

ヨウ化サマリウムを用いた 6-Endo-Trig 型の環化反応による  
ヒドリンダノン類縁体の合成

宗野 真和

## 6-Endo-Trig Mode Cyclization to a Hydrindanone Using Samarium (II) Iodide

Masakazu SONO

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokushima Bunri University,  
Yamashiro-cho, Tokushima 770-8514, Japan

(Received March 26, 2003)

Samarium (II) iodide has been employed to promote the vinylogous pinacol coupling reaction of aldehyde to  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated ketones. The diastereoselectivity of 6-endo-trig mode products was changed by the addition of a proton source and/or HMPA and by the reaction temperature. The stereochemistry of the hydrindanone was controlled by the coordinated samarium species, resulting in the *cis*-orientation in respect of the hydroxyl group at C-4 and the juncture proton at C-3a under mild reaction conditions. Coronafacic acid has been synthesized from a hydrindanone prepared by the cyclization reaction of the enone-aldehyde with samarium (II) iodide.

**Key words**—samarium; intramolecular; coupling; hydrindanone; coronafacic acid

## 序 論

合成反応やその戦略において炭素-炭素結合の形成反応は重要な課題であり、数多くの反応が開発されてきた。

ヨウ化サマリウム ( $\text{SmI}_2$ ) は、温和な条件で使用できる一電子還元剤であり、官能基の単純な還元が始まり、ケチルオレフィンカップリング反応、さらにはこれらを複数組み合わせたタンデム型反応などその報告例も近年増加しつつある。<sup>1-4)</sup> 原子としてのサマリウムは、適度な還元力を有すること、イオン半径が長いこと、配位数が大きいこと、ルイス酸性が強いこと、酸素との親和力が大きいことなどの特徴を有する。<sup>5)</sup> また、 $\text{SmI}_2$  の還元力はある種の補助溶媒あるいは金属触媒を添加することにより調節できることが報告されている。例えば、 $\text{SmI}_2$  の  $\text{Ag}/\text{AgNO}_3$  対照電極に対する酸化電位は、 $-1.33 \text{ V}$  であるのに対し、HMPA を 4 eq. まで添加することで  $-2.05 \text{ V}$  まで増強することができる。<sup>6-8)</sup> ま

た、ある種のケチル-ラジカルカップリング反応の反応速度は、 $\text{NiI}_2$  の添加により増大することが報告されている。<sup>9)</sup>

一方、電気化学的な見地から、不飽和カルボニル化合物の半波電位 (vs. SCE) は、対応する飽和のカルボニル化合物とともによく研究されている。<sup>10)</sup> 例えば、 $2.45 \text{ V}$  (cyclohexanone)  $> 2.25 \text{ V}$  (methyl ethyl ketone)  $> 1.8 \text{ V}$  (propionaldehyde)  $> 1.55 \text{ V}$  (2-cyclohexen-1-one)  $> 1.5 \text{ V}$  (acrolein)  $> 1.42 \text{ V}$  (methyl vinyl ketone) のように、ケトンよりもアルデヒドの方が、また飽和のものより不飽和カルボニル化合物の方が容易に還元され得ることが分かる。

私は以上のことを勘案し、 $\text{SmI}_2$  の反応系に添加物を加えることでその還元力と性質を変化させ、さらに分子内カルボニル基の種類をうまく組み合わせれば生成するケチルラジカル中間体をコントロールでき、結果として位置及び立体選択的に炭素骨格が構築できるのではないかと考えた。そこで、まず双環性化合物であるヒドリンダン誘導体の合成法を確立し、本方法が一般的に効力があるかいなかを確かめ、ついでこれらの反応を利用して天然物合成へ適用することを目標に定めた。具体的には、 $\text{SmI}_2$  を用いた還元的なエノン-アルデヒドの 6-Endo-Trig

徳島文理大学薬学部 (〒770-8514 徳島市山城町西浜  
示 180)

e-mail: sono@ph.bunri-u.ac.jp

\*本総説は、平成 14 年度日本薬学会中国四国支部学術  
奨励賞の受賞を記念して記述したものである。

型の分子内閉環反応により、各種の置換基を有するヒドリダノンの構築を詳細に検討した。さらにこの反応で得られたヒドリダノン中間体を用いて、菌類代謝産物である coronafacic acid (9) の全合成を完了した。これらの結果について、順次述べる。

### 1. エノン-アルデヒドの分子内環化反応によるヒドリダノンの構築

Botrydial (1)<sup>11)</sup>は花、果物、野菜などに寄生する植物病原菌 *Botrytis cinerea* の代謝産物の一種であり、C15 のセスキテルペンでありながら分子内に連続した6個のキラル中心を有している。このクラスの天然物としては、norbotryal acetate (2), botryenanol (3), dihydrobotrydial (4), acetylbotryaloic acid (5) などが知られており、特徴的なテトラメチルヒドリダノン骨格を有している。<sup>12)</sup> また生理活性については、botrydial (1), dihydrobotrydial (4) はこの菌の毒素とされており、また dihydrobotrydial (4) についてはレタスの幼苗の成長を抑制すると報告されている。<sup>13)</sup> また、alliocolide (6) も落葉分解菌 *Marasmius alliaceus* の代謝産物の一種である。<sup>14)</sup> 類似化合物として、alliocolide II (7), 12-hydroxydehydroalliocolide (8) などが知られているが、これらの化合物は抗ガン作用を有することが報告されている。<sup>14)</sup> また、これらはいずれもヒドリダノン骨格を有するテルペノイドであり、後3者は5員環上に gem-ジメチル基が存在し、さらに botrydial (1) 及び alliocolide (6) については核環に酸素官能基が存在するという点で類似している。

一方、coronafacic acid (9) は1976年に市原らによって、菌類 *Pseudomonas syringae* pv. *atropurpurea* の培養液から単離された化合物で、イタリアライ麦の病原バクテリアが生成した植物毒素であり、これまでに数種の合成例が報告されている。<sup>15)</sup> また coronatine (10) は酸部分の coronafacic acid (9) とアミン部分の coronamic acid (11) から成り立っている (Fig. 1)。

これらのヒドリダンは、SmI<sub>2</sub> を用いた環化反応を用いて効率的に構築できることが考えられる。例えばエノンアルデヒド 12 の環化において、環状エノンのβ位とアルデヒドの間で炭素-炭素結合すれば双環性ケトン 11 となり、norbotryal acetate (2) 及び botrydial (1) 類の炭素骨格の構築に有効であるし、一方、環状エノンのケトン部とアルデヒ

