myo-イノシトールの環開裂 反応を利用した天然物合成

千田 憲孝*

*Synthesis of Natural Products Utilizing Ring Cleavage Reaction of
myo-Inositol Derivatives*

Noritaka Chida*

myo-Inositol, a cyclitol (cyclohexanepolyol) which is classified as a type of carbohydrates, occurs widely in nature and is known as a constituent of a secondary messenger in cells which stimulates the release of calcium from storage site. It is produced in large quantities from plants (rice bran and corn-steep liquors) by food industry. In spite of its abundance in nature and ready availability, *myo*-inositol has not been utilized widely as the starting material for the synthesis of natural products other than cyclitol derivatives. Given that regioselective ring cleavage of the cyclohexane ring in optically active and functionalized cyclitol derivatives is possible, *myo*-inositol is expected to be a potential precursor with stereochemical diversity for novel chiral building blocks in the synthesis of various natural products. In this article, preparation and optical resolution of protected *myo*-inositol derivatives are shortly reviewed. Overview of regioselective ring cleavages of cyclohexanones derived from cyclitols by way of the Baeyer-Villiger reaction, and the syntheses of some natural products based on the methodologies which involve the ring cleavage reaction of *myo*-inositol, is also described.

Key words: *myo*-inositol, cyclitols, optical resolution, regioselective ring cleavage, chiral building block, Baeyer-Villiger reaction, natural product synthesis

緒 論

複数の不斉炭素を有する生理活性物質などを光学活性体として合成する際、出発原料の選択はその合成の効率を決定する重要な因子となる。出発原料として、絶対配置既知の天然由来の比較的分子量の化合物をキラルビルディングブロック(キラル素子)として利用する方法論(キラルプール法)は、不斉炭素を確実に構築できる点が魅力的であり、天然物の全合成、絶対構造の確認などの研究で多くの成功例を残してきた¹⁾。しかしながら、キラル素子として利用できる化合物の種類が少ない場合、標的化合物への誘導に多段階を要するなど、この方法論はうまく機能しない場合もある。新規キラル素子を創製し、キラルプールライブラリーの拡充を図ることは、キラルプール法による有用物質合成の方法論の発展には不可欠の課題である。

さて、植物は人間の生活に必須の化合物を数多く産生している。その中でも特に「糖質」は植物の光合成システムにより大量にかつ安定に生産され、われわれはこれを

主に食糧として利用してきた。この「糖質」を炭素資源として捉え、有用化合物の合成原料として活用することは資源、環境の面からも重要なテーマであると考えられる。本稿では、糖質の中でもその存在量が多く、入手容易でありながら、これまで天然物合成に積極的に利用されてこなかった *myo*-イノシトールに着目し、*myo*-イノシトールの光学分割、またこのシクロヘキサン環を開裂することにより得られる化合物を「キラル素子」として活用する方法論について、これまで報告された研究をまとめてみたい。なお、イノシトールリン酸類など、*myo*-イノシトールのシクロヘキサン構造をそのまま利用する合成研究については、膨大な報告数があるが、本稿では取り上げないことにする。他の優れた総説等²⁾を参照していただきたい。

1. *myo*-イノシトールについて

myo-イノシトール(1)はシクリトール類(環状糖アルコール類)のひとつである。シクリトール類は分類的には炭水化物の一種であるが、D-グルコースに代表されるアルドヘキソース類と異なり、シクロヘキサンポリオール構造を有しており(図1)、化学的にはアルドヘキソース類に比べ格段に安定である。化合物1は、ほとんどすべての動植物の組織内に遊離、リン酸エステルある

* 慶應義塾大学理工学部応用化学科

()

* Department of Applied Chemistry, Faculty of Science and Technology, Keio University

()

Fig.1 Naturally abundant cyclitols.

いはリン脂質との結合型として存在している。その生体内での役割については、近年、イノシトールリン脂質が、細胞内情報伝達に密接に関与し、その代謝回転により生じる D-*myo*-イノシトール 1, 4, 5-3 リン酸がセカンドメッセンジャーとして機能してカルシウムイオンの放出を促し、様々な生理活性を発現することが明らかになり、大きな注目を集めている³⁾。またカナマイシンに代表されるアミノシクリトール系抗生物質の構成成分として、イノシトールの水酸基のいくつかがアミノ基に置換されたアミノシクリトール類が数多く知られている⁴⁾。*myo*-イノシトールは工業的には食品添加物として、日本では主に米糠から大量に生産されており、比較的安価に入手可能である。

植物より容易に得られる他のシクリトール類として、天然ゴム採取後の漿液から大量に得られる L-クエブラキトール (2)⁵⁾、またサトウマツ (松の木的一种) 伐採後の切り株から得られる D-ピニトール (3)⁶⁾ があり、これらはともに光学活性体である。

2. *myo*-イノシトール保護体の合成と光学分割

myo-イノシトール (1) は入手容易であり、イノシトールリン酸類、アミノシクリトール類の合成において有効な出発原料となるが、このためには、1 の水酸基の区別が必要となる。1 をシクロヘキサノンと酸触媒存在下下反応させると、シスの関係にある水酸基のみが保護されたラセミ体テトラール (DL-4) が生成する⁷⁾ (スキーム 1)。DL-4 の水酸基にアシル系、またはエーテル系の保護基を導入後、シクロヘキシリデンケタールを加水分解すると、ジオール (DL-5) が得られる。DL-5 は、エクアトリアル水酸基を選択的に保護することが可能で、容易にアルコール体 (DL-6) に変換できる。また、化合物 1 を 1-エトキシシクロヘキセン^{8a)}、または 1, 1-ジメトキシシクロヘキサン^{8b)} と酸触媒下反応させると 3 種のジシクロヘキシリデン体 (DL-7, 8, 9) が得られ、これらはシリカゲルカラム、または再結晶により比較的容易に単離できる。化合物 7, 8, 9 のトランスの水酸基を保護しているケタール基のみを選択的に除去することも可能である⁸⁾。化合物 1 をオルト酢酸トリエチル⁹⁾、あるいは

Scheme 1 Selective protection of hydroxy groups in *myo*-inositol derivatives.

