多官能性天然生理活性物質の全合成

——大環状ピロリチジンアルカロイドの合成——

丹 羽 治 樹*

Total Synthesis of Polyfunctionalized, Biologically Active Natural Products.

——Synthesis of Macrocyclic Pyrrolizidine Alkaloids——

Haruki NIWA*

Synthetic studies on the macrocyclic pyrrolizidine alkaloids are described.

Racemic retronecine 9 and otonecine 10 were synthesized from a common and key intermediate 15. Optically active retronecine 9 was synthesized enantioselectively from (*R*)-(+)-malic acid 27. An efficient enantioselective synthesis of the *N*-(ethoxycarbonyl) methyl Geissman-Waiss lactone 39 was achieved from (*R*)-(+)-malic acid 27, providing a practical synthetic route to optically active retronecine 9.

Dicrotaline 6, an 11-membered pyrrolizidine alkaloid was synthesized by virtue of a newly developed method using the stannylene 64.

Total synthesis of optically active integerrimine 7, a representative of the 12-membered pyrrolizidine alkaloids was achieved as follows: Optically active integerrinecic acid derivative 80 synthesized enantioselectively from (*E*)-2-methylhepta-2,6-dienoic acid 74 was converted to the cyclic anhydride 82. Reaction of the cyclic anhydride 82 with the stannylene 64 gave the desired monoester 83 regioselectively. Lactonization of the monoester 83 by the Yamaguchi's method provided integerrimine MTM ether 84, which was converted to (–)-integerrimine 7.

1. はじめに

天然生理活性物質には複雑な炭素骨格と特異な官能基配列ならびに数多くの不斉中心をもつものが多い。このような多官能性化合物を高立体選択的に全合成する場合効率の良い炭素骨格の構築とともに、立体制御された官能基の導入が重要な課題となる。合成が最終段階に近づくとも多官能性化合物特有の反応性や官能基同志の相互作用が出現することが多い。そのため使用できる保護基や反応剤、反応条件に著しい制約を受けるようになり加速度的に困難さが増加する。当初計画立案した通りに合成研究が進行するのは稀であり、予期せぬ障壁のため余儀なく合成ルートの変更をせまられることもある。全合成

研究が山登りに例えられる由縁である。本稿では著者がこれまで行ってきた多官能性天然生理活性物質の合成研究のうち、ピロリチジンアルカロイドの合成に焦点を合わせ紹介したい。なお多官能性カゴ型分子の典型とも言えるピクロトキサン型セスキテルペノイド(図1)の全合成については既に本誌に総説を発表している¹⁾。あわせて参照して頂ければ幸甚である。

ピロリチジンアルカロイドの化学はウシ、ウマ、ヒツ

picrotoxinin

coriamyrtin (X = H)
tutin (X = OH)

asteromurin A

Fig. 1

* 名古屋大学理学部化学科 ()

* Department of Chemistry, Faculty of Science, Nagoya University ()

ジなどの草食家畜類の肝硬変症の研究に端を発している。世界各国の牧畜地帯では放牧した草食家畜類がしばしば肝硬変症にかかることが古くから知られていた。地域により、ウイントン病(ニュージーランド)、ピクトウ病(カナダ)などと呼ばれているこの家畜の肝硬変症の原因は牧草に混在するキク科キオン(*Senecio*)属植物を家畜が摂取するためと考えられていた。19世紀末になりこれら家畜の肝硬変症の原因物質として *Senecio tolutus* からセネシオン3が単離されるに至り、有毒ピロリチジンアルカロイドと肝障害との関係が一躍注目されるようになった^{2a)}。その後、数多くのピロリチジンアルカロイドがキク科を初めマメ科、ムラサキ科など広範な植物から単離されたが^{2b)}特にキク科 *Senecio* 属の植物に多く見出されることから一名セネシオアルカロイドとも呼ばれた。現在までに200種以上のピロリチジンアルカロイドが単離されている。

大部分のピロリチジンアルカロイドは1-メチルピロリチジン1を基本骨格とするアミノアルコール塩基がカルボン酸とエステル結合した構造2を有している(図2)。このアミノアルコール塩基部をネシン(necine)と

Fig. 2

総称し、それにエステル結合するカルボン酸をネシン酸(necic acid)と総称する(図2)。ピロリチジンアルカロイドはこのネシンとネシン酸との結合様式によりモノエステル型、ジエステル型、大環状ジエステル型など多彩な形で見いだされる²⁾。図3に代表的な大環状ジエステル型ピロリチジンアルカロイドの構造を示す。

