新しいキラル素子としてのL-クェブラキトール

秋山 隆彦*

L-Quebrachitol as a New Chiral Building Block

Takahiko AKIYAMA*

It is highly important to find a novel chiral building unit for the synthesis of enantiopure natural products of biological interest and also for developing novel asymmetric reactions.

L-Quebrachitol (1L-($-$)-2-O-methyl-*chiro*-inositol) is a naturally occurring optically active cyclitol obtained from an exudate of the rubber tree. By developing novel method for the selective demethylation of methyl ether in the presence of cyclohexylidene acetal in L-quebrachitol moieties, total syntheses of *myo*-inositol 1-phosphate, (+)-conduritol B, and cyclophellitol were achieved.

It was found that chiral cyclitols derived from L-quebrachitol were excellent chiral auxiliaries. For instance, diastereoselective reduction and addition to α -keto ester attached to chiral cyclitol derivatives took place highly stereoselectively. Diels-Alder reactions and [3+2] cycloaddition of nitrile oxide to acryloyl ester derived from the chiral cyclitol also proceeded with high diastereoselectivity.

Key words: Quebrachitol, Cyclitol, Asymmetric synthesis, Chiral auxiliary, Cyclophellitol, Conduritol, Cycloaddition, Reduction, Diastereoselectivity, Lewis acid.

1. 緒 論

生理活性を有する有用な光学活性化合物を合成するためには大きく分けて2つの方法論が存在する。すなわち、1) 光学活性化合物を出発原料とし、合成を行う¹⁾。もしくは、2) アキラルな化合物から出発して、ジアステレオ選択的、あるいはエナンチオ選択的な不斉合成反応により新規な不斉炭素を高い立体選択性で構築し、合成を完成する²⁾。そのどちらの手法を用いる場合も、その合成に適した有用な不斉炭素源、すなわち安価かつ入手容易なキラルなビルディング・ブロックを選択することが重要である。そのために、一般的には、糖、アミノ酸はじめ天然から得られる多くのキラルプールが、合成に用いられているがさらに新しいキラルプールの開発が望まれている。

L-クェブラキトール (1L-($-$)-2-O-methyl-*chiro*-inositol) は天然ゴム製造時に副生する漿液中に多量に含

まれる光学活性なキロ (*chiro*) 型のシクリトール (シクロアルカンポリオール) 誘導体であり、廃液中から高純度で得られる。シクリトール類には、水酸基の相対立体配置により、多くの異性体が存在する。L-クェブラキトールは、2つのアキシアル水酸基と4つのエクアトリアル水酸基を有する光学活性なキロ型のイノシトールである (図1)。

この化合物は、多くの水酸基を有すること、すなわち、6個の連続した不斉炭素を有していること、さらには光学活性体として存在することから、有機合成化学者の立場から、はなはだ興味をそそられる物質である。

一方、L-クェブラキトールは、天然ゴムの製造時に副生する廃液中に存在し、その廃棄が、マレーシアで大きな環境問題となっている。この点よりも、この化合物の有効な利用を開発することは、有機合成化学の立場からのみならず、環境科学的にも有意義なことと考えられる。

我々のグループでは、6年あまり前から、このL-クェブラキトールの有機合成への応用に興味を抱き、研究を続けてきた。本論文においては、我々が行ったL-クェブラキトールを出発原料としたいいくつかの光学活性化合物の全合成、およびL-クェブラキトールをキラル素子

* 学習院大学理学部化学科 ()

* Department of Chemistry, Faculty of Science, Gaku-shuin University ()

L-quebrachitol (1L-2-O-methyl-chiro-inositol)

Fig. 1

として用いた、不斉合成反応の開発について述べたい。

なお、千田、小川(慶大理工)らは、レクエブラキトールより誘導したポリオキシシクロヘキサノン誘導体の Baeyer-Villiger 反応が高い選択性で進行することを見だし、得られたラク톤を加水分解することによりシクロヘキサン環を開環し、種々の有用な生理活性物質の全合成を報告している³⁾。

1. レクエブラキトールを出発原料として用いた光学活性天然物の合成

レクエブラキトールは、6つの水酸基のうちの1つのみがメチルエーテルとなっている。したがって、合成化学的にこの化合物を利用する場合、まず解決しなければならないのは、このメチルエーテルの化学選択的な切断反応である。これまでにヨウ化水素酸中加熱環流⁴⁾、あるいは、三塩化ホウ素⁵⁾、などの強酸性条件での脱メチル化反応が知られている。一方、シクリトール系の化合物においては、アセトニド、シクロヘキシリデン等の酸に不安定な保護基が多用されている。したがって、これらの保護基の存在下でメチルエーテルのみをこれらの条件下で切断することは困難であり、これが、レクエブラキトールを用いる天然物合成の大きな障害となっていた。そのため、レクエブラキトールの有機合成化学への応用は、1980年代に Paulsen ら⁶⁾が、種々の分岐糖の合成における出発原料として用いている他には、あまり注目されていなかった^{7,8)}。

