生成する。ここに生成したイソキサゾリジン誘導体は温和な還元によって容易に N-O 結合が開裂し β -アミノアルコール誘導体に変えられる。このように一連の炭素鎖上に窒素および酸素官能基が組み込まれた構造体が比較的容易に得られるので、これを有用な合成中間体として利用することができる。Huisgen⁶⁻⁸⁾ によって創始された 1,3-双極子シクロ付加反応の系統的研究はその歴史が比較的浅いせいもあるが、ニトロン-オレフィンシクロ付加反応を

Fig. 1

天然物合成の key step として取り入れた例は非常に限られていたが、最近になってこの分野の研究はにわかに盛んとなり本反応を利用した天然物合成が相次いで発表されている。Tufariello ら⁹⁾ による先駆的研究は当初限られたアルカロイドの合成を中心として行われていたが、その後対象範囲は拡大しテルペノイド、抗生物質、ビタミンなどにもおよんでいる。

このようにニトロンの 1,3-双極子シクロ付加反応を天然物合成に応用する手法(以下「ニトロン法」と呼ぶ)は次第にその有用性が認識されつつあり、それにつれて

* 東京薬科大学第一薬品化学教室 ()

* Tokyo College of Pharmacy ()

*1 "cycloaddition" に対しては定まった邦訳がなく、ほかに環化付加、付加環化、環状付加、縮環付加などの訳がある。

いくつかの興味ある知見も蓄積されつつある。ここではニトロ法によって合成された天然物を主に構造によって分類し、それぞれの合成法について述べる。なお紙数の関係でニトン化合物の合成法については一部を除いて割愛したので、必要の際は引用文献を参照されたい。またニトン法類似の方法として、ニトリルオキシドの 1,3-双極子シクロ付加反応を利用する天然物合成¹⁰⁾も行われているが、現在のところ適用例に限られており、またニトロンの場合とやや観点の相違があるのでここでは取り上げなかった。

2. アルカロイドの合成

2.1. アルカロイド合成におけるニトン法と Mannich 反応の類似性 ニトン法による天然物合成で最初に取り上げられた標的はアルカロイドであり⁹⁾、これまでに発表された合成例もアルカロイドに関するものが過半数を占めている。この理由の一つとして、ニトロン-オレフィンシクロ付加反応が、アルカロイドの生合成や合成において重要な役割を果たしている Mannich 反応と形式上類似した要素を持っていることがあげられよう。たとえば adaline (3) の場合、その生合成経路は precocinelline (1) の A, C 環が開裂して Mannich 塩基 2 になり、これが再開環を受けて 3 を生成するものと推定されている (図 2)¹¹⁾。一方 3 はニトン体 4 の分子内シ

Fig. 2

クロ付加反応によって形成された 5 を経由して合成されている¹²⁾。両経路を比較してみると、炭素骨格の形成、酸素官能基の導入位置などに関して明らかに類似性が認められる。

同様の例はトロパンアルカロイドにもみられる。すなわち、生合成経路に基づき double Mannich 反応によって一挙にトロピノン (7) を合成する方法は Robinson 合成^{13,14)} としてよく知られているが、この合成における第 2 回目の Mannich 反応の過程 (6 → 7) は、ニトン体 8 の分子内シクロ付加反応を経るプソイドトロピン

Fig. 3

(10) の合成経路¹⁵⁻¹⁷⁾に相似する (図 3)。

Oppolzer ら¹⁸⁾はニトン 13 のシクロ付加反応の特性を巧みに利用して luciduline (12) の合成を行ったが (図 4), この合成は Evans ら¹⁹⁾によって行われた luciduline 合成の最終行程 (11 から 12 への Mannich 反応) に着想のヒントを得て実施されたものと思われる。

Fig. 4

以上の諸例は、天然物合成を志向する立場で生合成ルートのバリエーションと既知反応のバリエーションを組み合わせることで、新奇な合成法を生み出し得ることを示す好例であり、合成デザインの見地からもまことに示唆的である。

2.2. ピロリジンアルカロイドの合成 ピロリジンアルカロイドは *Senecio* 属の植物から特に多く発見されている^{20,21)}。化学的にはネシンと呼ばれるアミノアルコールとネシン酸と呼ばれるカルボン酸のエステルである。ニトン法によって次の 3 種のネシン塩基が合成されている。

2.2.1. (±)-Supinidine の合成 supinidine (16) は supinine (15) のネシン塩基である。本塩基の合成は Tufariello ら^{22,23)}によって初めてなされたが、同時にこの合成はニトン法による天然物合成の端緒ともなった。彼らはニトン 17²²⁾にクロトン酸エステルを反応させると、位置選択的なシクロ付加が起りイソキサゾリジン体 18 が生成することを認めた。18 をメシル化後還元的 N-O 結合開裂を行うと、アミノアルコール体 19 を

経て閉環し β -ヒドロキシエステル体 **20** を与えた。**20** は脱水, 還元を経て (±)-supinidine (**16**) へ導かれた (図5)。

Fig. 5

2.2.2 (±)-Retronecine の合成 retronecine(**26**)

は天然に最も広く存在するネシン塩基である。本塩基は顕著な肝臓毒性とともに抗腫瘍活性を有している²⁴⁾。本塩基の合成は、基本的には上記の supinidine の場合と同様の手法で行われた (図6)²⁵⁾。この合成で最も問題となったのは7位の2級水酸基の導入であったが、Tufariello らはニトロケタール体 **21** の合成を新たに開発することによってこの点を解決している。

2.2.3 (±)-Isoretronecanol の合成

以上の2例と異なり、親双極子体としてジヒドロフランを用いたピロリジンアルカロイドの合成例が柿沢ら^{26,27)}により報告されている (図7)。ニトロ体 **17** とジヒドロフランのシクロ付加反応は位置選択的に進行しジアステレオマーの混合物 **27** および **28** を与える。主成績体である **27** を分離し、還元的に N-O 結合およびアセタール結合を開

