総 合 論 文

L-トレイトール誘導体を共通キラル素子として活用する天然物合成

樹 林 千 尋*

Natural Product Synthesis Utilizing L-Threitol Derivative
as a Common Chiral Synthon.

Chihiro KIBAYASHI*

This article reviews our own work on the recent development of the methodology for chiral preparation of nitrogen-containing natural products including alkaloids, antibiotics etc. utilizing 4-O-benzyl-2,3-O-bis(methoxymethyl)-L-threitol (1), readily available from L-tartaric acid, as a common chiral synthon. The strategy for the natural product synthesis is based on regulating the stereochemical course of nucleophilic addition to the α,β -bis[(methoxymethyl)oxy] carbonyl and imino systems with highly selective diastereofacial differentiation in chelation or nonchelation processes, which are predictable. Also, this approach has allowed us to demonstrate the marked versatility of 1 as a synthetically very flexible chiral building block.

1. はじめに

容易に入手できる光学活性物質を原料物質として、化学変換によりその不斉を直接標的化合物中に組み込むキラルプール法は、キラル化合物の合成手段として古くより行われている方法である。その有用性は、主として糖類を用いる天然物合成において現在も広く認められている¹⁾。この方法は、近年著しい進歩を遂げつつある不斉合成法と比べても効率性、確実性、光学純度などの点で優れている反面、標的化合物合成の成否がキラルプールの入手のいかんにかかっている制約があるため合成的多様性に欠ける弱点がある。このような問題点を解消する一法として、キラルプールの分子内の不斉中心の影響により他のアキラルな炭素部位に新しい不斉中心を構築し、キラルプールの合成的多様性を高める方法が有効であると思われる。

このような観点から、我々は安価なキラルプールとしてL-酒石酸を選び、これより容易に調製される4-O-benzyl-2,3-O-bis(methoxymethyl)-L-threitol (1)を出

発原料とする天然物合成を試みた²⁾。1は、 C_2 対称性を有するL-トレイトール誘導体の一方の一級水酸基がベンジル基で保護された構造を持つ簡単な4炭素基本単位であるが、1の一級アルコール部分をカルボニル基に変えたのち、分子内の(メトキシメチル)オキシ基(MOMO基)の影響下に1,2-(または1,3-)不斉誘起を行って新しい不斉中心を導入すれば、1のキラルビルディングブロックとしての多様性を高めることができる。さらにベンジル基で保護された他方の一級アルコールを脱保護ののち、カルボニル基に変え同様の不斉誘起を繰り返せば、1の潜在的 C_2 対称要素が反映されて再び同一原理に基づく不斉点構築が達成され、1の合成的多様性がなお一層高められることとなる。さらに MOM 基で保護された2位および3位のグリコール部は、酸化開裂によるアルデヒドへの変換やデオキシ化によるオレフィンへの変換等の足がかりとなる。

Fig. 1

このように、1は簡単な構造であるにもかかわらず潜在的な多機能性を備えていると考えられることから、天然物合成のための有効な多目的共通キラル素子として活

* 東京薬科大学第一薬品化学教室 ()

* Tokyo College of Pharmacy ()

用し得ることが期待された。我々は以上の観点に基づき、ここ数年来1の合成的多様性を引き出すための一連の系統的手法の確立と、その天然物合成への応用を試みている。本稿では、これらに関するこれまでに我々の得た成果について述べてみたい。

2. 共通キラル素子の合成

1は安価なL-酒石酸(2)を出発原料として容易に調製することができる。即ち、L-酒石酸をエステル化、次いでメチラルと五酸化リンでメトキシメチル化後水素化アルミニウムリチウム(LAH)還元を行ってジオール4とし、ジメチルスルホキシド中水素化ナトリウムの存在下に1当量の塩化ベンジルを作用させてモノベンジル化を行うと、ジメチルエステル3より3工程、通算収率68%で目的物1が得られる(図2)³⁾。

Fig. 2

この合成では、各工程とも100グラム〜キログラムオーダーの規模で反応を行うことができる。また各反応成績体は減圧蒸留または再結晶によって精製でき、カラムクロマトグラフィーによる精製操作を省くことができるので大量合成に適している。また、すべての工程においてエピメリ化によるジアステレオマーの副成は認められなかった。

3. α, β -ビス[(メトキシメチル)オキシ]カルボニル化合物に対するジアステレオ面区別求核的付加反応

ここに得られた1の一級アルコール部分はさまざまな官能基へ変換可能であるが、例えばカルボニル化合物5へ変換すると、カルボニル基に隣接する不斉因子(R^*)の存在によりカルボニル基の両面はジアステレオトピックとなるので、アキラルな有機金属試薬の求核付加により1対のジアステレオマーを生じる(図3)。

Fig. 3

Fig. 4

このような非環状カルボニル化合物のジアステレオ面区別反応における立体経路は、Cram 則に基づき開鎖モデルおよび環状モデルによるコンホメーションの固定を考慮することにより予測できる⁵⁾。即ち、図4に示すように5に対する求核剤の付加がFelkin-Anh 型の開鎖モデル⁶⁾を経て進めばanti 成績体を生じる(経路a)。また、カルボニル基と β -MOMO基が金属に配位し6員環キレート(β -キレート)を形成した場合にもanti 体が生成する(経路b)。一方、付加反応がカルボニル基と α -MOMO基で形成される5員環キレート(α -キレート)を経由して進行すればsyn 付加体が生成する(経路c)。

これらの立体経路を一定の予測性のもとに任意に制御できれば、1のキラル素子としての有用性は一層高いものとなる。この観点から、 α, β -ビス-MOMO基を有するカルボニル化合物に対する求核剤のジアステレオ面区別反応について検討した。

1をSwern酸化してアルデヒド6とし、各種Grignard試薬との反応を行ったところ、いずれの場合もsyn 体7の生成が優先することが認められた(ジアステレオマー比80:20~77:23)^{7,8)}。また6と(*p*-メトキシベンジル)マグネシウムクロリドとのGrignard反応は複雑な混合物を与えたが、6を脱ベンジル化してラクトール9としたのち、Grignard反応を行うと上記と同様にsyn 体10の優先的生成が見られた(79:21)⁴⁾。