我々は、アセタール系保護基存在下での脱メチル化反

応の開発を目指し、種々条件を検討した結果、シクロヘキシリデン基の存在下、選択的にメチルエーテルの切断反応が高い選択性で進行することを見だし、その反応を用いて、D-ミオ-イノシトール 1-リン酸、コンズリトール類、シクロフェリトールを合成することができた。

1.1. イノシトール 1-リン酸の合成⁹⁾

近年、ミオ-イノシトールポリリン酸類は、細胞内での情報伝達のセカンドメッセンジャーとしての役割を果していることが見いだされ、その合成研究が活発に行われている¹⁰⁾。しかし我々がこの研究に取り掛かった時点では、その光学活性体の合成法の開発は、発展途上であり、有機合成化学における大きな課題の1つになってい

Fig. 2 Synthesis of Ins(1)P.

た。

我々は、 α -ケブラキトールをキラル素子として、ミオ-イノシトールリン酸の合成中間体およびミオ-イノシトール 1-リン酸の合成を行った(図2)。ここで解決しなければならない問題は、1)キロ型からミオ型への立体選択的変換、すなわち α -ケブラキトールの1位の水酸基の反転、2)2位のメチルエーテルの化学選択的な切断の2点である。

まず、キロ型からミオ型への立体選択的変換を行った。 α -ケブラキトールより一段階で得られる1を RuO_4 酸化してケトン(2)とし、これをテトラヒドロフラン中で水素化ホウ素ナトリウムを作用させると、還元反応が高い立体選択性(98:2)で進行し、ミオ型3へと変換できた。得られたアルコールをベンゾアートとした後、一度再結晶することにより、ミオ型4が純品として得られた。

次に4の脱メチル化を検討した。ケブラキトールの脱メチル化反応で通常用いられるヨウ化水素酸、あるいは三塩化ホウ素を用いると予想通りすべての保護基が切断されてしまった。そこでハードなルイス酸とソフトな求核試剤の組み合わせによるメチルエーテルの切断反応を種々検討した結果、アセトニトリル中、塩化アルミニウムおよびヨウ化ナトリウム¹¹⁾を室温で終夜作用させることにより、シスのシクロヘキシリデン基を損なうことなく、選択的にトランスのシクロヘキシリデン基およびメチル基の脱保護反応が進行し、5が収率よく得られることを見いだした。5をベンゾイル体(6)とした後、シスのシクロヘキシリデン基を酸加水分解しジオール(7)とする。次にピリジン中トリエチルシリルクロリドを作用させて、反応性の高い1位のエクアトリアル水酸基のみを選択的にシリル化、次いで、2位のアキシアル水酸基をベンゾイル化することにより、8を得た。このトリエチルシリル基を p -TsOHで加水分解した後、3-ジエチルアミノ-1,5-ジヒドロ-2,4,3-ベンゾジオキサフォスフェビン(10)を用いてリン酸化し¹²⁾、11とした。リン酸エステルを加水素化分解により脱保護し、さらにアルカリ加水分解によりD-ミオ-イノシトール 1-リン酸をビスシクロヘキシルアミン塩として α -ケブラキトールより37%の収率で得ることができた。

1.2. メチルエーテルの選択的切断¹³⁾

こうして、塩化アルミニウム-ヨウ化ナトリウムを用いることにより、シスのシクロヘキシリデン基を損なうことなくメチルエーテルを脱保護することができた。我々は、この脱メチル化反応が酸に不安定なアセタール系保護基の存在下、メチルエーテルの切断が収率よく進行している点に興味を持ち、反応機構について検討した

Table 1 Demethylation of inositol benzoates 12.

Entry	Starting material	AlCl_3 /equiv.	NaI /equiv.	Conditions	Yield of 13/%
1	12a	10	10	r.t. 20 min	95
2	12b	10	10	r.t. 15 h	91
3	12c	20	20	r.t. 7 d	27 ^a

a) 73% of the starting material was recovered.

(表1)。塩化アルミニウム-ヨウ化ナトリウム系を用いる脱メチル化反応を12cに適用したが、脱メチル化反応の速度は非常に遅く、対応するアルミニウム13cは低収率でしか得られなかった。しかし、メチルエーテルのvicinal位にシスの水酸基をもつ12aの脱メチル化反応は速やかに室温20分間で完了し、ジオール13aが95%の収率で得られた。しかし、メチルエーテルのvicinal位にトランスの水酸基をもつ12bの場合、反応速度はやや遅くなるものの、脱メチル化反応は進行し、室温15時間でジオール13bが91%の収率で得られた。この結果より、この脱メチル化反応は水酸基の隣接基関与により促進されていると考えられる。シスの水酸基が存在する場合堅固な5員環構造(14)を中間に経るためトランスの水酸基は存在する12bより、速やかに反応が進行し、水酸基を有しない12cの場合、反応はほとんど進行しないものと考えられる。4の反応の場合、短時間(0°C, 10 min)で反応を停止するとトランスのシクロヘキシリデン基のみが脱保護された化合物が77%の収率で得られることより、この際生成した水酸基が脱メチル化を促進し、5が高収率で得られたものと考えられる。