オルトギ酸トリエチル¹⁰⁾と酸触媒下処理すると、オルトエステル (10, 11) が得られるが、10 は DL-12 へ変換することができる¹¹⁾。化合物 4, 7, 8, 9, 10, 11 の遊離水酸基の選択的な保護^{2b, 10, 11)}、その他のイノシトール誘導体の水酸基の選択的保護、脱保護について研究^{2b, 12)}も数多く報告されている。

さて、*myo*-イノシトールはメソ構造を有するために、ここで述べた水酸基の保護反応はすべてラセミ体を生じることになる。このため、光学活性なイノシトール誘導体を得るためには、何らかの光学分割が必要となるが、現在多用されているのは、化合物 5-13 などの部分保護体の遊離の水酸基に、D-グルコースなどの糖誘導体¹³⁾、(+)-メントキシアセチル基¹⁴⁾、(+)-アセチルマンデル基¹⁵⁾、(-)-カンファノイル基^{9, 12b, 16)}、(R)-5-オキソ-2-テトラヒドロフランカルボキシル基¹¹⁾などの光学活性基を導入することにより、ジアステレオマー対を生成させ、これらをシリカゲルクロマトグラフィーあるいは再結晶により分離する方法である。例えば、ジオール (DL-5) と小過剰の上記キラル補助剤を反応させることにより、エクアトリアル水酸基のみにキラル補助基を導入したジアステレオマー対 (14D, 14L) を得ることがで

Scheme 2 Optical resolution of *myo*-inositol derivatives.

きる(スキーム2)。これらを分離後、キラル補助基を除去することにより、光学活性な5D, 5Lが得られる^{14a)}。

一方、LeyらはDL-7より誘導したジオール(DL-16)をキラルなビス(ジヒドロピラン)誘導体(15)と酸触媒下反応させると、光学的に純粋なジスピロケタル体(17)が熱力学的に安定な生成物として得られ、ジオール(16L)は未反応のままであることを見いだした¹⁷⁾。

尾崎らは化合物(DL-4)を無水酢酸存在下、リパーゼと処理することにより、化合物18と4Lを得、効果的に光学分割できることを報告している¹⁸⁾。またLaumenらは、11より合成されるDL-19のリパーゼによる光学分割に成功した¹⁹⁾。

メソ体からの直接的な光学活性体の合成については、Pietrusiewiczらが、1をD-カンファージメチルアセタールと酸触媒下反応させ、アセタールの混合物を形成、ついでこの混合物を部分加水分解することにより、化合物(21)が反応系から徐々に結晶化してくるのを見だし(収率65–70%)、実用的な光学活性体の製法を報告した²⁰⁾(スキーム3)。また、21においては、3位、ついで6位水酸基の反応性が大きく、選択的な保護が可能であることを見いだしている²¹⁾。渡辺、尾崎らは酒石

Scheme 3 Preparation of optically active inositol derivatives by enantioselective protection of hydroxy group(s).

酸由来のハーフエステルとメソジオール(22)との反応で、60%程度の収率で光学活性な(23)が得られることを報告している²²⁾。

3. イノシトール類の位置選択的な環開裂反応

光学活性なイノシトール誘導体のシクロヘキサン環を望みの位置で開裂することができれば、これらを様々な立体配置を有する直鎖状のキラル素子へ変換することが可能である。図2にD-*myo*-イノシトールの環開裂によ

Fig.2 Ring cleavage of *myo*-inositol derivative generates various alditols with stereochemical diversity.

るアルジトール類への変換の可能性を示した。環開裂の位置により、現在汎用的に用いられているD-グルコースなどからは得難い立体化学を有する化合物が得られることがわかる。また、官能基を立体反転などで選択的に導入後に環開裂を行えば、得られる多官能性キラル素子の種類はさらに増え、様々な構造を有する天然物の合成原料として柔軟に対応できるであろう。イノシトール誘導体は立体化学の多様性を秘めたキラル素子前駆体と考えることができる。

イノシトール誘導体のシクロヘキサン骨格を開裂する方法としては、ビシナルジオールの過ヨウ素酸などによる酸化的開裂が一般的であるが、多くの場合、開裂した

両末端の炭素が同じ酸化度を持ち、これらを区別するために数工程を要する場合がある。一方、置換シクロヘキサノン誘導体の Baeyer-Villiger 反応が位置選択的に進行すれば、得られる化合物の両末端炭素の酸化度は異なり、後の官能基変換が容易になる。

myo-イノシトールから誘導される多置換シクロヘキサノンの Baeyer-Villiger 反応については、中島らが先駆的な研究を行っており、ケトン (DL-24) を過安息香酸と反応させると 7 員環ラクトン (DL-25) のみが得られ^{23a)}、また DL-26 は DL-27 のみを与えると報告している (スキーム 4)^{23b)}。特に 24 の場合、カルボニル基の α , α' 位

Scheme 4 Baeyer-Villiger reaction of substituted cyclohexanones and synthesis of hexose derivatives.

とともにエーテル系の置換基を有しているにもかかわらず、高い位置選択性が観測されており興味深い。なお、DL-25 は DL-アルロン酸誘導体 (DL-28) へ^{23a)}、DL-27 は 5-デオキシ-DL-アルロン酸誘導体 (DL-29)、また、減炭反応により DL-リボース誘導体へ^{23b)}それぞれ導かれた。

筆者らは、カルボニル基の α 位、 α' 位に様々な置換基を有するシクロヘキサノン誘導体を化合物 1 または 2 より合成し、Baeyer-Villiger 反応の位置選択性について検討した²⁴⁾。結果の一部を表 1 に示したが、反応は 2-3 等量の *m*-クロロ過安息香酸 (*m*CPBA) によりいずれも速やかにかつ高収率で進行し (生成物のシリカゲルに対する不安定性のため、単離収率は低くなる場合がある)、 α 位にメチル基、 α' 位にメトキシ基またはケタールオキシ基を有する基質の場合、ともに酸素官能基を有する炭素に酸素原子が挿入した 7 員環ラクトンが高位置選択的に得られた。通常、Baeyer-Villiger 反応においては、電子供与性の高い炭素原子が酸素原子上へ転位することが知られており²⁵⁾、ここでの結果は、炭素原子と酸素原子の電気陰性度の差から考えられる単純な誘起効果のみでは説明できない。 α , α' 位両炭素に酸素官能基を有するケトンの場合、酸素原子の保護基の種類によって位置選択性はほぼ完全に制御されることが見いだされた。結果をまとめると、転位能は: benzyloxy 基 $\geq$ silyloxy 基 $>$ methoxy 基 $>$ cyclic ketaloxy 基 $\gg$ acyloxy 基 $\sim$ methyl 基 $>$ hydrogen を有する炭素の順である²⁴⁻²⁶⁾。

この結果は、 α 位炭素についての酸素原子の電子密度が Baeyer-Villiger 反応の選択性に大きな影響を及ぼすことを示唆しており²⁷⁾、生成しつつある炭素-酸素結合の反結合性軌道 (σ^*) に α 位酸素の *n* 電子が相互作用する

Tabel 1 Baeyer-Villiger reaction of substituted cyclohexanone derivatives.

ketone	lactone	yield ^{a)} (ratio) ^{b)}	ketone	lactone	yield ^{a)} (ratio) ^{b)}
		74% (100 : 0)			69% (100 : 0)
		62% (100 : 0)			73% (91 : 9)
		70% (93 : 7)			55% (59 : 41)

a) Combined yield of the isolated lactone(s) after silica gel chromatography; partial decomposition of the product, which lowered the yield, was observed during chromatography. b) Ratio of the major lactone (structure shown in the table) and its regioisomeric lactone. Ratios were determined with ¹H NMR analyses of the crude reaction mixture.

