特異な構造や生物活性を有する テルペノイドの不斉全合成

児玉 三明*
日置 英彰
吉尾寿々代

Asymmetric Total Synthesis of Terpenoids Possessing Novel Structure or Biological Activity

Mitsuaki Kodama*, Hideaki Hioki, and Suzuyo Yoshio

Asymmetric total synthesis of sarcophytols A and T, hippospongic acid A, octalactin A and glabrescol has been summarized in this review. Baker's yeast reduction is used as a chirality induction method. Both enantiomers of sarcophytols A and T, an inhibitor of tumor promoter, were synthesized using stereospecific [2,3]-Wittig rearrangement as the key step. The structure of hippospongic acid A exhibiting inhibitory activity for gastrulation of starfish embryos was revised by asymmetric synthesis and its absolute configuration was determined. A key compound for the synthesis of cytotoxic octalactin A was prepared efficiently starting from (–)-citronellol. A compound having the structure proposed for glabrescol, a meso-type triterpene containing five continuously linked tetrahydrofuran rings, and one of its diastereomer were synthesized enantioselectively. Comparison of NMR spectra of all of thus synthesized authentic diastereomers revealed that there was some mistakes in elucidation of the stereochemistry of the natural product.

Key words: baker's yeast reduction, asymmetric synthesis, sarcophytol A, quassiol A, octalactin A, hippospongic acid A, glabrescol, gastrulation inhibitory activity, absolute stereostructure

はじめに

最近の天然物合成は、光学活性体の合成が主流となっている。光学活性体を合成するには、当然のことながら、不斉をどのような方法で導入するかが重要な問題となる。筆者らは以前に、当時まだ合成研究があまり行われていなかった大環状テルペノイドの合成に取り組み、1のようなエポキシスルフィドを *n*-BuLi で処理することにより鎖状イソプレノイドの両端を結合させるという方法論を開発した(スキーム1)。この方法を用いて、ヘディカリオール(3)、キュービテン(4)、センブレンA(5)をはじめ大環状テルペノイドをいくつか合成することができたが、なにぶんにもそのほとんどはラセミ体の合成であった¹⁾。

この方法論に基づいて、光学活性なテルペノイドを合成するには、付近に補助官能基をもたない、全く孤立した二重結合を光学活性なエポキシドに変換する必要がある。光学活性なエポキシドとなると、誰でもまず Katsuki-Sharpless の不斉エポキシ化を頭に浮かべる。

Scheme 1 Synthesis of macrocyclic terpenoids by intramolecular cyclization of epoxy sulfides.

しかし、この不斉エポキシ化を筆者らの目的に用いる場合には、二重結合部を一旦アリルアルコールに変換し、不斉エポキシ化の後水酸基を除去することになる。実際、この経路によるキラルエポキシイソプレノイドの合成も報告されていた²⁾。成算があった訳ではないが、筆者らはパン酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)がケトン立体選択的に還元するという多くの例³⁾を頼りに、7のような鎖状イソプレノイドの α -ヒドロキシケトンにパン酵母で還元してみた(スキーム2)⁴⁾。結果は予想外によかった。いずれも生成物は(*R*)-ジオールであり、光学純度は低く見積もっても95% ee以上であった。図1に示した、キラル固定相カラムを用いたGC分析の実例からわかるように、ほとんどが98% ee以上である。スキーム2に実験条件を示したが、この不斉還元は操作

* 徳島文理大学薬学部

* Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokushima Bunri University

Conditions: substrate 1 g, baker's yeast 30 g,
H₂O - EtOH (10:1) 220 mL
r.t., 2 - 3 days

Scheme 2 Baker's yeast reduction of α -hydroxyketones.

Fig. 1 Analysis of optical purity of the diols obtained by the baker's yeast reduction of α -hydroxyketones.

が非常に簡単で誰が行っても同じように良い結果が得られる。さらに光学純度が高い上、基質特異性がかなり低いなどの利点をもっており、合成における利用価値はかなり高いと考えられた。そこでこの不斉還元をこたわって、テルペノイドを中心とする天然物の不斉合成に挑戦してみることにした。

1. ザルコフィトール類の立体特異的合成⁵⁾—フレキシブルな系における立体特異的[2, 3]-Wittig 転位

ザルコフィトール類は軟体サンゴの 1 種オオウミキノコ *Sarcophyton glaucum* から単離されたセンブラテトラエン骨格をもつ一群のジテルペンであり⁶⁾、ザルコフィトール A (11) は発がんプロモーターの活性を強く阻害することから、がん予防の立場から興味をもたれている⁷⁾。すでに 2 つのグループにより合成が報告されていたが⁸⁾、筆者らはビスアリルエーテル 13 に [2, 3]-Wittig 転位を行えば平面構造が 11 に相当するアルコールが生成することに着目し、スキーム 3 に示す経路による合成を検討することにした。

Scheme 3 Retrosynthetic analysis of sarcophytols.