以上のように、threo-ビス-MOMO基を有するアルデヒド6および9(ヘミアセタール構造)のGrignard反応では、すべて α -キレーションモデルに基づくsyn 選択性が優位となることがわかった。なお我々の得た結果とは逆に、6のイソプロピリデンアナログである12と種々

Fig. 5

の有機金属試薬との反応では、 α -キレーションは起こらず非キレート Felkin モデルによって説明される *anti* 選択性が現れることが山向ら⁹⁾により報告されている (図6)。これらの結果は、同一基質であっても保護基の違いによって求核付加の立体経路を制御できる可能性を示唆しており興味深い。

Fig. 6

上記6および9のGrignard反応では高いジアステレオ選択性が得られないこと、またもっぱら *syn* 体の生成が優先し *anti* 体を選択的に得ることができないこと等の理由から、次に上記 Grignard 成績体のジアステレオマー混合物を酸化して対応するケトン 15a-e とし (図7)、それらのヒドリド還元について検討した (表1)^{7,8)}。

表1に見られるように、ヒドリド還元剤として水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素亜鉛、Vitride[®]、LAHを用いたときは、いずれもカルボニル平面の *re* 面側からのヒドリド付加が優先し *anti*-アルコール8が生成した。このような *anti* 選択性は環状モデル A (図8)

Fig. 7

Fig. 8

によって説明できる。Aにおいては、カルボニル酸素と α -および β -MOMO基の酸素によって形成される空間に金属がうまく適合して配位し、一種のクラウンエーテル効果が生じるため、 α -キレート構造がより強固に固定されるのであろう。水素化ホウ素亜鉛を用いたとき最も高い *anti* 選択性 (99 : <1~93 : 7) が得られるのは、亜鉛の高い配位能力によりAのキレート構造がより堅固になるためであろう¹⁰⁾。一方、 β -MOMO基を持たず α -MOMO基のみを持つ基質16では、水素化ホウ素亜鉛による *anti* 選択性が83 : 17まで低下している (後述、表2, run 1)。このことは α -キレート構造の安定化に対する β -MOMO基の寄与を裏付けている。

以上とは対照的に、トリアルキル水素化ホウ素試薬 (L-Selectride[®]) を用いたときには面区別性は逆転し、*si* 面側からのヒドリド付加による *syn* 体8の生成が優先する (表1, run 4, 8, 12, 18)。この *syn* 選択性は β -キレートモデル (B) によっても Felkin-Anh モデル (C) によっても説明でき、選択性を支配するのはどちらのモデルなのかははっきりしない。この点を明らかにするために α -MOMO基のみを持つケトン16についてヒドリド付加

Table 1 Diastereoselectivity in hydride reduction of α,β -bis[(methoxymethyl)oxy] ketones **15a-e**.

Run	Ketone	R	Reducing agent ^{a)}	Products	
				Syn/anti ratio ^{b)}	Yield, %
1	15a	Me	NaBH ₄	21 : 79	94
2	15a	Me	Zn(BH ₄) ₂	7 : 93	85
3	15a	Me	Vitride	14 : 86	82
4	15a	Me	L-Selectride	77 : 23	75
5	15b	<i>n</i> -Pr	NaBH ₄	20 : 80	93
6	15b	<i>n</i> -Pr	Zn(BH ₄) ₂	5 : 95	95
7	15b	<i>n</i> -Pr	Vitride	5 : 95	87
8	15b	<i>n</i> -Pr	L-Selectride	92 : 8	75
9	15c	<i>n</i> -Bu	LiBH ₄	54 : 46	97
10	15c	<i>n</i> -Bu	Zn(BH ₄) ₂	1 : >99	95
11	15c	<i>n</i> -Bu	ZnH ₂	63 : 37	71
12	15c	<i>n</i> -Bu	L-Selectride	92 : 8	83
13	15d	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Zn(BH ₄) ₂	1 : >99	78
14	15e	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ CH ₂	NaBH ₄	28 : 72	99
15	15e	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ CH ₂	Zn(BH ₄) ₂	1 : >99	91
16	15e	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ CH ₂	LiAlH ₄	36 : 64	66
17	15e	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ CH ₂	Vitride	5 : 95	78
18	15e	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ CH ₂	L-Selectride	95 : 5	74

a) Reaction conditions : For NaBH₄ : EtOH, 0°C; for Zn(BH₄)₂ : Et₂O, -20-0°C; for Vitride : toluene, -78°C; for L-Selectride : THF, -78°C; for LiBH₄ : THF, -20°C; for ZnH₂ (from NaBH₄ and ZnCl₂) : Et₂O, -20°C; for LiAlH₄ : Et₂O, 0°C.

b) Determined by 400-MHz ¹H NMR.

Table 2 Diastereoselectivity in hydride reduction of α - and β -[(methoxymethyl)oxy] ketones **16** and **19**.

Run	Substrate	Reducing agent	Products	
			<i>Syn/anti</i> ratio ^{a)} (Yield, %)	
1	16	Zn(BH ₄) ₂	17 (syn)	18 (anti)
2		LiBH ₄	17 : 83 (83)	43 : 57 (78)
3		L-Selectride	89 : 11 (88)	
4	19^{b)}	Zn(BH ₄) ₂	20 (syn)^{b)}	21 (anti)^{b)}
5		LiBH ₄	71 : 29 (89)	66 : 34 (76)
6		L-Selectride	69 : 31 (94)	

a) Determined by 400-MHz ¹H NMR integration. b) Racemate.

