複雑な生物活性天然有機化合物の立体制御合成[†]

(昭和 55 年度農芸化学奨励賞受賞)

磯 部 稔

(名古屋大学農学部)

はじめに

生体に関連する生物現象の化学的解析と、生物体内反応機構解明とは、最終的に生物の生産レベルでの人為的制御に発展応用される。農芸化学領域の基本的生物現象でとくに顕著な変化をつかさどるいわゆる生物活性天然有機化合物は、この分野で生体現象と分子レベルの化学領域との接点としてきわめて重要な研究推進上の手がかかりである。たとえば、微生物が代謝生産する有機化合物は、その生産菌自身やそれにより影響を受ける生物体内変化の化学的情報源である。これを媒介として生物現象の理解が可能となる。

強い生物活性をもつ微量な天然有機化合物には、活性発現の特性を発揮するため複雑な構造をもつ。生体内反応追求にはこれら化合物入手に量的制約があり、研究の律速段階となる。したがって生体内反応を知るため、推定代謝物質・前駆物質・天然物類似物質等の供給を有機合成に求める。複雑な天然有機化合物を全合成する意義は合成物質供給のみでなく、合成自体も大きな目的である。複雑な天然物合成を可能とし、そのための新手法の開発や新概念の展開は学問的にも、長期的視野の応用的にも重要な課題である。

天然物合成の課題

天然有機化合物全合成の課題は具体的には、(1)炭素-炭素結合形成、(2)立体化学・不斉炭素の立体選択、(3)官能基、(4)光学活性、(5)その他である。これらの課題は独立せず、相互に連係構築してこそ全合成特有のおもしろさ、学問体系化といえる。ある段階の合成反

応生成物(または反応中間体)が、そのまま次段階の準備終了であり、さらに高次段階へと連続的な思考が構成されることが大切である。単位反応の単純な組合せではなく、意識的に複数の反応を一つの概念としてまとめて構成し標的化合物を指向する。

概念構築には、構成反応系の分析が必須である。たとえばエノレートカルバニオンによる炭素-炭素結合形成反応で基本的に考察すべきことは、反応速度・熱力学・ pK_a (解離と平衡)・カウンターカチオン・溶媒等々である。この基礎的要因を総合し、反応条件を実験的に補正し新しい複合系を確立する手順を経る、以下に筆者の研究を中心に、プロスタグランジンおよびパーノレピンの全合成を例に解説する。

プロスタグランジンの全合成^(1,2)

プロスタグランジン(PG)は哺乳動物一般に広く存在する生体内活性物質オタコイドである。一連のプロスタグランジンは、 $PGF_{2\alpha}(1)$ や $PGE_2(2)$ の構造に代表されるように、シクロペンタン環に2本の側鎖(カルボン酸側鎖、 α 鎖と脂肪族側鎖、 β 鎖)の骨核をもつ。アラキドン酸から合成されるこれらのほかに、最近では骨核の異なるプロスタサイクリンやスロンボキサンなどが発見され、動物体内での血小板凝集・解離や平滑筋収縮などの一連のメカニズムが理解されるようになった。

プロスタグランジン全合成の興味は、有機合成化学的にはシクロペンタン環の立体化学制御に集約される。これまでPG合成に関する報告は500報を越すといわれるが、5員環の制御に課題をしぼると20通りの基本概念にまとめられる⁽³⁾。最も典型的な合成中間体Coreyのピンクロラクトン(3)は実にみごとな全合成体系であると思う。これを代表としてPG合成の5員環立体制御は多環状合成中間体を經由する考え方であった。このため全合成段数が余分にかさみ、全行程が長くならざるを

[†] Stereocontrolled Total Syntheses of Complex Natural Products with Biological Activities. Minoru ISOBE (Laboratory of Organic Chemistry, Faculty of Agriculture, Nagoya University, Nagoya 464).