その結果、1 つの合成中間体からザルコフィトール A に加えて、ザルコフィトール T (12) およびそれらのエナンチオマーも合成することに成功した。合成に当たっては、唯一存在する不斉はパン酵母還元により導入する

Scheme 4 Synthesis of (S)-(+)-sarcophytol A and (R)-(+)-sarcophytol T.

ことにしたが、一番の問題は[2,3]-Wittig 転位でこの不斉が *R,S* のどちらにどれだけ転写されるかという点にあり、計画の段階では立体選択性なしということも覚悟していた。

実際の合成経路をスキーム 4 に示す。18 のパン酵母還元で得られた 19 の光学純度は、20 についてキラル固定相カラムを用いた LC 分析を行った結果、98 % ee であった。21 をビスアリルエーテル 13 に変換する段階が問題で、唯一トリクロロアセトイミデートを経由する方法⁹⁾でのみ低収率ながら実現できたが、13 に加えて 2:3 の比で二重結合の幾何異性体 22 も生成した。22 の生成から、ペンタジエニルカチオン 23 を経由していることは明らかである。遷移状態について力場計算を行ったところ、13:22=16.3:83.7 という比が得られ、立体配置が逆転した 22 の方が多く生成することを支持する結果となった¹⁰⁾。

非常にフレキシブルな系であるにもかかわらず、問題の[2,3]-Wittig 転位は予想をはるかに越えて立体特異的[13 → (*S*)-11:91.4 % ee; 22 → (*R*)-12:98.0 % ee] であった。さらに興味深いことに、13 からは(*S*)-ザルコフィトール A が生成したのに対し、22 では転写が逆方向に起こって非天然型の(*R*)-ザルコフィトール T が生成するという予想もしない結果が得られた。転位の立体特異性や転写の方向を考察することは、分子模型を用いる方法などでは、到底不可能であったので、ab initio-MM2 遷移状態モデリング法¹¹⁾により遷移状態のエネルギーを計算してみた。図 2 に示したのは、13, 22 からのおの(*S*)-アルコール、(*R*)-アルコールが生じる場合

Fig.2 Comparison of the strain energy in the most stable transition state leading to (*R*)- or (*S*)-sarcophytols A and T.

の最安定配座である。13 の場合は(*S*)-体を与える A の方が B より 5.0 kJ/mol 安定であり、一方 22 の場合には(*R*)-体を与える C の方が D より 22.6 kJ/mol も安定という結果が得られ、実験結果と非常によく一致していた。

なお、19 を(−)-20 に変換後、同様に合成を進めることにより、(*R*)-ザルコフィトール A(非天然型)、(*S*)-ザルコフィトール T(天然型)を合成することにも成功している。

2. クアシオール A の立体構造決定顛末記¹²⁾—天然物のデータは正確な測定と記載を

クアシオール A(24)はニガキ科植物の *Quassia multiflora* から単離されたトリテルペンである¹³⁾。24 については、3, 6, 7 位の相対配置が決まっているだけであったので、全立体構造の決定を目的として合成を試みた。合成計画をスキーム 5 に示す。2つの C-15 セグメント 25, 26 をカップリングさせる計画であるが、18, 19 位の相対配置および絶対配置いずれも不明であったので、まず(3*R*, 6*S*, 7*R*, 18*R*, 19*S*)-体 24a を合成目標に選んだ。

Scheme 5 Retrosynthetic analysis of quassiol A.

合成をスキーム 6 に示す。ファルネソールからパン酵母還元により 98 % ee の純度で得られたジオール(*R*)-29⁴⁾を mCPBA で処理すると、2つのテトラヒドロフラン誘導体 30, 31 がほぼ 1:1 の比で得られた。NOE と改良 Mosher 法を用いることにより、極性が低い方の生成物 30 が求める立体配置をもつことを確認し(図 3)、これを塩化物 32 に変換した。一方、ゲラニオールからパン酵母還元を鍵段階として誘導したジオール(*R*)-33⁴⁾をアセチル化の後、オキシ塩化リンにより選択的に *exo* 側に脱水してアリルアルコール(*R*)-34 とした。続いてエポキシ化し、Grignard 反応によりプレニル基を付加させ、さらにスルフィド 37 に変換した。32 と 37 を *n*-BuLi を用いてカップリングさせ、脱硫を行って求め

Scheme 6 Synthesis of (3*R*,6*S*,7*R*,18*R*,19*S*)-quassiol A.

Fig. 3 $\Delta\delta(\delta_S-\delta_R)$ of MTPA ester of 30.

