ニトロオレフィンを利用した不斉合成

野出 学^{*†}・富士 薫^{*}

Asymmetric Syntheses Utilizing Nitroolefins.

Manabu Node^{*†} and Kaoru Fuji^{*}

Nitroolefins are versatile synthetic intermediates in organic synthesis because of excellent ability for carbon-carbon bond formation and easy transformation to a variety of functional groups. In the reaction of enolates with chiral nitroolefins, a chiral hetero substituent is replaced by the carbon substituents *via* addition-elimination process. The scope, limitations, and the mechanism for this type of asymmetric induction will be discussed. The resulting chiral nitroolefins have a wide utility as chiral building blocks for the chiral syntheses of the natural products, such as *Aspidosperma*, *Hunteria*, and *Physostigma* alkaloids, tricyclic diterpenoids and sesquiterpenoids.

1. はじめに

光学活性有機化合物の合成には光学活性天然物を出発原料とするいわゆるキラルプールを利用する方法、合成途中の光学分割、または不斉誘導反応のいずれかを用いなくてはならない。筆者らは天然物合成に有用な不斉誘導反応の開発を目的とした研究を実施しているが、これは言い換えれば有用な不斉合成素子 (Chiral Building Block) の開発研究であるとも言える。この不斉合成素子の製法上重要な点はその光学純度、合成の簡便さ、有機合成上の有効性であろう。この研究で最初に遭遇する問題は不斉合成素子としてどのような官能基をもつ化合物をターゲットとするかという点である。Seebach¹⁾ はニトロアルケン、ニトロエナミン等を含めた脂肪族ニトロ化合物は有機合成上理想的な合成中間体ではなからうかという表現でその有用性 (多様な炭素-炭素結合形成反応と多彩な官能基変換反応等) について紹介している。さらにその後の総説²⁻⁵⁾ ではニトロ化合物の拡大された有用性が紹介され、Seebach の言う理想的な合成中間体であ

ることを裏付けているとも言えるであろう。この観点からニトロ化合物を不斉合成素子としてデザインすることは価値があると考えられる。特にニトロアルケン類は Michael 型付加あるいは Diels-Alder 反応などの原料として合成的価値が高い。また Michael 型付加反応においては不斉触媒⁶⁾ あるいは不斉エナミン⁷⁾ を使用することにより光学活性ニトロアルカンを得ることができる。以上のことから β -ヘテロ置換ニトロアルケン (例えばニトロエナミン) を不斉反応剤とした不斉ニトロオレフィン化反応を検討することとした。以下、筆者らの研究室で現在までに得られた基礎的研究と天然物合成への応用研究をまとめて紹介する。

2. 不斉反応剤の開発と反応性

ニトロオレフィンの β 位にヘテロ原子をもつ化合物 1 の β 置換基 (Y^*) 内に不斉があれば適当な求核種との付加-脱離型置換反応により形成されるニトロアルケン 2 に不斉が導入できると考えられる (式 1)。この反応で

Y^* は付加段階で不斉補助基として働き、後半の脱離段階では脱離基として働く。それ故反応全体として Y^* は

^{*} 京都大学化学研究所, 抗癌医薬開発第 2 研究部門 ()

^{*} Institute for Chemical Research, Kyoto University ()

^{*†} 現. 京都薬科大学 ()
Present, Kyoto Pharmaceutical University ()

不斉脱離基であるとも言える。不斉脱離基を用いる不斉誘導反応は一般的に S_N2 反応であり(式2)遷移状態3では当然のことながら X-Y 結合が反応前に比べて伸びて

おり、しかも求核剤は不斉脱離基の反対側から攻撃するため不斉誘導の効率が余り良くないと予想される。一方、付加-脱離型不斉誘導法では不斉脱離基は求核剤の攻撃(平衡がなければこの時不斉が誘導される)が終わってから脱離するため高い不斉誘導が期待できる。そこで1の置換基 Y^* にどのようなヘテロ原子を導入するかが問題となるが、入手容易な光学活性アミノ化合物(ニトロエナミン)と光学活性硫黄化合物(ニトロビニルスルフィドまたはスルホキシド)を導入することとした。

2.1. 不斉ニトロエナミン ニトロエナミンの合成については Rajappa の総説³⁾に紹介されているように多数の合成法がある。筆者らは Royer らの方法⁸⁾でニトロアルカン4からワンポットでモルホリノニトロエナミン5とした後(R)あるいは(S)-メトキシメチルピロリジン(以後 RMP, SMP と略す)とのアミノ基交換反応により不斉ニトロエナミン6を収率よく合成することができた(スキーム1)⁹⁾。得られた不斉ニトロエナミンの二重結