1 Prostaglandin $F_{2\alpha}$ 2 Prostaglandin E_2

3

えなかった。

われわれは PG のシクロペンタン環の立体制御を、シクロペンタジエンから簡単に得られる単環化合物を用いて、ビシクロ中間体を経由することなく直接両側鎖を結合させるルートを開発することとした。われわれの基本概念を図 1 に示す。

シクロペンタノン環の化学

シクロペンタン環上の置換基の立体化学は NMR では決定できない。これはシクロペンタン化合物に可能なコンホメーション間相互の熱力学的差が小さい（基本的には環を構成する 2 個の炭素が必ず eclips とならざるをえないことによる）ためである。合成化学的にはこれと同じ理由で、シクロヘキサン環におけるきれいな立体電子制御 (stereoelectronic control) が期待できない。したがってビシクロ型でコンホメーションを固定することとなるわけだが、この常法を打破するには、まず 5 員環特有の化学を理解することが先決である。

たとえば、簡単にシクロヘキサノンとシクロペンタノンとをそれぞれ当量の塩基 (LDA など) で処理した場合、前者は対応するエノレートがきれいに生成するのに対して、後者では条件にかかわらず必ず 2 分子縮合物が副成してしまう。これはシクロペンタノンカルボニルの著しい親電子性のため、分子間アルドール反応が著しく速いことによる。置換基をもつシクロペンタノンは同様の処理下で縮合物の副成は少ない。

次に非対称シクロペンタノン 4 のエノレートについて

考える。5 と 6 の間には置換基 A, B の差による熱力学的非等価性があり、適当なプロトン源存在下では 6 員環では問題とならない平衡が 5 員環の場合 $[5 \rightleftharpoons 4 \rightleftharpoons 6]$ きわめて速い。[プロスタグランジンのように A が保護された水酸基であると 6 型は脱水を意味し合成が成立しない]。したがってこの平衡を完全に抑え 5 型エノレートのみ発生させるには、対応するケトンからは不可能である。同様に 5 を用いるアルキル化にも大きな制約がある。すなわち当初生成するアルキル化物が未反応のエノレートの適当なプロトン源になるため、アルキル化速度が平衡速度より著しく大きくなければ成功しないことになる。

5 型のみ regiospecific (位置選択的) に enolate を発生させ、それを regiospecific にアルキル化する課題は 5 員環エノレートに特有のものであり、ここに PG 合成の命題が存在する。

PG 合成における regiospecific enolate の発生とその性質

PG の β 側鎖 (R_β) をもつ regiospecific enolate 7 は対応するケトンからの誘導が不可能であるため、図 1 に示した合成計画を実施する前に最も確実な手法で 7 を発生させ、事前に十分その性質を実験的に理解することとした。これに対する一般的手法は、8 のようなビニルエーテル型の中性分子をまず合成し、その O-X 結合をアルキルリチウムで切断してケトンを経由することなく直

図 1

接エノレートを発生させる法である。Xはたとえばアセチルや Si< であるが、小さなモデル分子では進行しても実際の系では安定性などに問題があり実用とはならなかった。ビニルホスフェート ($X=POR_2$) は調子良さそうであった。これは図2, 3に示すように合成し対応するプロモケトンから中性分子のまま合成できる (Perkov 反応)。しかし実際に **9** を 1 当量の *n*-BuLi で処理すると反応はするが完結しないことがわかった。これは副成する $CH_3(CH_2)_2CHPR_2'$ が酸性プロトンを持つためであることに気づいた。そこで図4のように RLi としてフェニルリチウムまたは *t*-BuLi を用い、ちょうど当量できれいなエノレートを再現良く発生させる方法を確立した。

図 2

図 3

図 4

Regiospecific な炭素-炭素結合形成

Regiospecific enolate **7** を α 側鎖の前駆物質 $I-CH_2-C \equiv C-(CH_2)_3CH_2OR$ で直接アルキル化するには、問題点の項で考察したように反応速度論的な制約があると考えられた。事実モデル反応として $I-CH_2CH=CH_2$ によるアルキル化は最高収率でもわずか 20% であった。一般にヨウ化アリルによるアルキル化速度は S_N2 型では最も大きいものである。しかしこの場合生成物がプロトン源となり、より速い平衡異性化で enolate の regiospecificity を失い (6 型のエノレートを經由して) 11 位のベンジロキシ基を脱離してしまうのが主反応となってしまうことが実験的にも確認できた。