る 24a を合成した。24a の ^1H および ^{13}C NMR は天然物のものと一致し、符号は逆であるが、旋光度の絶対値が近い値を示したので、24a のエナンチオマーが天然物の構造と結論しそうになった。ところが、同じ植物からクアシオール A の 18-アセテート (クアシオール B) が単離されていたので¹⁴⁾、念のため合成品の 18-アセテート 39a をつくって旋光度を比較したところ、今度は符号は同じではあるが、値がかなり違っていた。この結果、24a は天然物のエナンチオマーではないと結論せざるをえないことになった。

ここで、次に先程の化合物の 19 位の異性体である (18*R*, 19*R*)-体 24b を合成してみることにした (スキーム 7)。ここでは、パン酵母を用いる還元反応には、基質特異性や立体選択性に限界があり、不斉中心の導入には Sharpless の不斉ジヒドロキシ化を利用した。酢酸ファルネシルを AD-mix- β で処理して得られる 40¹⁵⁾ を 41 に変換し、これを 32 とカップリングさせて 42 を経て 24b を合成した。しかしながら、24b の NMR は明らかに天然物のものと異なっていたことから、天然物は少なくとも 18, 19 位に関してはアンチの配置であることが確定した。

そこで、残された最後のジアステレオマーである、(3*R*, 6*S*, 7*R*, 18*S*, 19*R*)-体 24c を合成することにした (スキーム 7)。(R)-33 をエポキシド 43 を経て (S)-34 とし、以下 (R)-34 の場合と同様に合成を進め、24c に到達した。24c の NMR は天然物のものと一致したが、旋光度の値が大きく異なっていた。3, 6, 7 位の不斉点と 18, 19 位の不斉点が非常に離れているので、互いに無関係とすると、天然物は 24a, 24c またはそれらのエナンチオマーのどれかと一致しなければならない。構造研究を行った Tinto 教授にこの結果を知らせたところ、「実験を担当した大学院生が旋光度の測定をまちがえた? と考えられる。24a のエナンチオマーが天然物の構造と考えていいと思う」というおかしな返事が戻ってきた。この合成では、天然物と一致するかどうかの決め手は旋光度である。もっと早く気がつくべきであったが、合成した 24a と 39a の旋光度がほとんど同じであることから、天然のクアシオールとその 18-アセテートの旋光度が、符号が逆転するほど異なるのはおかしい。なんともすっきりしない結果であったが、天然物も粗抽出物も残っており、植物は南米ギアナの高地で採集したので、再び手に入れるのは難しいということであった。

3. オクタラクチン A の形式全合成¹⁶⁾ —— 一級水酸基の簡便な脱水法

オクタラクチン A (47) は海産 *Streptomyces* 属放線菌からオクタラクチン B (48) とともに単離された、8 員環ラクトンを含む特異な構造をもつ天然物である¹⁷⁾。47

Scheme 7 Synthesis of (3*R*,6*S*,7*R*,18*R*,19*R*)- and (3*R*,6*S*,7*R*,18*S*,19*R*)-quassiol A.

はマウス黒色腫やヒト結腸がんなどのセルラインに強力な細胞毒性を示すことから、抗がん剤のリード化合物として期待がもたれた。その相対配置を含む構造はX線結晶解析により決定されたが、絶対配置もほぼ同じ頃に行われた2つのグループによる不斉合成によって決定されている¹⁸⁾。これまでに、全合成、形式全合成、部分合成など9つの合成研究が報告されている^{18,19)}。筆者らもその特異な構造と細胞毒性に対する興味から、合成研究を開始した。合成経路を検討した結果、Buszekらの全合成における合成中間体49を当面のターゲットに選び、(−)-シトロネロール(51)から合成することにした(スキーム8)。その理由は、Buszekらが小さなキラル合成単位をつなぎ合わせる方法をとっているのに対し、51は49より炭素が1個足りないだけであり、必要な位置に望む立体配置のメチル基をもっているため、比較的短工程で49の合成ができるのではないかと考えられたからである。

高純度の(−)-シトロネロールを高砂香料(株)から提供していただくことができたので、早速これをヒドロキシケトン52に変換し、パン酵母で処理した。得られたジオール9のGC分析の結果を図1に示したが、ジアステレオマーのピークは全くみられなかった。9のジオール部をアセトニドで保護し、筆者らが開発した一級アル

Scheme 8 Retrosynthetic analysis of octalactin A.

コール水酸基をベンジルエーテル53を経由して、脱水する方法²⁰⁾によりオレフィン54に変換した。

ここで用いた形式脱水法はアルコールをベンジルエーテルとし、低温下に n -BuLiで処理した後、0℃まで昇温するという簡単なものである。ベンジル位に生じたカルバニオン62によりスキーム10に示す開裂反応が起こっていると考えられる。従来、この目的に用いられてきた o -ニトロフェニルセレノキシドの開裂²¹⁾は、悪臭、有毒で、調製が面倒な試薬を用いる必要があるが、その

Scheme 9 Synthesis of Buszek's key intermediate 49 for the synthesis of octalactin A.

