クレロダンジテルペノイドの合成研究——天然物合成における立体制御の事例

野 老 山 喬*

Synthetic Studies on Clerodane Diterpenoids—A Case of the Stereocontrols in Natural Products Synthesis

Takashi TOKOROYAMA*

Synthetic studies on the clerodane diterpenoids, a rapidly growing group of natural products, are reviewed from the standpoint of stereocontrols for the construction of a unique four contiguous stereogenic centers on their bicyclic skeleton. Strategies for the clearance of the stereochemical problems are described according to the types of major stereochemical features—namely *trans* and *cis* with respects to the ring fusion, and *cis* and *trans* disposition of C₁-unit at C-8 and C-9 positions. The description involves the methods for enantioselective synthesis. Brief mentions are made on the synthetic methods for the related natural products (sesqui-, di- and sesterditerpenoids) with “clerodane” skeleton or substitution (hence with common problems of the stereocontrol) and on the investigations for the construction of the specific groupings in bioactive clerodane diterpenoids. The preliminary approaches as well as the methods used in the successful total synthesis are introduced in the modern light of stereocontrols.

Key words : Clerodane diterpenoid synthesis; Stereocontrol; Reductive alkylation; Cuprate conjugate addition; Stereocontrolled cyclization; Stereoselective Diels-Alder reaction; Enantioselective synthesis; Bioactive diterpene.

1. はじめに

この半世紀に急激な発達を遂げた天然物合成において、立体選択性の問題は中心課題であった。この四半世紀では鎖状立体制御、エナンチオ選択的合成の研究も活発に行われ、立体選択的合成の方法論も大枠としてはほぼ確立したともいえる段階にきている。

クレロダンジテルペンは、この20年間ほど筆者のグループで合成研究を行ってきた一群の天然物で、相連続した4個の立体中心を含むのが構造的特徴である。最近になってようやく合成研究も増えてきたので、この半世紀に蓄積されてきた立体制御の方法がどのように応用さ

れ、またどのような新しい試みがなされているかの観点から解説を試みる。

2. 合成標的としてのクレロダンジテルペノイド

2.1. クレロダンジテルペノイドの構造の多様性

クレロダンジテルペンは、1の構造を持つ二環性天然物の総称である¹⁾。最初の例は、1956年にBartonによって構造(立体構造は一部不明)の提出されたコロソ根の成分 columbin 2 であるが²⁾、グループ名は後で構造決定

* 大阪市立大学理学部物質科学科 ()

* Department of Material Science, Faculty of Science, Osaka City University ()

された西洋くさぎの成分 clerodin 3 に由来する³⁾。その後単離構造決定された化合物の数は急速に増加し、現在では 800 種を超える大グループとなっている。生合成的には, geranylgeranyl pyrophosphate 4 の環化によって生じた labdadienyl カチオン 5 が, さらにスキーム 1 に

Scheme 1

示すような背骨転位を起こして形成され则认为されている。この転位反応が C-4 位のメチル基の転位まで協奏的に進めば, 環結合はトランスとなるが, クレロダンジテルペンの約 1/4 はシス環結合を持ち, 段階的な経路も存在することになる。また C-17 および C-20 の C_1 ユニットは, 生合成機構と合致してほとんどシスであるが, 数は限られるがトランス配置を持つ化合物もある。C-4 は生合成的理由から, 多くの場合 sp^2 炭素原子で立体化学上の問題とならない。絶対構造は, *ent*-labdadienyl カチオン 5 に由来する clerodin 3 の型のものが多いが, 逆の絶対配位を持つ場合もある。クレロダンジテルペンの絶対構造は, clerodin のそれが X 線の異常分散を利用して決められた時の手違いで, 1979 年に訂正されるまで逆の立体配位が与えられていたことで混乱した^{4,5)}。そこで訂正以後であることを示すために, clerodin 型を *neo*, 逆の絶対構造の場合を *ent-neo* という接頭語をつけて区別する方法がとられている⁵⁾。骨格のほとんどすべての位置での酸素化体が知られており, また酸化の程度もまちまちで多彩な化合物群を構成している。後で述べるように特定の酸化形態が, 生理活性と結びついている場合もある。

2.2. クレロダンジテルペンの類縁化合物

クレロダンジテルペンと生合成的に関連を持つ類似体のグループがいくつか知られ, これらは当然合成のうえ

でも共通な面を持っている。C-19 を欠くノルクレロダンジテルペン, 背骨転位が C-5 で止まったイソラプダンジテルペン, [5.4.0]-ウンデカン骨格あるいは [5.3.0]-デカン骨格を持つなどのジテルペンで, それぞれの例として, teucvidin 8⁶⁾, ambliol B 9⁷⁾, pilosanone A 10⁸⁾, portulal 11⁹⁾ をあげておく。またジテルペン以外にも, 環の置換様式がクレロダンジテルペンと同じで, したがって合成面でも共通性を持つ化合物群もある。海藻あるいは海綿の成分として見いだされているセスキテルペンキノンあるいはフェノール類には, トランスおよびシスのクレロダン環を持つものが多数存在する (例えば avaron 12, arenarone 13¹¹⁾)¹⁰⁾。クレロダン環を持つセスターテルペンもいくつか知られている (例えば palau-nolide 14¹²⁾)¹⁰⁾。

