

天然ピラゾールアルカロイド withasomnine 類の合成研究[‡]

宇佐美吉英*, 市川隼人

Synthetic Studies on Natural Pyrazole Alkaloid Withasomnines

Yoshihide USAMI,^{a*} Hayato ICHIKAWA^{a,b}^aOsaka University of Pharmaceutical Sciences, 4-20-1 Nasahara, Takatsuki, Osaka 569-1094, Japan^bCollege of Industrial Technology, Nihon University, 1-2-1 Izumi-cho, Narashino, Chiba 275-8575, Japan

(Received October 11, 2011; Accepted November 9, 2011)

There have been a few example of pyrazole alkaloids isolated from nature. Withasomnine (**1a**) was originally isolated by Schröter and co-workers in 1966 from the root bark of *Withania somnifera* Dun. (Solanaceae), which is distributed in South Europe, India and Africa. The product derived from the root of the plant is called as *Achwagandha* in *Ayurveda*, which is a system of Indian traditional medicine and form of alternative medicine, or Indian Ginseng. And it has been used for drug purposes in India. Later in 1990's isolation of two more withasomnines **1b**, **1c** along with **1a** from the root bark of *Newbouldia laevis* Seem. (Bignoniaceae) had reported. Withasomnine **1a** exhibited CNS and circulatory system depress, mild analgesic, inhibition of TBL₄, COX-1, COX-2.

So far several total syntheses of **1a** have been reported. In the course of our recent studies focused on direct functionalization of pyrazoles at C-4, we have developed a synthesis 4-hydroxy-1*H*-pyrazoles and applied this method in a new divergent total synthesis of **1a-c**. In this review, the total syntheses of **1** published to date including our recent work were summarized.

Key words —withasomnine; alkaloid; total synthesis; natural product; pyrazole

1. はじめに

1966年, Katritzky らによってピラゾールを含む天然アルカロイド withasomnine (**1a**) が *Withania somnifera* Dun. (Solanaceae ナス科) の根皮より単離, 構造決定された (Fig.1)¹⁾. これに先立つこと約半世紀, 1911年 Power と Salway によって同植物のアルカロイド成分の研究において粗塩基をアルカリ分解した際, 融点 116°C の塩基性化合物を得たと報告されていた²⁾. 1963年には Schwarting らによって同植物の根部のアルカロイド成分の研究で9種の塩基性化合物を単離し, そのうち8種の物は同定されたが, 融点 117-118°C の化合物の構造は明らかにされないままであった³⁾. Katritzky

らが withasomnine と名付けたアルカロイドは, 融点 117-118°Cを示し, Schwarting らの化合物と同一のものと考えられる. 本化合物の化学構造は, IR, UV, NMR スペクトルの解析により Fig.1 に示した **1a** のように推定された. *Withania somnifera* は, 主に地中海, 南アフリカ, インドに分布しており, 特にインドにおいては薬用に栽培されており, 古のインドより伝統的なアーユルヴェーダ医学 (*Ayurveda*: Sanskrit 語) においてその植物根部よりなる生薬は *Achwagandha* (Sanskrit 語) あるいはインド人参 (Indian Ginseng) とも呼ばれ, 主に強精強壯作用やストレス軽減作用のある薬としてバザーにおいて市販されてきたが最近ではインターネットで通信販売されるようになってい

* Corresponding author; E-mail: usami@gly.oups.ac.jp

a. 大阪薬科大学・有機薬化学研究室, b. 日本大学生産工学部

‡ 本総説は, 2011年7月24日に御逝去された恩師, 藤田榮一先生 (京都大学名誉教授, 元大阪薬科大学学長) に捧げられるものです.

る。本植物の有効成分は主含有物であるアルカロイド成分および withanolide と呼ばれるステロイド性のラクトン成分と考えられており、**1a** 単独の活性についての研究例はこれまでのところ少なく、1970年にHullerらにより中枢神経抑制作用、循環器系抑制作用および弱い鎮痛作用⁵⁾、2009年にBaucerらによるTBL4、COX-1、COX-2酵素阻害活性の報告にとどまっている⁶⁾。

また、**1a**の生成経路については、¹⁴C放射性同位体を用いた実験からFig. 2に示したようにオルニチンおよびフェニルアラニンが前駆物質であることが明らかになっている⁷⁾。

1990年代に入ってから西アフリカに分布する植物 *Newbouldia laevis* Seem. (Bignoniaceae ノウゼンカズラ科)の根皮より**1a**およびその同族体(**1b**, **c**)、newbouldine 類(**2a-c**)の単離が報告され⁸⁾、さらにその後、*Elytraria acaulis* (Acanthaceae キツネノゴマ科)および*Discopodium penninervium* (Solanaceae ナス科)といった高等植物からの**1a**

の単離が報告された⁹⁾。

私たちは、これまでピラゾールの4位の直接官能基化反応の開発について研究を行っており、その過程で4-hydroxy-1*H*-pyrazole 類の合成法を開発し、その応用例として**1a-c**の分岐的な全合成を達成し、最近その成果を報告した¹¹⁾、¹²⁾。Withasomnine (**1a**)の化学合成はこれまで数多く報告されてきたが、本稿では我々の全合成を含めた**1a**の全合成研究についてまとめた。

2. 森本らによる withasomnine (**1a**) の全合成¹³⁾

1968年の *Tetrahedron Letters* 誌に続けて2報の withasomnine (**1a**)の全合成研究が掲載された。よく見ると日本での投稿受付は本節で紹介する藤沢薬品の森本らが同年9月11日、次節で紹介する乙卯(いつう)研究所の尾中らのものがその翌日である^{14a)}。よって厳密に言えば森本らが最初の