Scheme 10 Simple method for the dehydration of primary alcohols.

点本法は非常に簡便である。残念ながら、二級、三級アルコールの場合には多種類の副生成物を与えるうえ、[1,2]-Wittig 転位が併発するのであまり良い結果が得られていない。

54 を AD-mix- α ²²⁾ でジヒドロキシ化すると、ジオールの混合物 (*anti*:*syn*=9:1) が得られた。このジオールは非常に分離しにくく、Mosher エステル 55 としてようやく分離することができた。次に二級水酸基を保護し、MTPA エステルを脱保護した後、ジチアンを用いて炭素を 1 個増炭して 57 に変換した。57 のアセトニドを加水分解し、生じたジオールをエポキシド 58 を経てアリルアルコール 59 にして、ヒドロホウ素化による最後のキラル中心の導入を試みた。この種のアリルアルコールのヒドロホウ素化は 9-BBN やテキシルボランを用いると選択的に起こるとされているが²³⁾、59 そのもの場合には 3:1 程度に止まった。ピバロイルエステルを 9-BBN でヒドロホウ素化すると選択性が向上した

が、それでも 9:1 位までしか上がらなかった。得られた 61 の 2 つの水酸基を *t*-ブチルジフェニルシリル (TBDPS) 基、アセチル基で保護し、ジチアンを加水分解して求める 49 の合成を完了した。

4. ヒッポスポンジン酸 A²⁴⁾ —トリテルペン生合成経路の例外ではなかった

動物の発生初期に原腸形成という重要な過程がある。受精卵が卵割を繰り返してできた胞胚の植物極が内側に陥入して消化管を形成する過程である。太田らはヒトデ卵の原腸形成阻害活性を指標として、海産天然物のスクリーニングを行い、*Rhopaloeides* 属および *Hippospongia* 属海綿から、ロパロイン酸 A (64), B (65), C (66)²⁵⁾、ヒッポスポンジン酸 A (63)²⁶⁾ などを活性成分として単離した (図 4)。ノルセスターテルペン構造をもつロパロイン酸 A については、大方らにより全合成が行われ、その立体構造が 64 と確定している²⁷⁾。一方、ヒッポスポンジン酸 A に対してはゲラルゲラル単位 (C₂₀) と

Fig.4 Terpenoids possessing gastrulation inhibitory activity isolated from marine sponge.

Scheme 11 Retrosynthetic analysis of reported hippospongic acid A.

ゲラニル単位 (C_{10}) のカップリングで生合成されたと考えられる、トリテルペンとしては珍しい骨格をもつ構造 63 が提出されていた。生理活性および特異な構造に興味をもち、未決定であった絶対配置の決定をかねて、その不斉合成を検討した。合成はスキーム 11 に示すように、ヒドロピラン環部 68 と不飽和炭素鎖 67 を結合させることで行うことにした。

ミルセン (70) をヒドロキシケトン 71 に変換し、パン酵母で還元すると (*R*)-ジオール 10 が 99 % ee 以上の純度で得られた (図 1)。ジオール部を保護した後、ジエン部を光増感酸化し、生成するエンドペルオキシドを 50 °C で NaBH_4 処理するとエン-1,4-ジオール 72 が得られる。1,4-ジオール部を一旦ジベンゾエートとした後、アセトニドを加水分解し、さらにメシラートを経て、エポキシド 74 に変換した。74 は単離もできるが、 K_2CO_3 で処理した反応液に NaOH を加えると、ヒドロピラン

環形成が起こって 75 を直接収率よく得ることができる。73 から 75 までの間に 2 回立体配置の反転が起こっているが、この間にラセミ化が起きていないことはキラルカラムを用いた GC 分析により確認している。この合成で唯一問題になったのは 75 の脱水である。通常の脱水反応では *endo* 側に脱水が起こって、求める *exo*-メチレン体 76 はほんの少量しか得られなかった。メシラートの脱離の条件でともかく成功したが、それでも 35% 程度の収率である。続いてエポキシ化し、保護基をメトキシフェニルメチル (MPM) 基に変えた後エポキシドを開裂させて 77 とした。なお、最初から一級アルコール水酸基を MPM で保護すると、三置換二重結合へのエポキシ化が優先してしまう。77 を塩化物 78 に変え、ゲラニルゲラニルフェニルスルフィドのリチオアニオンとカップリングさせ、脱硫、脱保護を経て 79 を合成した。さらにカルボン酸への酸化を行って (*R*)-64 の合成を完了した (スキーム 12)。しかしながら、合成品の NMR スペクトルは天然物のものとかなり似てはいるものの、明らかに違っていた。 ^1H NMR では、H-2' シグナルの一方が天然物では $\delta 2.15$ ppm にはっきり現れているのに対し、合成品のスペクトルでは他のシグナルに重なってしまっていることが、大きな違いである。さらに ^{13}C NMR の比較から、C-1'-C-5' のどこかが違っていることがわかり、ヒッポスポンジン酸 A はスクワレン由来の正常なトリテルペン骨格をもつ可能性が高くなってきた。太田らが天然物を新たに単離して構造の再検討を行った結果も、やはり 19' メチル基は 5' ではなく 4' 位に置換された構造 80 を強く示唆していた。そこで、新しい構造 80 の合成を行うことにした (スキーム 13)。

Scheme 12 Synthesis of reported hippospongic acid A.