ことによる遷移状態の安定化(Cieplak Model)²⁸⁾が選択性発現の説明に相当であると考えられる。すなわち、 α 位にメチル基、 α' 位に酸素官能基を有する基質の場合、酸素原子上の n 電子のほうが σ_{C-H} よりも高いエネルギー準位を有し、 σ^* と相互作用しやすい(図3, (1), (2))。

Fig.3 Transition structure models of Baeyer-Villiger reaction base on the Cieplak postulate.

α 位、 α' 位両炭素原子にともに酸素官能基を有する場合は、 n 電子のエネルギー準位の高い官能基(エーテル系保護基>エステル系保護基)が相互作用が大きいと考えればよい。また、(メトキシメチルオキシ)基を有する炭素は、メトキシ基を有する炭素とほぼ同様の転位能を有することが観測されており、サイクリックケタールオキシ基がメトキシ基よりも転位能が低いのは立体電子効果によりものと思われる。すなわち、その環状構造のため、酸素上の n 電子が σ^* 軌道と良好に重なることができないため、安定化の度合いが小さくなるのであろう(図3, (3))。

以上より、 α 位、 α' 位に酸素官能基を有する置換シクロヘキサノン誘導体においては、保護基の種類を選ぶことにより、Baeyer-Villiger反応の位置選択性を制御できることが見いだされた。

4. myo-イノシトールを出発原料とした天然物合成

4.1 アミノシクロペンタンポリオール類への変換

前節で述べたように、イノシトール誘導体のシクロヘキサノ骨格を位置選択的に開裂させ、直鎖上の化合物へ変換する方法論は、様々な立体配置、官能基、炭素数を有する合成素子を生み出すことができる。中島らの糖誘導体の合成²³⁾(スキーム4)はこの方法論の有用性を示したものである。

一方、Angyalらはモノケタール体(DL-4)に対し、過

ヨウ素酸分解を行い、メソ体ジアルデヒド体(30)とした。この化合物30をニトロメタンとアルドール反応させることにより環化させ、ニトロ基を有するシクロペンタン誘導体の混合物(31)へ変換した^{29a)}(スキーム5)。

a) AcOH aq; b) Ac₂O/py; c) HCl aq; d) NH₂CONHNO₂, H₂O; e) MeOCH=C(Me)COCl, CHCl₃-pyridine; f) NH₃ aq, 80 °C; g) MsCl/py; h) NH₃-MeOH; i) NaN₃, DMF; j) H₂, Raney-Ni; k) 4-amino-6-chloro-5-nitropyrimidine, Et₃N; l) Zn, H₂O; m) HCONH₂, 180 °C; n) Ba(OH)₂, H₂O

Scheme 5 Synthesis of aminocyclopentanepolyols from *myo*-inositol.

この効率的なニトロシクロペンタン合成法を利用し、須網、只野らはニトロ基を効率的にアミノ基へ変換し、アミノシクロペンタンテトラール(32, DL-33, 34)を合成した^{29b, 30a)}。またこれらの水酸基を立体反転、あるいはアミノ基を導入することにより、数種のアミノシクロペンタンポリオール類を合成している^{30b)}。さらに化合物(32)のアミノ基を核酸塩基に変換する手法にてチミンを有する36、アジド基を導入した(DL-37)にアデニン骨格を構築したDL-38など、シクロペンタン骨格を有するヌクレオシド類縁体を合成している³¹⁾。

小川らは、同様の方法論を用い、32を39へ変換し、アセチルマンデル酸を用いた光学分割、硫黄原子の導入により、天然より得られるマンノシダーゼ阻害剤、マンノスタチンA(41)を合成した³²⁾(スキーム6)。また、34から、アセチルマンデル酸を用いた光学分割により42を得、これに1炭素を増炭、ついで水酸基の反転、ビニ

a) $\text{NH}_3\text{-MeOH}$; b) MsCl/py ; c) H_2O , heat; d) $\text{Ac}_2\text{O/py}$; e) (S)-O-acetylmandelic acid, DCC, DMAP; f) TiF_3 , pyridine, CH_2Cl_2 ; g) AcSK , DMF; h) NaOMe , MeOH, then MeI ; i) HCl aq , 50°C ; j) HCl aq , 80°C

Scheme 6 Synthesis of mannostatin A and trehazolin from aminocyclopentanepolyols.

ル基のジヒドロキシル化により 44 を合成した。これを糖イソチオシアネート (45) とカップリング、水銀塩によるイソ尿素環の構築を行い、トレハラーゼ阻害活性を有する天然物、トレハゾリン (47) の全合成を行い、その絶対構造を決定した³³⁾。また数種のトレハゾリン類縁体の合成も報告している³⁴⁾。

4.2 D-および L-イズロン酸の合成³⁵⁾

筆者らは *myo*-イノシトール誘導体の Baeyer-Villiger 反応によるキラル素子への変換を試みることとし、生体内ムコ多糖の重要な構成成分である D-イズロン酸の合成を検討した (スキーム 7)。

ラセミ体モノケタール (DL-4) の遊離の水酸基をベンジル化し、ついでケタール基の脱保護を行ってジオール (DL-5) とした。このジオールを DCC, ジメチルアミノピリジン存在下, 小過剰の (S)-O-アセチルマンデル酸と反応させると, エクアトリアル水酸基のみがアシル化されたジアステレオマー対, 14D と 14L が得られた。これらは TLC 上明瞭に 2 スポットを示し, シリカゲルカラム, またはエタノールからの再結晶で容易に分離可能で, それぞれ 35% の収率で単離した。なお絶対構造

a) NaH , BnBr ; b) aq AcOH-HCl ; c) (S)-O-acetylmandelic acid, DCC, DMAP; d) MeONa , MeOH ; e) Jones reagent, acetone; f) $m\text{CPBA}$, KHC_3O_3 ; g) HCl-MeOH (3%); h) H_2 , Pd(OH)_2 ; i) NaBH_4 , aq MeOH

Scheme 7 Synthesis of D- and L-idoose derivatives from *myo*-inositol.

