有機金属化合物による不斉合成 山本嘉則, 山田順一*

——ステロイド側鎖への応用

前人未踏の複雑な化合物の全合成を完成させることは、有機合成に携わる者にとって最も魅力的な知的チャレンジであろう。しかし一方で、有用な天然物を上手に合成することは、その経済的な意味も含めてますます重要になっている。特にステロイド類には興味ある生理活性を示すものも多く、活発な研究が続けられている。目まぐるしく登場する有機金属化合物はこの分野でいかに使われているのだろうか。

1970 年中頃から、有機合成反応に新しい潮流があらわれている。それ以前に合成反応に利用される有機金属化合物といえば、せいぜい Grignard 試剤、金属アセチリド、アルキルリチウムなどが主なものであった。複雑な構造を有する生理活性天然物の最近の全合成過程をみると、周期表に登場する金属元素の大部分が何らかのかたちで利用されていると言っても過言ではない。もともと無機化学と有機化学の境界領域として発展してきた有機金属化学は、それ自身で一つの学問分野を形成するとともに、一方で有機化学者によって大幅にとり込まれ、最近では有機化学とくに有機合成の一大分野となっている。

有機金属化合物を用いる合成反応の特徴を一口で言うのは簡単でないが、炭素-炭素結合生成における多様性と高い選択性

をまず挙げることができる。すなわち、有機金属化合物の炭素-金属結合は金属の種類により bond length や反応性が異なるので、反応基質（一般には求電子剤）との反応の際に、金属を適当に選

択することによって反応性や選択性を制御することができる⁽¹⁾。このような状況の中で、最近有機金属化合物を用いる天然物の全合成に関する論文の特集号が *Tetrahedron* 誌に組まれた⁽²⁾。ここでは、とくにステロイド側鎖の不斉合成に焦点を絞り、有機金属化合物がいかに有効に利用されて

図 1

* Yoshinori YAMAMOTO, Jun-ichi YAMADA, 東北大学理学部化学教室

いるかについてまとめてみた。

最近の機器分析および分離精製技術の進歩により、それまで検知できなかった新しいタイプのステロイド類が単離され構造決定されるようになった。これらの中でいくつかのステロイドを図1に示す。天然ステロイドでは、その大多数が側鎖上の20位の立体配置に関して、*R*配置(β メチル体)⁽³⁾であるが、1977年 Djerrassi らは、メスの海ハクチョウ (*Ptilosarcus gurneyi*) から20位の立体配置が*S*配置(α メチル体)⁽³⁾である(E)-3 β -hydroxy- $\Delta^{5,22}$ -choladienate を単離した⁽⁴⁾。また、McMorris らによって単離された oogoniol (ホルモン)⁽⁵⁾ と、中西らによって単離された pavoninin-3 (サメの忌避物質)⁽⁶⁾ は、15位に水酸基を有するステロイドとして注目されている。さらに、1979年 Grove らによってセイヨウアブラナの花から brassinolide が単離された⁽⁷⁾。brassinolide は、従来高等動物や昆虫のホルモンとして知られていたステロイド類とは異なり、高等植物に対して生長促進作用を示し、農作物増収への応用に強い期待がよせられている。構造的には、昆虫脱皮ホルモンとして有名な α -ecdysone⁽⁸⁾ と22位の立体配置が逆転しているという特徴がある。

このような実用的に有用な生理活性ステロイド類を大量に、しかも効率良く人工合成するためには、高選択的合成手段の確立が不可欠である。一般に、ステロイド合成には、A, B, C, D 環を構築する骨格合成と、入手容易なステロイド骨格から出発して側鎖を導入する側鎖合成⁽⁹⁾とがある。もちろん、有機金属化合物を用いたすばらしい骨格合成も知られているが、誌面の都合で割愛し、ここでは後者についてのみまとめた。

20 位における立体制御

20-ケトステロイド(1)と Grignard 反応剤やアルキルリチウム、金属アセチリドなどの有機金属化合物との反応では、求核攻撃は立体障害の少ない α 面から起こり、2が主生成物と

して得られる⁽⁹⁾。2からさらに変換反応を行ない目的物質へと導くのが古典的方法である。しかし、2の合成の際の立体選択性およびそれ以後の変換反応の選択性はそれほど高くないため、図1に示したようなステロイドの側鎖合成には適していない。一方、最近では17-ケトステロイド(3)

から容易に合成できるオレフィン体、4(Z体)および5(E体)、を出発物質として、有機金属反応剤の立体選択的反応を用いて側鎖合成を行なおうとする新しい試みが活発に行なわれている。