ファルネソールを既知のアリルアルコール²⁸⁾ 82 とし、これをスルフィド 83 に変換した。83 のリチオアニオンと塩化物 78 をカップリングさせ、以下同様に合成を進めて、80 の合成を完了した。合成した 80 の¹H NMR は天然物のスペクトルと一致したが、¹³C NMR は酷似してはいるものの、C-1, C-2, C-3 の化学シフトに違いがみられ、またしても構造が違う可能性が出てきた。しかし、¹H NMR がこれだけよく一致しているのに、構造が違うというのは信じがたい。そこで、念のため天然物を測定したときとほぼ同じ濃度(約 0.01 mol/L)で¹³C NMR を測定したところ、最初に測定した約 0.1 mol/L の濃度のスペクトルとは明らかに化学シフトが変化し、天然物のスペクトルとよく一致した。太田らが新たに単離したヒッポスポンジン酸 A の¹³C NMR を約 0.1 mol/L の濃度で測定したところ、合成品の同じ濃度のスペクトルと一致した。すなわち、¹³C NMR が濃度変化を示したことが分かった。筆者はこれまでこのような濃度変化を経験したことはなかったが、水素結合の状態の違いによるものと考えている。天然物と合成品の旋光度の符号が同じであることから、かくして絶対配置を含めてヒッポスポンジン酸 A の構造が 80 と確定した。その後、大方らおよび森らもラセミ体の合成を報告している²⁹⁾。

ところでロパロイン酸とヒッポスポンジン酸 A を比較してみると、構造が非常に似ていて、一見同じような経路で生合成されたようにみえるが、酸化段階を含めた生合成はイソプレン単位 1 個の多少に止まらない、大きな違いがあることに気がつく。すなわちアクリル酸部のカルボキシル基が、一方はイソプレン鎖の尾部が酸化的に切断されることによって生成したと考えられるのに対し、他方は明らかにメチル基の酸化によって生成しており、その起源が全く異なっている(図 5)。このように、

Fig.5 Biogenetic routes showing the difference of the origin of acrylic acid part between hipposponginic acid A and rhopaloic acid.

Table 1 Inhibitory activity in gastrulation of starfish embryo (IC₅₀ mmol/L).

Rhopaloic acid A (64)	0.52
Rhopaloic acid B (65)	0.4
Rhopaloic acid C (66)	0.2
Hipposponginic acid A (natural)	14
Hipposponginic acid A (synthetic)	11
Compound 63	11
Compound 88	0.12

生合成的にはかなり違っている物質が、結果的に構造が酷似し、同じ生理活性を示すということは非常に興味深い現象といえる。

前述したように、ヒッポスポンジン酸 A(80)やロパロイン酸類は原腸形成阻害という興味深い生物活性を有している。そこで、より活性の強い物質を求めて、関連物質の合成を行ってみた。64, 65, 66 と 80 の活性を比べてみると、一番弱い 64 でも 80 より 20 倍以上も強い。この活性の違いは疎水基部分の大きさの違いに基づく溶解度の差が一因ではないかと考え、78 にゲラニル単位をカップリングさせた、疎水基部分が短い物質 88 を合成して活性を調べてみた³⁰⁾。表 1 に他の物質の値とともに IC₅₀ 値を示した。期待した通り、疎水基を短くすると、最も強い 66 よりも阻害活性

が 2 倍ほど上がった。興味深いことに、問題となっていたヒッポスポンジン酸 A におけるメチル基の位置は活性には関係しないようである。

5. グラブレスコールの真の構造は何か³¹⁾

グラブレスコールはミカン科植物 *Spathelia glabrescens* の極微

Scheme 13 Synthesis of hipposponginic acid A with revised structure.

Scheme 14 Retrosynthetic analysis of glabrescol.