合の立体化学は *E* 型であり、(S)-6 のニトロオレフィン部と SMP 基間の立体配座は図1に示される立体構造をとっていることが溶液中でのスペクトルデータならびに X 線結晶解析で明らかにされた。この不斉ニトロエナミンの構造的特徴は窒素原子の孤立電子対がニトロオレフィン部と共鳴することにより SMP 基の自由回転を固定化し、ニトロオレフィン部とピロリジン環が同一平面内に配置されメトキシメチル基(以後 MOM 基と略す)がその平面から突き出た構造をとっていることである。

Fig. 1

ニトロエナミンの求核剤に対する反応性は上記共鳴の寄与によりニトロアルケンに比べ大きく減少していると考えられるがアルキル金属¹⁰⁾やインドール¹¹⁾などの求核剤と付加-脱離型置換反応を経て合成上有用なニトロアルケン類を与えることが知られている。またカルボニルの活性メチン化合物との反応(式3)ではニトロ基の強

い電子吸引効果によりアシニトロ型の成績体7を与えることが知られている¹²⁾。上記求核種による反応において不斉誘導は不可能であることから反応後異性化の心配のない活性メチン化合物のニトロオレフィン化(式4)を検

討した。表1にその結果の一部を示すがニトロエナミンは活性メチンをもつ各種カルボニル化合物(ケトン、エステル、ラクトン、アルデヒド、ラクタム)と付加-脱離型置換反応をすることが確認された¹³⁾。また形成されるニトロオレフィンの立体化学は *E* 型が優先して得られた。

2.2. 不斉ニトロビニルスルフィドおよびスルホキシド ニトロアルケンの β 位に硫黄原子を導入する反応は本研究の当初ほとんど報告が無かったことから α -ニトロケトンからの合成法(式5, 6)を開発した¹⁴⁾。この反応で

Table 1 Nitroolefination of active methine of carbonyl compounds with morpholino-nitroenamine.

Enolate (M ⁺)	Temp./Time	Product Yield
	-20°~-10°C/1.5 h	77%
	0°~r.t./1.5 h	99%
	-70°C/20 min	71%
	-78°C/40 min	65%
	-10°C/0.5 h	97%
	-78°C~-40°C/3 h	95%

非環式化合物は *E* および *Z* 体の混合物となり、環式化合物では二重結合の異性体が形成された。後者の両異性体はフッ化カリ存在下で平衡となるためこの平衡反応を繰り返すことにより収率よく目的物に変換することができる。また非環式化合物では Jung らによる改良法¹⁵⁾ ならびに小野らによる優れた合成法(式7)¹⁶⁾ が報告されて

いる。

スルフィド 8 から既知不斉酸化反応による不斉スルホキシドの合成は困難であったことからチオール交換反応により光学活性スルフィド 9 とした後スルホキシド 10 に導いた(式8)¹⁷⁾。形成された 10 はジアステレオマー

の混合物(10a : 10b = 2.7 : 1)であったが分離された不斉スルホキシドの立体配置は X 線結晶解析(図2)により明らかにされた。なお光学活性チオールは市販の (*S*)-2-フェニルプロピオン酸, あるいは (*S*)-2-フェニルプロパノールから合成した(式9)。

Fig. 2 Perspective view of chiral sulfoxide 10a.

β -ニトロビニルスルホキシドはジエン類との Diels-Alder 反応(式10)に対して高い反応性を示すことが最近報告されている^{15,16)}。また求核剤との付加-脱離型置換

反応ではアミノ基との交換反応¹⁶⁾が知られているのみであり、筆者らはカルボニル化合物のエノレートとの反応性を検討した(式11)。この結果(*dl*)-スルホキシドは一

般的に各種カルボニル化合物の α 位へのニトロオレフィン化に対し優れた反応性を示すが活性メチンをもつケトン類とは反応性を示さないことが確認された(表2)¹⁸⁾。

一方、スルフィド 8 は硫黄原子の共鳴効果により求核種との反応性は乏しくなるが、この共鳴効果を積極的に利用した反応を二三開発した。即ち、8 に Lewis 酸を加えてチエニウムカチオン 11 とした後ジエンを作用させると形式的に C-S 結合へのジエンの挿入反応が進行した 13 を与えた(式12)¹⁹⁾。この反応は立体選択的に進行

Table 2 Nitroolefination of active methylene and methine of carbonyl compounds with β -nitrovinylsulphoxide.

