環状 *N,O*-アセタールを利用 するアルカロイド合成

山崎 直毅*
樹林 千尋*

*Alkaloid Synthesis Utilizing Cyclic *N,O*-Acetals*

Naoki Yamazaki* and Chihiro Kibayashi*

Synthesis and reaction of cyclic *N,O*-acetals can be of potential use and versatility in construction of polycyclic nitrogen heterocycles and alkaloid synthesis, as demonstrated in this review. The cyclic *N*-acyl-*N,O*-acetals, readily accessible by condensation of hydroxy-amines with keto-carboxylic acids, was transformed into the 2-azaspirocycles via intramolecular olefin-iminium cyclization mediated by TiCl_4 . Construction of the 6,6-disubstituted 2-piperidone based on Lewis acid-mediated allylation of the cyclic *N*-acyl-*N,O*-acetals with allyltrimethylsilane led to a ladybird alkaloid adalinine in racemic form. This allylation reaction was performed with the cyclic *N*-acyl-*N,O*-acetal incorporating (*R*)-2-(1-aminoethyl)phenol as a chiral auxiliary to afford the (*R*)-6,6-disubstituted 2-piperidone with high diastereoselectivity, which, on cleavage of the chiral auxiliary, provided (–)-adalinine. The enantioselective Lewis acid-mediated allylation of the cyclic *N*-acyl-*N,O*-acetals developed herein was successfully applied to the asymmetric syntheses of Dendrobatid alkaloids (–)-indolizidine 195B and 209D, and marine alkaloids (+)-stellettamide A and (–)-stellettamide B. On the other hand, intramolecular *N,O*-acetalization of the keto-hydroxy-amines led to the one-step construction of the azabicyclononanes, which was then converted to the morphans. The azabicyclononane was subjected to bridgehead C–C bond formation with organometallic reagents via “anti-Bredt iminium ion” generated by treatment of aluminum reagents as Lewis acids. The 1-alkyl- and 1-vinylazabicyclononanes thus obtained were converted to the azatricyclododecane which is the core ring system of the novel immunosuppressant FR 901483. The azabicyclononane formed by the *N,O*-acetalization of the keto-hydroxy-amines was also elaborated into the diazatricyclododecane core of marine alkaloids madangamines.

Key words: cyclic *N,O*-acetals, Lewis acid-mediated allylation, spiro cyclization, anti-Bredt iminium ion, azatricyclododecanes, adaline, adalinine, indolizidine alkaloids 195B and 209D, stellettamide A and B, madangamine alkaloids

はじめに

窒素および酸素が結合した sp^3 炭素を有する官能基はヘミアミナル 1 およびアミナル 2 として知られている。このような官能基が環構造を形成すると、さまざまな構造上のバリエーションが生まれる。すなわち、N–C–O 結合が部分的に環構造中に組み込まれた場合は“半環状 *N,O*-アセタール” 3, 4, 5 を形成し、N–C–O 部分が環構造中に含まれると“環状 *N,O*-アセタール” 6 および 7 となる (図 1)¹⁾。このような環状 *N,O*-アセタール構造は天然物の構造中にも見出され、トウダイグサ科アルカロイド porantheridine や海洋アルカロイド zoanthamine, ‘upenamide, xestospongine A などは上記二環式 *N,O*-アセタール 7 に相当するヘテロ環構造を含んでい

る (図 2)。

N,O-アセタールの sp^3 炭素は、ルイス酸の存在下有機金属試薬などによる求核攻撃を受け新しい炭素-炭素

Fig. 1 Structures of amins and *N,O*-acetals.

* 東京薬科大学薬学部 ()

* School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Science ()

Fig. 2 Examples of the alkaloids containing the cyclic *N,O*-acetal structure.

結合を生成する。このような結合生成反応は、ルイス酸によって活性化されたアルコキシ基が脱離基となって、通常の求核置換反応の場合と同じく S_N1 反応(式1)または S_N2 反応(式2)として進行する。しかし、*N,O*-アセタールを用いた炭素-炭素結合形成反応は広く行われているが、これらの反応経路がイミニウムイオン生成を経由する S_N1 機構によるのか、または直接的な S_N2 機構によるのかは不明確であることが多い²⁾。

S_N1

S_N2

環状 *N,O*-アセタールは、ケトアミノアルコールの分子内脱水環化によって比較的容易に合成することができ³⁾、また、通常のアセタール類と同様に環状構造をとることによって安定で取り扱いが容易となる。筆者らはヘテロ環合成の一手法として、式3-5に示す環化反応によって上述の7式に相当する環状 *N,O*-アセタールを合成し、さらにこれらを反応基質とする立体選択的な炭素-炭素結合形成反応および不斉反応への展開を行ってきた。さらに筆者らは、このような環状 *N,O*-アセタールの合成と反応を基盤として種々のアルカロイド合成を行い、アルカロイド合成における環状 *N,O*-アセタールの利用が一般性を有する有用な手法となり得ることを認識した。本稿では、筆者らがこれまで行ってきた環状 *N,O*-アセタールの反応と合成およびアルカロイド合成への応用に関する研究成果を述べたい。

Fig. 3 Synthetic schemes for the bicyclic *N,O*-acetals based on classification of starting materials.

1. 環状 *N*-アシル-*N,O*-アセタールの1-アザスピロ環化反応⁴⁾

ヤドクガエルアルカロイド histrionicotoxin の構造中には1-アザスピロ環が含まれていることに関連して、その合成は重要な研究課題となっており、Speckamp⁵⁾ および Evans ら⁶⁾により分子内アシルイミニウムイオン-オレフィン環化反応を用いる1-アザスピロ環構築法が開発されている。筆者らは、環状 *N*-アシル-*N,O*-アセタールを用いる分子内アシルイミニウムイオン-オレフィン環化反応について以下の検討を行った。

Fig. 4 Histrionicotoxin and the 1-azaspirocyclic core ring system.