1. 有機ホウ素化合物

4に対するハイドロボレーションは、立体的に空いている α 面から進行する。Midland らは4に9-BBN(9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン)を反応させ、立体および位置選択的に有機ホウ素化合物(6)を得た⁽¹⁰⁾。これを塩基性条件下、クロロアセトニトリと反応させて、20位の立体を保持したままアルキル基を導入することに成功した(7および8)。同様な反応を用いて5から出発すると、20位の立体が逆の配置(*S*体)のステロイドが合成できる。この合成経路の鍵となるのは6

図 2

から **7** への変換の立体選択性にある。図 2 に示したように、 α -クロロメチルホウ素アート錯体内での R 基の転移では、R 基の立体配置は保持で進むことが知られており、これを巧みにとり入れた合成反応といえる。

2. 有機アルミニウム化合物

有機アルミニウム化合物のルイス酸性を利用したエン反応を用いて立体選択的側鎖合成が行なわれている。Dauben⁽¹¹⁾ および Batcho ら⁽¹²⁾ は、触媒量の Et_2AlCl や EtAlCl_2 存在下、**4** にアルキン誘導体を反応させると立体選択的にエン反応が起こり、**9** が得られることを見いだした。しかし、**5** を用いてこの反応を同様にこなうと、反応速度

が著しく低下する。多分、中間の 6 員環遷移状態においてメチル基がアキシアル位に出るため立体的に不利になるからであろう。**4** とオレフィン誘導体から

も同様にエン反応が起こり、立体選択的に 20 位 R 体の側鎖が合成できる。

3. 有機銅化合物

Oogoniol や pavoninin-3 は、15 位に水酸基を持っている。Marino らは、ビニルオキシラン(**10**)に **11** の有機銅反応剤を作用させ、 α 面からの立体選択的な S_N2' 反応で **12** を合成した⁽¹³⁾。しかし、**13** のビニルオキシランにメチル基を導入する場合は位置選択性が失われ、 S_N2' 型生成物(**14**)と S_N2 型生成物(**15**)とがほぼ同程度の割合で得られる。多分、メチル基が立体的に小さいことによるのではないかと思われる。

4. (π -アリル)パラジウム錯体

(π -アリル)パラジウム錯体に対する求核攻撃は、通常 π -アリル平面上でパラジウムの占めている面とは反対側の面から起こる。Trost らは、**4** に PdCl_2 を作用させ (π -アリル)パラジウム錯体(**16**)とした⁽¹⁴⁾。この際、パラジウムは立体的に混み合っていない α 面に存在している。マロン酸アニオンとの反応は β 面から起こり、**17** が立体選択的に得られた。一方、**4** から導いたアリルアセート(**18**)に、触媒量の 0 価パラジウム錯体を作用させ、マロン酸アニオンと反応させると、量論反応の場合とは逆に β -メチル体(**19**)が得られた。すなわち、**18** の 20 位の立体化学を保持したまま置換反応が起こったことにな

る。0価パラジウムによる C-OAc 結合への酸化的付加は立体反転で進み、次のマロン酸アニオンによる置換も立体反転で進むため、結果的に立体保持となる。2価の塩化パラジウムを用いる量論反応か、0価の触媒反応かを使い分けることにより、同一出発原料(4)から α および β -メチル体を作り分けることができる。高橋、辻らは、ビニルオキシラン(10と13)に対して、触媒量のパラジウム錯体(20)と配位子(21)を用いて22(α -メチル体)および24(β -メチル体)を合成した⁽¹⁵⁾。有機銅反応剤を用いた場合、10から β -メチル体、13から α -メチル体が得られるのとは対照的である。

Schwartz らは、アリルアセテート(18)を触媒量の(π -アリル)パラジウム錯体(26)と無水マレイン酸の存在下、アルケニルジルコニウム錯体(27)と反応させ β -メチル体(28)を得た⁽¹⁶⁾。この際、若干の位置異性体(29)が副生する。一方、2価の(π -アリル)パラジウム錯体(16)を無水マレイン酸存在下、30のアルケニルジルコニウム錯体と反応させると、 α -メチル体(31)が主生成物として得られた。

以上みてきたように、ステロイド側鎖の20位

における立体化学は、オレフィン体4および5のD環部の α 面が、核間メチル基の存在する β 面に比べて立体的に障害が少ないことを利用して制御されているといえる。たとえばパラジウム錯体では、Pdがまず α 面に存在することを利用し、有機銅反応剤では S_N2' 反応が通常anti(エポキシの酸素に対して)攻撃であることおよび α 面の立体的有利さとが相乗的に効いていることを利用している。エン反応およびヒドロボレーションでも、同様に α 面の特異性を活用した立体制御である。

