



Title	ガラゴジン酸の全合成：ロジウム(II)触媒を用いる骨格形成反応
Author(s)	中村, 精一; 穴田, 仁洋; 橋本, 俊一
Citation	現代化学増刊, 43, 151-165 最新有機合成化学：ヘテロ原子・遷移金属化合物を用いる合成
Issue Date	2005-03-18
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/8391
Type	bookchapter (author version)
File Information	fic4311.pdf



[Instructions for use](#)

ザラゴジン酸の全合成： ロジウム(II)触媒を用いる骨格形成反応 中村精一，穴田仁洋，橋本俊一

11・1 はじめに

ザラゴジン酸（スクアレスタチン）類は，1992年に Merck社¹⁾，Glaxo社²⁾，東京農工大・三菱化成³⁾の研究グループにより独立に菌代謝産物から単離・構造決定された化合物群である⁴⁾．これらはコレステロール生合成の玄関口にあたるスクアレン合成酵素に対してきわめて強い阻害活性を示す初めての天然物であり，メパロチンに代表される3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素A (HMG-CoA) 還元酵素阻害剤とはタイプの異なる高脂血症治療薬開発のためのリード化合物として注目を集めている．スクアレン合成酵素はファルネシルピロリン酸を二量化し，生成するプレスクアレンピロリン酸(3)からピロリン酸基の脱離によるカルボカチオン形成，還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 (NADPH) による還元を経てスクアレンを生成する．ザラゴジン酸類は，高度に酸素化された2,8-ジオキサビシクロ[3.2.1]オクタントリカルボン酸を共通骨格とし，C1位とC6位からそれぞれ異なる疎水性の側鎖が両手を広げた構造様式をもつことから，プレスクアレンピロリン酸のきわめて精巧なミミックとして阻害活性を示すと考えられている（図11・1）．また，なかにはタンパク質ファルネシル転移酵素の阻害活性を示すものもあり^{10),5)}，がん予防治療剤としての応用も期待されている．このためザラゴジン酸類は多くの有機合成化学者の関心を集め，これまでに国内外30を超えるグループが多彩な合成研究を報告している．本章ではわれわれの全合成研究を中心に紹介させていただくが，すでに優れた総説がいくつか発表されている．あわせてご一読いただきたい⁶⁾．

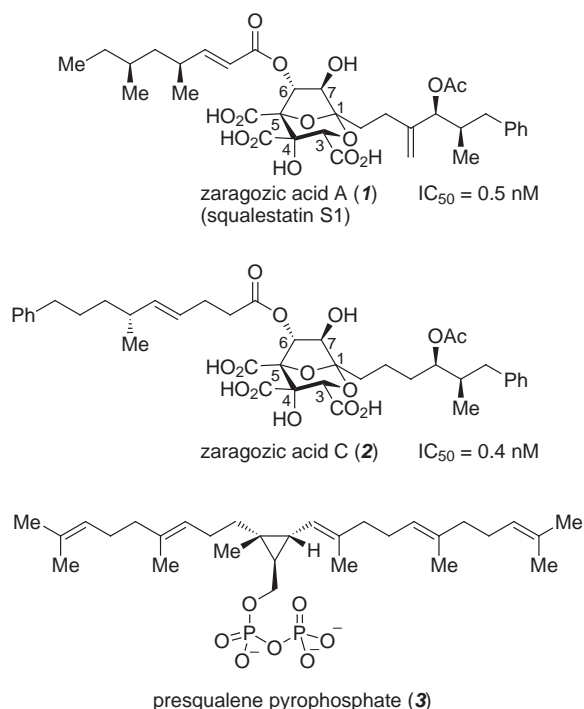


図 11-1 ザラゴジン酸類とプレスクアレンピロリン酸の構造の比較

11・2 ザラゴジン酸類の全合成

1994年にCarreira⁷⁾，Nicolaou⁸⁾らによってそれぞれザラゴジン酸CおよびAの初全合成が達成されて以来，これまでにHeathcock⁹⁾，友岡・中井¹⁰⁾らがザラゴジン酸Aの，Evans¹¹⁾，Armstrong¹²⁾らがザラゴジン酸Cの全合成に成功している．また，1997年にはわれわれもザラゴジン酸Cの全合成を報告した¹³⁾．

ザラゴジン酸類合成における最大の課題は，C4位とC5位の第四級不斉中心を含む5個の連続不斉中心をいかにして構築するかにある．さらに，ビシクロ環構築

時に分子内アセタール化を用いる場合には異性体の副生についても考慮する必要がある。後者の問題に対しては、モデル化合物を用いたエネルギー計算がMylesらにより行われている¹⁴⁾(図11・2)。テトラヒドロキシケトン(4)を酸性条件下に環化すると六つのピシクロ異性体が生成する可能性がある。図には最安定化合物とのエネルギー差が10 kcal mol⁻¹以下の化合物を示している。この結果から判断すると、熱力学的に安定なのは異性体(10)と(11)であり、単なる熱力学支配の条件により望みとする異性体(7)を収率よく得ることは困難と思われる。一方で速度支配となると話は変わってくる。つまり、5員環オキソカルボカチオン(5)は6員環オキソカルボカチオン(6)よりも速く生成することが予想されるため、速度支配条件下では(7)や(8)が主生成物となることが期待される。

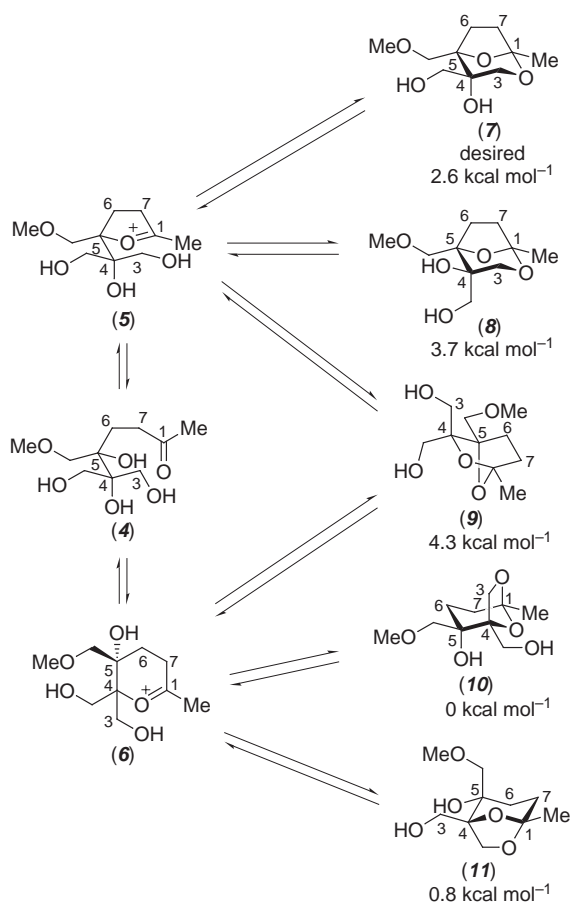
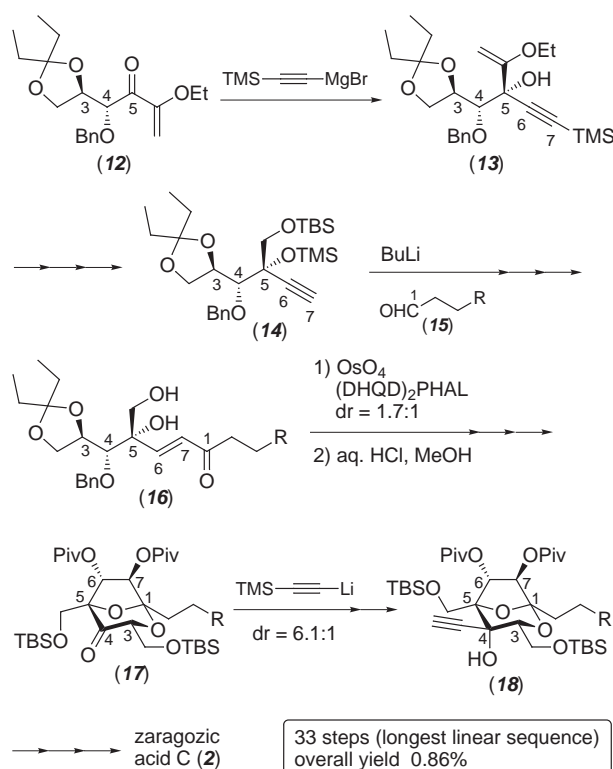


図 11・2 Mylesの計算結果

もちろん、C4位ヒドロキシメチル基の一方を保護しておけば生成する異性体の数は半分ですむが、それにしても分子内アセタール化は一筋縄ではいかないことが推測される。それにもかかわらず、上記全合成は

いずれも分子内アセタール化によるピシクロ環構築を経て達成されている。しかも、実際にはほとんどのグループがとり立てて特別な対策を講じてはいない。その根底には、天然物として得られている以上、より官能基化された化合物においては天然型の2,8-ジオキサピシクロ異性体が熱力学的により安定だろうとの楽観的な予測があったものと思われる。以下、これまでに報告されたほかのグループの全合成について、1) 不斉中心の構築法、2) 分子内アセタール化の選択性の2点を中心に、達成された順を追って概略を述べる。

Carreiraらは、エノン(12)に対しアセチリドをキレート制御により付加することで、立体選択的にC5位の不斉中心を構築した⁷⁾(図11・3)。ここで組込まれた三重結合はアルデヒド(15)とのカップリングにも利用されている。共役エノン(16)のジヒドロキシル化により得られる環化前駆体をメタノール中室温にて塩酸と反応させ、分子内アセタール化を行っている。Carreiraが論文で触れていないのは不思議であるが、注目すべきはこのアセタール化に関与できるのはC3位とC5位のヒドロキシ基だけであるという点である。当然のことながら、異性体の副生はありえない。C4位の第四級不斉中心は



TMS = SiMe₃, TBS = SiMe₂(*t*-Bu), Piv = C(=O)CMe₃
(DHQD)₂PHAL = hydroquinidine 1,4-phthalazinediyl diether