初めに上述の式3(図3)に示した方法に従い、アミノアルコール8とケトカルボン酸9, 10, 13との脱水縮合により末端オレフィン側鎖を有する環状 *N*-アシル-*N,O*-アセタール11, 12, 14を合成した(式6, 7)。12に対し、ジクロロメタン中20℃で2当量の四塩化チタンを作用させると、クロロ化されたアザスピロ化合物16, 18とともに不飽和アザスピロ化合物17が生成した。このスピロ環化反応は、四塩化チタンによって生成した *N*-アシルイミニウムイオン中間体15を経由する S_N1 型反応として進行したものと考えられる。この際、アシルイミニウムイオンに対する末端オレフィンの求核反応において、クロロ化を経由する経路aと脱プロトン化を経由す

Scheme 1 TiCl_4 -induced spirocyclization using the cyclic *N*-acyl-*N*,*O*-acetal **12**.

ここに得られた3種のスピロ化合物 16, 17, 18 は、混合物のまま接触水素化、ついで水素化トリブチルスズおよび AIBN によるラジカルの脱クロロ化を行い、単一成績体として 19 に導き、ついで液体アンモニア中金属ナトリウムで極めて短時間(10 秒)の処理を行うことにより、*o*-メチルベンジル基を除去してスピロラクタム体 20 を得た(スキーム 2)。

また、他の環状 *N*-アシル-*N,O*-アセタール 11 および 14 についても、同様に四塩化チタンによるスピロ環化の後、水素化、脱クロロ化によりそれぞれ 21 および 23 とした後、*o*-メチルベンジル基を除去することによりスピロラクタム体 22 および 24 が得られた。

Reaction conditions: (a) $\text{H}_2/\text{Pd}-\text{C}$, EtOH, then Bu_3SnH , AIBN; (b) Na/NH_3 , EtOH, -78°C ; (c) TiCl_4 (2 equiv), CH_2Cl_2 , 20°C .

Scheme 2 Synthesis of the 1-azaspirocycles 20, 22, and 24.

2. (±)-アダリニンの合成⁷⁾

アダリニンは1996年欧州産フタモンテントウ *Adalia bipunctata* より単離された生体防御物質であり、その平面構造がBraekmanらにより25式のように提出された⁸⁾。筆者らは上述の結果から、環状 *N*-アシル-*N,O*-アセタール 28 にルイス酸を作用させて生じる *N*-アシルイミニウムイオン中間体 27 のアリル化反応を行い、アダリニンを合成する計画を立てた(スキーム3)。

Scheme 3 Retrosynthesis of adalinine.

2.1 環状 *N*-アシル-*N,O*-アセタールのアリル化反応

3-アミノプロパノールとケトカルボン酸 30 の脱水縮合により得られた環状 *N*-アシル-*N*,*O*-アセタール 31

を、四塩化チタンの存在下トリメチルアリルシランを作用させると、収率 46% でアリル化成績体 32 が生成した。さらに脱離基としてフェノキシ基を有する *N,O*-アセタール 33 および 35 を用いた場合には、アリル化成績体 34 および 36 が良好な収率(それぞれ 72% および 92%)で生成することが認められた(スキーム 4)。

Scheme 4 Lewis acid-mediated allylation of the cyclic *N*-acyl-*N,O*-acetals 31, 33, and 35.

2.2 (±)-アダリニンへの誘導

初めに、上記アリル化反応によって得られた 34 のフェノール性水酸基をメチル化したのち、Wacker 酸化を行うとメチルケトン体 37 が 1:1 アトロプ異性体の混合物として得られた。両異性体はカラムクロマトグラフィーで分離可能であるが、混合物のまま硝酸セリウムアンモニウム(CAN)により 2-メトキシフェニル基の酸化的除去を行い、33 よりの通算収率 33% で(±)-アダリニン[(±)-25]を得た。また、アリル化成績体 36 を同様の方法でメチルケトン体 38 へ導き、金属ナトリウム-液体アンモニアを用いる *o*-メトキシベンジル基の還元脱除去、ついでルテニウム酸化を経て通算収率 40% で(±)-アダリニン[(±)-25]を合成した(スキーム 5)。

3. (–)-アダリニンの不斉合成⁹⁾

アダリニンの不斉合成は行われておらず、また絶対配置も未決定であったので、筆者らは次に環状 *N*-アシル-*N,O*-アセタールの不斉アリル化反応を経由する天然(–)-アダリニンのエナンチオ選択的合成を行うとともに、その絶対配置を決定することを意図した。アダリニンは上述のように *Adalia bipunctata* より単離された生体防御物質であるが、同種テントウムシからはすでにアダリン(40)¹⁰⁾が見出されており、その絶対配置は 1*R*,5*S*

Scheme 5 Synthesis of (±)-adalinine from the allylated products 34 and 36.

と確定されている。アダリニンは、アダリンから逆 Mannich 反応を経て生成するとする生合成仮説(スキーム 6)¹¹⁾が提唱されていることから、アダリンの C-1 位に対応するアダリニンの C-6 位の絶対配置は *R* 配置であると推定し、(*R*)-25 の不斉合成を検討することとした。

Scheme 6 Proposed biosynthetic relation for adalinaline and adalinine.