を行った(表2)⁸⁾。水素化ホウ素亜鉛を用いた場合(run 1)は予想通り α -キレート制御が優先し, *anti* 選択性(83:17)が認められたが, L-Selectride を用いたとき(run 3)は選択性は逆転し *syn* 異性体17の生成が優先した(89:11)¹¹⁾。後者の L-Selectride による *syn* 選択性は, 反応基質内に β -MOMO 基が存在しないので β -キレート制御による結果ではあり得ず, 非キレート制御過程によってのみ説明できる。

次に β -MOMO 基のみを有するケトン19についても同様の検討を行ってみたところ, 選択性は低下するものの(71~66:29~34)還元剤の種類を問わず常に β -キレートモデル D (図8) によって予測される *syn* 選択性が認められた(表2, run 4~6)⁸⁾。

このように L-Selectride による還元では, α -置換ケトン16も β -置換ケトン19も共に *syn* 選択性を示した(それぞれ非キレート制御および β -キレート制御による)が, その選択率は α -体16(89:11)の方が β -体19(69:31)よりも高かった。このことは, L-Selectride による *syn* 選択性の発現には β -キレート効果よりも非キレート立体規制が主に効いていることを示している。従って, 上記 α, β -ジ置換ケトン15の L-Selectride 還元における *syn* 選択性は, α -MOMO 基の存在が関係する非キレート Felkin-Anh 型のコンホメーション規制が支配的要因となって発現したものであり, これに β -MOMO 基による β -キレート制御効果が加わった結果高選択性(92:8)が達成されたのであろう。L-Selectride がこのように主として非キレート制御還元試薬として働くのは, L-Selectride などのトリアルキル水素化物が Lewis 酸性を持たず¹²⁾ 配位能力が低いことに起因すると考えられる。

このように, α, β -ビス-MOMO 置換ケトン15は水素化ホウ素亜鉛または L-Selectride 還元により, それぞれ高選択的に *anti*- (8) または *syn*-アルコール(7)を与えることが明らかとなった。両反応に共通していることは, α -MOMO 基が支配的因子となって一義的にジアステレオ面区別が達成され, さらに β -MOMO 基が面選択性を向上させる役割を担っている点である。両還元反応における高選択性の発現は, このような2個の MOMO 基の働きが調和した結果として説明できる。このように還元剤を使い分けることにより, 予測に基づくジアステレオ面区別が可能となったが, このような面区別法は, 後述するように α, β -ビス-MOMO 基を有する他のケトン類にも適用でき, 我々の経験した範囲内では例外なく上記の予測性が成立した。

以上により, 所望の絶対配置を持つ不斉中心を任意に

構築する手法が確立し, 柔軟性を持つ有用なビルディングブロックとして1を天然物合成に適用できる見通しが立ったので, 初めに L-ダウノサミンの合成を試みた。

4. L-ダウノサミンの合成

L-ダウノサミン(24)は, 有効な制癌剤として注目されるアンサラサイクリン系抗生物質であるアドリアマイシン(22)およびダウノルビシン(23)等のデオキシアミノ糖

Fig. 9

成分である。22や23に対する薬理的興味が刺激となってダウノサミンの合成は近年極めて活発に行われている^{13,14)}。またこれらの抗生物質は, 微生物による供給は生産コストが高いため, 実用的なキラル合成が望まれている¹³⁾。

1より導いた既述のアルデヒド6に2-ブロモメチル-1,3-ジオキソランより製した Grignard 試薬(THF, 0°C)を作用させると, α -キレート制御を経て生成した *syn* 体25が単一のジアステレオマーとして得られた(図10)。

上述のように, 6に対し通常の Grignard 試薬による求

Fig. 10

核付加を行った場合(図5), *syn* 選択性が80:20~77:23の範囲にあったことと比べると, ここに得られた完

全な *syn* 選択性は特筆すべき結果である。このような高選択性が現れる理由としては、遷移状態において基質の5員環キレート構造の空いた面から求核剤が接近する際、求核剤中のアセタール酸素がキレート環内の中心金属に配位して求核剤の接近方向が固定され、面区別性がさらに高められることによるものと推定される¹⁵⁾。

得られた *syn*-アルコール 25 を光延反応により配置転転したフタルイミド 26 へ導いた。26 をデオキシ化して 27 としたのち、*N*-保護基をベンゾイル基に変えて 28 とし、三フッ化ホウ素エーテレートとエタンジチオール¹⁶⁾を反応させると、環状アセタール基および MOMO 基が開裂すると同時に、生成したアルデヒドがソフトな求核剤であるエタンジチオールによって補促され 29 を好収率 (92%) で与えた¹⁷⁾。29 を水銀塩で脱保護することにより *N*-ベンゾイル-L-ダウノサミン (30) が得られた¹⁸⁾。

この合成は完全に立体規制されており、全工程を通じて面倒なジアステレオマーの分離は不要である。また6よりの通算収率 32.7% (1 より 26.8%) で光学的に純粋な成績体を得られるので実用性を備えた合成法と考えている。

5. (−)-アニソマイシンの合成

(−)-アニソマイシン (31) は種々の放線菌から生産される抗生物質で、原虫やカビに対し特効を示しアメーバ赤痢治療薬 (商品名 Flagecidin[®]) として臨床的に用いられている。

Fig. 11

前述のように、1 より導かれたケトン 15e の α -キレート制御ヒドリド付加により高選択的 (99 : <1, 表 1, run 15) に *anti*-アルコール 8e が得られたので、これを出発原料とした。8e を脱ベンジル化ののちジメシレート 32 へ導き、これに 1 当量のアジ化ナトリウムを作用させてモノアジド 33 とした。33 を接触還元すると、アジドより生じた一級アミンの S_N2 型求核置換を経て分子内閉環が起こり 34 を単一のジアステレオマーとして与えた。34 は脱保護により 35 とした (図 12)。

アニソマイシンの合成では、3 位へのアセトキシ基の位置選択的導入が鍵工程のひとつとして数えられるが、これに関する既知の方法としては、僅かな例外¹⁹⁾を除きほとんどの場合エポキシドの求核的開環反応が利用されている²⁰⁾。我々は 35 の 3 β 位の水酸基が隣接する 2 β 位のアニシル基により空間的に遮へいされていることを利

