有用な天然有機化合物の立体選択的合成

佐 藤 菊 正*・井 上 誠 一*

Stereoselective Synthesis of Natural Products of Biological Importance.

Kikumasa SATO* and Seiichi INOUE*

Several new synthetic reactions have been established which are useful to the synthesis of certain important natural products : (1) stereoselective formation of trisubstituted (*E*)-olefins by means of π -allylic nickel bromide complexes, (2) stereoselective formation of trisubstituted (*E*)-allylic alcohols via [2,3] sigmatropic rearrangement of α -isopropenylamine *N*-oxides, (3) stereoselective formation of trisubstituted (*Z*)-allylic alcohols via the Wittig reaction of unstabilized ylids with alkoxyacetones, (4) stereoselective synthesis of trisubstituted (*Z*)-allylic alcohols via nucleophilic ring opening of *erythro*- α -methyl- α,β -epoxy alcohols followed by *cis*-elimination of the resulting 1,2-glycols, (5) stereospecific coupling of (*E*)- and (*Z*)-polyprenyl aryl sulfones with trisubstituted (*Z*)-allylic chlorides in the presence of PTC and aq. sodium hydroxide, and (6) *ortho*-selective alkylation of phenols by means of [2,3] sigmatropic rearrangement of phenoxyisopropylsulfonium alkylids. They provide promising tools to manipulate acyclic terpenoids at the head or terminal position stereoselectively by the aid of easily accessible reagents under mild reaction conditions. Thus the stereoselective synthesis of the following three kinds of natural isoprenoids, i.e., isoprenoid quinones such as coenzyme Q₁₀ and vitamin K, natural polyprenols which include betulaprenol, bacterialprenol and (*S*)-dolichol, and natural *d*- α -tocopherol (vitamin E) has been achieved by the application of the above methodologies.

天然に広く存在しているテルペノイドは生理活性物質として有用なものが多い。

近年、幼若ホルモンの発見¹⁾が端緒となり、補酵素 Q₁₀(1)²⁻⁴⁾、バクテリアプレノール(2)⁵⁻⁶⁾、(*S*)-ドリコール(3)⁷⁻¹¹⁾および天然型ビタミン E(4)¹²⁻¹³⁾などの生理活性鎖状テルペノイドが脚光を浴び、それらの生理活性が立体構造と極めて深い関係を有することが明らかにされた(図1)。

これらの生理活性化合物(1~4)を全合成するにはつぎの問題を解決しなければならない。

1) ポリプレニル骨格構築のために必要な *E* 型または *Z* 型二官能性 C₅, C₁₀, C₁₅ および C₂₀ 等の合成ブロックの立体選択的合成法を確立する。

2) 立体特異的または、立体選択的官能基変換法を確立する。

3) 立体特異的または、立体選択的プレニル鎖伸長反応を確立する。

著者らはこれらの問題に取り組み、新しい高立体選択的合成反応を見出し、入手容易な出発物質から取り扱い易い反応剤を用いて生理活性化合物(1~4)を全合成することが出来た。

1. π -アリルニッケル錯体を用いた *E* 型三置換オレフィン類の立体選択的合成

鎖状テルペノイドを合成するときの重要な課題は立体化学を制御しながらイソプレネ骨格を構築することであるが、現在までのところ優れた反応は見い出されていない。著者らは π -アリルニッケル錯体と臭化アリルとのクロスカップリング反応に着目し、これに基づいてポリプレニルエーテル(5)の合成設計(式1)を行った。

* 横浜国立大学工学部 ()

* Faculty of Engineering, Yokohama National University ()

Fig. 1

(式1)に π -アリルニッケル錯体を重ね合わせると(式2)と(式3)の二つの経路が考えられる。

ここで、錯体の π -アリル配位子上の置換基はすべてアリル炭素系と同一平面上にある。(式4)における1,1-二置換 π -アリルニッケル錯体は、そのNMRから syn 型と anti 型の平衡が存在しているのでクロスカップリングにおける立体選択性は発現しないことが予想される。

しかし、(式5)における1,2-二置換 π -アリルニッケル錯体は、そのNMRから syn 型と anti 型の平衡が syn 型の方に片寄っているのでクロスカップリングにおける立体選択性は発現してE型三置換オレフィンを与えることが期待される。

実験結果は予期した通り、1-ベンジルオキシ-4-ブromo-3-メチル-2-ブテン(6)とニッケルカルボニルとから得られる π -錯体7は臭化プレニルとクロスカップリングして立体選択的にゲラニルベンジルエーテル(8)が得られた(式6)¹⁴⁾。

さらに、E型8-プロモゲラニルアセテート(9)の π -錯体10と臭化プレニルとのクロスカップリングは立体選択的にE,E型ファルネシルアセテート(11)を与えた(式7)¹⁴⁾。

補酵素 Q_{10} (1) は生体内の酸化的リン酸化の電子伝達機構に関与するキノンであり、最近これがヒトの心不全を治癒する特効を有することが明らかとなり、注目された。しかし、1 の有効な合成法は未だ確立されていないので、著者らは π -アリルニッケル錯体に着目した(式8)のような合成設計を建てた。