環状 *N,O*-アセタールの不斉アリル化反応については、光学活性グリシノールを不斉補助基とする方法が Meyers ら^{2b-d)}により開発されているが、筆者らは上記 35 のアリル化反応の結果から光学活性アミノフェノール 42 を不斉補助基とする環状 *N,O*-アセタール 43 の不斉アリル反応(式 8)を利用することを計画し、初めに不斉補助基となる光学活性アミノフェノール 42 の合成を検討した。

3.1 アミノフェノール不斉補助基の合成¹²⁾

42の合成法としては、これまでオキシムエーテルの不斉還元法¹³⁾、リパーゼを用いた速度論的光学分割法¹⁴⁾、(S)-フェニルグリシノール誘導体からの誘導法¹⁵⁾が報告されているが、これらの方法は通算収率や光学純度が低く、実用面で問題がある。そこで、筆者らはオキシムエーテルを利用する新しい方法によって42の合成を行った。

(R)-フェニルエタングリオール(45)とN-ヒドロキシフタルイミドを光延反応条件下縮合し配置反転したフタルイミド47を得、脱フタルロイル化後サリチルアルデヒド誘導体と縮合して(S)-オキシムエーテル48とした。オキシムエーテルに対する有機金属試薬の反応は通常ルイス酸の添加を必要とするが¹⁶⁾、48にトルエン中2.5当量のメチルリチウムを作用させると、ルイス酸を添加することなく6員環いす形キレート中間体49を経由する反応が進行し、7.5:1のジアステレオ選択性で(R)-メチル体50を主生成体として与えた。50のモリブデンヘキサカルボニルによるN-O結合開裂¹⁷⁾、ついで脱メトキシメチル化を行い、エタングリオール(R)-45から6工程、通算収率53%でアミノフェノール(R)-42の実用的な合成法を確立することができた(スキーム7)。

3.2 (一)-アダリニンの合成

このようにしてアミノフェノール(R)-42が得られたので、ケトカルボン酸30との脱水縮合により不斉補助基が組み込まれた環状N-アシル-N,O-アセタール51を46:1のジアステレオ選択性で得た。次に前述のN-アシル-N,O-アセタール35のアリル化反応に準じて、四塩化チタンの存在下ジクロロメタン中50℃で51にアリルトリメチルシランを作用させると、ジアステレオマー比16:1、合計収率78%で(6R)-アリル化成績体53が主生成物として得られた。本反応における立体保持選択性はアシルイミニウムイオンの立体配座モデル52によって説明することができる。すなわち51に四塩化チタンを作用させることにより生成したアシルイミニウムイオンは、ベンジル位に存在する置換基とC=N結合間のA^{1,3}ひずみ¹⁸⁾が最小となる水素インサイド配座が安定となり、さらにフェニル基がアンチ配座をとることによ

り $\sigma^*-\pi^*$ オーバーラップが最大となり、LUMOエネルギーが低下して最も反応性が高くなる¹⁹⁾。このため求核剤は空間的に空いているフェニル基のアンチ側から接近して53を優先的に与えたものと説明される。

53に対しWacker酸化を行ってメチルケトン54とし、ついでMeerwein試薬を作用させると、1-(o-ヒドロキシフェニル)エチル基がo-キノイド構造を経て脱離することでC-N結合の切断が起こり、(R)-アダリニン[(R)-25]が生成した(スキーム8)。

ここに得られた(R)-25の旋光度は天然品⁸⁾の旋光度と符号を含めて一致した。以上によりアダリニンの最初の不斉合成を達成するとともに、天然(-)-アダリニンの絶対配置をR配置と確定することができた。

4. (一)-アダリンの合成²⁰⁾

筆者らは次に、上述の(-)-アダリニンの合成において用いた環状N-アシル-N,O-アセタール51の不斉アリル化反応成績体53より出発して(-)-アダリニン(40)のエナンチオ選択的合成を行うことを計画した。

(R)-アリル化体53をリチウムアミドヒドロボレート²¹⁾で処理してラクタムの還元的開裂を行いアミノアルコール56とし、ついでルテニウム酸化を行ってアルデヒド57に変換すると、前述の式5(図3)に示した環化様式に相当する分子内環化反応が進行し、環状N,O-ア

Scheme 8 Synthesis of (*R*)-(-)-adalinine and determination of the absolute stereochemistry of natural (-)-adalinine.

セタール 58 が単一立体異性体として得られた(スキーム 9)。

次に 58 について、S_N2 型求核置換反応による立体配置反転を伴う C-C 結合形成反応を検討した。これまでの検討結果から、環状 *N,O*-アセタールの C-C 結合形成反応においてルイス酸添加はイミニウムイオンの生成を促進すると考えられるので、ルイス酸無添加のもとに求

Scheme 9 Stereoselective preparation of the (2*R*,6*S*)-2,2,6-trisubstituted piperidine 60.

核性の高い有機金属試薬を作用させ、C-C 結合形成反応を S_N2 型求核置換反応として進行させることを考慮した。そこで、58 にリチウムアセチリドエチレンジアミンを THF 中 40 °C で作用させると所望の立体配置反転成績体 60 が単一立体異性体として生成した(スキーム 10)。本反応では、C-C 結合形成とともに C-N 結合が開裂し 1-(*o*-ヒドロキシフェニル)エチル基の脱離が同時に進行していることが注目される。このような C-N 結合の開裂は、上述の(-)-アダリニンの合成の最終段階において行われた Meerwein 試薬による 1-(*o*-ヒドロキシフェニル)エチル基の脱離反応の場合と同様にキノイド構造の脱離によって起こったものと考えられる。

以上のように、所望の立体配置を有する 2,2,6-トリ置換ピペリジン体 60 が得られたので、次に 60 を *N*-ホルミル化ののち Lindlar 触媒を用いる水素化によってビスオレフィン 62 に導き、Grubbs 試薬 63 を用いるオレフィン閉環メタセシスを行いホモトロパン骨格 64 を構築した(スキーム 10)。

Scheme 10 Synthesis of the 9-azabicyclo[3.3.1]non-2-ene derivative 64 via ring-closing metathesis.