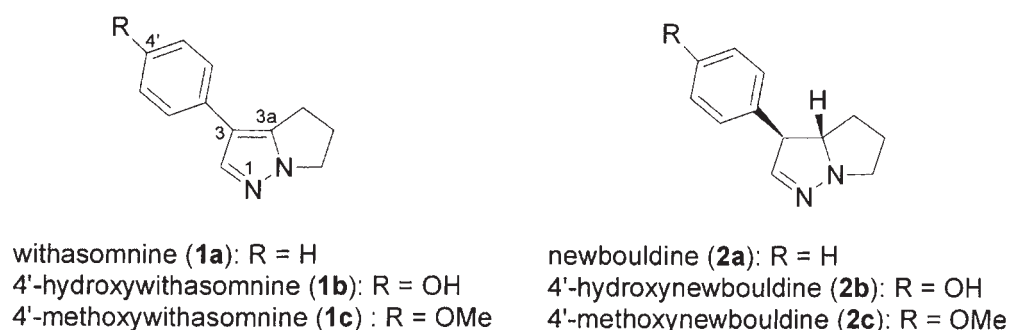


Fig.1 Structures of withasomnines **1a-c** and newbouldines **2a-c**

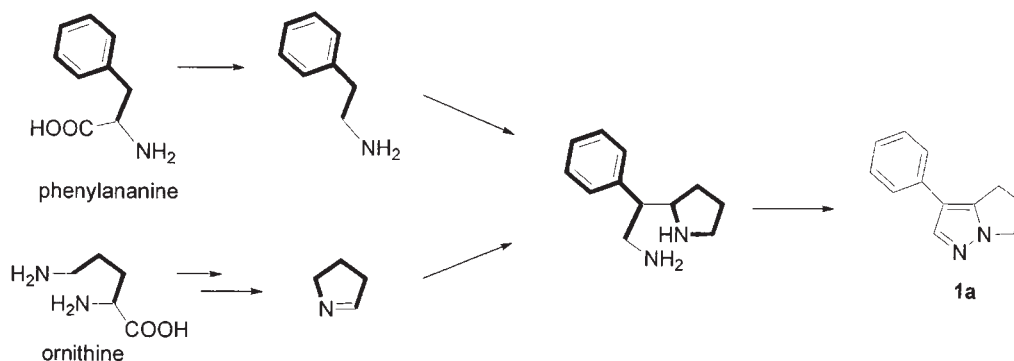


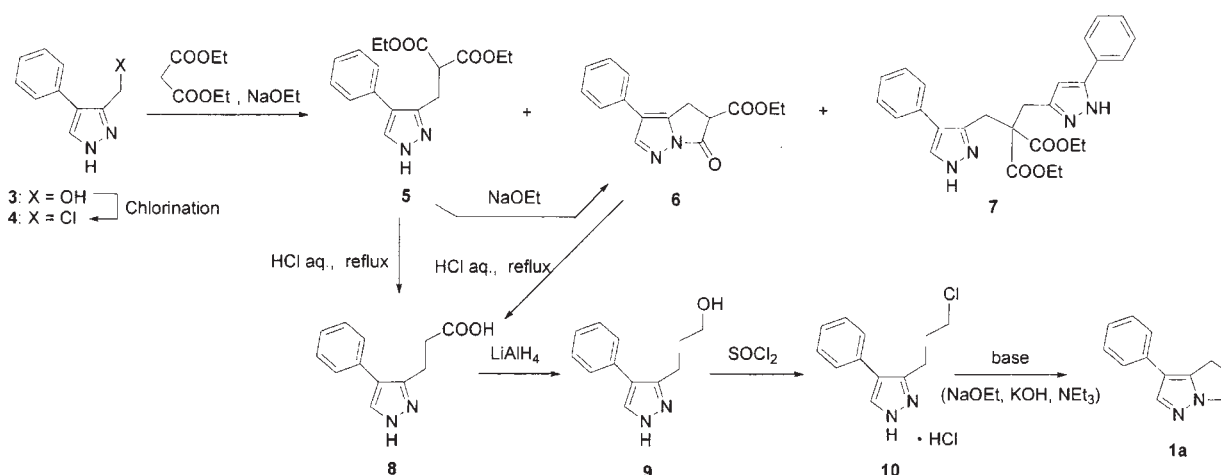
Fig.2 Biosynthesis of withasomnine **1a**

全合成を成し遂げたということになる。ただし、次々節で紹介する東北大学の亀谷、小笠原らの位置異性体合成の薬学雑誌受付日が同年7月29日(発行は1969年)¹⁵⁾であるから構造の合成化学的裏付けは亀谷らの業績ということになるか。いずれにしても**1a**の合成はこの年、日本において有機合成化学者の間で苛烈な競争の只中にあったことは間違いない。

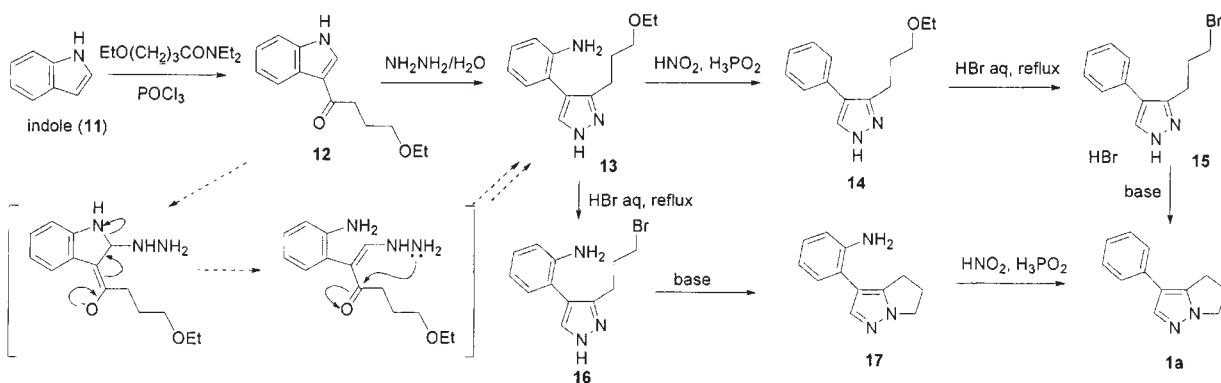
森本らは、2通りの合成経路を経てそれぞれ**1a**を合成した。方法Aとして4-フェニル-3-ヒドロキシメチルピラゾール(**3**)の水酸基を塩素化し(具体的な方法は述べられていないがPCl₅あるいはSOCl₂を用いたと考えられる)、生成した塩化物**4**に対しNaOEtを用いるマロン酸エステル合成を行いジエステル**5**、ラクタムエステル**6**、対称ジエステル**7**の混合物とし、**5**および**6**はそれぞれ塩酸で還流することにより脱炭酸を起こしカルボン酸**8**を与えた。これをLiAlH₄で還

元しアルコール**9**としたのちSOCl₂を用いて塩化物**10**、最後にNaOEt, KOH, Et₃Nのような塩基を作用させ目的の**1a**を合成した(Scheme 1)。

また、B法としてインドール(**11**)をオキシ塩化リンと*N,N*-ジエチル4-エトキシピチルアミドでアシル体**12**とした後、ヒドラジンを作用させピラゾール環を構築し中間体**13**へと導いた。この環化の反応機構は、Scheme 2に示すように推定される。中間体**13**の芳香族第一級アミンをジアゾ化後還元することで窒素官能基を脱離させ**14**とした後、HBr還流下で臭素化、これに塩基を作用させ**1a**へと導いた。また、中間体**13**からHBr還流下で臭素化後、塩基を作用させ先に環化した後、芳香族第一級アミンをジアゾ化後還元しても**1a**へと導くことに成功している。ただ、本報告には化学収率の記載の無いという点が残念である。



Scheme 1. Synthesis of withasomnine by Morimoto-Method A



Scheme 2. Synthesis of withasomnine by Morimoto-Method B

3. 尾中らによる合成¹⁴⁾

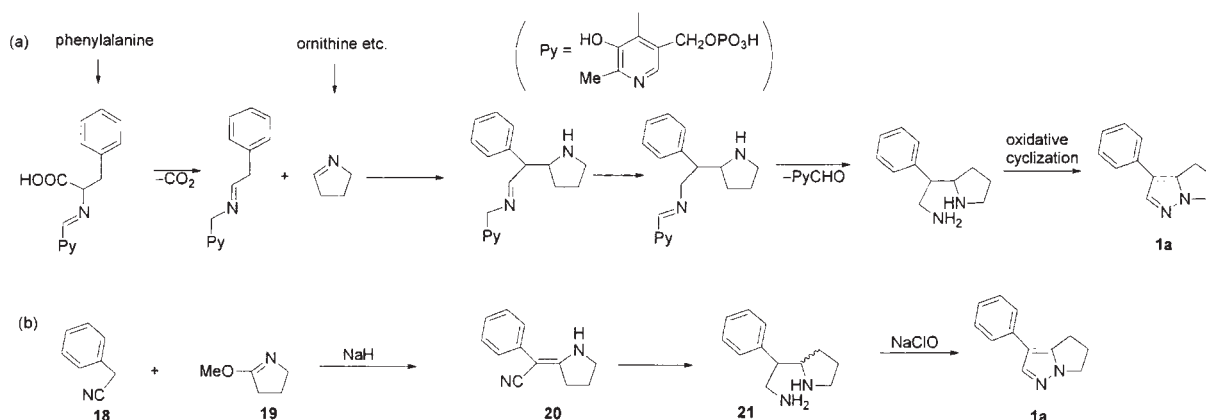
乙卯研究所の尾中らは独自に Scheme 3-(a) に示すような生合成仮説を推測し、これに沿ったユニークな biomimetic な合成経路を採った。彼らが独自に推定した生合成仮説は、先に紹介した放射性同位体を用いた実験で証明された生合成経路によく合致している点は特筆される。フェニルアラニン由来の部分構造の β 位とピロリジン環の 2 位との間で C-C 結合形成をさせるために合成 synthon としてベンジルシアニド (18) と *O*-メチルピロリジン (19) を用いた。実際の合成は、Scheme 3-(b) に従って実施された。化合物 18 と 19 は、NaH 存在下ベンゼン中で縮合物 20 を与えた。これに対して触媒として PtO₂ を用い、エタノール-塩化水素中、Parr の還元装置を用いて接触水素添加反応させ、ジアミン 21 へと導いた。最後段階である 2 つのアミン部の酸化的カップリング反応は少量のメタノールを加えた氷冷下、次亜塩素酸ナトリウム (NaClO) 水溶液中で行われた。酸化的カップリングが起こった直後はピラゾリンを与えるが 4 位の水素は活性であるため芳香化し 1a へと至ると考えられている。