については, 脱アセチルマンデル化したジオール 5D, 5L の比旋光度の値を文献値と比較することにより決定し, またキラルカラムを用いた分析により, e. e. はそれぞれ 98% 以上であることを確認した。14D をケトンへ導き, $m\text{CPBA}$ を用いた Baeyer-Villiger 反応に供したところ, 反応は高位置選択的に進行し, より電子供与性が高いベンジルオキシ基を有する炭素が酸素原子上に転位した 7 員環ラクトン (48D) のみが定量的に得られた。これを 3% の塩酸を含むメタノール中で加熱すると, D-イズロン酸保護体 (49) が 61% の収率で得られた。化合物 49 のベンジル基を脱保護し, D-イズロン酸メチルエステル (50) を得た。化合物 50 は水素化ホウ素ナトリウムによる還元により, メチル α -D-イドピラノシド (51) へ導かれた。また, アセチルマンデル化の際のジアステレオマー (14L) についても, 同様の操作で, L-イズロン酸メチルエステル (ent-50), L-イドピラノシド誘導体 (ent-51) へ変換した。

4.3 ノジリマイシンの両光学対掌体の全合成³⁶⁾

筆者らは, 前節で得られた 7 員環ラクトン (48D, 48L) を利用し, グルコシダーゼ阻害活性を示す天然物, ノジリマイシン^{37, 38)} の全合成を検討した (スキーム 8)。化合物 48L をメタノール中, オルトギ酸メチルとトシル酸にて処理, ついで水素化アルミニウムリチウムにて還元し, 得られた直鎖状ジオールの 1 級水酸基を選択的に保護して化合物 52 とした。これをフタルイミドを求核剤とする光延反応³⁹⁾ の条件に付し, 立体反転でフタルイミド基が導入された化合物 53 を得た。フタルイミド基

a) TsOH, HC(OMe)₃, MeOH, then CH₂N₂; b) LiAlH₄; c) MOMCl, *i*-Pr₂NEt; d) phthalimide, Ph₃P, EtO₂C-N=N-CO₂Et (DEAD); e) H₂NNH₂·H₂O then Boc₂O, Et₃N; f) H₂, Pd(OH)₂; g) SO₂ (gas), H₂O; h) Dowex 1x2 resin (OH⁻ form), i) H₂, Raney-Ni, Ba(OH)₂

Scheme 8 Synthesis of (+)- and (-)-nojirimycin and their 1-deoxy derivatives.

を NHBoc 基に変換, ついで脱ベンジル化した化合物を水に懸濁させ, 二酸化硫黄ガスを吹き込むことによりすべての保護基を除去し, (+)-ノジリマイシン亜硫酸水素付加体(54)を得た。54 は既知の方法^{38a)}により(+)-ノジリマイシン(55)に誘導された^{36a)}。また, 54 を塩基ならびにラネーニッケル存在下水素添加することにより, これも天然物である(+)-1-デオキシノジリマイシン(56)へ導いた^{36b)}。ジアステレオマー(48D)からも, 同様の方法にて(-)-ノジリマイシン亜硫酸水素付加体(ent-54), ならびに(-)-1-デオキシノジリマイシン(ent-56)を合成した。

ここで合成した亜硫酸水素付加体ならびに1-デオキシ体について, 数種類の酵素に対する阻害活性を検定したところ, 天然型の光学対掌体である ent-54, ent-56 が β -グルコシダーゼに対し中程度の阻害活性を示すことが明らかとなり^{36b)}, 酵素阻害活性と分子の立体構造の相関関係に興味深い示唆を与えた。

4.4 スフィンゴフィン D(N-アセチルアスペルフィン)の全合成⁴⁰⁾

スフィンゴフィン D(N-アセチルアスペルフィン)は抗真菌活性を示す新規ポリヒドロキシアミノ酸誘導体

であり^{41,42)}, セリンパルミトイルトランスフェラーゼの特異的な阻害剤である。筆者らは7員環ラクトン(48L)を利用した全合成を検討した(スキーム9, 10)。48Lよ

Scheme 9 Synthesis of sphingofungin D: preparation of C₈ polar moiety and C₁₂ hydrophobic moiety.

り得られる直鎖状エステルのジメチルアセタール基を加水分解し, 生じたアルデヒドに対し, Wittig 反応を施して *E*-オレフィン(57)を高選択的に得た。ついでこれをアリルプロミド(58)へ変換し, スフィンゴフィン D の C₈ ポリヒドロキシ部位を構築した。一方, C₁₂ 疎水部位は, 市販の(*R*)-epoxyoctane(59)とグリーニヤ試薬とのカップリングにより得られる化合物(60)からスルホン誘導体(61)として合成した。化合物 58 と 61 のカップリングは高収率(88%)で成績体(62)を与え, 脱スルホン化, 続く酸処理によりジオール(63)へ変換された(スキーム10)。このジオール(63)の1級水酸基を保護ののち, S_N2 タイプの反応で C-2 位に窒素官能基を導入しようとしたが, 光延法, メシラートに対するアジド基の導入などはすべて失敗に終わった。これは主に立体障害のためと考えられたため, 分子内反応で窒素官能基を導入することを試みた。化合物 63 をエポキシド(64)を経由して1級アジド(65)に変換した。これをトリフェニルホスフィンとトルエン中加熱したところ⁴³⁾, C-2 位の立体が反転したアジリジンが生成し, ベンジルオキシカルボニル(*Z*)基で保護して, 化合物 66 とした。66 のアジリジン環を酢酸ナトリウムにて開環するなどし, 化合物 67 へ誘導した。ベンジル基, *Z* 基の脱保護, アセチル化ののちに1級水酸基をカルボン酸へ酸化, 最後に脱保護することにより, スフィンゴフィン D (68)の全合成を達成した。この合成により, 未知であった C-14 位の立体化学(*R*)も含めたスフィンゴフィン D の絶対構造

Scheme 10 Synthesis of sphingofungin D: total synthesis.

Scheme 11 Synthesis of lincosaminide: optical resolution.

が決定された。

4.5 リンコサミンの合成⁴⁴⁾

リンコサミンは抗生物質リンコマイシンの構成糖で、アミノオクトース構造を有する^{45,46)}。筆者らは、水酸基を保護基で区別したイノシトール誘導体の環開裂反応によりリンコサミンを合成できると考え、合成研究に着手した。

ジケタール体(DL-7)の遊離水酸基を

-メトキシベンジル(MPM)化し、ついでトランスの関係にあるシクロヘキシリデン基のみを脱保護、水酸基をベンジル化して化合物 DL-69 とした(スキーム 11)。このケタール保護基を除いたジオールについて、(S)-O-アセチルマンデル酸を用いる光学分割によりジアステレオマー対を得、再結晶法にて分離して、光学活性ジオール(70D)を DL-69 より 40% の収率で得た。これをケトン(71)へ誘導し(スキーム 12), Baeyer-Villiger 反応を行ったところ、7 員環ラクトン(72)が単一の生成物として定量的に得られた。72 をメタノール、オルトギ酸メチル中、トリル酸と加熱すると 3 位の MPM 基が脱保護され、フラノシド(73)が主生成物として得られた。メチルエステル

Scheme 12 Synthesis of methyl α -D-lincosaminide.

