薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
105 (7) 619-633 (1985)

ケトン類の立体選択的還元反応を基盤とする鎖状系への キラル中心新導入法とその天然物合成への応用

中田 忠

理化学研究所, 〒 351-01 和光市広沢 2-1

An Introduction of Chiral Centers into Acyclic Systems Based on Stereoselective Ketone Reduction and Its Application to Natural Products Synthesis

TADASHI NAKATA

*Riken (The Institute of Physical and Chemical Research),
Wako-shi, Saitama, 351-01, Japan*

Acyclic stereoselection based on the stereoselective ketone reduction and its application to natural products synthesis are reviewed. 1) Highly stereoselective reductions of α -methyl- β -keto ester, α -methyl- β -hydroxy ketone, α,β -epoxy ketone, and α -hydroxy ketone with $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ and α -silyloxy ketone with $\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe})_2$ are described. The relation between substitution pattern of ketone and stereoselectivity of the reduction are extensively studied. 2) Highly stereocontrolled method for the synthesis of 1,3-*syn* and *anti*-polyols has been developed based on the stereoselective reduction of six-membered β -keto acetal and successive transthiioacetalization. 3) The new methods developed in 1) and 2) have been successfully applied for the synthesis of natural products or related compounds: erythronolide A seco-acid derivative (43), oudemansin (46), antimycin A₈ (47), blastmycinone (48), four synthons having three consecutive chiral centers (69-72), bicyclic acetal (75), and pederin (76).

Keywords—acyclic stereoselection; zinc borohydride reduction; sodium bis(2-methoxyethoxy)aluminum hydride reduction; 1,3-*syn*-polyol; 1,3-*anti*-polyol; total synthesis; erythronolide A; oudemansin; antimycin A₈; pederin

1. はじめに

最近, ポリオキソマクロライド, ポリエーテル抗生物質等, 分子内に数多くの不斉中心を有する複雑な天然物の合成研究が活発に行われている. 従来このような複雑な天然物の立体化学の制御は, 環状化合物, 特に 5, 6 員環化合物上での立体制御により必要な立体配置の置換基をもつ化合物を合成し, 最後に開環するという方法で行われてきた. しかし, 1970 年代後半に至り, これらの天然物合成において新しい方法論の展開が始まった. 即ち, 上記天然物が本質的には鎖状化合物であるため, 直接鎖状系における立体制御によりそれらを合成しようというものである. このいわゆる鎖状立体制御という新しい分野は多くの研究者の興味の対象となり, 活発な研究の結果鎖状化合物でのアルドール縮合, ハイドロボレーション, エポキシ化, ハロラクトン化, シグマトロピー転位等の高立体選択的反応が見いだされ, 現在更に目覚ましい発展をしつつある.¹⁾ この種の反応の利点は一旦一般性のある方法が確立されれば, ある特定の化合物の合成にのみ有効であるばかりでなく, 広く類似構造を有する化合物群の合成に適用しうる可能性があるということであり, 今や上記天然物合成に不可欠な手段となっている.

我々はこの数年来, 独自にケトン類の立体選択的還元反応を基盤として鎖状化合物の立体制御を行う研究を開し, その手法を用いて数種の生物活性天然物の合成研究を行ってきた.²⁾ 以下にその概要を示す.

2. 鎖状ケトンの立体選択的還元

鎖状系における立体制御に関して最も活発に研究されたのは, erythronolide A (1) 等に存在する基本構成単位 *syn*- α -メチル- β -ヒドロキシエステル 3 の立体選択的合成である. 研究の主体となったのはアルドール型縮合であ

本総説は, 昭和 60 年度日本薬学会奨励賞の受賞業績を中心に記述したものである.