4. 小笠原らによる合成¹⁶⁾

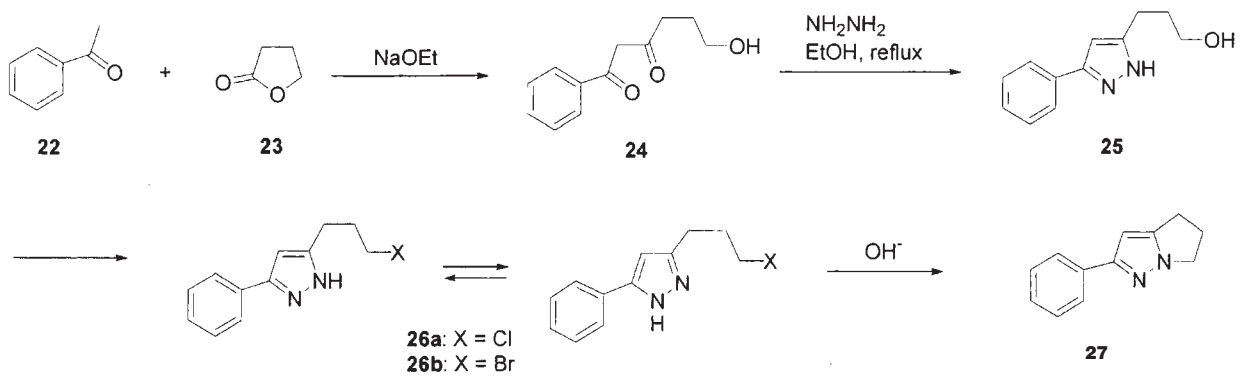
先にも述べたように 1969 年発行の薬学雑誌に亀谷、小笠原らは 1a に対する位置異性体の合成を薬学雑誌に報告した¹⁵⁾。アセトフェノン (22) と γ -ブチロラクトン (23) を NaOEt 存在下クライゼン縮合させ、ジオン 24 とし、これにヒドラジンを作用させてピラゾール環を構築した。オキシ塩化リンを用いて中間体 25 の側鎖の水酸基を塩素化すると塩化物 26 と閉環体 27 の約 1:1 の混合物となり、アルミナゲルを用いるカラムクロマトグラフィーで分離し目的の位置異性体 27 を得ることに成功した。得られた化合物 27 の各種スペクトルデータが天然のものとは異なっていたため天然物の構造は 1a であると結論付けた (Scheme 4)。

小笠原らは、1982 年に 1a の潜在的な対称性を有する 4-フェニルピラゾール (28) を鍵中間体とする新しい合成を報告した¹⁶⁾。4-フェニルピラゾール 28 においてピラゾールの互変異性により生じる異性体は同一化合物であるので、側鎖を導入する際の位置選択性については頓着する必要はないという考え方である。

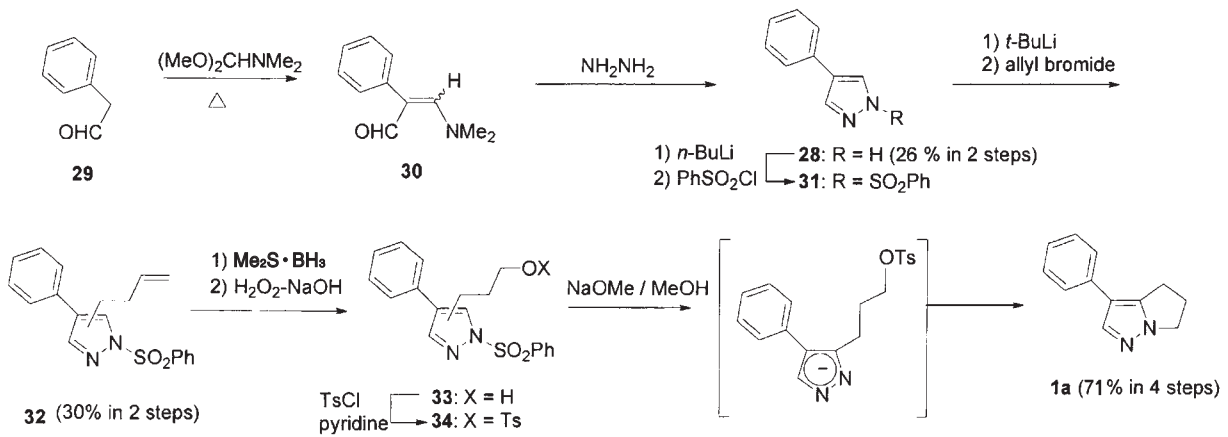
フェニルアセトアルデヒド (29) と *N,N*-ジメチルホルムアルデヒド ジメチルアセタールを加熱化反応させ、続いてヒドラジンを作用させピラゾール環を構築することで 28 を合成した。窒素



Scheme 3. (a) Biosynthetic hypothesis and (b) the biomimetic synthesis of withasomnine by Onaka



Scheme 4. Synthesis of regioisomer of withasomnine by Kametani



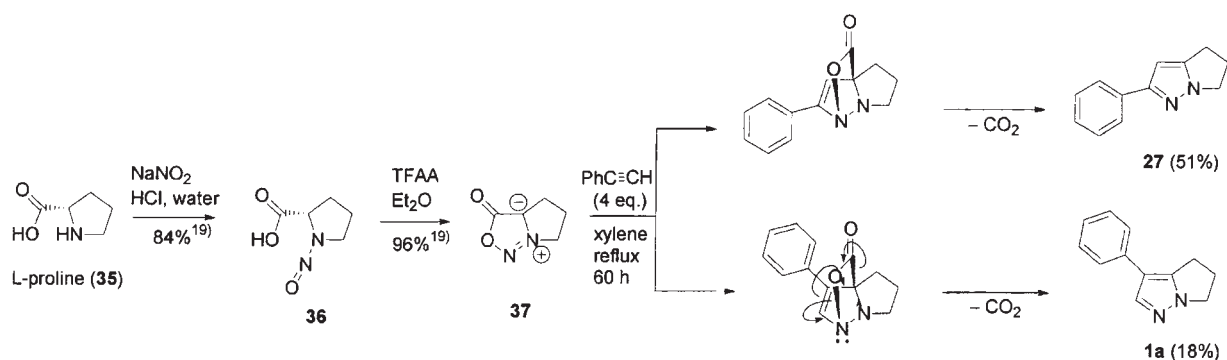
Scheme 5. Synthesis of withasomnine by Ogasawara

原子を保護して単一の4-フェニル-1-スルホンアミド (31) をここまでの総収率 29.6%で得た。このものに強塩基である *t*-BuLi を作用させることでアニオンを発生させ、アリルブロミドを加えアリル化すると位置異性体の混合物 32 を与える。この混合物にヒドロホウ素化-酸化反応を用いて逆マルコフニコフ型水和物 33 とした後、水酸基をトシル化、続いて NaOMe を作用させ保護基を外すと分子の幾何学的な要因から側鎖に近いほうの窒素からのみ分子内環化を起こし 70.8%の収率で 1a を与えた (Scheme 5)。

5. Ranganathan グループの合成¹⁷⁾

大変興味深いことにここまでの合成は全て日本のグループの研究によるものであった。小笠原グループの報告の2年後の1985年、*Withania*

somnifera の母国ともいべきインドから Ranganathan グループが新たに1工程の合成法を発表した。本合成で用いられた出発物質はL-プロリン (35) から中間体 36 を経て2工程で合成できるイリド 37 である。イリド 37 (原文では meso-ionic system と表現) に対しフェニルアセチレンをキシレン中、還流させることで1,3-双極子付加反応を起こさせた際、2種の付加体を経てこれらが直ちに脱炭酸を起こし、1a と 27 を与えた (Scheme 6)。残念なことに 37 とフェニルアセチレンのモル比を変えて検討したが最良の結果として所望の 1a の収率が18%、異性体 27 が51%であった。ただ、比較的安価な原料 35 から 37 への合成を kg スケールで実施することが可能である点は特筆される。また、本研究は後に述べる Harrity グループの研究に大きな影響を与えていることでも注目されるべきである。