2.3. 生物活性¹⁾

クレロダンジテルペンの中で生物活性が知られている化合物は必ずしも多くないが, むしろ調べられていない場合が多いともいえる。もっともよく知られているのが, clerodin に代表される昆虫摂食阻害作用, あるいは関連した殺虫作用である¹³⁾。すなわち, くまつずら科 (*Clero-*

dendron, *Caryopteris*)あるいはしそ科(*Ajuga*, *Teucrium*)に含まれるクレロダンジテルペンは、多種の植物害虫に摂食阻害作用を示すことが報告されているが、それらのすべてが6位に酸素官能基を持つことが特徴である。しかしこのことが生物活性の条件ではないようで、kolavenol 15¹⁴⁾あるいはhardwickiic acid 16¹⁵⁾でもある種の昆虫に対して摂食阻害あるいは殺虫作用を示すことが報告されている。抗微生物性、抗菌性、抗ウイルス性あるいは抗アメーバ性など、種々の生物活性がいくつかの化合物について知られている。例にあげると不完全菌の代謝物である clerocidin 17は興味ある抗菌性を示し¹⁶⁾、放射菌より得られる terpenecin 18は抗菌性と抗腫瘍性を持っている¹⁷⁾。抗腫瘍性を持つ化合物としては、

その他 teuvidin 8, Flacourtiaceae 科の植物の成分 19 および 20 などが報告されている¹⁾。魚毒性を示す化合物としては、南洋のくまつら科の植物成分 maingayic acid 21¹⁸⁾、あるいはせいたかあわだちそうの成分である solidagolactone 類¹⁹⁾が知られている。divinorin A 22 は、幻覚性のメキシコ産の植物より単離され、向精神作用を持つとされている²⁰⁾。その他抗消化性潰瘍作用を持つ pluanol B 23 および C 24²¹⁾あるいは抗炎症作用を示す cajucarinalide 25²²⁾、シダ植物生長抑制作用²³⁾を持つクレロダンジテルペン 26 などが報告されている。

3. 合成戦略と合成研究のあらまし

クレロダンジテルペノイドの合成の中心課題は、環結合を含む4個の連続した立体中心をいかに立体選択的に構築するかである。この問題の解決には、この半世紀に蓄積された環状化合物の反応の立体制御の知識が基礎になる。しかも立体中心が密集しているために、合成デザインに用いられる変換が限定される一方、ジアステレオ場区別の可能性が十分考えられる状況にはある。これらのことを考慮に入れた種々の戦略が、骨格の立体選択的構築のために展開されている²⁴⁾。また望ましい方向の立体制御を行うために、制御基を利用することなどもしばしば行われている。立体中心導入の順序については種々の方法がとられているが、一度にできるだけ多くの立体中心が確立できればより効率的である。また、エナンチオ選択的合成あるいは環状の特定位置への酸素官能基の導入など、目的に適合した戦略も必要となる。また、クレロダンジテルペノイドには環結合がトランスおよびシスの2群があるが、環結合の立体中心を最後に導入すると、両群の化合物を共通な中間体より合成できる可能性があり、汎用的になる。

クレロダンジテルペノイドの全合成の完成例は、トランス化合物が7、シスが3、関連化合物で5例を数える。ただし骨格合成の類型としては、トランスで4法、シスで3法となる。そのほか天然物の合成にいたっていない試みも多く報告されており、以下にこれらをまとめて紹介する。

4. トランスクレロダンジテルペンの合成

4.1. 還元的アルキル化を用いる方法

$\Delta^{1,9}$ -オクタ-3-オン誘導体のアルカリ金属還元(Birch還元)では、 β -炭素の立体配位が熱力学的に安定な方向に起こり、トランス体を与えることがよく知られている²⁵⁾。化合物 27 についての場合、さらに中間に生じたエノレート 28 をアルキル親電子剤でトラップすると(還

元的アルキル化), 都合のよいことにアルキル基は1, 3の位置にある核間置換基の立体障害により, β -側より選択的に導入される。これらのことによって一度にトランスクレロダン骨格のC-5, C-9, C-10の立体中心が構築できる(スキーム2)。クレロダンジテルペンの最初の合成となった柿沢のannonene 38の合成では(スキーム3)²⁶⁾, まず金属還元がトランスの環結合の形成に用いられている。さらにC-9の立体中心の構築にはClaisen転

Scheme 2

Scheme 3

Scheme 4

位, C-8の構築には $\Delta^{8,17}$ -オレフィン34の接触還元が用いられているが, 十分な立体選択性は達成されていない。還元的アルキル化の利用を最初に試みたのは, Ardon-Jimenez, Halsallであるが²⁷⁾, その後 Sharma のavarol 155の合成(9参照)²⁸⁾, *1), de Grootの*epi*-ajugarin-I 51の合成³⁰⁾, Kendeのajugarin-IV 47の合成(スキーム4)³¹⁾において相次いで用いられた。Kendeの合成では, 残るC-8の立体中心の導入に再びエノン43の金属還元が利用されている。de Grootの合成では, この目的にエノン49の接触還元を行っているが(スキーム5), この場合 α -面にかさ高いテトラヒドロフラン環があることで必要な立体制御が達成されている。