化合物 64 を四酸化オスミウムによりジヒドロキシ化して 65 を単一立体異性体として得、位置選択的に 3 位の水酸基をシリル基で保護したのち、キサンテートを經由するデオキシ化により 68 とした。最後にシリル基お

よびホルミル基を除去後アルコールの PCC 酸化を行って(-)-アダリン(40)の合成を達成した(スキーム 11)。

Scheme 11 Synthesis of (-)-adalin.

5. インドリジジン 195B および 209D の合成²²⁾

南米産ヤドクガエルの皮膚抽出物中には 300 種を超える神経毒アルカロイドが含まれていることが知られている²³⁾。これらのアルカロイドは興味ある固有の構造的特徴を持つとともに、その構造は極めて多様性に富んでおりいくつかのグループに分類される。これらのグループのうちインドリジジングループに属するアルカロイドが多数知られているが、そのサブグループである 5-置換インドリジジンアルカロイドとして、これまでにインドリジジン 167B および 209D が単離されている²⁴⁾。両アルカロイドの相対配置および絶対配置は未決定であるが、5,8-ジ置換インドリジジンサブグループに属するアルカロイドはすでに相対配置および絶対配置が明らかにされており、これを考慮して両アルカロイドの相対配置および絶対配置は 5,8-ジ置換インドリジジンアルカロイドと同じ 5*R*,8*aR* 配置と推定されている(図 5)。筆者らはこの推定式に基づき、インドリジジン 167B(69)および 209D(70)の不斉合成を環状 *N*-アシル-*N*,*O*-アセタールのアリル化反応を利用する方法により以下のように行った。

環状 *N*-アシル-*N*,*O*-アセタール 72 の不斉アリル化反応における不斉補助基(*S*)-42 は、前述の(*R*)-42 の合成法に準じて(*S*)-フェニルエタンジオール[(*S*)-45]より合成した。(*S*)-42 と無水コハク酸を塩化アセチルとともに加熱して得られたイミド 71 の Red-Al[®] による部分還元を行ったのち、塩酸で処理すると前述の式 4(図 3)の様式に相当する *N*,*O*-アセタール環化反応が進行し、環状 *N*-アシル-*N*,*O*-アセタール 72 が単一立体異性体と

Fig. 5 Structures of the Dendrobatid alkaloids indolizidine 167B and 209D.

して得られた。次に四塩化チタンの存在下、*p*-キシレン中アリルトリメチルシランを用いて 72 のアリル化を行ったところ、8.7:1 の立体保持選択性で所望の(5*S*)-アリル化体 74 が主成績体として得られた(スキーム 12)。

Scheme 12 Preparation of the (*S*)-allylated pyrrolidinone 74.

本アリル化反応の立体選択性は、前述のアシルイミニウムイオンのキレートモデル 52 と同様の水素がインサイド位に、アリアル基がアンチ位に配位した配座モデル 73 によって説明される。

(5*S*)-アリル化体 74 を *O*-メチル化後、末端オレフィンを酸化開裂してアルデヒド 75 とし、2-オキシペンチルホスホン酸ジエチルエステルを用いる Horner-Emmons-Wadsworth 反応により(*E*)- α,β -不飽和ケトン 76 に導いた。ついでオレフィンの水素化のち、LiAlH₄ によりラクタムおよびケトンの還元を行い、生成したアミノアルコールの Dess-Martin 酸化を行ってケトピロリジン誘導体 78 とした。最後にパラジウム炭

素を用いて接触還元を行うと、*N*-置換基が除去されたのち、分子内還元アミノ化が進行し、立体電子的に有利な下面からの水素付加を経て(−)-インドリジジン 167B (69)が単一立体異性体として得られた。同様にアルデヒド 75 より α,β -不飽和ケトン 77 を経て(−)-インドリジジン 209D (70)を合成した(スキーム 13)。

Scheme 13 Synthesis of (−)-indolizidine 167B (69) and 209D (70).

6. (＋)-ステレッタミドAおよび(−)-ステレッタミドBの合成²⁵⁾

Stelletta 属海綿から単離された抗真菌活性成分ステレッタミドAおよびBは、ともに1-(アミノメチル)インドリジジン部分とトリエンカルボン酸部分がアミド結合した構造を有しており、前者はカルモジュリンを Ca^{2+} 非依存的に阻害し、後者はRNA切断活性を示すことが報告されている²⁶⁾。ステレッタミドAの立体構造に関しては、1-(アミノメチル)インドリジジン部分の相対配置がNMRスペクトルの解析結果から決定されていたが、トリエンカルボン酸部分を含む相対配置および絶対配置は1997年 Carreira ら²⁷⁾が行った非天然型(−)-エナンチオマーの合成により 80 式(図 6)のように決定された。

一方、1997年 Shin ら²⁸⁾により韓国巨文(コモン)島沖で採取された *Stelletta* 属海綿より単離された類縁アルカロイドであるステレッタミドBは、同グループによりその構造として 81 式(図 6)が提出されている。Shin らはトリエン側鎖上の 6'' 位メチル基の立体化学については(*S*)-2-メチルグルタル酸との化学相関から *S* 配置であることを提唱しているが、1-(アミノメチル)インドリジジン部分に関してはNOESYスペクトルの解析結果から相対配置を提唱するにとどまっている。筆者らは、

Fig. 6 Synthetic route to (+)-stellettamide A (80) and the proposed structure of (−)-stellettamide B (81).