Sulphoxide	Enolate	Time	Product Yield
$n=1$		1.0 h	80%
$n=2$		0.5 h	quant.
$n=1$		1.0 h	94%
$n=2$		0.5 h	quant.
$n=1$		1.0 h	94%
$n=1$		0.5 h	84%
$n=1$		1.0 h	92%

Table 3 Thienium cation Diels-Alder reaction of nitrovinylsulfides with dienes.

sulfide	diene	time(min)	product	Yield
$n=2$		15		82%
$n=1$	$R=Me$	15		70%
$n=1$	$R=H$	60		79%
$n=2$	$R=Me$	15		86%
EtS		60		71%
$nHex$		60		72%

することから 11 への Diels-Alder 付加体 12 を経由していると考えられる。本反応を一般化した結果を表 3 に示す。また 8 を塩化アルミニウムと共に塩化メチレン中数時間攪拌するとクロル体 14 とオキシム体 15 が等量形成されることが確認された(式 13)¹⁸。この反応はスキーム 2 に示されるように塩化アルミニウムの一電子酸化作用が関係していると予想される。そこでこの反応系中にハロゲン化剤(中間体 16 の NBS によるハロゲン化)や電子供与化合物であるナフタレン誘導体¹⁹) $AlCl_3$ を $AlCl_3$ ・

Scheme 2

とし中間体 17 を還元)を添加することによりそれぞれ一方向に反応を傾向けることができた(スキーム 3)。

Scheme 3

3. 不斉誘導反応：ニトロアルケン類の不斉合成

前節で紹介した β -ヘテロ置換ニトロアルケンの反応の中で不斉炭素を形成する反応(式 4, 10~13)は総て不斉誘導反応に発展させることが可能であるが未検討の反応もありここでは現在までに得られた結果を紹介する。

3.1. 不斉ニトロエナミンを用いる付加-脱離型不斉誘導反応 ニトロエナミンはカルボニル化合物のエノレートの置換反応に優れていることから付加-脱離型不斉誘導法に基づくカルボニル化合物の不斉ニトロオレフィン化反応を最初に検討した⁹。種々のカルボニル化合物の中で最も高い不斉収率を示す反応は α -アルキル置換ラク톤のニトロオレフィン化反応(式 14)であり、このことからラク톤の α 位における不斉四級炭素構築法として一般化することにした。種々の置換基をもつ

(13)

(14)

Table 4 Asymmetric nitroolefination of lactone enolates with chiral nitroenamines.

R ¹	R ²	Yield, %	%, e.e. ^a
H	CH ₃	99	86
H	C ₂ H ₅	99	85
H	CH ₂ CH=CH ₂	86	87
CH ₃	CH ₃	69	93
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	89	96
C ₂ H ₅	CH ₂ CH=CH ₂	69	96

^a NMR analysis with (Eu(hfc)₃).

ラクトン類との反応結果を表4に示す。形成されたニトロアルケン¹⁸の絶対配置は後述の天然物への変換とヒドロゾン18への誘導反応により決定された。即ち、SMPを用いると(S)体のニトロアルケンが得られる。

本反応の化学収率を上げるには3当量以上のエノレートが必要であり、Li⁺、Cu²⁺ エノレートに比べてZn²⁺ エノレートが最も高い不斉収率を与えた。2種のラクトンエノレートを用いたクロスオーバー実験により本反応は不可逆反応であることが確認され、不斉誘導はエノレー

トの付加段階で速度論的支配を受けていることが明らかとなった。さらにこの反応はエノレートの金属イオン種により不斉収率が変化する点からイオンによるキレート効果が効いていると考えられる。ここでエノレートが不斉ニトロエナミンのMOM基(図1に示される様に平面から突き出ている)とキレートしながら*si*-面攻撃をするか、あるいはMOM基が立体障害となりその反対側の*re*-面から攻撃するかを決める必要がある。キレート能をもたないエチル基をピロリジン環にもつ不斉ニトロエナミン19より得られるニトロオレフィン¹⁸(R=H)より得られるものと同じ符号の旋光度を示した。従ってMOM基は立体障害として働き、エノレートは(S)-6(R=H)の*re*-面から攻撃していることになる。上記事実を総合するとスキーム4に示される2種の6員環遷移状態を描くことができる。このA、Bの内安定なものはニトロ基を含む置換基がequatorialにあるAであり、これより(S)体のニトロオレフィンを与える。これは実験結果ときれいに一致する。また亜鉛エノレートのMOM基へのキレーション効果の微妙な変化を期待し、これまで使用してきた反応剤の添加方法(エノレートの中に不斉ニトロエナミンを徐々に添加)を逆にしたところこれまでの不斉収率(式1でR¹=H; R²=Etの場合85%e.e.)をさらに改善(87~92%e.e.)することができた。

3.2. 不斉ニトロビニルスルホキシドを用いる不斉誘導反応

前述のニトロエナミンでは立体的込み合いのため20のような環式化合物を合成できないのに対し、β-ニトロビニルスルホキシドでは非環式化合物よりもむしろ環式化合物の方が容易に合成できる(式6)。この点で両反応剤は相補的性質を持っている。それ故、不斉ニトロビニルスルホキシドとしては環式化合物を選んだ。