ピロリチジンアルカロイドはそのすべてが肝毒性を示すわけではない。肝毒性を示すアルカロイドはネシンのC-1位とC-2位の間に二重結合を有し、少なくともC-9位水酸基がエステル化された構造を有する^{2b, 2e)}。特にレトロネシン9あるいはオトネシン10をネシンとする大環状ジエステル型アルカロイドに強い肝毒性が見られる^{2b, 2e, 3a-3c)}(図3, 4)。肝毒性を示すピロリチジンアルカロイドには発癌性が証明されたものもあり、「ワラビ」のプタキロサイド11^{3d)}、「ソテツ」のサイカシン12とともに植物起源の天然発癌物質として注目されている(図5)³⁾。発癌性ピロリチジンアルカロイドは身近な植物

Fig. 3

Fig. 4

Fig. 5

にも含まれている。例えば食用植物「フキノトウ」や「ツワブキ」にはペタシテンン4、センキルキン5が、民間薬に用いる「フキタンポポ」にはセンキルキン5が、「コンフリー」にはシンフィチンが含まれており、それぞれ各植物の発癌性の本体であることが証明されている^{3a-3c)}。牛乳や蜂蜜中にも低濃度ではあるが有毒ピロリチジンアルカロイドが見出されるという報告もあり、身近な環境発癌物質の一種として注意を要する^{2b, 2e, 3a-3c)}。

有毒ピロリチジンアルカロイドが肝毒性や発癌性を示すのは、摂取されたアルカロイドが肝臓で代謝され、反応性に富んだピロール誘導体13となり、DNAなどの求核性部位と共有結合する(14)ためと考えられている(図6)^{2b, 2e)}。一方レトロネシン9型のアルカロイドのなか

Fig. 6

に抗腫瘍性を示すものもあり、一部臨床試験が行われている⁴⁾。抗腫瘍性ピロリチジナルカロイドについては最近西村が本誌に興味深くまとめている^{4b)}。是非参照して頂きたい。

特異な化学構造と興味ある生物活性を有するピロリチジナルカロイドは有機合成化学的な見地から見ても興味深い化合物群であり近年活発に合成研究が行われている⁵⁾。ここ数年来著者らもピロリチジナルカロイドの合成研究を進めてきており、これまでに重要なネシンであるレトロネシン9、オトネシン10ならびに大環状ジエステル型アルカロイドであるジクロタリン6およびインテグリミン7の合成を達成した。次節以下それらの結果について順を追って述べる。

2. レトロネシン9およびオトネシン10の合成

前節でも述べたようにレトロネシン9あるいはオトネシン10をネシンとする大環状ジエステル型アルカロイドは顕著な肝毒性、発癌性を示す。大環状ジエステル型アルカロイドを合成するためには、構成するネシンとネシン酸を合成するとともにそれらを結合環化させ非対称な大環状ジエステルを構築する必要がある。大環状ジエステル型アルカロイド合成の第一歩としてまずネシンの合成から始めた。

レトロネシン9の合成研究は早くから行われている。1962年 Geissman ら^{6a)}により初めて(±)-レトロネシン9が合成されて以来、現在までに幾つかの研究グループにより(±)-9の合成が報告されている⁶⁾。Geissman らはラセミ体を光学分割して光学活性なレトロネシン9を得たが^{6a)}、エナンチオ選択的にレトロネシン9が合成されたのは最近のことである⁷⁾。レトロネシン9の合成研究が活発なのに比べ、生物活性発現の上で重要なもう一

つのネシンであるオトネシン10の合成研究は皆無である。筆者はヒドロキシエステル体15を共通中間体と想定し、この15からレトロネシン9とオトネシン10を合成する計画をたてた(図7)。特にヒドロキシエステル体15に存在するエナミン構造はアミノケトン構造が分子内でマスクされた形である。従って適切な官能基変換を施すことにより15からオトネシン10が合成できると考えた。

Fig. 7

2.1. (±)-レトロネシン9の合成⁸⁾ 図8に(±)-レトロネシン9の合成経路を示す。出発原料として、二環性不飽和エステル体16を選んだ⁹⁾。16をリチウムジイソプロピルアミド(LDA)によりジェノラートとし $\text{MoO}_5 \cdot \text{HMPA} \cdot \text{Py}$ ¹⁰⁾と反応させると求めるヒドロキシエステル体15が良好な収率で得られた。16への水酸基の導入はジェノラートと $\text{O}_3/\text{P}(\text{OEt})_3$ ¹¹⁾の反応でも達成できるが収率が低い。この15を接触還元すると三環性ラクトン体17¹²⁾が得られた。この17にベンゼンセレニル基を導入しセレノラクトン体18とした。最後に Robins ら¹³⁾の方法を適用し、18から二段階の反応[(i) LiAlH_4 , (ii) H_2O_2 -AcOH]により(±)-レトロネシン9を

a) LDA; $\text{MoO}_5 \cdot \text{HMPA} \cdot \text{Py}$. b) H_2/PtO_2 . c) LDA; $(\text{PhSe})_2$.
d) LiAlH_4 . e) H_2O_2 -AcOH.