ここで用いる π -錯体は 1,1-二置換 π -錯体であるためにクロスカップリングにおける立体選択性の発現は期待できない。(式9)に示すように臭化ゲラニルの π -錯体と臭化アリールとのカップリングによって補酵素 Q_2 の合成を行ったところ予想したように、得られた補酵素

Q_2 は $E:Z=6:4$ の混合物であった¹⁵⁾。

天然物として得られた補酵素 Q は E 体であるから、クロスカップリングにおける立体化学の制御について検討を行った。まず、臭化フィチルの π -錯体 12 と臭化アリール (13) とのクロスカップリングによるビタミン K_1 の合成(式10)について実験を行った結果、その立体化学の制御は反応溶媒によって著しく影響を受けることを見出した¹⁶⁻¹⁷⁾。

表1に示したように、溶媒として N,N -ジメチルアセトアミド-ベンゼン (1:8) の混合溶媒を用い、50°C で5時間反応させた場合に最もよい立体選択性を示し、 $E:Z=89:11$ であった。

これらの結果を踏まえて補酵素 Q_{10} の合成について検

Table 1 Synthesis of Vitamin K₁.

Solvent ^{a)}	Temp., °C	Time, hr	Yield, %	E : Z
HMPA	50	5	85	51 : 49
	20	40	53	64 : 36
DMF	50	24	55	71 : 29
	65	9	69	72 : 28
DMAc	50	9	79	70 : 30
	50	5	82	89 : 11 ^{b)}
MPD	50	5	75	80 : 20
	30	8	82	80 : 20
MeCN	50	6	0	—

a) HMPA; Hexamethylphosphoramide, DMF; *N,N*-Dimethylformamide, DMAc; *N,N*-Dimethylacetamide, MPD; *N*-Methyl-2-pyrrolidone, b) DMAc-benzene (1 : 8) was used as solvent.

Table 2 Synthesis of coenzyme Q₁₀.

Solvent	Temp., °C	Time, hr	Yield, %	E, %
HMPA	70	10	45	55
DMAc	70	5	35	67
DMAc	60	20	48	74
DMAc	50	20	41	73
MPD	50	20	25	70

討した。臭化デカプレニルとニッケルカルボニルとから得られる π -錯体 14 と臭化アリール (15) とのクロスカップリングにより (式 11) に示したように補酵素 Q₁₀ (1) を合成した¹⁵⁾。

ビタミン K₁ の合成の場合と同様に 15 と 14 とのクロスカップリングの反応条件と立体選択性との関係を検討した結果を表 2 に示した。*N,N*-ジメチルアセトアミドを溶媒として用い、60°C で 20 時間反応させた場合に最もよい立体選択性を示したが、E : Z = 74 : 26 に過ぎなかった。

そこで、クロマトグラフィーによる精製を試み、全 *E*-補酵素 Q₁₀ (1) を図 2 に示すようなカラムクロマトグラフィーにより単離することができた。

Fig. 2 Isolation of all-*E*-coenzyme Q₁₀.

以上のように、 π -アリルニッケル錯体の特性を生かして立体選択的にビタミン K₁ および補酵素 Q₁₀ (1) を

全合成することができた。

2. α -イソプロペニルアミン *N*-オキシドの [2, 3] シグマトロピー転位による *E* 型三置換オレフィンアルコールの高立体選択的合成

E 型 8-ヒドロキシゲラニルアセタート (16) は *E* 型ポリプレノールを合成するときの骨格構築剤として重要な役割をする化合物である¹⁸⁾。また、*E* 型 8-オキシゲラニルアセタート (17) はビタミン A 合成の重要な中間体である¹⁹⁾。しかし、これらの二官能性 C₁₀ 合成ブロックの立体選択的合成法は見出されていない。

著者らは、(式 12) に示すように α -イソプロペニルアミンの *N*-オキシド 18 は [2, 3] シグマトロピー転位して *E* 型三置換オレフィン結合をもつヒドロキシルアミンアリルエーテル 19 を与えると考えた。

鎖状テルペン類のジメチル末端側へ位置選択的に官能基を導入する方法には、Hegde らの報告したエン型クロル化反応がある²⁰⁾。この反応によって得られる塩化物 20 に対して直接に酸素求核剤を反応させて S_N2' 反応による立体選択性を発現させることは困難であるので、窒素求核剤による S_N2 反応と [2, 3] シグマトロピー転位とを組み合わせることで、ジメチル末端側に立体選択的に

酸素官能基を導入することができると考えた。

5 を Hegde らの方法でクロル化して得られた 20 は精製することなくアミノ化を行っても好結果が得られた。(式 13) および表 3 に示すように、20 を含水エタノール中、室温で 50% ジメチルアミン水溶液と 3~5 日間反応させると S_N2 反応生成物であるアミン 21 が収率よく得られることを見出した¹⁹⁾。

アミン 21 は過酢酸で酸化されて *N*-オキシド 18 を与えるが、40~50°C で [2,3] シグマトロピー転位し、(式 14) に示すようにアリルオキシアミン 19 となった。このとき、19 は *E* 体のみであり、転位の際における立体制御は完全なものであった。