*1) 後に還元的アルキル化法を利用した, 柿澤らの中間体34の合成も報告している²⁹⁾。

Scheme 5

4.2. 共役付加を用いる方法

環式共役エノンの立体選択的付加反応については多くの例が知られており³²⁾, また中間に生じたエノレートを親電子剤でトラップすることで³³⁾合成デザインを多様化できる利点もある。Ley による ajugarin-I 61 の合成(スキーム6)では、C-5 および C-10 の立体中心の導入に共役付加反応が使われている。すなわち、まずシス-ジメチル基を持つエノン中間体を Diels-Alder 反応を利用してつくり、 α -面よりの立体選択的共役付加の条件を検討した。しかし単に 52 に例えば Me_2CuLi を作用させると β -メチル化体のみが得られる。そこでモノエチレンチオエタール 53 とし、2.2 当量の Me_2CuLi を作用させると、望ましい α -面からのメチル化が起こることを見いだした。これはエチレンチオエタール基にクプレートが強く配位することによりさらにかさ高くなり、 β -位からの試薬の攻撃が抑えられたものと考えられる。臭化 3-ブテニルマグネシウムの臭化銅存在化の反応も同様な立体規制の下に進行し、アルキル化体 54 が収量よく得

られた。ただし合成をより convergent にするため酸素官能基を含む反応剤を用いると、収量は低下する。次に 55 $\rightarrow$ 56 の段階では C-4 位へのマスクされた C_1 ユニットの導入および C-5 のトランス位へのヒドロキシメチル基の導入を tandem 共役付加-アルキル化反応を利用して行っている。この際ビニル化の付加は、convex 側である β 面より起こり、核間位へのホルムアルデヒドの反応は、導入されたビニル基と反対の α 側より起こる。

4.3. Diels-Alder 反応を用いる方法

分子間および分子内 Diels-Alder 反応は、一度に多くの立体中心を立体選択的に構築できるので³⁵⁾, 多環性天然物の合成に広く使用されている。Jung は³⁶⁾, 生物活性を持つトランスクレロダンジテルペン plaunol B 23 へのアプローチとして、筆者らの第一世代合成法(後述)類似のタイプの Diels-Alder 反応を検討し、付加体 64 ($\text{R}=\text{H}$) を収量よく得ている。しかし、まだ核間置換基の導入等についての報告はでていない。そのほか分子間反応の応用例として、Goldsmith の Ajugarin-I および-II の合成

Scheme 7

Scheme 6

の試みがあるが³⁷⁾、立体制御と直接関係していないので省略する。次に分子内反応を用いた立体制御の試みを紹介する。すなわち Taschner は、Bacchofertin 65 の合成を目的として 66 のようなシクロヘキサジェン誘導体のルイス酸存在下での分子内 Diels-Alder 反応を検討し 67 の三環性中間体が好収量で得られることを見いだしている。そしてさらに共役付加による C-9 位置換基の導入あるいは環開裂による C-5、C-8 置換基の整備等についても研究している³⁸⁾。

Scheme 8

4.4. ケトン中間体の平衡化を利用する方法

Piers は、2,5-ジメチルシクロヘキサ-5-エン-1-オン 69 への共役付加および分子内アルキル化によって得られたデカロン誘導体を平衡化させると、C-5、C-8、C-10 の立体中心において、トランスクレロダンジテルペンの合成に望ましい立体化学を備えた化合物 70 が得られることを見いだした。さらに (*p*-tolylsulfonyl)methylisocyanide (TOSMIC) によりシアノ誘導体に変換し、アルキル化すると置換基は C-5 メチル基と逆の β 側より導入され、必要なすべての立体中心の構築が完成する。この中間体 72 より、セスターテルペン palaunolide 14³⁹⁾ および isolinaridiol diacetate 75⁴⁰⁾ が全合成されているが、ここでは後者について経路をスキーム 9 に示す。

Scheme 9

4.5. その他の方法

Lallemand は、clerodin 3 の合成を目的としたアプローチを検討し、Ley によっても合成されているモデル体 79 を合成している (スキーム 10)⁴¹⁾。この試みにおいて、77 の末端ビニル基を開裂してアルデヒド基にすると自然に環化し、トランスデカロン 78 が唯一の生成物として得られる。これは、反応の立体化学が熱力学的に規制されたためと考えられる。さらに Lallemand は、C-9 → C-11 → C-8 の立体制御等についても検討している⁴²⁾。

Scheme 10

5. シスクレロダンジテルペンの合成

5.1. Diels-Alder 反応を用いる方法

筆者らの第一世代合成法と呼んでいる方法は、1-ビニルシクロヘキサエンとクロロメチルマレイン酸無水物の間の Diels-Alder 反応に基礎をおいたもので⁴³⁾、もともと関連ジテルペン portulal 11⁴⁴⁾ の合成に際して開発されたものである (スキーム 11)。すなわち立体選択的に好収量で得られる付加体 80 は、C-8、C-9、C-10 においてクレロダンジテルペンの合成の目的にかなった立体化学を有している。残る核間位の立体中心の構築は、これまでのところエノレートアルキル化によってのみ達成されており、したがって現在のところこの方法の用途はシ

Scheme 11

Scheme 12

ス体の合成に限られる。スキーム 12 にこの方法を用いた *Solidago* 属の植物から得られたシスクレロダンジテルペン 89 の全合成の経路⁴⁵⁾を示す。portulal 合成の中間体 81 より出発してデカロン体 85 に導き、Ireland の方法で C-3 メチレンをブロックした後エノレートアルキル化によるメチル基の導入を行った。立体障害のため難渋したが、結局大過剰の *t*-AmOK を用いることで目的を達することができた。しかし、最大の難関は最終段階であるケトン 88 に対する C_1 ユニットの導入で、 MeMgBr あるいは MeLi を反応させても立体障害のためかエノ-