22 位における立体制御

通常のステロイドは20位のメチル基が β のものが大部分で、従来の合成法ももっぱら天然体(β)を作ることを指向していた。しかし、ホウ素化合物やパラジウム錯体を用いた合成のように、非天然体(α)をも作り分けられるようになった。人工合成の最大の利点は、天然および非天然体を自由に作り分けられることで、金属を用いる合成はまさにこの要求に合致したものといえる。

最近になって、側鎖が高度に酸化された新しいステロイド類が単離・構造決定されるようになり、その高選択的合成のため22位における立体化学を制御することが必要となってきた。たとえば、brassinolideと α -ecdysoneとを比較すれば、22位の水酸基が互いに逆の立体配置であることは明白である。すでに17や19でみてきたように、有機金属反応剤を用いて22位の水酸基の立体化学が異なった2つの異性体を作り分けることができれば、有機合成的にはきわめて有用である。

1. Brassinolide の合成

一般に、22位のアルデヒド(33)に対してGrignard反応剤やアルキルリチウムを反応させると、Cram則に従う34が主生成物として得ら

図 3

れる。この選択性は、図 3 に示した Cram あるいは Felkin のモデルによって説明されている。すなわち、両モデルいずれでも立体的に空いている方向から RM が攻撃してきて、34 を優先的に与えると考えられている。brassinolide の側鎖を立

体選択的に構築するためには、33 から出発してまず高選択的に Cram 型生成物を得て、さらに 23 位および 24 位の立体を制御してゆくことが必要である。

池川⁽¹⁷⁾および森⁽⁷⁾らは、アルデヒド (36 と 37) にリチウムアセチリドを反応させて、目的の立体配置をもつ 38 を得た。しかし、残念ながらジアステレオ選択性はみられず、38 と 39 がほぼ 1:1 の割合で生成した。

Siddall らは、40 のアルデヒドに有機アルミニウム化合物 (41) を反応させ、Cram 体 (42) を優先的に得た⁽¹⁸⁾。野崎らは、40 にビニルリチウム (44) を反応させることにより、やはり Cram 体 (45) を選択的に合成している⁽¹⁹⁾。しかし、いずれの場合も選択性はそれほど高くはない (42/43 ≡ 6/1, 45/46 = 3/1)。リチウムアセチリドに比

べて、41 および 44 で Cram 選択性が上昇したのは、反応剤が立体的にかさ高くなったためと思われる。McMorris らは、40 にリチウムエノラート (47) を反応させて、22 位に関してはきわめて高い Cram 選択性を達成している⁽²⁰⁾。48 を 74% で得、副生成物として (22R, 23S) 体を 6%, (22S, 23S) 体を 10% で得ている。したがって、Cram 選択性は 8/1 である。

一方、筆者らは、TiCl₄ 存在下、スタニルアセチレンやアリルスタンナンを 49 のアルデヒドと反応させると、高選択的に Cram 体が得られることを見いだした⁽²¹⁾。49 とリチウムアセチリドとの反応では Cram 選択性は約 1:1 と低いが、スタニルアセチレン-TiCl₄ 系では Cram 体 (50) を 9:1 の比率で得ることができる。この反応は温度制御が重要で、-78°C で当初反応を始めるが、室温まで

上昇させた後処理すると目的物は得られず、 -40°C 付近でクエンチすることが必要である。同様に、**49** に対して TiCl_4 存在下、アリルスタンナンやアリルシランを用いて反応させたところ、高選択的に Cram 体 (**52**) を得ることができた。

従来の有機リチウムや Grignard 反応剤のようなカルバニオン性求核剤では高い選択性は得られなかったが、ルイス酸存在下に有機スズや有機ケイ素反応剤を用いると高選択性が発現することが明らかとなった。この原因は、Heathcock らが提

図 4

図 5

唱しているように、カルボニル基に対する求核攻撃の方向が、ルイス酸の存在により変化することで説明できる⁽²²⁾。すなわち、図 4 に示すように通常のカルバニオンによる求核攻撃は、立体障害の少ない H 側から起こるため R^* の不斉点の立体的影響をあまり受けないが、カルボ