部を還元するなどして化合物(74)を合成し、これをフラノースへ変換後、Wittig 反応により増炭してE-不飽和エステル(75)を高選択的に得た。アリル位に酸素官能基を有する α , β -不飽和エステルのオスミウム酸化では、アリルひずみ概念に基づく経験則から4位の酸素官能基とはアンチペリプラナーの方向からジオール化が起こる

ことが知られているが⁴⁷⁾、実際、75の水酸基をメシル化した化合物のオスミウム酸化は高立体選択的(14:1)に望むジオールを86%の収率で与えた。これをアセトニドで保護した化合物76に対し、S_N2反応によるアジドイオンの導入を様々な条件下で試みたが、立体障害のためか低収率(10%程度)であった。そこで保護基の変換を行い、得られた化合物77をDMSO中、過剰のアジ化ナトリウムと反応させたところ、アジド体(78)がアセチル化のちに46%の収率で得られた。化合物78を酸加水分解してγ-ラクトン(79)とし、これをGillardとRiehlの条件⁴⁸⁾によりラクトールへ還元した。精製することなく酸性条件下、メタノール中で加熱し、ついでアセチル化したところ、メチルα-ピラノシド構造を有する化合物を主生成物として得た。アジド基をエタノール-無水酢酸中、ラネーニッケル存在下水素添加し、メチルペンタ-N, O-アセチル-α-D-リンコサミニド(80)の合成を完了した。

4.6 ポリオキシシンJの全合成⁴⁹⁾

ポリオキシシンJは抗真菌活性を示す抗生物質であり、糖末端にアミノ酸構造を有するヌクレオシド部と直鎖状アミノ酸部とからなる特異な構造を有している^{50,51)}。

前節(4.2-4.5)まで述べてきた*myo*-イノシトールからの天然物合成においては、イノシトール誘導体の光学分割の際に得られるエナンチオマー対のうち、片方のエナンチオマーのみが天然体の合成に対応し、もう一方のエナンチオマーは天然体の光学対掌体の合成に利用されていた。天然体の光学対掌体の合成は、構造活性相関などの見地から意義深いものであるが、光学分割で得られる両方のエナンチオマーをとともに利用できる合成計画は、資源の有効利用という見地から魅力あるものである。そこで、筆者らは、イノシトール誘導体(DL-82)の光学分割により得られるL体からヌクレオシド部を、D体からは直鎖状アミノ酸部をとともにBaeyer-Villiger反応を活用して合成し、最後にそれらをカップリングしてポリオキシシンJの全合成を行う計画をたてた。

ジシクロヘキシリデン体(DL-8)の水酸基を段階的に保護し、DL-81とした。このケタール基を除去したジオールについて(S)-O-アセチルマンデル酸を用いた光学分割を行い、脱アシル化して光学的に純粋な82D(DL-81より34%)と82L(31%)を得た(スキーム13)。

82Lのエクアトリアル水酸基をベンゾイル化後、遊離の水酸基を酸化してケトンとし、Baeyer-Villiger反応を行い、ラクトン(83)を定量的に得た。83をメタノール中、酸で処理すると、3位のMPM基が脱保護され、メチルエステル化の後にフラノシド(84)が主生成物として得られた。84の3位水酸基を反転後、5位に窒素官能基を立体反転で導入し、脱保護などによりトリアセター

a) NaH, BnCl; b) TsOH, EtOH; c) NaH, MPMCl, Bu₄Nl; d) aq AcOH; e) (S)-O-acetylmandelic acid, DCC, DMAP, then separation; f) NaOMe, MeOH; g) BzCl/py; h) PDC; i) mCPBA, KHCO₃; j) TsOH, HC(OMe)₃, MeOH then MeI, NaHCO₃; k) DDQ, aq CH₂Cl₂; l) Tf₂O/py; m) AcOK, DMF; n) MeONa, MeOH; o) H₂, Pd(OH)₂; p) Me₂C(OMe)₂, TsOH; q) NaN₃, DMF; r) MeOH, H⁺ resin; s) Ac₂O/py; t) Ac₂O, H₂SO₄; u) 5-methyl-2,4-bis(trimethylsilyloxy)pyrimidine, TMSOTf; v) H₂, Pd-BaSO₄; w) Ba(OH)₂, H₂O; x) Boc₂O, K₂CO₃; y) BnBr, NaHCO₃; z) TFA

Scheme 13 Total synthesis of polyoxin J: preparation of the nucleoside moiety.

ト(86)へ誘導した。86をチミン塩基と常法により縮合⁵²⁾してβ-ヌクレオシド(87)を得た。これをアミノ酸部との縮合に適した構造を有するアミン(88)へ導いた。

一方、ジオール(82D)はエクアトリアル水酸基をベンゾイル化した後、遊離水酸基をメシル化し、アジド基を立体反転で導入、脱ベンゾイル化、さらに酸化してケトン(89)へ誘導した(スキーム14)。89のBaeyer-Villiger反応については、アジド基の電子供与性の程度が未知であったが、MPM基が大きな電子供与性を有するため、反応は高位置選択的に進行し、7員環ラクトン(90)のみを定量的に与えた。90をナトリウムメトキシド存在下、水素化ホウ素ナトリウムにて処理すると、ラクTONのメチルエステルへの開環と生じたアルデヒド基の還元が起こり、さらにエステル部とアジド基を還元し、生じたアミンをZ基で保護してアルコール(91)を得た。これをジオール(92)へ導き、1炭素減炭の後に水酸基をカルバモイル化して93を得た。化合物93をカルボン酸(94)へ

a) BzCl/py ; b) MsCl/py ; c) NaN_3 , DMF; d) MeONa , MeOH ; e) DMSO , DCC , TFA , py ; f) mCPBA , KHCO_3 ; g) NaBH_4 , MeONa , MeOH ; h) LiAlH_4 ; i) ZCl , NaHCO_3 ; j) $\text{Me}_2\text{C(OMe)}_2$, TsOH ; k) $\text{Ac}_2\text{O/py}$; l) DDQ , $\text{aq CH}_2\text{Cl}_2$; m) Pb(OAc)_4 ; n) NaBH_4 , MeOH ; o) 4-nitrophenyl chloroformate, then $\text{NH}_3\text{-MeOH}$; p) TsOH , MeOH ; q) Jones reagent, acetone; r) **88**, $(\text{EtO})_2\text{P(O)CN}$, Et_3N ; s) H_2 , Pd-C , $\text{MeOH-H}_2\text{O}$

Scheme 14 Total synthesis of polyoxin J: preparation of polyoxamic acid and completion of the synthesis.