ル化が起こるだけで全然メチル化体が得られないことであった。そこでこの合成は一時中断せざるを得なかったが、結局高井、野崎らのメチレン化反応剤⁴⁶⁾を用いることで完成することができた。最近 Diels-Alder 反応のシス原理を、シスクレロダン骨格の核間位の立体中心の構築に利用した試み⁴⁷⁾が報告されている。すなわち 4,4-二置換 2,5-シクロヘキサジエンとブタジエンとの Diels-Alder 反応において、 $n=2$ の時 91/92=5:1 の面選択性が見られる(スキーム 13)。

Scheme 13

5.2. 閉環反応における立体制御を用いる方法

筆者らは、次項で述べる第二世代合成法に続いて、新しい型の立体制御を取り入れた第三世代合成法を開発した。これは、スキーム 14 に示すように、分子内桜井反応により二重の立体制御下に環形成を行い C-8、C-9、C-10 の立体中心を確立し、生成したエノレート中間体 94 を親電子反応剤でトラップすることにより C-5 の立体中心を導入する方法である。環化は完全な立体制御下

Scheme 14

に起こり⁴⁸⁾、核間位への C_1 ユニットの導入もシスの方向に立体選択的に起こる⁴⁹⁾。つまりワンポットの反応で、シスクレロダンジテルペンのすべての立体中心が立体選択的に構築できるきわめて効率的な方法である。まずスキーム 15 に、環化基質 93 の合成および環化反応を示す。94→95 のエノレートトラップは種々の検討を要したが結局、基質および ClCH_2SMe (1.1 eq) のジクロロメタン溶液を -78°C で TiCl_4 (2 eq) に滴下し、 0° まで昇温するという条件で 100 を 80% の収率で得ることができた。

Scheme 15

ただしこの際 95 (E=H) が、20:1~10:1 の割合で副生する。この反応における親電子活性種は $\text{MeS}^+=\text{CH}_2 \cdot [\text{TiCl}_3]^-$ と考えられ、過剰の MeSCH_2Cl の存在は 100 の収量を低下させる。また環化の二重の立体制御は、C-10 と C-9 の相対配位に関する単純ジアステレオ選択、C-8 との相対配位に関するジアステレオ面選択に分かれる。前者は、遷移状態におけるアリルシラン二重結合のエノン二重結合に対する配向が問題であり、立体的および立体電子的に規制されたものと思われる (orientation control)。後者は二級メチル基の配座に関するジアステレオ的遷移状態のエネルギー差によって決定されたものと考えられる。これは一種の遠隔立体制御であり、立体選択合成の手段としての発展性を持っていると考えられるので、folding strain stereocontrol という概念を用いた方法の一般化を試みている⁵⁰⁾。第三世代合成法を用いて、ウンランの生物活性成分 linaridial 105 の全合成を達成した (スキーム 16)⁴⁹⁾。104 の DIBAH 還元は、そのままでは試薬がアセタール部分に配位するため収量が悪いが、 Et_2AlCl を存在させ溶媒の比率を最適化することで改善することができた。現在のところ第三世代合成法は、シスクレロダンジテルペンの合成のみしか用いられないが、トランス体の合成にも利用できる方法について検討中である。

6. トランスおよびシスクレロダンジテルペンの共通な中間体よりの合成

共通の中間体より、トランスおよびシスの化合物を合成できれば、合成法としてより一般的となりうる。このような戦略から筆者らによって開発されたのが、第二世代合成法である⁵¹⁾。108 あるいは 109 のような中間体をデザインし、共役付加の反応剤あるいは条件を選択することでトランスあるいはシスのクレロダンジテルペンを作り分けることを考えた。まず鍵中間体 108 と 109 の合成は、Ziegler らによって報告されていたジビニル銅リチウムの 3,4-ジメチル-2-シクロヘキセン 106 への立体選択的共役付加反応を利用して、スキーム 17 のように行った。この C-10 の立体配位は、環化反応の条件下で熱力学的に規制され、望ましい立体配位を持つ化合物が単一生成物として得られる。

Scheme 17

次にオクタロン 109 のトランスの核間位への C_1 ユニットの導入の方法として、永田のヒドロシアノ化法⁵²⁾を検討した。熱力学的条件下 ($\text{Et}_2\text{AlCN}/\text{PhH}$) で、 $\Delta^{1,9}$ -2-オクタロンで約 5:1 の比でトランス体の生成が優先することが知られているが、109 の場合 8 位のメチル基の存在がシス体への遷移状態の不安定要因になるためか、ほとんどトランス体のみが得られた。このシアノ体は、C-18 が官能化されたトランスクレロダンジテルペンの

Scheme 16

Scheme 18

Scheme 19

合成に特に有用で、魚毒性化合物 maingayic acid 21 を標的として選びスキーム 18 に示した経路で全合成を達成した。なおアルデヒド体 113^{*2} は、河津らにより annone 38 に変換されているので¹⁸⁾、この合成は 38 の形式的全合成も意味する。