Scheme 6. Synthesis of withasomnine by Ranganathan

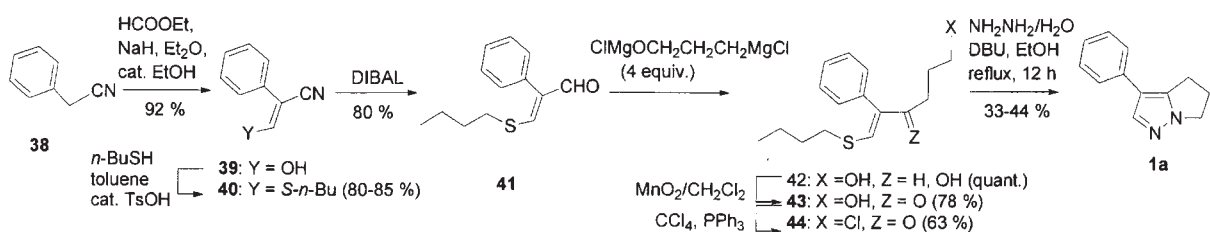
6. Maldonado グループの合成²⁰⁾

Maldonado らが 1991 年に発表した合成法は、ピラゾール環を 1,3-ジカルボニル化合物とヒドラジンとの環化反応によって構築し、同時に分子内 *N*-アルキル化によってピロリジン環を構築するというものである。フェニルアセトニトリル (38) に触媒量のエタノール存在下、ギ酸エチルと NaH を用いてホルミル化し既知化合物であるエノール 39 を合成し、これにチオブタノールによるマイケル付加、続く脱水によってチオエーテル 40 へと導いた。DIBAL を用いてアルデヒド 41 へと還元した後、官能基化されたグリニアル試薬 $\text{ClMgOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{MgCl}$ (4eq.) を作用させ定量的に酸に敏感なアリルアルコール 42 とした。アリルアルコール 42 は MnO_2 を用いて酸化しエノン 43 へと酸化された。末端の水酸基は四塩化炭素とトリフェニルホスフィンを作用させることにより塩素原子に置換され、この最終中間体 44 にヒドラジンを作用させることによりダブル環化縮合反応により 1a を合成した (Scheme 7)。最終

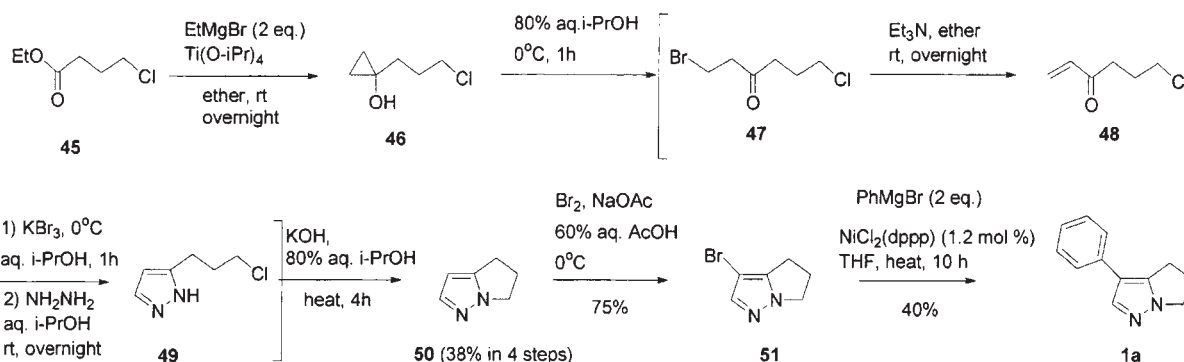
段階の環化反応は 33-44% と低収率であった。この研究について本稿ではうまくいったところだけを記しているが原著を読むとたくさんの失敗例が記述されており、研究者たちが大変苦勞した跡が伺える。

7. Kulinkovich グループによる合成²¹⁾

Kulinkovich グループの合成法は、1-(3-クロロプロピル)シクロプロパノール (46) のピロロ [1,2-*b*]ピラゾール (50) への転位反応による環変換が鍵反応である。化合物 46 は、クロロ酪酸エチル (45) からチタニウム (IV) 触媒存在下、グリニアル試薬を作用させることにより 85% の収率で得ることができる。これに臭素分子を作用させると容易に 6-クロロ-1-ヘキセン-3-オン (47) へと変換することができ (収率 80%)、これにトリエチルアミンを作用させると E2 脱離を起こしてビニルケトン 48 を与える。粗生成物のまま 48 を 2-プロパノール中、室温で KBr_3 (potassium perbromide) と反応させ、さらに 5 等量のヒド



Scheme 7. Synthesis of withasomnine by Maldonado



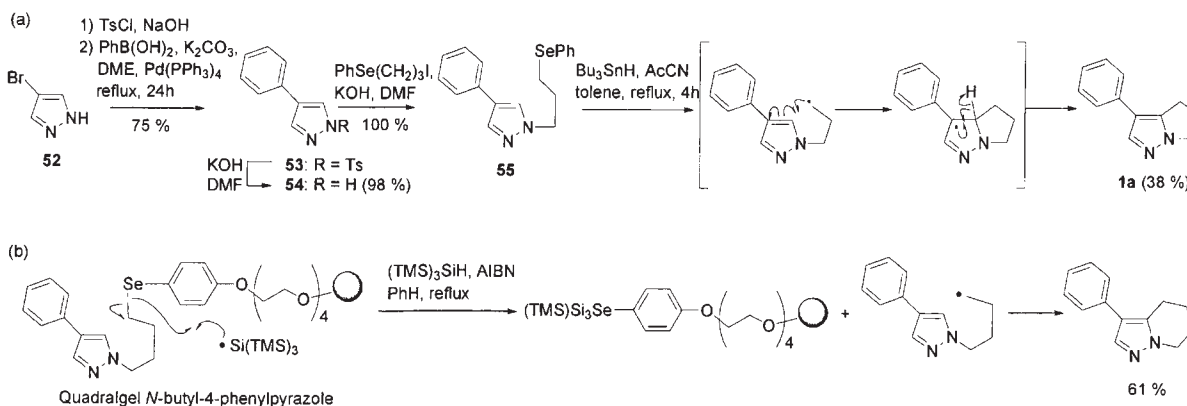
Scheme 8. Synthesis of withasomnine by Kulinkovich

ラジンで処理すると 3-(3-クロロプロピル)ピラゾール (**49**) を主生成物として与え、この反応混合物を水性の 2-プロパノール中、KOH 存在下で還流すると環化して **50** を与えた。中間体 **50** をプロモ化後、熊田カップリング反応により **1a** を合成した (Scheme 8)。本合成経路におけるピラゾール環の構築は従来知られていたものであり、ピラゾールの直接官能基化を研究していた我々にとっては興味という点では魅かれるものはなかったが、後述のように我々の合成ルート開発において最終段階にカップリング反応を持ってくるといふ様に変更するのに大変参考にさせていただいた研究である。

8. Bowman グループによる合成²²⁾

英国の Bowman らは Bu_3SnH をラジカル開始剤

として用いる各種アゾール類へのラジカル環化反応について研究しているが、その中で **1a** の合成を報告している。まず 4-ブロモピラゾール (**52**) の一位の窒素原子をトシル基で保護した後、フェニルボロン酸との鈴木カップリング反応を行い先に 4-フェニル基を導入し化合物 **53** とした後、トシル基を脱保護、続いて *N*-1 位にフェニルセレンニルプロピル基を導入しセレン化合物 **55** とした。化合物 **55** に Bu_3SnH を作用させ C-Se 結合をホモリシスさせ、その際発生する新たなラジカルが図に示すようなラジカル環化反応を起こすことによって **1a** の合成を達成した (Scheme 9)。本経路では前半で鈴木カップリングによりピラゾールの 4 位に芳香環を導入されており、後で述べる我々の withasomnine 類合成の初期に立案した合成戦略に影響を与えた研究である。さらに最近、Bowman らはセレン化合物を樹脂に固定させ