るためと考えられる。最近、山口,⁹⁾ Evans⁷⁾ らはケトエステルの代りに α -メチル- β -ケトアミド及びケトイミドを $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ で還元すると、ケトンが不飽和結合と共役していない場合でも高い選択率で *syn*-体が得られることを報告した。それらは光学活性体として得ることができ、これによって $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ 還元の利用範囲は著しく拡大された。 $\text{Cp}_2\text{Nb}(\text{CO})\text{H} \cdot \text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ のX線構造解析による結晶構造⁸⁾等を考えあわせ、現在我々は $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ 還元の変移状態として **A** を考えている。

$\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ が酸素原子に配位した cyclic 遷移状態をへる還元極めて優れた試薬であることが分かり、我々は近傍に酸素原子をもつ鎖状ケトンの $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ 還元を更に検討した。

2.2. α -メチル- β -ヒドロキシケトンの $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ 還元⁹⁾ α -メチル- β -ケトエステル **2** と構造類似の β -ヒドロキシ及びアルコキシケトン **5** の $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ 還元も同様な結果を与えた (Table II)。比較として **5** の MeOH 中 NaBH_4 還元及び Et₂O 中 LiBH_4 還元を検討したが、いずれも選択率は低いものであった (*syn*-**6** : *anti*-**7** = 1.5—6 : 1)。このことは上記還元反応の高い選択性発現において Zn カチオンが重要な役割を果していることを示している。

2.3. α,β -エポキシケトンの $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ 還元¹⁰⁾ α,β -エポキシケトン **8** の NaBH_4 還元は Pierre らにより検討され、 α 位が水素の時は高い選択率で *anti*-**9** を与えるが、 α 位にメチル基が存在するとその選択性はほとんど失われることが報告されている。¹¹⁾ 我々は NaBH_4 の代りに $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ を用いて還元を行ったが、Table III に示すように α 位の置換基のいかんにかかわらず、ほとんど完全な選択率で *anti*-**9** が生成することが判明した。この場合先の **2**, **5** の還元と異なり、ケトンは不飽和結合と共役していることさえ必要としない。

2.4. α -ヒドロキシケトンの $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ 還元¹²⁾ α -ヒドロキシケトン **11** の還元は広く研究されているが、そ

TABLE II. Reduction of α -Methyl- β -hydroxy or Alkoxy Ketones **5** with $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$

Entry	R ¹	R ²	<i>syn</i> - 6 : <i>anti</i> - 7	Yield
1	Ph	Me	33 : 1	99%
2	Ph	MEM	8.9 : 1	98%
3	Ph	H	25 : 1	95%
4	CH ₂ =CH(Me)	H	25 : 1	91%
5	PhCH ₂ CH ₂	H	1.3 : 1	97%

TABLE III. Reduction of α,β -Epoxy Ketones **8** with $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$

Entry	R	α	β^o	β^t	<i>anti</i> - 9 : <i>syn</i> - 10	Yield
1	Me	H	H	H	98 : 2	80%
2	Me	Me	H	H	90 : 10	76%
3	Me	Me	H	Me	84 : 16	79%
4	Et	Me	H	H	99 : 1	76%
5	Et	Me	H	Et	99 : 1	83%
6	Bu	Me	H	H	97 : 3	87%
7	Me	H	Me	Me	>99 : <1	83%
8	Me	Me	Me	Me	>99 : <1	86%

TABLE IV. Reduction of α -Hydroxy Ketones **11** with $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$

Entry	R ¹	R ²	<i>anti</i> - 12 : <i>syn</i> - 13
1	C ₅ H ₁₁	CH ₃	77 : 23
2	C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	89 : 11
3	C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	>99 : <1
4	C ₂ H ₅	C ₄ H ₉	87 : 13
5	CH ₃	C ₅ H ₁₁	85 : 15
6	iso-C ₃ H ₇	CH ₃	85 : 15
7	CH ₃	iso-C ₃ H ₇	96 : 4
8	Ph	CH ₃	98 : 2
9	CH ₃	Ph	90 : 10

TABLE V. Reduction of α -Silyloxy Ketones **14** with $\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe})_2$

Entry	R ¹	R ²	<i>anti</i> - 12 : <i>syn</i> - 13
1	C ₅ H ₁₁	CH ₃	39 : 61
2	C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	14 : 86
3	C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	14 : 86
4	C ₂ H ₅	C ₄ H ₉	7 : 93
5	CH ₃	C ₅ H ₁₁	2 : 98
6	iso-C ₃ H ₇	CH ₃	54 : 46
7	CH ₃	iso-C ₃ H ₇	4 : 96
8	Ph	CH ₃	9 : 91
9	CH ₃	Ph	24 : 76