変換し、これと糖アミン(88)を塩入法⁵³⁾にて縮合、得られた縮合体の保護基を接触水素添加により除去し、95を得た。このようにして、*myo*-イノシトールを単一のキラル素子前駆体として用いたポリオキシJ(95)の全合成を達成した。

おわりに

以上、*myo*-イノシトールのシクロヘキサン環を開裂させる方法論に基づいた天然有機化合物の合成研究について、筆者らの研究も含めて概観した。筆者の勉強不足から、ここで触れることのできなかった研究例もあると思われる。ご批判、ご指摘をお願いしたい。また、 α -クエブラキトール(2)など、他の天然シクリトール類を利用した合成研究については本稿では述べなかった。興味のある方は総説など⁵⁴⁻⁵⁶⁾を参照していただければ幸いである。

本稿後半に紹介した筆者らの合成研究においては、個々の天然物についてみれば、ここで紹介した合成法よりもっと簡便に、よりスマートに合成する手法が存在するであろう。しかし、最初にも述べたように、*myo*-イノシトールに代表されるシクリトール類、より広い範囲で捉えれば「糖質」は、植物より大量に入手できる炭素資源であり、将来的にも安定に供給される化合物群であ

る。シクリトール類など、植物由来の低分子化合物を有用な化合物合成におけるキラル素子前駆体として積極的に活用する方法論は、今後ますます重要性を増すのではないかと考えている。より効率的な変換を可能にする新規反応、ユニークなアイデアを模索していく必要があるであろう。

関連分野の研究の一層の発展が期待される。

(1999年11月16日受理)

文 献

- 1) S. Hanessian, "Total Synthesis of Natural Products: The 'Chiron' Approach", Pergamon Press, Oxford, 1983; 大学院有機化学(下), 岩村秀, 野依良治, 中井武, 北川勲編, 講談社サイエンティフィック, 東京, 1988, p 684; 有機合成ハンドブック, 有機合成化学協会編, 丸善, 東京, 1990, p 745
- 2) (a) "Inositol phosphates and Derivatives, Synthesis, Biochemistry, and Therapeutic Potential", ed. by A. B. Reitz, American Chemical Society, Washington, DC, 1991; (b) 渡辺裕, 有合化, 55, 705 (1997); 尾崎庄一郎, 渡辺裕, 有合化, 47, 363 (1989); (c) D. C. Billington, *Chem. Soc. Rev.*, 18, 83 (1989); (d) B. V. L. Potter, *Nat. Prod. Reports*, 7, 1 (1990); (e) D. C. Billington, "The Inositol Phosphates, Chemical Synthesis and Biological Significance", VCH, Weinheim, 1993
- 3) R. F. Irvine, *Nature*, 361, 315 (1993); M. J. Berridge, *Ann. Rev. Biochem.*, 56, 159 (1987); M. J. Berridge, R. F. Irvine, *Nature*, 341, 197 (1989); B. V. L. Potter, D. Lampe, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 34, 1933 (1996)
- 4) D. A. Cox, K. Richardson, B. C. Ross, "Topics in Antibiotic Chemistry", ed. by P. G. Sammes, John Wiley and Sons, New York, 1977, vol. 1, p 1; 現代化学増刊 9, "抗生物質研究の最先端", 大野雅二, 大村智編, 東京化学同人, 東京, 1987
- 5) J. van Alphen, *Ind. Eng. Chem.*, 43, 141 (1951)
- 6) A. R. Anderson, *Ind. Eng. Chem.*, 45, 593 (1953)
- 7) (a) S. J. Angyal, M. E. Tate, S. D. Gero, *J. Chem. Soc.*, 1961, 4116; (b) R. Gigg, C. D. Warren, *J. Chem. Soc., (C)* 1969, 2367
- 8) (a) P. J. Garegg, T. Iversen, R. Johansson, B. Lindberg, *Carbohydr. Res.*, 130, 322 (1984); (b) C. Jiang, D. Baker, *J. Carbohydr. Chem.*, 5, 615 (1986)
- 9) S. W. Garrett, C. Liu, A. M. Riley, B. V. L. Potter, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1998, 1367
- 10) H. W. Lee, Y. Kishi, *J. Org. Chem.*, 50, 4402 (1985); D. C. Billington, R. Baker, J. J. Kulagowski, I. M. Mawer, J. P. Vacca, S. J. deSolms, J. R. Huff, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1989, 1423
- 11) A. M. Riley, B. V. L. Potter, *Tetrahedron Lett.*, 39, 6769 (1998)
- 12) (a) J. Gigg, R. Gigg, E. Martin-Zamora, *Tetrahedron Lett.*, 34, 2827 (1993); (b) T. Desai, J. Gigg, R. Gigg, E. Martin-Zamora, N. Schnetz, *Carbohydr. Res.*, 258, 135 (1994); (c) T. Desai, A. Fernandez-Mayoralas, J. Gigg, R. Gigg, S. Payne, *Carbohydr. Res.*, 205, 105 (1990); (d) S. J. Angyal, M. H. Randall, M. E. Tate, *J. Chem. Soc., (C)*, 1967, 919
- 13) V. I. Shvets, B. A. Klyashchitskii, A. E. Stepanov, R. P. Evstigneeva, *Tetrahedron*, 29, 331 (1973); C. B. Reese, J. G. Ward, *Tetrahedron Lett.*, 28, 2309 (1987)
- 14) (a) S. Ozaki, Y. Kondo, N. Shiotani, T. Ogasawara, Y. Watanabe, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1992, 729; S. Ozaki, Y. Watanabe, T. Ogasawara, Y. Kondo, N. Shiotani, H. Nishii, T. Matsuki, *Tetrahedron Lett.*, 27, 3157 (1986); (b) S. V. Ley, F. Sternfeld, *Tetrahedron*, 45, 3463 (1989)
- 15) (a) P. J. Garegg, B. Lindberg, *Carbohydr. Res.*, 139, 209 (1985); (b) S. J. Mills, B. V. L. Potter, *J. Org. Chem.*, 61, 8980 (1996); S. J. Mills, B. V. L. Potter, *J. Chem. Soc., Perkin*