Scheme 4

不斉スルホキシドの結晶構造は前述の図 2 に示したが溶液中でも同じような立体配座をとっていることが CD 測定で確認された。即ち、スルホキシドの酸素原子はニトロ基の反対側に位置しニトロオレフィンの面とはほぼ同一平面内にあり、側鎖のメチレン部はその平面から突き出た構造をとっている。このため、ニトロオレフィン部への求核攻撃は (*S*)-体のスルホキシドを使用すれば図 3 のように *si*-面攻撃が優先されると予想される。また不斉スルホキシドとエノレートとの付加-脱離型置換反応では 1,3-不斉誘導が起こり (式 15), 前述の不斉ニトロエナミンの場合 (1,4-不斉誘導) よりも高い不斉効率が期待された。

Fig. 3

前節で反応性が認められたカルボニル化合物 (ラク톤, ラクタム, エステル) の不斉誘導反応を試みた結果ラクタムが最も高い不斉収率を示した。このことからラクタム類の不斉ニトロオレフィン化反応の一般化を行った (表 5)¹⁷⁾。本反応においてもエノレートの金属イオンの種類により不斉収率に大きな変化があることや Li^+ エノレートで HMPA を添加すると不斉誘起が消失することが観察されることから遷移状態で金属イオンのキレーションが関与していると考えられる。本不斉誘導反応で特筆すべきことは α 位に置換基のないラクタムでも得られる環式ニトロアルケン 21 の活性メチンはラセミ化されず不斉を保持していることである。これは対応するアシニトロ型 22 の構造が大きな立体障害により形成できないためと考えられる (式 16)。合成された不斉環式ニトロアルケンの絶対配置については現在不明である。

Table 5 Asymmetric nitroolefination of lactam enolates with chiral sulfoxides.

n	R	R'	M ⁺	temp, °C	Yield, %	%e.e.
0	Me	Me	Zn ²⁺	-78~-40	91	84
0	Et	Me	Zn ²⁺	-78~-10	96	73
0	allyl	Me	Zn ²⁺	-78~-10	94	84
1	H	Me	Li ⁺	-78	70	44
1	H	Me	Zn ²⁺	-78~-20	92	87
1	Me	Me	Zn ²⁺	-78	93	>95
1	Me	benzyl	Li ⁺	-78	91	86
1	allyl	Me	Zn ²⁺	-78	96	>95

不斉ニトロビニルスルホキシドをジエノフィルとする不斉 Diels-Alder 反応は小泉らにより *E* 型不斉スルホキシド 23 の研究が発表されている²⁰⁾。筆者らは *Z* 型の非環式および環式ニトロビニルスルホキシド (24 a, b および 26 a, b) をジエノフィルとした Diels-Alder 反応を検討した (スキーム 5)²¹⁾。非環式ジエノフィル 24 a および 24 b とシクロペンタジエンとの反応では両者とも単一のエンド付加体 (25 a および 25 b) を与えた。この不斉誘導反応においてニトロオレフィンに対するジエンのエンド選択性および不斉の面選択性はいずれも一方的に制御されることが観察された。また形成された付加体 25 の絶対配置は X 線解析により決定された。

一方環式ジエノフィルの反応性は一般的に乏しかったが 5 員環の不斉ジエノフィル 26 a および 26 b は電子供与性の極めて高いジエン 27 とは反応が進行した (スキーム 5)。本反応では直接形成される Diels-Alder 付加体は得られず、反応処理段階でスルフィニル基とシリル基が脱離した共役ケトン 28 と 29 が得られた。本反応で興味

Scheme 5

ある点は反応溶媒によりエキソ・エンド選択性が約3:7から7:3まで変化することと不斉収率に関係する面選択性が67%から100% (e.e.)まで変化することである。この溶媒効果²²⁾は反応溶媒の極性と直接的に関係していないが極性と溶媒和の両作用によりスルホキシド側鎖の立体配座が変化するのはないかと考えられる。なお、非環式化合物の不斉 Diels-Alder 付加体の絶対配置はその遷移状態図 (図 4) からの予想と一致することから環式化合物での付加体 ((+) および (-)-28, -29) の絶対配置も同様に予想される絶対配置を記した。

Fig. 4

4. 不斉ニトロアルケンの天然物合成への応用

前節で合成した光学活性ニトロアルケンの不斉合成素子として天然物を合成するにはその光学純度と合成の簡便さが重要となる。この点でニトロエナミンから合成される不斉合成素子は最も適した化合物であり、以下に不斉四級炭素を有する天然物合成への応用について略述する。

4.1. モノテルペン系インドールアルカロイドの不斉全合成 *Aspidosperma* および *Hunteria* 型インドールアルカロイドの全合成研究はその顕著な薬理活性のため古く

から多くの研究者により実施されてきた。これらの合成研究の中でトリプタミン (30) とモノテルペン (C_9 あるいは C_{10}) ユニットを Pictet-Spengler または Bischler-Napieralski 反応で縮合させる合成法が最も汎用的であり、しかも簡便であると思われる²³⁾。この C_9 -ユニットとして重要な化合物 31 および 32 の光学活性体をいかに合成するかが問題となっていた。高野らは光学活性アミノ酸や糖からその等価体を合成している²⁴⁾が筆者らは不斉ニトロアルケン 33 を不斉合成素子とする各種インドールアルカロイド (quebrachamine, aspidospermidine, eburnamonine) の不斉合成を計画した (スキーム 6)²⁵⁾。