の結果は還元を選択性は還元剤ばかりでなくケトン **11** の構造にもよっていることを示している。¹⁸⁾ 我々は種々の α -ヒドロキシケトン **11** の $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ 還元を行い、置換基と選択率の関係についても検討を加えた。Table IV に示すごとく、一般に *anti*-**12** が優先して生成し、R² がイソプロピル基の場合、また R¹ がフェニル基の場合に選択性は著しく高まっている。

β -ヒドロキシケトン **5**, α,β -エポキシケトン **8** 及び α -ヒドロキシケトン **11** の $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ の還元はいずれも β -ケトエステル **2** の場合と同様な cyclic 遷移状態をへて進行するとしてその選択性は説明できる。

2.5. α -シリルオキシケトンの $\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe})_2$ 還元¹²⁾ 以上我々は cyclic 遷移状態をへる

$\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ 還元反応について検討を行ってきたが、更に open-chain モデルをへる還元反応についても検討した。Open-chain モデルとして幾つかのモデルが提出されているが現在 Felkin¹⁴⁾-Anh¹⁵⁾ モデルが最も妥当と考えられている。我々はそのモデルに適合するように α -ヒドロキシケトン **11** の水酸基を嵩高い $^t\text{BuPh}_2\text{Si}$ 基で保護して **14** とし、その還元反応について検討を加えた。その結果、 $\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe})_2$ (vitride) が高い選択率で *syn*-**13** を与えることを見出した (Table V)。

これらの結果は Felkin-Anh モデル (B, C) でよく説明できる。即ち、 R^2 が bulky な時コンフォーマー C では R^1 との立体障害があり、またヒドリドの接近が妨げられ、したがって還元はコンフォーマー B で進行し *syn*-**13** を与える選択性が高まっている (entry 4, 5, 7)。また R^1 が bulky なイソプロピル基の時には、シリルオキシ基との相互作用が高くなり、もはや Felkin-Anh モデルはとりえず選択性が低くなったと考えられる (entry 6)。

以上、近傍に酸素原子を有する鎖状ケトンの立体選択的還元反応を見出したが、これらの反応は我々のみならず、他の多くの研究者によっても天然物合成あるいは構造決定に広範に利用されその一般性、有用性が示されている。²⁾

3. 1,3-ポリオール の立体選択的 合成

ポリエンマクロライド 抗生物質 (例 dermostatin A (**15**)) は数多く知られており、その構造上の特色は、分子内に *all-trans* ポリエン部と、1,3-ポリオール部を含んでいることである。1,3-ポリオール部に関しては amphotericin B 以外はまだその相対配置すら判明していない。したがってこれらの抗生物質の合成あるいは構造決定のために 1,3-ポリオールを自由に、立体選択的に合成する方法の開発が不可欠である。そこで我々は 1,3-*syn*- 及び *anti*-ポリオール の一般合成法の確立を目指して研究を行った。

鎖状立体制御反応の多くは、非環状系とはいうものの金属が関与した環状遷移状態が重要な役割を果している。したがって本質的には鎖状化合物であるが、反応の局面で環状構造をとるような系を設計し反応を行えば、結果として高立体選択的に鎖状化合物の立体制御ができると考えられる。我々は上記考え方及び 1,3-ポリオール の生合成過程を考慮し、以下に述べる合成戦略のもとにその合成研究を行った。

Chart 2

3.1. 1,3-*syn*-ポリオール の合成¹⁶⁾ 1,3-ポリオール系は生合成的にはポリケタイドの NADH-酵素系による還元反応により生成すると考えられる。我々も基本的にはポリケトン誘導体 **D** のケトンを連続的に還元すること

Chart 3

により, 1,3-ポリオールを合成しようと企画した. 1,3-ポリケタイドを還元して得られる 1-ヒドロキシポリケトン **D** は容易にヘミアセタール **E** に変換され, ここで還元を行うなら 5 β -水酸基の立体障害のため還元は α 側から生じ 3 β -アルコール **F** を与えると考えられる. これは鎖状系にもどせば 1,3-*syn*-ジオール **G** に相当する. ついで新たに生じた 3 β -水酸基と 7-ケトン基で環化させれば, 再び **E** と同様な β -ケトヘミアセタール構造を有する **H** が生成する. 以下一連の反応 (還元, 開環, 再閉環) を繰り返せば, 1,3-*syn*-ポリオール **I** が立体選択的に合成できると考えた. 実際の合成では, このような長鎖のポリケトン誘導体で反応を行うことは困難と思われるので, 還元段階の前にそのつど C-2 ユニット ($\text{CH}_3\text{COO}^t\text{Bu}$) を導入することとした.