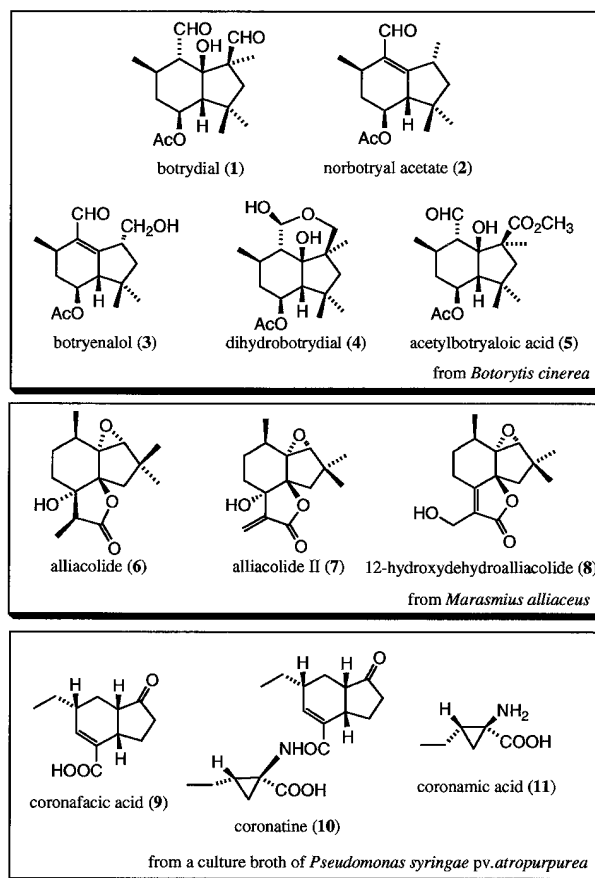


Fig. 1. Hidrindanones Isolated from a Metabolite of Microbials

ドの間で結合形成すれば双環性ジオール 13 となり、alliocolide (6) の合成に有効である。また、alliocolide (6) 合成の中間体と想定できるエポキシド 14 はアルデヒド-エポキシケトン 15 を環化前駆体として SmI<sub>2</sub> により環化すればよいと考えられる。さらに、coronafacic acid (9) の合成には、エノン-アルデヒド 17 の環化が有効であると考えられる。さらにこれらの SmI<sub>2</sub> を用いた環化反応の反応系へ添加剤を加えることで、生成物の収率及び立体選択性などにどのような影響が出るのかについても興味を持たれる (Fig. 2)。

実際の反応は基質の約 0.1 mmol スケールで行った。SmI<sub>2</sub> を 3.0—6.0 当量用い、各種添加物及び反応温度を変えて行った。得られた環化生成物は、シリカゲルクロマトグラフィーによりジアステレオマーの混合物として粗精製した。それぞれのジアステレオマーは HPLC にて分離精製し、その構造と立体化学は主に NOE などの二次元 NMR 実験を行

い決定した。さらに、これらの環化生成物は塩基性条件下で異性化実験を行い、対応する異性体を比較することで立体化学の決定を確実なものとした。

また、収率についてはジアステレオマー混合物の単離重量より求め、生成比については GC-MS を用い、それぞれのジアステレオマーの保持時間及びマススペクトルのフラグメントパターンから同定した。

## 2. Norbotrial Acetate の合成研究<sup>16)</sup>

Botrydial (1) 合成のためのヒドリダノン環構築に必要な閉環前駆体を **12** と想定し、SmI<sub>2</sub> を用いた還元的環化反応による環化を順次検討した (Fig. 3)。

まず側鎖に置換基を有しないエノン-アルデヒド **21a** の SmI<sub>2</sub> による環化を検討し、その結果を Table 1 に示した。反応系に添加物を加えず 0°C で

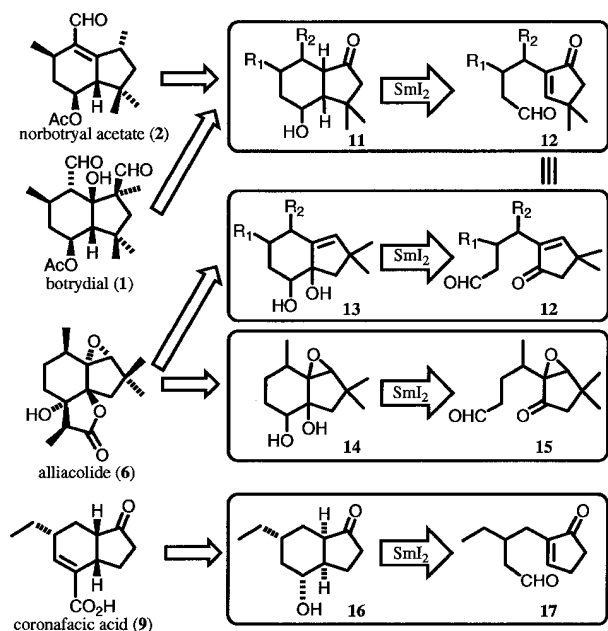


Fig. 2. Synthetic Plans of Hidrindanones

反応を行った場合、**22a** 及び **23a** が主生成物であった (entry 1). **22a** 及び **23a** は、アセテート **30** 及び **31** にそれぞれ誘導し、HPLC を用いて分離精製したのち、NOESY スペクトルにより立体化学を決定した。反応温度を -78°C にすると原料のアルデヒド **21a** の回収が増加し、環化生成物の収率が 38% へと低下した (entry 2). HMPA を反応系に添加すると、反応温度が室温のみならず -78°C においても、環化生成物の収率向上が観測された (entry

Table 1. Reductive Cyclization of **21a**

Entry	Additives (eq.)	Temp. (°C)	Yield (%) [ratio <sup>a)</sup> ]	
			21a	22a : 23a : 27a
1	—	0	12	77 [47 : 48 : 5]
2	—	-78	33	38 [37 : 33 : 30]
3	HMPA	0	—	87 [40 : 52 : 8]
4	HMPA	-78	—	78 [48 : 46 : 6]
5	MeOH (2.0 eq.)	0	—	96 [59 : 14 : 27]
6	MeOH (2.0 eq.)	-78	9	63 [43 : 11 : 46]
7	HMPA/MeOH (2.0 eq.)	0	—	61 [37 : 28 : 35]
8	HMPA/MeOH (2.0 eq.)	-78	2	93 [19 : 9 : 72]

a) Ratios were determined by GC analyses.