量成分として単離されたトリテルペンである。光学不活性であることと詳細なスペクトルの解析結果に基づいて、Jacobsらはグラブレスコールに89の構造を提出した³²⁾。89は5つのテトラヒドロフラン(THF)環が連続して結合したテルペノイドとしては珍しいメソ化合物で、合成の対象として興味もたれるが、生物活性やその構造から期待されるイオノフォアの性質などについて全く報告されていないことから、このような方面の研究も視野に入れてその合成を行った。

合成計画を検討した結果、メソ構造ではあるがスキーム14に示すように非対称な2つのC15セグメントをカップリングさせた後、選択的な酸素官能基の導入を行う経路を採用することとし、セグメント90, 91に対応する物質はスキーム15に示した経路で合成した。前述したように(R)-29に*m*CPBAを反応させると、ジアステレオマー30, 31が約1:1の比で生成するが、同じ酸化を94を触媒とするShiらの方法³³⁾で行うと、その選択性は10:1まで向上した。主生成物30を95とした後、

(-)-酒石酸ジエチル[(-)-DET]を用いる不斉エポキシ化を行い、さらにアルカリ処理すると2番目のTHF環形成が起こって96が生成した。これをトシラートを経てエポキシド97に変換した。一方、もう1つのセグメント100を合成するため、まず(R)-29をエポキシドを経由して(S)-29に変換した。次いで94のエナンチオマーを触媒とするエポキシ化を行って98とし、保護基の付け換えの後Hataらの方法³⁴⁾を用いてスルフィド100に変換した。

このようにして得られた2つのセグメントを*n*-BuLiを用いてカップリングさせた(スキーム16)。得られた101をAD-mix- α を用いる不斉ジヒドロキシ化によりジオール102とし(ジアステレオ選択性:5.2:1)、エポキシドを経由して4番目のTHF環をまかせた。続いてヒドロキシメシラート104として最後のTHF環形成を行った。これまでの4つのTHF環形成と異なり、このTHF環形成は意外に起こりにくく、脱離生成物がかなり副生した。 S_N2 型反応に適しないコンホメーションをとっているためと考えられる。最後にTBS基をはずしてグラブレスコールに提出されていた構造をもつ物質89の合成に成功した。しかしながら、¹Hおよび¹³C NMRを比較したところ、いくつかの化学シフトに違いがみられ、グラブレスコールの構造は89ではないことが明らかとなった。NMRを詳しく比較した結果、図6に示したように、中央部付近の水素および炭素の化学シフトが大きく異なっていることが分かった。そこで、103から出発して、中央のTHF環部の立体配置だけが異なるメソ化合物106を合成した(スキーム17)。合成経路は89の場合とほとんど同じである。しかしながら、

Scheme 15 Synthesis of two segments for the synthesis of glabrescol.

Scheme 16 Synthesis of a compound having the structure proposed for glabrescol.

得られた 106 の NMR データは 89 のものの以上に天然物の値と異なっていた。このように、天然物の正しい立体構造は不明である。最初の天然物の構造決定の際に、THF 環のエーテル酸素の両側の相対配置を NOE で決めたことには問題ないが、コンホメーションに関して確たる証拠なしに、THF 環の間の相対配置も NOE で決めたところに問題がありそうである。なお、我々の研究とは独立に Corey らもグラブレスコールの立体異性体を 89 を含めて 4 種類合成したが、いずれも天然物とは一致しなかったという、同じ結論に到達している³⁵⁾。ところで、もし天然物が入手できたとしたら、読者は X 線解析以外にグラブレスコールの立体構造を決める確実な方法を思い付くだろうか？

おわりに

最初はイソプレノイドの頭部にエポキシドを不斉導入するということで始めたパン酵母還元が、予想外に良い結果となり、これを用いて天然物をいくつか不斉合成することができた。さらに、これらの合成では立体特異的な [2,3]-Wittig 転位や天然物の構造の訂正、あるいは構造の間違いの指摘など予定外の付加価値が付くことになったのは幸いであった。ともかく、学部学生を中心と

Fig. 6 Comparison of ¹H and ¹³C NMR spectra of natural glabrescol and synthetic 89.

Scheme 17 Synthesis of one of the possible diastereomers for glabrescol.

する弱小勢力で、あまり難しいものの合成はできないが、コツコツやっていると、結構面白い結果が得られるものだということを実感した。

謝 辞 本稿で紹介した研究は、以前研究室のスタッフであった福山愛保(現本学薬学部教授)、松下正行(現 Scripps Research Institute・Assistant Professor)両氏の協力の下に、論文に記載された研究室所属の学生諸君および博士研究員・坂井仁博士の日夜の努力によって完成したものであり、ここに感謝の意を表します。また、スペクトル類を送って下さった小林優博士(北大薬学部)、W.F.Tinto 教授(West Indies Univ.), K.R.Buszek 教授(Kansas State Univ.), H.Jacobs 教授(West Indies Univ.), 活性試験をしていただいた太田伸二博士(広島大機器分析センター)に感謝いたします。研究費の一部は文部省科学研究費によったものであることを付記してこの拙文を閉じることとする。

(2000 年 5 月 22 日受理)