Scheme 6

ニトロアルケン 33 は不斉四級炭素の廻りに本合成に必須のエチル基と適当な官能基を含む C_1 , C_2 , C_3 の炭素鎖を配しているため不斉 C_9 -ユニットの合成に最適な化合物であると考えられる。

4.1.1. (+)-Quebrachamine の全合成²⁵⁾ 不斉合成素子 33 から C_9 -ユニットを合成するにはニトロオレフィンをアルデヒドに官能基変換するだけでよく、

McMurry による還元的 Nef 反応²⁶⁾を用いることにより 31 の等価体であるメチルアセタール 34 とすることができた。この 34 は数種のアセタールの混合物(モノマーと少量のダイマー)であったため未精製のまゝ、トリプタミン 30 と縮合反応を行った。この Pictet-Spengler 反応により一挙に四環性ラクタム 35 (1:1 の混合物)を得た。続いて LAH で還元するとアミノアルコール 36 が形成され、これから 37 を経る Kutney 法²⁷⁾で (+)-quebrachamine (38) に誘導することができた(スキーム 7)。この合成により不斉ニトロアルケン 33 の絶対配置が S であることが確定した。

4.1.2. (−)-Eburnamonine および (−)-Aspidospermidine の全合成²⁵⁾ 不斉合成素子 33 から C₉-ユニット 32 への変換にはエチル基以外の側鎖(C₁, C₂, C₃)の官能基変換が必要とされる。まず 33 のニトロオレフィンに三塩化チタンによる還元的 Nef 反応によりアルデヒドとした後、水素化ホウ素ナトリウムでアルコールに変換した。この時 C₂ と C₃ が共に一級水酸基となり化学的に区別できなくなるが 5 員環ラクTON の形成の容易さを利用してラクTONアルコール 39 に導びいた。39 の C₃ 側鎖は Jones 酸化によりカルボン酸とし、C₁ 側鎖は DIBAH による還元と酸触媒アセタール化反応により 32 の等価体であるメチルアセタール 40 に変換した。得られた 40

はアセタールの混合物であるが、これをトリプタミン 30 と縮合させた後アルカリ加水分解すると四環性ラクタム 41 (1:1 の混合物)を得ることができた。

ラクタム 41 は構造的に *Hunteria* 型および *Aspidosperma* 型アルカロイドの共通合成中間体になると考え、初めに *Hunteria* 型アルカロイドの代表的化合物であり、その薬理活性(例えば脳血管拡張作用)で良く知られている (−)-eburnamonine (43) への変換を試みた。3 位に α-H をもつ 41a の Sarett 酸化はジラクタム 42 を与え、42 から (−)-eburnamonine への変換は Bartlett-Taylor 法²⁸⁾を用いて達成することができた(スキーム 8)。なお 41b は三フッ化ホウ素を触媒とする異性化反応により 41a に変換できるため本合成に利用できる。

Aspidosperma 型アルカロイドの代表的化合物である aspidospermidine (44) は Harley-Mason らにより四環性ラクタム 41 から合成できることが報告されている²⁹⁾。しかしながらこの報告は速報のみであるため 3 位と 16 位の相対配置が不明であり、酸による転位反応(スキーム 9)で 41 の異性体の存在とその異性化の有無が問題となっていた³⁰⁾。分子模型の考察より 41a の 16 位のエタノール側鎖は axial にあり転位反応が可能であるのに対し 41b のエタノール側鎖は equatorial にあり転位は不可能と考えられる。そこで 41a を triflic acid 中で加熱

Scheme 7

Scheme 8

Scheme 9

すると *N*-アルキル体 45 が副成するものの 60% の収率で転位化合物 46 が得られた。イミン 46 の LAH 還元は (−)-aspidospermidine を与えるが不安定化合物であったためアセチル化して (+)-demethoxyaspidospermine (47) として同定した (スキーム 9)。

高野らは *L*-グルタミン酸から誘導される分子内アセタール 48 を合成中間体とした eburnamine 関連化合物の全合成を報告している (スキーム 10)²⁴⁾。筆者らはこの

Scheme 10

アセタール 48 を (S)-体の不斉合成素子 33 の三塩化チタンによる Nef 反応と分子内アセタール化反応により効率よく合成することができた。

以上のようにモノテルペン系インドールアルカロイドの不斉合成には不斉合成素子 33 が極めて有用であることを示すことができた。

4.2. Physostigmine 関連化合物の不斉全合成 ニトロオレフィン Diels-Alder 反応に対するジエノフィルとして特に有用であることが知られている。不斉合成素子 49 と Danishefski ジエン (27) との反応を試みたところ付加体 50 を収率よく与えた。この反応では 4 種のジアステレオマーの存在が確認され立体選択性は乏しいことが観察された。しかし位置選択性には優れていること