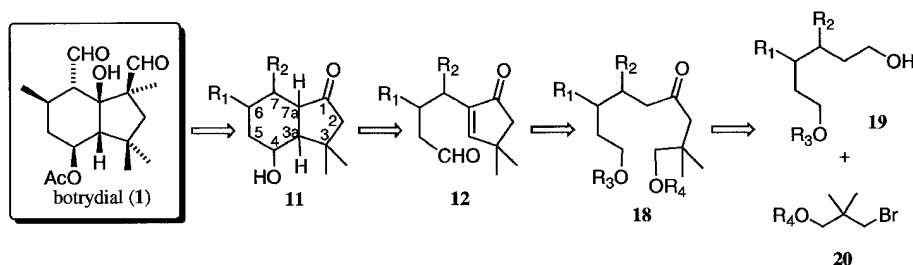


Fig. 3. Synthetic Plan of Botrydial (1)

3, 4). 反応系にプロトンソースが存在すると *trans* のアルコール **27a** の生成比が上昇し (entry 5, 6), さらに HMPA 及び MeOH を両方添加した系ではその生成比が逆転し, **27a** が主生成物となった (entry 7, 8).

また, 生成物の立体化学を確認するために, 化合物 **23a** を塩基性条件下で異性化を行ったところ, **22a**:**23a** が 93:7 の比で平衡に達した. ついで, 化合物 **27a** についても同様の条件下で異性化を行うと **26a** が得られた (**26a**:**27a**=21:79).

このようにエノン-アルデヒド **21a** を基質とした環化反応では, 添加物がない場合は化合物 **22a**, **23a** が主生成物であったが, プロトンソースを加えると化合物 **27a** の割合が増加した. それらの C-4 位の水酸基と C-3a 位の核間水素は, 前者では *cis* であり, 一方後者では *trans* の関係であることが分かる. この事実より, その立体選択性について反応機構を Fig. 4 のように考察した. つまり, アルデヒドが還元されて生じた, SmI<sub>2</sub> が配位した側鎖は,

立体的にかさ高い. それゆえ, プロトンソースが存在しなければ, **21a-A** が優位な配座をとり, C-4 位の水酸基と C-3a 位の核間水素が *cis* である生成物 **22a** 及び **23a** へと環化する. また, 電気化学的に考察すると,  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和ケトン, 飽和のアルデヒドよりも容易に還元を受けることが予想される. 一方, カルボニル基の SmI<sub>2</sub> による還元は平衡反応であり, ラジカルカップリング及びサマリウムエノレートのプロトン化は競争的に起きる. それゆえにプロトンソースが反応系内に存在すると, **21a** のエノン部の還元と引き続くプロトネーションにより **21a-J** を生じることが予想される. これがサマリウムにより, さらに一電子還元を受けて生じた **21a-K** は, 5員環上のカルボニル基に影響された配座で環化し, このことが C-4 位の水酸基と C-3a の核間水素が *trans* の環化生成物の増加につながっていると考えた.

つまり, *trans* 縮環で C-4 位の水酸基と C-3a の核間水素が *cis* の関係である, 3,3-ジメチルヒドリ

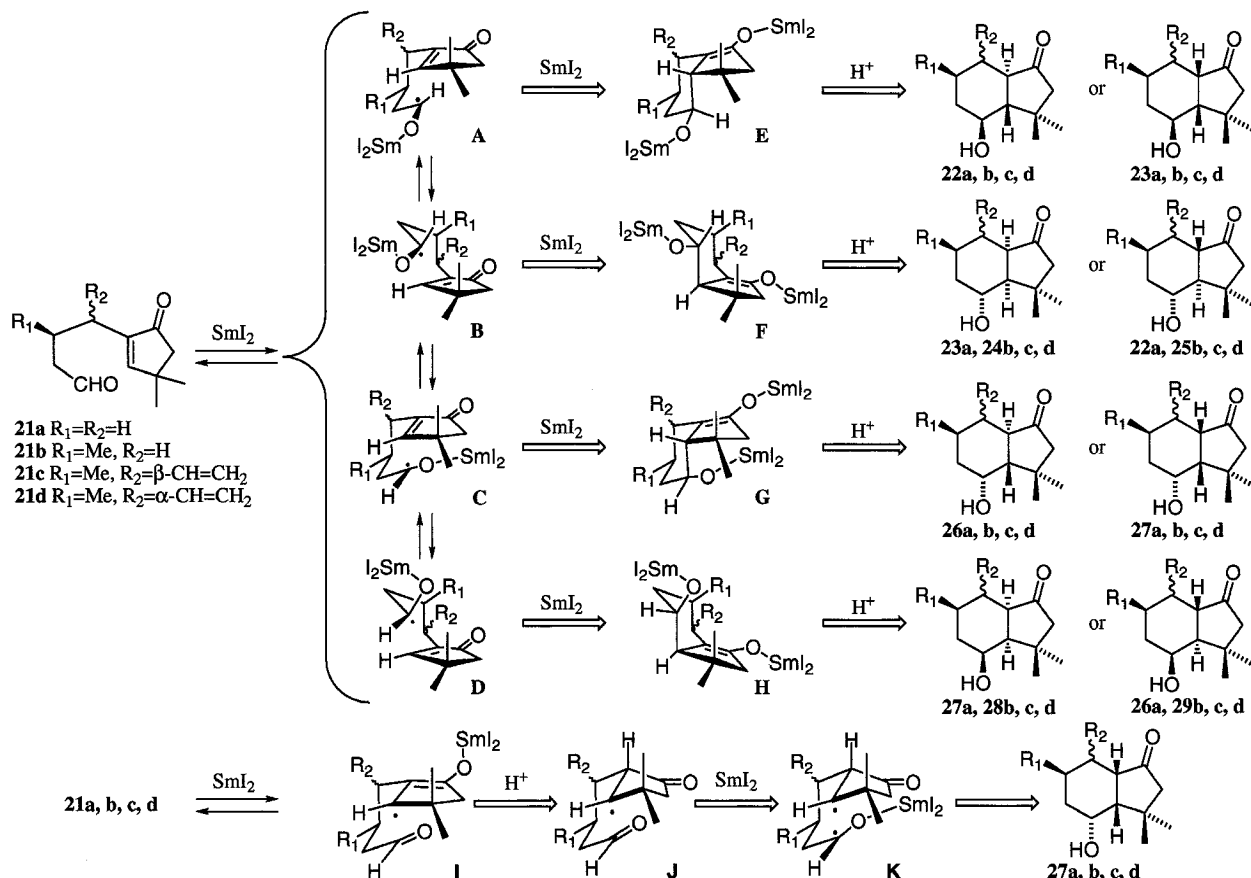


Fig. 4. Plausible Mechanisms of Cyclization Reaction of Enone-Aldehyde **21a, b, c, d**

シダノン **22a** を効率よく合成するには、 $\text{SmI}_2$  に HMPA を添加して  $0^\circ\text{C}$  で反応した後、塩基で異性化を行うことにより、80%の収率で達成できる。