- Trans.* **1**, 1997, 1279
- 16) D. C. Billington, R. Baker, K. J. Kulagowski, J. M. Mawer, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1987, 314; J. P. Vacca, S. J. Desolms, J. R. Huff, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 3478 (1987); T. Desai, J. Gigg, R. Gigg, E. Martin-Zamora, *Carbohydr. Res.*, **262**, 59 (1994); J. Gigg, R. Gigg, *Carbohydr. Res.*, **289**, 163 (1996); D. Lampe, C. Liu, M. F. Mahon, B. V. L. Potter, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1996, 1717
 - 17) J. E. Innes, P. J. Edwards, S. V. Ley, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1997, 795
 - 18) L. Ling, S. Ozaki, *Carbohydr. Res.*, **256**, 49 (1994)
 - 19) K. Laumen, O. Ghisalba, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **63**, 1374 (1999)
 - 20) G. M. Salamonczyk, K. M. Pietrusiewicz, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 4031 (1991)
 - 21) G. M. Salamonczyk, K. M. Pietrusiewicz, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 4233 (1994)
 - 22) Y. Watanabe, A. Oka, Y. Shimizu, S. Ozaki, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 2613 (1990)
 - 23) (a) H. Fukami, H.-S. Koh, T. Sakata, M. Nakajima, *Tetrahedron Lett.*, 4771 (1967); (b) *idem*, *ibid.*, 1701 (1968)
 - 24) N. Chida, T. Tobe, S. Ogawa, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 7249 (1994)
 - 25) Baeyer-Villiger 反応に関する総説: G. R. Krow, "Organic Reactions", vol. 43, ed. by L. A. Paquette, John Wiley and Sons, New York, 1993, p 251; G. R. Krow, *Tetrahedron*, **37**, 2697 (1981)
 - 26) G. M. Rubottom, J. M. Gruber, R. K. Boeckman, Jr., M. Ramiah, J. B. Medwid, *Tetrahedron Lett.*, 4603 (1978); V. Dave, E. W. Warnhoff, *J. Org. Chem.*, **48**, 2590 (1983)
 - 27) Baeyer-Villiger 反応における α 位酸素の立体配置の重要性: G. Arvai, D. Fattori, P. Vogel, *Tetrahedron*, **48**, 10621 (1992)
 - 28) A. S. Cieplak, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 4540 (1981); A. S. Cieplak, B. D. Tait, C. R. Johnson, *ibid.*, **111**, 8447 (1989); 金子主税, 栗本歩, 永嶋信也, 化学, **48**, 262 (1993); 金子主税, 佐藤雅之, 永嶋信也, 栗本歩, 化学, **48**, 338 (1993)
 - 29) (a) S. J. Angyal, S. D. Gero, *Aust. J. Chem.*, **18**, 1973 (1965); (b) R. Ahluwalia, S. J. Angyal, B. M. Lutterll, *ibid.*, **23**, 1819 (1970)
 - 30) (a) T. Suami, Y. Sakota, K. Tadano, S. Nishiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **44**, 2222 (1971); (b) T. Suami, K. Tadano, S. Nishiyama, F. W. Lichtenthaler, *J. Org. Chem.*, **38**, 3691 (1973); K. Tadano, Y. Emori, M. Ayabe, T. Suami, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **49**, 1108 (1976); T. Suami, S. Nishiyama, K. Tadano, F. W. Lichtenthaler, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **46**, 2562 (1973)
 - 31) T. Suami, S. Nishiyama, K. Tadano, F. W. Lichtenthaler, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **46**, 2562 (1973); K. Tadano, Y. Emori, M. Ayabe, T. Suami, *ibid.*, **50**, 1572 (1977); T. Suami, K. Tadano, M. Ayabe, Y. Emori, *ibid.*, **51**, 855 (1978); K. Tadano, S. Horiuchi, T. Suami, *ibid.*, **51**, 897 (1978)
 - 32) S. Ogawa Y. Yuming, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1991, 890; S. Ogawa, H. Kimura, C. Uchida, T. Ohashi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1995, 1695
 - 33) C. Uchida, T. Yamagishi, S. Ogawa, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1994, 589
 - 34) C. Uchida, H. Kitahashi, S. Watanabe, S. Ogawa, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1995, 1707; C. Uchida, H. Kimura, S. Ogawa, *Bioorg. Med. Chem.*, **5**, 921 (1997)
 - 35) N. Chida, E. Yamada, S. Ogawa, *J. Carbohydr. Chem.*, **7**, 555 (1988)
 - 36) (a) N. Chida, Y. Furuno, S. Ogawa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1989, 1230; (b) N. Chida, Y. Furuno, H. Ikemoto, S. Ogawa, *Carbohydr. Res.*, **237**, 185 (1992)
 - 37) 構造と生物活性: N. Ishida, K. Kumagai, T. Niida, K. Hamamoto, T. Shomura, *J. Antibiot., Ser. A*, **20**, 62 (1967); Y. Kodama, T. Tsuruoka, T. Niwa, S. Inouye, *J. Antibiot.*, **38**, 116 (1985); U. Fuhrmann, E. Bause, G. Legler, H. Ploegh, *Nature*, **307**, 755 (1984); R. A. Gruters, J. J. Neefjes, M. Tersmette, R. E. Y. de Goede, A. Tulp, H. G. Huisman, F. Miedema, H. Ploegh, *ibid.*, **330**, 74 (1987)
 - 38) 代表的な合成例: (a) S. Inouye, T. Tsuruoka, T. Ito, T. Niida, *Tetrahedron*, **23**, 2125 (1968); (b) H. Saeki E. Ohki, *Chem. Pharm. Bull.*, **16**, 2477 (1968); H. Paulsen, I. Sangster, K. Heynes, *Chem. Ber.*, **100**, 802 (1967); A. Vasella, R. Voeffray, *Helv. Chim. Acta*, **65**, 1134 (1982); R. C. Bernotas, B. Ganem, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 165 (1984); H. Setoi, H. Takano, M. Hashimoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 2642 (1986); Y. Tsuda, Y. Okuno, K. Kanemitsu, *Heterocycles*, **27**, 63 (1988); H. Iida, N. Yamazaki, C. Kibayashi, *J. Org. Chem.*, **52**, 3337 (1987); N. Ikota, *Heterocycles*, **29**, 1469 (1989); T. Kajimoto, L. Chen, K. K.-C. Liu, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 6678 (1991); A. Dondoni, P. Merino, D. Perrone, *Tetrahedron*, **49**, 2939 (1993); A. J. Rudge, I. Collins, A. B. Holmes, R. Baker, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **33**, 2320 (1994); S. Moutel, M. Shipman, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1999, 1403
 - 39) D. L. Hughes, "Organic Reactions", vol. 42, ed. by L. A. Paquette, John Wiley and Sons, New York, 1993, p 335; O. Mitsunobu, *Synthesis*, 1981, 1
 - 40) N. Chida, H. Ikemoto, A. Noguchi, S. Amano, S. Ogawa, *Nat. Prod. Lett.*, **6**, 295 (1995)
 - 41) 構造と生物活性: F. VanMiddlesworth, R. A. Giacobbe, M. Lopez, G. Garrity, J. A. Bland, K. Bartizal, R. A. Fromtling, J. Polishook, M. Zweerink, A. M. Edison, W. Rozdilsky, K. E. Wilson, R. L. Monaghan, *J. Antibiot.*, **45**, 861 (1992); M. M. Zweerink, A. M. Edison, G. B. Wells, W. Pinto, R. L. Lester, *J. Biol. Chem.*, **267**, 25032 (1992); F. VanMiddlesworth, C. Dufresne, F. E. Wincott, R. T. Mosley, D. E. Wilson, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 297 (1992)
 - 42) 全合成: K. Mori, K. Otaka, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 9207 (1994); S. Kobayashi, T. Furuta, T. Hayashi, M. Nishijima, K. Hanada, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 908 (1998); S. Kobayashi, T. Furuta, *Tetrahedron*, **54**, 10275 (1998)
 - 43) A. Dureault, F. Carreaux, J. C. Depezay, *Synthesis*, 1991, 150
 - 44) N. Chida, K. Nakazawa, S. Ninomiya, S. Amano, K. Koizumi, J. Inaba, S. Ogawa, *Carbohydr. Lett.*, **1**, 335 (1995)
 - 45) 構造と生物活性: W. Schroeder, B. Bannister, H. Hoeksema, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 2448 (1967); B. J. Magerlein, "Structure-Activity Relationships Among the Semisynthetic Antibiotics", ed. by D. Pearlman, Academic Press, New York, 1977, p 601
 - 46) 代表的な合成例: B. J. Magerlein, *Tetrahedron Lett.*, **33** (1970); G. B. Howarth, W. A. Szarek, J. K. N. Jones, *J. Chem. Soc., (C)*, 1970, 2218; H. Saeki, E. Ohki, *Chem. Pharm. Bull.*, **18**, 789 (1970); T. Atsumi, T. Fukumaru, T. Ogawa, M. Matsui, *Agr. Biol. Chem.*, **37**, 2621 (1973); S. J. Danishefsky, E. Larson, J. P. Springer, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 1274 (1985); S. Knapp, P. J. Kukkola, *J. Org. Chem.*, **55**, 1632 (1990)
 - 47) J. K. Cha, W. J. Christ, Y. Kishi, *Tetrahedron*, **40**, 2247 (1984); K. N. Houk, S. R. Moses, Y.-D. Wu, N. G. Rondan, V. Jäger, R. Schohe, F. R. Fronczek, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 3880 (1984); A. Bernardi, S. Cardani, C. Scolastico, R. Villa, *Tetrahedron*, **44**, 491 (1988)
 - 48) F. Gillard, J.-J. Riehl, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 587 (1983)
 - 49) N. Chida, K. Koizumi, Y. Kitada, C. Yokoyama, S. Ogawa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1994, 111
 - 50) 構造と生物活性: K. Isono, A. Asahi, S. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 7490 (1969); K. Isono, S. Suzuki, *Heterocycles*, **13**, 333 (1979); S. Hanessian, J.-M. Fu, Y. Tu, K. Isono, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 4153 (1983)
 - 51) 全合成: H. Kuzuhara, H. Ohru, S. Emoto, *Tetrahedron Lett.*, 5055 (1973); T. Mukaiyama, K. Suzuki, T. Yamada, F.