図 11・3 Carreiraの合成経路

ケトン(17)に対するアセチリドの付加により構築している。

Nicolaouらは連続する4個の不斉中心構築にジヒドロキシル化反応を活用している⁸⁾(図11・4)。ジエン(19)に対するSharpless不斉ジヒドロキシル化により不斉収率83%でC5位, C6位にヒドロキシ基を導入した後, アリルアルコール(21)に対するジアステレオ選択的ジヒドロキシル化反応によりC3位, C4位の不斉中心構築を行った。環化前駆体(24)は, アルデヒド(22)にリチオ化したジチアン(23)を付加させた後にC4位TMS基およびジチオアセタールを除去して合成した。(24)をメタノール中塩酸と加熱することにより目的とする環化生成物(26)を得ているが, 初期に生成した望みとしないビスクロ化合物(25)が異性化を起こしていることを明らかにしている。この実験結果は, 少なくとも三つのエステル部位をもつ基質については, 先に示した楽観的な予測が結果的に正しかったことを示している。なお, 後にArmstrongらも同様の戦略に基づいた全合成を報告している¹²⁾(Sharpless不斉ジヒドロキシル化反応を2回使用)。

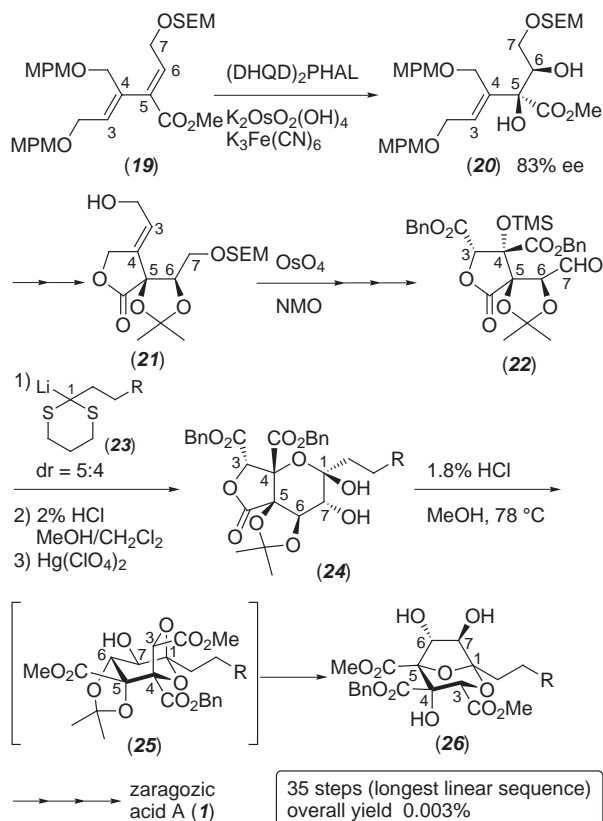


図 11・4 Nicolaouの合成経路

Evansらの合成戦略は, Evans不斉アルドール反応により得られるアルデヒド(28)とD-酒石酸から誘導したシリルケテンアセタール(29)のアルドールカップリングを経るものである¹¹⁾(図11・5)。反応剤として三塩化チタンイソプロポキシドを用いるとC4位が望みの立体配置をもつ異性体のみが得られる。ヒドロキシ基を酸化してケトン(30)とし, 次にキレート形成を経て立体選択的に臭化ビニルマグネシウムを付加させた後, 6工程を経てラクトン(31a)に導いた。アルキル側鎖導入後, 側鎖上の保護基を付替えて得た環化前駆体(32)をトリフルオロ酢酸(TFA)と反応させることで首尾よく望みの環化生成物(33)のみを得た(*t*-ブチルエステルは環化の際に脱保護を受けるため, 保護し直している)。N-アシルオキサゾリジノン(27)から22工程, 通算収率9.7%と, ほかのグループを圧倒する驚異的な効率で全合成が達成されている。

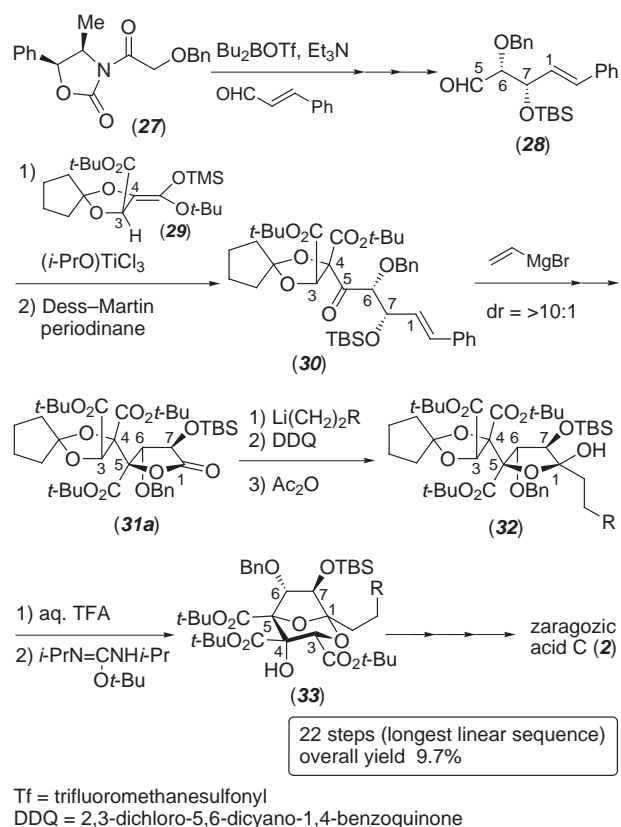
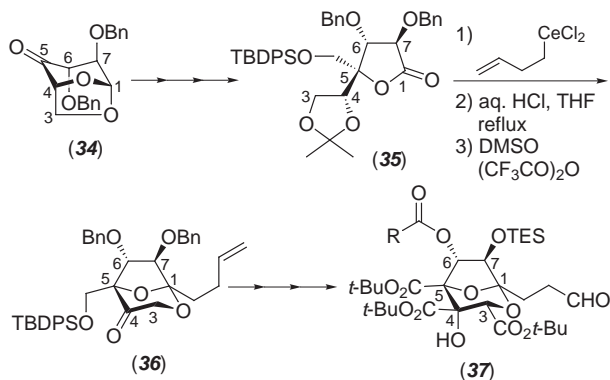


図 11・5 Evansの合成経路

Heathcockらはビスクロオクタン環を糖に見立て, グルコースより調製されるアンヒドロ糖(34)を出発原料として選んだ⁹⁾(図11・6)。ラクトン(35)に対し有機セリウム反応剤を付加させた後, テトラヒドロフラン(THF)中2*N*塩酸と加熱還流することで分子内アセター

ル化を行い、望みとする異性体のみを収率74% (2工程) で得ている。C4位を酸化して得たケトン(36)のカルボニル基を足掛かりにC3位, C4位へのエステル部導入を行いアルデヒド(37)に導き、アルキル側鎖の伸長を経て全合成を完了している。

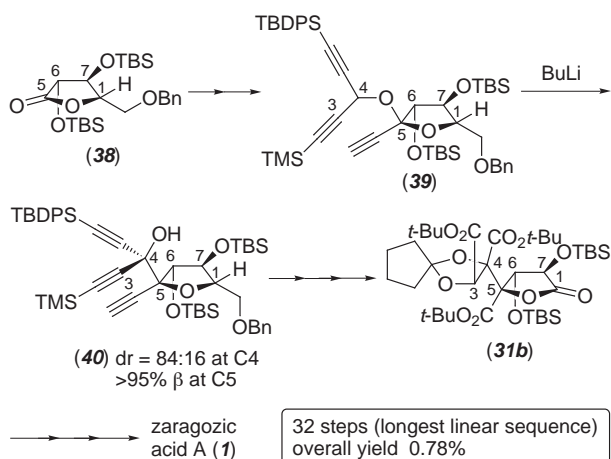


→ zaragozic acid A (1) 42 steps (longest linear sequence) overall yield 0.34%

TBDPSO = $\text{Ph}_2(\text{t-Bu})\text{Si}$, DMSO = dimethylsulfoxide, TES = Et_3Si

図 11-6 Heathcockの合成経路

友岡・中井らは[1,2]Wittig転位を鍵段階とするザラゴジン酸Aの全合成を報告している¹⁰⁾ (図11-7)。ラクトン(38)から調製したフラノシド(39)をブチルリチウムと反応させると一挙に連続する第四級不斉中心が構築され、転位生成物(40)が得られる。数工程の変換を経て誘導したトリエステル(31b)はEvansらの合成中間体(31a)とC6位ヒドロキシ基の保護基のみが異なる化合物であり、あとはEvansらの合成法を踏襲してザラゴジン酸Aの全合成を達成している。



→ zaragozic acid A (1) 32 steps (longest linear sequence) overall yield 0.78%

図 11-7 友岡・中井の合成経路

11・3 アルドール反応を鍵段階とするザラゴジン酸C

の全合成¹³⁾

11・3・1 合成計画

ほかのグループ同様、われわれもザラゴジン酸類のピシクロコア部は対応するケトポリオールの分子内アセタール化により構築できるものと考え (実際には、異性体の副生には考えが及ばなかった)、ケトン(43)を環化前駆体に設定した (図11-8)。(43)からアルキル側鎖を除去して得られる前駆体アルデヒド(45)の結合切断箇所は、至極自然にC4-C5位間と決まる。LおよびD-酒石酸より容易に入手可能な二つのフラグメントが生み出されるからである。そこで、 α -ケトエステル(46)とエステルエノラト(47)とのアルドール反応を利用する計画を立てた。結果的には上述したEvansらの合成戦略に類似したものとなったが、アルデヒドではなく α -ケトエステルとのアルドールカップリングを機軸とするこの合成戦略によれば、C4位とC5位の第四級不斉中心を含む5個の連続不斉中心構築を一挙に達成できるだけでなく、酸化および保護基変換操作の工程数を最小限に抑えることができる。