Fig. 12

用して、極めて効率良い 3 位の水酸基の位置選択的アセチル化を達成した。即ち 35 を Cbz 基で *N*-保護ののち、*tert*-ブチルジメチルシリル (TBDS) クロリドを作用させると、かさ高い TBDS 基は空いている 4 α -水酸基へ一方的に入り、36 を単一成績体として与えた。36 を *O*-アセチル化後フッ素イオンで脱シリル化し、接触還元により脱ベンジルオキシカルボニル (Cbz) 化を行うと光学純度 100% を有する (−)-アニソマイシン (31) が得られた (図 13)⁴⁾。

Fig. 13

6. (+)-コドノプシニンの合成

コドノプシニンおよびコドノプシンはソ連の研究グループによって単離²¹⁾された単環性ピロリジナルカロイドであるが、この系列に属するアルカロイドとしては特異な 1,2,3,4,5-ペンタ置換様式を持っている²²⁾。コドノプシンは動物で降圧作用を示すことが報告されている²³⁾。コドノプシニンおよびコドノプシンの 4 個の不斉中心の相対配置は、¹H NMR のカップリング定数の Karplus 式による解析から、それぞれ 38 式および 39 式に示すように 2*R**, 3*S**, 4*S**, 5*S** と提出されている²⁴⁾。し

かし置換ピロリジンの立体配置を決定する手段として Karplus 式の適用は信頼できない結果を与えることがあり²⁵⁾, 上記提出式 (38 および 39) には確定的な根拠が不足していると思われた。我々は、コドノブシニンの提出式 (38) を再検討するために、共通キラル素子 1 より出発して 38 およびそのジアステレオマーに相当する (+)-40, 41, 42 のキラル合成を行った。その結果、提出式 38 は誤りであり、40 式が正しいことが判明した。同時に、天然 (-)-コドノブシニンの絶対構造が (-)-40 式で示されることも明らかとなった²⁶⁾。これらの経過について以下に述べる。

Fig. 14

38, (+)-40, 41, 42 の合成経路を一般化して示すと図 15 のようになる。4 連続不斉中心を持つ 4 種の非環状ア

Fig. 15

ミノアルコール中間体は、それぞれ目的物の立体配置に対応するキラリティーを備えている。これらの鍵合成中間体は、いずれも 1 を共通のキラルビルディングブロックとして用いることにより製することができるものと思

われる。

上記合成計画に従って、初めにコドノブシニンの提出式 38 の合成を試みた。1 より導かれた前述の *anti*-アミノアルコール 8d (表 1, run 13) を光延反応に付したところ、エピメリ化が起こり目的とする *syn*-フタルイミド 43 と共に *anti*-フタルイミド 44 が 1:1 の比で生成した (図 16)。

Fig. 16

43 を脱ベンジル化後 Swern 酸化によりアルデヒド 45 とし Grignard 反応 (MeMgBr, Et₂O, -78°C) を行うと, α-キレート制御を受け *syn, syn, syn*-アルコール 46 を優先的に与えた。46 を順次脱フタロイル化, Cbz 化, メシル化後 *tert*-ブトキシカルウムで処理すると, S_N2 型転を伴う分子内閉環が進行し 49 が単一成績体として得られた。49 を LAH 還元後脱保護を行って (-)-2-エピコドノブシニン (38) を得た (図 17)。38 はコドノブシニ

Fig. 17

ンの提出立体式に相当するが、天然物とスペクトルが一致しなかったことから提出式が誤りであることが判明し

た。

次に(+)-40の合成を以下のように行った。上述の *anti*-フタルイミド 44 をアルデヒド 50 としたのち、 α -キレート制御 Grignard 反応により *anti,syn,syn*-アルコール 51 を主成績体として得、上記と同様の変換反応を行ってメシレート 53 とした。53 を接触還元すると脱 Cbz 化と共に閉環反応が進行し 54 を単一成績体として与えた。54 を *N*-メチル化後脱保護すると(+)-コドノブシニン [(+)-40] が得られた (図 18)。ここに得られた

Fig. 18

(+)-40 は、天然(-)-コドノブシニンとの比較の結果から非天然型(-)-エナンチオマーであることがわかり、天然コドノブシニンの構造は絶対構造を含めて(-)-40

式で示されることが明らかとなった。

上記(+)-40の合成で用いた *anti*-フタルイミド 44 の生成 (図 16) は非立体選択的であったので、別法による 44 のジアステレオ選択的の合成について検討した。1 より誘導された各種ケトン 15 (前述) をオキシム 55 とし、各種水素化アルミニウム試薬で還元すると (図 19)、一般

Fig. 19

に *anti*-アミン 56 の生成が優先することがわかった (表 3)²⁷⁾。

55 の還元における *anti* 選択性は、図 20 に示す 6 員環

Fig. 20

アルミニウム錯体モデルにより説明できる。コンホマー A は A^(1,2) strain²⁸⁾ がないため優位となり、ヒドリドイオン攻撃は主に A に対して行われるが、その際立体障害の少ない上面 (*re* 面) からの攻撃が有利となり、56 を優先的に与えるのであろう。

このようにしてジアステレオ選択的に得られた *anti*-

Table 3 Diastereoselectivity in hydride reduction of α,β -bis[(methoxymethyl)oxy] ketone oximes 55a, b, d.

Run	Oxime	R	Reducing agent	Product	Syn/anti ratio ^{a)} (Yield, %)
1	55a	Me	LiAlH ₄	57a/56a	20 : 80 (71)
2	55a	Me	AlH ₃	57a/56a	25 : 75 (71)
3	55a	Me	Vitride	57a/56a	26 : 74 (53)
4	55a	Me	DIBAL	57a/56a	30 : 70 (13)
5	55b	n-Pr	LiAlH ₄	57b/56b	21 : 79 (65)
6	55b	n-Pr	AlH ₃	57b/56b	23 : 77 (30)
7	55d	p-MeOC ₆ H ₄	LiAlH ₄	57d/56d	19 : 81 (12)
8	55d	p-MeOC ₆ H ₄	AlH ₃	57d/56d	14 : 86 (10)

a) Determined by 400-MH ¹H NMR integration.