この転位の立体制御が完全であるのは、図 3 のような遷移中間モデル 23 および 24 の配座安定性によって *E* 体 19 が生じ、*Z* 体 25 が得られないことが説明できる。

Fig. 3

つぎに、*E* 型アリルオキシアミン 19 を共通の中間体として(式 15)および(式 16)のように、*E* 型アリルアルコール 16 および *E* 型 α,β -不飽和アルデヒド 17 への変換について検討した。即ち、19 は含水酢酸中、室温で亜鉛末により N-O 結合が還元分解されて定量的に *E* 型アリルアルコール 16 を与える。また、19 を *E* 型 α,β -不飽和アルデヒド 17 に変換するには 19 のアンモニウム塩 26 を Hofmann 分解させれば可能であると考えられる。そこで、種々のアルキル化剤による 26 の生成条件を検討した結果を表 4 に示す。19 とヨウ化メチルとをクロロホルム中、3 時間還流すると 26 を経て、定量的に 17 を得ることができた²¹⁾。

Table 3 Amination of chloride 20.

R	Reagents	Conditions	Product	Yield/%
	Et ₂ NH, NaI, Me ₂ CO	refl.	21	70
	NaI, Me ₂ CO, Me ₂ NH ₄ aq.	refl.	22	43
	Me ₂ NH, EtOH ₄ aq.	r. t.	21	70

Table 4 Synthesis of aldehyde 17 from 19.

Reagent	Conditions ^{a)}	Yield, %
(MeO) ₃ PO	diglyme, refl.	trace
MeI	CHCl ₃ , refl., 3 hr	quant.
CH ₂ =CHCH ₂ Br	CHCl ₃ , refl., 3 hr	trace
	TBAI (5 mol %), CHCl ₃ , refl., 4 hr	quant.
PhCH ₂ Cl	TBAI (5 mol %), CHCl ₃ , refl., 4 hr	0
	TBAI (5 mol %), DMF, 100°C, 4 hr	70

a) TBAI : tetrabutylammonium iodide.

以上、ゲラニオールおよびその誘導体 5 より得られエン型クロル化体 20 への窒素求核剤による S_N2 反応と [2,3]シグマトロピー転位との組み合わせで、トランス位のメチル基に酸素官能基を導入し、この立体を保持して E 型 8-ヒドロキシゲラニルアセテート (16) および E 型 8-オキシゲラニルアセテート (17) を有効に合成する新しい方法を確立することが出来た。

3. Wittig 反応を用いた Z 型三置換オレフィンアルコールの立体選択的合成

著者らは末端メチル基に官能基を有するメチルヘプテノン誘導体を合成するときに、(式 17) で示すようにリンイリド 27 とベンジルオキシアセトン (28 a) とを反応させると Z 型三置換オレフィン (29 a) が選択的に得られることを見出した²²⁾。

この反応の一般性を明らかにする目的で種々のケトン (28 a~e) とリンイリド 27 とを反応させたところ、表 5 のような結果を得た。即ち、リンイリド 27 とテトラヒドロピラニルオキシアセトン (28 b) との反応ではよい選択性を示したが、27 とフェノキシアセトン (28 c) と

の反応では選択性が低下した。さらに、α-メチルチオアセトン (28 d) および α-ジエチルアミノアセトン (28 e) と 27 との反応では選択性が発現しなかった²³⁾。

Table 5 Stereoselectivity of the Wittig reaction of hetero-substituted acetones (28).

	Acetone	Yield/%	Z/E
28 a	BnOCH ₂ COCH ₃	83	95/5
28 b	THPOCH ₂ COCH ₃	95	96/4
28 c	PhOCH ₂ COCH ₃	41	72/28
28 d	MeSCH ₂ COCH ₃	68	50/50
28 e	Et ₂ NCH ₂ COCH ₃	52	55/45

著者らは本反応の発見を軸としてポリプレニルアルコール合成におけるプレニル鎖伸長剤として重要な役割をするもう一つの鍵中間体である Z 型 8-ヒドロキシネリルベンジルエーテル (30) および Z 型 12-ヒドロキシファルネシルベンジルエーテル (31) の合成設計を (式 18) のように立てた。

まず、ホスホニウム塩 35 は Coates らの方法²⁴⁾ によってネリルベンジルエーテル (32) を出発物質としてエボキシド 33、アルコール 34 を経て (式 19) に示すように合成した。

そこで、ホスホニウム塩 35 とヒドロキシアセトン 28 b との Wittig 反応を検討した結果は、予想した通り高立体選択的 (>95%) に Z 型オレフィンアルコール

(36)が高収率で得られた。さらに、 $Z/E=95/5$ の混合物である(36)をシリカゲルカラムで精製することによって純粋な Z 体36を単離した。ついで、36を室温、メタノール中、 p -トルエンスルホン酸存在下で脱保護すると、 Z 型アルコール30が定量的に得られた。30を三