から形成された 6 員環を芳香化すれば立体選択性の欠点を補うことができる。この観点から 50 の天然物合成への応用を考察すると 50 は Calabar bean アルカロイド [例, (−)-physostigmine (51)]³¹⁾ や Herbertane 型セスキテルペン [例, (−)-herbertene (52)]³²⁾ の合成に適した基

本構造をとっていることが分かる。筆者らは最近 Alzheimer 病の治療薬として期待されている physostigmine の関連化合物である (−)-eserethole (53) の不斉全合成を計画し、以下の合成経路 (スキーム 11) で達成することができた³³⁾。

付加体 50 のニトロ基をアミンに還元すると同時にラクトンカルボニルとの間で 5 員環ラクタムを形成するという試みは困難を極め、種々検討した結果ケトンに *sp*² 炭素のまゝ保護できればニトロ基の還元と同時に 5 員環ラクタムが形成できるという考えに達した。そこで野崎反応剤³⁴⁾ によるメチレン基導入を試みたところ THF 中では予想通りエキソ-メチレンを与えたが、反応溶媒に塩化メチレンを添加した場合ニトロ基も還元され、しかも目的のラクタム環を形成した 54 を収率よく与えた。54 の水酸基とアミノ基のメチル化と末端メチレンのオゾン分解によりカルボニル基を再生して 55 とした。続いて 55 を PPTS で共役ケトンとした後、田村らの方法³⁵⁾ で芳香族化合物 56 に導くことができた。56 のメチルエーテルは塩化アルミニウムとヨウ化ナトリウムの組み合わせ反応剤³⁶⁾ により脱メチル化され、得られたアルコールを PDC 酸化でカルボン酸 57 に導びいた。57 の Cur-

Scheme 13

Fig. 5

を使用することにより立体選択的に進行し β -メチル体70を与えた。この立体制御は図5に示されるように、中間体であるカルベニウムイオンへのメトキシカルボニル基の隣接基関与の効果に基づくとして説明することができる。続いて塩化アルミニウムとエタンチオールを組み合せ反応剤⁴⁰⁾により70のメチルエーテルとメチルエステルの両脱メチル化を行い目的物である(+)-ポドカルピン酸(61)を合成することができた。

次にランベルチン酸(62)の合成における課題は70の13位へのイソプロピル化反応であり、近年盛んに研究されてきたchromium complex 71を用いる方法⁴¹⁾で達成することができた。なお、ポドカルピン酸を原料としてこれまでに6種のジテルペノイド(nagilactone F, taxodion, callitricic acid, lambertianic acid, hinokinomethyl ether, trachiloban-19-oic acid)が合成されており、上記不斉合成はこれらのジテルペノイドの形式不斉全合成をも意味する。

4.3.2. 20- α 型ジテルペノイド合成中間体の不斉合成³³⁾ 森らによるkaurenoic acid (63)の合成中間体72(60:n=1, o-OMe)はkaur-16-en-19-ol (73), monogi-

nol (74)の全合成やveachine (75), garryine (76), atisine (77)のジテルペノイドアルカロイドの全合成にも利用されている⁴²⁾。またkaurenoic acidは甘味物質steviosideのアグリコンであるsteviol (78)にも化学変換されている⁴³⁾。それ故、ジテルペン合成において共通性の高い合成中間体72の不斉合成を試みることにした。

R体の不斉合成素子49を用い、これに2-methoxyphenethyl bromideから作られたグリニャール反応剤のMichael型付加反応により付加体79(約等量の混合物)が得られた。以後、前項と同様の過程を経て72を合成することができた(スキーム14)。

Scheme 14

本合成法は植物成長ホルモンであるジベレリン類の合成にも拡張できると考えられ、三環性のジベレリン合成中間体の不斉合成を検討した(スキーム15)。R体の不

Scheme 15

齊合成素子 49 へのグリニャール反応剤の Michael 型付加により 80 とした後、上述の合成法に順じて 81 に導いた。81 をメチル化して得られる三級アルコール 82 はポリリン酸による閉環反応で立体選択的に 83 (A/B: シス) を与えた。続いて 83 のベンジル位酸化とヒドロキシシアノ化反応により 84 とし、さらに酸性溶液中で加熱すると共役アミド 85 を与えた。これに NOBF_4 を作用させるとアミドの加水分解と共に芳香環のニトロ化を伴うが得られたカルボン酸はメチルエステル 86 に誘導された。田原らは光学活性体の 86 からジベレリン A_{12} (64) を合成⁴⁴⁾していることからその形式的な不全合成が完成したことになる。