Fig. 6

裂すると **29** を生成する。**29** は直接ハロゲン化して閉環することが困難であったので、トリメチルシリル化後、立体障害の少ない4位の炭素をヨードトリメチルシランによって選択的にヨウ素化²⁸⁾したのち脱シリル化して (±)-isoretronecanol (**32**) へ導かれた。

Fig. 7

2.3 Elaeocarpus 属アルカロイドの合成

これらのアルカロイドは、比較的近年になってニューギニアの熱帯雨林に見出される *Elaeocarpus* 属の巨木から単離されたものである²⁹⁾。いずれもインドリジン骨格を持っているので後述 (2.4.) のインドリジンアルカロイドと同じグループに分類されることもあるが、構造上共通する特徴を備えており独立したグループを形成している。

Tufariello ら³⁰⁾はこれらのアルカロイドに属する elaeocarpine (**37**), isoelaecarpine (**38**), isoelaecarpicine (**40**) の合成を行った (図8)。これらの合成においては、 β -アミノケトン体 **35** が共通する中間体として用い

*2 1-pyrroline 1-oxide (**17**) は *N*-エチルピロリジン (i) より次のように合成される。すなわち、i を過酸化水素で処理して *N*-オキシド ii としたのち 145~150 °C に加熱して Cope 脱離を行いヒドロキシルアミン体 iii とする。iii を黄色酸化水銀 (II) で酸化すると **17** が得られる。ここで得られた成績体は蒸留による精製も可能であるが、通常は精製することなくそのまま次の反応に用いることができる [cf. J. Thesing, W. Sirrenberg, *Chem. Ber.*, **92**, 1748 (1959)]。

(a) 30% H_2O_2 ; (b) 145~150 °C ($-CH_2=CH_2$); (c) HgO

られている。35の合成はニトロン17とスチレン誘導体33のシクロ付加反応によって優先的に形成される *exo* 付加体34(後述)を経て行われた。35にアクロレインを作用させて一種の Robinson annelation を行いインドリジジン体36としたのち、三臭化ホウ素によって脱メチル化すると閉環して(±)-elaecarpine (37) および(±)-isoelaecarpine (38) が生成する。一方35の Robinson annelation を酸性条件下で行うとβ-ヒドロキシケトン体39を生じ、これより脱メチル化を経て(±)-isoelaecarpine (40) が導かれた。

Fig. 8

さらに Tufariello ら³¹⁾はニトロン体17と1-ペンテンのシクロ付加反応を利用して、上記と同様の経路により(±)-elaecanine-A (44) および(±)-elaecanine-C (45) の合成も行っている(図9)。

以上のシクロ付加反応は位置選択的であるばかりでなく立体選択的であるが、中でも親双極子体として非共役オレフィンを用いた場合(図9)には高い立体選択性が認められる。このような立体選択性は、環状ニトロンとオレフィンの1,3-双極子シクロ付加反応が、一般に熱力学的に有利な *exo* 遷移状態A(図10: Tufariello ら³⁰⁾によるモデル)を経るために生じると説明されている^{32, 33, 27)}。非共役オレフィンの場合には特にこの傾向が強く現われ高選択性が達成される。しかし共役オレフィンを用いた場合は、対称規制による二次的な軌道の相互作用³⁴⁾を生じるため *endo* 遷移状態Bの寄与が加わり、付加成績体としてジアステレオマーの混合物を生成する

Fig. 9

Fig. 10

傾向が現われてくる。

(±)-elaecanine-C (45) は亀谷ら³⁵⁾によっても形式合成がなされている(図11)。彼らはニトロン体17と

Fig. 11

エノン体46のシクロ付加反応によって得られたイソキサゾリジン体47より分子内アルキル化、還元を経てβ-ヒドロキシケトン体49を合成した。49はelaecanine-CのC₄エピマーに相当することがわかったので、すで

に elaeokanine-C **45** への変換が確立している中間体 **50**³⁶⁾へ導かれた。なお、**49**生成の際微量の(±)-elaokanine-A (**44**)の生成も確認されている。

2.4. インドリジジナルカロイドの合成 フェナンスロインドリジジナル骨格を持つアルカロイドおよびこれと生合成的に関連するアルカロイドがニトロソ法によって合成されている。フェナンスロインドリジジナルカロイドの中には抗腫瘍性を示すものがある³⁷⁾。

柿沢ら³⁸⁾は septicine (**56**)の合成を意図してニトロソ体 **17**にジフェニルブタジエン誘導体 **51**を作用させたところ、位置選択的なシクロ付加反応が起こり *exo* (**52**)および *endo*付加体 (**52**, β-H)が2:1の割合で生成することを認めた。分離した *exo* 付加体 **52**を臭素化して閉環し、水素化アルミニウムリチウムで還元すると **52**およびジフェニルエチレン誘導体の副成を伴ってオキシラン体 **54**を与える。**54**はヨードトリメチルシランによるオキシランの開環²⁸⁾を経て、(±)-septicine (**56**)へ導かれた(図12)。

Fig. 12

筆者ら³⁹⁾はニトロソ体 **17**とスチレン誘導体 **57**のシクロ付加反応によって *exo* (**58**)および *endo*付加体 (**59**)の混合物を5:2の割合で得た(図13)。両者は分離することなく接触還元によってN-O結合開裂を行い、ついでアミド体 **60**へ導かれた。**60**をCollins酸化によって

Fig. 13

ケトン体へ変換後アルドール縮合を行うとラクタム体 **61**を生じる。**61**はmixed hydride試薬を用いる還元によって(±)-septicine (**56**)へ導かれ、さらに光閉環を経て(±)-tylophorine (**67**)へ誘導された。

さらに最近筆者ら⁴⁰⁾は、配糖体アルカロイド ipalbine (**71**)のアグリコンである ipalbidine (**70**)⁴¹⁾の形式合成を行っている(図14)。ニトロソ体 **17**に非共役オレフ