Ethyl 3-hydroxybutyrate (**16**) より導かれた β -チオアセタール- δ -ラクトン **17** に lithium diisopropylamide (LDA), $\text{CH}_3\text{COO}^t\text{Bu}$ を作用させ¹⁷⁾ヘミアセタール **18** となし, ついで MeOH 中 $\text{CH}(\text{OMe})_3$, camphorsulfonic acid (CSA) でアセタールとした後, *N*-bromosuccinimide (NBS) 処理でケトン **19** を得た. Nuclear Overhauser effect (NOE) 測定により $\text{C}_1\text{-H}$ 及び $\text{C}_5\text{-MeO}$ 基は互いに axial 配置であると決定した. したがって **19** はコンフォメーション **J** ($\text{R}=\text{Me}$) をとっているのので, ここで還元を行えば 5 β -MeO 基の立体障害によりヒドリドは α 側からケトンを攻撃すると予測できる. この還元を選択性を高めるため, 嵩高い還元剤 K-selectride¹⁸⁾ を用いて還元を行うと 3 β -ヒドロキシ体 **20** のみが高収率で得られた. ついで **20** に 1,3-propanedithiol, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ を作用させると, トランスチオアセタール化と同時にラクトン化が起こり, 一挙に目的とする δ -ラクトン **21** を得ることができた. **21** は出発原料 **17** と同じ β -チオアセタール- δ -ラクトン構造を有しているのので, 同様の反応のくり返しが可能と考えられる. 事実, C_1 -水酸基を $^t\text{BuPh}_2\text{Si}$ 基で保護した後, 一連の反応を繰り返すことにより δ -

Chart 4

ラクトン **22** を立体選択的に得ることができた。以上の結果より、この一連の反応を更に繰り返し行えば、連続的に水酸基を立体制御し、1,3-*syn*-ポリオール鎖の延長が可能と考える。

我々はここでこの反応の **termination** について検討した。**22** のジオールをアセトナイドで保護した後、diisobutylaluminum hydride (DIBAH) 還元でラクツールとし、メトキシ化後 NBS を作用させケトン **23** とした。**23** は9位エピマーの1:1混合物であるが、これを KS-selectride¹⁸⁾ で還元すると、求める7β-ヒドロキシン体 **24** のみが得られた。最後に 1,3-propanedithiol, BF₃·Et₂O を作用させると、1,3,5,7-*all-syn*-テトラオール **25** を得ることができ、ここに高立体選択的 1,3-*syn*-ポリオール合成法が確立された。

3.2. 1,3-*anti*-ポリオールの合成¹⁹⁾ 1,3-*anti*-ポリオール合成も上記手法を一部改変することにより達成された。

1,3-*syn*-ポリオール合成において、コンフォーマー **J** の α 側からの還元が重要な鍵反応であった。一方、1,3-*anti*-ポリオール合成を行うには逆に β 側からの還元が必要である。そのためには **J** のコンフォメーションを **K**

Chart 5

Chart 6

に変換できれば、還元は立体障害のない β 側から起こり 1,3-*anti* のアルコールが生成することになる。問題はいかにして熱力学的に不安定なコンフォーマー **K** を形成させるかであるが我々は側鎖 **R** に存在する水酸基を利用することとした。即ち、側鎖水酸基と C_5 -位で分子内アセタールを形成させれば環の反転を伴い双環状アセタール **L** ができ、還元は β 側から起こることになる。