ステレッタミドBの1-(アミノメチル)インドリジジン部分の相対配置および絶対配置をステレッタミドAと同じ 84 式のように仮定し、84 とトリエンカルボン酸 82 および 83 とのアミド形成による(+)−ステレッタミドA (80)、およびステレッタミドB提出式(81)の合成を行うこととした(図 6)。そこで両アルカロイドの共通フラグメントである 84 の合成を以下に述べる環状 *N*-アシル-*N,O*-アセタールの不斉アリル化反応によって行った。

6.1 1-(アミノメチル)インドリジジン共通フラグメントの合成

前記アミノフェノール不斉補助基 (*R*)-42 と無水グルタル酸からイミド 85 を合成し、Vitride® で部分還元後、酸処理を行うと環状 *N*-アシル-*N,O*-アセタール 86 が生成した。ついでトルエン中、四塩化チタンの存在下アリルトリメチルシランを反応させると、アシルイミニウムイオン安定配座 87 を経る立体保持アリル化反応が進行し、(6*R*)-アリル化体 88 が 6.0 : 1 のジアステレオ選択性で得られた(スキーム 14)。

88 を *O*-メチル化後アリル側鎖の官能基変換を行って(*R*)-ピペリジニルエタノール 89 とし、不斉補助基を還元的に除去後 *N*-Boc 化しエステル 90 に変換した。ついでエステルのジアステレオ選択的 α -アリル化によって 1'*R* 不斉中心を導入し²⁹⁾、オレフィンの酸化開裂によって得られたアルデヒドのトリフルオロ酢酸による脱 Boc 化を行って、ピペリジントリフルオロ酢酸塩 92 に導いた。92 は分子内還元アミノ化によりインドリジジンエステル 93 とし、エステル基をメチルアミノ基に変換することにより、所望の1-(アミノメチル)インドリ

Scheme 14 Preparation of the (R)-allylated piperidinone 88.

Scheme 15 Synthesis of the 1-aminomethyl indolizidine 84.

ジジン共通フラグメント 84 を得た(スキーム 15)。

6.2 (+)-ステレタミド A の合成^{25b)}

このようにして得たインドリジジンフラグメント 84 と、ファルネソール (94) の不斉エポキシ化反応を経て導いたトリエンカルボン酸 82 を DCC 法により縮合してアミドとしたのち、メチオダイドに変換してステレタミド A の天然型 (+)-エナンチオマー (80) の最初の合成を達成した(スキーム 16)。

6.3 ステレタミド B 提出式の合成^{25a)}

インドリジジンフラグメント 84 とゲラニオールの不斉エポキシ化反応を経て導いたトリエンカルボン酸 83 を縮合してアミドとし、メチオダイドへ誘導後塩化銀によりメトクロリドに変換することによりステレタミド B 提出構造式 (81) を合成した(スキーム 17)。合成した 81 の ¹³C NMR スペクトルは天然物のスペクトルとほとんど同一であったが、両者の ¹H NMR スペクトルはほぼ一致するものの、3.25–3.50 ppm の吸収パターンにわずかながら相違が認められた。さらに合成品の旋光度

[[α]_D²⁴+23.6 (c 0.58, CHCl₃)]は、天然物の旋光度[[α]_D²⁵−24.2 (c 0.5, CHCl₃)]²⁸⁾とは異なる右旋性を示すことが判明し、提出式 81 は誤りであることが示唆された。

6.4 (−)-ステレタミド B の合成および絶対配置の決定

上記の事実から、ステレタミド B の提出式 81 は天然物のジアステレオマーに相当することが示唆された。ステレタミド B のインドリジジン部分の絶対配置はステレタミド A の配置と同じであると仮定すると、トリエン側鎖上の C 6'' 位が R 配置を有する 96 式がステレタミド B の正しい構造式であると推定される。そこで 96 の合成を次のように行った。

アミノメチルインドリジジン 84 と、ゲラニオールの不斉エポキシ化反応を経て導いたトリエンカルボン酸 ent-83 を縮合させたのちメトクロリドへ導くことにより 96 を合成した。ここに得られた 96 の ¹H NMR および ¹³C NMR スペクトルは

Scheme 16 Synthesis of (+)-stellettamide A (80).

Scheme 17 Synthesis of the proposed structure (81) and the revised structure (96) of (-)-stelletamide B.

天然品のスペクトルと完全に一致し、さらに旋光度 $[[\alpha]_D^{27} -28.0$ (c 0.71, CHCl_3)] も一致したことから天然 (-)-ステレットミド B の最初の全合成を達成するとともにその絶対配置を $1S, 4S, 8aR, 6''R$ と確定することができた。

7. モルファンの合成³⁰⁾

以上、環状 *N*-アシル-*N,O*-アセタールを利用するアルカロイド合成について述べてきたが、一方、前述の環状 *N,O*-アセタールへの閉環様式(図 3, 式 5)に従い、ヒドロキシアミン側鎖を有するシクロヘキサノン 97 を脱水閉環すれば、アザビシクロノナン環 98 の 1 段階構築(式 9)が可能である。そこでこのような環状 *N,O*-アセタール化について検討を行った。

3-アリルシクロヘキサノン(99)より導いたブロミド 100 に 2-アミノエタノールまたは 2-(アミノメチル)フェノールを反応させ、対応するヒドロキシアミン 101 および 103 を得た。さらにこれらを脱ケタール化ののち溶媒中で加熱すると脱水環化反応が進行し環状 *N,O*-アセタール 102 および 104 が生成した(スキーム 18)。

Scheme 18 Preparation of the cyclic *N,O*-acetals.

上記 *N,O*-アセタール化によって生成した 2-アザビシクロ[3.3.1]ノナン環(106)はモルヒネ(105)分子中のモルファン骨格(太線)に相当する(図 7)。そこで、環状 *N,O*-アセタール 104 をアランによって還元的に開環してアミノフェノール 107 とし、水素化により *o*-ヒドロキシベンジル基を除去するとモルファン 106 が得られた。また、107 の水素化をホルマリンの存在下に行うと、*o*-ヒドロキシベンジル基の除去とともに *N*-メチル化が進行し *N*-メチルモルファン 108 を与えた(スキーム 19)。

8. アンチ Bredt イミニウムイオンの橋頭位炭素-炭素結合形成反応³⁰⁾

ところで、橋頭位にイミノ基を有するビシクロ化合物すなわちアンチ Bredt イミンは、その生成を示唆する次の例が報告されている。すなわち、四酢酸鉛によるビシクロラクタム 109 の酸化反応(式 10)³¹⁾およびビシクロケトン 112 のアザ Wittig 反応(式 11)³²⁾による生成物 111 および 114 の生成経路は、いずれもアンチ Bredt イミン中間体 110 および 113 を経由するものとされている。これらの反応はいずれも橋頭位への酸素官能基の導入反応であり、アンチ Bredt イミン(イミニウムイオン)の橋頭位 C-C 結合形成反応は知られていない。筆者らは、上述の環状 *N,O*-アセタール 98 にルイス酸を作用させ

Fig. 7 Morphine and the morphan framework.