Fig. 14

インである estragole (63) を反応させると、前述 (2. 3.) の理由によってシクロ付加が高立体選択的に進行し *exo* 付加体 64 を単一成績体として与える。64 を還元後 *N*-ホルミル化し、アルミニウム *t*-ブトキシドを作用させて閉環するとエナミノン体 67 が得られる。67 は Birch 還元によってケトン体 68 へ誘導された。68 はすでに 69 を経て (±)-ipalbidine (70) へ変換されている^{42, 43)}。

2. 5. キノリジジンアルカロイドの合成 ニトロ法を利用したキノリジジン骨格を有する一連のアルカロイドの合成研究がこの2,3年間に著しく盛んとなり、いくつかの合成が相次いで発表されている。

柿沢ら²⁷⁾はニトロン体 72 とジヒドロピランのシクロ付加反応を経て前記 isoretronecanol (32) の合成 (2. 2. 3, 図 7) と同様の経路で (±)-lupinine (76) を合成している (図 15)。

Fig. 16

また筆者ら⁴⁴⁾はニトロン体 72 とスチレン誘導体 57 のシクロ付加反応を用いて前記 septicine (56) の合成 (2. 4, 図 13) と類似の経路で (±)-julandine (80) の合成を行った。さらに中間体 79 は光閉環、還元を経て (±)-cryptopleurine (81) へ導かれた (図 16)。cryptopleurine はいくつかの顕著な生理作用とともに抗腫瘍性を示すアルカロイドとして知られている⁴⁵⁾。

2. 5. 1. ミソハギ科アルカロイドの合成 ミソハギ科 (*Lithraceae*) 植物に含まれるアルカロイドは、構造によりラクトン系およびシクロファン系に大別される^{46, 47)}。これらのうち前者の系列のアルカロイドは分子構造中にキノリジジン骨格を含有しているが、その生合成前駆体⁴⁸⁾と考えられるアルカロイドがニトロン法によって合成されている。

高野ら⁴⁹⁾はニトロン体 72 とホモアリルアルコール 82 から *exo* 付加体をジアステレオマーの混合物として得、次いでメシル化による閉環、*N*-O 結合開裂を経て 2 種

Fig. 17

のキノリジジン体 **85 a** および **86 a** を合成した。**85 a** および **86 a** の分離はこのままでは困難なため、いったんアセチル体 **85 b** および **86 b** へ誘導して分離したのちケン化することによって達成された。**86 a** は脱ベンジル化によって(±)-1-aryl-*cis*-quinolizidol (**88**) へ導かれた。一方 **85 a** は2位の水酸基の配置が非天然型であるため、光延反応によって反転を行い加水分解、脱ベンジル化を経て(±)-1-aryl-*trans*-quinolizidol (**89**) へ導かれた(図17)。さらに高野⁵⁰⁾は同様の経路によって*trans*-キノリジジン体 **90** を合成し、光延反応、脱保護を経て(±)-abresoline (**92**) の合成も行っている(図17)。

著者ら⁵¹⁾は共役オレフィン **93** とニトロ体 **72** のシクロ付加反応が位置選択的(siteselective および regioselective)に進み、3-スチリルイソキサゾリジン **94** を主成績体として与えることを認めた。**94** は *E, Z* 異性体の混合物であり分離可能であるが、この段階では両者を分離することなく塩化水素付加を行って **95** とし、接触還元すると主成績体として(±)-rasubine-I (**96**)⁵²⁾ が、副成績体として(±)-2-epirasubine-II (**97**) が生成した。さらに **96** のリチウム塩に桂皮酸無水物を作用させると(±)-subcosine-I (**98**)⁵²⁾ が得られた(図18)。

Fig. 18

2.5.2. *Poranthera* 属アルカロイドの合成 近年オーストラリアに生育するトウダイグサ科植物 *Poranthera*

corymbosa から一群のアルカロイドが単離され、Lambert⁵³⁻⁵⁷⁾によって構造決定がなされた。これらのアルカロイドは、生合成的には C_{16} -ポリケチドと1当量のアンモニアが縮合して生じるものと推定されており⁵³⁾, (+)-9-aza-1-methylbicyclo[3,3,1]nonan-3-one⁵⁸⁾と近縁関係にあることが指摘されている新しいタイプのキノリジジンアルカロイドである。ニトロ法による本アルカロイドの合成は Gössing⁵⁹⁾によって図19に示す行程を

Fig. 19

経て行われた。ジアステレオマーの混合物であるニトロ体 **99** に1-ペンテンを作用させると, *exo*付加体⁶⁰⁾ **100** がジアステレオマーの混合物として得られる。**100** の還元的 N-O 結合開裂によって生成したβ-アミノアルコール **101** は、2'' 位の配置が非天然型であるため光延反応によって反転成績体 **102** へ転換された。**102** の脱シリル化ついで酸化によって生成したアミノケトン体 **103** は、引き続き閉環を受けてエナミン **104** になる。これを単離することなく脱ベンズイル化すると、環化が起こって(±)-porantheridine (**105**) が生成する。

Gössing⁶¹⁾はまた上記と類似の経路によって **106** を合成し、これより(±)-porantheridine (**105**) および(±)-porantherilidine (**107**) の合成も行っている(図20)。

2.6. (±)-Hydroxycotinine の合成 標題化合物

Fig. 20

は厳密にはアルカロイドではなく、喫煙者または喫煙動物の尿から単離されたニコチン代謝産物である^{62, 63)}。ニコチンの主要な代謝産物は cotinine であるが, cotinine はさらにヒドロキシ化を受けて hydroxycotinine に変化する。hydroxycotinine の C₃ 水酸基の立体配置は確定されていなかったため、これを明らかにする目的で Castagnoli ら⁶³⁾は図 21 の経路で 3-hydroxycotinine の