臭化リンで臭素化すると異性化して E 体となる。30を塩化メシルでメシルエステルとして、これを塩化リチウムで塩素化すれば完全に立体保持された Z 型塩化物37が定量的に得られた(式20)²⁵⁾。

さらに、もう一つの鍵中間体である Z 型12-ヒドロキシファルネシルベンジルエーテル(31)および、その塩

化物38を Z 型ファルネシルベンジルエーテル(39)から(式21)に示すような経路で有効に合成した²⁶⁾。

37および38は天然に存在する生理活性を有する種々の Z 型ポリプレニルアルコール類合成において重要な役割を演ずる化合物である。これについては後に述べる。

4. α,β -エポキシアルコールの開裂と1,2-グリコールのシス脱離による Z 型三置換オレフィンアルコールの高選択的合成

三置換オレフィンアルコールの立体選択的合成はジア

ステレオ選択的付加反応とシスまたはトランスの1,2脱離が共に高立体選択的に進行するときに達成される。著者らはメタリル型アルコール40のパナジン酸触媒によるエポキシ化が極めて高いジアステレオ選択性を示す²⁷⁾ことに着目し、このエポキシアルコール41を求核試薬により開環させて、生成したジオール42をシス脱離によって Z 型三置換オレフィンアルコール43に導くことが可能であると考えたので、その逆合成解析を(式22)

に示す。

まず、基本系としてプレニルベンジルエーテル(44)を選び、(式23)に示すように、44をエポキシ化してエポキシド45とし、45をアルミニウムイソプロポキシドにより、トルエン還流下で異性化させてメタリル型アル

コール46に変換した²⁸⁾。46にバナジウム酸触媒を用いて*trans*-ブチルヒドロペルオキシドを作用させてエリトロ型エポキシアルコール47を高ジアステロ選択的に得ることができた。ついで、47に求核試薬としてナトリウムメトキシドを無水メタノール還流下、7時間反応させて2,3-ジオール48を良い収率で得ることができた。

48にピリジニウム *p*-トルエンスルホナート存在下オルトギ酸メチルを反応させて1,3-ジオキソラン49とし、49は精製することなく無水酢酸還流下で熱分解させるとシス脱離が生じて *Z* 型4-メトキシプレニルベンジルエーテル(50)が予期した通り得られた²⁹⁾。

ここで、46をSharpless酸化したとき、ジアステロ選択的にエリトロ型エポキシアルコール47が得られるのは、図4に示すように酸化中間体として51と52が考えられるが、52の方が安定配座であるために52を経て反応が進行するとして説明される³⁰⁾。

同様に、ネリルベンジルエーテル(32)から *Z* 型8-ヒドロキシネリルベンジルエーテル(30)および *Z* 型8-クロロネリルベンジルエーテル(37)を(式24)に示すよう

Fig. 4

に合成した³¹⁾。

以上のように、鎖状テルペンアルコールにおけるジメチル末端のトランスまたは、シス位のメチル基を選択的に酸化し、ヒドロキシメチル基やホルミル基に変換することが可能となった。このことは鎖状ポリプレノール類の全合成に対して大いなる貢献であった。

5. ドリコールおよび関連化合物の立体選択的合成

鎖状ポリプレノールは微生物および動物組織から微量成分として抽出された物質であり、生体内における作用に対して多くの関心が寄せられた。

ポリプレノールと総称されるこれらの化合物は、カバノ木よりベツラプレノール(53)³²⁻³⁴⁾、細菌からバクテリア(ウンデカ)プレノール(2)⁵⁻⁶⁾および哺乳動物から(S)-ドリコール-20(3)⁷⁻¹¹⁾が得られた。

生体内におけるポリプレノールの役割はリン酸エステルとして糖ヌクレオチドから糖を受け取り、これを多糖類や糖蛋白質などの合成の場に渡す、糖のキャリアーであることが明らかになった。そのため、ポリプレノール

は生命体にとって重要な化合物となった。

著者らは、さきに述べたようにシス型イソプレン骨格構築のために重要な Z 型 10 炭素合成ブロック 37 および Z 型 15 炭素合成ブロック 38 の高立体選択的合成法を確立することが出来た。

ドリコール関連化合物の中で代表的な(S)-ドリコール-20(3)の全合成を達成させるためには、つぎの逆合成解析(図5)に示すように、Z 型 20 炭素合成ブロック 54 および、Z 型 25 炭素合成ブロック 55 の高立体選択的合成法を確立しなければならない。

(S)-ドリコール-20(3)はプレニル単位が20個(炭素数にして100個)も結合しているの、合成ブロック 54 および 55 を用いて炭素鎖伸長を有効に行うためには、どのような炭素-炭素結合反応を取り上げたらよいか重要な鍵となる。

著者らは α -スルホニルカルボアニオンとハロゲン化合物とのカップリング反応に着目し、この反応を有効に機能させるために相間移動触媒法を適用して 54, 55, 53, 2 および 3 を全合成することを考えた。

(式25)に示すように、 α -スルホニルカルボアニオンとハロゲン化合物とのカップリング反応は窒素気流中、脱プロトン剤として *n*-ブチルリチウムを用い、HMPA-THF の混合溶媒中、 -78°C で反応させる(A)と立体特異的にカップリング体を収率よく得ることができた³⁵⁾。著者らは、 α -スルホニル化合物とハロゲン化合物とを無溶媒で混合し、相間移動触媒を用いて室温下、50% 水酸化ナトリウム水溶液とかきまぜながら反応させることによりカップリング体が収率よく得られる(B)

Fig. 5 Retrosynthesis of Dolichol-20(3).