Scheme 19

ることによりアンチ Bredt イミニウムイオンが生成し、これに続く有機金属試薬による求核攻撃により、橋頭位 C-C 結合形成反応(式 12)が進行することを期待して以下の検討を行った。

初めに上述の環状 *N,O*-アセタール 101 を用いて有機金属試薬による C-C 結合形成反応(式 13)を検討した(表 1)。

その結果、102 に Grignard 試薬を単独で作用させた場合反応は起こらないが(エントリー 1)、ルイス酸として 2 当量の塩化ジエチルアルミニウムを添加し Grignard 試薬を作用させると、橋頭位 C-C 結合形成反応が進行することがわかった(エントリー 2-5)。また、アルミニウム試薬(3 当量)を用いた場合も同様に橋頭位 C-C 結合形成反応が進行することが判明した(エント

リー 6-10)。

また、環状 *N,O*-アセタール 104 を用いて有機金属試薬による C-C 結合形成反応(式 14)を行った場合にも同様の結果が得られた(エントリー 11-14)。

以上の橋頭位 C-C 結合形成反応は、酸素に対して親和性の高いルイス酸である塩化ジエチルアルミニウムにより、*N,O*-アセタールの C-O 結合が開裂を受け橋頭位 イミニウムイオン 119 を生成し、これに Grignard 試薬が付加することによって進行するものと考えられる(スキーム 20)。また、アルミニウム試薬(AlR_3)はルイス酸および求核剤として働き、C-O 結合開裂とともに橋頭位 イミニウムイオン 121 への求核付加を行うと考えられる(スキーム 20)。

Scheme 20 Explanation for the C-C bond formation at the bridgehead carbon via anti-Bredt iminium ions.

9. アザトリシクロドデカンの合成³³⁾

1996 年藤沢薬品工業の研究グループにより *Cladobotryum* 属菌代謝物から単離された免疫抑制作用物質 FR901483(123)³⁴⁾は、モルファン環とインドリジジン環がピペリジン環を共有して融合した 5-アザトリシクロ[6.3.1.0^{1,5}]ドデカン(124)を基本骨格とするユニークな構造を持つ。

Fig. 8 FR901483 and the azatricyclo dodecane core ring system.

筆者らは、上述の *N,O*-アセタール 102 の橋頭位 C-C 結合形成反応によって得られた 1-ビニルモルファン 117d を *N*-アシル誘導体 126 とし、遊離塩基は反応しないので 126 を塩酸塩に変え、Grubbs 試薬を用いるオレ

Table 1 Nucleophilic alkylation with organometallic reagents on the cyclic *N,O*-acetals 102 and 104.

102 117

(13)

104 118

(14)

entry	cyclic <i>N,O</i> -acetal	RM (equiv)	additive (equiv)	solvent	temp (°C)	product	yield (%) ^a
1	102	CH ₂ =CHCH ₂ MgBr (2)	none	THF	-15 → 0	117a R = CH ₂ CH=CH ₂	trace
2	102	CH ₂ =CHCH ₂ MgBr (1)	Et ₂ AlCl (1)	THF	-15 → 0	117a R = CH ₂ CH=CH ₂	12
3	102	CH ₂ =CHCH ₂ MgBr (2)	Et ₂ AlCl (2)	THF	-15 → 0	117a R = CH ₂ CH=CH ₂	84
4	102	EtMgBr (2)	Et ₂ AlCl (2)	THF	-15 → 0	117b R = Et	75
5	102	BnMgBr (2)	Et ₂ AlCl (2)	THF	-15 → 0	117c R = Bn	79
6	102	Et ₃ Al (2.5)	none	CHCl ₃	0	117b R = Et	75
7	102	(CH ₂ =CH) ₃ Al (3)	none	CHCl ₃	0 → rt	117d R = CH=CH ₂	67
8	102	Bu ₃ Al (3)	none	Et ₂ O	0 → rt	117e R = Bu	59
9	102	Ph ₃ Al (3)	none	Et ₂ O	0 → rt	117f R = Ph	69
10	102	(C ₅ H ₁₁ -C≡C) ₃ Al (3)	none	Et ₂ O	0 → rt	117g R = C≡C-C ₅ H ₁₁	88
11	104	EtMgBr (2)	Et ₂ AlCl (2)	THF	-15 → 0	118a R = Et	75
12	104	CH ₂ =CHCH ₂ MgBr (2)	Et ₂ AlCl (2)	THF	-15 → 0	118b R = CH ₂ CH=CH ₂	91
13	104	BnMgBr (2)	Et ₂ AlCl (2)	THF	-15 → 0	118c R = Bn	85
14	104	Et ₃ Al (2.5)	none	CHCl ₃	0 → rt	118a R = Et	82

a) Isolated yield after chromatography.

フィン閉環メタセシスを経てアザトリシクロドデカン 124 を合成した(スキーム 21)。

Scheme 21 Synthesis of 5-azatricyclo[6.3.1.0^{1,5}]dodecane (124) via ring-closing metathesis.