アミン **56 d** は、無水フタル酸と反応させることにより上述の *anti*-フタルイミド **44** へ導かれたが、**56 d** の生成が低収率なためこの方法は放棄した。

一方、**38** および (+)-**40** の合成の過程 (図 17, 18) で副成績体として得られた *syn, syn, anti*- (**47**) および *anti, syn, anti*-アルコール (**52**) は、上記と同様の経路を経てコードノブシニンのジアステレオマー **41** および **42** へそれぞれ導かれた (図 21, 22)。41 および 42 は共に天然コードノブシニンと一致しないことが確認された。

Fig. 21

Fig. 22

7. 共通キラル素子を用いる天然物の エナンチオダイバージェント合成

天然物などの光学活性物質では、一方の鏡像異性体のみが特異的に生物活性を示したり、鏡像異性体間で異なる生理作用を示すことが多々見られる (サリドマイドの悲劇は後者に該当する)。これらは主に鏡像異性体と生体内受容体との結合性が両異性体間で異なることに起因する。従って生物活性の適正な評価を行うためには、各々の鏡像異性体を光学的に純粋な形で入手することが強く

求められる。両異性体の入手方法としては、光学分割、不斉合成、誘導法 (キラルプール法) 等が一般に利用されるが、これらの方法では分割剤、不斉反応試薬、キラルプールなどの不斉源が一对のエナンチオマーとして入手可能でなければならない。しかしながら両方のエナンチオマーが常に入手できるとは限らず、また一方が高価なことも少なくない。そこで容易に入手可能な一方のエナンチオマーのみを不斉源として利用し、目的化合物の両エナンチオマーを合成できれば極めて好都合である。このような観点から、我々は上述のキラル素子 **1** を単一の出発原料とするエナンチオダイバージェントな天然物合成の可能性について検討した。

7.1. 合成計画 我々は標的化合物としてビニジン (**67**) およびインドリチジン **195 B** (**68**) を選び、これらの両エナンチオマーを各々独立につくり分けする方法を立案した。合成計画の概略を図 23 に示す。1 から導いた

Fig. 23

ケトン **63** を α -キレート制御および非キレート制御ヒドリド還元によりそれぞれ *anti*-および *syn*-アルコール **64** とする。ここに新生した各々の中心は互いにエナンチオメリックな関係にあるので、既存の分子内不斉源 (ビス-

MOMO 基)を適当な方法で除去すれば1組のエナンチオマー[(*S*)-および(*R*)-66]を得ることができる。不斉源の除去法としては、64をグリコール65へ誘導後式1に示すように、(1)エポキシドのデオキシ化²⁹⁾(2)環状チオノカルボネートの脱硫-脱炭酸³⁰⁾の2法を考慮した。(1)法および(2)法はそれぞれ*Z*-および*E*-オレフィンを立体特異的に与える。

こうして得られたオレフィン66の(*S*)-*E*体および(*R*)-*E*体からは(-)-および(+)-ピニジン(67)が、(*S*)-*Z*体および(*R*)-*Z*体からは(+)-および(-)-インドリチジン195B(68)が導かれた。

7.2. (+)-および(-)-ピニジンの合成 (-)-ピニジン[(-)-67]は種々のマツ科植物より単離されたピペリジンアルカロイドであり³¹⁾、その絶対構造は2*R*,6*R*と決定されている³²⁾が天然物のキラル合成は未だ行われていなかった。我々は上述の基本計画に基づき、ピニジンの両エナンチオマーの合成を以下に行った⁸⁾。

1をデオキシ化して69とし、アルデヒド70へ変換後ケトン71へ導いた。71をL-Selectrideで還元すると91:9の非キレート制御選択性で*syn*-アルコール72を優先的に与えた。一方、還元剤として水素化ホウ素垂鉛を用いると、71はα-キレート制御を受け*anti*体73がほぼ単一のジアステレオマーとして得られた(図24)。

Fig. 24

上述の*syn*-アルコール72を光延反応により4位の立体配置が反転したフタルイミド体74とし、脱フタルイル化次いでベンジル化、Cbz化を経て75を得た。75をWacker酸化(O_2 , $PdCl_2$, $CuCl_2$)³³⁾によりメチルケトン76とし、接触還元を行うと脱Cbz化および分子内閉環が同一反応容器内で進行しピペリジン体77を単一成体として与えた。次いで、77を*N*-トシル化後脱MOM化して得られた*trans*-グリコール78にHünig塩基存在下チオカルボニルジイミダゾールを作用させてチオノカルボネート79へ変換し、これを亜リン酸トリメチルで処理すると立体特異的に*E*-オレフィン(2*S*,6*S*)-80が生成した。最後に(2*S*,6*S*)-80のBirch還元による脱トシル化を行い(+)-ピニジン[(+)-67]を得た(図25)。

Fig. 25

本合成品は、非天然型エナンチオマーであることが天然品との比較により確認された。

引き続き、先に合成した*anti*-アルコール73より出発

Fig. 26

し、上記とほぼ同様のルートをたどって天然型(-)-ピニジン[(-)-67]の合成が達成された(図26)。

7.3. (+)-および(-)-インドリチジン195Bの合成
(+)-インドリチジン195B [(+)-68]³⁴は、南米アマゾン川流域に主として生息する矢毒蛙 *Dendrobates histrionicus* の皮膚抽出物から最近 Daly らにより単離された微量アルカロイドの一種である³⁵。本アルカロイドの相対構造は、Daly ら³⁶により ¹H NMR の解析から (5*E*, 9*E*)-3-ブチル-5-メチルインドリチジンと提出されており、また絶対配置は同一起原類縁化合物との旋光度の比較から 3*S*, 5*S*, 9*S* と推定されているが、試料量が微量なため確証は得られていない。またラセミ体、光学活性体とも未だ合成されていない。

7.3.1. ジアステレオ選択的ヒドリド付加反応によるキラル鍵中間体の合成 上述の基本計画(図24)に従い、初めに標的化合物(+)-68および(-)-68の立体配置に対応するキラリティーを備えた鍵中間体の合成から着手した。

既述の方法で1からジアステレオ選択的に合成された *anti*-アルコール8c(表1, run 10)および *syn*-アルコー

Fig. 27

Table 4 Diastereoselectivity in hydride reduction of 9-amino-7,8-bis[(methoxymethyl)oxy] tridec-1-en-6-one derivatives 86, 88, and 89.