4.4. セスキテルペン合成中間体の不斉合成⁴⁵⁾ 不斉四級炭素をもつ化合物はセスキテルペン類においても多数天然から単離されており、サンゴの化学防御物質であるカブネラン類(87)の全合成に関する研究が数多く報告されている。この内、柴崎らによる二環性化合物 88 を経る合成法は $\Delta^{9(12)}$ -カブネレン (87a)⁴⁶⁾ のみならず 87b,

c, d の合成に利用できるため共通性の高い合成中間体である (スキーム 16)⁴⁷⁾。筆者らは不斉合成素子 89 を使用した 88a, b の不斉合成を試みた (スキーム 17)。

S 体の不斉合成素子 89 の還元的 Nef 反応によりケトラクトン 90 とし、このラクトン部を選択的に還元するため LDA でケトン部をエノレートとして保護した後、DIBAL 還元してヘミアセタール 91 を得た。次に 91 のアルドール縮合は塩基性条件下でスムーズに進行することから、接触水素化の条件中水酸化カリウムを共存させるとアルドール縮合と水素化が一挙に進行したケトール 92 を与えた。このアルコール側鎖をアルデヒドに酸化後、酸性条件下で再度アルドール縮合することによりケトール 93 が得られた。93 の水酸基をアセチル基で保護した後、野崎反応剤でメチレンを導入して 94 を得た。このアセトキシ基の加水分解に続く PCC 酸化は目的の二環性合成中間体 88a を与えた。また、93 のメチル化と Jones 酸化に続く酸触媒脱水反応により 87c および 87d の合成中間体 88b の合成が達成された。

Scheme 16

Scheme 17

5. おわりに

筆者らは不斉ニトロエナミンと不斉ニトロビニルスルホキシドを用いた付加-脱離型不斉誘導反応によるニトロオレフィンの不斉合成法を確立することができた。また、ここで合成された不斉合成素子は特に不斉四級炭素をもつ天然物の不斉合成に巾広く利用できることを示すこともできた。この天然物合成においてニトロオレフィン基はアルデヒドやケトンへの Nef 反応、グリニャール反応剤の Michael 型付加反応、ジエンとの Diels-Alder 反応等に利用され、また上記反応で得られるニトロアルカンのニトロ基は分子内アルキル化反応、アミンへの還元反応、カルボニル基への Nef 反応に効果的に利用された。ニトロ化合物はアルデヒドとの Henry 反応、共役ケトンへの Michael 型付加反応、オレフィンのラジカル反応等の有用な C-C 結合形成反応もよく知られており、ここで紹介した不斉ニトロオレフィンはさらに他種類の天然物や医薬品の不斉合成に効率よく利用できるものと期待される。

本研究の成果は協同研究者の方々の努力の賜物であり心から感謝します。また、本研究の一部は文部省科学研

究費の助成によるものであり、ここに謝意を表します。

(平成 2 年 2 月 13 日受理)

文 献

- 1) D. Seebach, E.W. Colvin, F. Lehr, T. Weller, *Chimia*, **33**, 1 (1979)
- 2) 小野 昇, 加治有恒, 有合化, **38**, 115 (1980); 小野 昇, 三宅秀芳, 加治有恒, 有合化, **43**, 121 (1985); N. Ono, A. Kaji, *Synthesis*, **1986**, 693
- 3) 吉越 昭, 有合化, **40**, 427 (1982)
- 4) R.S. Varma, G.W. Kabalka, *Heterocycles*, **24**, 2645 (1986)
- 5) S. Colonna, H. Hiemstra, H. Wynberg, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1978**, 238
- 6) S.J. Blarer, D. Seebach, *Chem. Ber.*, **116**, 2250 (1983); S.J. Blarer, W.B. Schweizer, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta*, **65**, 1637 (1982)
- 7) M. Faulques, L. Rene, R. Royer, *Synthesis*, **1982**, 260
- 8) K. Fuji, M. Node, H. Nagasawa, Y. Naniwa, S. Terada, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 3855 (1986); K. Fuji, M. Node, H. Nagasawa, Y. Naniwa, R. Taga, K. Machida, G. Snatzke, *ibid.*, **111**, 7921 (1989)