Fig. 21

1 対のジアステレオマー 110 および 111 を合成した。すなわちピリジルニترون体 108 とアクリル酸メチルのシクロ付加によって得られた *exo* 付加体 109 を、接触還元によって N-O 結合の開裂を行うとラクタム化が起って (±)-*cis*-hydroxycotinine (110) を与えた。さらに 110 はメシル化、アセトキシ化を経る配置反転によって (±)-*trans*-hydroxycotinine (111) へ変換された。両異性体を cotinine の代謝産物と比較の結果, hydroxycotinine の立体構造は 111 であることが判明した。

2.7. ニトロンの分子内シクロ付加反応によるアルカロイドの合成 これまで述べてきたシクロ付加反応はすべて分子間反応として行われたが、これを分子内反応²⁾として行えば高立体選択的 (または立体特異的) 環形成および官能基導入が同時に達成されるものと考えられる。この観点から、ニترون法による種々の天然物合成に分子内反応が適用され成功を収めている (後述)。ここではアルカロイドの合成例について述べるが、これらの合成は、先にも述べたように (2.1.) 分子内 Mannich 反応との関連において興味を持たれる。

2.7.1. トロパンアルカロイドの合成 Tufariello ら^{64, 17)}はニترون-オレフィン体 8 の分子内シクロ付加反応によってイソキサゾリジン体 9 を得、これを四級塩 112 としたのち還元して pseudotropine 10 を合成している (図 22)。この合成ルートは 10 の逆合成による解析から考案されたものであるが¹⁷⁾、ニトロンの分子内シクロ付加反応によるトロパン型骨格の合成はこれ以前にも報告されている⁶⁵⁾。

Fig. 22

さらに Tufariello ら^{66, 17)}は同様の手法を (±)-cocaine (116) の合成にも適用して成功している (図 23)。

Fig. 23

2.7.2. (±)-Adaline の合成 adaline (3) はヨーロッパ産テントウ虫の一種である *Adalia bipunctata* から単離されたアルカロイドである¹¹⁾。このアルカロイドの合成は、図 24 に示すように 2 種のニترون-オレフィン体 117 および 4 を用いて行われた¹²⁾。いずれのシクロ付加も同一の成績体 5 を与えたので、5 より 2 行程を経て (±)-adaline (3) の合成が達成された。

Fig. 24

2.7.3. Luciduline の合成 Oppolzer ら¹⁸⁾ による luciduline (12) の合成は、アルカロイド合成におけるニトロン法の有用性を簡明に実証する好例である。彼らはニトロン-オレフィン体 13 の分子内シクロ付加によって 14 を得、ついで四級塩形成、還元、酸化の過程を経て (±)-luciduline (12) の合成を行った (図 25)。彼らは以上の合成経路を適用してエナンチオ選択的な (+)-luciduline の合成をも試み成功している⁶⁷⁾。彼らは入手容易な天然モノテルペンである (+)-pulegone (120) を不斉源として用い、これをシクロヘキセン誘導体 121 へ変換後、分子間不斉 Diels-Alder 反応⁶⁵⁾ を経てキラルなニトロン-オレフィン体 13 へ導いた。これより上記と同じ行程をたどって光学的に純粋な (+)-luciduline の全合成が達成された。

Fig. 25

なお上記ニトロン (13) 分子中のオレフィン部分は非共役性の対称構造であるため、シクロ付加は電子的に等価な 2 方向で起こる可能性がある。したがって付加体形成の経路は上記 13 → 14 のほか 13 → 122 も考えられる

Fig. 26

(図 26)。しかし実際にはこの反応には高い位置選択性が認められ、一方の位置異性体 14 のみが単一成績体として得られる。このような高選択性が生じる理由を Oppolzer ら⁶⁹⁾ は次のように説明している。彼らは他の実験事実から、ニトロンシクロ付加反応の遷移状態において C-C 結合は C-O 結合よりも優先的に形成されるものと推定した。この推定は分子軌導法に基づく計算からも支持される⁷⁰⁾。またシクロ付加反応の進行は非同時的 (nonsynchronous) であり、親双極子体が極性基を持たないときは、C-C 結合形成が C-O 結合形成に先行する⁷¹⁾ という見解とも一致している。以上の点を考慮すると、14 および 122 の形成はそれぞれ遷移状態 A および B を経由することになる (図 26)。両者を比較するとエントロピー的に有利な 6 員環遷移状態 A が好都合であり、したがって付加体 14 が優先的に形成されるのであろう。

なお、ニトロンの分子内シクロ付加反応によるアルカロイドの合成例としては、ほかに histrionicotoxin 合成の試みがあるが全合成には至っていない^{72, 73)}。

3. テルペノイドの合成

ニトロン法は窒素を含有しない天然物の合成にも応用されている。その例として精油成分 α-bisabolol (126) の合成がある。柿沢ら⁷⁴⁾ はニトロン体 123 の分子内シクロ付加反応によってイソキサゾリジン体 124 をジアステレオマーの混合物 (9-α H および 9-β H) として得た (図 27)。これを分離して 9-α H 異性体 (trans 体) を取

Fig. 27

り出し、四級塩形成、還元を経て β-アミノアルコール 125 へ変換後、再び四級塩とし還元的脱アミノ化を行うと (±)-α-bisabolol (126) が生成した。さらに彼らは同様の経路によって 126 の C₇ エピマーも合成し、これらと天然物との比較から従来不明確であった (-)-α-bisabolol の C₇ 絶対配置が S であることを明らかにした。

なお、Schwartz ら⁷⁵⁾ も本質的には上記と全く同じ方法を用いて 126 および C₇ エピマーのラセミ体を合成し、

天然 α -bisabolol の立体構造に関して上記と同様の結論を得ている。

4. 抗生物質の合成

4.1. (±)-チエナマイシンの合成 チエナマイシンに代表されるカルバペナム系抗生物質は強力かつ幅広い抗菌性を持っているため、次世代の抗生物質として大きな期待が寄せられている。チエナマイシンの全合成は Merck 社の研究グループ⁽⁷⁶⁾によって初めて行われたが、その後も活発な合成研究が続けられ現在に至っている^(77, 78)。