ついで、側鎖上にメチル基を有するエノン-アルデヒド **21b** についてその還元的環化反応を検討し Table 2 に示した。この反応系では、生成し得る4つのジアステレオマーのうち3種が単離された。化合物 **32** は化合物 **22b** がさらに還元を受けたものである。まず、何も添加物を加えない場合は、**22b** 及び **23b** が主生成物であった (entry 1)。また、MeOH を 2.0 当量添加したときには *trans* 配置の生成物 **27b** は 17%であったが (entry 3)、25 当量の MeOH を添加し  $-78^\circ\text{C}$  で反応を行うと、収率はいくぶん低下したものの、そのジアステレオマー生成比は逆転し **27b** が単一生成物で得られるに至った (entry 4)。

また、生成物の立体化学を確認するために、**27b** を塩基性条件下で処理したところ、**26b** との平衡混合物 (**27b** : **26b** = 64 : 36) が得られた。ついで、**23b** 及び **22b** についてそれぞれ異性化を行い、**23b** : **22b** が 17 : 83 の平衡に達することを確認した。

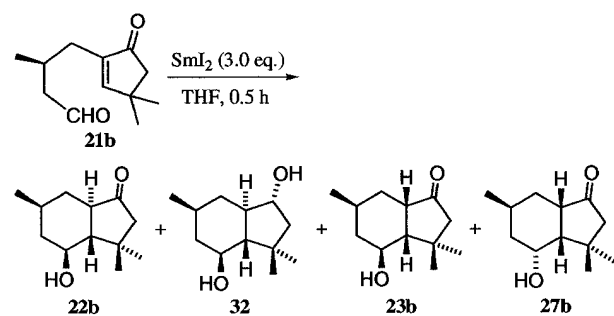
この反応系では、側鎖に存在するメチル基は遷移状態における安定性に寄与するものの、生成する水酸基と核間水素との立体化学については、メチル基

が存在しないものとはほぼ同等であった。Figure 4 に示すように、添加物なしか、又は HMPA だけを加えたとき、サマリウムが配位した側鎖が外側にある中間体が優位となると同時に、メチル置換基がエカトリアルになる中間体 **21b-A** が最も安定なものとなる。また、過剰の MeOH を添加したときには、前述したように、エノンの還元とプロトンネーションにより中間体 **21b-K** の形成を経て、*trans* の立体を有する **27b** が得られるものと考えた。

ビニル置換基を有するアルデヒド **21c** について、その還元的環化を検討し、Table 3 に示した。この環化反応では、8種類のジアステレオマーが生成する可能性があるが、そのうち5種類が単離された。添加物を何も加えないか、HMPA のみを添加した場合には、化合物 **22c** が主生成物であり、水酸基と核間水素が *cis* の関係であった (entry 1, 2, 3, 4)。またプロトンソースとして 25 当量の MeOH を添加すると *trans* の **27c** が主生成物となった (entry 5, 6)。

Figure 4 を用いて前に考察したのと同様のメカニズムをこの系にも適用することができる。添加物な

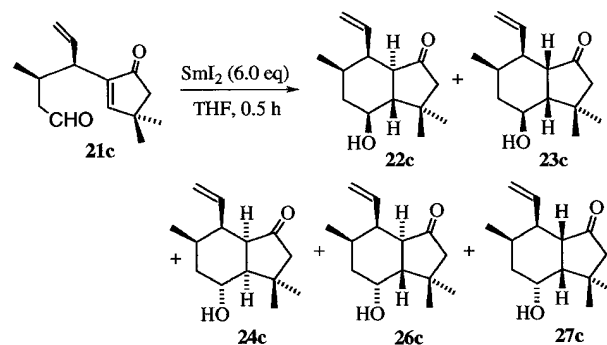
Table 2. Reductive Cyclization of **21b**



Entry	Additives (eq.)	Temp. ( $^\circ\text{C}$ )	Recovery (%)		Yield (%) [ratio <sup>a)</sup> ]	
			<b>21b</b>	<b>22b</b> : <b>32</b> : <b>23b</b> : <b>27b</b>	<b>21b</b>	<b>22b</b> : <b>32</b> : <b>23b</b> : <b>27b</b>
1	—	0	11	60		[23 : 4 : 60 : 13]
2	HMPA	0	0	81		[26 : 11 : 47 : 16]
3	MeOH (2.0 eq.)	0	23	56		[42 : 5 : 36 : 17]
4	MeOH (25 eq.)	$-78$	18	57		[0 : 0 : 0 : 100]

a) Ratios were determined by GC analyses.

Table 3. Reductive Cyclization of **21c**



Entry	Additives (eq.)	Temp. ( $^\circ\text{C}$ )	Recovery (%)		Yield (%) [ratio <sup>a)</sup> ]					
			<b>21c</b>	<b>22c</b> : <b>23c</b> : <b>24c</b> : <b>26c</b> : <b>27c</b>	<b>21c</b>	<b>22c</b>	<b>23c</b>	<b>24c</b>	<b>26c</b>	<b>27c</b>
1	—	0	10	55						
2	—	$-78$	4	66						
3	HMPA	0	—	73						
4	HMPA	$-78$	6	59						
5	MeOH (25 eq.)	0	—	70						
6	MeOH (25 eq.)	$-78$	58	30						

a) Ratios were determined by GC analyses.

しか、又は HMPA だけを加えた際には、配位したサマリウムのかさ高さのため、側鎖が外側に配向し、C-4 の水酸基と C-3a の核間水素が *cis* の関係である環化体が得られたものと考えられる。このとき **21c-A** のような配座はメチル及びビニルの置換基によってより安定化される。一方で MeOH を添加したときには、エノンの還元とプロトネーションにより形成した中間体 **21c-J** を経て、**27c** のような *trans* の配置を有する環化体が優先的に得られるものと考察した。

最後に、ビニル基について、**21c** のジアステレオマーであるエノン-アルデヒド **21d** について SmI<sub>2</sub> による反応を検討した。その結果、可能性のある 8 種の環化体のうち、4 種の生成が認められた。このアルデヒド **21d** からの生成物は、いずれの条件下でも選択性が散る傾向がみられた。その上、これらの結果はアルデヒド **21d** がフレキシブルさに欠けることに基づくと考えられ、MeOH 又は HMPA を添加してもその選択性に目立った変化はみられず、いずれの場合も **24d** 及び **27d** が主生成物となった。また、この反応系に限って側鎖及び環内のカルボニル基同士がカップリングして生成したジオール **33** を与えた。これはビニル基の立体配置の違いによる、その立体障害に基づくものと考えられる (Table 4)。