Fig. 8

合成した⁸⁾。合成した(±)-9の¹H-NMR, IR, MSは天然レトロネシン9のそれらと完全に一致した。

2.2. (±)-オトネシン10の合成¹⁴⁾ 図9に(±)-オトネシン10の合成経路を示す。ヒドロキシエステル体15にチオフェノールをマイケル付加させ、三環性のチオフェノキシラクトン体19に導いた。19のチオフェノキシ基をHg(OAc)₂-H₂Oで水酸基に変換した後、メチオジド20を得た。この20をNaH-PhSeClでベンゼンセレネニル化すると求むるアミノケトラクトン体21が得られた。残る課題は21のラクトンを選択的に還元しジオール体22に導くことである。しかし21のベンゼンセレネニル基は1,3-ジカルボニル系の2位に結合しておりC-Se結合が還元解裂を受けやすい。事実21をジイソブチルアルミニウムヒドリド(DIBAL)で還元すると目的物22はまったく得られず、非常に極性の高い化合物(おそらく24)が生成する(図10)。一方21のケトンカルボニル基はアミノ基とトランスアンニュラー(渡環)相互作用している。この21にルイス酸を作用させれば渡環相互作用が増強され中間体25が生成すると考えられる(図10)。中間体25はケトン性がマスクされているため、21に比べC-Se結合が還元解裂しにくいと予想される。この25を還元すればラクトンのみ選択的に還元されたジオール体26の生成が期待できる。以上の観点のもとに、ルイス酸共存下での21の還元を種々検討した。その結果、21をEt₂AlCl-DIBALにより還元した後、生成物をアセチル化すると低収率ではあるが目的とするジアセタート体23を得ることができた(図9)。最後に23をH₂O₂で酸化して二重結合を導入し、脱アセチル化して(±)-オトネシン10を得た。

合成した(±)-10の各種スペクトルデータは天然品と完全に一致した。ここに(±)-オトネシン10の最初の合

Fig. 10

成が達成された¹⁴⁾。

2.3. (+)-レトロネシン9の合成-I¹⁵⁾ (±)-レトロネシン9の合成に続き、光学活性な(+)-レトロネシン9を合成した。

エナンチオ選択的なレトロネシン9の合成は西村^{7e)}、福本⁷⁾をはじめ数グループにより達成されている⁷⁾。著者は2.1.で述べた(±)-レトロネシン9の合成結果に基づき、(R)-(+)-リンゴ酸27から光学活性なセレノラクトン体18を合成し、このものから(+)-レトロネシン9を合成することとした(図11)。

図12, 図13に(+)-レトロネシン9の合成経路を示

Fig. 11

す。(R)-(+)-リンゴ酸27を塩化アセチルにより環状酸無水物に変換した後、エタノールアミンと反応させ、引き続き塩化アセチルと処理すると環状イミド体28が得られた。酸性条件下28を、エタノリシスしてジオール体とした。ジオール体の一級水酸基を選択的にピバロイル化し、さらに二級水酸基をプロモアセチル化して化合物29を得た。この29をアセトニトリル中トリフェニルホスフィンと反応させホスホニウム塩とした後、単離することなく引き続きEt₃Nで処理するとイリド30が生成する。この30はイミドカルボニル基との間で分子内Wittig¹⁶⁾反応を起こし高収率で不飽和ラクトン体31を与えた。この31を接触還元し飽和ラクトン体32を得た。続いて32のラクタムカルボニル基を選択的に還元した(図13)。まず32をLawessonの反応剤^{17,18)}でチオラクタム体33に導いた。この33をMeerweinの反応剤でイミニウム塩とし、続いてNaBH₃CNで還元すると高収率

a) PhSLi. b) Hg(OAc)₂-H₂O. c) MeI. d) NaH, PhSeCl.
e) Et₂AlCl, DIBAL. f) Ac₂O, Py. g) H₂O₂-AcOH. h) NaOMe.

Fig. 9

Fig. 12

Fig. 13

で目的とする 34 が得られた。この還元を NaBH_4 ¹⁷⁾ で行うと 34 の収率が落ちる。なお 32 のラクタムカルボニル基は Borch の条件¹⁹⁾ [(i) $\text{Et}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$, (ii) NaBH_3CN] でも選択的に還元できるが 34 の収率が若干悪い。(+) -レトロネシン 9 の合成で残された課題は、C-1 と C-2 (レトロネシン 9 の numbering) の炭素-炭素結合の形成である。そこでまず 34 のラクタンの α 位にベンゼンセレネニル基を導入し、さらに脱ピバロイル化しアルコール体 35 を得た。この 35 を TsCl-Py でトシル化したがトシラート体 36 が不安定なため単離できない。そこで THF 中 BuLi と TsCl を用いて 35 を 36 に導き、この 36 を単離することなく LDA で処理すると環化が進行し目的とするセノラクトン体 18 を光学活性体として得ることが出来た。(±) -レトロネシン 9 の合成と同様な手順[(i) LiAlH_4 , (ii) H_2O_2 - AcOH]⁸⁾ により (+) -18 から (+) -レ