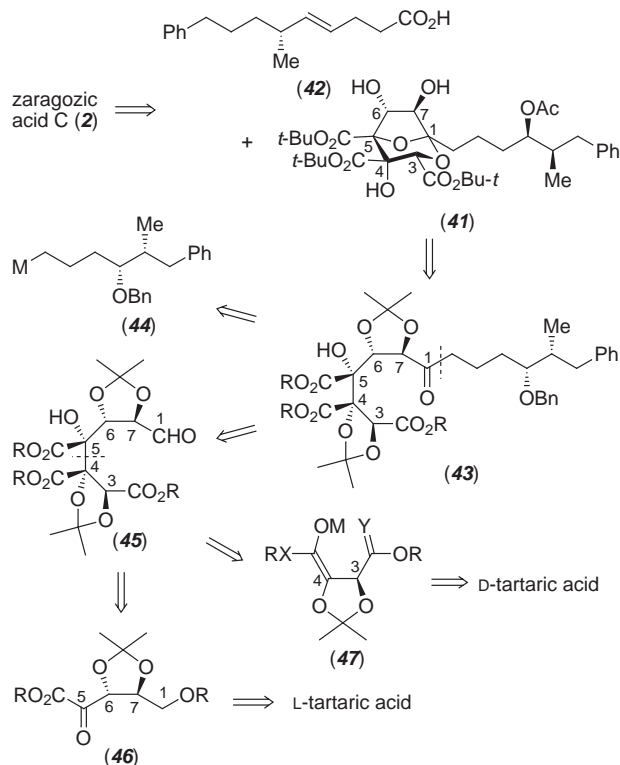
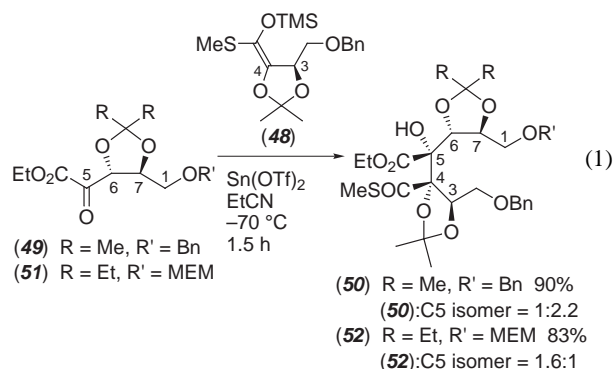


図 11-8 アルドール反応を鍵反応とするザラゴジン酸Cの逆合成解析

11・3・2 アルドール反応

α -ケトエステル(49)は対応する α -ケトビニルエーテルのオゾン分解¹⁵⁾により調製できたので、早速アルドール反応を試みた。金属エノラトとの反応では付加

生成物を良好な収率で得ることはできなかったことから、すぐさま向山反応の適用を検討した。α-ケトエステルとシリルケテンチオアセタールの反応については、スズ(II)トリフラートの有用性が小林らによって報告されている¹⁶⁾。そこで、本条件をわれわれの系に適用したところ、D-酒石酸より合成した(Z)-シリルケテンチオアセタール(48)との反応は-70 °Cで進行し、望みの立体配置をもつアルドール生成物(50)とそのC5位異性体が1:2.2の生成比であわせて90%の高収率で得られることがわかった〔(1)式〕。一方、対応する(E)-シリルケテ



ンチオアセタールは反応性が乏しいため-55 °Cで反応を行ったが、望みとしないC5位異性体が高い立体選択性で生成した〔収率36%, (50):C5位異性体 = 1:10〕。保護様式を変えた基質を種々調製して置換基の効果について検討した結果、α-ケトエステルのアセタール部をペンチリデンアセタール、第一級アルコールの保護基を2-メトキシエトキシメチル(MEM)基とした(51)を用いた場合に、決して満足できる立体選択性ではないが生成比〔(52):C5位異性体 = 1.6:1〕が逆転し、望みの立体配置をもつアルドール生成物(52)を優先して得ることができた。

11・3・3 ザラゴジン酸Cの全合成

立体選択性には問題点を残したが、連続する第四級不斉中心を1段階で構築することはできた。そこで、(52)を用いてザラゴジン酸Cの全合成を目指した(図11・9)。まず、チオエステルをメチルエステルに変換し、脱ベンジル、酸化、エステル化を行ってトリエステル(53)に導いた。MEM基を除去後、ビスシリル化、モノ脱シリルにより第三級アルコールをTMS基で保護し、第一級アルコールをDess-Martin酸化してアルデヒド(54)とした。アルキル側鎖の導入はアルキン(55)¹⁷⁾由来のリチウムアセチリドを付加後、三重結合を接触水素化することにより達成した。ケトン(56)を90%含水TFAと反応させたところ、2,8-ジオキサピシクロ[3.2.1]オクタン環をもつ(59)が単一異性体として得ら

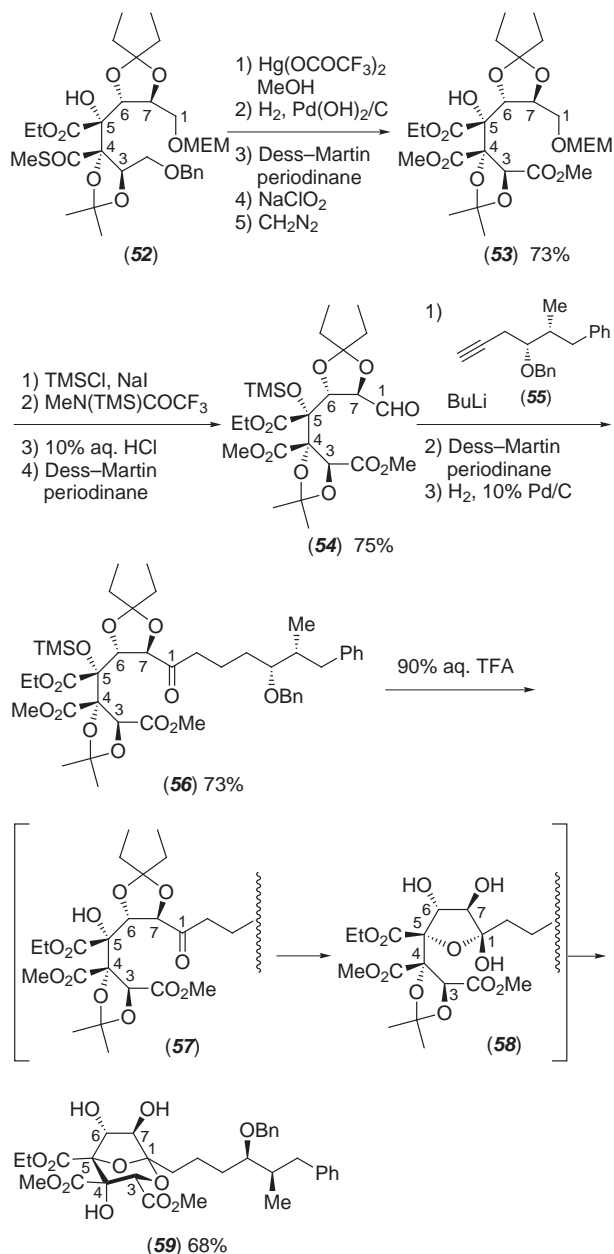


図 11・9 コア部分の合成

れることがわかった。反応途中の中間体を単離して構造決定した結果、TMS基、ペンチリデンアセタールの脱保護が順に起こって5員環へミアセタール(58)が生成し、最後にアセトニドの除去、ならびにアセタール化が進行していることが明らかとなった。つまり、アセタール系保護基の加水分解速度の違いが環化様式を制御しており、C5位ヒドロキシ基がC4位ヒドロキシ基よりも先に遊離してへミアセタール形成に関与することが重要であった。このことは逆合成解析の段階では予想できなかったが、結果的に保護様式の選択が適切だったことはわれわれにとって幸運であった。後に、分子内アセタール化に関して興味深い実験結果が

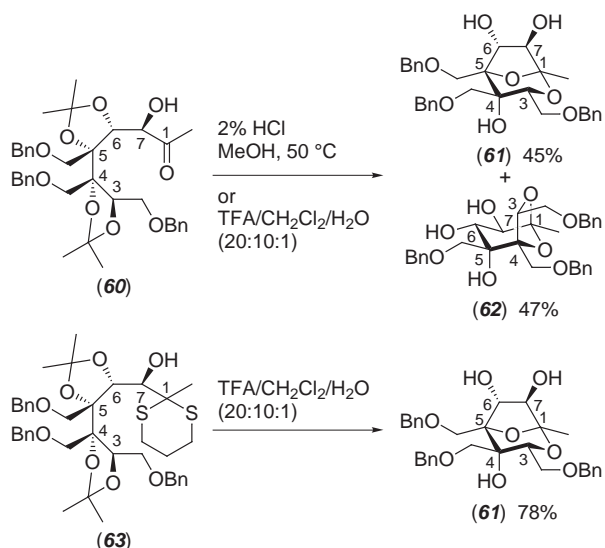
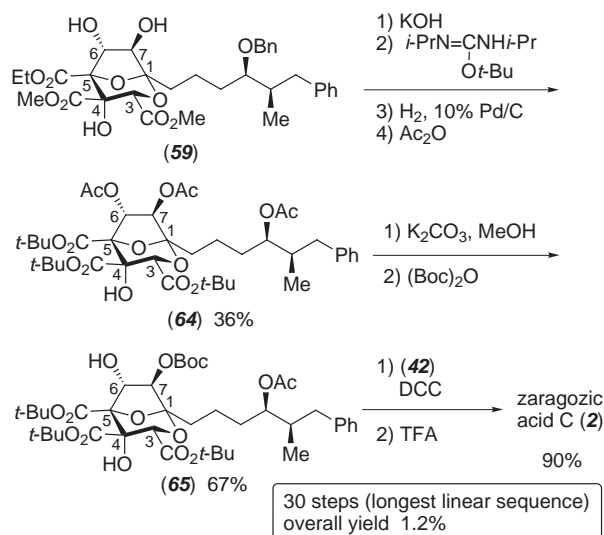