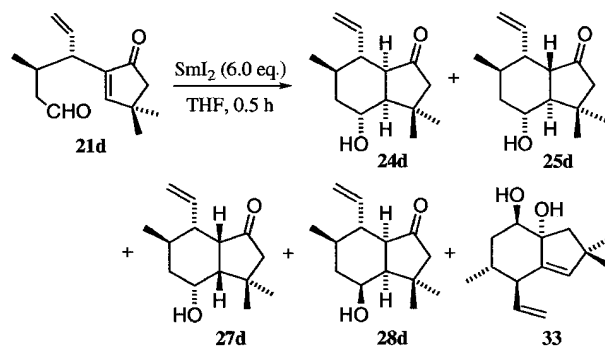
以上のことから、この系では、前述の 3 種の環化反応とはその中間体の安定性が異なり、その結果違う反応経路をとっていると考えられる。

以上のように SmI<sub>2</sub> を用いた 4 種のエノン-アルデヒド類縁体の還元的環化反応を検討した結果、6-Endo-Trig 型の環化が起こり、容易にヒドリダノン骨格の形成を行うことができた。現在、優先的に生成するヒドリダノン **22c** を用いて、botrydial (**1**) 及び norbotryal acetate (**2**) へ向けた変換をさらに検討中である。

### 3. Alliacolide 合成の試み<sup>17)</sup>

Alliacolide (**6**) の効率的な骨格形成を目指してその環化反応を試みた。対応する環化前駆体であるエノン-アルデヒド **34** に対し、SmI<sub>2</sub> を用いた環化を検討し、その結果を Table 5 に示した。残念ながら 5-Exo-Tet 型のカルボニル基同士のカップリングは起こらず、エノンの β 位とアルデヒドが 6-Endo-Trig 型に環化し、単一の生成物 **35** を与えるに留ま

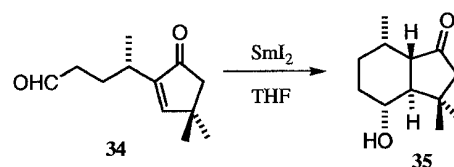
Table 4. Reductive Cyclization of **21d**



Entry	Additives (eq.)	Temp. (°C)	Recovery (%)	Yield (%) [ratio <sup>a)</sup> ]				
				<b>21d</b>	<b>24d</b>	<b>25d</b>	<b>27d</b>	<b>28d</b>
1	—	0	—	—	68	[58 : 19 : 16 : 7 : 0]		
2	—	-78	—	—	86	[53 : 16 : 21 : 10 : 0]		
3	HMPA	0	—	—	52	[30 : 9 : 26 : 21 : 14]		
4	HMPA	-78	—	—	76	[31 : 8 : 32 : 14 : 15]		
5	MeOH (25 eq.)	0	—	—	83	[49 : 16 : 20 : 15 : 0]		
6	MeOH (25 eq.)	-78	3	—	76	[43 : 12 : 38 : 7 : 0]		

a) Ratios were determined by GC analyses.

Table 5. Results of the Reaction of **34** with SmI<sub>2</sub>



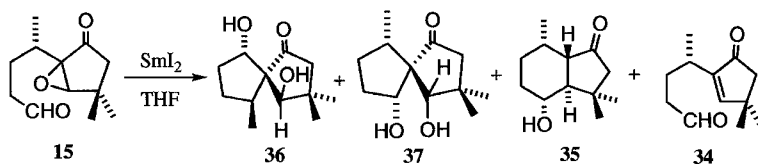
Entry	SmI <sub>2</sub> (eq.)	Additives (eq.)	Temp. (°C)	Time (h)	Yield of <b>35</b> (%) <sup>a)</sup>
1	3	HMPA (5)	0	0.5	27
2	6	MeOH (5)	0	1.25	25

a) Yields are isolation yields.

った。

また、上記のような環化形式を妨げる目的で、α, β エポキシケトン **15** についても同様に SmI<sub>2</sub> を用いた環化を検討した。その結果を Table 6 に示す。反応系に添加物を何も加えないときは、スピロ化合物 **36** 及び **37** が優先的に生成した (entry 1)。一方プロトンソースを加えたときはその割合が減少し、エノン **34** の環化の際と同様の化合物 **35** が生成する傾向となった (entry 2, 3)。

これらの結果を考察し Fig. 5 にまとめた。エポ

Table 6. Results of the Reaction of **15** with  $\text{SmI}_2$ 

Entry	$\text{SmI}_2$ (eq.)	Additives (eq.)	Temp. (°C)	Time (h)	Yields (%) ( <b>36</b> : <b>37</b> : <b>35</b> : <b>34</b> ) <sup>a)</sup>
1	12.0	—	0	1	89 (47 : 27 : 26 : 0)
2	6.0	MeOH (10)	0	0.5	62 ( 5 : 40 : 55 : 0)
3	8.0	MeOH (10)	-78	1	53 ( 0 : 24 : 38 : 38)

a) Yields are isolation yields and ratios of products were determined by GC-MS.

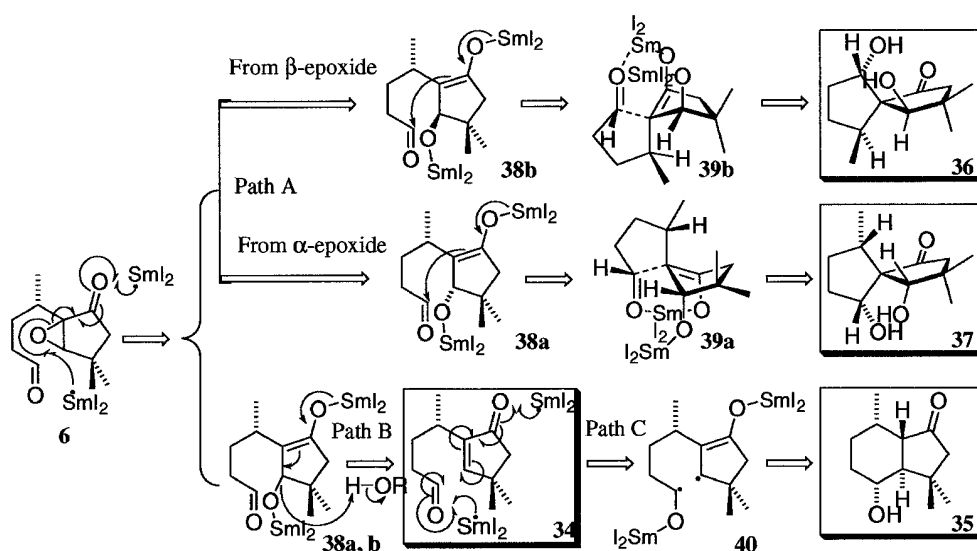


Fig. 5. Proposed Reaction Mechanism

キシケトンの還元においてプロトンソース無添加の場合には、 $\alpha$ 位に生じたアニオン種 **38b** 又は **38a** がアルドール反応のタイプでアルデヒドに攻撃することにより、スピロ化合物 **36**, **37** が優先的に得られると考えられる。また、基質のエポキシド **15** は2種のジアステレオマーの混合物であり、結果として2種の異性体 **36** 及び **37** が生じたものと考えられる。一方で、プロトンソースとして MeOH を大過剰添加した場合には、Path B に示した E2 脱離のようなヒドロキシル基の脱離に由来するエノン-アルデヒド **34** がひとまず生成する。ついで過剰の  $\text{SmI}_2$  によりさらにこれが環化して二環性化合物 **35** が主生成物として得られるものと考えている。