トロネシン 9 を合成した¹⁵⁾。合成した (+) -レトロネシン 9 は比旋光度、融点を含めすべてのスペクトルデータが天然品と完全に一致した。

2.4. (+) -レトロネシン 9 の合成-II²⁰⁾ 1962 年 Geissman はフマル酸ジエチル 37 から出発し、38 (Geissman-Waiss ラクトン) さらにその *N*-(エトキシカルボニル)メチル体 39 を経由して (±) -レトロネシン 9 の合成を達成した(図 14)^{6a)}。前節 2.3. で著者が展開したイミドカルボニル基の分子内 Wittig 反応[図 12, 30 →

Fig. 14

31] は 38, 39 のエナンチオ選択的合成に利用できそうである。そこで前節 2.3. で述べた (+) -レトロネシン 9 合成の結果に基づき、*N*-(エトキシカルボニル)メチル-Geissman-Waiss ラクトン 39 のエナンチオ選択的合成を試みた。なお最近 Benn^{7a)}, Buchanan^{7c)}, 福本ら^{7b)} はエナンチオ選択的な Geissman-Waiss ラクトン 38 の合成を報告している。合わせて参照して頂ければ幸いである。

図 15 に *N*-(エトキシカルボニル)メチル-Geissman-Waiss ラクトン 39 の合成経路を示す。(R) - (+) -リンゴ酸 27 から得られる環状酸無水物とグリシンのエチルエステルより環状イミド体 40 を得た。40 を脱アセチル化し、続いて二級水酸基をブromoアセチル化し化合物 41 を得た。前節 2.3. で述べた手順に従い、41 をホスホニウム塩に導いた後、 Et_3N でイリド 42 を発生し分子内 Wittig 反応を行うと、目的とする不飽和ラクトン体 43 が高収率で得られた。43 を接触還元し、飽和ラクトン体 44 とした。44 のラクタムカルボニル基の選択的還元も前節 2.3. の化合物 32 の場合と同様チオラクタム体 45 を経由した。44 から導いた 45 を $\text{Et}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$ と反応させイミニウム塩とした後、 NaBH_3CN で還元すると高収率で *N*-(エトキシカルボニル)メチル-Geissman-Waiss ラクトン 39 が得られた²⁰⁾。(R) - (+) -リンゴ酸 27 から 39 への通算収率は 62% である。先に Benn^{7b)} らはこの 39 から約 50% の通算収率で (+) -レトロネシン 9 を得ている。ここに極めて効率の良い (+) -レトロネシン 9 の合成経路が開拓されたことになる。

- a) AcCl ; $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$; AcCl . b) HCl-EtOH . c) BrCH_2COBr , Py .
 d) Ph_3P ; Et_3N . e) $\text{H}_2/\text{Rh-Al}_2\text{O}_3$. f) $\text{MeO-C}_6\text{H}_4\text{-P(=O)(S-C}_6\text{H}_4\text{-OMe)-P(=O)(S-C}_6\text{H}_4\text{-OMe)-OMe}$.
 g) $\text{Et}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$; NaBH_3CN .

Fig. 15

3. 大環状ジエステル型ピロリチジンアルカロイドの合成

ネシンおよびネシン酸の合成研究に比べ、それらが結合環化した大環状ジエステル型アルカロイドの合成例は少ない。1981年Robinsらによるジクロタリン6の合成に始まり²¹⁾、現在までにクロバルバチンのアセタート体47(Meinwald)²²⁾、インテグリミン7[奈良坂(ラセミ体)^{6a)}、White(光学活性体)]²³⁾、フルビン48とクリスパチン49(Vedejs)²⁴⁾、モノクロタリン8(Vedejs)²⁵⁾の合成が報告されている(図16)。これらはいずれもレトロネ

Fig. 16

シン9をネシンとする大環状アルカロイドであるが、オトネシン10をネシンとする大環状アルカロイドは未だ合成されておらず今後の課題である。

大環状ジエステル型ピロリチジンアルカロイド合成の問題点は対称あるいは非対称なジカルボン酸と非対称ジオール(レトロネシン9)をいかに位置選択的に結合環化させ非対称な大環状ジエステルを構築するかという点である。この問題を解決するにあたり、Meinwaldは二つのカルボキシ基を保護基で区別したネシン酸誘導体51を調製した。この51でレトロネシン9のC-9位一級水酸基を選択的にエステル化し52を得、クロバルバチンのアセタート体47を合成した(図17)²²⁾。奈良坂、Vedejs、Whiteらはやはり保護基を導入したネシン酸誘導体54とレトロネシン誘導体53を用いてモノエステル体55を調製し、インテグリミン7²³⁾、モノクロタリン8²⁵⁾、フルビン48²²⁾、クリスパチン49²²⁾を合成した(図