オクタロン中間体 109 のシスの核間位への C₁ ユニットの導入には、アルキルクプレートの共付加を考えた。この際試薬の付加は、より立体障害の少ない convex 側より起こると予想されるからである。実際に Me₂CuLi の反応を行ってみると、反応は確かに立体選択的でシス体 114 のみが得られるが、低収率で (<10%) かつ再現性も悪い^{*3)}。そこでより還元電位が高く反応性に富むオクタロン中間体 108 に Me₂CuLi を反応させ、得られたエノレート体をホルムアルデヒドでトラップする回り道をして合成を進め、第一世代合成法で述べたシスクレロダンジテルペン 89 の全合成を行った(スキーム 19)。以上のように、第二世代合成法において、共通の中間体からトランスおよびシスのクレロダンジテルペンを合成できることが証明された。このことは、トランスおよびシ

スの異性体の合成が必要とされる場合に特に有効である。その例として、cascarilla 油の成分 cascarillone の構造の訂正がある。すなわち cascarillone に対しては、1976 年にシスクレロダンジテルペンの構造 119 が与えられていたが⁵⁴⁾、この構造に相当する化合物 120 を中間体 114 より合成したところ天然物と一致しなかった。次に対応するトランス体 121 を 110 より合成したが、これも天然物と異なることがわかった⁵⁵⁾。^{*4)}

そこで天然物を入手し 2D NMR 等で精査したところ、ケト基を 2 位に持つトランス構造であることが示唆されたので、中間体 110 より推定構造 122 を持つ化合物を合成し、cascarillone の構造の問題に決着を与えることができた⁵⁶⁾。

*2) 最近天然物としても見いだされている: K. Siems, X. A. Dominguez, J. Kupovic, *Phytochemistry*, 31, 4363 (1992)

*3) この合成の完了後、クプレートの共付加反応を Me₂SiCl の存在下に行うと、著しく加速されることが発表されたので⁵³⁾試みたところ、確かに 114 の収率は上がり (18.5%) 再現性もよくなることが認められたが、条件の最適化等を行っていない。

*4) 後になって、天然から対応する化合物が見いだされ、"trans-cascarillone" として発表されている。J. D. McChesney, E. R. Silveira, *Fitolterapia*, 61, 172 (1990)

Scheme 20

7. 17, 20-トランスクレロダンジテルペンの合成

17, 20-トランスクレロダンジテルペンの数は、クレロダンジテルペンの約3%程度であるが、既に一部を紹介したように、興味ある生物活性を示す化合物も結構あり、合成的にも魅力がある。現在のところ、合成の完成例は、Piersによる *Stevia* 属の成分、stephalic acid 129 についてのものであるだけである(スキーム 20)⁵⁷⁾。まず不飽和ニトリル 124 より導いた不飽和アルデヒドに、メチルクプレートを共役付加させ、C-8 位に β -メチル基を立体選択的に導入する。ついでアリルエノールエーテル体 125 を導き、野崎らの条件下⁵³⁾に Claisen 転位を行うと、より立体障害の少ない β 側よりアリル基が導入され、C-9 の立体中心を望ましい形に構築することができた。筆者の研究室でも、最近第三世代合成法に基づいた 17, 20-トランスクレロダン骨格構築のアプローチを検討している⁵⁹⁾。

8. エナンチオ選択合成

最近では、生物活性物質の合成はエナンチオ選択合成が常識となってきた。クレロダンジテルペンの場合は、まだ方法的に限られ、実際に光学活性体の合成が達成されているのは2例だけである。

最初の例は、筆者らの第二世代合成法に準拠した方法である⁶⁰⁾。この場合の問題は、結局出発物質である4-ジメチル-2-シクロヘキセン 106 をキラルに得ることに帰せられる。2, 3 検討の結果、スキーム 21 に示すように、Enders の不斉アルキル化法を適用することによって、目的を達した。2-シクロヘキセノンの *N*-amino-2-methoxymethylpyrrolidine (AMP) ヒドラゾン 130 のメチル化は既に Enders らによって報告されているが、不斉収率は61~75%程度である⁶¹⁾。この向上を種々検討の結果、メチル化剤として TsOMe を用いることによ

Scheme 21

り、事実上完全なエナンチオ選択性でメチル化体 131 を得ることに成功した。このメチル化体は、MeLi と反応させて得られた第三級アリルアルコールをクロム酸酸化すると3,5-ジメチル-2-シクロヘキセンが得られる。SAMP ヒドラゾンから出発して得た 106 a は、既に述べた環化を行うことにより、*neo* 型のクレロダンジテルペンの合成の中間体(10*R*)-オクタロン誘導体 109 a に導かれる。また RAMP ヒドラゾンより出発すると、*ent-neo* 型の化合物の合成に必要な(10*S*)体が得られるはずである。さらに中間体の 131 は Schreiber により carvone 132 から⁶²⁾、106 a は Danishefsky によって pulegone 133 より⁶³⁾の誘導が報告されているので、これら両対掌体が容易に入手しうるキラルプールからも、鍵中間体 108 および 109 が合成できるわけで*5)、上記の不斉合成法と合わせて第二世代合成法は、クレロダンジテルペンのエナンチオ選択合成の上からもきわめて便利な方法であると思う。上に得られた(10*R*)-オクタロン誘導体 109 a を用いて、菊科、じゃけつばら科、うまのす

*5) ただし前者の方法は低収率の段階は含み、後者の方法は論文の supplement によれば合成的スケールでの実験は行われていないなど、いずれも実際の使用にあたってはさらに検討すべき問題を含んでいる。