ニル基の酸素にルイス酸が配位すると、図 5 に示すように求核攻撃は垂直方向から起こるようになる。その結果、Cram 選択性が増大すると考えれば合理的である。

2. α -Ecdysone の合成

α -ecdysone の 22 位の水酸基の配向は、brassinolide のそれとは逆であり、その側鎖合成には anti-Cram 型生成物が必要となる。そのためにもまず考えられることは、Cram 体の水酸基を何らかの化学反応により立体反転させることである。中村、桑島は、**54** のアルデヒドにホモエノラートのアルコキシチタニウム錯体 (**55**) を反応させ、Cram 型生成物 (**56**) を 6 : 1 の選択性で合成した⁽²³⁾。56 を $\text{MsCl}/\text{Et}_3\text{N}$ でメシル化し **57** とし

た後、塩基で処理 (KOH/MeOH , 環流) して anti-Cram 体 (**58**) が得られた。現在までのところ、22 位のアルデヒド (**36**, **40**, **49**, **54**) への求核剤の直接的攻撃による anti-Cram 体の優先的生成は 2 例しか知られて

59

60

61

62

いない⁽²⁴⁾. 1つは有機銅-クラウン反応剤 (59) を用いる方法であり^(24a), もう1つは有機アルミニウム反応剤 (60) を用いる方法である^(24b). いずれもかなり高い選択性で anti-Cram 体を与えるが, RM の R に官能基を導入できない点が欠点である (R はアルキル基にかぎられている).

3. Brassinolide と α -Ecdysone の作り分け⁽²⁵⁾

以上述べたように, 有機金属反応剤を用いた 22 位の立体制御は, まだ完全に成功しているとは言いがたい. Cram 型生成物については, アリルスタンナンやスタニルアセチリドを用いればかなり高い選択性が達成されることが判明したが, anti-Cram 型生成物を目的とするステロイド側鎖に合致したかたちで, 高選択的に合成する方法はないといえる. 筆者らは 49 のアルデヒドをキラルな 6 員環アセタール (61 および 62) に導き, TiCl_4 存在下にスタニルアセチレンと反応させて, Cram 体と anti-Cram 体を別々に高選択的に合成することに成功した. 61 からは 99% 以上の選択性で 50 が得られ, 62 からは 92% の選択性で 51 が得られた. また, S-RR 体 (61) にアリルシラン, アリルスタンナン, およびアリルボラ

ンを TiCl_4 存在下に反応させても, 99% 以上の高選択性で Cram 体 (52) が得られた. 一方, S-SS 体 (62) にアリルシランおよびアリルボランを反応させればやはり 52 が優先的に生成した. しかし, 選択性は 61 の場合よりも低下し, 90% 程度であった. 62 とアリルスタンナンとの反応では anti-Cram 体 (53) が優先した.

一般に, RR のアセタールテンプレートからは S のキラリティーが誘導され, SS のテンプレートからは R の不斉誘起の起こることが知られている⁽²⁶⁾.

したがって, 22 位での不斉誘

導は, もしアセタールテンプレートによって支配されているのであれば, 61 からは Cram 体 (50 または 52) が得られ, 62 からは anti-Cram 体 (51 または 53) が優先するはずである. ところが, 有機ケイ素や有機ホウ素反応剤を用いるとアセタールテンプレートの指示に従わず, 62 から 52 が得られる. これは, 炭素-ケイ素結合や炭素-ホウ素結合が比較的強く, 求核性が弱いため, ルイス酸によるアセタール部の開環が先に起こってアセタールテンプレートの効力が弱まってしまい, 立体制御は 20 位の立体因子によって主として支配されるからであろう (図 6). 一方, 有機スズ化合物はこれらに比べて求核性が高いため, すでに Johnson らによって提唱されているように⁽²⁶⁾, $\text{S}_\text{N}2$ 型の遷移状態を経てアセタールテンプレートの指示に従う (図 7). 61 は 63 に示すように, Cram 則の指示とテンプレートの指示が同一方向のため, きわめて高い選択性を示す (>99

図 6

図 7

%)。62 は 64 に示すように、Cram 則には反するため若干選択性が低下する。

*

以上述べてきたように、有機金属化合物の特性を活用することにより 22 位の側鎖の立体化学を自由に制御できるようになった。次の問題点は 23 位、24 位と遠隔領域の制御である。最近の有機金属化学の急速な発展と非環状系立体制御方法の進歩により、従来法にはるかにまさる新しい方法が出現する日も近いことと思われる。ここで述べた側鎖合成は有機金属化合物に限定したため、他の優れた方法を割愛したが、詳細は総説を参照されたい^(3,7,9,27)。