これを解決するには、低温下でよりすみやかにアルキル化する必要があるが、 S_N2 型では限界があるので付加反応を採用することとした。すなわち enolate に親電子剤としてアルデヒドを用いアルドールを得る反応, directed aldol (指向アルドール) である (図5)。まずモデル反応として $R-CHO$ ($R=C_5H_{11}$ や C_6H_5) を $-78^\circ C$ で **7** と反応させたところ、高収率で **10** を与えた。ここで regiospecificity を保つことに成功したもうひとつの理由は、アルドール中間体がアニオンであるため、10 位水素の pK_a 値が著しく増加しプロトン源となりえなくなっていることによる。PGF_{2a} 合成には側鎖導入が間接的となるが、いったんホルムアルデヒドにより補促し、鍵中間体メチレンケトン **11** を経由するルートが通算工程が短いため以下のように仕事を進めた。

ホルムアルデヒドによるエノレートの補促は上記の要件から完全に無水でなければならない、またきわめて重合しやすい性質があるので、1M 程度の無水 THF 溶液を調製する方法を開発した。さらにエノレートの中にあらかじめ無水塩化亜鉛-THF 溶液を加えておくと、ホルムアルデヒドの重合を **12** 型の亜鉛キレートとして安定化

図 5

図 6

できるので、最終的には 85~95% の収率で付加物 **10a** ($R=H$) が得られるようになった。 **10a** を脱水したメチレンシクロペンタノン **11** は、以後 PG 合成の鍵中間体として広く用いられるようになった。あとは図 6 のごとく (±)PGF_{2α} の全合成を完成した。

共役付加反応による **regiospecific enolate** の発生と、**one-pot** 反応による中間体の合成

Regiospecific enolate の性質を十分に理解し、 α 側鎖の導入をアルデヒドで成功したのでルート図 1 の PGF_{2α} の短期全合成が実現可能となった。すなわち図 7 のように別途に調製した光学活性な β 側鎖のビニルアニオン銅アート錯体 **14** を、シクロペンタジエンから 2 段階で合成されるエノン **13** に共役付加し、中間体の **regio-specific enolate** を無水ホルムアルデヒド溶液で補促し、一挙に β 側鎖と α 側鎖の部分とを導入した。これを脱水した光学活性メチレンケトン **15** から PGF_{2α} への反応は全く同じである（この際、**15** エピ体の対象体も得られる）。以上で全行程 8 段階、実際通算収率 17%、所要日数 6.5 日の天然プロスタグランジン F_{2α} の全合成が完成

図 7

した。

われわれの PG 全合成の基本概念を用いて、種々の有機金属を用いた天然 PG や PG 類似物の合成や⁽⁴⁾、種々の改良法も最近報告されている⁽⁵⁾。

パーノレビンの全合成⁽⁶⁾

パーノレビン (**16**) は、エチオピア産キク科植物を起源とするエレマン型セスキテルペンで、Kupchan らによる抗腫瘍物質検策のスクリーニングで発見されたきわめて強い活性物質である⁽⁷⁾。活性の根拠は 2 個の α -メチレンラクトン部位が強力な Michael 受容体であることから、細胞分裂の際、紡錘糸蛋白中に含量の多い SH 基を補促して付加物 **17** を与え、その形成を阻止するためと説明されている⁽⁸⁾。

パーノレビンの構造は、中央の B 環 (**16a**) が 5 個の不斉炭素を持つとみなし、適当なシクロヘキサン誘導体を出発原料としてこれに立体選択的な官能基導入を行うという基本方針を立てた。この全合成は、集積の多い 6 員環の化学であって、5 員環の場合とは対照的に、立体電子的制御 (stereoelectronic control) やコンホメーションの予想解析が机上合成中間体に対して可能である。したがって **16** を標的化合物として合成計画を練るにあたり、かなり論理的な推定ができ、「構成された一連の概念」がうまく展開できた。

全合成の基本指針^(6,9)

天然物 **16** 合成における炭素-炭素結合形成には、一般に酸素原子を持つ炭素原子 (**16a** *印) は対応するカルボニルから誘導し、その隣接位 (Δ 印) を求核中心として計画するのが普通である。しかしわれわれは C-C 結合形成と立体化学制御とを同時に果しうる合成ルートを考えるにあたり、この常法を反転し、 Δ 炭素を親電子中

心とみなすこととした。こうすると、シクロヘキサン環の Δ 炭素に 2 個のメチレンラクトンセグメントをマロン酸核剤として導入できるはずである。ゆえに B 環として要求されるのは、シクロヘキセノン **18** となる (図 8)。