文 献

- 1) (a) M. Kodama, Y. Matsuki, S. Ito, *Tetrahedron Lett.*, 1975 3065; (b) M. Kodama, Y. Matsuki, S. Ito, *ibid.*, 1976 1121; (c) M. Kodama, K. Shimada, S. Ito, *ibid.*, 1977, 2763; (d) M. Kodama, S. Yokoo, H. Yamada, S. Ito, *ibid.*, 1978, 3121; (e) K. Shimada, M. Kodama, S. Ito, *ibid.*, 22, 4275(1981); (f) M. Kodama, T. Takahashi, T. Kojima, S. Ito, *ibid.*, 23, 3397; (1982); (g) M. Kodama, K. Okumura, Y. Kobayashi, T. Tsunoda, S. Ito, *ibid.*, 25, 5781(1984); (h) M. Kodama, T. Takahashi, T.

- Kojima, S. Ito, *Tetrahedron*, **44**, 7055(1988); (i) Y. Fukuyama, M. Hirono, M. Kodama, *Chem. Lett.*, **1992**, 167; (j) M. Kodama, H. Maeda, H. Hioki, *ibid.*, **1996**, 809.
- 2) W. Eschenmoser, P. Uebelhalt, C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta*, **66**, 82(1983)
- 3) (a) S. Servi, *Synthesis*, **1990** 1; (b) R. Csuk, B. I. Glanzer, *Chem. Ber.*, **91**, 49(1991); (c) C. J. Sih, C. -H. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **23**, 570(1984); (d) 森謙治, 須貝威, 有合化, **41**, 1044(1983); (e) C. Fuganti, P. Grasselli, S. Servi, F. Spreafico, C. Zirotti, *J. Org. Chem.*, **49**, 4089(1984)
- 4) M. Kodama, H. Minami, Y. Mima, Y. Fukuyama, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 4025(1990)
- 5) M. Kodama, S. Yoshio, S. Yamaguchi, Y. Fukuyama, H. Takayanagi, Y. Morinaka, S. Usui, Y. Fukazawa, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 8453(1993)
- 6) Sarcophytol A(1Z,3E): M. Kobayashi, T. Nakagawa, H. Mitsuhashi, *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 2382(1979); Sarcophytol F(1E,3E): M. Kobayashi, T. Iesaka, E. Nakano, *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 2035(1989); Sarcophytol N(1Z,3Z): M. Kobayashi, K. Osabe, *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 631(1989); Sarcophytol T(1E,3Z): M. Kobayashi, E. Nakano, *J. Org. Chem.*, **55**, 1947(1990)
- 7) (a) H. Fujiki, T. Sugimura, *Cancer Surveys*, **2**, 539(1983); (b) H. Fujiki, M. Suganuma, H. Suguri, K. Takagi, M. Kobayashi, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, **115**, 25(1989)
- 8) (a) H. Takayanagi, Y. Kitano, Y. Morinaka, *J. Org. Chem.*, **59**, 2700(1994); (b) 高柳久男, 有合化, **53**, 724(1995); (c) T. Takahashi, H. Yokoyama, T. Haino, H. Yamada, *J. Org. Chem.*, **57**, 3521(1992). 筆者らの合成の後で, Li ラガラセミ体の合成を行っている; W. -DZ. Li, Y. Li, Y. Li, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 965(1999)
- 9) (a) R. R. Schmidt, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **25**, 212(1986); (b) T. Iversen, D. R. Bundle, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, 1240
- 10) Y. Fukazawa, T. Okajima, M. Kodama, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 1257(1996)
- 11) (a) T. Takahashi, H. Nemoto, Y. Kanda, J. Tsuji, Y. Fukazawa, T. Okajima, Y. Fujise, *Tetrahedron*, **43**, 5499(1987); (b) K. N. Houk, M. N. Paddon-Row, N. G. Rondan, Y. D. Wu, F. K. Brown, D. C. Spellmeyer, J. T. Metz, Y. Li, R. J. Lincharich, *Science*, **231**, 1108(1986); (c) Y. -D. Wu, K. N. Houk, J. A. Marshall, *J. Org. Chem.*, **55**, 1421(1990)
- 12) M. Kodama, S. Yoshio, T. Tabata, Y. Deguchi, Y. Sekiya, Y. Fukuyama, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 4627(1997)
- 13) W. F. Tinto, S. McLean, W. F. Reynolds, C. A. Carter, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 1705(1993)
- 14) S. L. Miller, W. F. Tinto, S. McLean, W. F. Reynolds, M. Yu, C. A. G. Varter, *Tetrahedron*, **51**, 11959(1995)
- 15) G. Vidari, A. Dapiaggi, G. Zaroni, L. Garlaschelli, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 6485(1993)