ことを見い出した³⁶⁾。

(式 25 B) の条件下でのカップリング反応における立

体化学を明らかにするために、(式 26) に示すようにプレニルアールスルホンと 37 との反応を行いカップリング生成物 58 の構造を NMR によって確認したところ、反応の前後において立体構造が保持されていることが明らかとなった。

さらに、(式 27) に示すようにネリルアールスルホンと 37 との反応においてもカップリング反応生成物 59 の構造確認を行った結果、反応中での異性化は起きていないことが確められた³⁶⁾。

以上の結果を踏まえて、(式 28) に示すように Z 型炭素合成ブロック 54 を有効に合成した³⁷⁾。

TBAB: $(n\text{-Bu})_4\text{N}^+\text{Br}^-$, Ar: $p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$

以上のように、相間移動触媒法を適用したカップリング反応は立体構造を保持したまま有効に進行することが判った。

(S)-ドリコール-20(3) は水酸基側末端に飽和のイソブレン単位 (S 配置) を有している。この部分の構成要素となる Z 型 25 炭素合成ブロック 55 は S-シトロネロール 60 を出発物質として (式 29) に示すように、(S)-Z 型 10 炭素合成ブロック 56 を経て合成した。まず、60 をベンジルエーテルとし、過ヨウ素酸により二重結合を酸化的に開裂してから水素化ホウ素ナトリウムで還元することによってアルコール 61 とする。61 はヨウ化物を経由してホスホニウム塩 62 を与える。62 と 28 b との Wittig 反応は高収率、高選択的に (S)-(Z)-8-テト

ラヒドロピラニルオキシシトロネロール 63 を与えた。しかし、この Wittig 反応生成物 63 は Z/E=95/5 の混合物なので、カラムクロマトにより精製し、純粋な Z 体 63 としてから、脱保護してアルコールとし、(S)-Z 型 10 炭素合成ブロック 56 に変換した³⁸⁾。

(式 30) に示すように、56 と 57 とを相間移動触媒法を適用したカップリング反応を行い、目的の (S)-Z 型 25 炭素合成ブロック 55 を合成することができた³⁸⁾。

以上のように、(S)-ドリコール-20(3) を全合成する場合、その骨格を構築するに必要な合成ブロック (54) および (55) の有効な立体選択的合成法を確立することができたので、3 の全合成を行った。(E,E)-ファルネソールを出発物質としてベツラブレノール (53)、ウンデカ(バ

クテリア)プレノール(2)および、ペンタデカプレノール(67)を経由して3を合成することが出来た。

まず、(式31)に示すように(E,E)-ファルネソールをファルネシルアリアルスルホンに変換し、Z型20炭素ブロック54をカップリング反応させて得られたカップリング体64を脱スルホンさせるとベツラプレノール(53)が高収率、高選択的に得られた³⁷⁾。64を脱スルホンさせるとき、スルホニル基と共にベンジル基も除去されて53が得られるが、生成物中には二重結合の位置が移った異性体が約15%混在していることが確認されたので、この混合物をベンジリエーテルとしてカラムクロマトグラフィーによって精製し、純粋な53のベンジリエーテルを単離した後、脱ベンジル化して純粋なベツラプレノール(53)を得ることができた³⁷⁾。

同様に、(式32)に示すように53をスルホン体に変換

し、54をカップリング反応させて得られたカップリング体65を脱スルホンさせ、ベツラプレノール(53)の場合と同様の精製を行うと、ウンデカ(バクテリア)プレノール(2)が得られた³⁷⁾。

また、(式33)に示すように2をスルホン体に変換し、54をカップリング反応させて得られたカップリング体66を脱スルホンさせ、ベツラプレノール(53)の場合と同様の精製を行うと、ペンタデカプレノール(67)を合成することができた³⁸⁾。

最後に、(式34)に示すように67をスルホン体に変換し、55をカップリング反応させて得られたカップリング体68を脱スルホンさせ、53の場合と同様の精製を行うと、目的の(S)-ドリコール-20(3)を合成することができた。3はNMR, Massにより確認した³⁸⁾。

6. [2,3]-シグマトロピー転位によるフェノール類のオルト選択的アルキル化＝天然型ビタミンEの高選択的合成＝

o-アルキルフェノール類は種々の生理活性化合物の合成前駆体として重要な物質であるが、これらをフェノール類の直接アルキル化によって選択的に合成する方法は確立されていない。