Scheme 9. (a) Synthesis of withasomnine by Bowman and (b) challenge for solid-phase radical cyclization

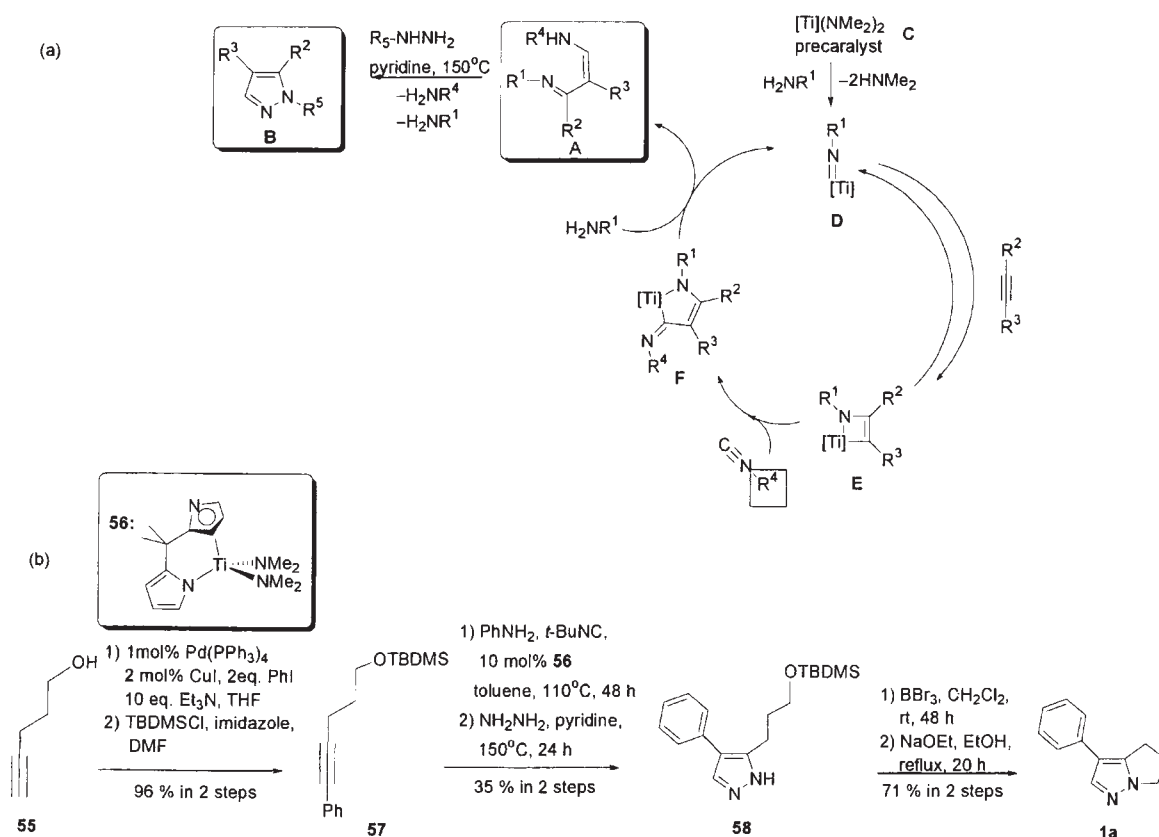
た Quadralgel[®] *N*-プロピル-4-フェニルピラゾールを基質とする固相 (solid-phase) 合成に挑戦したが **1a** への環化は見られなかった。興味深いことに Quadralgel[®] *N*-ブチル-4-フェニルピラゾールを基質に用いると期待された環化反応が起こり 3-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ [1,5-*a*] ピリジンを得ることに成功している。^{22b)}

9. Odom グループによる合成²³⁾

ミシガン州立大学の Odom グループはチタニウム触媒による multi-component coupling 反応を用いることにより、アルキン、イソニトリル、アミンの 3 成分から単工程で 1,3-ジイミン類の tautomer (**A**) を合成し、さらにこれにヒドラジン類を作用させることにより One-pot でピラゾール類 (**B**) を創製することに成功した。Ti 触媒 (**C**) にアミン類を作用させ金属の配位子を交換

させ **D** とする。これがアルキンと [2+2] の環化付加を起こし 4 員環状のメタラサイクル (**E**) が生成し、さらに **E** に対してイソニトリルが反応して 5 員環状のメタラサイクル (**F**) となり、さらにもう 1 分子のアミンが反応して、この触媒サイクルから **A** が放出される。**A** に対してヒドラジン類を作用させると付加-脱離反応を経て **B** となる (Scheme 10(a)).

Odom グループは本反応の応用例として **1a** の合成を行った。即ち、アルキン **55** に対して菌頭カップリングを用いてフェニル基を導入し、さらに水酸基を TBDMS 基で保護して **57** とし、これに対してチタン触媒 **56** を用いて上記の反応を行ったところピラゾール **58** を生成した。BBBr₃ を用いて脱 TBDMS と同時に発生した水酸基をブロム化し、これをアルカリ処理することにより環化を起こさせ **1a** の合成に成功したと報告している (Scheme 10(b)).



Scheme 10. (a) Proposed mechanism for titanium-catalyzed iminoamination of alkynes (b) Synthesis of withasomnine by Odom

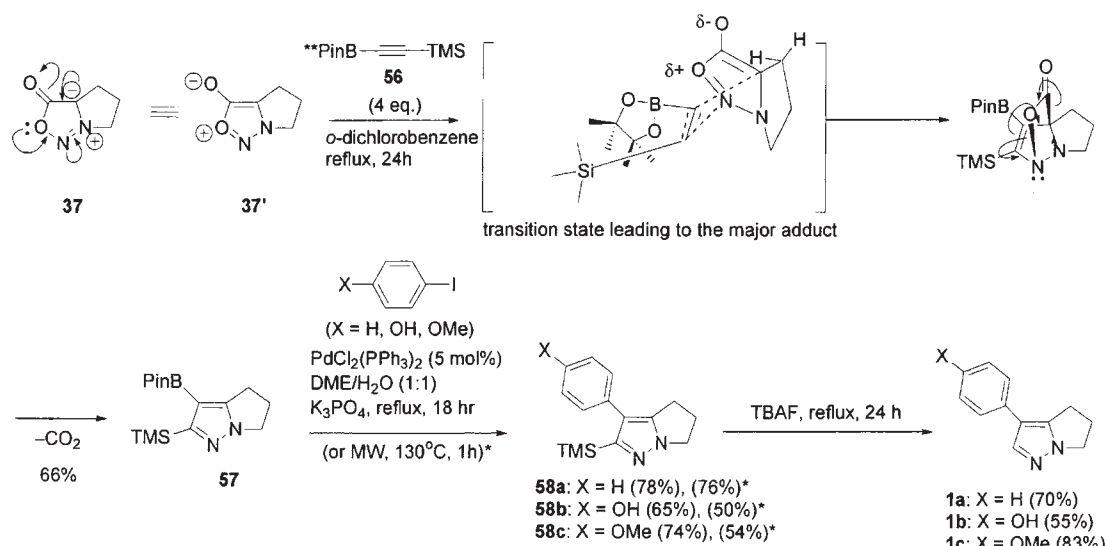
10. Harrity グループによる 1a-c の分岐的全合成²⁴⁾

Harrity らは、**35** から合成した syndon **37'** (前述の Ranganathan らの研究における出発物質 **37** と同じもの) を出発物質として分岐的に 3 種の withasomnine 類 **1a-c** を合成した (Scheme 11). 前述の Ranganathan らの研究では、1,3-双極子環化付加反応の位置選択性に問題があったが、Harrity らのそれはアルキニルボロン酸エステルを用いた場合、1,3-双極子環化付加反応において非常に高い位置選択性が発現することを発見した²⁵⁾. ここでアルキンにおいてホウ素置換基と反対側の置換基が H の場合 **1a** の合成に適さない付加物を主生成物として与えるのに対し、アルキンのホウ素置換基の反対側に嵩高いトリメチルシリル基を導入した化合物 **56** を用いて 1,3-双極子付加を行ったところ位置選択性が逆転し (>98 : 2), **1a** の合成に適した付加体 **57** を与えた. 実際の withasomnine 類の合成研究では完全に位置選択性を制御している. この付加物の生成機構は Ranganathan らの研究と同様に 1,3-双極子付加物が直ちに脱炭酸してすることによって **57** となるのである. このホウ素化物 **57** に対し各種ヨウ化アリールとの鈴木カップリング反応を行った後、

生成したカップリング体 **58a-c** に TBAF を作用させて TMS 基を外すことによって **1a-c** の分岐的全合成に成功した. この研究は、**1b**, **1c** の最初の全合成である点も特筆される. また、鈴木カップリングにおいて通常加熱では 18 時間かかるのに対し、マイクロ・ウェーブ (MW) 法を用いて反応時間を 1 時間に短縮することに成功している.