結局これらの反応系では、アルデヒドとケトンが直接カップリングした生成物を得ることができな

った。

#### 4. Coronafacic Acid の全合成<sup>18)</sup>

Figure 6 で示したように、coronafacic acid (**9**) 合成のためのヒドリダノン環構築に必要な閉環前駆体を **17** と想定し、 $\text{SmI}_2$  を用いた還元的環化反応による環化を順次検討した。

まず、本環化反応の一般性を求めて、側鎖及び5員環上に置換基を有しないエノン-アルデヒド **42** の環化反応を検討した結果を Table 7 に示す。何も添加物を加えない場合は、4位の水酸基とその隣の3a位の水素が *cis* である化合物 **43** が主生成物として得られた (entry 1–3)。プロトンソースとして、MeOH を2当量、又は4当量添加した場合 (entry 4–9) は、何も添加物を加えない場合 (entry 1–3) と同様に4位の水酸基とその隣の3a位の水素が *cis*

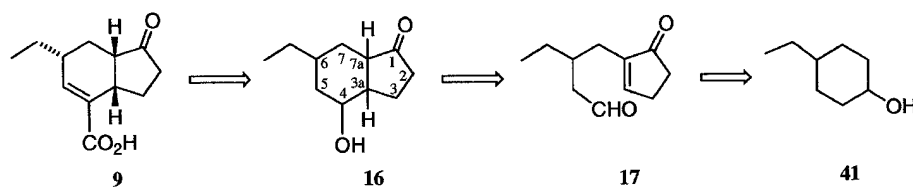
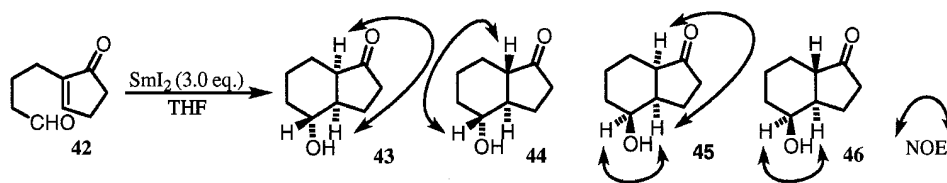


Fig. 6. Synthetic Plan of Coronafacic Acid (9)

Table 7. Reductive Cyclization of 42



Entry	Additives (eq.)	Temp. (°C)	Recovery (%)	Yield (%)	Ratio <sup>a)</sup>				Entry	Additives (eq.)	Temp. (°C)	Recovery (%)	Yield (%)	Ratio <sup>a)</sup>			
					43	44	45	46						43	44	45	46
1	none	-78	—	66	90	8	2	—	13	HMPA	-78	—	23	78	7	10	5
2	none	0	—	97	80	14	4	2	14	HMPA	0	9	63	65	22	9	4
3	none	rt	—	64	81	10	5	5	15	HMPA	rt	—	44	78	7	7	8
4	MeOH (2)	-78	—	72	72	17	7	4	16	HMPA, MeOH (2)	-78	2	10	60	17	17	11
5	MeOH (2)	0	—	80	80	13	7	—	17	HMPA, MeOH (2)	0	2	34	69	17	11	3
6	MeOH (2)	rt	—	75	76	10	10	4	18	HMPA, MeOH (2)	rt	4	35	86	6	5	3
7	MeOH (4)	-78	—	18	41	41	11	7	19	NiI <sub>2</sub>	-78	—	67	81	—	19	—
8	MeOH (4)	0	—	89	76	12	16	2	20	NiI <sub>2</sub>	0	—	87	87	—	13	—
9	MeOH (4)	rt	—	96	70	—	20	10	21	NiI <sub>2</sub>	rt	—	79	79	—	21	—
10	MeOH (20)	-78	100	—	—	—	—	—									
11	MeOH (20)	0	—	63	35	3	48	14									
12	MeOH (20)	rt	—	84	64	—	36	—									

<sup>a)</sup> Ratios were determined by GC-MS analysis.

である化合物 **43** が主生成物として得られた。また、プロトンソースとして MeOH を 20 当量添加した場合は、反応温度が  $-78^{\circ}\text{C}$  では原料回収であったが (entry 10),  $0^{\circ}\text{C}$  では 4 位の水酸基とその隣の 3a 位の水素が *trans* である化合物 **45** が主生成物となった (entry 11)。また、HMPA を添加した場合 (entry 13–15), HMPA と MeOH (2 当量) を添加した場合 (entry 16–18) においても、4 位の水酸基とその隣の 3a 位の水素が *cis* である化合物 **43** が主生成物として得られた。さらに、NiI<sub>2</sub> を触媒量添加した場合 (entry 19–21) は、4 位の水酸基とその隣の 3a 位の水素が *cis* である化合物 **43** が主生成物として得られ、その選択性も高くなった。

また、これらの生成物の構造決定については、そ

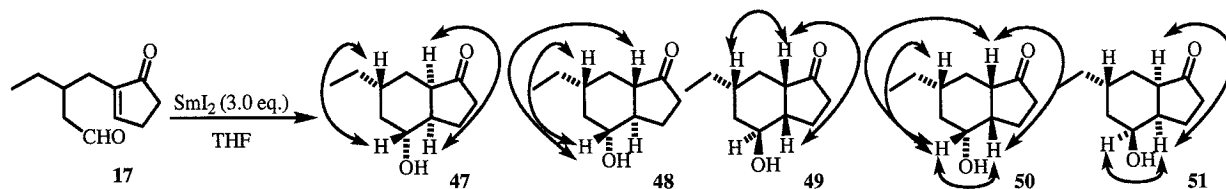
の <sup>1</sup>H NMR のシグナルの重なりが多く存在し、お互いが類似したものであった。そこでそれらを異性化することで、ヒドリダノン **43** 及び **44**, 又はヒドリダノン **45** 及び **46** の 2 種のペアをそれぞれ決定し、さらにこれらの情報を基に NOE を詳細に検討して決定した。