10. ジアザトリシクロドデカンの合成³⁵⁾

マダンガミン A (129) は、1994 年パプアニューギニア産海綿 *Xestospongia ingens* より単離されたダイアモンド格子型のジアザトリシクロドデカン骨格(ABC 環)に、11 員環(E 環)と 15 員環(D 環)の 2 つの含窒素マクロ環が配置された特異な構造を有する 5 環性アルカロイドである³⁶⁾。その後、D 環部分の構造が異なるマダンガミン B-E も単離されており、これらのマダンガミンアルカ

ロイドは各種腫瘍細胞に対する増殖抑制作用を持つことが明らかにされている。マダンガミンアルカロイドの全合成に関してはいまだ報告例はなく、絶対配置も未決定である。筆者らは、マダンガミンアルカロイドの全合成研究の過程で、前記 *N,O*-アセタール化によるアザビシクロノナン環の 1 段階構築法を適用することにより、マダンガミンアルカロイドの ABC 環(ジアザトリシクロドデカン)を構築できるものと考え以下の検討を行った。

Fig. 9 Madangamine A and the diazatricyclo core ring system.

シクロヘキサノン誘導体 131 よりスキーム 22 に示す工程を経てアミノフェノール 134 を合成し、酸性条件下アセトン-水(5:1)中で加熱するとケタールの開裂とともに *N,O*-アセタール化が進行し 136 が得られた。

136 のアラン還元を行うと、*N,O*-アセタールの開裂とともに Al キレート 137 の形成を経て MOM 基の位置選択的切断が起こり 138 が生成した。これをケトン 139 へ変換し Tebbe オレフィン化によりメチリデン体 140 へ導き、ついで立体選択的ヒドロホウ素化、ついでアミノ化を経てアミン 141 を単一異性体として得た。141 の

Scheme 22 Construction of the 2-azabicyclo[3.3.1]nonane derivative 136 by *N,O*-acetalization.

官能基変換を経て得られたメシラートを *tert*-ブトキシカリで処理すると閉環反応が進行し、マダンガミンアルカロイドの D 環構築の足がかりとして、C-4 位にベンジルオキシ基を持つ ABC 環 142 の構築が達成された (スキーム 23)。

Scheme 23 Synthesis of the diazatricyclic core ABC-ring of the madangamine alkaloids.

おわりに

カルボニル化合物とエタノールアミンの反応によって生じるオキサゾリジン型の環状 *N,O*-アセタールは、カルボニル基の保護基として古くから知られている。筆者らは、このような環状 *N,O*-アセタール化反応を単にカルボニル化合物の保護法として利用するのではなく、含窒素ヘテロ環合成のための有効な手段としてとらえ、本反応をアザスピロ環や多環式ヘテロ環などの骨格構築、およびアルカロイド合成に適用することを考慮してこれまで研究を進めてきたが、以上述べてきたように、一応のまとまった成果が得られ目的を達成することができた。また、*N,O*-アセタールの sp^3 炭素はルイス酸の存在下、有機金属試薬による求核攻撃を受けるが、光学活性なアミノフェノールを組み込んだ環状 *N*-アシル-*N,O*-アセタールを用いてこの反応を行うと、フェノキシ基の脱離により生じたアシルイミニウムイオンを経由する炭素-炭素結合形成反応が、不斉反応として進行することが判明し、この反応を種々のアルカロイドの不斉合成に応用してその一般的有用性を確認することができた。さらに筆者らは、多環式環状 *N,O*-アセタールに対しルイス酸としてアルミニウム試薬を作用させると、いわゆるアンチ Bredt 型の橋頭位イミニウムイオンの生成を経て炭素-炭素結合形成反応が効率よく進行することを認めた。このようなアンチ Bredt イミニウムイオンを経由する橋頭位炭素-炭素結合形成反応は前例がなく、興味深い。環状 *N,O*-アセタールに関する反応と合成はこれまでも比較的良好に研究されているが、新しい反応開発の余地がまだ残されていると思われる。

最後に、これらの研究成果は共同研究者である大学院学生諸氏 (文献に記載) の献身的な努力の賜物であり、心より感謝の意を表したい。

(2003 年 4 月 9 日受理)

文 献

- 1) C. D. Gabbutt, J. D. Hepworth, "Comprehensive Organic Functional Group Transformations" vol 4, eds. by A. R.