11. 我々の分岐的全合成^{11,12)}

既に述べたように我々は、ピラゾールの 4 位の直接官能基化反応の開発について研究を行っており、熊田-玉尾カップリング^{10a)}、鈴木-宮浦カップリング^{10b)}、菌頭カップリング^{10c)}、ヘック反応^{10d)}といった一連のカップリング反応を用いて 4-アリール-1*H*-ピラゾール、4-アルキニル-1*H*-ピラゾール、および 4-アルケニル-1*H*-ピラゾール類の合成について報告した. また、我々は低分子天然有機化合物の全合成研究も行っている²⁶⁾ので、その研究の一環としてピラゾールを分子中に有する天然物を検索したところ withasomnine 類 **1a-c** がヒットした. そこでピラゾールを出発物質として逆合成戦略を立て、側鎖の導入にクライゼン転位を用い C-5 位に C3 ユニットを導入することを基本戦略にすることとなった. その際、転位の前駆物質は C-4 位に



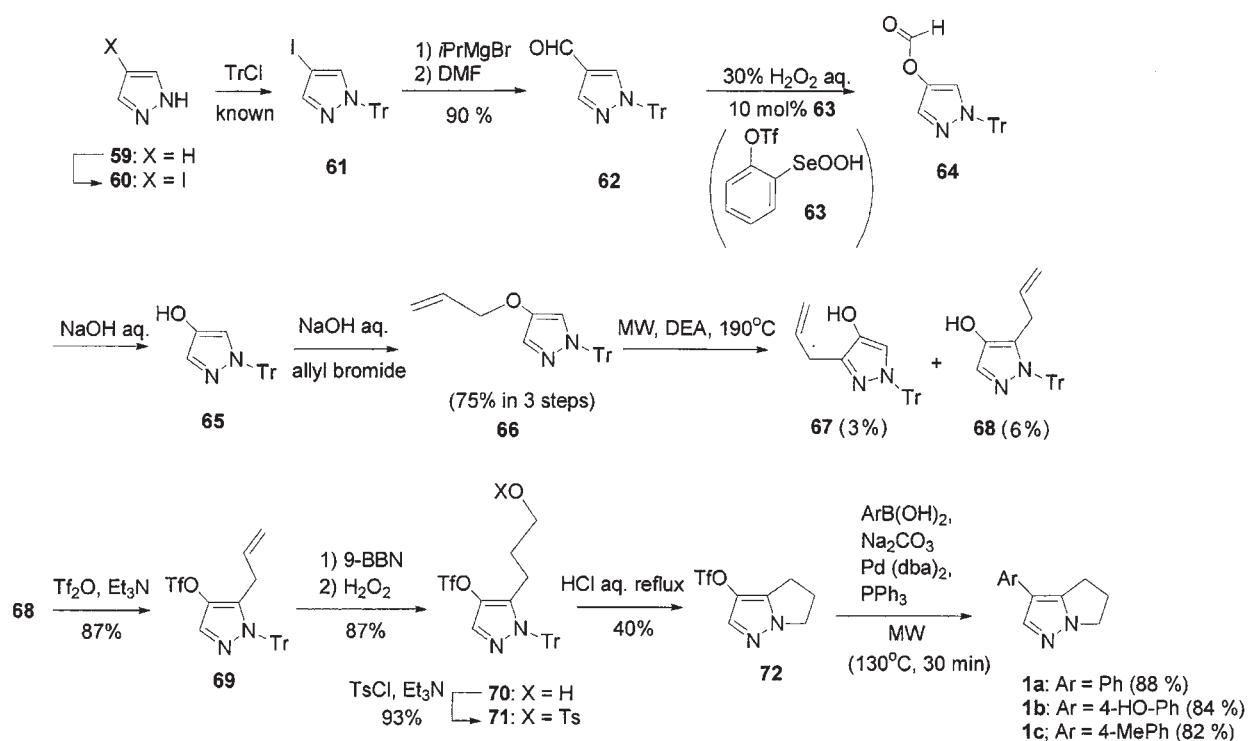
Scheme 11. Divergent synthesis of withasomnines by Harrity

アリルオキシ基を有している必要があり、C-4位に水酸基を導入することが要求された。我々は、この工程をバイヤー・ピリガー酸化（電子豊富な芳香族における同様の反応をデーキン酸化とも言う²⁷⁾）によって達成することとし、その場合原料は4-アシル-1*H*-ピラゾール類である。本研究の最終の目的は **1a-c** の分岐的な全合成の達成であるが、そのためには4-ヒドロキシ-1*H*-ピラゾール類の合成法を開発する必要があった。我々がこれまで行ってきた全合成は常に生合成経路を意識してデザインされたものがほとんどであるが本合成経路は前に触れたように実証された生合成経路とは全く別の戦略をとっており我々としても大きなチャレンジであった。また、この合成戦略の最終工程における鈴木カップリング反応は我々が当時導入したマイクロ波発生装置による合成の有用性を証明こととなった。

実際について述べる (Scheme 12)。まず市販のピラゾール (**59**) より既知の方法で合成した1-トリチル-1*H*-ピラゾールに対するフリーデル・クラフツ アシル化反応について種々の条件を検討したが、SnCl₂ を触媒とする無水酢酸との反応

で40%程度の収率で4-アセチル体を得るにとどまった。²⁸⁾ そこで今度は4-ヨード-1-トリチル-1*H*-ピラゾール (**61**) に対するホルミル化を検討した。化合物 **61** にグリニアル反応剤を作用させ4-金属置換ピラゾールとした後 *N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) を作用させ高収率で目的物 **62** を得た。これに対し我々が開発したセレン酸触媒 **63**²⁹⁾ と30%過酸化水素水を用いてバイヤー・ピリガー酸化を行いギ酸エステル **64** とした後、単離することなくアルカリ加水分解に付すことにより4-ヒドロキシ-1-トリチル-1*H*-ピラゾール (**65**) へと導いた。このアルカリ反応液にアリルブロミドを加えて *O*-アリル化を行い良好な収率で目的物 **66** を得た。次に *N1* に様々な保護基を持つ基質 (保護基; Tr, Bn, *n*-Bu, Ts, Ms) を合成し、これらに対するクライゼン転位の位置選択性について検討した。我々の当初の予想に反して全ての基質においてすべて C5-転位物 **68** が主生成物となった。*N1* の保護基による立体障害がより大きいと考えられる5位への転位が優先することは非常に興味深い。