- 10) T. Severin, D. Scheel, P. Adhikary, *Chem. Ber.*, **102**, 2966 (1969)
- 11) G. Buchi, C.-P. Mak, *J. Org. Chem.*, **42**, 1784 (1977)
- 12) T. Severin, A.B. Bruck, *Angew. Chem. Internat. Edit.*, **3**, 806 (1964)
- 13) M. Node, H. Nagasawa, Y. Naniwa, K. Fuji, *Synthesis*, 1987, 729
- 14) M. Node, T. Kawabata, M. Fujimoto, K. Fuji, *ibid.*, 1984, 234
- 15) M.E. Jung, D.D. Grove, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 1987, 753
- 16) N. Ono, A. Kamimura, A. Kaji, *J. Org. Chem.*, **51**, 2139 (1986); N. Ono, A. Kamimura, A. Kaji, *ibid.*, **53**, 251 (1988)
- 17) K. Fuji, M. Node, H. Abe, A. Itoh, Y. Masaki, *Tetrahedron Lett.*, in press
- 18) 野出 学, 伊藤彰近, S.P. Khanapure, 川端猛夫, 富士 薫, 第13回反応と合成の進歩シンポジウム, 徳島 (1986) P-3
- 19) K. Fuji, S.P. Khanapure, M. Node, T. Kawabata, A. Itoh, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 779 (1985); K. Fuji, S.P. Khanapure, M. Node, T. Kawabata, A. Itoh, Y. Masaki, *Tetrahedron*, in press
- 20) 高土居雅法, 荒井謙次, 小泉 徹, 日本薬学会第108年会, 広島 (1988), 5E08 1-1
- 21) 野出 学, 阿部 仁, 伊藤彰近, 富士 薫, 日本薬学会第109年会, 名古屋 (1989), 6G11-2
- 22) M.E. Jung, J. Gervay, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 5469 (1989)
- 23) J.P. Kutney, "The Total Synthesis of Natural Products"; J. ApSimon, Ed., John-Wiley & Sons, New York, 1979, Vol.3, P.273
- 24) S. Takano, M. Yonaga, M. Morimoto, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1985, 305; S. Takano, M. Yonaga, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 1981, 1153; S. Takano, K. Chiba, M. Yonaga, K. Ogasawara, *ibid.*, 1980, 616
- 25) M. Node, H. Nagasawa, K. Fuji, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 7901 (1987); *idem.*, *J. Org. Chem.*, **55**, 517 (1990)
- 26) J.E. McMurry, J. Melton, *J. Org. Chem.*, **38**, 4367 (1973)
- 27) J.P. Kutney, K.K. Chan, A. Failli, J.M. Fromson, C. Gletsos, V.R. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 3891 (1968)
- 28) M.F. Bartlett, W.I. Tayler, *ibid.*, **82**, 5941 (1960)
- 29) J. Harley-Mason, M. Kaplan, *Chem. Commun.*, 1967, 915; J.E.D. Barton, J. Harley-Mason, *ibid.*, 1965, 298
- 30) For review, G.A. Cordell, "The Alkaloids", R.H.F. Manske, R.G.A. Rodrigo, Eds.; Academic Press, New York, 1979, Vol.17, P.199
- 31) For review, S. Takano, K. Ogasawara, "The Alkaloids", A. Brossi, Ed.; Academic Press, 1989, Vol.36, P.225
- 32) A. Matsuo, S. Yuki, M. Nakayama, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1986, 701
- 33) 野出 学, 萩 小江, 富士 薫, 未発表
- 34) T. Okazoe, K. Takai, K. Oshima, K. Utimoto, *J. Org. Chem.*, **52**, 4412 (1987) and references cited therein
- 35) Y. Tamura, Y. Yoshimoto, *Chem. & Ind.*, 1980, 888
- 36) 総説: 野出 学, 薬学誌, **106**, 1 (1986)
- 37) P.L. Julian, J. Piki, *J. Am. Chem. Soc.*, **57**, 755 (1935) and references cited therein
- 38) M. Node, X.-J. Hao, H. Nagasawa, K. Fuji, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 4141 (1989)
- 39) P.E. Eaton, G.R. Carlson, J.T. Lee, *J. Org. Chem.*, **38**, 4071 (1973)
- 40) M. Node, K. Nishide, K. Fuji, E. Fujita, *J. Org. Chem.*, **45**, 4275 (1980); M. Node, K. Nishide, M. Sai, K. Fuji, E. Fujita, *ibid.*, **46**, 1991 (1981)
- 41) M. Uemura, K. Take, K. Isobe, T. Minami, Y. Hayashi, *Tetrahedron*, **41**, 5771 (1985)
- 42) K. Mori, M. Matsui, *Tetrahedron*, **24**, 3095 (1968); K. Mori, K. Saeki, M. Matsui, *Agr. Biol. Chem.*, **35**, 956 (1971)
- 43) I.F. Cook, J.R. Knox, *Tetrahedron*, **32**, 363 (1976)
- 44) A. Tahara, Y. Ohtsuka, *Chem. Pharm. Bull.*, **20**, 1637 (1972); T. Nakata, A. Tahara, *Tetrahedron Lett.*, 1976, 1515
- 45) 野出 学, 赤井章宏, 王 鋭, 富士 薫, 香料テルペンおよび精油化学に関する討論会, 仙台 (1989), 1-II-12
- 46) J. Huguët, M. Karpf, A.S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta*, **65**, 2413 (1982)
- 47) M. Shibasaki, T. Mase, S. Ikegami, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 2090 (1986)