Fig. 3

1.3. コンズリトール類の合成¹⁴⁾

コンズリトール類(5-シクロヘキセン-1,2,3,4-テトラール)はその誘導体にグリコシダーゼ阻害活性を示す物が多く報告されており、またイノシトール誘導体等の

合成中間体としても有用であることから、近年合成化学的に注目を集め、多くの合成法が開発されている^{15,16)}。その異性体の1つである(-)-コンズリトールFは、化合物1から、シスおよびトランスのシクロヘキシリデン基を損なうことなく、メチルエーテルのみを選択的に切断することができれば、容易に合成できると考えられる(図4)。1にアセトニトリル中塩化アルミニウム-ヨウ化

a) See Table 1, b) Thiocarbonyldiimidazole, c) Trimethylphosphite, d) 80% CF₃COOH in MeOH 90% from 15.

Fig. 4 Concise synthesis of (-)-conduritol F.

ナトリウムを作用させると、脱メチル化反応は進行した(室温、2時間)が、トランスのシクロヘキシリデン基がシスに転位した生成物(16)が40%で得られ、15は、全く得られなかった。これは、一旦生成した15が、系中の酸性のために、転位反応が進行し得られたものと考えられる。そこで反応系の液性が酸性に傾くのを抑えるため、ピリジン存在下で反応を行ったところ、脱メチル化反応の反応速度は大きく低下するものの(室温、23時間)転位反応は抑えられ、ジオール15が57%の収率で得られた。しかし、シクロヘキシリデン基の切断も同時に進行するため15の収率は満足のいくものではなかった。そこで、ヨウ素源の金属塩の効果を検討したところ、この反応において顕著な金属塩の効果が観測された(表2)。すなわちヨウ化ナトリウムに代えて、ヨウ化テトラブチルアンモニウムを用いることにより、シクロヘキシリデン基の切断反応が抑制され、15の収率は78%と大きく向上した。

この脱メチル化反応により得られた15をチオカーボナート(17)とした後、重リン酸トリメチルを作用させて、

Table 2 Demethylation of 1 by means of AlCl₃ and iodide ion^{a)}

Entry	AlCl ₃ /equiv.	Metal iodide (equiv.)	Time/h	Yield of 15/%	Recovery of 1/%
1	10	NaI (10)	20	57	13
2	20	KI (20)	34	41	37
3	10	LiI (10)	22	59	25
4	10	<i>n</i> -Bu ₄ NI (10)	26	78	12

a) Reactions were carried out in the presence of pyridine (10equiv) in CH₃CN at room temperature.

18とし、シクロヘキシリデン基を酸性条件下脱保護することにより、レクエブラキトールより5工程、かつ高収率で(-)-コンズリトールFが得られた。この、塩化アルミニウム-ヨウ化テトラブチルアンモニウムの組み合わせにより、シクロヘキシリデン基の切断は抑えられ、脱メチル化が収率よく進行したのは、ナトリウム塩からテトラブチルアンモニウム塩にすることによりヨウ化物イオンの求核性が増していること、および金属のルイス酸性が下がったためであろう。19の脱メチル化反応においても、金属塩の効果は顕著に観測された(図5)。さらに、ミオ-イノシトール 1-リン酸の合成における中間体である7を用いて、同様な手法で、(+)-コンズリトールBの最初の合成を完成した(図6)。

Fig. 5 Selective demethylation by AlCl₃-*n*-Bu₄NI.

Fig. 6 Synthesis of (+)-conduritol B.

以上、アセトニトリル中で、塩化アルミニウム-ヨウ化テトラブチルアンモニウムを作用させることにより、シスのシクロヘキシリデン基の存在下、脱メチル化反応が、収率よく進行すること、また、この系にピリジンを

添加することにより、トランスおよびシスのシクロヘキシリデン基に優先してメチルエーテルの切断反応が進行することを見いだした。

1.4. シクロフェリトールの合成¹⁷⁾

シクロフェリトールは、梅沢らによりきのこの培養液より単離されたβ-グリコシダーゼ阻害作用を有する化合物である¹⁸⁾。竜田らにより、L-グルコースを出発原料としニトリルオキシドの環状付加反応を鍵反応とする、最初の全合成が報告されている¹⁹⁾。

我々は、L-ケブレラキトールを出発原料として、塩化アルミニウム-ヨウ化テトラブチルアンモニウムによる化学選択的なメチルエーテルの切断反応を鍵反応とする、2番目の合成を完成した(図7)。

ケトン2に対するWittig反応は、立体障害のため低

Fig. 7 Synthesis of cyclophellitol.