Run	Substrate	Reducing agent	Products	
			<i>syn/anti</i> ratio ^{a)} (Yield, %)	
1		Zn(BH ₄) ₂	 90 (<i>syn</i>) + 91 (<i>anti</i>)	4 : 96 (95)
2		NaBH ₄		37 : 63 (99)
3		LiBH ₄		42 : 58 (88)
4		L-Selectride		99 : 1 (86)
5		LS-Selectride		97 : 3 (69)
6		Zn(BH ₄) ₂	 92 (<i>syn</i>) + 93 (<i>anti</i>)	2 : 98 (75)
7		Zn(BH ₄) ₂	 94 (<i>syn</i>) + 95 (<i>anti</i>)	1 : >99 (77)
8		L-Selectride		>99 : 1 (72)

a) Determined by 400-MHz ¹H NMR integration.

ル7c (表1, run 12) を, 図27に示すように5工程でそれぞれ対応するケトン86および88へ導いた。また, アルデヒド87は4工程でケトン89とした。なお, 以上の合成において, アルデヒド85および87のGrignard反応(4-ペンテニル側鎖の導入)はいずれも非立体選択的であり, 生成したアルコール体はジアステレオマーの等量混合物であった。

このようにして得られた3種のケトン(86, 88, 89)は, ヒドリド還元により前述のヒドリド還元(表1)の場合と全く同じジアステレオ面区別性を示すことが観察された(表4)。即ち, 非キレート制御還元剤であるトリアキル水素化ホウ素試薬(L-Selectride, LS-Selectride)を用いると, 予想通り顕著な syn 選択性を示し高選択的に90および94が得られた(run 4, 5, 8)。また水素化ホウ素重鉛を用いると, α -キレートモデルによって予測される $anti$ 成績体91, 93, 95が高選択的に得られた(run 1, 6, 7)。

このように1を共通の出発原料として6種のアミノアルコール体が高選択的に導かれたが, これらのうち $anti, syn, syn$ 体(92, 94)および $syn, syn, anti$ 体(91)がそれぞれインドリチジン195B(68)の(+)-および(-)-エナンチオマーに対応するキラリティーを備えている。

7.3.2. (-)-インドリチジン195Bの合成 上述の $syn, syn, anti$ 中間体91を脱フタロイル化, Cbz化, メシ

Fig. 28

ル化によって96としたのち塩基(t -BuOK)処理して閉環体97を単一成績体として得た。97を酸処理により $trans$ -グリコール98とし, これをトリヨードイミダゾール, トリフェニルフォスフィン, 亜鉛と共に加熱すると, エポキシド(2*R*,5*R*)-99を経由する Z -オレフィン化(式1)が起こり(2*R*,5*R*)-100が生成した。(2*R*,5*R*)-100のWacker酸化により末端オレフィンが位置選択的に酸化を受けメチルケトン(2*R*,5*R*)-101を与えた³⁷⁾。これを接触還元すると, 少量のC-5エピマー(-)-102の副成を伴って(-)-インドリチジン195B[(-)-68]が得られた(図28)。ここに得られた(-)-68は天然インドリチジン195Bとの比較の結果から非天然型(-)-エナンチオマーであることが判明した⁸⁾。

7.3.3. (+)-インドリチジン195Bの合成 天然型エナンチオマー(+)-68の合成は, 先に得られた $anti, syn, syn$ 中間体94を用いて達成された(図29)。94を $trans$ -

Fig. 29

グリコール103としデオキシ化すると(2*S*,5*S*)-100が得られる。この化合物は上記(2*R*,5*R*)-100の鏡像異性体に相当するので, 以下上記(図28)と全く同じ反応工程を適用して天然型エナンチオマー(+)-68を得た。以上の結果から天然(+)-インドリチジン195Bの絶対構造は(+)-68式であることを確定した⁸⁾。

7.4. (+)-モノモリンIの合成 先に合成した syn, syn, syn -アルコール90を出発物質として使い, 上記インドリチジン195Bの合成経路をそのまま適用すれば(+)-モノモリンI[(+)-103]の合成が可能である。(+)モノモリンIはファラオ蟻(*Monomorium pharaonis*)より単離³⁸⁾された追跡フェロモンの一種であるが³⁹⁾, 興味深いことにその化学構造は上述の矢毒蛙アルカロイド(インドリチジン195B)のC-3エピマーに相当している^{40, 41)}。

(+)-モノモリンIの合成経路を図30に示す。本合成は完全に立体規制されており, 光学的に純粋な(+)-103が単一成績体として得られた⁴²⁾。

なお, 出発物質として $anti, syn, anti$ -アルコール93(ま

たは 95) を用い上記 (+)-103 の合成と全く同じ経路を適用すればモノリン I の非天然型エナンチオマー (-)-103 も得られることになるので、本合成も形式的には 1 を活用するエナンチオダイバージェントな天然物合成として位置づけられる。

Fig. 30

8. (+)-ジヒドロペリフィリンの合成

(+)-ジヒドロペリフィリン (109) は *Periptyrgia marginata* より単離された 13 員環ラクタム構造を有する新しいタイプのスベルミジナルカロイドである⁴³⁾。本アルカロイドはラセミ体として合成されているが⁴⁴⁾、光学活性体の合成はこれまでなされていなかった。図 31 に

Fig. 31

示した合成計画の概略に従って、初めに (S)-β-フェニルアラニン (111) の合成を検討した。

1 より導いた既述の 3 を Schiff 塩基 113 とし、フェニルリチウム (THF, 0°C) を作用させると *syn*-アミン 114 が 86 : 14 のジアステレオ選択比で主成績体として得られた (図 32)。