図 11-10 Armstrongらによる分子内アセタール化

Armstrongらにより報告された^{12b)} (図11・10)．その内容は、1) ケトン(60)を用いて分子内アセタール化を行うと2種のビスクロアセタール(61)と(62)が等量生成する、2) Nicolaouの報告とは異なり(62)を(61)へと異性化させることができなかったことから、これらの結果は速度支配による、というものである．(60)から一方のアセトニドが除去されると5員環、あるいは6員環のヘミアセタールがただちに生成する．(61)と(62)はそれぞれのヘミアセタールから生成するが、二つのアセトニドの加水分解速度に差はないため、生成比が1:1になったと考察されている．最終的にArmstrongらは、ジチアン(63)を用いると(61)のみが得られることを見だし、この問題を解決した．ジチアンは通常、酸性条件下では加水分解を受けないことから、(63)の場合にはアセトニドの除去のみが進行してペンタオールが生成するはずである．しかし、この系ではC5位ヒドロキシ基がC4位のそれよりも優先的にチオニウム中間体に対して分子内で求核攻撃し、脱保護が促進された結果、(61)のみが生成したと考察されている．以上の結果をもとに改めてEvans, Heathcockらの報告を見てみると、いずれも5員環ヘミアセタールが環化前駆体になっており、望みの生成物が選択的に得られているのもうなずける．

C6位にアシル側鎖を導入してしまうと、塩基性条件下でエステルを加水分解することはできない．そのため、この段階で*t*-ブチルエステルに切替えた (図11・11)．ベンジル基をアセチル基に変換した(64)は、Carreiraらの合成中間体⁷⁾である．(64)からはCarreiraらの報告に従い、C6位、C7位アセチル基の選択的除去、C7位ヒドロキシ基の選択的な保護、C6位ヒドロキシ基のアシル化、脱保護の4工程を行ってザラゴジン酸Cの全合成を達成



Boc = *t*-BuOCO, DCC = 1,3-dicyclohexylcarbodiimide

図 11-11 ザラゴジン酸Cの全合成

した．L-酒石酸ジエチルを出発原料として30工程、通算収率は1.2%であった¹³⁾．本合成法はアルドール反応の立体選択性に改善の余地を残しただけでなく、関連誘導体、特にコア部を修飾した化合物を合成しようとした場合には適したものとはいえない．このことが、全く異なった戦略に基づく第二世代合成法の開発に取組むきっかけとなった．

11・4 ザラゴジン酸Cの第二世代全合成¹⁸⁾

11・4・1 ロジウム(II)触媒反応を鍵段階とするザラゴジン酸類の合成研究

ロジウム(II)錯体は α -ジアゾカルボニル化合物を速やかに分解し、現在なお構造証明には至っていないが、多くの研究例からロジウム(II)カルベン中間体を生成すると考えられている．なかでも、ロジウム(II)カルボキシラート錯体の特長は、従来用いられてきた銅錯体をはじめ多くの遷移金属錯体に比べ、格段に緩和な反応条件下でのジアゾ分解を可能にする点にある．こうした反応で最もよく用いられるRh₂(OAc)₄は、d電子数7個のRh-Rh間に単結合をもち、四つのアセタートが架橋したランタン構造をとる．また、ロジウム(II)カルベン中間体のカルベン炭素が示す求電子性はきわめて高く、その反応は多岐にわたる．C-H挿入、X-H(X = N, O, S, Siなど)挿入、シクロプロパン化、芳香環への付加環化をはじめ、イリド形成を引金とする転位および付加環化反応などが知られている¹⁹⁾ (図11・12)．いずれも触媒反応であり、その多くは合成化学上重要な炭素-炭素結合形成反応である．しかし、こうした潜在的有用性にもかかわらず、ロジウム(II)錯体を機

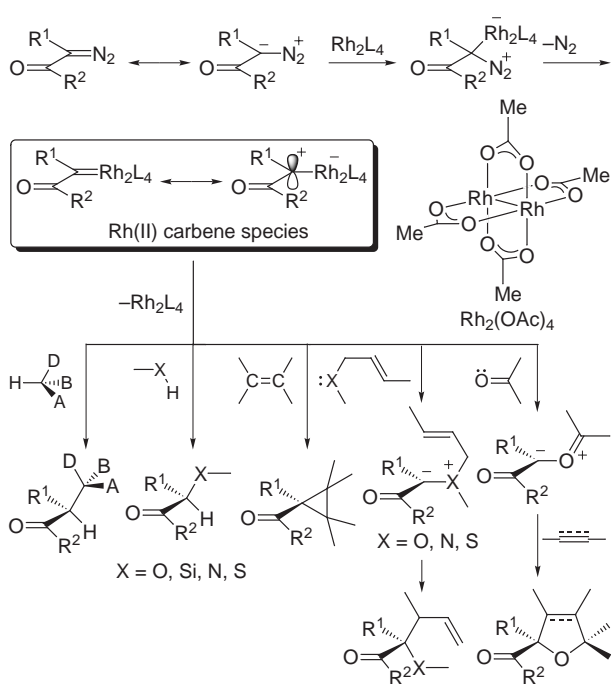


図 11-12 ロジウム(II)触媒反応

軸とする上記反応の天然物合成への利用が広く認知されるようになったのは比較的最近のことである。その理由として、本来的に多様な反応性が反応点の予測および制御を困難にしていたことがあげられる。近年、 $Rh_2(OAc)_4$ とは性質を異にする各種ロジウム(II)錯体の創出が、急速にこの問題を克服しつつある。その意味で、奇しくもザラゴジン酸類の合成研究において、C-H挿入反応、オキソニウムイリドの転位反応、さらにカルボニルイリドの1,3双極付加環化反応を鍵段階とする合成法が報告されているのは大変興味深い。以下順を追って紹介する。

a. C-H挿入反応 Wardropらはロジウム(II)カルベン中間体の分子内C-H挿入反応が5員環構築を優先すること、メチンC-H結合が最も反応性が高いこと(C-H挿入の反応性序列:メチン>メチレン>メチル)、さらにアルコキシ基が置換している場合には挿入反応が促進されることに着目し、C5-C6結合の形成によるピシクロ環構築を試みた²⁰⁾(図11-13)。キシリトールから誘導される α -ジアゾケトン(66)を基質とし、 $Rh_2(OAc)_4$ 存在下反応を行うと、環化生成物(67)が収率48%で得られる。さらにエノールシリルエーテル形成後にヒドロホウ素化することで、C6位、C7位への立体選択的なジオール導入にも成功している。本法は、キラルなロジウム(II)錯体を用いてC3位、C5位のエナンチオトピックなメチンC-H結合の識別が行えれば、触媒的不斉合成へと展開できる。

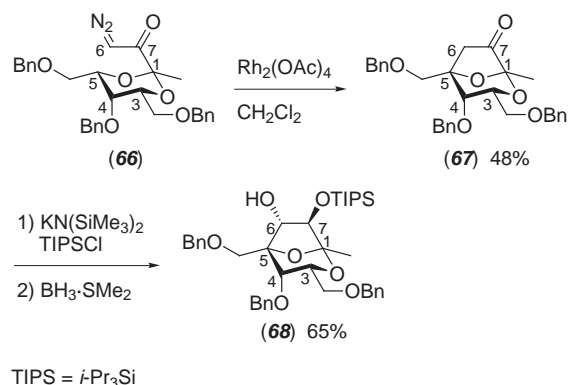


図 11-13 分子内C-H挿入反応によるコア構築

b. オキソニウムイリドの転位反応 分子内の適当な位置にアリルエーテル部をもつ α -ジアゾカルボニル化合物は、ロジウム(II)錯体存在下、ジアゾ分解により生成するロジウム(II)カルベン中間体の求電子性カルベン炭素をエーテル酸素原子が攻撃して環状オキソニウムイリドを生成する。環状オキソニウムイリドはStevens転位あるいは[2,3]シグマトロピー転位を経て含酸素環状化合物を与える。本反応は、3段階からなるカスケード反応である。Zercherらは環状アセタール(69)を $Rh_2(OAc)_4$ と反応させると、Stevens転位が選択的に進行し、目的のピシクロ化合物(72)のみが生成することを見いだした²¹⁾(図11-14)。本反応は加熱条件下、ヘキサフルオロアセチルアセトナート銅 $Cu(hfacac)_2$ 触媒によっても進行するが、この場合には[2,3]シグマトロピー転位を経る(73)の副生を伴う。イリド形成ならびに転位段階での金属錯体の関与を示唆する結果として興味深い。

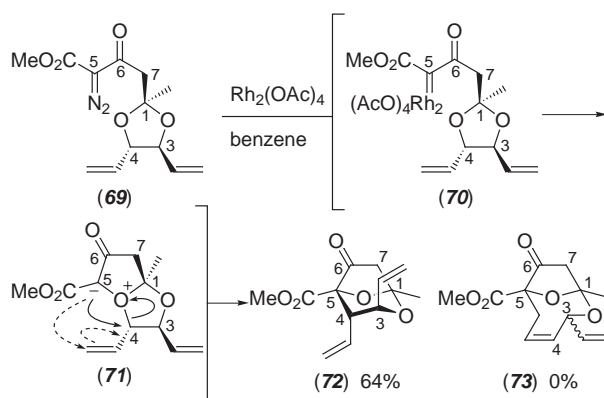


図 11-14 環状オキソニウムイリドのStevens転位によるコア構築

Zercherらの結果とは対照的に、Calterらはアセタール部が異なる基質(74)を $Rh_2(OAc)_4$ と反応させると、[2,3]シグマトロピー転位生成物(76)のみが得られることを

報告した²²⁾ (図11・15) . これら二つの結果は、転位様式が基質の構造に大きく依存することを示す . いずれの場合も首尾よく2,8-ジオキサビシクロ[3.2.1]オクタン環のみが得られているが、基質設計の重要性は言をまたない . なお、Calterらはキラルなロジウム(II)錯体を用いて不斉反応への展開も試みているが、不斉収率はRh₂[(S)-tbsp]₄を用いた場合の34%にとどまっている .