収率でしか進行しなかった。そこで、リンからケイ素へと元素を変化させ、ピーターソン反応を用いたところ、予期した反応が進行し、エキソメチレン体21が得られた。続いてこの二重結合に対するヒドロボレーションによる側鎖の導入を試みた。このヒドロボレーションは、 BH_3 -THF 錯体を用いたときには、立体選択性は観測されず、ベンゾアートとして単離することにより、22と23の1:1の混合物を与えた。カテコールボラン-Willkinson 錯体を用いた場合に最も選択性よく(5.5:1)エクアトリアル位にヒドロキシメチル基を導入することができた。得られた水酸基をベンゾイル化し22とした後、塩化アルミニウム-ヨウ化テトラブチルアンモニウムを作用させると、シスのシクロヘキシリデン基を残したまま、トランスのシクロヘキシリデン基およびメチルエーテルの切断が進行し、トリオール24が63%で得られた。ベンジルエーテル化し25とした後、酸性条件下、脱シクロヘキシリデン化し、エクアトリアル位の水酸基のみをトリフラートとし、残りの水酸基をアセチル化し、26とした。さらに、ヨウ化テトラブチルアンモニウムを作用させ、 $\text{S}_\text{N}2$ 反応でヨウ素を導入し、27を得た。塩基性条件下、オキシラン28を生成させ、ベンジルエーテルを加 waters 分解することにより、シクロフェリトールが得られた。なお、我々の合成の後、シクロフェリトールの光学活性体、およびラセミ体の合成が相次いで報告されている²⁰⁾。

2. 光学活性なシクリトール誘導体を不斉源として用いた不斉合成反応の開発

近年、光学活性化合物の効率的な合成を目指して、新規な高選択的不斉合成の開発研究が活発に行われている。不斉源としては安価かつ容易に入手可能な化合物であるアミノ酸、糖などが主に用いられているが、さらに新たな不斉源の開発が望まれている。シクリトールは、疑似糖の一種と考えられる。これまでに糖誘導体を不斉源として用いた不斉合成反応は数多く報告されている²¹⁾。しかしながら、光学活性なシクリトールを不斉源として用いた不斉合成の報告はまだなされていなかった。

このような観点に立ち、我々は、L-ケブレラキトールを不斉素子として用いた、不斉合成反応の開発に着手した。その結果、L-ケブレラキトールから誘導した光学活性なシクリトール誘導体が、ジアステレオ選択的な不斉合成反応において、有用な不斉補助基であることを見いだした。また、不斉合成において、一種類の不斉源から反応条件を変化することのみにより、両方の対掌体を光

学純度よく得ることができれば有機合成化学的に有用である²²⁾。我々はいくつかの反応において、一種類の不斉源から出発して、ルイス酸あるいは溶媒を変化させるだけでジアステレオ面選択性が大きく逆転し、両方の鏡像異性体が光学純度よく得られる stereodivergent な反応も見いだすことができた。

2.1. 不斉補助基の合成²³⁾

レクエブラキトールにヨウ化水素酸を作用させて脱メチル化し、キロー-イノシトール (29) を得た。これに硫酸を触媒として DMF 中シクロヘキサノンを用いるとトリシクロヘキシリデン体を得られる。このトリケタールの内のトランスのシクロヘキシリデン基のみを酸加水分解し、C2 対称軸をもつビスシクロヘキシリデン体 (16)²⁴⁾ とする。このジオールの、選択的なエーテル保護基の導入は容易である。例えば、16 に DBU 存在下アセトニトリル中室温で *t*-ブチルジメチルシリルクロリドを作用させることにより、高収率でモノシリルエーテル (30) を得た。また、相間移動触媒存在下、二相系の反応を用いることにより高収率でモノベンジル体 (31) が得られた (図 8)。

Fig. 8 Preparation of chiral auxiliaries.

2.2. α -ケトエステル類の還元反応^{23, 25)}

α -ケトカルボン酸誘導体のカルボニル基へのジアステレオ選択的な還元反応、あるいは求核反応は、 α -ケトアミド誘導体を用いることにより、高い選択性で進行することが既に報告されている²⁴⁾。一方、 α -ケトエステルの場合、アミドに比べて、コンフォメーションの固定が困難であり、高い選択性での還元反応はほとんど報告されていない。

Table 3 Results of the reduction of 32.

Entry	Reducing agent	Solvent	Additive	Yield/%	S : R
1	K ^{a)}	THF	—	75	96 : 4
2	K ^{a)}	Et ₂ O	—	54	98 : 2
3	K ^{a)}	THF	18-Crown-6 ^{c)}	66	4 : 96
4	L ^{b)}	Et ₂ O	—	60	98 : 2
5	L ^{b)}	THF	HMPA ^{c)}	68	9 : 91

a) K-Selectride, b) L-Selectride, c) 1.4 Equivalent of the additive was employed.