Scheme 22

ずくさ科などの植物成分として広く存在し、抗微生物活性を示す(−)-kolavenic acid のメチルエステル 138 をスキーム 22 に示す方法で合成した。この合成は、クレロダンジテルペンの絶対構造を、合成的に確認した最初の例となった⁶⁰⁾。またこの合成は、筆者らによって天然物より得られる(−)-methyl kolavenate から鎮痙作用など興味ある生理活性を示す海産ジテルペン agelasine B 147 (後述) が誘導されているので⁶⁴⁾、この化合物の形式的合成をも意味する。

次に Piers らは、(−)-pulegone より得られる(*R*)-5-メチル-2-シクロヘキセノン 139 より、既に述べた中間体 142(70 に異性化する前のシス体)のエナンチオ選択的合成を行い⁶⁵⁾、さらに天然物をも合成している⁶⁶⁾。すなわち、まず不飽和ケトン 139 のキラリティを、トリメチルスズ試薬の共役付加・メチル化によって C-8 位(クレロダン骨格の番号)に移す。次に C-7 位のスタニル基を制御基として環化を行い、立体選択的に得られたデカロン誘導体 141 よりスタニル基を除去すると、142 が得られる(スキーム 23)。この光学活性中間体を用いて、kolavenol 15 の全合成、および基本的には筆者らと同じ

方法で(−)-agelasine B 147 の全合成を達成している。

Lallemand らは、(*S*)-prolinol をキラル補助基として持つ 1-ナフトエ酸誘導体の不斉 Birch 還元・アルキル化反応を利用して、筆者らの第二世代合成法の間mediate と類似のオクタロン中間体 152 の合成を報告している⁶⁴⁾(スキーム 24)。148→149 の不斉反応は、エノレート・アルキル化の段階でキレーション制御をうけ、高い光学収率(*de*>90%)で進行する。150→151 の段階で、酸化白金触媒で接触還元を行うと 8β-メチル体の生成が 9:1 の比で優先するが、イリジウム触媒で行うと 8α-体のみが得られることを見いだしている。

Smith III は、(*S*)-Wieland-Miescher ケトンより 2 段階の反応で得られるオクタロン誘導体 153 の還元的アルキル化によりデカロン 154 を得ている(スキーム 25)⁶⁵⁾。Wieland-Miescher ケトンの不斉合成法は確立されており⁶⁶⁾、154 はその対掌体を含めてトランス・クレロダンジテルペンのエナンチオ選択的合成の有用な中間体になりうるものと思われる。

Scheme 23

Scheme 24

Scheme 25

9. クレロダンジテルペンの類縁体の合成

2.2. で述べたように、類似骨格あるいは類似の置換型を持つため、合成的にクレロダンジテルペンと共通点を有する化合物が存在する。これら化合物の合成研究について、簡単に触れておく。

Modified ドリマン骨格を持つ海産セスキテルペン類では、Sharma による avarol 155 の合成例が唯一の完成例である²⁸⁾。また Piers による海産抗微生物性セステルペン palaulide 14 の合成については既に述べた(4.4.)。イソラブダンジテルペン類については、Harde, Bohlmann による 3 α -hydroxy-5 β , 10 β -epoxychilolide 156 の合成⁶⁷⁾および Piers による海綿の成分 ambliol B 9 の合成⁶⁸⁾がある。そのほか類似ジテルペンの合成として、筆者らの植物成長調節物質 portulal 11 の合成がある(5.1.)。

10. クレロダンジテルペンの官能基群の構築

天然物合成のモデル反応としてあるいは構造-活性相関の立場から、特定のクレロダンジテルペンの官能基群の合成法が研究されている。加藤による clerodin 類の perhydrofuro[2,3-b]furan 基を持つ類似体の合成、de Groot, Ley による clerodin および ajugarin 類のデカリン部分の類似体の合成等については、de Groot の総説を参照されたい⁶⁹⁾。Lallemand の clerodin 3 の合成を目標とした一連の研究のうち一部は既に紹介したが、furofuran 側鎖部分の合成のアプローチについても最近発表している⁷⁰⁾。そのほか、菌の代謝産物で興味ある生物活性を示す clerocidin 17 および terpentecin 18 の特異な官能基群を持つ側鎖へのアプローチもなされている^{71,72)}。

11. おわりに

以上、この 30 年間に急激に増大した天然物の一グループであるクレロダンジテルペンの合成研究について紹介した。デカリン骨格に環結合を含めた四個の相連続した立体源中心が存在し、しかもそれらの配位が多様であるために、立体選択合成の標的として魅力ある対象であり、類縁化合物を含めてクレロダンジテルペンの合成には多彩な戦略が展開されている。そしてかなり広範囲の型の化合物の合成が可能になってきているが、多種の構造を持つ生物活性化合物の合成の要請に対応するためにはまだ不十分である。さらに新しい形の立体制御を戦略とした挑戦が望まれる。

この小文がクレロダンジテルペンの合成研究に興味をもたれる方のご参考になれば、幸いである。

(平成 5 年 8 月 2 日受理)