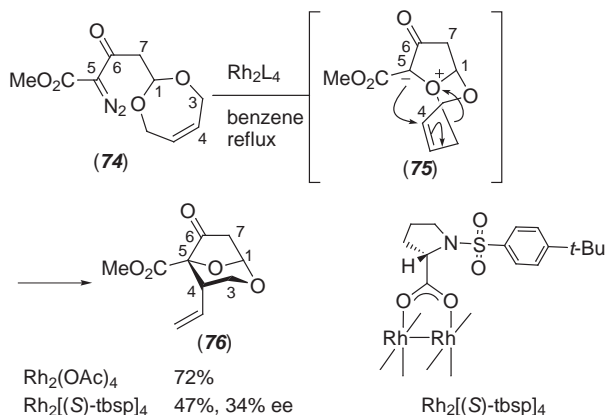


図 11-15 環状オキソニウムイリドの[2,3]シグマトロピー転位によるコア構築

c. カルボニルイリドの1,3双極付加環化反応 分子内の適当な位置にカルボニル基をもつ α -ジアゾカルボニル化合物は、ロジウム(II)錯体によるジアゾ分解反応を経て環状カルボニルイリドを生成し、続く求双極子剤との1,3双極付加環化反応により含酸素多環状化合物を与える²³⁾ . この反応も3段階からなるカスケード反応である . 今から30年以上も前に井畑らにより創始され²⁴⁾ (この時代は銅錯体を使用) , その後Padwaら²⁵⁾により精力的に展開された本骨格構築法の有用性は高く、近年、天然物合成に用いられる場面が増えている . しかし、標的とする天然物そのものの全合成に至った例はきわめて少ない^{26),27)} .

Merck社の小山らはいち早く本反応に着眼し、 α -ジアゾ β -ケトエステル(77a)を用いてビシクロ環構築を試みた²⁸⁾ (表11・1) . その結果、付加環化反応は逆電子要請型で進行し、(78a)などの電子豊富アルケンを求双極子剤とした場合にのみ目的物が得られることを見いだした . Padwaらの報告にもあるように、 α -ジアゾケトン(77b)をカルボニルイリド前駆体とした場合には電子不足求双極子剤との反応でビシクロ化合物が収率よく生成するのと対照的な結果である . しかし残念ながら、ザラゴジン酸類の合成につながるジエステル(77c)を用いた場合には、環化生成物(80c)は収率16%でしか得られない .

一方、Hodgsonらはカルボニル基に対する1,3双極付

表 11-1 小山らのカルボニルイリドの1,3双極付加環化反応によるコア構築

イリド前駆体	求双極子剤	
	R' = OTMS (78a)	R' = CO ₂ Me (78b)
R = CO ₂ Me X = CH ₂ (77a)	(80a) 66%	0%
R = H X = CH ₂ (77b)	(80b) 16%	(80d) 33% [†] (81) 57%
R = CO ₂ Me X = O (77c)	(80c) 16%	未報告

[†] 参考文献25)より引用 .

加環化反応と環化生成物の異性化反応を組合わせたザラゴジン酸コア構造構築法を報告した²⁹⁾ (図11・16) . カルボニルイリド前駆体として当初は α -ジアゾ β -ケトエステルを用いていたが^{29a),b)} , 後述するわれわれの報告を受けて途中から α -ジアゾエステル(82)に切替えている^{29c)} . まず、(82)由来のカルボニルイリド(84)とグリオキシル酸エステル(83)の反応が位置および立体選択的に進行することを見だし、ビシクロ化合物(85)を良好な収率で得ている . TBS基を除去した(86)は塩化メチレン中、含水TFAにより異性化を起こすが、(86)と望みのビシクロ化合物(87)は最終的に1:2で平衡に達する .

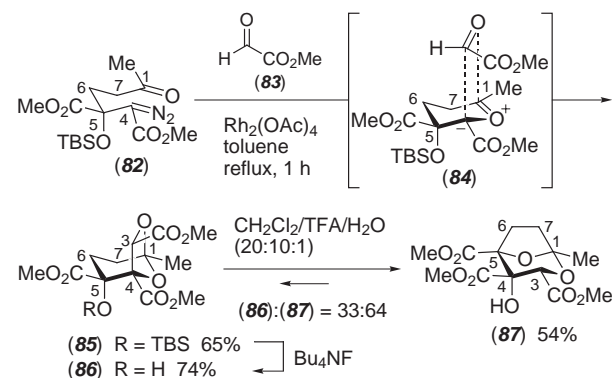


図 11-16 Hodgsonらのカルボニルイリドの1,3双極付加環化反応によるコア構築

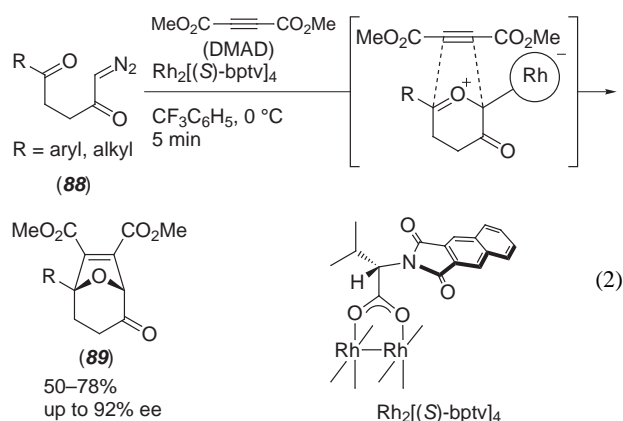
小山らの報告からもわかるように、カルボニルイリ

ドと求双極剤との組み合わせが反応の成否を左右する。したがって、電子的性質の異なるいくつかの求双極子剤を用いて反応を行い、そのイリドの性質を把握しておくことが肝要になる。

11・4・2 第二世代合成計画

ザラゴジン酸類のコア構造はカルボニルイリドの1,3双極付加環化反応のレトロンともいべきテトラヒドロフラン環を含んでいる。そこで、われわれも小山ら、Hodgsonらとは独立に本反応を鍵段階とする第二世代合成計画を立案した。

ところで、われわれのグループではこの十年来、 $Rh_2(OAc)_4$ の配位子交換による構造修飾を機軸とし化学・位置・ジアステレオ選択性の問題を克服するとともに、*N*-フタロイルアミノ酸を架橋配位子として組込んだロジウム(II)錯体を創出することにより、分子内C-H挿入反応をはじめとする多くの反応において高いエナンチオ選択性を実現してきた³⁰⁾。従来、カルボニルイリドの1,3双極付加環化反応では、イリド形成段階でロジウム(II)錯体が解離するため不斉反応への展開は困難と考えられていたが、キラルなロジウム(II)錯体 $Rh_2[(S)\text{-}bptv]_4$ を創出することで、カルボニルイリドの分子間不斉付加環化反応に初めて成功した³¹⁾〔2)式〕。



最高不斉収率は92%である。この結果は通説に反し、少なくともこの反応系においては、ロジウム(II)錯体との結合を保持したカルボニルイリドに求双極子剤が付加環化することを明確に示している。またこの結果は、ロジウム(II)錯体により付加環化反応の選択性が制御できることを示唆している。こうした背景もあり、カルボニルイリドを機軸とする第二世代合成を強力に推し進めることにした。

ザラゴジン酸類はすべて共通のコア構造をもつため、誘導体合成を念頭に置いた場合にはコア部構築後に両側鎖を導入した方が効率的である。そこで、両側鎖を順次結合切断したアルデヒド(90)を鍵合成中間体に設

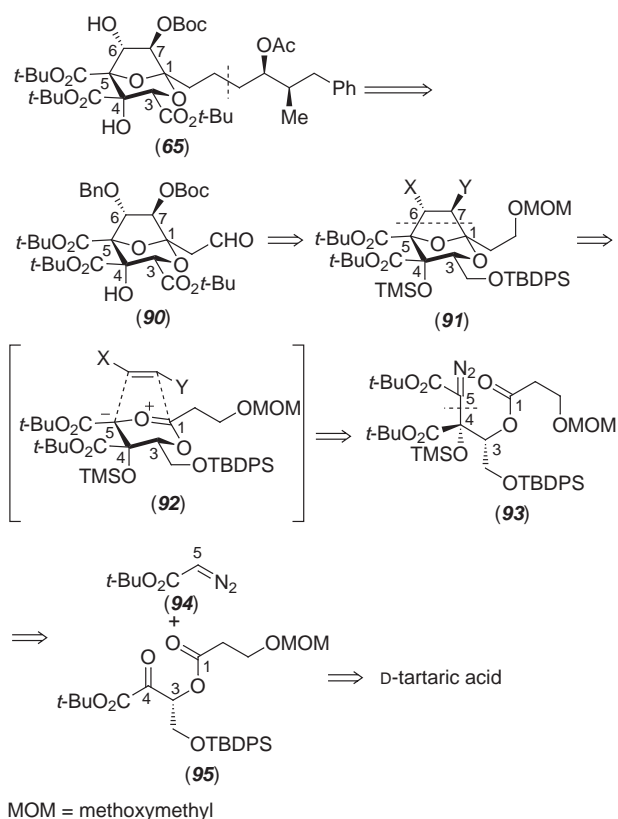


図 11・17 カルボニルイリドの1,3双極付加環化反応に基づいた逆合成解析

定した(図11・17)。したがって、 γ -アシルオキシ- α -ジアゾエステル(93)由来のカルボニルイリド(92)とC6位、C7位の*trans*-ジオールへの変換が可能な求双極子剤との付加環化反応が鍵段階となる。また、(93)はD-酒石酸誘導体から導かれる α -ケトエステル(95)へのジアゾ酢酸エステル(94)の付加反応を経て調製することにした。

11・4・3 カルボニルイリド前駆体(93)の合成

第一世代合成において、合成終盤でのC4位のエステル加水分解と続く*t*-ブチルエステルへの切替えは困難であった。そこで、初めから*t*-ブチルエステルとしてカルボニルイリド前駆体(93)の合成を行った(図11・18)。まず、D-酒石酸ジ*t*-ブチル(96)の一方のヒドロキシ基をMPM基で保護して(97)とし、*t*-ブチルエステルの位置選択的な還元を試みた。種々条件を検討した結果、還元剤として $LiBH_4$ を用いると一方のエステルのみが選択的に還元されることを見だし、加水分解後に生じたアルデヒドを再度還元することで1,3-ジオール(99)が良好な収率で得られることがわかった。このことは1段階目の還元で6員環ホウ酸エステル(98)が生成し、過剰還元が抑えられたためと考えられる。欲を言えば