立体障害の大きなシリル基である TBDMS エーテルを有する 30 をアシル化することによって得られる α -ケトエステル (32) にジエチルエーテル中 -78°C で K-Selectride を作用させると、ケトンの還元反応が高いジアステレオ選択性で進行し、 α -ヒドロキシエステル (33) (2'S 体) が 96% de で得られた (表 3)。興味あることに、テトラヒドロフラン中で添加剤として 18-Crown-6 (1.4 当量) を加えて -78°C で反応を行うとジアステレオ面選択性は大きく逆転し、2'R 体 (34) が 92% de で得られた。還元剤として、L-Selectride も高いジアステレオ選択性を示し、エーテル中の反応で 33 を 96% de で与えた。また、添加剤として HMPA を添加すると、34 を 82% de で与えた。18-Crown-6 による面選択性の逆転現象に興味を持ち、32 に THF 中で K-Selectride を作用させたときの 18-Crown-6 の添加量の効果を検討した (グラフ 1)。18-Crown-6 の量とジアステレオ選択性とは、一次

の相関関係を示した。このことにより、18-Crown-6とK-Selectrideは速やかに1対1の錯体を形成し、K-Selectrideの還元反応速度と、K-Selectride-18-Crown-6錯体の反応速度は、ほぼ同程度であると考えられる。本実験結果は、Selectrideの対金属イオンが、クラウンエーテルにより取り込まれることにより、反応の選択性が大きく逆転している点、大変興味深い。

2.3. α -ケトエステルに対するアリルシランの付加反応²⁷⁾

次に、32に対する炭素求核剤の付加反応を検討した。グリニャール試剤の反応は、ケトンの *re* 面を攻撃した2'S異性体が高いジアステレオ面選択性で得られた。また、アルキルリチウムを作用させると、面選択性は大きく逆転し、2'R異性体が優先的に得られた(図9)。

Fig. 9 Results of the Grignard reaction to 32.

続いて、ルイス酸存在下での求核剤の付加反応を検討した。ルイス酸としては、塩化スズ(IV)が最も良い結果を与えた。32にジクロロメタン中塩化スズ(IV)存在下、シリルエノールエーテルを作用させたとこ、対応するヒドロキシケトン37が高いジアステレオ選択性(>98% de)で得られた。

また、塩化スズ(IV)およびアリルトリメチルシランのジクロロメタン溶液に-78°Cで32を作用させるとホモアリルアルコール38が高いジアステレオ面選択性で得られた(図10)。

Fig. 10 Results of the Lewis acid mediated addition of nucleophile to 32.

2.4. α -ケトエステルに対するアリルシランの環状付加反応²⁸⁾

上記のアリルシランを用いるアリル化反応の際、ジクロロメタン溶媒中、ルイス酸として塩化スズ(IV)を用いると、副反応として、テトラヒドロフラン誘導体39が得られることを見いだした。この反応は、中間に生じる β -炭素陽イオンから、シリル基の1,2転位反応が進行し²⁹⁾、生成する β -炭素陽イオンへのアルコールの攻撃によるものと考えられる。条件検討をした結果、室温で、立体障害の大きな置換基を有するアリルシランを用い、ジクロロメタン中で、塩化スズ(IV)を作用させると、ホモアリルアルコール38の生成は抑えられ、テトラヒドロフラン誘導体39が、高い立体選択性かつ良好な収率で得られることを見いだした(表4)。さらに還元的に不斉補助基を除去すると、テトラヒドロフラン誘導体40が高い光学純度で得られた。得られたテトラヒドロフランの相対立体配置については、図11に示すsynclinalな遷移状態モデルにより反応が進行すると考えることが出来る。

Table 4 Results of the tin(IV) chloride promoted [3+2] cycloaddition of allylsilane with 32 in CH_2Cl_2 .

Entry	Si	Yield of THF	De of 40	Ee of 40
1	SiMe_3	72	>98	95
2	SiPhMe_2	78	>98	96
3	$\text{SiPh}_2\text{Bu}^{\dagger}$	85	>98	98

Fig. 11

2.5. ジアステレオ選択性の発現の機構について³⁰⁾

今までの反応の選択性については、図12のように説明できる。すなわち、K-Selectrideあるいはルイス酸存在下では、 α -ケトエステルは、5員環キレート構造(41)を取り、s-シスに固定される。ケトンの *si* 面への攻撃は、

Fig. 12 Assumed reaction course.