(-)Malic acid (**26**) より合成した δ -ラクトン **27** を 1,3-*syn*-ポリオール合成と同様にアセタール **28** に導き、ついで Bu_4NF で脱シリル化を行うと同時に脱メタノールし **29** が得られた。これに **CSA** を作用させると求める双環状アセタール **30** を得ることができた。**30** の **K-selectride** 還元は予想通り β 側から起こり、目的とする 3 α -ヒドロキシ体 **31** のみが生成し、ついで 1,3-propanedithiol, $BF_3 \cdot Et_2O$ を作用させると δ -ラクトン **32** が得られた。更に同様な反応の繰り返しが可能と考えられるが我々はここで **termination** を検討した。**32** のジオールをアセトナイドで保護後、**DIBAH** 還元でラクトールとしメトキシメチル (**MOM**) 化すると立体選択的に equatorial **MOM** 体のみが得られた。**NBS** でケトン **33** とし、 $LiAlH_4$ で還元すると 5 β -アルコール **34** のみが生成し 3,5-*anti* の立体制御がなされた。この完全な 3,5-*anti* の立体制御のためにアセタールの **MOM** 基は equatorial であることが不可欠である。最後に 1,3-propanedithiol を作用させると、1,3,5-*all-anti*-トリオール **35** を得ることができ、ここに 1,3-*anti*-ポリオール合成法も確立できた。

以上 β -ケトアセタールの立体選択的還元とトランスチオアセタール化を鍵反応として完全な立体制御のもとに 1,3-*syn* 及び *anti*-ポリオール合成法の開発に成功した。これらの合成法は同じ中間体を通ることから両者を適宜組み合わせることにより、望みの立体配置を有する 1,3-ポリオールを自由に合成することが可能となった。

4. 生理活性天然物合成への応用

2, 3 で述べた新たに開発した鎖状ケトンの立体選択的還元反応と 1,3-*syn* 及び *anti*-ポリオール合成法の応用として数種の生理活性天然物の合成研究を展開した。

4.1. Erythronolide A の合成研究²⁰⁾ β -ケトエステル **36** を $Zn(BH_4)_2$ で還元し、*syn*-**37** を立体選択的に得、ついで *tert*- $BuOOH$, $VO(acac)_2$ を用いエポキシ化²¹⁾すると目的とする α -エポキシド **38** のみを得ることができた。接触還元すると脱ベンジル化と同時にカルボン酸のエポキシド攻撃がおこりラクトン **39** が生成した。した

がってこの3反応で左半分 C₈-C₁₅ 部分に存在する4個のキラル中心の相対配置はすべてほぼ完全に制御された。ラクトン **39** をジオール **40** に導き、更にエチル基を導入して左半分 C₈-C₁₅ に相当するケトン **41** を合成できた。β-ケトエステル **36** より11行程、通算収率42%と高収率であった。左半分 C₁-C₇ に相当するアルデヒド **42** も同様な手法により合成した。両者をアルドール縮合に付した後、脱水し(±)-**43** を得ることができた。これは8位の立体化学を除き、erythronolide **A** (**1**) と同一の立体配置を有している。現在更に光学活性体での合成を検討している。

4.2. (±)-Oudemansin の全合成²²⁾ Oudemansin (**46**) は *Oudemansiella mucida* より単離された強い抗菌作用を有する抗生物質である。²³⁾ *trans*-Cinnamaldehyde より合成したβ-ケトエステル **44** を Zn(BH₄)₂ で還元すると *syn*-**45** が立体選択的に得られた(選択率10:1)。ついで水酸基を Me₃OBF₄ でメチル化後、Arndt-Eistert 反応で増炭し、ホルミル化後、CH₂N₂-MeOH を作用させると(±)-oudemansin (**46**) が得られ、その最初の全合成が達成された。

4.3. Antimycin A₃ の形式全合成及び(±)-Blastmycinone の合成²⁴⁾ Antimycin A₃ (**47**) は *Streptomyces* spp. より生産される抗生物質で、抗カビ、抗ウイルス、制ガン、魚毒作用等の興味ある生理活性を示す。²⁵⁾ β-ケ

トエステル及び α -ヒドロキシケトンの $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ 還元を利用して antimycin A₃ (47) 及びその分解物である blastmycinone (48) の合成を行った。