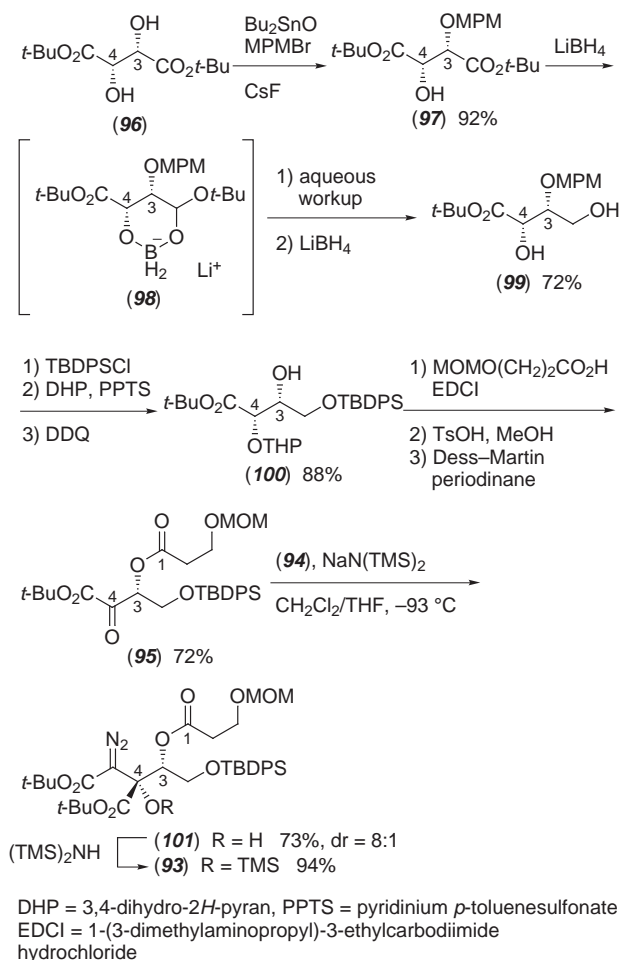


図 11-18 カルボニルイリド前駆体(93)の合成

1,2-ジオールの生成が望ましかったが、少なくとも本還元により、酸化・還元の工程数を最小限に抑えることができた。第一級アルコールをTBDPS基で保護した後、第二級アルコールのテトラヒドロピラニル (THP) 基による保護、MPM基の除去を経てアルコール(100)に導いた。MOMO(CH₂)₂CO₂Hと縮合した後、THP基の除去、Dess-Martin酸化によりα-ケトエステル(95)を得た。(95)に対してジアゾ酢酸*t*-ブチル(94)の付加を立体選択的に行うことは、ジアゾ基質を合成する上で最も難しい課題となって立ちふさがった。最終的には、この種の反応では従来用いられたことのない塩化メチレン-THF (20:1) 混合溶媒が有効なことを見だし、NaN(TMS)₂を塩基として、-93 °Cで反応を行うことにより収率73%、8:1の立体選択性で望みとするアンチFelkin付加生成物(101)を得た。異性体を分離した後、第三級アルコールをTMS基で保護することでイリド前駆体(93)を合成することができた。

11・4・4 カルボニルイリドの1,3双極付加環化反応に

よるピシクロコア構造の構築

(93)を用いる前に、合成の容易さからエステル部が異なる(102)を基質としてカルボニルイリドの1,3双極付加環化反応の予備実験を行った³²⁾。まず求双極子剤の探索を行った。ベンジルビニルエーテルのような電子過剰アルケンを求双極子剤とした場合、付加環化生成物は全く得られなかった(図11-19)。一方、二つの電子求引基で置換されたアルケン、アルケンを求双極子剤とすると付加環化反応が進行し、ピシクロ化合物が単一異性体として生成した。このことはイリドのHOMOと求双極子剤のLUMOが相互作用する場合に反応が進行することを意味している。また、カルボニルイリドに関しては完璧な面選択性で反応が進行していることも明らかになった。特に、(*E*)-3-ヘキセン-2,5-ジオン(103)を求双極子剤として用いた場合には求双極子剤側の面選択も起こり、環化生成物(104)が単一異性体として得られることが判明した。本反応の立体選択性は、カルボニルイリドのC4位のTMSオキシ基あるいはエステルとの立体反発を避けるように求双極子剤が接近することで説明が可能となる。(104)のBaeyer-Villiger酸化が進行すれば、C6位、C7位への*trans*-ジオール導入が完了する。しかし、種々条件を検討したが、この変換には成功しなかった。そのため、全合成のために

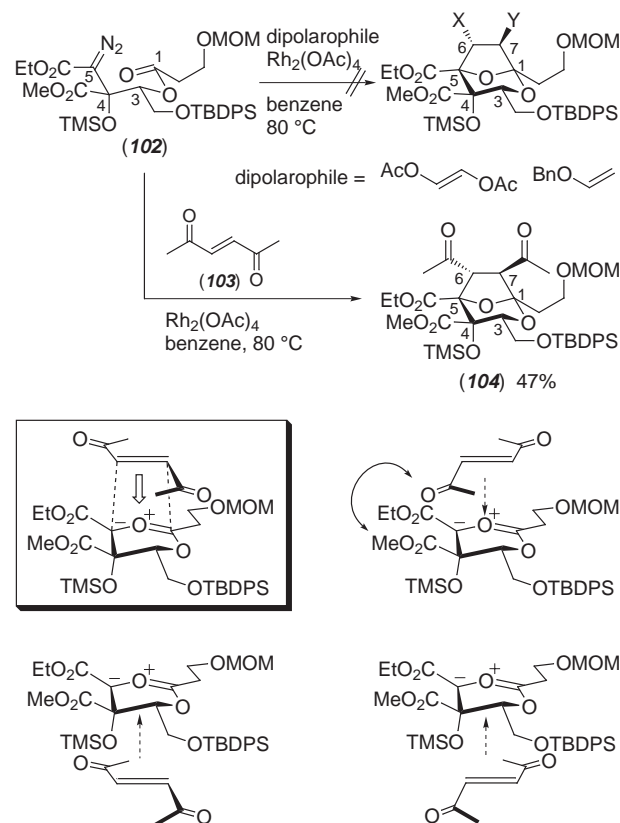


図 11-19 カルボニルイリドの1,3双極付加環化反応

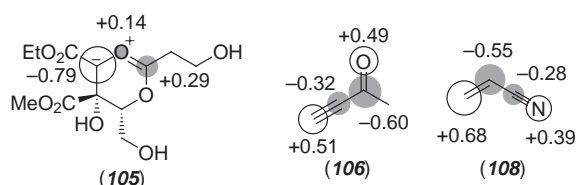
はさらなる求双極子剤の探索が必要となった。α-ジアゾエステル由来のカルボニルイリドの軌道エネルギーは知られていない。そこで、保護基などを簡略化したカルボニルイリド(105)と求双極子剤の候補となる数種の化合物に関して、軌道エネルギーおよび軌道係数の計算を行った(表11・2)。その結果、イリドのHOMOと求双極子剤のLUMOの相互作用が支配的な場合に反応が進行することが確認され、電子求引基を一つ外したアルキンあるいはアルケンを用いると、HOMO-LUMOのエネルギー差は1 eV程度増大することがわかった。このことはもちろん、エネルギー的には環化しづらくなることを意味しているが、その一方で立体的には反応点近傍の混雑が緩和されることにもつながる。そこで実際にこれらの求双極子剤との反応を行ったところ、いずれも位置および立体選択的に付加環化生成物を与えることがわかった(表11・3)。なお、観測された完璧な位置選択性は軌道係数により説明できる。

付加環化生成物を与えた求双極子剤のなかから、実際の合成ではC6位、C7位への*trans*-ジオール導入が容易と予想される3-ブチン-2-オン(106)を用いることにした。C4位、C5位をジ*t*-ブチルエステルとしたジアゾ基質(93)を用いた場合にも(106)との付加環化反応は円滑に進行し、ピシクロ化合物(112)が収率72%で単一異性体として得られた*1(図11・20)。エノン(112)のジヒドロキシル化は立体的に空いた紙面裏側から進行し、ジオール(113)が単一異性体として生成した。選択的に第二級アルコールをベンジル基で保護し、(114)のC3位とC6位プロトン間のNOE相関により生成物の立体配置を確認した*2。不要なアセチル基は水素化ジイソブチルアルミニウム(DIBAL-H)還元、生じたジオールの酸化的開裂を経て除去した。C7位カルボニル基の還元は、C6位ベンジルエーテル酸素との配位が可能な還元剤を用いた場合、おそらく分子内ヒドリド移動機構を経ると考えられるが、望みの異性体が主生成物となる。特に塩化メチレン中、塩化亜鉛共存下にDIBAL-Hで還元すると、立体選択性は46:1に達した。C7位ヒドロキシ基をBoc基で保護した後、シリル基の除去、酸化、*t*-ブチルエステル化によりトリエステル(118)を合成した。これにより、コア部分の官能基化はすべて完了したこ

表 11・2 カルボニルイリドおよび求双極子剤の軌道エネルギー

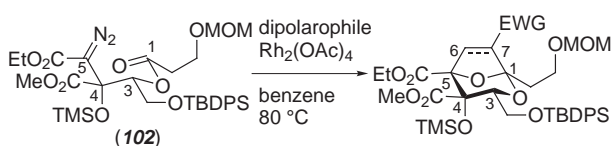
化合物	エネルギー eV		エネルギー差 eV	
	HOMO	LUMO	E _I ^{†1}	E _{II} ^{†2}
(105)	-8.27	-0.94		
DMAD	-11.96	-0.93	7.34	11.02
(103)	-10.74	-0.82	7.45	9.80
HC≡CCOCH ₃ (106)	-11.18	+0.05	8.32	10.24
HC≡CCO ₂ CH ₃ (107)	-11.66	+0.10	8.37	10.72
H ₂ C=CHCN (108)	-10.86	+0.05	8.32	9.92

†1 E_I = [HOMO (イリド) - LUMO (求双極子剤)] . 文献33) .
 †2 E_{II} = [HOMO (求双極子剤) - LUMO (イリド)] . 文献33) .