著者はジメチルスルホキシド(以下 DMSO と略記する)を活性化剤 (E^+A^-) により活性化してジメチルスルホニウム塩 69 とし、69 にフェノールを作用させてフェノキシスルホニウム塩 70 とし、次いで塩基を作用させると α 位のプロトンが引き抜かれてスルホニウムイリド 71 が生ずる。このイリドは [2,3] シグマトロピー転位して、*o*-(メチルチオメチル)フェノール (72) となる反応 (式 35) に着目した。

この反応は表 6 に示すように、多くの人々によって活性化剤の検討が行われたが、期待したような成果は得られていない。即ち、活性化剤としてジシクロヘキシルカルボジイミド³⁹⁾、ピリジン・三酸化硫黄⁴⁰⁾、無水酢酸⁴¹⁾、無水トリフルオロ酢酸⁴²⁾ およびジメチルスルフィドと *N*-クロロコハク酸イミド (NCS)⁴³⁾ などが検討されたが、

Table 6 Synthesis of *o*-(methylthiomethyl)phenol (72).

Activator	Yield/%	Author
$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}=\text{C}=\text{NC}_6\text{H}_{11}$	27	J. G. Moffatt (1965)
$\text{Py} \cdot \text{SO}_3$	37	P. Claus (1971)
$(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$	37	R. Oda (1967)
$(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$	39	A. Kaji (1977)
$\text{Me}_2\text{S} + \text{NCS}$	47	P. G. Gassman (1978)

いづれも低収率であった。その理由として中間活性種 70 が効率よく生成しないためと考えられる。

著者らは Phenyl chlorosulfite (73) と DMSO とを塩化メチレン中、 -50°C 、2時間反応させてフェノキシスルホニウム塩(70)とし、これを単離することなく、トリエチルアミンを加え、生成したイリド(71)を[2,3]シグマトロピー転位させて *o*-(メチルチオメチル)フェノール(72)を(式36)に示すように得ることができた。しかし、72と同量の2,6-ビス(メチルチオメチル)フェノール(74)も得られた⁴⁴⁾。

この結果はフェノキシスルホニウム塩(70)と72との交換反応がおこるためにビス体74が生成すると考えると説明し得る。もし、過剰のフェノールが存在していれば、この交換反応を抑制することができると考えた。そこで、(式37)に示すようにDMSOと塩化チオニルとからジメチルスルホニウム塩(69)を生成させ、これに大過剰のフェノール(6モル)を加えて70としてからトリエチルアミンにより転位を行なわせたと、72が優先して得られた⁴⁴⁾。

Table 7 *ortho*-Alkylation of phenol with various sulfoxides.

$$\text{O}=\text{S}-\text{R}' \xrightarrow{\text{SOCl}_2} \left[\text{Cl-SO}^+(\text{R}')-\text{CH}_2\text{R} \cdot \text{Cl}^- \right] \xrightarrow[2) \text{Et}_3\text{N}]{1) \text{PhOH}} \text{Ph-OH} \begin{array}{c} \text{CHR}' \\ | \\ \text{SR}' \end{array}$$

Sulfoxide	Yield/%
OS(CH ₃) ₂	78
OS(CH ₂ CH ₃) ₂	89
OS(CH ₂ Ph) ₂	68
PhSOCH ₃	65
PhSOCH ₂ CH ₃	0

Table 8 *ortho*-Alkylation of phenol with various sulfides.

$$\text{S}-\text{R}' \xrightarrow{\text{SO}_2\text{Cl}_2} \left[\text{Cl-SO}^+(\text{R}')-\text{CH}_2\text{R} \cdot \text{Cl}^- \right] \xrightarrow[2) \text{Et}_3\text{N}]{1) \text{PhOH}} \text{Ph-OH} \begin{array}{c} \text{CHR}' \\ | \\ \text{SR}' \end{array}$$

Sulfide	Yield/%
S(CH ₃) ₂	72
S(CH ₂ CH ₃) ₂	67
S(CH ₂ Ph) ₂	58
S(CH ₂ CH ₂ CN) ₂	20
S(CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl) ₂	83
S(CH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₃) ₂	70
S(CH ₂ CH ₂ CMe=CH ₂) ₂	63
S(CHMe ₂) ₂	51

表7に種々のスルホキシドによる実験結果を示す⁴⁵⁾。

以上のように、フェノール、スルホキシドおよび塩化チオニルの組み合わせにより有効にフェノキシスルホニウム塩(73)を生成させ、これをイリド71とし、転位により *o*-アルキルフェノールを選択的に合成する方法を確立した⁴⁵⁾。

中間活性種フェノキシスルホニウム塩(70)はフェノール、スルフィドおよび塩化スルフリルの組み合わせによっても生成させることができると考えて、この系による[2,3]シグマトロピー転位を行なったところ、表8に示すような良い結果を得ることができた⁴⁶⁾。

[2,3]シグマトロピー転位による *o*-アルキルフェノール類の選択的合成法が確立されたので、これを応用してクロマン化合物の合成を検討した。(式38)に示すようにイソプロピル3-クロロプロピルスルフィド75と塩化スルフリルおよびフェノールとの[2,3]シグマトロピー転位によって得られた *o*-アルキルフェノール76を環