Tufariello ら⁽⁷⁹⁾はニトロン法を利用して立体選択的なチエナマイシン類似体 129 の合成を行っている (図 28)。

Fig. 28

生成した 129 は不安定な化合物であったが、不斉中心の相対配置はすべての点でチエナマイシンのそれに一致しており、本法がチエナマイシンの合成法として有用であることが示唆された。なおニトロン体 17 とクロトン酸エステルのシクロ付加反応によって高選択的に *endo* 付加体 127 が形成される理由として、*endo* 遷移状態 (図 28) における軌道の二次効果^(34, 80) による影響が考慮されている⁽⁷⁹⁾。

Stevens ら⁽⁸¹⁾は以上の結果を勘案して (±)-チエナマイシン (136) の形式合成を行った (図 29)。ニトロン体 130 にクロトン酸エステルを作用させると、*endo* 付加体 131 を主生成体とするイソキサゾリジン体の異性体混合物を与える。これを接触還元して N-O 結合開裂およびベンジル基の除去を行いアミノ酸 (133 および 134) としたのち、DCC で閉環するとチエナマイシンの合成中間体⁽¹⁰⁾であるアゼチジノン体 135 が主生成体として得られる。

一方亀谷ら⁽⁸²⁾も同様の手法を用いてチエナマイシンの重要な合成中間体⁽⁸³⁾であるケトエステル体 141 を合成している (図 30)。アゼチジノン体 139 は脱保護についてカルベン挿入反応⁽⁸⁴⁾により 141 へ導かれ、(±)-チエナ

Fig. 29

Fig. 30

イシン (136) の形式合成が達成された。

4.2. (−)-Acosamine および (−)-Daunosamine の合成 adriamycin (142) および daunomycin (143) に代表されるアントラサイクリン系抗生物質⁽⁸⁵⁻⁸⁷⁾は各種の腫瘍に対して有効であり優れた制がん剤として注目されている。両者および carinomycin (144) は加水分解によってテトラヒドロテラセンキノ誘導体とアミノ糖 (−)-daunosamine (154) を与える。adriamycin の

アミノ糖部分を acosamine で置き換えると adriamycin の副作用である心臓毒性が低減するとされている^{85, 87, 88}。

Wovkulich ら⁸⁸ Hoffmann-La Roche 社の研究グループはキラルなニトロソ体 **145** より出発して光学活性な acosamine (**152**) および daunosamine (**154**) の合成を達成している (図 31)。この合成の key step は **145** の分

Fig. 31

子内シクロ付加反応による不斉誘導であり、これによって acosamine (**152**) の立体配置に等しい 3 個のキラル中心が同時に組み込まれる。なお、この反応ではニトロソ酸素がエノール系の β 位に付加するが、これは通常の配向⁸⁹ (図 7 および 15 を参照) と逆であり異例なことである。この点については以下の章でも触れる。上記主成績体 **146** は図 31 に示す変換過程を経由し、最後に不斉源であるメチルベンジル基が除去されて鍵中間体 **151** へ

誘導された。**148** は保護基を除去すると (−)-acosamine (**152**) となり、一方 C₄ 水酸基を反転後脱保護すると (−)-daunosamine (**154**) を与える。

4.3. (+)-Nojirimycin の合成 nojirimycin (**162**) は放線菌より単離されたアミノ糖抗生物質であり、顕著な抗菌性を示す^{90, 91}。Vasella ら⁹² は D-マンノースまたは D-リボースのオキシムより誘導したキラルな N-グリコシルニトロソ体 **156**^{93, 94} を用いてエナンチオ選択的な (+)-nojirimycin (**162**) の合成を達成している (図 32)。ところで、ニトロソとフランのシクロ付加反応は通常 5-オキソイソキサゾリジン誘導体を与える α 付加が、ニトロンのメチン炭素をアシル化して活性化すると付加の方向が逆転し 4-オキシ体を与える β 付加ことが知られている^{95, 96}。Vasella らの合成ではこの点が考慮されてアシルニトロソ体 **156** が用いられ、位置選択的に目的とするシクロ付加体 **157** を得ている。この行程によって 3 個のキラル中心が導入されたので、次に四酸化オスミウム酸化、アセトニド化を行うと、天然物に一致する立体配置と官能性をすべて備えたグリコシド **158** が得られた。**158** は還元的開裂によって不斉源が除去され、さらに 4 行程を経て高光学純度を有する鍵中間体 **161** へ変換された。最後に **161** からは既知の方法⁹¹ に準拠して (+)-nojirimycin (**162**) が導かれた。

Fig. 32

5. アミノ酸の合成

天然アミノ酸の一種であるヒドロキシプロリンの合成が井上⁹⁷⁾により報告されている(図33)。E, Z 異性体の混合物であるニトロン体163とアクリルアルデヒドのシクロ付加反応によって得られた164を接触還元すると、N-O結合開裂および脱ベンジル化が起こりついで閉環して165を1対のジアステレオマーの混合物として与える。165を加水分解すれば、(±)-ヒドロキシプロリン(166, α-OH) および (±)-アロヒドロキシプロリン(166, β-OH) が生成する。

Fig. 33

6. ビオチンの合成

ビオチン(ビタミンH)は食品中に広く含まれるが、その含有量は極めて少なく、栄養や治療の目的には合成品が用いられる。Hoffman-La Roche 社の研究グループはここ数年間1,3-双極子シクロ付加反応を利用したビオチンの合成を種々試みている^{98,99)}。同グループ⁹⁹⁾はニトロン-オレフィン体167の分子内シクロ付加反応を