(105)に関してはHOMO、(106)と(108)に関してはLUMOの軌道係数を示した。

表 11・3 一置換求双極子剤への1,3双極付加環化反応



求双極子剤	付加環化体	収率, %
(106)	(109)	85
(107)	(110)	82
(108)	(111)	7α 31 7β 44

*1 ジアゾエステル(93)と3-ブチン-2-オン(106)との反応においては、ロジウム(II)錯体の種類は収率に影響を及ぼさない。唯一ロジウム(II)ペルフルオロブチラートRh₂(pfb)₄を用いた場合に低収率(11%)となる。

*2 ジアゾエステル(93)とプロピオール酸メチル(107)との反応で生成した付加環化生成物を用いて同様の変換を行った場合、ジヒドロキシル化は立体選択的に進行するが、ベンジル化の際に位置選択性が得られない。

となる。側鎖上のMOM基は系内で発生させたTMSBrによって除去可能であり、生じたヒドロキシ基をDess-Martin酸化することで鍵合成中間体アルデヒド(90)を得た。

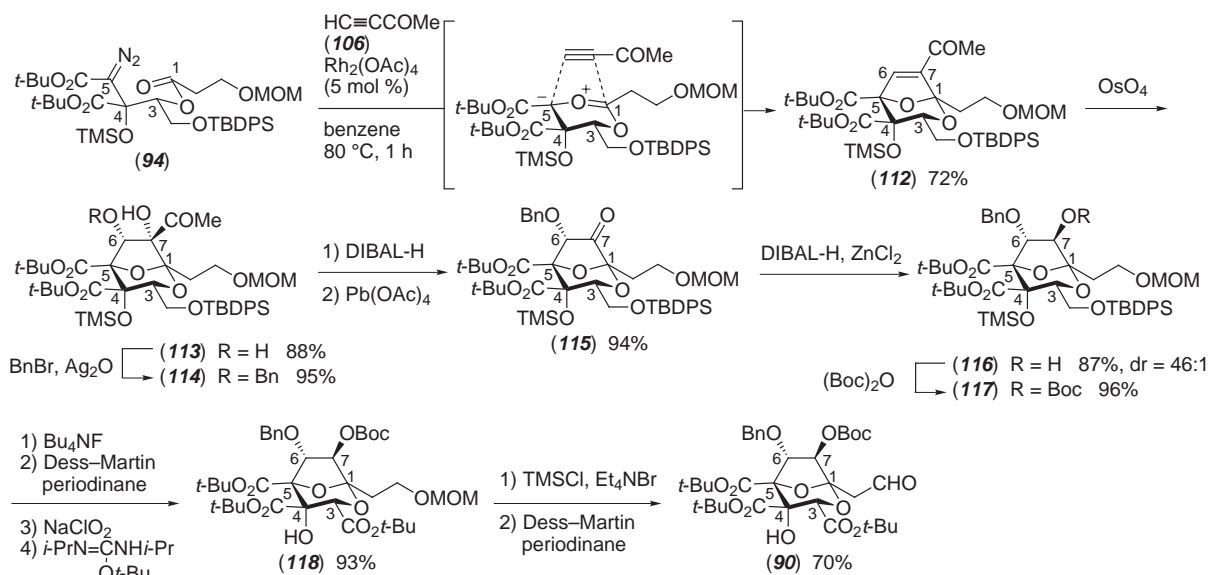


図 11-20 ビシクロオクタンコア構造の構築

11・4・5 全合成¹⁸⁾

全合成に向け、残る課題は側鎖の伸長となる。この場面での側鎖伸長法として、従来の実績からは Kociński により報告されている Julia カップリング³⁴⁾が最も有望と考えられたが、カップリング生成物は得られなかった。そこで、(90) に対して Wittig 反応を行って末端アルケン(119)に導き、最近新たなカップリング法としての可能性が提示されているクロスメタセシス³⁵⁾を試みることにした(図11・21)。幸運にも、第二世代 Grubbs 触媒(121)存在下、(119)と(120)のベンゼン溶液を加熱したところ、収率67%で目的のカップリング生成物(122)が得られることがわかった。このさい、(119)が二量化した化合物(123)の生成は認められなかった。クロスメタセシスは平衡反応である。したがって、この結果は生成物の二重結合近傍が嵩高く、再びルテニウムカルベンと反応できないことに起因すると考えられる。二重結合を接触水素化した後、C6位ベンジル基を除去した生成物(65)から Carreira ら^{7b)}の報告に基づく変換を経て、D-酒石酸ジ*t*-ブチルエステルから30工程、通算収率3.7%でザラゴジン酸Cの全合成を完了した¹⁸⁾。

11・5 おわりに

以上のように、われわれは二通りの全く異なる合成戦略に基づいてザラゴジン酸Cの全合成を達成した。分子内アセタール化を鍵段階とする合成は残念ながら立体選択的とはいえないが、アルドール反応により1段階で連続する第四級不斉中心が構築可能なこと、分子内アセタール化の選択性が二つのアセタール保護基の加水分解速度に支配されていることを示すことがで

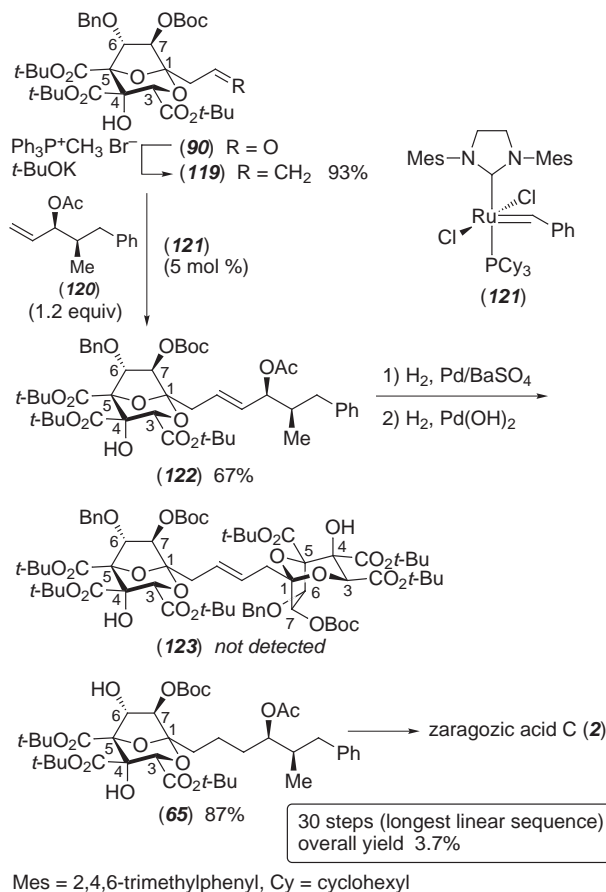


図 11-21 ザラゴジン酸Cの全合成

きた。一方、ロジウム(II)錯体触媒を用いるカルボニルイリドの1,3双極付加環化反応を機軸とする第二世代合成は、異性体の副生を伴う危険性と背中合わせの分子内アセタール化(異性化により常に望みの異性体へ変

換できるとは限らない) を利用せずにコア構築を行った初めての全合成となった。同時にカルボニリドの1,3双極付加環化反応の威力が十分に発揮された例になったのではないかと考えている。本反応を利用した含酸素環状天然物合成が広く展開されることを期待している。ザラゴジン酸類は肝毒性作用を示すことが知られている。今後は、ザラゴジン酸Aなど側鎖部のみが異なる類縁化合物だけでなく³⁶⁾、カルボニリドをアゾメチンイリドやチオカルボニリドへと代えることにより、天然物からの誘導が困難なコア部を修飾した誘導体合成を展開していきたいと考えている(図11・22)。

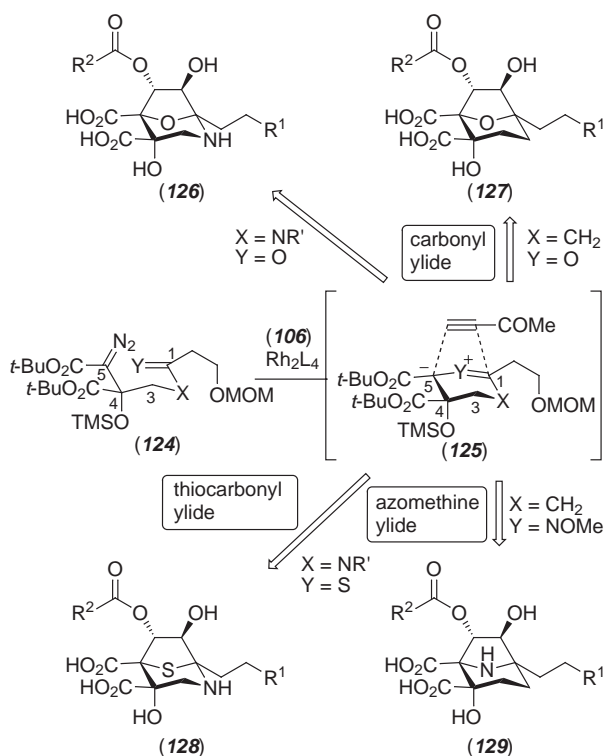


図 11・22 ザラゴジン酸類縁体合成への展開

文 献

1) (a) K. E. Wilson, R. M. Burk, T. Biftu, R. G. Ball, K. Hoogsteen, *J. Org. Chem.*, **57**, 7151 (1992); (b) C. Dufresne, K. E. Wilson, D. Zink, J. Smith, J. D. Bergstrom, M. Kurtz, D. Rew, M. Nallin, R. Jenkins, K. Bartizal, C. Trainor, G. Bills, M. Meinz, L. Huang, J. Onishi, J. Milligan, M. Mojena, F. Pelaez, *Tetrahedron*, **48**, 10221 (1992); (c) J. D. Bergstrom, M. M. Kurtz, D. J. Rew, A. M. Amend, J. D. Karkas, R. G. Bostedor, V. S. Bansal, C. Dufresne, F. L. VanMiddlesworth, O. D. Hensens, J. M. Liesch, D. L. Zink, K. E. Wilson, J. Onishi, J. A. Milligan, G. Bills, L. Kaplan, M. Nallin Omstead, R.