我々の研究が2年目に入り、クライゼン転位



Scheme 12. Divergent synthesis of withasomines by Ichikawa and Usami

の位置選択性について詳細に検討していた 2009 年の夏頃、前述の Harrity グループの研究成果が *Org. Biomol. Chem.* 誌に発表され、我々の **1b**, **1c** の最初の全合成は夢と消えた。何よりも同一中間体から 3 種の withasomnine 類全てを合成するというコンセプトが同じであることしかも鍵反応の 1 つが MW 照射下での鈴木カップリングであるという点が我々のものと酷似しており、我々が受けたショックは大きかった。気を取り直して、兎も角この全合成を完成させることを最優先させるような方向に研究の舵を切った。M1 の保護基は後の変換の関係からトリチル基とすることとした。当初の合成戦略ではこの後、化合物 **68** の水酸基を変換してトリフラート **69** とし、続いて鈴木カップリングにより 4 位に芳香族置換基を導入することを検討したが様々な条件下、目的の反応は進行しなかった。そこで、先に側鎖の変換と閉環を行うこととした。心ならずも合成経路を変更することで分岐点である鈴木カップリングを最終工程に持ってくることとなり、Harrity らの合成と比べた際の我々側の明確なメリットが出現した。C5-位のアリル基に対し 9-BBN を用いるヒドロホウ素化-続く過酸化水素による酸化反応を経て逆マルコフニコフ型の水和物 **70** とし、続いて水酸基を脱離能の高い -OTs に変換し化合物 **71** とした。化合物 **71** は、M1 の保護基であるトリチル基を塩酸で外すと同時に一気に分子内 S_N2 反応を起こして目的の環化体 **72** を与えた。しかし、この工程の収率は 40% と低く、その原因としておそらく塩酸で脱保護する際、かなりの部分のトシラート部分あるいはトリフラート部分が加水分解してしまったためと推測され、今後この工程の改良が望まれる。最終合成中間体の鈴木カップリングも困難を極めたが、種々検討の結果、反応系中に少量の水が存在すると MW 照射下で反応がスムーズに進行することが分かった。Harrity らの合成経路での鈴木カップリングの反応時間が 1 時間であるのに対し、我々の合成では 30 分と半分に短縮することができた。目的の天然アルカロイド **1a-c** の合成は達成され¹¹⁾、しかも分岐点¹¹⁾が最終中間体であるためにこれに

様々な市販のアリールボロン酸を作用させ種々の withasomnine 類似化合物を合成することに成功した²⁸⁾。

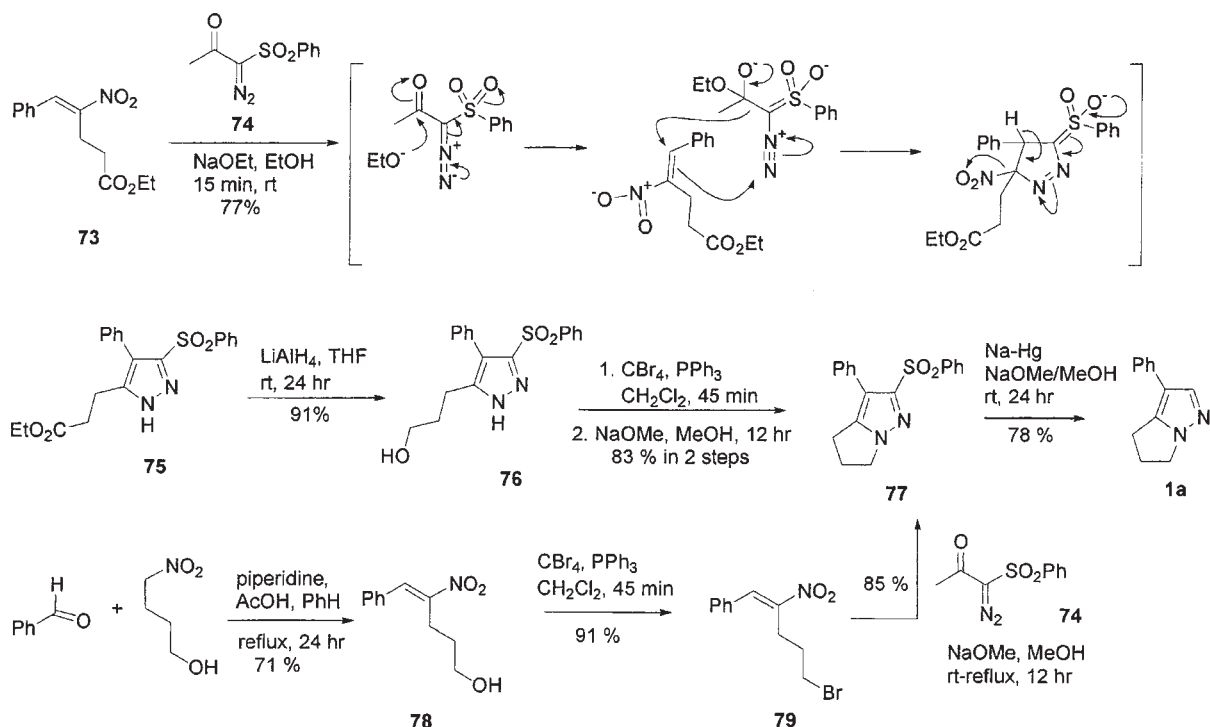
12. Namboothiri グループによる合成³⁰⁾

我々の論文が *Tetrahedron Lett.* 誌の web 上で出版された直後にインド工科大学 (ボンベイ) の Namboothiri グループが α -ジアゾ- β -ケトスルホンとニトロアルケンとの環化によるピラゾール環構築を鍵反応とする新たな **1a** の合成法を *Org. Lett.* 誌に報告した (Scheme 13)。出発物質であるニトロエステル **73** は、 β -ニトロスチレンと³¹⁾アクリル酸エチルとの付加反応あるいは 4-ニトロ酪酸エチルと³²⁾ベンズアルデヒドとの縮合反応によって合成される。合成したニトロエステル **73** はスルホン **74** とアルカリ条件下で 1,3-双極子付加環化反応を起こし、収率 77% でピラゾールエステル **75** を与えた。

化合物 **75** に対して LiAlH₄ を作用させて還元し、収率 91% で得られたアルコール **76** の水酸基を臭素化し、アルカリで処理すると One-pot で **1a** の前駆体 **77** が得られた (収率 83%)。最後に **77** のスルホニル基を Na-Hg を用いて還元的に脱離させることによって **1a** を収率 78% で合成することに成功している (Scheme 13)。さらに Namboothiri らは、中間体 **77** の合成の別法として以下の方法を併せて報告している。即ち、ベンズアルデヒドと 4-ニトロブタノールを収率 71% で縮合させ得られたニトロアルコール **78** に CBr₄ を作用させて収率 91% で臭化物 **79** とし、これを **74** と反応させ収率 85% で中間体 **77** へと導いた。

13. おわりに

本学・千熊グループの行っていたシスプラチン耐性癌に有効な白金二核錯体の研究に端を発し、市川がより有効な白金に対する配位子の創製を目的として市販のピラゾールを原料とする 4 位に置換基を持つピラゾール類の合成研究を始めたのが今から 8 年前のことである。その当時、基本



Scheme 13. Synthesis of withasomines by Nambuthiri

的な複素環としてあまりにも良く知られている置換ピラゾール類の合成法のほとんどが最終段階での環化反応によるピラゾール環の構築であることを知った。その後、研究グループに宇佐美が加わり、紆余曲折して withasomine 類に出会い、逆合成を考える中で鍵中間体となる 4-ヒドロキシピラゾール類の合成法がその重要な生理活性機能にも関わらずほとんど報告されていないことを知った。2009 年に報告された Harrity グループのエlegant な合成にしても 1980 年代の Ranganathan らの研究がベースになっているし、我々の合成の後半部分はやはり 1980 年代の小笠原らの研究を参考にしている。当たり前の話であるが、新しいテーマにチャレンジする時、何もかもが勉強することばかりであった。このことを研究計画の立案と実験遂行の経過を思い出しながら本稿を書くにあたって改めて思い知った次第である。はじめに記述した通り Power と Salway によって *Withania somnifera* から withasomnine と思われるアルカロイド成分の存在が示唆されてから今年 (2011 年執筆) で丁度 100 年である。奇妙な偶然ではあるが自然科学の研究は実に奥が深い

と言わざるを得ない。

謝辞 本総説に示された研究の一部は、大阪薬科大学・有機分子機能化学研究室 (2008–2009) において行われたものであり、御指導いただいた有本正生 元准教授、実験を担当された渡邊龍修士、藤野由衣子 修士、御助言いただいた薬品製造学研究室 (当時、現・有機薬化学研究室)、春沢信哉 教授に心より感謝いたしますとともに NMR, MS の測定の労を取られた本学、共同機器センターの箕浦克彦 博士、藤嶽美穂代 先生に深謝致します。また当該研究は本学ハイテクリサーチセンタープロジェクト (2006–2009)、および有機合成協会・ロンザ・ジャパン研究企画賞 (2008, 市川) の援助によって行われたことをここに記し、感謝の意を表します。