この反応系においては、水酸基と核間水素が *cis* になった化合物 **43** が主生成物となった。またプロトンソースを過剰に添加した系では化合物 **45** が増加した。

Coronafacic acid (**9**) 合成のための閉環前駆体のエノン-アルデヒド **17** については、4-エチルシクロヘキサノール (**41**) を出発物質とし 10 段階で合成した。このエノン-アルデヒド **17** のヨウ化サマリ



Table 8. Reductive Cyclization of 17



Entry	Additives (eq.)	Temp. (°C)	Recovery (%)	Yield (%)	Ratio <sup>a)</sup>					Entry	Additives (eq.)	Temp. (°C)	Recovery (%)	Yield (%)	Ratio <sup>a)</sup>				
					47	48	49	50	51						47	48	49	50	51
1	none	-78	6	47	59	29	13	—	—	13	HMPA	-78	5	20	53	—	—	7	40
2	none	0	—	66	50	18	19	13	—	14	HMPA	0	—	48	60	9	25	6	—
3	none	rt	—	64	47	20	21	12	—	15	HMPA	rt	—	61	48	16	25	11	—
4	MeOH (2)	-78	3	33	54	27	19	—	—	16	HMPA, MeOH (2)	-78	1	16	50	4	—	—	46
5	MeOH (2)	0	—	75	45	13	25	17	—	17	HMPA, MeOH (2)	0	—	42	58	17	—	—	25
6	MeOH (2)	rt	—	73	42	18	26	14	—	18	HMPA, MeOH (2)	rt	—	59	52	14	6	—	27
7	MeOH (10)	-78	3	43	5	—	—	4	91	19	NiI <sub>2</sub>	-78	15	82	41	27	32	—	—
8	MeOH (10)	0	2	58	33	12	—	12	43	20	NiI <sub>2</sub>	0	4	62	50	17	16	17	—
9	MeOH (10)	rt	—	69	32	12	—	17	39	21	NiI <sub>2</sub>	rt	8	78	61	28	11	—	—
10	<i>t</i> -BuOH (2)	-78	6	64	52	30	14	4	—	 NOE									
11	<i>t</i> -BuOH (2)	0	—	69	50	19	20	11	—										
12	<i>t</i> -BuOH (2)	rt	—	59	44	19	24	13	—										

<sup>a)</sup> Ratios were determined by GC-MS analysis.

ウムによる環化反応の条件を検討し、その結果を Table 8 に示した。側鎖にエチル基が存在するために、生成する可能性のある異性体の数は 8 種類となるが、そのうち 5 種類を確認した。何も添加物を加えない場合においては、4 位の水酸基とその隣の 3a 位の水素が *cis* である化合物 47 が主生成物として得られ、温度が低い方が化合物 47 の生成比が高くなった (entry 1—3)。プロトンソースとして、MeOH を 2 当量添加した場合 (entry 4—6)、*t*-BuOH を 2 当量添加した場合 (entry 10—12) は、何も加えない場合と同様に 4 位の水酸基とその隣の 3a 位の水素が *cis* である化合物 47 が主生成物として得られた。また、プロトンソースとして MeOH を 10 当量添加した場合 (entry 7—9) は、2 当量添加した場合の結果と異なり 4 位の水酸基とその隣の 3a 位の水素が *trans* である化合物 51 が主生成物として得られた。また、HMPA を添加した場合 (entry 13—15) は、-78°C において前述した MeOH を 10 当量添加した場合の結果と類似していた (entry 13)。0°C 又は室温では何も加えない場合の結果と同様であった。HMPA と MeOH を 2 当量を添加

した場合 (entry 16—18) においては、HMPA のみを添加した場合よりもさらに生成物 47 及び 51 の選択性が高くなった。さらに、NiI<sub>2</sub> を触媒量添加した場合は、4 位の水酸基とその隣の 3a 位の水素が *cis* である化合物 47 が主生成物として得られ、室温においてはその選択性が若干高くなった (entry 19—21)。

さらに構造を確認するために異性化実験を行った結果を Fig. 7 に示す。ケトアルコール 47 を塩基性条件下で異性化を行い、ケトアルコール 48 とのペアであることを確認した。また、ケトアルコール 49 の異性化により、今回の環化反応では生成が認められなかったジアステレオマー 52 が生成した。また、化合物 50 の異性化では化合物 53 が生成した。このように異性化実験は、複雑なジアステレオマーの立体化学決定において極めて有力な証拠となる。また同時に、異性化により特定の立体を有するジアステレオマーに収束させることが可能となり、引き続き天然物合成の中間体を得るための有力な手段にすることができる。

以上のように、環化前駆体 17 を用いた反応系に

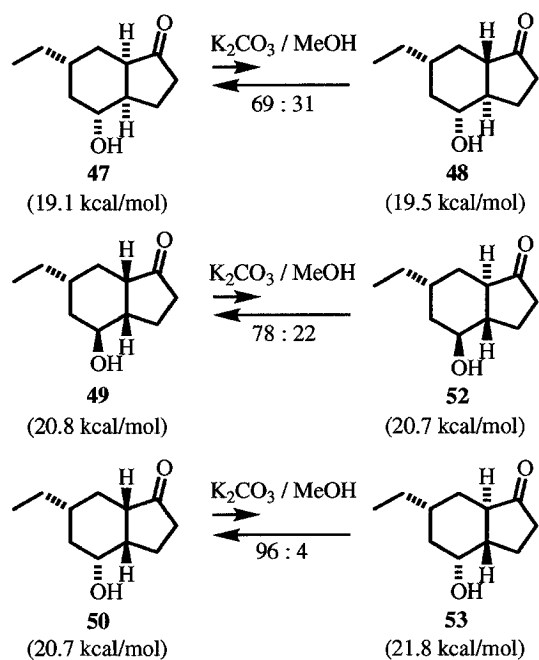
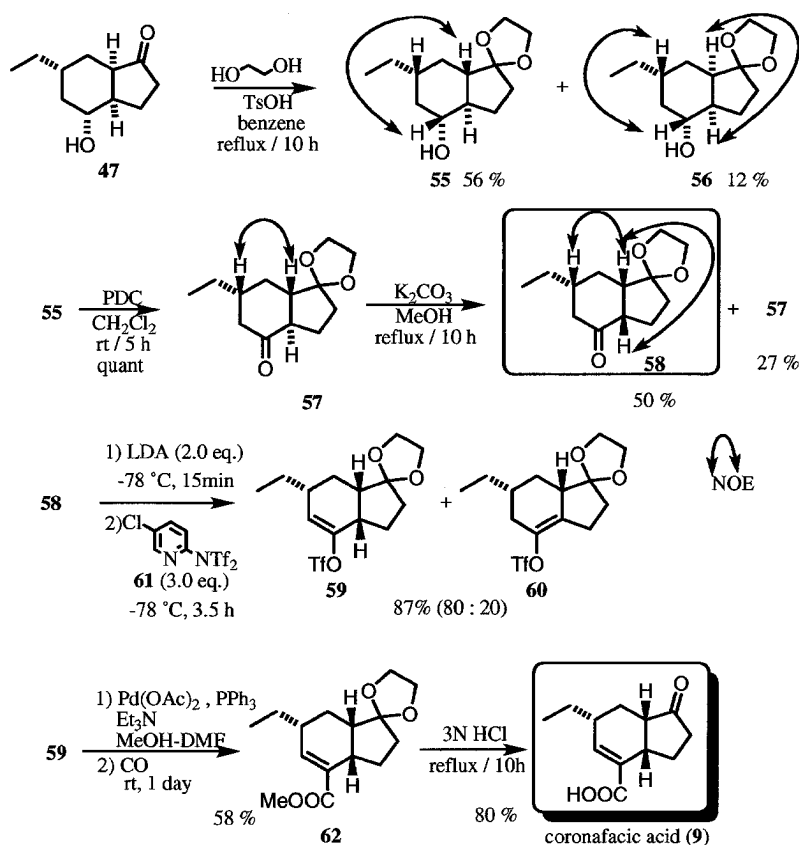