(a) Zn, aq. AcOH (b) MeCOCl, NaHCO₃ (c) aq. NaOH (d) Na, liq. NH₃
 (e) H⁺, H₂O (f) MeCOCl, NaHCO₃ (g) DMSO, Ac₂O (h) NH₂OH
 (i) PPA (j) Ba(OH)₂, H₂O

Fig. 34

key step とするユニークな(±)-ビオチン(174)の合成を行っている(図34)。167のシクロ付加は高選択的に進行し、この行程でビオチンの立体配置に等しいすべての不斉中心がいちどきに導入される。168はチオフェン環周辺の官能基を逐次変換することによりオキシム172へ導かれ、最後に Beckman 転位を経て(±)-ビオチン(174)へ誘導された。

なお、ごく最近同社の研究グループは、L-シスチンから誘導したキラルな10員環ニトロン175の分子内シクロ付加反応を利用した(+)-ビオチンの不斉合成を発表している¹⁰⁰⁾。この合成で行われたマクロ環内でのシクロ付加(175→176)は類例のない着想であり極めて興味深い。

Fig. 35

7. おわりに

1971年、初めてニトロン法を適用したアルカロイド合成が報告されて以来、1970年代にニトロン法によって合成された天然物の数は10種に満たなかった。天然物合成におけるニトロン法の有用性を考えれば、このように研究例の少なかつたことは、1,3-双極子シクロ付加反応の研究の歴史が比較的浅いことを差し引いても極めて意外の感がある。これまで述べてきたように、ニトロン法による天然物合成の報告はこの2,3年間に特に集中して多くみられるようになった。こうした状況に加えて最近では選択性の向上や不斉合成を志向する気運があり、本法が天然物合成の基本戦略として refine される段階に入っているといえるであろう。さらにこの反応が潜在的に持つ有用性が、たとえば極性基が関与する系について見出されており¹⁰¹⁾、これによって新たな応用が開かれる可能性もある。いずれにしても以上のニトロン法を含めて、1,3-双極子シクロ付加反応による天然物合成の分野は未だ研究途上にあり¹⁰²⁾、今後反応の開発、合成的応用の両面におけるいっそうの進展が期待されるところである。

(昭和58年2月4日受理)

文 献

1a) R. Huisgen, *Angew. Chem.*, **75**, 604, 742

- (1963); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2**, 565, 633 (1963)
- b) J. Hamer, A. Macaluso, *Chem. Rev.*, **64**, 473 (1964)
- c) G. R. Delpierre, M. Lamchen, *Quart. Rev. Chem. Soc.*, **19**, 329 (1965)
- d) D. S. C. Black, R. F. Crozier, V. C. Davis, *Synthesis*, **1975**, 205
- 2a) A. Padwa, *Angew. Chem.*, **88**, 131 (1976); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **15**, 123 (1976)
- b) W. Oppolzer, *Angew. Chem.*, **89**, 10 (1977); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **16**, 10 (1977)
- 3) K. N. Houk, J. Sims, R. E. Duke, Jr., R. W. Strozier, J. K. George, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 7287 (1973)
- 4) K. N. Houk, J. Sims, C. R. Watts, L. J. Luskus, *ibid.*, **95**, 7301 (1973)
- 5) 親双極子体に電子吸引基がついている場合には選択性が減じる。
J. Sims, K. N. Houk, *ibid.*, **95**, 5798 (1972)
- 6) R. Huisgen, *Proc. Chem. Soc.*, **1961**, 357
- 7) R. Huisgen, *Helv. Chim. Acta*, **50**, 2421 (1967)
- 8) R. Huisgen, *J. Org. Chem.*, **41**, 403 (1976)
- 9) J. J. Tufariello, *Acc. Chem. Res.*, **12**, 396 (1979)
- 10a) R. V. Stevens, J. M. Fitzpatrick, R. B. Germeraad, B. L. Harrison, R. Lapalme, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 6313 (1976)
- b) R. V. Stevens, R. E. Cherpeck, B. L. Harrison, J. Lai, R. Lapalme, *ibid.*, **98**, 6317 (1976)
- c) A. P. Kozikowski, H. Ishida, *ibid.*, **102**, 4265 (1980)
- d) Kametani, S.-P. Huang, S. Yokohama, Y. Suzuki, M. Ihara, *ibid.*, **102**, 2060 (1980) [文献 77), 78) も参照]
- e) W. Hass, W. A. König, *Ann. Chem.*, **1982**, 1615
その他文献 98), 99) を参照。
- 11) B. Tursch, J. C. Braekman, D. Aaloe, C. Hootele, D. Losman, R. Karlson, J. M. Pasteels, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 201
- 12) E. Gössinger, B. Witkop, *Monatsch. Chem.*, **111**, 803 (1980)
- 13) R. Robinson, *J. Chem. Soc.*, **1917**, 762
- 14) G. Fodor, "The Alkaloids", Vol. VI, ed. by R. H. F. Manske, Academic Press, New York, N. Y. (1960) p. 145
- 15) G. Fodor, lit. 14), Vol. IX (1967) p. 269
- 16) J. J. Tufariello, E. J. Trybulski, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1973**, 720
- 17) J. J. Tufariello, G. B. Mullen, J. J. Tegeler, E. J. Trybulski, S. C. Wong, Sk. Asrof Ali, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 2435 (1979)
- 18) W. Oppolzer, M. Petrziika, *ibid.*, **98**, 6722 (1976)
- 19) W. L. Scott, D. A. Evans, *ibid.*, **94**, 4778 (1972)
- 20) N. J. Leonard, lit. 14), Vol. VI (1960) p. 35
- 21) R. K. Hill, "Chemistry of the Alkaloids", ed. by S. W. Pelletier, Van Nostrand Reinhold Co., New York, N. Y. (1970) p. 395
- 22) J. J. Tufariello, J. P. Tette, *Chem. Commun.*, **1971**, 469
- 23) J. J. Tufariello, J. P. Tette, *J. Org. Chem.*, **40**, 3866 (1975)
- 24) L. B. Bull, C. C. J. Culvenor, A. T. Dick, "The Pyrrolizidine Alkaloids", North Holland Publishing Co., Amsterdam (1968)
- 25) J. J. Tufariello, G. E. Lee, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 373 (1980)
- 26) T. Iwashita, T. Kusumi, H. Kakisawa, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 1337
- 27) T. Iwashita, T. Kusumi, H. Kakisawa, *J. Org. Chem.*, **47**, 230 (1982)
- 28) ヨードトリメチルシランの有機合成への応用:
細見 彰, 有合成, **40**, 545 (1982)
- 29) S. R. Johns, J. A. Lamberton, lit. 14), Vol. XIV (1973) p. 326
- 30) J. J. Tufariello, Sk. Asrof Ali, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 7114 (1979)
- 31) J. J. Tufariello, Sk. Asrof Ali, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 4445
- 32) J. J. Tufariello, Sk. Asrof Ali, *ibid.*, **1978**, 4647
- 33) R. Gree, F. Tonnard, R. Carrie, *ibid.*, **1973**, 453
- 34) R. B. Woodward, R. Hoffmann 著, 伊東 徹, 遠藤勝也訳, 「軌道対称性の保存-ウッドワード・ホフマン則」, 広川 (1979) p. 145
- 35) H. Otomasu, N. Takatsu, T. Honda, T. Kametani, *Heterocycles*, **19**, 511 (1982)
- 36) N. K. Mart, S. R. Johns, J. A. Lamberton, *Aust. J. Chem.*, **25**, 817 (1972)
- 37) T. R. Govindachari, N. Viswanathan, *Heterocycles*, **11**, 587 (1978)
- 38) T. Iwashita, M. Suzuki, T. Kusumi, H. Kakisawa, *Chem. Lett.*, **1980**, 383
- 39) H. Iida, M. Tanaka, C. Kibayashi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, in press
- 40) 飯田英夫, 渡辺四男也, 樹林千尋, 未発表データ
- 41) J. M. Gourley, R. A. Heacock, A. G. McInnes, B. Nikolin, D. G. Smith, *J. Chem. Soc., D*, **1969**, 709
- 42) T. R. Govindachari, A. R. Sidhaye, N. Viswanathan, *Tetrahedron*, **26**, 3829 (1970)
- 43) R. V. Stevens, Y. Luh, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 971
- 44) H. Iida, C. Kibayashi, *ibid.*, **22**, 1913 (1981)
- 45) J. L. Hartwell, B. J. Abbott, *Adv. Pharmacol.*