文 献

- 1) A.T. Meritt, S.V. Ley, *Nat. Prod. Rep.*, 1992, 243
- 2) D.H.R. Barton, D.J. Elad, *J. Chem. Soc.*, 1956, 2085 ; K.H. Overton, N.G. Weir, A. Wylie, *ibid.*, C, 1966, 1482
- 3) D.H.R. Barton, H.T. Cheung, A.D. Cross, L.M. Jackman, M. Martin-Smith, *ibid.*, 1961, 5061
- 4) N. Harada, H. Uda, *J. Am. Chem. Soc.*, 100, 8022 (1978); G. Trivei, H. Komura, I. Kubo, K. Nakanishi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1979, 885; I. Kubo, M. Kido, Y. Fukuyama, *ibid.*, 1980, 897
- 5) D. Rogers, G.G. Uenal, D.J. Williams, S.V. Ley, G.A. Sim, B.S. Joshi, K.R. Ravindra-

- nanth, *ibid.*, 1979, 97
- 6) Y. Nagao, N. Ito, T. Kohno, H. Kuroda, E. Fujita, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 727 (1982)
 - 7) R.P. Walker, D.J. Folker, *J. Org. Chem.*, **46**, 1098 (1981)
 - 8) A. Osaki, K. Shibata, T. Tokoroyama, T. Kubota, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1987, 151
 - 9) S. Yamazaki, S. Tamura, F. Marumo, Y. Saito, *Tetrahedron Lett.*, 1969, 359
 - 10) D.J. Faulkner, *Nat. Prod. Rep.*, **9**, 338 (1992) および同雑誌掲載の以前の総説
 - 11) M.-L. Kondracki, M. Guyot, *Tetrahedron*, **45**, 1995 (1989)
 - 12) B. Sullivan, D.J. Faulkner, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 907 (1982)
 - 13) T.A. van Beek, Ae de Groot, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **105**, 513 (1986)
 - 14) J.J. Howard, J. Cazio Jr., D.F. Wiemer, *J. Chem. Ecology*, **14**, 56 (1988)
 - 15) B.M.R. Bandara, W.R. Wimalasiri, K.A.N.P. Bandara, *Planta Med.*, **53**, 575 (1987)
 - 16) N.R. Andersen, P.R. Rasmussen, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 465 (1984); N.R. Andersen, P.R. Rasmussen, C.P. Falshaw, T.J. King, *ibid.*, **25**, 469 (1984)
 - 17) T. Tamamura, T. Sawa, K. Isshiki, T. Masuda, Y. Homma, H. Iinuma, H. Naganawa, M. Hamada, T. Takeuchi, H. Umezawa, *J. Antibiot.*, **38**, 1664 (1985); K. Isshiki, T. Tamamura, Y. Takahashi, T. Sawa, H. Naganawa, T. Takeuchi, H. Umezawa, *ibid.*, **36**, 1819 (1985)
 - 18) K. Kawazu, C. Nishino, R. McCrindle, D. McMaster, *Agric. Biol. Chem.*, **36**, 1245 (1972)
 - 19) S. Manabe, C. Nishino, *Tetrahedron*, **42**, 3461 (1986)
 - 20) L.J. Valdes III, W.M. Butler, G.M. Hatfield, A.G. Paul, M. Koreeda, *J. Org. Chem.*, **49**, 4716 (1984)
 - 21) E. Kitazawa, A. Sato, S. Takahashi, H. Kuwano, A. Ogiso, *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 227 (1980)
 - 22) Y. Ichihara, K. Takeya, Y. Hitotsuyanagi, H. Morita, S. Okuyama, M. Suganuma, H. Fujiki, M. Motidome, H. Itokawa, *Plant Med.*, **58**, 549 (1992)
 - 23) H.L. Siddiqui, K. Munesada, T. Suga, *J. Chem. Soc.*, 1992, 781; K. Munesada, H.L. Siddiqui, T. Suga, *Phytochemistry*, **31**, 1533 (1992)
 - 24) E.J. Corey, X.-M. Cheng, "The Logic of Chemical Synthesis", John Wiley and Sons, Inc., New York, 1989, p.47
 - 25) H.O. House, "Modern Synthetic Reactions", second ed., Benjamin, Inc., Menlo Park, 1972, p.173; D. Caine, "Organic Reactions", Vol.23, ed. by W.G. Dauben, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1976, p.1; S.K. Pradham, *Tetrahedron*, **42**, 6351 (1986)
 - 26) S. Takahashi, T. Kusumi, H. Kakisawa, *Chem. Lett.*, 1979, 515
 - 27) A. Ardon-Jimenez, T. Halsall, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1978, 1461
 - 28) A.S. Sharma, P. Chattopadhyay, *J. Org. Chem.*, **47**, 1727 (1982)
 - 29) A.S. Sharma, A.K. Gayen, *Tetrahedron*, **41**, 4581 (1985)
 - 30) J.M. Luteijn, Ae de Groot, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 3421 (1982)
 - 31) A.S. Kende, B. Roth, *ibid.*, **24**, 3385 (1982)
 - 32) P. Perlmutter, "Conjugate Addition Reaction in Organic Synthesis", Pergamon Press, Oxford, 1992, p.137
 - 33) M.J. Chapdelaine, M. Hulce, "Organic Reactions", Vol.38, ed. by L.A. Paquette, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1990, p.225
 - 34) P.S. Jones, S.V. Ley, N.S. Simkins, A.J. Whittle, *Tetrahedron*, **42**, 6519 (1986)
 - 35) G. Desimoni, G. Tacconi, A. Barco, G.P. Pollini, "Natural Products Synthesis Through Pericyclic Reactions", American Chemical Society, Washington, 1983, p.119
 - 36) M.E. Jung, C.N. Zimmermann, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 7813 (1991)
 - 37) D.J. Goldsmith, G. Srouji, C. Kwong, *J. Org. Chem.*, **43**, 3182 (1978); R. Desphande, D.J. Goldsmith, 201st. ACS National Meeting, Atlanta, April, 1991, Abstracts of Papers, ORGN, No.188
 - 38) M.J. Taschner, "Selectivities in Lewis Acid Promoted Reactions", ed. by D. Schinzer, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1989, p.227; M.J. Taschner, P.T. Cyr, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 5297 (1990)
 - 39) E. Piers, J.S.M. Wai, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1987, 1342
 - 40) E. Piers, J.S.M. Wai, *ibid.*, 1988, 1245
 - 41) H. Bouchard, J.Y. Lallemand, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 5151 (1990)
 - 42) H. Bouchard, R.Y. Lallemand, *ibid.*, **32**, 5953 (1991)
 - 43) K. Matsuo, T. Tokoroyama, T. Kubota, *Chem. Lett.*, 1973, 397; T. Tokoroyama, K. Matsuo, T. Kubota, *Tetrahedron*, **34**, 1907 (1978)
 - 44) R. Kanazawa, H. Kotsuki, T. Tokoroyama, *Tetrahedron Lett.*, 1975, 3651; T. Tokoroyama, K. Matsuo, H. Kotsuki, R. Kanazawa, *Tetrahedron*, **36**, 3377 (1980)
 - 45) T. Tokoroyama, R. Kanazawa, S. Yamamoto, T. Kamikawa, H. Suenaga, M. Miyabe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **53**, 1698 (1980)
 - 46) K. Takai, Y. Hotta, K. Oshima, H. Nozaki, *ibid.*,