かさ高いシリルエーテルの立体障害により困難であるため、求核剤は、ケトンの *re* 面を攻撃し 2'S 体が高選択的に得られる。一方、18-Crown-6 存在下では、5員環キレート構造を生成することができないため、カルボニルの電子反発により *s*-トランス構造 (42) をとり、求核剤は、ケトンの *si* 面を攻撃し 2'R 体を生成する。通常、Selectride を用いる還元反応はノンキレーションモデルで説明されている場合が多いが、本反応は、キレーションモデルを採用することにより説明される。

また、グリニャール反応および、ルイス酸存在下でのアリルシラン、シリルエノルエーテルの反応は、*re* 面攻撃、アルキルリチウムは *si* 面から反応が優先的に進む。これは、グリニャール試薬を用いた場合、ケトエステルと 5員環キレート構造をとるためであると考えている。

2.6. アクリル酸エステルに対するディールス-アルダー反応³¹⁾

次に、この不斉補助基を用いたディールス-アルダー反応を検討した。ベンジルエーテルを有するアクリル酸エステル 43 を用いたところ、ジエチルエーテル中で塩化アルミニウム、塩化スズ(IV)、塩化チタン(IV)等のルイス酸存在下、シクロペンタジエンとのディールスアルダー反応が良好な収率で進行し、*S*-エンド体の [4+2] 環状付加体を高いジアステレオ面選択性で与えた (表 5)。これは、エステルカルボニルにルイス酸が配位して、アクリル酸エステル部分が、*s*-トランス構造をとり、*re* 面からの攻撃が優先するためと考えられる (図 13)。

興味あることに、トルエン中塩化スズ(IV)を作用させるとジアステレオ面選択性は大きく逆転し、(*R*)-エンド付加体が高い選択性で得られた。この逆転現象は、配位性のルイス酸である塩化スズ(IV)および塩化チタン(IV)を用いたときに観測され、塩化アルミニウムでは観

Table 5 Results of the Diels-Alder reaction of 43 with cyclopentadiene.

Entry	Lewis Acid	Solvent	Yield/%	endo : exo	44 : 45
1	AlCl ₃	Et ₂ O	68	98 : 2	94 : 6
2	TiCl ₄	Et ₂ O	90	94 : 6	>99 : <1
3	TiCl ₄	Toluene	32	97 : 3	25 : 75
4	SnCl ₄	Et ₂ O	90	93 : 7	82 : 18
5	SnCl ₄	Toluene	97	98 : 2	12 : 88

Fig. 13

測されなかった。この原因は現在のところ明らかにできていないが、塩化スズ(IV)および塩化チタン(IV)をトルエン中で用いた場合には、エステルのカルボニルとシクリトール環のエーテル酸素との間に安定なキレートを生成するために面選択性が逆転したものと推定している。

以上、ルイス酸および溶媒を選択することにより、両方の対掌体を選択性良く作り分けられることを見いだした。

2.7. ニトリルオキシドとアクリル酸エステルの [3+2] 環状付加反応³²⁾

これまで検討してきた反応は、ルイス酸あるいは、中心金属の配位により、 α -ケトエステル部分の配座を固定することにより、高い選択性を発現させた例である。

一方、ニトリルオキシドとアクリル酸エステルの [3+2] 環状付加反応の場合、ニトリルオキシド自身が強いルイス塩基であるため、ルイス酸による立体制御が困難である。したがって、分子内での立体障害のみにより、反応点の立体規制を行う必要がある。

不斉源として、*t*-ブチルジメチルシリル基よりも立体障害の大きな *t*-ブチルジフェニルシリル基を有するアクリル酸エステル 46 にベンゼン中室温でニトリルオキ

Fig. 14 Results of the [3+2] cycloaddition of nitrile oxide with 46.

Fig. 15

シドを作用させると Δ^2 -イソオキサゾリン誘導体が90% de で得られた(図14)。この立体選択性は、アクリル酸エステル部分が, *s*-シス構造をとり, *si* 面からの攻撃が優先するためと考えると説明できる(図15)。

3. 結 語

以上, レクエブラキトールの有機合成化学への利用について, 天然物合成と不斉合成の2点に分けて, 筆者らの研究を中心に述べさせていただいた。

天然物合成については我々は, メチルエーテル部分の選択的な脱メチル化に興味を限定し, シクリトール環を開環しない基本方針で研究を進めてきた。その結果, メチルエーテルの化学選択的な脱保護反応を見だし, いくつかのシクリトール誘導体を合成することができた。

不斉合成への応用においては, ジアステレオ面選択的な不斉合成反応の不斉補助基としての興味ある特徴を見出すことができた。残念ながら, 現在までレクエブラキトールを不斉源として用いた触媒的エナンチオ選択的な不斉合成反応の開発には至っていない。今後は, ポリオキシ化合物の特徴を活かすことにより, レクエブラキトール由来の不斉触媒の開発が望まれる。

レクエブラキトールは, ここ数年, 天然物合成における出発原料としても少しずつ注目を集め, 全合成の報告も数を増してきた。この不斉点を活かしたまま, シクリ

トール環を開環し, さらに有用な生理活性物質の合成研究がこれからも報告されることを期待したい。その際, 究極の目標としては, 6個の不斉中心を残したまま, 誘導することができれば, 素晴らしいであろう。