Fig. 17

17)。著者はレトロネシン 9 の C-9 一級水酸基を環状酸無水物 56 で位置選択的にモノエステル化し, 57 を得, ラクトン化して大環状ジエステル 58 を構築する合成戦略をとることとした (図 18)。著者の合成戦略ではレト

Fig. 18

ロネシン 9 と環状酸無水物 56 から 4 種の可能なモノエステル体のうち 57 のみを選択的に得る必要がある。Robins らのジクロタリン 6 合成で見られるように環状酸無水物 50 によるレトロネシン 9 のモノエステル化は位置選択性がない (図 17, 50 に関するエナンチオ選択性については不明)²¹⁾。最近 Steliou-Hanessian らはヒドロキシカルボン酸 59 とジブチルスズオキシド (Bu_2SnO) とを用いて大環状エステル 60 の合成を報告した (図

Fig. 19

19)²⁶⁾。また Shanzer らはジオール類のスタニレン 61 と環状酸無水物 62 との反応により環状テトラエステル体 63 を合成している (図 19)²⁷⁾。そこでレトロネシン 9 をそのスタニレン誘導体 64 に変換し, 環状酸無水物 56 と反応させれば選択的なモノエステル体 65 の生成が期待できる²⁸⁾。引き続き, スズをテンプレートとして 65 をラクトン化させれば, 保護基を用いることなく位置選択的な大環状ジエステル 58 が一段階で構築できそうであ

Fig. 20

る (図 20)。以上の観点の基にスタニレン 64 を用いる大環状ジエステル型ピロリチジナルカロイドの合成を行った。

3.1. (+)-ジクロタリン 6 の合成^{2a)} まず (+)-レトロネシン 9 と Bu_2SnO をキシレン中加熱還流し, スタニレン 64 を調製した。この 64 をグルタル酸無水物 66 でモノアシル化し, 引き続きキシレン中で加熱還流すると約 40% の収率で 11 員環ジエステル 69 が得られた (図 21)。スタニレン 64 と環状酸無水物を用いると 11 員環ジエステルが一段階で構築できる。そこでこの反応を利用して (+)-ジクロタリン 6 を合成した。スタニレン 64 をジクロタリン酸無水物 67 でモノアシル化した後, グルタル酸無水物 66 の場合と同様, one pot でラクトン化させると (+)-ジクロタリン 6 とそのエピマー 46 がそれぞれ 14% および 12% の収率で得られた (図 21)。この (+)-ジクロタリン 6 の合成ではジアステレオ選択性が見られず, ラクトン化の収率も悪い。環状酸無水物 67 によるスタニレン 64 のモノアシル化は高収率で進行し, 選択的にレトロネシン 9 の C-9 位一級水酸基のモノエステルを与える。しかし酸無水物 67 のカルボニル基に関してはエナンチオ選択性は見られない。そこで三級水酸基を保護した環状酸無水物 68 を用いて同様のラクトン化反応を試みたがジアステレオ選択性ならびにラクトン化収率の向上には至らなかった²⁹⁾。

3.2. (−)-インテゲリミン 7 の合成^{30, 31)} 3.1. で述べたように, スタニレン 64 と環状酸無水物 (66–68) の反応ではレトロネシン 9 の C-9 位一級水酸基が選択的にアシル化される。そこでこの反応を利用してスタニレン 64 と非対称な 7 員環酸無水物 70 から非対称な 12 員環ジエステル 72 を位置選択的に構築することを検討した (図 22)。アジピン酸のモノエチルエステルから調製した環状酸無水物 70 をスタニレン 64 と反応させると, 4 種の可能なモノエステルのうち, 目的とするレトロネシ

Fig. 21

ン9の一級水酸基の飽和エステル71が選択的に生成した。この中間体71を引き続きキシレン中で加熱還流し、ラクトン化を試みたが、目的物72は得られなかった(図22)。そこで一端モノエステル73を単離し、山口法³²⁾を用いてラクトン化したところ求める非対称12員環ジエステル72を得ることが出来た(図22)。環状酸無水物70は飽和カルボニル基側でスタニレン64を選択的にアシル化した。この選択性は以下のように説明できる。70のもう一方のカルボニル基は二重結合との共役により求核攻撃に対する反応性が低下している。このため、飽和カルボニル基側でアシル化が高選択的に進行した。