A 環形成の立体制御のため、マロン酸を **18** のエステル ($R' = \text{COCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$) として分子内共役付加反応により、シス- δ -バレロラクトン環 (**19**, $X=O$) とする。反応遷移状態図 **18a** のように enone の π 電子軌道の重なりがシス体形成には都合良く、逆に *trans* への重なりはほとんど考えられない。次いで分子間でもう一分子のマロン酸と縮合すれば C 環に必要な炭素が導入でき (**19**, $X=\text{C}(\text{COOEt})_2$)、バーノレピンの炭素骨核は完成する。

図 8

ここで天然物のコンホメーションを考えてみる (図 9)。16 の C 環ラクトンを開環したものについては天然型 I であることは論をまたない。II 型のコンホーマーは存在する機会ほとんど無いが、合成化学的には課題と

図 9

なる3個の置換基がすべてアクシアルにあり興味深い。II型に同義のものが考えられればきわめて都合が良い。炭素骨核形成の指針に従いマロン酸縮合型のコンホメーションはIIIまたはIVとなる。しかるに、この場合は合成に興味のある非天然型(IV)が安定と考えられる。その理由は、IIIにおけるオレフィンを含む平面内に水酸基とカルボキシル基が2個ずつ接近するため、それからの空間的反撥がきわめて大きく、IVにおけるその解消が1,3-ジアクシアル反撥を上回ると考えられるからである。IVにはネジレによる1,3-相互作用の多少の解消も可能である。いずれにしても2個の水酸基がB環の面に垂直にはほぼ平衡に突き出ているので、今度はこれを手がかりとしてエキソオレフィンを下側からヒドリド還元すれば、IIに相当するものが得られ、ただちに反転して天然型コンホマー-Iになると予想でき、立体化学の課題は終了

する。

話は前後するが、シスオキサデカロン **19**(X=O)についてももう少し考察する。B環ケトンの両隣を α 側に水酸化化するのに一つ問題が残っている。すなわち、このケトンに対応するシスデカロンとみなすと、エノール化は優先してA環に近い側に起るので6位の水酸化は簡単であるが、8位は果しにくいこととなる。この解決のためにはA、B環を4、6位で直接結んだシクロプロパン体が調子良い。理由は、8位へのエノール化が可能となることのみならず、マロン酸エステル縮合の際に都合の悪い4位の活性メチン水素の保護も兼ね、さらにコンホメーションの定まりにくいシスデカリン環系を固定し、試薬のconvex攻撃を確実にすることもできるからである。以上のことから化合物**20**を全合成の鍵中間体と決定した。

図 10

全合成

以上の全合成計画に基づいて実際に成功したルートを図 10 に示す。

まず方針どおりの鍵中間体 **28** を合成した。C 環の炭素となるマロン酸は実際には *t*-ブチルエステルでなければならないことは実験的にわかった(エポキシド **33** の安定性のため)。Knoevenagel 縮合体 **29** は立体図 **29a** のようにエキソオレフィン面内の空間的混雑を解消する理由で脱共役(deconjugate)した。これで 8 位水酸化の手がかりを得た。次に **30** のカルボニルと共役したシクロプロパンを開環するべく、直接種々の X-O⁻ の 6 位

への攻撃を検討したが、この炭素原子の soft 的な性質が強いため果せず、代っていったん Ar-S⁻ (soft 塩基) で開環した。続いてスルホキシド **31** の [2,3]-シグマトロピー転移 (**31a**) で先に 8 位水酸基を導入した。この場合 Ar として *p*-MeOC₆H₄- を用いると付随する syn-脱離副反応を完全に抑制することができた⁽¹⁰⁾。エポキシド **33** は隣がブチルエステルの場合のみ単離可能であったが、たとえば代ってエチルエステル等では不安定で精製単離できなかった。最後の不斉誘入 (**33**→**34**) は実験的にかなり苦勞した。図 11 により中間体 **35** は単離することができたので、NMR によりそのコンホメーション