Fig. 7. Equilibration of Ketones

においては添加物を何も加えないときはケトオール **47** 及び **48** が主生成物であり、プロトンソースとして過剰の MeOH を加えたときは化合物 **51** が優先的に生成するという結果となった。これは、以前に Fig. 4 で考察したものと同様に、側鎖の置換基が中間体の安定性に寄与するためにこのような選択性をとるものと考えられる。

上記で検討してきた二環性化合物の一般的合成法を、天然物合成に応用することを計画した。Figure 8 で示すように、キー化合物として還元的環化反応で生成したヒドリンダノン誘導体 **47** を利用して、coronafacic acid (**9**) の合成を試みた。

環化反応で主生成物である **47** に対し、トシル酸触媒下でエチレングリコールで処理したところ、ケトンの  $\alpha$  位である核間の水素が異性化した、ケタール **55** を主生成物で与えた。ついで、ケタール **55** を酸化してケトン **57** に導き、塩基条件 ( $KOH-MeOH$ ) で異性化を行うと、再び核間の水素が異性化し、目的の立体である核間が *cis* のケタールケトン **58** を **58** : **57** = 50 : 27 の比で与えた。これら

Fig. 8. Total Synthesis of Coronafacic Acid (**9**)

の操作により、2種の核間の立体化学を両方とも目的の立体配置に反転させることができたことになる。

さらに、ケトン **58** を LDA, 続いてクロロピリジントリフレート **61** で処理することで、70%の収率で3置換のエノールトリフレートに誘導した。最後に Pd を用いた増炭反応により 58%の収率でメチルエステル **62** を得、引き続き酸処理により 80%の収率で coronafacic acid (**9**) の合成を完了した。

#### 結語

以上のように私は、SmI<sub>2</sub> を用いたエノン-アルデヒドの分子内環化反応では、その反応条件を変化することによりその立体選択性が大きく変化することを見出した。これまで、Baldwin 則による 4-Exo-, 5-Exo-, 6-Exo-, 又は 7-Exo-Trig タイプの環化は報告されているが、上記のヒドリندان合成のための環化は、6-Endo-Trig の形式を持つ反応となり、報告例は極めて少ない。また、2つの環の縮環は塩基によって異性化できることより、本反応によるヒドリندان骨格の立体選択的な合成法として有益なものとなる。

ここでは詳述していないが、現在当研究室では環化生成物である **22c** を合成中間体として、引き続き botrydial (**1**) 及び norbotryal acetate (**2**) の合成を進行中である。

**謝辞** 本総説で紹介した研究成果は、徳島文理大学薬品分析学教室で行われたものであり、終始ご指導、ご鞭撻を賜りました通 元夫教授に深甚なる謝意を表します。また、本研究においてご協力いただきました共同研究者の皆様に、深謝いたします。

#### REFERENCES

- 1) Molander G. A., *Chem. Rev.*, **92**, 29–68 (1992).
- 2) Molander G. A., Harris C. R., *Chem. Rev.*,

- 96**, 307–338 (1996).
- 3) Molander G. A., *Accounts Chem. Res.*, **31**, 603–609 (1998).
- 4) Molander G. A., Harris C. R., *Tetrahedron*, **54**, 3321–3354 (1998).
- 5) Inanaga J., *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **47**, 200–211 (1989).
- 6) Inanaga J., Ishikawa M., Yamaguchi M., *Chem. Lett.*, 1485–1486 (1987).
- 7) Shabangi M., Flowers R. A. II, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 1137–1140 (1997).
- 8) Shabangi M., Sealy J. M., Fuchs J. R., Flowers R. A. II, *Tetrahedron Lett.* **39**, 4429–4432 (1998).
- 9) Machrouhi F., Hamann B., Namy J. -L., Kagan H. B., *Synlett*, 633–634 (1996).
- 10) Lund H., Baizer M. M., “Organic Electrochemistry,” 3rd ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1991, p. 453.
- 11) Fehlhaber H.-W., Geipel R., Mercker H.-J., Tschesche R., Welmar K., *Chem., Ber.*, **107**, 1720–1730 (1974).
- 12) Cuevas O., Hanson J. R., *Phytochemistry*, **16**, 1061–1062 (1977).
- 13) Kimura Y., Fujioka H., Nakajima H., Hamasaki T., Irie M., Fukuyama K., Isogai A., *Agric. Biol. Chem.*, **50**, 2123–2125 (1986).
- 14) Farrel I. W., Halsall T. G., Thaller V., Bradshaw A. P. W., Hanson J. R., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1790–1793 (1981).
- 15) Ichihara A., Shiraiishi K., Nishiyama K., Sakai R., *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 636–637 (1977).
- 16) Sono M., Nakashiba Y., Nakashima K., Tori M., *J. Org. Chem.*, **65**, 3099–3106 (2000).
- 17) Sono M., Nakashiba Y., Nakashima K., Takaoka S., Tori M., *Heterocycles*, **54**, 101–104 (2001).
- 18) Sono M., Hashimoto A., Nakashima K., Tori M., *Tetrahedron Lett.*, **41**, 5115–5118 (2000).