化, 還元的脱硫により有効にクロマン 77 が得られた⁴⁶⁾。

(式 39) に示すようにスルフィド 78 と塩化スルフリルおよびフェノールとの [2,3] シグマトロピー転位によって得られた *o*-アルキルフェノール 79 の環化, 還元的脱硫により有効に 2,2-ジメチルクロマン (80) が得られた⁴⁶⁾。

α -トコフェロールのビタミン E 活性は 2*R* 配置をもつ天然型ビタミン E (4) が最も高く, (2*S*) エナンチオマーは天然型の 1/5 程度の活性しかないため (2*R*)- α -トコフェロール (4) を選択的に合成する方法の確立が強く望まれている⁴⁷⁾。

著者らは [2,3] シグマトロピー転位を応用して, キラ

ル中心に 3 級水酸基を有するスルフィド 81, 塩化スルフリルおよびフェノール 82 とから 4 の合成前駆体 83 を立体保持によって合成することが逆合成解析 (図 6) に示すように可能であると考えた。

キラル中心をもつスルフィド (81) は天然型フィトール (84) を出発物質として (図 6) に示すような経路によって合成することが可能であると考えた。

以上のような逆合成解析 (図 6) により天然型フィトール (84) を出発物質として合成を行い, 予期した通り天然型ビタミン E (4) を高収率, 高い光学純度で得ることができた。即ち, 84 を香月-Sharpless 法⁴⁸⁾ でエポキシ化して (2*R*, 3*R*) エポキシド 85 を得た。85 をトシルエステル 86 を経てスルフィド 87 とし, 87 を LAH 還元でアルコール 88 とし, 88 をアセチル化して (3*R*)-3-アセトキシスルフィド 81 を得た (式 40)。

(式 41) に示すように 2,3,5-トリメチル-4-アセトキシフェノール (82) と (3*R*)-アセトキシスルフィド 81 との混合物に塩化スルフリルとトリエチルアミンを順次作用させると [2,3] シグマトロピー転位がおきて *o*-アルキルフェノール 89 が得られた。89 をラネ-Ni (W-4) で還元的脱硫するとビタミン E 前駆体 90 が得られた。90 を LAH により脱保護してから酸触媒により環化 (立体保持)⁴⁹⁾ すると天然型ビタミン E (4) を得ることができた⁴⁶⁾。

[2,3] シグマトロピー転位によるフェノール類の *o*-アルキル化は, 3 級水酸基を有するキラル炭素のまわりの立体配置を完全に保持したまま進行することが確認され, この種の生理活性化合物の合成に極めて有用であることが判った。

以上に述べたものは, 補酵素 Q_{10} から始まって天然型ビタミン E まで, 主として生理活性鎖状テルペノイドを

Fig. 6 Retrosynthesis of *d*- α -tocopherol.

合成ターゲットとして、立体選択的全合成の視点からまとめたものである。

E 型三置換オレフィンの選択的合成法は数多く報告されているが、それらの基本反応と合成ターゲット分子の骨格構築とを連繫させて考えた場合に、真に有効な方法は非常に少ない。そして、*Z* 型三置換オレフィンの選択的合成法の研究はまだ始ったばかりである。

興味ある生理活性鎖状テルペノイドは今後いろいろと発見されると思われるので、それらの全合成に対して有効な位置および立体選択的反応制御の優れた方法が見い出され、新しい全合成が達成されていくものと思われる。この小文が、鎖状テルペノイドの合成のみでなく、

種々の生理活性化合物の立体選択的全合成における問題点解決へのアプローチの一助になれば幸いである。

(昭和 62 年 10 月 12 日受理)

文 献

- 1) P. Gachon, A. Dergomard, H. Veschambre, *Chem. Commun.*, 1970, 1421
- 2) D.E. Wolf, C.H. Hoffman, N.R. Trenner, B.H. Arison, C.H. Shunk, B.O. Linn, J.F. McPherson, K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.*, 80, 4752 (1958)
- 3) R.A. Morton, U. Gloor, O. Schindler, W.M. Wilson, L.H. Chopard-dit-Jean, F.W. Hemming, O. Isler, W.M.F. Leat, J.F. Pennock, R. Rüegg,