このような *syn* 選択性は、上述のカルボニル化合物の α-キレート制御求核付加反応の場合と同様に、窒素原

Fig. 32

子と α-MOMO 基によって形成される 5 員環キレート構造によって説明できる (図 33)。

Fig. 33

上記と異なり、113 のシクロヘキシリデンアナログとみせる Schiff 塩基 116 に亜鉛塩の存在下リチウムエノラートを作用させた場合は、α-キレート効果が見られず *anti* 選択性が現れると報告されている (図 34)⁴⁵⁾。

Fig. 34

syn-アミン 114 を脱 MOM 化次いで *N*-Boc 化後過ヨウ素酸を用いてグリコール開裂を行いアルデヒド 119 とした。119 を水素化ホウ素ナトリウムで還元後脱ベンジル化して 120 へ導き、ニトリル化次いで加水分解を経て光学的に純粋な (S)-β-フェニル-β-アラニンの *N*-Boc 誘導体 121 を得た (図 35)。

Fig. 35

121 はジアミン 122 と縮合後図 36 に示す工程を経て (+)-ジヒドロペリフィリンへ導いた⁴⁶⁾。

Fig. 36

9. おわりに

以上述べたようにL-酒石酸より誘導されたL-トレイトールキラル素子1は、4炭素からなる簡単な基本単位でありながら、キラルビルディングブロックとしての潜在的多様性を秘めており、高光学純度を有する天然物の効率的なキラル合成に広く応用できるものと考えている。本稿では我々がこれまでに得た限られた結果を紹介させて頂いたが、この中から本法の有用性の一端をくみ取って頂ければ幸いである。

本研究では、ジアステレオ選択性発現における溶媒効果、求核剤の検討、基質の置換基の影響等まだ多くの検討課題を残しており、今後応用性の拡大と併せて追究して行く必要があるものと考えている。

なお、本研究は主に当教室大学院生であった山崎直毅博士の多大な貢献により達成されたものであり、ここに記して感謝の意を表する。

(平成2年1月16日受理)

文 献

- 1) 例えば最近の総説として：S. Hanessian, "Total Synthesis of Natural Products: The 'Chiron' Approach", (1983) Pergamon Press
- 2) 3炭素からなるキラルグリセロール単位も優れた基本ビルディングブロックとして天然物合成に活用されている。最近の総説として：高野誠一，小笠原國郎，有合化，40，1037 (1982)；J. Jurczak, S. Pikul, T. Bauer, *Tetrahedron*, 42, 447 (1986)；S. Takano, *Pure Appl. Chem.*, 59, 353 (1987)；高

- 野誠一，小笠原國郎，有合化，45，1157 (1987)；高野誠一，小笠原國郎，*ibid.*, 47, 813 (1989)
- 3) すでに我々はL-酒石酸ジエチルより57%の通算収率で1の合成を行っているが³⁰⁾，本稿で述べる方法は上記既報の方法を一部改良したものである。
- 4) H. Iida, N. Yamazaki, C. Kibayashi, *J. Org. Chem.*, 51, 1069 (1986)
- 5) E.L. Eliel, "Asymmetric Synthesis" (J.D. Morrison ed), Vol. 2A, Chapter 5 (1983) Academic Press
- 6) M. Chérest, H. Felkin, N. Prudent, *Tetrahedron Lett.*, 1968, 2199；N.T. Anh, O. Eisenstein, *Nouv. J. Chim.*, 1, 61 (1977)
- 7) H. Iida, N. Yamazaki, C. Kibayashi, *J. Org. Chem.*, 51, 3769 (1986)
- 8) N. Yamazaki, C. Kibayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, 111, 1396 (1989)
- 9) T. Mukaiyama, K. Suzuki, T. Yamada, *Chem. Lett.*, 1982, 929
- 10) T. Ohishi, T. Nakata, *Acc. Chem. Res.*, 17, 388 (1984)
- 11) α-ベンジルオキシケトンの水素化ホウ素重鉛およびK-Selectrideによる還元反応においても同様のジアステレオ選択性が観察されている：T. Takahashi, M. Miyazawa, J. Tsuji, *Tetrahedron Lett.*, 26, 5139 (1985)
- 12) E. Negishi, "Organometallics in Organic Synthesis", Vol. 1, Chapter 5 (1980) Wiley-Interscience
- 13) ダウノサミンの合成に関する最近の総説：F.M. Hauser, S.R. Ellenberger, *Chem. Rev.*, 86, 35 (1986)
- 14) 上記総説¹³⁾以後発表されたダウノサミンの合成：Y. Kimura, T. Matsumoto, M. Suzuki, S. Terashima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 59, 663 (1986)；M. Hirama, I. Nishizaki, T. Shigemoto, S. Itô, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1986, 393；Y. Kita, F. Ito, O. Tamura, Y.Y. Ke, Y. Tamura, *Tetrahedron Lett.*, 28, 1431 (1987)
- 15) "アセタール効果"による選択性の向上に関しては以下の報告例がある：G.J. McGarvey, M. Kimura, *J. Org. Chem.*, 47, 5420 (1982)；T.R. Kelly, P.N. Kaul, *ibid.*, 48, 2775 (1983)
- 16) K. Fuji, K. Ichikawa, M. Node, E. Fujita, *ibid.*, 44, 1661 (1979)
- 17) エタンジチオールが存在しない条件 (HCl, CF₃CO₂H, BCl₃, Me₃BBr 等) で28のエーテル結合開裂を行うと直接30が得られるが，低収率 (30～54%) である¹⁸⁾。
- 18) H. Iida, N. Yamazaki, C. Kibayashi, *J. Org. Chem.*, 51, 4245 (1986)
- 19) D.P. Schumacher, S.S. Hall, *J. Am. Chem. Soc.*, 104, 6076 (1982)；S. Jegham, B.C. Das, *Tetrahedron Lett.*, 29, 4419 (1988)