図 11

図 12

が当初の予想どおり IV 型であることを証明した⁽¹¹⁾。33 は弱い塩基条件で不安定であったので、二重結合の共役還元には NaBH_3CN を用いた。しかし、実際に共役還元を行うと、還元剤を溶解する溶媒 (DME, 湿った THF, アルコール等) では分子間還元が β 側から起り、7 位エビ体由来する γ -ラクトン (36) が得られてしまう。基質の 2 個の水酸基に試薬を補促させるには HMPA を溶媒として NaBH_3CN を懸濁状態で反応させると良いと考え (この条件でエポキシドも開環するので) 33 を直接同条件に付し (このままでは二重結合の還元は起きないため、35a の $\text{X}=\text{CN}$ を H に交換すれば還元能力が現われると考え)、 -45°C の低温下で (ハイロボレーションを抑制して) ジボランを添加した。事実この考えはうまく当って、 α 側より分子内ヒドリド共役付加還元 (図 12) による完全な選択的還元成功した (通算収率 76%)、還元生成物 34a は通常の水性後処理で得られたが、これはコンホメーションの反転の力が大きいために反応後環状ホウ素エステルが簡単に分解するためと考えられる。これで天然物に必要なすべての不斉炭素原子がそろったあとは 2 つのマロン酸部分を同時にメチレンラクトンとして (±)-パーノレビンの全合成を終了した。

当初の全合成基本方針は一応貫徹できたが、実際には実施段階で多くの事項を実験的に学びとり、理論の不備を実験的に修正しながら完成したものである。形式的全合成でない真の全合成においては、最終段階に近いあたりの反応の改良は原料供給もたいへんであり、実際には精神的な苦勞も多い。われわれのほかにも全く異なった考え方で全合成が報告されているが、それらについては総説を参照されたい⁽¹²⁾。

おわりに

複雑な構造をもつ天然有機化合物全合成の合成戦略の基本と反応の構成について、2 つの天然物を例に挙げて筆者の仕事を紹介した。一連の反応の流れを考えると、共役付加反応を中心に考えると便利であることの例とも考えられよう。われわれは最近、新しい共役付加求核試薬 $\text{R}_3\text{ZnLi} \cdot \text{TMEDA}$ の開発⁽¹³⁾、根底的に考え直した新手法・ヘテロ共役付加反応概念の提出と展開⁽¹⁴⁾を

天然物合成を課題とする中で行っている。より複雑な高度な合成標的を目的とすることが、より高度な有機化学の発展に繋がるものと考えて研究を進めている。

最後に、ご指導賜った名古屋大学後藤俊夫教授、コロンビア大学 Gilbert Stork 教授に深く感謝いたします。また研究に協力して下さった飯尾英雄博士 (現ハーバード大学研究員) はじめ、名古屋大学農学部生物有機化学研究室の皆様にお礼申し上げます。

- (1) G. Stork and M. Isobe : *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 4745 (1975).
- (2) G. Stork and M. Isobe : *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 6260 (1975).
- (3) A. Mitra : "The Synthesis of Prostaglandins," John Wiley & Sons Inc., New York (1977).
- (4) J. Schwartz, M. Loots and H. Kosugi : *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 1333 (1980); J. Schwartz, et al : *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 4382; J. Schwartz, et al : *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 1497.
- (5) 鈴木正昭, 杉浦 聡, 川岸俊雄, 鈴木建彦, 野依良治 : 第 23 回天然有機化合物討論会講演要旨集, 1980, p.149.
- (6) M. Isobe, H. Iio, T. Kawai and T. Goto : *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 1940 (1978); H. Iio, M. Isobe, T. Kawai and T. Goto : *Tetrahedron*, **35**, 941 (1979); H. Iio, M. Isobe, T. Kawai and T. Goto : *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 6076 (1979).
- (7) S. M. Kupchan, R. J. Hemingway, D. Werner, A. Karim, A. T. McPhail and G. A. Sim : *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 3596 (1968).
- (8) S. M. Kupchan, M. Eakin and A. Thomas : *J. Med. Chem.*, **14**, 1147 (1971).
- (9) M. Isobe, H. Iio, T. Kawai and T. Goto : *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 703.
- (10) M. Isobe, H. Iio, M. Kitamura and T. Goto : *Chem. Lett.*, **1978**, 541.
- (11) M. Isobe, H. Iio and T. Goto : *Agric. Biol. Chem.*, **43**, 2119 (1979).
- (12) 磯部 稔 : 化学の領域増刊 125, 天然物化学 '80A', 南江堂, 1980, p.117.
- (13) M. Isobe, S. Kondo, N. Nagasawa and T. Goto : *Chem. Lett.*, **1977**, 679.
- (14) M. Isobe, M. Kitamura and T. Goto : *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 3465.