- Chemother.*, **7**, 117 (1969)
- 46) 花岡美代次, 有合化, **35**, 465 (1977)
- 47) 藤田栄一, 有合化, **38**, 333 (1980)
- 48) A. Rother, A. E. Schwarting, *Lloydia*, **38**, 477 (1975)
- 49) S. Takano, K. Shishido, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, 940
- 50) S. Takano, K. Shishido, *Heterocycles*, **19**, 1439 (1982)
- 51) 飯田英夫, 田中将夫, 樹林千尋, 未発表データ
- 52) K. Fuji, T. Yamada, E. Fujita, H. Murata, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 2515 (1978)
- 53) W. A. Denne, S. R. Johns, J. A. Lamberton, A. McL. Mathieson, *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 3107
- 54) W. A. Denne, S. R. Johns, J. A. Lamberton, A. McL. Mathieson, H. Soares, *ibid.*, **1972**, 1767
- 55) W. A. Denne, A. McL. Mathieson, *J. Cryst. Mol. Structure*, **3**, 87 (1973)
- 56) S. R. Johns, J. A. Lamberton, A. A. Sioumis, H. Soares, *Aust. J. Chem.*, **27**, 2025 (1974)
- 57) W. A. Denne, *J. Cryst. Mol. Structure*, **3**, 367 (1973)
- 58) Nok. Hart, S. R. Johns, J. A. Lamberton, *Aust. J. Chem.*, **20**, 561 (1967)
- 59) E. Gössinger, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 2229
- 60) Gössinger は *exo* 付加体の立体配座に関する研究を行っている。E. Gössinger, *Monatsh. Chem.*, **112**, 1017 (1981)
- 61) E. Gössinger, *ibid.*, **111**, 783 (1980)
- 62) H. McKennis, Jr., L. B. Turnbull, E. R. Bowman, E. Tamaki, *J. Org. Chem.*, **28**, 383 (1963)
- 63) E. Dagne, N. Castagnoli, Jr., *J. Med. Chem.*, **15**, 356 (1972)
- 64) J. J. Tufariello, E. J. Trybulski, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1973**, 720
- 65) J. B. Bapat, D. St. C. Black, R. F. C. Brown, C. Ichlov, *Aust. J. Chem.*, **25**, 2445 (1972)
- 66) J. J. Tufariello, G. B. Mullen, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 3638 (1978)
- 67) W. Oppolzer, M. Petrzilka, *Helv. Chim. Acta*, **61**, 2755 (1978)
- 68) 森 裕二, 有合化, **40**, 321 (1982)
- 69) W. Oppolzer, S. Siles, R. L. Snowden, B. H. Bakker, M. Petrzilka, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 4391
- 70) R. Gree, F. Tonnard, R. Carrie, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1975**, 1325
- 71) Sk. Asrof Ali, P. A. Senaratne, C. R. Illig, H. Meckler, J. J. Tufariello, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 4167
- 72) J. J. Tufariello, E. J. Trybulski, *J. Org. Chem.*, **39**, 3378 (1974)
- 73) E. Gössinger, R. Inhof, H. Wehrli, *Helv. Chim. Acta*, **58**, 96 (1975)
- 74) T. Iwashita, T. Kusumi, H. Kakisawa, *Chem. Lett.*, **1979**, 947
- 75) M. A. Schwartz, G. C. Swanson, *J. Org. Chem.*, **44**, 953 (1979)
- 76) D. B. R. Johnston, S. M. Schmitt, F. A. Bouffard, B. G. Christensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 313 (1978)
- 77) 亀谷哲治, 井原正隆, 有合化, **38**, 1025 (1980)
- 78) 渋谷雅之, 有合化, **41**, 62 (1983)
- 79) J. J. Tufariello, G. E. Lee, P. A. Senaratne, M. Al-Nuri, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 4359
- 80) M. Joucla, F. Tonnard, D. Gree, J. Hamlin, *J. Chem. Res. (S)*, **1978**, 240
- 81) R. V. Stevens, K. Albizati, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1982**, 104
- 82) T. Kametani, S.-P. Huang, A. Nakayama, T. Honda, *J. Org. Chem.*, **47**, 2328 (1982)
- 83) R. W. Ratcliffe, T. N. Salzman, B. G. Cristensen, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 31 (1980)
- 84) L. D. Cama, B. G. Christensen, *ibid.*, **1978**, 4233
- 85) 沖 俊一, 竹内富雄, 有合化, **40**, 2 (1982)
- 86) 寺島孜郎, 有合化, **40**, 20 (1982)
- 87) 梅沢純夫, 有合化, **40**, 1058 (1982)
- 88) P. M. Wovkulich, M. R. Uskokovic, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 3956 (1981)
- 89) 本文中の例 [文献 26, 27)] にもみられるように通常は α 付加が起こる。 α 付加の最近の報告としてたとえば次の例がある。
- a) C. M. Dicken, P. Deshong, *J. Org. Chem.*, **47**, 2047 (1982)
- b) L. Fisera, M. Dandarova, J. Kovac, A. Gaplovsky, J. Patus, I. Goljer, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **47**, 523 (1982)
- 90) N. Ishida, K. Kumagai, T. Niida, T. Tsuruoka, H. Yumoto, *J. Antibiotics Ser.*, **A 20**, 66 (1967)
- 91) S. Inouye, T. Tsuruoka, T. Ito, T. Niida, *Tetrahedron*, **23**, 2125 (1968)
- 92) A. Vasella, R. Voeffray, *Helv. Chim. Acta*, **65**, 1134 (1982)
- 93) A. Vasella, *ibid.*, **60**, 426 (1977)
- 94) A. Vasella, *ibid.*, **60**, 1273 (1977)
- 95) L. Fisera, J. Lesko, M. Dandarova, J. Kovac, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **45**, 3546 (1980)
- 96) L. Fisera, J. Kovac, J. Poliacikova, J. Lesko, *Monatsh. Chem.*, **111**, 909 (1980)
- 97) J. Hara, Y. Inouye, H. Kakisawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **54**, 3871 (1981)
- 98) P. N. Confalone, E. D. Loller, G. Pizzolato, M. R. Uskokovic, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 6291 (1978)