α -ブチル- β -ケトエステル 49 の $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ 還元により *syn*-50 を立体選択的に得 (選択率 25 : 1), ケトン 51 に導き $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ 還元が付すと *anti*-ジオール 52 が得られた (選択率 16 : 1). 52 をベンジルエーテル 53 に変換し L-threonine より導いた 54 と dicyclohexylcarbodiimide (DCC) にて縮合した. 生成した 2 種の光学活性ジエステロマー 55 及び 56 を分離し, less polar な 56 が木下らの糖からの合成中間体²⁶⁾と一致した. 49 より 9 行程, 通算収率 19% と高収率であった. 49 より antimycin A₃ (47) の合成は既に木下らによりなされているので,²⁶⁾ ここにその形式全合成が達成された. (±)-Blastmycinone (48) の合成も同様な反応で立体選択的に合成された.

4.4. 連続した 3 個のキラル中心をもつシントンの合成²⁷⁾ ポリオキソマクロライド抗生物質等に含まれる連続した 3 個のキラル中心 (1,3-ジメチル-2-ヒドロキシ-ユニット) をもつシントンの一般的合成法の確立は重要な問題である. 我々は β -ケトエステル, β -ヒドロキシケトン, α -ヒドロキシケトンの $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ 還元及び α -シリルオキシケトンの vitride 還元を利用して上記シントンの可能な 4 種ジエステロマーの立体選択的合成を検討した.

α -メチル- β -ヒドロキシケトン 57 を $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ で還元し *syn*-ジオール 58 を立体選択的に得た (選択率 25 : 1). 58 は β -ケトエステル 59 を $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ で還元後 (選択率 25 : 1), LiAlH_4 還元しても得ることができる. ついで α -ヒドロキシケトン 60 に導き, $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ 還元すると *anti*-ジオール 62 が得られ (選択率 25 : 1), 一方 α -シリルオキシケトン 61 をトルエン中 -78°C で vitride 還元すると (還元後室温 15 時間) *syn*-ジオール 63 が得られた (選択率 30 : 1). また 61 を vitride で短時間 (15 分) 還元するとシリル基は除去されず *syn*-シリル体 64 を得ることができた. ついで *anti*-体 62 を *trans*-エポキシド 65, 66 へ, *syn*-体 63, 64 を *cis*-エポキシド 67, 68 へそれぞれ立体選択的に導いた. 更にこれら 4 種エポキシドに 1,3-ジチアンアニオンを付加させると立体選択的に目的とする 4 種のジエステロマー 69, 70, 71 及び 72 を合成できた.

Chart 11

Chart 12

Chart 13

Chart 14

4.5. (1*R*,3*R*,5*S*)-1,3-Dimethyl-2,9-dioxabicyclo[3.3.1]nonane の合成²⁸⁾ 木食い虫 *Trypodendron lineatum* OLIV. の被害をうけた松から単離された *endo*-1,3-dimethyl-2,9-dioxabicyclo[3.3.1]nonane (**75**) はこの虫の誘引物質といわれている。²⁹⁾ **75** はそのアセタール環を開くと 1,3-*syn*-ジオール部を含んでいることが分かる。新たに開発した 1,3-*syn*-ポリオール合成法を利用して、光学活性 (*R*)-(-)-butanediol (**73**) から **21**, **74** をへて、(-)-**75** の合成を行った。

4.6. (+)-Pederin の全合成³⁰⁾ (+)-Pederin (**76**) は昆虫アオバアリガタハネカクシ (*Paederus fuscipes*) の分泌する毒素でヒトの目及び皮膚に炎症を生じさせる。³¹⁾ その興味ある生理活性に加え、その特異な化学構造は有機合成化学者の関心をあつめ、現在数グループがその合成研究を行っている。その最初の全合成に成功したのは松本グループで、彼らは右半分 (+)-pedamide (**79**) と左半分 (+)-pederic acid (**77**) 或いは (+)-seleno acid (**78**) の結合をへて (+)-pederin (**76**) の全合成を完成している。³²⁾

我々もその全合成を目指し、1,3-ポリオール合成法を利用して (+)-pedamide (**79**) を、 $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ 還元を利用して (+)-seleno acid (**78**) をそれぞれ立体選択的に合成し、(+)-pederin (**76**) を全合成することとした。