- 16) M. Kodama, M. Matsushita, Y. Terada, A. Takeuchi, S. Yoshio, Y. Fukuyama, *Chem. Lett.*, **1997**, 117
- 17) D. M. Tapiolas, M. Roman, W. Fenical, T. J. Stout, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 4682(1991)
- 18) (a) K. R. Buszek, N. Sato, Y. Jeong, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 5511(1994); (b) J. C. McWilliams, J. Clardy, *ibid.*, **116**, 8378(1994)
- 19) (a) J. Bach, R. Berenguer, J. Garcia, J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 3425(1995); (b) K. R. Buszek, Y. Jeong, *ibid.*, **36**, 7189(1995); (c) M. B. Andrus, A. B. Argade, *ibid.*, **37**, 5049(1996); (d) A. N. Hulme, G. E. Howells, *ibid.*, **38**, 8245(1997); (e) S. Inoue, Y. Iwabuchi, H. Irie, S. Hatakeyama, *Synlett*, **1998**, 735; (f) J. R. Harrison, A. B. Holmes, I. Collins, *ibid.*, **1999**, 972; (g) G. Bluet, J. -M. Campagne, *ibid.*, **2000**, 221
- 20) M. Matsushita, Y. Nagaoka, H. Hioki, Y. Fukuyama, M. Kodama, *Chem. Lett.*, **1996**, 1039
- 21) (a) K. B. Sharpless, M. W. Young, *J. Org. Chem.*, **40**, 947(1975); (b) P. A. Grieco, S. Gilman, M. Nishizawa, *ibid.*, **41**, 1485(1976)
- 22) (a) K. B. Sharpless, W. Amberg, Y. L. Bennani, G. A. Crispino, J. Hartung, K. -S. Jeong, H. -L. Kwong, K. Morikawa, Z. -M. Wang, D. Xu, X. -L. Zhang, *J. Org. Chem.*, **57**, 2768(1992); (b) H. Becker, S. B. King, M. Taniguchi, K. P. M. Vanhessche, K. B. Sharpless, *ibid.*, **60**, 3940(1995)
- 23) W. C. Still, J. C. Barrish, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 2487(1983)
- 24) (a) H. Hioki, H. Ooi, Y. Mimura, S. Yoshio, M. Kodama, *Synlett*, **1998**, 729; (b) H. Hioki, M. Hamano, Y. Mimura, M. Kodama, S. Ohta, M. Yanai, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 7745(1998)
- 25) (a) S. Ohta, M. Uno, M. Yoshimura, Y. Hiraga, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 2265(1996); (b) M. Yanai, S. Ohta, E. Ohta, S. Ikegami, *Tetrahedron*, **54**, 15609(1998)
- 26) S. Ohta, M. Uno, M. Tokumasu, Y. Hiraga, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 7765(1996)
- 27) (a) R. Takagi, A. Sasaoka, S. Kojima, K. Ohkata, *Chem. Commun.*, **1997**, 1887; (b) B. B. Snider, F. He, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 5453(1997)
- 28) Y. F. Zheng, A. C. Oehlschlager, P. G. Hartman, *J. Org. Chem.*, **59**, 5803(1994)
- 29) (a) M. Tokumasu, H. Ando, Y. Hiraga, S. Kojima, K. Ohkata, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 489; (b) H. Takikawa, J. Koizumi, Y. Kato, K. Mori, *ibid.*, **1999**, 2271
- 30) H. Hioki, M. Hamano, M. Kodama, 未発表
- 31) H. Hioki, C. Kanehara, Y. Ohnishi, Y. Umemori, H. Sakai, S. Yoshio, M. Matsushita, M. Kodama, *Angew. Chem. Int. Ed.*, in press.
- 32) W. W. Harding, P. A. Lewis, H. Jacobs, S. McLean, W. F. Reynolds, L. -L. Tay, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 9137(1995)
- 33) Z. -X. Wang, Y. Tu, M. Frohn, J. -R. Zhang, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 11224(1997)
- 34) I. Nagawa, T. Hata, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 1409
- 35) Z. Xiong, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 4831(2000)

PROFILE

児玉三明 徳島文理大学薬学部教授
理学博士
〔経歴〕1964年東北大学大学院理学研究科修士課程修了, 同年同大学理学部化学第二学科助手, 1970~72年カナダ・アルバータ大学博士研究員, 1983年より現職。〔専門〕有機合成化学, 天然物化学

日置英彰 徳島文理大学薬学部助教授
薬学博士
〔経歴〕1986年東北大学理学部卒, 1988年東北大学大学院理学研究科修士課程前期課程修了, 同年徳島文理大学薬学部助手, 1999年より現職。〔専門〕有機合成化学, 超分子化学。〔連絡先〕

吉尾寿々代 徳島文理大学薬学部助手
〔経歴〕1987年徳島文理大学薬学部卒, 同年より徳島文理大学薬学部助手。〔専門〕有機合成化学〔連絡先〕