- 99) P. N. Confalone, G. Pizzolato, D. Lollar-Confalone, M. R. Uskokovic, *ibid.*, **102**, 1954, (1980)
- 100) E. G. Baggiolini, H. L. Lee, G. Pizzolato, M. R. Uskokovic, *ibid.*, **104**, 6460 (1982)
- 101a) G. Tacconi, P. P. Righetti, G. Desimoni, *J. Prakt. Chem.* **322**, 679 (1980)
- b) A. Padwa, K. F. Koehler, A. Rodriguez, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 4974 (1981)
- c) P. G. Debenedetti, S. Quartieri, A. Rastelli *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1982**, 95
- d) H. Shneider, *Helv. Chim. Acta*, **60**, 726 (1982)
- e) T. Koizumi, H. Hirai, E. Yoshii, *J. Org. Chem.*, **47**, 4004 (1982)
- 102) アゾメチンイリドの1,3-双極子シクロ付加反応を利用したピロリジジナルカロイドの合成も最近発表されている。E. Vedejs, G. R. Martinez, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 7993 (1980); Y. Terao, N. Imai, K. Achiwa, M. Sekiya, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 3167 (1982)

書 評

メ イ ゼ ル

化学情報へのアクセス—いかに活用するか—

Robert E. Maizell 著

飯塚 健, 山崎 和 訳

発行 学会出版センター

262 ページ ; 3,000 円

本書は米国化学会化学情報部会会長の職にあるMaizellの多年にわたる経験からなる著書の邦訳である。

原著者は化学者や化学技術者, さらには企業マネージャーたちが問題に適切に対応するため化学情報源とそれを利用する手法の基本に重点をおいて記述している。

初めの1, 2章では, 「何故情報か」といったところから説き起こし, 化学情報源とその伝達のパターンを提示し, 3章以降5章までに問題発生時の現状認識の方法と探索プログラムの各ステップを解説している。6, 7, 8章はおなじみのChemical Abstracts Service (CAS) の刊行物, とくにCAの解説とそれを補完する他の抄録, 索引サービスの紹介である。9, 10章はChemical Reviewsを始めとする総説類, Kirk-Othmerほかの大辞典類, さらにBeilstein, Gmelinのハンドブックに筆を進め, これら2大ハンドブックの重要性を(再)認識させる。

本書の特色は11章から終章の15章によく示されている。すなわち最近その速報性と経営戦略の指標として重要な特許情報, 散在して把握し難い安全・防災, および物性情報, 推移の早いプロセス情報, さらには経営情報に関する記述である。CASのビジネス情報誌Chemical Industry Noteなどは初見の向きも多かろう。

化学, および化学工業が多くの境界領域をとり込んだため他分野の専門家の参加が増えつつあり, 従来の専門職向けの, たとえば「CAの使い方」といった書籍では十分でなくなった現在, 本書は基本的な良書として専門家にはもちろん, 関係者一般に推薦したい。

訳者の脚注にある補足, およびコメントは懇切であった, 原著(1979年)をわが国の現状に適合させている。

(猪居 武)