まず右半分に相当する (+)-pedamide (**79**) の合成を行った。(-)-Malic acid より合成したアルデヒド **80** に LDA, $\text{Me}_2\text{CHCOOEt}$ を作用させ **81** を得、ラクトン **82** をへてケトン **83** に導いた。**83** を L-selectride¹⁸⁾ で還元すると求める β -axial 配置を有するアルコール **84** のみを得ることができ、2,4-*syn* の立体制御がなされた。ついで ethanedithiol, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ を作用させラクトン **85** を得、更にアセタール位に equatorial MOM 基を有するケトン **86** に変換した。**86** の LiAlH_4 還元は求める α -アルコール **87** のみを生成し、4,6-*anti* の立体制御がなさ

Chart 15

Chart 16

れた. **87** をアセート **88** に導き, Me_3SiCN , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}^{83)}$ と反応させるとニトリル **89** が得られ, 求める axial-CN 体とその異性体 equatorial-CN 体の生成比は約 10 : 1 であった. そのまま TiCl_4 で加水分解⁸⁴⁾すると (+)-pedamide (**79**) が 87%, そのエピマー (**90**) が 10% の収率で得られた.

ついで左半分に相当する pederic acid 誘導体 **101** の合成を行った. Evans⁸⁵⁾ の不斉アシル化反応で合成した (+)- β -ケトイミド **91** を CH_2Cl_2 中 -25°C で $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ 還元すると求める syn-**92** が立体選択的に得られた (選択率 30 : 1). ついで α, β -不飽和ラクトン **93** に導き, 文献既知の方法⁸⁶⁾で CH_3NO_2 をマイケル付加し **94** とした. **94** の CH_2NO_2 基を TiCl_3 でアルデヒドに変換すると **95** が得られ, 酸処理にて **96** に異性化した. **96** に ethanedithiol を作用させるとラクトン **97** が得られ, ついで **98** に導いた. **98** の $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ 還元は求める β -アルコール **99** を選択的に与えた (選択率 17 : 1). 更に数工程をへて目的とする (+)-**101** を得ることができた.

79 と **101** の結合は松本らと同様な方法で行った. **101** を PrSLi でカルボン酸 **102** とした後酸クロリドとし, 一方 **79** は $\text{Me}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$ でイミノエーテル **103** として両者を結合し **104** を得, CH_2Cl_2 -iso-PrOH 中 NaBH_4 で還元すると求める **105** とそのエピマーをほぼ 1 : 1 の比率で得ることができた. エピマーもアセタール及びアミノアセタールの MeO 基を iso-PrS 基に変換した後 HgCl_2 -MeOH を作用させると **105** に導くことができた. **105** は松本らによって既に (+)-pederin (**76**) に導かれているので,⁸²⁾ ここにその全合成が達成された.

以上, 1,3-ポリオール合成法及び $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ 還元を用いて, 昆虫毒 (+)-pederin (**76**) の立体選択的全合成に成功した.

6. お わ り に

ケトンの還元反応を基盤として鎖状化合物の立体制御を行うという考えのもとに研究を開始し, β -ケトエステルの $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ 還元が始まった本研究は予期以上の進展を見せた. 各種鎖状ケトンの立体選択的反応により天然物に存在する数種の基本構成単位が合成でき, 置換様式と選択率の関係もほぼ予想できるまでになった. また 1,3-ポリオール系の合成を研究し, β -ケトアセタールの還元及びトランスチオアセタール化を鍵反応として, 1,3-syn 及び anti-ポリオールの立体選択的合成法を確立できた. 本法は次々と立体制御された水酸基が連続的に生成する点に特徴を有し, 望みの立体配置をもつ 1,3-ポリオールの合成が可能である.

上記新たに開発した立体制御法は他の研究者によっても天然物合成及び構造決定に広範に利用されつつある. また我々自身, 数種の天然物合成に用い, 複雑な天然物合成にも十分使用できる一般性, 幅広い応用性を有していることを示しえたと考え.