G. Jenkins, L. Huang, M. S. Meinz, L. Quinn, R. W. Burg, Y. L. Kong, S. Mochales, M. Mojena, I. Martin, F. Pelaez, M. T. Diez, A. W. Alberts, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **90**, 80 (1993); (d) O. D. Hensens, C. Dufresne, J. M. Liesch, D. L. Zink, R. A. Reamer, F. VanMiddlesworth, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 399 (1993); (e) C. Dufresne, K. E. Wilson, S. B. Singh, D. L. Zink, J. D. Bergstrom, D. Rew, J. D. Polishook, M. Meinz, L. Huang, K. C. Silverman, R. B. Lingham, M. Mojena, C. Cascales, F. Pelaez, J. B. Gibbs, *J. Nat. Prod.*, **56**, 1923 (1993); (f) C. Santini, R. G. Ball, G. D. Berger, *J. Org. Chem.*, **59**, 2261 (1994).

2) (a) M. J. Dawson, J. E. Farthing, P. S. Marshall, R. F. Middleton, M. J. O'Neill, A. Shuttleworth, C. Stylli, R. M. Tait, P. M. Taylor, H. G. Wildman, A. D. Buss, D. Langley, M. V. Hayes, *J. Antibiot.*, **45**, 639 (1992); (b) P. J. Sidebottom, R. M. Highcock, S. J. Lane, P. A. Procopiou, N. S. Watson, *ibid.*, **45**, 648 (1992); (c) W. M. Blows, G. Foster, S. J. Lane, D. Noble, J. E. Piercey, P. J. Sidebottom, G. Webb, *ibid.*, **47**, 740 (1994).

3) K. Hasumi, K. Tachikawa, K. Sakai, S. Murakawa, N. Yoshikawa, S. Kumazawa, A. Endo, *J. Antibiot.*, **46**, 689 (1993).

4) 総説: (a) J. D. Bergstrom, C. Dufresne, G. F. Bills, M. Nallin-Omstead, K. Byrne, *Annu. Rev. Microbiol.*, **49**, 607 (1995); (b) S. A. Biller, K. Neuenschwander, M. M. Ponpipom, C. D. Poulter, *Curr. Pharm. Des.*, **2**, 1 (1996); (c) N. S. Watson, P. A. Procopiou, *Prog. Med. Chem.*, **33**, 331 (1996).

5) J. B. Gibbs, D. L. Pompliano, S. D. Mosser, E. Rands, R. B. Lingham, S. B. Singh, E. M. Scolnick, N. E. Kohl, A. Oliff, *J. Biol. Chem.*, **268**, 7617 (1993).

6) 総説: (a) U. Koert, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **34**, 773 (1995); (b) A. Nadin, K. C. Nicolaou, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **35**, 1622 (1996); (c) N. Jotterand, P. Vogel, *Curr. Org. Chem.*, **5**, 637 (2001); (d) A. Armstrong, T. J. Blench, *Tetrahedron*, **58**, 9321 (2002).

7) (a) E. M. Carreira, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 10825 (1994); (b) E. M. Carreira, J. Du Bois, *ibid.*, **117**, 8106 (1995).

8) (a) K. C. Nicolaou, E. W. Yue, Y. Naniwa, F. De Riccardis, A. Nadin, J. E. Leresche, S. La Greca, Z. Yang, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **33**, 2184 (1994); (b) K. C. Nicolaou, A. Nadin, J. E. Leresche, S. La Greca, T. Tsurii, E. W. Yue, Z. Yang, *ibid.*, **33**, 2187 (1994); (c) K. C. Nicolaou, A. Nadin, J. E. Leresche, E. W. Yue, S. La Greca, *ibid.*, **33**, 2190 (1994); (d) K. C. Nicolaou, E. W. Yue, S.

- La Greca, A. Nadin, Z. Yang, J. E. Leresche, T. Tsurii, Y. Naniwa, F. De Riccardis, *Chem. Eur. J.*, **1**, 467 (1995).
- 9) (a) D. Stoermer, S. Caron, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.*, **61**, 9115 (1996); (b) S. Caron, D. Stoermer, A. K. Mapp, C. H. Heathcock, *ibid.*, **61**, 9126 (1996).
- 10) K. Tomooka, M. Kikuchi, K. Igawa, M. Suzuki, P.-H. Keong, T. Nakai, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **39**, 4502 (2000).
- 11) D. A. Evans, J. C. Barrow, J. L. Leighton, A. J. Robichaud, M. Sefkow, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 12111 (1994).
- 12) (a) A. Armstrong, L. H. Jones, P. A. Barsanti, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 3337 (1998); (b) A. Armstrong, P. A. Barsanti, L. H. Jones, G. Ahmed, *J. Org. Chem.*, **65**, 7020 (2000).
- 13) H. Sato, S. Nakamura, N. Watanabe, S. Hashimoto, *Synlett*, **1997**, 451.
- 14) S. G. Hegde, D. C. Myles, *Tetrahedron*, **53**, 11179 (1997).
- 15) M. R. Angelastro, N. P. Peet, P. Bey, *J. Org. Chem.*, **54**, 3913 (1989).
- 16) S. Kobayashi, I. Hachiya, *J. Org. Chem.*, **57**, 1324 (1992).
- 17) H. Sato, J. Kitaguchi, S. Nakamura, S. Hashimoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **46**, 1816 (1998).
- 18) S. Nakamura, Y. Hirata, T. Kurosaki, M. Anada, O. Kataoka, S. Kitagaki, S. Hashimoto, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **42**, 5351 (2003).
- 19) M. P. Doyle, M. A. McKervey, T. Ye, "Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds", Wiley-Interscience, New York (1998).
- 20) D. J. Wardrop, A. I. Velter, R. E. Forslund, *Org. Lett.*, **3**, 2261 (2001).
- 21) J. B. Brogan, C. K. Zercher, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 1691 (1998).
- 22) M. A. Calter, P. M. Sugathapala, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 8813 (1998).
- 23) 総説: (a) A. Padwa, M. D. Weingarten, *Chem. Rev.*, **96**, 223 (1996); (b) G. Mehta, S. Muthusamy, *Tetrahedron*, **58**, 9477 (2002); (c) M. C. McMills, D. Wright, "Carbonyl Ylides", in "Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry toward Heterocycles and Natural Products", ed. by A. Padwa, W. H. Pearson, Chap. 4, p. 253, John Wiley & Sons, New York (2002).
- 24) (a) K. Ueda, T. Ibata, M. Takebayashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **45**, 2779 (1972); (b) T. Ibata, K. Jitsuhiro, *ibid.*, **52**, 3582 (1979); (b) T. Ibata, K. Jitsuhiro, Y. Tsubokura, *ibid.*, **54**, 240 (1981).
- 25) A. Padwa, G. E. Fryxell, L. Zhi, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 3100 (1990).
- 26) (a) (±)-ブレピコミン: A. Padwa, R. L. Chinn, L. Zhi, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 1491 (1989); (b) (±)-イルジンM: F. R. Kinder, Jr., K. W. Bair, *J. Org. Chem.*, **59**, 6965 (1994); (c) A58365A: C. S. Straub, A. Padwa, *Org. Lett.*, **1**, 83 (1999); (d) (±)-エポキシソルピシリノール: J. L. Wood, B. D. Thompson, N. Yusuff, D. A. Pflum, M. S. P. Matthäus, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 2097 (2001).
- 27) 形式合成: (a) (±)-リコボジン: A. Padwa, M. A. Brodney, J. P. Marino, Jr., S. M. Sheehan, *J. Org. Chem.*, **62**, 78 (1997); (b) (±)-コルヒチン: T. Graening, W. Friedrichsen, J. Lex, H.-G. Schmalz, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **41**, 1524 (2002).
- 28) H. Koyama, R. G. Ball, G. D. Berger, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 9185 (1994).
- 29) (a) D. M. Hodgson, J. M. Bailey, T. Harrison, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 4623 (1996); (b) D. M. Hodgson, J. M. Bailey, C. Villalonga-Barber, M. G. B. Drew, T. Harrison, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 3432; (c) D. M. Hodgson, C. Villalonga-Barber, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 5597 (2000).
- 30) (a) 橋本俊一, 北垣伸治, "生物活性天然物の合成(現代化学増刊 36)", 桑嶋 功, 伊藤嘉彦, 奈良坂紘一, 鈴木啓介 編, p. 47, 東京化学同人 (2000); (b) 北垣伸治, 橋本俊一, 有機合成化学協会誌, **59**, 1157 (2001).
- 31) (a) S. Kitagaki, M. Anada, O. Kataoka, K. Matsuno, C. Umeda, N. Watanabe, S. Hashimoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 1417 (1999); (b) S. Kitagaki, M. Yasugahira, M. Anada, M. Nakajima, S. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 5931 (2000).
- 32) O. Kataoka, S. Kitagaki, N. Watanabe, J. Kobayashi, S. Nakamura, M. Shiro, S. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 2371 (1998).
- 33) Huisgenの記載法に従った: R. Huisgen, *J. Org. Chem.*, **41**, 403 (1976).
- 34) P. R. Blakemore, W. J. Cole, P. J. Kociński, A. Morley, *Synlett*, **1998**, 26. 総説: P. R. Blakemore, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 2563.
- 35) H. E. Blackwell, D. J. O'Leary, A. K. Chatterjee, R. A. Washenfelder, D. A. Bussmann, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 58 (2000). 総説: S. J. Cannon, S. Blechert, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **42**, 1900 (2003).
- 36) ザラゴジン酸Aのアシル側鎖調製法についてはすでに報告した: S. Nakamura, J. Inagaki, J. Kitaguchi, K. Tatani, S. Hashimoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **47**, 1330 (1999).