- Katritzky, O. Meth-Cohn, C. W. Rees, volume ed by G. W. Kirby, Pergamon, Oxford, 1995, p 293
- 2) (a) H. Takahashi, B. B. Hsieh, K. Higashiyama, *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 2429 (1990); (b) D. Romo, A. I. Meyers, *Tetrahedron*, **47**, 9503 (1991); (c) A. I. Meyers, L. E. Burgess, *J. Org. Chem.*, **56**, 2294 (1991); (d) L. E. Burgess, A. I. Meyers, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 9858 (1991); (e) Y. Yamamoto, H. Sato, J. Yamada, *Synlett*, **1991**, 339; (f) M. Amat, N. Lior, J. Bosch, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 2223 (1994); (g) N. Yamazaki, H. Suzuki, S. Aoyagi, C. Kibayashi, *ibid.*, **37**, 6161 (1996); (h) N. Yamazaki, C. Kibayashi, *ibid.*, **38**, 4623 (1997)
 - 3) (a) D. L. Comins, H. Hong, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 8851 (1993); (b) D. R. Williams, G. S. Cortez, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 2675 (1998); (c) N. Hikage, H. Furukawa, K. Takao, S. Kobayashi, *ibid.*, **39**, 6237, 6241 (1998)
 - 4) T. Ito, N. Yamazaki, C. Kibayashi, *Synlett*, **2001**, 1506
 - 5) (a) H. E. Schoemaker, W. N. Speckamp, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 1515; (b) *idem*, *Tetrahedron*, **36**, 951 (1980); (c) H. E. Zaugg, *Synthesis*, **1984**, 181; (d) W. N. Speckamp, H. Hiemstra, *Tetrahedron*, **41**, 4367 (1985); (e) W. N. Speckamp, M. J. Moolenaar, *ibid.*, **56**, 3817 (2000)
 - 6) (a) D. A. Evans, E. W. Thomas, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 411; (b) D. A. Evans, E. W. Thomas, R. E. Cherpeck, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 3695 (1982)
 - 7) N. Yamazaki, T. Ito, C. Kibayashi, *Synlett*, **1999**, 37
 - 8) G. Lognay, J. L. Hemptinne, F. Y. Chan, C. H. Gaspar, M. Marlier, J. C. Braekman, D. Daloze, J. M. Pasteels, *J. Nat. Prod.*, **59**, 510 (1996)
 - 9) N. Yamazaki, T. Ito, C. Kibayashi, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 739 (1999)
 - 10) B. Trusch, J. C. Braekman, D. Daloze, C. Hootele, D. Losman, R. Karlsson, J. M. Pasteels, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 201
 - 11) P. Laurent, B. Lebrun, J. -C. Braekman, D. Daloze, J. M. Pasteels, *Tetrahedron*, **57**, 3403 (2001)
 - 12) N. Yamazaki, M. Atobe, C. Kibayashi, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 5029 (2001)
 - 13) 紺矢直人, 鈴鴨剛夫, 米由幸夫, 特開平 平 2-311446
 - 14) D. T. Chapman, D. H. G. Crout, M. Mahmoudian, D. I. C. Scopes, P. W. Smith, *Chem. Commun.*, **1996**, 2415
 - 15) T. Yamaguchi, H. Takahashi, K. Higashiyama, *Chem. Pharm. Bull.*, **46**, 384 (1998)
 - 16) (a) D. Enders, U. Reinhold, *Tetrahedron: Asymmetry*, **8**, 1895 (1997); (b) R. Bloch, *Chem. Rev.*, **98**, 1407 (1998)
 - 17) S. Cicchi, A. Goti, A. Brandi, A. Guarna, F. De Sarlo, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 3351 (1990)
 - 18) (a) F. Johnson, *Chem. Rev.*, **68**, 375 (1968); (b) R. W. Hoffmann, *ibid.*, **89**, 1841 (1989)
 - 19) R. P. Polniaszck, S. E. Belmont, R. Alvarcz, *J. Org. Chem.*, **55**, 215 (1990)
 - 20) T. Itoh, N. Yamazaki, C. Kibayashi, *Org. Lett.*, **4**, 2469 (2002)
 - 21) A. G. Myers, B. H. Yang, D. J. Kopecky, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 3623 (1996)
 - 22) N. Yamazaki, T. Ito, C. Kibayashi, *Org. Lett.*, **2**, 465 (2000)

- 23) J. W. Daly, T. F. Spande, "Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives" vol. 4, ed. by S. W. Pelletier, Wiley-Interscience, New York, 1986, ch. 1
- 24) (a) J. W. Daly, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.*, **41**, 205 (1982); (b) R. S. Aronstam, J. W. Daly, T. F. Spande, T. K. Narayanan, E. X. Albuquerque, *Neurochem. Res.*, **11**, 1227 (1986)
- 25) (a) N. Yamazaki, W. Dokoshi, C. Kibayashi, *Org. Lett.*, **3**, 193 (2001); (b) 山崎直毅, 鈴木健史, 樹林千尋, 未発表データ
- 26) (a) H. Hirota, S. Matsunaga, N. Fusetani, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 4163 (1990); (b) Y. Abe, S. Saito, M. Hori, H. Ozaki, N. Fusetani, H. Karaki, *Br. J. Pharmacol.*, **121**, 1309 (1997)
- 27) (a) G. A. Whitlock, E. M. Carreira, *J. Org. Chem.*, **62**, 7916 (1997); (b) *idem*, *Helv. Chim. Acta*, **83**, 2007 (2000)
- 28) J. Shin, Y. Seo, K. W. Cho, J. -R. Rho, C. J. Sim, *J. Nat. Prod.*, **60**, 611 (1997)
- 29) C. Morley, D. W. Knight, A. C. Share, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1**, 147 (1990)
- 30) N. Yamazaki, H. Suzuki, C. Kibayashi, *J. Org. Chem.*, **62**, 8280 (1997)
- 31) M. Toda, H. Niwa, K. Ienaga, Y. Hirata, *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 335
- 32) T. Sasaki, S. Eguchi, T. Okamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 5912 (1983)
- 33) H. Suzuki, N. Yamazaki, C. Kibayashi, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 3013 (2001)
- 34) K. Sakamoto, E. Tsujii, F. Abe, T. Nakanishi, M. Yamashita, N. Shigematsu, S. Izumi, M. Okuhara, *J. Antibiot.*, **49**, 37 (1996)
- 35) 山崎直毅, 草薙孝彦, 井上淳司, 樹林千尋, 未発表データ
- 36) F. Kong, R. J. Andersen, T. M. Allen, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 6007 (1994)

PROFILE

山崎直毅 東京薬科大学薬学部・講師 薬学博士

〔経歴〕 1989年東京薬科大学大学院薬学専攻博士課程修了, 同年明治製菓(株)入社, 1993年ピッツバーグ大学博士研究員, 1995年より現職。〔専門〕 薬品製造学。〔連絡先〕

e-mail: [REDACTED]

樹林千尋 東京薬科大学薬学部・教授

〔経歴〕 1962年東京薬科大学卒業, 1965年東北大学医学部薬学科薬学研究科大学院修士課程修了, 1965年-85年東京薬科大学助手, 専任講師, 助教授, 1985年より現職。〔専門〕 有機合成化学。〔連絡先〕 Tel. [REDACTED]

Fax [REDACTED], e-mail: [REDACTED]