- U. Schwietzer, O. Wiss, *Helv. Chim. Acta*, **41**, 2343 (1958)
- 4) U. Gloor, O. Isler, R.A. Morton, R. Rüegg, O. Wiss, *ibid.*, **41**, 2357 (1958)
- 5) A. Wright, M. Dankert, P. Fennessey, P.W. Robbins, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **57**, 1798 (1967)
- 6) Y. Higashi, J.L. Strominger, C.C. Sweeley, *ibid.*, **57**, 1878 (1967)
- 7) J. Burgos, F.W. Hemming, J.F. Pennock, R.A. Morton, *Biochem. J.*, **88**, 470 (1963)
- 8) W. Tanner, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **35**, 144 (1969)
- 9) C.J. Villemez, A.F. Clark, *ibid.*, **36**, 57 (1969)
- 10) J.F. Caccam, J.J. Jackson, E.H. Eylar, *ibid.*, **35**, 505 (1969)
- 11) F.W. Hemming, *MIP. Int. Rev. Sci. : Biochem. Ser. One*, **4**, 39 (1974)
- 12) H. Mayer, P. Schudel, R. Rüegg, O. Isler, *Helv. Chim. Acta*, **46**, 963 (1963)
- 13) H. Mayer, P. Schudel, R. Rüegg, O. Isler, *ibid.*, **46**, 950 (1963)
- 14) K. Sato, S. Inoue, S. Morii, *Chem. Lett.*, **1975**, 747
- 15) S. Inoue, R. Yamaguchi, K. Saito, K. Sato, *Bull. Chem. Soc., Jan.*, **47**, 3098 (1974)
- 16) K. Sato, S. Inoue, K. Saito, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1972**, 953
- 17) K. Sato, S. Inoue, K. Saito, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1973**, 2289
- 18) K. Sato, S. Inoue, A. Onishi, N. Uchida, N. Minowa, *ibid.*, **1981**, 761
- 19) J. Otera, H. Misawa, T. Mandai, T. Onishi, S. Suzuki, Y. Fujita, *Chem. Lett.*, **1985**, 1883
- 20) S.G. Hegde, M.K. Vogel, J. Saddler, T. Hrinyo, N. Rockwell, R. Haynes, M. Oliver, J. Wolinsky, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 441 (1980)
- 21) S. Inoue, N. Iwase, O. Miyamoto, K. Sato, *Chem. Lett.*, **1986**, 2035
- 22) 佐藤菊正, 大西明, 渡辺澄, 日化第 35 秋季年会講演予稿集Ⅱ, 638 (1976)
- 23) K. Sato, O. Miyamoto, S. Inoue, T. Kobayashi, F. Furusawa, *Chem. Lett.*, **1981**, 1711
- 24) R.M. Coates, M.W. Johnson, *J. Org. Chem.*, **45**, 2685 (1980)
- 25) K. Sato, O. Miyamoto, S. Inoue, F. Furusawa, Y. Matsuhashi, *Chem. Lett.*, **1983**, 725
- 26) K. Sato, O. Miyamoto, S. Inoue, F. Furusawa, Y. Matsuhashi, *ibid.*, **1984**, 1105
- 27) S. Tanaka, H. Yamamoto, H. Nozaki, K.B. Sharpless, R.C. Michaelson, J.D. Cutting, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 5254 (1974)
- 28) S. Terao, M. Shiraishi, K. Kato, *Synthesis*, **1979**, 467
- 29) 井上誠一, 高橋雄一, 田原武志, 宮本統, 佐藤菊正, 第 30 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会講演要旨集 157 (1986)
- 30) B.E. Rossiter, T.R. Verhoeven, K.B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 4733
- 31) 井上誠一, 高橋雄一, 田原武志, 宮本統, 佐藤菊正, 日化第 54 春季年会講演予稿集Ⅱ, 1374 (1987)
- 32) B.O. Lindgren, *Acta Chem. Scand.*, **19**, 1317 (1965)
- 33) A.R. Wellburn, F.W. Hemming, *Nature*, **212**, 1364 (1966)
- 34) D.P. Gough, F.W. Hemming, *Biochem. J.*, **117**, 309 (1970)
- 35) K. Sato, S. Inoue, A. Onishi, N. Uchida, N. Minowa, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1981**, 761
- 36) 井上誠一, 金子敏彦, 横溝裕彦, 宮本統, 佐藤菊正, 日化第 52 春季年会講演予稿集Ⅱ, 1526 (1986)
- 37) K. Sato, O. Miyamoto, S. Inoue, Y. Matsuhashi, S. Koyama, T. Kaneko, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 1761
- 38) S. Inoue, T. Kaneko, Y. Takahashi, O. Miyamoto, K. Sato, *ibid.*, **1987**, 1036
- 39) M.G. Burdon, J.G. Moffatt, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 4656 (1965)
- 40) P. Claus, *Monatsh. Chem.*, **102**, 913 (1971)
- 41) Y. Hayashi, R. Oda, *J. Org. Chem.*, **32**, 457 (1967)
- 42) Y. Hiraki, M. Kamiya, R. Tanikaga, N. Ono, A. Kaji, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **50**, 447 (1977)
- 43) P.G. Gassman, D.R. Amick, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 7611 (1978)
- 44) K. Sato, S. Inoue, K. Ozawa, M. Tazaki, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1985**, 2715
- 45) K. Sato, S. Inoue, K. Ozawa, T. Kobayashi, T. Ota, M. Tazaki, *ibid.*, **1987**, 1753
- 46) S. Inoue, H. Ikeda, S. Sato, K. Horie, T. Ota, O. Miyamoto, K. Sato, *J. Org. Chem.*, **52**, 5495 (1987)
- 47) S.R. Ames, M.I. Ludwig, D.R. Nelan, C.O. Robeson, *Biochem.*, **2**, 188 (1963)
- 48) T. Katsuki, K.B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 5976 (1980)
- 49) N. Cohen, R.J. Lopresti, C. Neukom, *J. Org. Chem.*, **46**, 2445 (1981)