さらに, 材料科学, 薬学への応用, その生理活性の解明など, 有機合成化学以外分野への応用は, まだ未開拓の分野であり, 今後の発展を期待したい。この小文により, 少しでも多くの有機化学者が, シクリトール類へと目を向けていただければ幸いである。

謝 辞 本研究の大半は愛媛大学工学部応用化学科において行われたものです。レクエブラキトールを用いて研究する機会を与えていただいた尾崎庄一郎教授, 日夜議論していただいた渡辺 裕助教授に感謝いたします。また, ここに述べた研究を遂行するうえで共同研究者として協力していただいた武知直人, 大成正寿, 西本裕行, 桑田孝明, 岡田耕治, 志摩博昭, 石川圭一郎, 岡崎 忠, 安佐拓哉, および堀口尚文の諸氏に感謝します。

また, 本研究の一部は, 文部省科学研究費の助成により行われた。記して感謝いたします。

最後に, レクエブラキトールを御供与下さいました横浜ゴム(株)に深謝いたします。

(平成7年9月7日受理)

文 献

- 1) S. Hanessian, "Total Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach", Pergamon Press, Oxford, 1983
- 2) "Asymmetric Synthesis," ed. by J.D. Morrison, Academic Press, Inc., New York, 1983, Vol.1-5
- 3) N. Chida, M. Suzuki, M. Suwama, S. Ogawa, *J. Carbohydr. Chem.*, 8, 319 (1989); N. Chida, T. Tobe, M. Suwama, M. Ohtsuka, S. Ogawa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1990, 994; N. Chida, K. Yamada, S. Ogawa, *ibid.*, 1991, 588; N. Chida, T. Tobe, S. Ogawa, *Tetrahedron Lett.*, 32, 1063 (1991); S. Ogawa, A. Isaka, *Carbohydr. Res.*, 210, 105 (1991); N. Chida, K. Yamada, M. Suzuki, S. Ogawa, *J. Carbohydr. Chem.*, 11, 137 (1992); N. Chida, T. Tobe, M. Suwama, M. Ohtsuka, S. Ogawa, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1.*, 1992, 2667; N. Chida, K. Yamada, S. Ogawa, *Chem. Lett.*, 1992, 687 (1992); N. Chida, T. Tobe, S. Ogawa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1992, 1064; N. Chida, K. Yamada, S. Ogawa, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1.*, 1992, 1131; *idem, ibid.*, 1993, 1957; N. Chida, T. Tobe, S. Ogawa, *Tetrahedron Lett.*, 35, 7249 (1994); N. Chida, T. Tanikawa, S. Ogawa, *J. Chem. Soc., Chem.*