このようにして、非対称ジカルボン酸と非対称ジオールから保護基を用いることなく位置選択的に非対称12員環ジエステルを構築できた。そこでこの手法を用いて

Fig. 22

光学活性な(−)-インテグリミン7を合成することとした。

(−)-インテグリミン7を合成するためには、光学活性なインテグリネシン酸81の環状酸無水物誘導体82が必要である(図23)。ラセミ型のインテグリネシン酸81の合成が幾つか報告されている^{68,33)}。それらの中で奈良坂ら^{68,33)}はラクトン体78を経由して(±)-インテグリネシン酸ラクトン(79)を合成している(図23)。著者はこの78をエナンチオ選択的に合成し、このものから(−)-インテグリミン7合成に必要な環状酸無水物誘導体82を得ることとした。なお最近 White 等²³⁾も(−)-インテグリミン7合成の一環としてエナンチオ選択的な79の合成を報告している。合わせて参照して頂ければ幸いである。

図23、に環状酸無水物誘導体82の合成経路を示す。出発原料としてジエンカルボン酸74³⁴⁾を選んだ。74をLiAlH₄で還元し、アリルアルコール体とした。このものをSharpless法で不斉エポキシ化し光学活性なエポキシド75を得た。この75をMe₃Al³⁵⁾で位置選択的に開環し、1,2-ジオール体とした後、一級水酸基を選択的にトリニトロベンゾイル化しベンゾアート体76を得た。76の二重結合をRuO₄³⁶⁾で酸化的に切断しラクトンベンゾアート体77を得た。この77のベンゾアート基をメタノリシスして一級アルコール体とした後、RuO₄³⁶⁾でカルボン酸に酸化し、さらにCH₃N₂処理してラクトン体78を得た。光学活性な78が得られたので奈良坂ら^{68,31)}の方法を若干修正して78から光学活性なインテグリネシン酸ラクトン79を合成した(図23)²⁹⁾。(−)-インテグリミン7を合成するため、さらに79を三段階の反応[(i)メタノリシス, (ii)三級水酸基の保護(DMSO-

Ac_2O)³⁷⁾, (iii) エステルの加水分解] でインテグリネシン酸誘導体 80 に変換した²⁹⁾。この 80 を DCC により環状酸無水物誘導体 82 に導いた。以上により光学活性な環状酸無水物誘導体 82 が得られたので(−)-インテグリミ

Fig. 23

ン 7 の合成を進めた。

(+)-レトロネシン 9 から調製したスタニレン 64 と環状酸無水物誘導体 82 を反応させると、4 種の可能なモノエステル体のうち、目的とするレトロネシン 9 の一級水酸基の飽和エステル体 83 が高選択的(収率 98%)に得られた(図 24)。82 は α 位が 4 級炭素となっているカルボニル基の側で選択的にアシル化が進行する。 α 位が 4 級炭素にもかかわらずアシル化において高い選択性が見られるのは、 α 位アルコキシ基の電子的効果によるものと考えられる。こうして得られたモノエステル体 83 を山口法³²⁾でラクトン化させると、インテグリミン MTM

Fig. 24

エーテル 84 が 75% の収率で得られた。最後に Ph_3CBF_4 で水酸基の保護基を除去し(−)-インテグリミン 7 を得た³¹⁾。合成した(−)-インテグリミン 7 は旋光度、融点を含めすべてのスペクトルデータが天然品と完全に一致した。

4. おわりに

レトロネシン 9, オトネシン 10 の合成から始まった大環状ピロリチジンアルカロイドの合成研究は、レトロネシン 9 型の非対称 12 員環ジエステルの新規位置選択的構築法を生みだし、代表的なアルカロイドであるインテグリミン 7 の合成を達成するに至った。残された未踏峰はオトネシン 10 をネシンとする大環状ピロリチジンアルカロイドである。新たな挑戦に奮い立ちたい。

〈謝辞〉 本研究は小沢秀明, 石渡博之, 黒田昭雄, 宇崎崎洋一, 宮地保好, 岡本 収の諸氏により推進されたものであり, ここに心から感謝いたします。Geissman-Waiss ラクトン 38 を御恵与下さいました奈良坂紘一教授(東京大学), 天然インテグリミン 7 を御供与下さいました C.C.J. Culvenor 博士(CSIRO, オーストラリア), 天然ジクロタリン 6 のスペクトルデータをご送付下さいました D.J. Robins 教授(グラスゴー大学)に深謝いたします。

最後に本研究を進めるにあたり, 絶えずご教示, ご鞭撻賜りました山田静之教授にここに厚くお礼申し上げます。

(昭和 62 年 12 月 2 日受理)