- 20) S. Oida, E. Ohki, *Chem. Pharm. Bull.*, **17**, 1405 (1969); C.M. Wang, J. Buccini, I. Chang, J. TeRaa, R. Schwenk, *Can. J. Chem.*, **47**, 2421 (1969); I. Felner, K. Schenker, *Helv. Chim. Acta*, **53**, 754 (1970); J.P.H. Verheyden, A.C. Richardson, R.S. Bhatt, B.D. Grant, W.L. Fitch, J.G. Moffatt, *Pure Appl. Chem.*, **50**, 1363 (1978); J.G. Buchanan, K.A. Maclean, H. Paulsen, R.H. Wightman, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 486; T. Shono, N. Kise, *Chem. Lett.*, **1987**, 697; A.I. Meyers, B. Dupre, *Heterocycles*, **25**, 113 (1987)
- 21) S.F. Matkhalikova, V.M. Malikov, S.Yu. Yunusov, *Khim. Prir. Soedin*, **5**, 606 (1969); S.F. Matkhalikova, V.M. Malikov, M.R. Yagudaev, S. Yu. Yunusov, *ibid.*, **7**, 210 (1971)
- 22) S.F. Matkhalikova, V.M. Malikov, S.Yu. Yunusov, *ibid.*, **5**, 607 (1969); S.F. Matkhalikova, V.M. Malikov, S. Yu. Yunusov, *ibid.*, **5**, 30 (1969);
- 23) M.T. Khanov, M.B. Sultanov, M.R. Egorova, *Farmakol. Alkaloidav Serdech. Glikohidov.*, **1971**, 210 [*Chem. Abstr.*, **77**, 135091r (1972)]
- 24) M.R. Yagdaev, S.F. Matkhalikova, V.M. Malikov, *Khim. Prir. Soedin*, **8**, 495 (1972)
- 25) H. Booth "Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy" (J.W. Emsley, J. Feeney, L.H. Sutcliffe ed), Vol. 5, pp.220-225 (1969) Pergamon
- 26) H. Iida, N. Yamazaki, C. Kibayashi, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 3255 (1985); H. Iida, N. Yamazaki, C. Kibayashi, *J. Org. Chem.*, **52**, 1965 (1987)
- 27) H. Iida, N. Yamazaki, C. Kibayashi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 746
- 28) F. Johnson, *Chem. Rev.*, **68**, 375 (1968)
- 29) P.J. Garegg, B. Samuelson, *Synthesis*, **1979**, 469; P.J. Garegg, B. Samuelson, *ibid.*, **1979**, 813
- 30) E.J. Corey, R.A.E. Winter, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 2677 (1963); E.J. Corey, F.A. Carey, R.A.E. Winter, *ibid.*, **87**, 934 (1965)
- 31) W.H. Tallent, V.L. Stromberg, E.C. Horning, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 6361 (1955); W.H. Tallent, E.C. Horning, *ibid.*, **78**, 4467 (1956)
- 32) R.K. Hill, T.H. Chan, J.A. Joule, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 147 (1965)
- 33) Wacker 酸化の総説: R. Hüttel, *Synthesis*, **1970**, 225
- 34) 本アルカロイドはゲフィロトキシシン 195 B (gephyrotoxin 195 B) と一般に呼称されていたが, 本アルカロイドの発見者である Daly ら³⁹⁾は indolizidine 195 B と改称すべきことを提唱している。本稿ではこの提唱に従いインドリチジン 195 B と呼称する。
- 35) 矢毒蛙アルカロイドに関する最近の総説: J.W. Daly, T.F. Spande, "Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives" (S.W. Pelletier ed), Vol. 4, Chapter 1 (1986) Wiley-Interscience
- 36) T. Tokuyama, N. Nishimori, I.L. Karle, M.W. Edwards, J.W. Daly, *Tetrahedron*, **42**, 3453 (1986)
- 37) Wacker 酸化により内部オレフィンはほとんど酸化を受けず, 末端オレフィンのみが選択的に酸化される。これに関する最近の総説として: 辻二郎, 野上潤造, 萬代忠勝, 有合化, **47**, 649 (1989)
- 38) F.J. Ritter, I.E.M. Rotgans, E. Talman, P.E.J. Verwiël, F. Stein, *Experientia*, **29**, 530 (1973); F.J. Ritter, C.J. Persoops, *Neth. J. Zool.*, **25**, 261 (1975)
- 39) J.P. Edwards, D.B. Pinnering, *Ann. Appl. Biol.*, **89**, 395 (1978)
- 40) (+)-モノモリン I の絶対構造の決定: J. Royer, H.-P. Husson, *J. Org. Chem.*, **50**, 670 (1985)
- 41) モノモリン I の合成: J.E. Oliver, P.E. Sonnet, *ibid.*, **39**, 2662 (1974); P.E. Sonnet, J.E. Oliver, *J. Heterocyclic Chem.*, **12**, 289 (1979); P.E. Sonnet, D.A. Natzel, R. Mendoza, *ibid.*, **16**, 1041 (1979); R.V. Stevens, A.W.M. Lee, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1982**, 102; H. Iida, Y. Watanabe, C. Kibayashi, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 5513 (1986); R. Yamaguchi, E. Hata, T. Matsuki, M. Kawanishi, *J. Org. Chem.*, **52**, 2094 (1987) および文献 40
- 42) N. Yamazaki, C. Kibayashi, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 5767 (1988)
- 43) R. Hocquemiller, A. Cavé, H.-P. Husson, *Tetrahedron*, **33**, 645 (1977)
- 44) H.H. Wasserman, H. Matsuyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 461 (1981); L. Crombie, R.C.F. Jones, D. Haigh, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 5151 (1986)
- 45) T. Mukaiyama, Y. Goto, S. Shoda, *Chem. Lett.*, **1983**, 671 (亜鉛塩が存在しない場合は 2:1 の比率で *syn* 体の生成が優先する)
- 46) T. Kaseda, T. Kikuchi, C. Kibayashi, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 4539 (1989)