- 53, 1698 (1980); L. Lambardo, *Org. Synth.*, 65, 81 (1987); S.H. Pine, "Organic Reaction", Vol.43, ed. by L.A. Paquette, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1993, p.1
- 47) H.-J. Liu, Y. Han, *Tetrahedron Lett.*, 25, 5067 (1987)
- 48) T. Tokoroyama, M. Tsukamoto, H. Iio, *ibid.*, 25, 5067 (1984)
- 49) T. Tokoroyama, M. Tsukamoto, T. Asada, H. Iio, *ibid.*, 28, 6645 (1987)
- 50) T. Tokoroyama, K. Okada, H. Iio, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1989, 1572
- 51) T. Tokoroyama, K. Fujimori, T. Shimizu, Y. Yamagiwa, H. Iio, *ibid.*, 1983, 1516; T. Tokoroyama, K. Fujimori, T. Shimizu, Y. Yamagiwa, M. Monden, H. Iio, *Tetrahedron*, 44, 6607 (1988)
- 52) W. Nagata, M. Yoshioka, "Organic Reactions", Vol.25, ed. by W.G. Dauben, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1977, p.255
- 53) B.H. Lipschutz, S. Sengupta, "Organic Reactions", Vol.41, ed. by L.A. Paquette, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1992, p.205
- 54) A. Claude-Lafontaine, M. Rouillard, J. Cassan, M. Azzaro, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1976, 1516
- 55) H. Iio, K. Fujimori, Y. Yamagiwa, M. Monden, T. Tokoroyama, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1989, 1359
- 56) H. Iio, Y. Matsumoto, K. Shimokata, K. Shibata, T. Tokoroyama, *ibid.*, 1989, 1360
- 57) E. Piers, F.F. Fleming, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1989, 1665
- 58) K. Takai, I. Mori, K. Oshima, H. Nozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 57, 446 (1984)
- 59) 野老山喬, 加藤 仁, 服部多恵子, 飯尾英夫, 第36回テルペンおよび精油化学に関する討論会予稿集, 西宮, 1992, p.79
- 60) H. Iio, M. Monden, K. Okada, T. Tokoroyama, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1987, 358
- 61) D. Enders, H. Eichenauer, *Chem. Ber.*, 112, 2933 (1978)
- 62) S.L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 6163 (1980)
- 63) S. Danishefsky, P. Harrison, M. Silvestri, B. Segmüller, *J. Org. Chem.*, 49, 1319 (1984)
- 64) H. Iio, K. Asao, T. Tokoroyama, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1985, 774
- 65) E. Piers, J.Y. Roberge, *Tetrahedron Lett.*, 32, 5219 (1991)
- 66) *idem*, *ibid.*, 33, 6923 (1992)
- 67) J. Lejeune, J.Y. Lallemand, *ibid.*, 32, 2621 (1991)
- 68) A.B. Smith III, R. Mewshaw, *J. Org. Chem.*, 49, 3685 (1984)
- 69) H. Hagiwara, H. Uda, *ibid.*, 53, 2308 (1988)
- 70) C. Harde, F. Bohlmann, *Tetrahedron*, 44, 81 (1988)
- 71) E. Piers, P.C. Marais, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1989, 1222
- 72) A. de Groot, T.A. van Beek, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 106, 1 (1987)
- 73) H. Bouchard, J. Soulie, J.Y. Lallemand, *Tetrahedron Lett.*, 31, 4509 (1981)
- 74) M. Bailey, I.E. Marko, W.D. Ollis, P.R. Rasmusen, *ibid.*, 31, 4509 (1990)
- 75) M. Bailey, I. Staton, P.R. Ashton, I.E. Marko, W.D. Ollis, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2, 495 (1991)