REFERENCES

- 1) Schröter H.-B., Neumann D., Katrizky A. R., Swinbourne F. J., *Tetrahedron*, **22**, 2895-2897 (1966).
- 2) Power F. B., Salway A. H., *J. Chem. Soc., Trans.*,

- 99, 490-507 (1911).
- 3) Schwarting A. E., Bobbitt J. M., Rother A., Atal C. K., Khanna K. L., Leary J. D., Walter W. G., *Lloydia*, **26**, 258 (1963).
- 4) (a) Scartezzini P., Speroni E., *J. Ethnopharmacol.* **71**, 23-43 (2000). (b) Takano-Maruyama M., Wadawa R., Sasaki T., *Fragrance J.*, **38**, 54-59 (2010). (c) Singh G., Sharma P. K., Dudhe R., Singh S., *Annals Biol. Res.*, **1**, 56-63 (2010). (d) Mirjalili M. H., Moyano E., Bonfill M., Cusido R. M., Palazon J., *Molecules*, **14**, 2373-2393 (2009). (e) 東田千尋, 薬学雑誌, **128**, 1159-1167 (2008). (f) Gupta G. L., Rana A. C., *Pharmacognosy Reviews*, **1**, 129-136 (2007). (g) Khanna P. K., Kumar A., Kaul M. K., *J. Plant Biol.*, **33**, 185-192 (2006). (h) Kumar P., Kushwaha R. A., *Asian J. Chem.*, **18**, 1401-1404 (2006). (i) Tohda C., Komatsu K., Kuboyama T., *J. Traditional Medicines*, **22** (Suppl. 1), 176-182 (2005). (j) Sharma K., Dandiya P. C., *Indian Drugs*, **29**, 247-53 (1992).
- 5) (a) Hüller H., Peters R., Scheler W., Schmidt D., Stremmel D., *Pharmazie*, **26**, 361-364 (1971). (b) Zubek A., *Pharmazie*, **24**, 382-384 (1969).
- 6) Wube A. A., Wenzig, E.-M. Gibbons S. A. K., Bauer R., Bucar F., *Phytochem.*, **69**, 982-987 (2008).
- 7) O'Donovan D. G., Forde T. J., *Tetrahedron Lett.*, **11**, 3637-3638 (1970).
- 8) (a) Adesanya S. A., Nia R., Frontaine C., Paĭs M., *Phytochem.*, **35**, 1053-1055 (1994). (b) Houghton P. J., Pandey R., Hawkes J. E., *Phytochem.*, **35**, 1602-1603 (1994). (c) Aladesamni A. J., Nia R., Nahrstedt A., *Planta Med.*, **64**, 90-91 (1998).
- 9) Ravikanth V., Ramesh P., Diwan P. V., Venkatewarlu Y., *Biochem. Syst. Ecol.*, **29**, 753-754 (2001).
- 10) (a) Ichikawa H., Ohno Y., Usami Y., Arimoto M., *Heterocycles*, **68**, 2247-2252 (2006). (b) Ichikawa H., Nishioka M., Arimoto M., Usami Y., *Heterocycles*, **81**, 1509-1516 (2010). (c) Ichikawa H., Ohfuné H., Usami Y., *Heterocycles*, **81**, 1651-1659 (2010). (d) Usami Y., Ichikawa H., Harusawa S., *Heterocycles*, **83**, 827-835 (2011).
- 11) Ichikawa H., Watanabe R., Fujino Y., Usami Y., *Tetrahedron Lett.*, **52**, 4448-4451 (2011).
- 12) 渡邊 龍, 大阪薬科大学修士論文, 大阪薬科大学 (2010).
- 13) Morimoto A., Noda K., Watanabe T., Takasugi H., *Tetrahedron Lett.*, **9**, 5707-5710 (1968).
- 14) (a) Onaka T., *Tetrahedron Lett.*, **9**, 5711-5714 (1968). (b) 尾中忠正, 第12回天然有機化合物討論会講演要旨集, pp. 213-220 (1968).
- 15) 亀谷哲治, 八卷一弥, 小笠原国郎, 薬学雑誌, **89**, 583-585 (1969).
- 16) Takano S., Imamura Y., Ogasawara K., *Heterocycles*, **19**, 1223-1225 (1982).
- 17) (a) Ranganathan D., Bamezai S., *Synth. Commun.*, **15**, 259-265 (1985). (b) Ranganathan D., Bamezai S., Saini S., *Indian J. Chem., Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*, **30B**, 169-175 (1991).
- 18) (a) Ranganathan D., Bamezai S., *Tetrahedron Lett.*, **24**, 1067-1070 (1983). (b) Ranganathan D., Bamezai S., He C.-H., Clardy J., *Tetrahedron Lett.*, **26**, 5739-5742 (1985).
- 19) Nikitenko A. A., Winkley M. W., Zeldis J., Kremer K., Chan A. W.-Y., Strong H., Jennings M., Jirkovsky J., Blum D., Khafizova G., Grouso G.T., Venkatesan A.M., *Org. Proc. Res. Dev.*, **10**, 712-716 (2006).
- 20) Guzmán-Pérez A., Maldonado L.A., *Synth. Commun.*, **21**, 1667-1674 (1991).
- 21) Kulinkovich O., Masalov N., Tyvorskii V., De Kimpe N., Keppens M., *Tetrahedron Lett.* **37**, 1095-1096 (1996).
- 22) (a) Allin S. M., Barton W. R. S., Bowman W. R., McNally T., *Tetrahedron Lett.*, **43**, 4191-4193 (2002). (b) Allin S. M., Barton W. R. S., Bowman W. R., Bridge E., Elsegood M. R. J.,

- McInally T., McKee V., *Tetrahedron*, **64**, 7745-7758 (2008).
- 23) Mujumder S., Gipson K. R., Staples R. J., Odom R. L., *Adv. Synth. Catal.*, **351**, 2013-2023 (2009).
- 24) Foster R.S., Huang J., Vivat J. F., Browne D. L., Harrity J. P. A., *Org. Biomol. Chem.*, **7**, 4052-4056 (2009).
- 25) (a) Browne D. L., Helm M. D., Plant A., Harrity J. P. A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **46**, 8656-8658 (2007). (b) Browne D. L., Vivat J. F., Plant A., Gomez-Bengoia E., Harrity J. P. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 7762-7769 (2009).
- 26) (a) Usami Y., Ikura T., Amagata T., Numata A., *Tetrahedron: Asymmetry*, **11**, 3711-3725 (2000). (b) Usami Y., Takaoka I., Ichikawa H., Horibe Y., Tomiyama S., Ohtsuka M., Imanishi Y., Arimoto M., *J. Org. Chem.*, **72**, 6127-6134 (2007). (c) Usami Y., Mizuki K., Ichikawa H., Arimoto M., *Tetrahedron: Asymmetry*, **18**, 4380-4384 (2008). (d) Usami Y., Suzuki K., Mizuki K., Ichikawa H., Arimoto M., *Org. Biomol. Chem.*, **7**, 315-318 (2009). (e) Usami Y., Ohsugi M., Mizuki K., Ichikawa H., Arimoto M., *Org. Lett.*, **11**, 2699-2701 (2009).
- 27) Dakin H. D., *Amer. Chem. J.*, **42**, 477-498 (1909). (b) Dakin H. D., *Org. Synth.*, **3**, 28 (1923).
- 28) 未発表
- 29) Ichikawa H., Usami Y., Arimoto M., *Tetrahedron Lett.*, **46**, 8665-8668 (2005).
- 30) Kumar R., Namboothiri I. N. N., *Org. Lett.*, **13**, 4016-4019 (2011).
- 31) Dadwal M., Mhan R., Panda D., Mobin S. M., Namboothiri I. N. N., *Chem. Commun.*, 338-340 (2006).
- 32) Bhagwatheeswaran H., Gaur S. P., Jain P. C., *Indian J. Chem., Section B: Org. Chem. Include. Med. Chem.*, **14B**, 699-700 (1976).
- 33) Komeda S., Lutz M., Spek A. L., Yamanaka Y., Sato T., Chikuma M., Reedijk J., *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 4738-4746 (2002).