- Commun.*, 1994, 1247; N. Chida, T. Tobe, K. Murai, K. Yamazaki, S. Ogawa, *Heterocycles*, 38, 2383 (1994); S. Ogawa, A. Ohdate, K. Ohnishi, T. Tanikawa, H. Kimura, N. Chida, *Carbohydr. Lett.*, 1, 255 (1995)
- 4) S.J. Angyal, R.M. Hoskinson, *Method in Carbohydr. Chem.*, 2, 87 (1963)
 - 5) S.D. Géro, *Tetrahedron Lett.*, 1966, 591
 - 6) H. Paulsen, F.R. Heiker, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 19, 904 (1980); *idem*, *Liebigs Ann. Chem.*, 1981, 2180; H. Paulsen, W. Röben, F.R. Heiker, *Chem. Ber.*, 114, 3242 (1981); H. Paulsen, W. von Deyn, W. Röben, *Liebigs Ann. Chem.*, 1984, 433; H. Paulsen, W. von Deyn, *ibid.*, 1986, 133
 - 7) レクエブラキトールを出発原料として用いた天然物の合成: W. Tegge, C.E. Ballou, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 86, 94 (1989); A.P. Kozikowski, V.I. Ognyanov, A.H. Fauq, R.A. Wilcox, S.R. Nahorski, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1994, 599; S. Bath, C.C. Billington, S.D. Géro, B. Quiclet-Sire, M. Samadi, *ibid.*, 1994, 1495 およびその引用文献
 - 8) レクエブラキトールに関する総説: J.J. Kiddle, *Chem. Rev.*, 95, 2189 (1995)
 - 9) T. Akiyama, N. Takechi, S. Ozaki, *Tetrahedron Lett.*, 31, 1433 (1990); T. Akiyama, N. Takechi, S. Ozaki, K. Shiota, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 63, 366 (1992)
 - 10) 渡辺 裕, 尾崎庄一郎, 有合化, 47, 363 (1989); D.C. Billington, *Chem. Soc. Rev.*, 18, 83 (1989); B.V.L. Potter, *Natural Products Reports*, 7, 1 (1990); "Inositol Phosphates and Derivatives", ed. by A.B. Reitz, ACS Symposium Series 463, American Chemical Society, Washington, D.C., 1991
 - 11) M. Node, K. Ohta, T. Kajimoto, K. Nishide, E. Fujita, K. Fuji, *Chem. Pharm. Bull.*, 31, 4178 (1983)
 - 12) Y. Watanabe, Y. Komoda, K. Ebisuya, S. Ozaki, *Tetrahedron Lett.*, 31, 255 (1990)
 - 13) T. Akiyama, N. Takechi, H. Shima, S. Ozaki, *Chem. Lett.*, 1990, 1881
 - 14) (a) T. Akiyama, H. Shima, S. Ozaki, *Tetrahedron Lett.*, 32, 5593 (1991); (b) T. Akiyama, H. Shima, M. Ohnari, T. Okazaki, S. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 66, 3760 (1993)
 - 15) For a review, see: M. Balci, Y. Sütbeyaz, H. Seçen, *Tetrahedron.*, 46, 3715 (1990)
 - 16) 合成例: S. Ley, *Pure Appl. Chem.*, 62, 2031 (1990); T. Hudlicky, E.E. Boros, C.H. Boros, *Synlett*, 1992, 391; H.A. Carless, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1992, 234 およびその引用文献
 - 17) T. Akiyama, M. Ohnari, H. Shima, S. Ozaki, *Synlett*, 1991, 831
 - 18) S. Atsumi, K. Umezawa, H. Iinuma, H. Naganawa, H. Nakamura, Y. Iitaka, T. Takeuchi, *J. Antibiot.*, 43, 49 (1990)
 - 19) K. Tatsuta, Y. Niwata, K. Umezawa, K. Toshima, M. Nakata, *Tetrahedron Lett.*, 31, 1171 (1990); K. Tatsuta, Y. Niwata, K. Umezawa, K. Toshima, M. Nakata, *Carbohydr. Res.*, 222, 189 (1991)
 - 20) D.H.R. Barton, P. Dalko, S.D. Gero, *Tetrahedron Lett.*, 32, 2471 (1991); V. Moritz, P. Vogel, *ibid.*, 33, 5243 (1992); T.K.M. Shing, *Tetrahedron Asymmetry*, 1994, 1353; R.E. McDevit, B. Fraser-Reid, *J. Org. Chem.*, 59, 3250 (1994); K. Sato, M. Bokura, H. Moriyama, T. Igarashi, *Chem. Lett.*, 1994, 37; M.E. Jung, S.W. Choe, *J. Org. Chem.*, 60, 3280 (1995); R.H. Schlessinger, C.P. Bergstrom, *ibid.*, 60, 16 (1995)
 - 21) H. Kunz, K. Rűch, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 32, 336 (1993)
 - 22) 藤沢 有, 宇梶 裕, 有合化, 47, 186 (1989); M. Shimizu, Y. Teramoto, T. Fujisawa, *Tetrahedron Lett.*, 36, 729 (1995) およびその引用文献
 - 23) T. Akiyama, H. Nishimoto, T. Kuwata, S. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 67, 180 (1994)
 - 24) S.J. Angyal, G.C. Irving, D. Rutherford, M.E. Tate, *J. Chem. Soc.*, 1965, 6662
 - 25) T. Akiyama, H. Nishimoto, S. Ozaki, *Tetrahedron Lett.*, 32, 1335 (1991)
 - 26) Y. Kawanami, I. Fujita, Y. Taniguchi, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Chem. Lett.*, 1987, 2021; K. Soai, T. Isoda, H. Hasegawa, M. Ishizaki, *ibid.*, 1986, 1987
 - 27) T. Akiyama, H. Nishimoto, K. Ishikawa, S. Ozaki, *Chem. Lett.*, 1992, 447; T. Akiyama, K. Ishikawa, S. Ozaki, *Synlett*, 1994, 275
 - 28) T. Akiyama, K. Ishikawa, S. Ozaki, *Chem. Lett.*, 1994, 627; T. Akiyama, T. Yasusa, K. Ishikawa, S. Ozaki, *Tetrahedron Lett.*, 35, 8401 (1994)
 - 29) J.S. Panek, "Comprehensive Organic Synthesis" ed. by B.M. Trost, Pergamon Press, Oxford, 1991, Vol.1, p.579; C.E. Masse, J.S. Panek, *Chem. Rev.*, 95, 1293 (1995)
 - 30) S. Shambayati, S.L. Schreiber, in "Comprehensive Organic Synthesis" ed. by B.M. Trost, Pergamon Press, Oxford, 1991, Vol.1, p.283
 - 31) T. Akiyama, H. Horiguchi, T. Ida, S. Ozaki, *Chem. Lett.*, 1995, 975
 - 32) T. Akiyama, K. Okada, S. Ozaki, *Tetrahedron Lett.*, 33, 5763 (1992)