- Tabusa, *Tetrahedron*, **46**, 265 (1990); A. Dondoni, F. Junquera, F. L. Merchan, P. Merino, T. Tejero, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1995, 2127; A. Dondoni, S. Franco, F. Junquera, F. L. Merchan, P. Merino, T. Tejero, *J. Org. Chem.*, **62**, 5497 (1997); H. Akita, K. Uchida, K. Kato, *Heterocycles*, **47**, 157 (1998); K. Uchida, K. Kato, H. Akita, *Synthesis*, 1999, 1678; A. K. Ghosh, Y. Wang, *J. Org. Chem.*, **64**, 2789 (1999)
- 52) H. Vorbrüggen, K. Krolkiewicz, B. Bennua, *Chem. Ber.*, **114**, 1234 (1981)
- 53) S. Yamada, K. Kasai, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.*, 1595 (1973); T. Shioiri, Y. Yokoyama, K. Kasai, S. Yamada, *Tetrahedron*, **32**, 2211 (1976)
- 54) J. J. Kiddle, *Chem. Rev.*, **95**, 2189 (1995)
- 55) 秋山隆彦, 有合化, **54**, 84 (1996)
- 56) N. Chida, S. Ogawa, *Chem. Commun.*, 807 (1997); 千田憲孝, *ファルマシア*, **34**, 1107 (1998)

PROFILE

千田憲孝 慶應義塾大学工学部応用化学科
助教授 理学博士

〔経歴〕 1979 年慶應義塾大学工学部卒, 1984 年東北大学大学院理学研究科化学専攻博士課程修了, 同年三楽オーシャン(株)(現メルシャン(株))中央研究所研究員, 1987 年慶應義塾大学工学部助手, 1988 ~ 89 年米国ペンシルバニア大学化学科博士研究員, 1995 年から現職。〔専門〕有機合成化学。天然物化学

次号予定

巻頭言

10 年ぶりに学生の就職活動を担当して宮野壮太郎

総説および総論論文

分子内 Heck 反応による四級炭素の触媒的不斉構築: 合成手法としての

発展と反応機構の探究足森 厚之ら

パラジウム触媒を用いる不斉マンニッヒ型反応藤井 章雄ら

二座窒素配位中性型 π -アリルパラジウム錯体の合成と触媒的シクロプロパン化反応

への応用佐竹 彰治

スクアレン環化酵素の生物有機化学: 有機合成プローブを用いた

酵素活性中心構造の探索阿部 郁朗

α -置換セリン誘導体の不斉合成佐野 茂樹ら

コレシストキニン拮抗剤の探索研究佐藤 良也

脂環式ポリイミド: モノマー合成からのアプローチ松本 利彦

ラウンジ

均一系ルテニウム錯体触媒を用いる γ -ブチロラクトンの新規製造法原 善則ら

十字路

Squalene cyclase/Oxidosqualene cyclase阿部 郁朗

エナンチオ分岐的反応佐野 茂樹

アゴニストとアンタゴニスト佐藤 良也

Pd 触媒メトキシカルボニル化松本 利彦

新しい合成ほか