文 献

- 1) 有機金属化合物を用いる有機合成についての成書が最近我が国でも出版された。山本嘉則、成田吉徳：“有機金属化学”，丸善，1983；山本明夫：“有機金属化学”，裳華房，1982，その他の有機金属化学の成書については，山本嘉則：ファルマシア，21，645 (1985)。
- 2) *Tetrahedron*, 41, No. 26 (1985)。
- 3) ステロイド側鎖内の立体配置とその表示法に関しては文献 9) および，D. M. Patack & J. Wicha : *Chem. Rev.*, 78, 199 (1978) 参照。
- 4) D. J. Vanderah & C. Djerassi : *J. Org. Chem.*, 43, 1442 (1978)。
- 5) T. C. McMorris, S. R. Schow & G. R. Weine : *Tetrahedron Lett.*, 335 (1978)。
- 6) K. Tachibana, M. Sakaitani & K. Nakanishi : *Tetrahedron*, 41, 1027 (1985)。
- 7) 森 謙治：化学，39，53 (1984)；有機合成化学協会誌，43，849 (1985)。
- 8) K. Nakanishi : *Pure. Appl. Chem.*, 25, 167 (1971)；H. Hikino & Y. Hikino : *Fortshr. Chem. Org. Naturst.*, 28, 256 (1970)。
- 9) J. Redpath & F. J. Zeelen : *Chem. Soc. Rev.*, 12, 75 (1983)；高橋孝志：有機合成化学協会誌，44，21 (1986)。
- 10) M. M. Midland & Y. C. Kwon : *J. Org. Chem.*, 46, 229 (1981)；*Tetrahedron Lett.*, 23, 2077 (1982)。
- 11) W. G. Dauben & T. R. Verhoeven : *J. Org. Chem.*, 47, 3921 (1982)。
- 12) A. D. Batcho, D. E. Berger, M. R. Uskoković & B. B.

- Snider : *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 1293 (1981)。
- 13) J. P. Marino & H. Abe : *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 2907 (1981)。
- 14) B. M. Trost : *Acc. Chem. Res.*, 13, 385 (1980)。
- 15) T. Takahashi, A. Ootake, J. Tsuji & K. Tachibana : *Tetrahedron*, 41, 5747 (1985)。
- 16) M. Riediker & J. Schwartz : *Tetrahedron Lett.*, 4655 (1981)。
- 17) M. Ishiguro, S. Takatsuto, M. Morisaki & N. Ikekawa : *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 962 (1980)。
- 18) S. Fung & J. B. Siddall : *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 6580 (1980)。
- 19) H. Hayami, M. Sato, S. Kanemoto, Y. Morizawa, K. Oshima & H. Nozaki : *J. Am. Chem. Soc.*, 105, 4491 (1983)。
- 20) J. R. Donaubauer, A. M. Greaves & T. C. McMorris : *J. Org. Chem.*, 49, 2833 (1984)。
- 21) Y. Yamamoto, S. Nishii & K. Maruyama : *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 102 (1986)。
- 22) C. H. Heathcock & L. A. Flippin : *J. Am. Chem. Soc.*, 105, 1667 (1983)。
- 23) E. Nakamura & I. Kuwajima : *J. Am. Chem. Soc.*, 107, 2138 (1985)。
- 24) a) Y. Yamamoto & K. Maruyama : *J. Am. Chem. Soc.*, 107, 6411 (1985)。
b) K. Maruoka, T. Itoh & H. Yamamoto : *ibid.*, 107, 4573 (1985)。この論文ではステロイドの系は試みられていないが，他の実施例から考えて anti-Cram 体を与えるはずである。
- 25) 山本嘉則ら：未発表データ (1986)。
- 26) V. M. F. Choi, J. D. Elliott & W. S. Johnson : *Tetrahedron Lett.*, 591 (1984)。
- 27) K. Mikami, K. Kawamoto & T. Nakai : *Chem. Lett.*, 1719 (1985)。

お知らせ

複合糖質研究の最先端

主 催：シアル酸研究会
 日 時：昭和 61 年 10 月 13 日(月) 9:30~20:00
 場 所：京王プラザホテル「錦の間」(18:00 より懇親会を行ないます)
 新宿駅下車 徒歩 10 分
 〒160 東京都新宿区西新宿 2-2-1
 ☎(03) 344-0111 (大代表)
 演 者：山科郁男(京大薬)／Victor Ginsburg (NIH)／箱守仙一郎(フレッド・ハッチンソンガン研)／Donald Marcus (ペイラー医科大)／小倉治夫(北里大薬)／岩森正男(東大医)／Heinz Egge (ボン大医)
 連絡先：シアル酸研究会事務局
 メクト(株)研究開発本部 開発第一部 伊藤正善
 〒163 東京都新宿区西新宿 2-1-1
 新宿三井ビル 私書箱 212 号
 ☎(03) 344-5411 FAX (03) 344-5429