文 献

- 1) 丹羽治樹, 山田静之, 有合化, 44, 180 (1986)
- 2a) L.B. Bull, C.C.J. Culvenor, A.T. Dick, "The Pyrrolizidine Alkaloids" (1968) North-Holland Publishing Co.
- b) A.R. Mattocks, "Chemistry and Toxicology of Pyrrolizidine Alkaloids" (1986) Academic Press, Inc.
- c) 古谷 力, 引地 学, 有合化, 35, 653 (1977)
- d) L.W. Smith, C.C.J. Culvenor, J. Nat. Prod., 44, 129 (1981)
- e) A. R. Mattocks, "Phytochemical Ecology" (J.B. Harborne ed.), p.179 (1972) Academic Press, Inc.
- 3a) 広野 巖, 代謝, 18 巻臨時増刊 "癌 '81" (山村雄一, 杉村 隆編), p.775 (1981) 中山書店
- b) 広野 巖, 病態生理, 1, 146 (1982)
- c) I. Hirono, CRC Critical Rev. Toxicol., 8, 235 (1981)
- d) 山田静之, ファルマシアレビュー, No.21 "生物活性物質の単離" (日本薬学会編), p.15 (1986) 日本薬学会
- 4a) M. Suffness, G.A. Cordell, "The Alkaloids" (A.

- Brossi ed.), Vol.25, p.1 (1985) Academic Press, Inc.
- b) 西村吉雄, 有合化, 45, 873 (1987)
- 5a) D.J. Robins, "The Alkaloids" (M.F. Grundon ed.), Vol.8, p.47 (1978); Vol.9, p.55 (1979); Vol.10, p.49 (1981); Vol.11, p.44 (1981); Vol.12, p.54 (1982); Vol.13, p.65 (1983) The Royal Society of Chemistry
- b) D.J. Robins, *Adv. Heterocycl. Chem.*, 24, 247 (1979)
- c) D.J. Robins, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.*, 41, 115 (1982)
- d) D.J. Robins, *Nat. Prod. Rep.*, 1, 235 (1984); 2, 213 (1985); 3, 297 (1986)
- e) J.T. Wróbel, "The Alkaloids" (A. Brossi ed.), Vol.26, p.327 (1985) Academic Press, Inc.
- f) 奈良坂紘一, 有合化, 43, 464 (1985)
- 6a) T.A. Geissman, A.C. Waiss, Jr., *J. Org. Chem.*, 27, 139 (1962)
- b) J.J. Tufariello, G.E. Lee, *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 373 (1980)
- c) G.E. Keck, D.G. Nickell, *ibid.*, 102, 3632 (1980)
- d) E. Vedejs, G.R. Martinez, *ibid.*, 102, 7993 (1980)
- e) K. Narasaka, T. Sakakura, T. Uchimaru, K. Morimoto, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, 1982, 455
- f) T. Ohsawa, M. Ihara, K. Fukumoto, T. Kametani, *Heterocycles*, 19, 2075 (1982)
- g) K. Narasaka, T. Sakakura, T. Uchimaru, D. Guédin-Vuong, *J. Am. Chem. Soc.*, 106, 2954 (1984)
- h) E. Vedejs, S. Larsen, F.G. West, *J. Org. Chem.*, 50, 2170 (1985)
- 7a) H. Rüeger, M. Benn, *Heterocycles*, 19, 23 (1982)
- b) H. Rüeger, M. Benn, *ibid.*, 20, 1331 (1983)
- c) J.G. Buchanan, G. Singh, R.H. Wightman, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1984, 1299
- d) A.R. Chamberlin, J.Y.L. Chung, *J. Org. Chem.*, 50, 4425 (1985)
- e) Y. Nishimura, S. Kondo, H. Umezawa, *ibid.*, 50, 5210 (1985)
- f) K. Shishido, Y. Sukegawa, K. Fukumoto, T. Kametani, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1987, 993
- 8) H. Niwa, A. Kuroda, K. Yamada, *Chem., Lett.*, 1983, 125
- 9a) N.J. Leonard, T. Sato, *J. Org. Chem.*, 34, 1066 (1969)
- b) H.W. Pinnick, Y.-H. Chang, *Tetrahedron Lett.*, 1979, 837
- 10) E. Vedejs, D.A. Engler, J.E. Telschow, *J. Org. Chem.*, 43, 188 (1978)
- 11) J.N. Gardner, F.E. Carlon, O. Gnoj, *ibid.*, 33, 3294 (1968); J.N. Gardner, T.L. Popper, F.E. Carlon, O. Gnoj, H.L. Herzog, *ibid.*, 33, 3695 (1968)
- 12) Synthesis of this compound by the different route has been reported; M. Viscontini, H. Buzek, *Helv. Chim. Acta*, 55, 670 (1972)
- 13) D.J. Robins, S. Sakdarat, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1979, 1734
- 14) H. Niwa, Y. Uosaki, K. Yamada, *Tetrahedron Lett.*, 24, 5731 (1983)
- 15) H. Niwa, Y. Miyachi, O. Okamoto, Y. Uosaki, K. Yamada, *ibid.*, 27, 4605 (1986)
- 16) The related studies on intramolecular Wittig reaction of the imide carbonyl group were reported: J.M. Muchowski, P.H. Nelson, *ibid.*, 21, 4585 (1980); W. Flitsch, P. Wernsmann, *ibid.*, 22, 719 (1981)
- 17) S. Raucher, P. Klein, *ibid.*, 21, 4061 (1980)
- 18) S. Scheibye, B.S. Pedersen, S.O. Lawesson, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 87, 229 (1978); M.P. Cava, M.I. Levinson, *Tetrahedron*, 41, 5061 (1985)
- 19) R.F. Borch, *Tetrahedron Lett.*, 1968, 61
- 20) H. Niwa, O. Okamoto, Y. Miyachi, Y. Uosaki, K. Yamada, *J. Org. Chem.*, 52, 2941 (1987)
- 21) J.A. Devlin, D.J. Robins, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1981, 1272; K. Brown, J.A. Devlin, D.J. Robins, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1983, 1819
- 22) J. Huang, J. Meinwald, *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 861 (1981)
- 23) J.D. White, S. Ohira, *J. Org. Chem.*, 51, 5494 (1986)
- 24) E. Vedejs, S.D. Larsen, *J. Am. Chem. Soc.*, 106, 3030 (1984)
- 25) E. Vedejs, S. Ahmad, S.D. Larsen, S. Westwood, *J. Org. Chem.*, 52, 3938 (1987)
- 26) K. Steliou, A. Szczygalska-Nowosielska, A. Farve, M.A. Poupart, S. Hanessian, *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 7578 (1980); K. Steliou, M.A. Poupart, *ibid.*, 105, 7130 (1983)
- 27) A. Shanzer, J. Libman, H. Gottlieb, F. Frolow, *ibid.*, 104, 4220 (1982); A. Shanzer, J. Libman, H.E. Gottlieb, *J. Org. Chem.*, 48, 4612 (1983)
- 28) Review for regioselective acylation using stannylene derivatives of diols: S. David, S. Hanessian, *Tetrahedron*, 41, 643 (1985)
- 29) 岡本 収, 石渡博之, 黒田昭雄, 丹羽治樹, 山田静之, 日本化学会第53回秋季年会, 名古屋, 講演予稿集 I (シンポジウム), p.136 (1986)
- 30) H. Niwa, Y. Miyachi, Y. Uosaki, K. Yamada, *Tetrahedron Lett.*, 27, 4601 (1986)
- 31) H. Niwa, Y. Miyachi, Y. Uosaki, A. Kuroda, H. Ishiwata, K. Yamada, *ibid.*, 27, 4609 (1986)
- 32) J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M.

- Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **52**, 1989 (1979)
- 33a) C.C.J. Culvenor, T.A. Geissman, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 1647 (1961)
- b) N.K. Kochetkov, A.E. Vasil'ev, S.N. Levchenko, *Zh. Obshch. Khim.*, **34**, 2202 (1964) [*Chem. Abstr.*, **61**, 9399 d (1964)]
- c) J.D. Edwards, Jr., T. Hase, C. Hignite, T. Matsumoto, *J. Org. Chem.*, **31**, 2282 (1966)
- d) U. Pastewka, H. Wiedenfeld, E. Röder, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, **313**, 846 (1980)
- e) S.E. Drewes, N.D. Emslie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1982**, 2079
- f) K. Narasaka, T. Uchimaru, *Chem. Lett.*, **1982**, 57
- 34) P.M. Savu, J.A. Katzenellenbogen, *J. Org. Chem.*, **46**, 239 (1981)
- 35) T. Suzuki, H. Saimoto, H. Tomioka, K. Oshima, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 3597 (1982)
- 36) P.H.J. Carlsen, T. Katsuki, V.S. Martin, K.B. Sharpless, *J. Org. Chem.*, **46**, 3936 (1981)
- 37) K. Yamada, K. Kato, H. Nagase, Y. Hirata, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 65

勤務先・住所などの変更についてお願い

住所、勤務先などに移動のあった場合は下記ひな型に従い「はがき」でご連絡下さるようお願い致します。変更通知のない場合は当協会からの諸通知や、会誌などが届きません。会員諸氏のご協力をお願い申し上げます。

会 員 No.	氏 名	
新・勤務先(所在地) ✧ 郵便番号ならびに電話番号	旧	
新・住 所(自宅) ✧ 郵便番号ならびに電話番号	旧	
◎連絡先は○を付けご指定下さい。		

あて先 有機合成化学協会 会員係 106 東京都港区麻布台 2-2-12 三貴ビル
特にお願ひ!!

会社の寮、公営・(集合)住宅等の入居者は名称、棟号、室番号まで住所を明記して下さい。