謝辞 終始熱心な御指導御鞭撻を頂きました理研・大石 武主任研究員に心から感謝申し上げます。また折にふれ暖かい御激励をいただきました北大・伴 義雄教授, Harvard 大・岸 義人教授に感謝致します。本研究は、田中 雅博士 (田辺製薬), 福井峰夫博士 (理研), 高尾佐知子博士 (京大・化研), 長尾成人氏 (田辺製薬), 斉藤邦夫氏 (田辺製薬) 並びに谷 洋一郎氏 (東理大) を始めとする 4 年卒業実習生諸氏の熱心な協力のもとに行われたものであり、ここに深く感謝致します。また有益な御助言, 御討論をいただきました理研・有機合成化学研究室の皆様へ御礼申し上げます。貴重なサンプル及び機器データをお送り下さいました W. Steglich 教授, 木下光博教授 (慶大), 松本 毅教授 (北大) に感謝致します。

引用文献

- 1) a) P. A. Bartlett, *Tetrahedron*, **36**, 2 (1980); b) 大石 武, 林 俊雄, 中田 忠, “中・大環状天然物合成の新展開,” 化学総説 31, 日本化学会編, 学会出版センター, 1981, p. 173.
- 2) T. Oishi, T. Nakata, *Acc. Chem. Res.*, **17**, 338 (1984).
- 3) S. Masamune, W. Choy, *Aldrichimica Acta*, **15**, 47 (1982); D. A. Evans, *ibid.*, **15**, 23 (1982); C. H. Heathcock, “Current Trends in Organic Synthesis,” ed. by H. Nozaki, Pergamon Press, Oxford, U.K., 1983, p. 27.
- 4) T. Nakata, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 1641 (1980).
- 5) W. J. Gensler, F. Johnson, A. D. B. Sloan, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 6074 (1960).
- 6) Y. Ito, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 5385 (1983); Y. Ito, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *ibid.*, **25**, 6015 (1984).
- 7) D. A. Evans, M. D. Ennis, T. Le, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 1154 (1984).
- 8) M. A. Porai-Koshits, A. S. Antsyshikina, A. A. Pasynskii, G. G. Sadikov, Y. V. Skripkin, *Inorg. Chem. Acta*, **34**, L285 (1979).
- 9) T. Nakata, Y. Tani, M. Hatozaki, T. Oishi, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 1411 (1984).
- 10) T. Nakata, T. Tanaka, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 4723 (1981).
- 11) P. Chautemps, J.-L. Pierre, *Tetrahedron*, **32**, 549 (1976).
- 12) T. Nakata, T. Tanaka, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 2653 (1983).
- 13) S. Yamada, K. Koga, *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 1711; K. Koga, S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.*, **20**, 526 (1972); R. S. Glass, D. R. Deardorff, K. Henegar, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 2467 (1980); S. B. Bowlus, J. A. Katzenellenbogen, *J. Org. Chem.*, **39**, 3309 (1974); T. Tokuyama, K. Shimada, M. Uemura, J. W. Daly, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 2121 (1982); L. E. Overman, R. J. McCready, *ibid.*, **23**, 2355 (1982); G. Stork, I. Paterson, F. K. C. Lee, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 4686 (1982); G. J. McGarvey, M. Kimura, *J. Org. Chem.*, **47**, 5422 (1982).
- 14) M. Cherest, H. Felkin, N. Prudent, *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 2199.
- 15) N. T. Anh, O. Eisenstein, *Nouv. J. Chem.*, **1977**, 61; N. T. Anh, *Top. Curr. Chem.*, **88**, 145 (1980).
- 16) T. Nakata, S. Takao, M. Fukui, T. Tanaka, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 3873 (1983).
- 17) A. J. Duggan, M. A. Adams, P. J. Brynes, J. Meinwald, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 4323.
- 18) cf. H. C. Brown, S. Krishnamurthy, *Aldrichimica Acta*, **12**, No. 1, 3 (1979).
- 19) T. Nakata, S. Nagao, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 75 (1985).
- 20) 中田 忠, 谷 洋一郎, 大石 武, 日本薬学会第 102 年会講演要旨集, (大阪), 1982, p. 404; T. Nakata, Y. Tani, T. Oishi, Abstracts of Papers, The 4th International Conference on Organic Synthesis (IUPAC) at Tokyo, Aug. 1982, p. 78.
- 21) B. E. Rossiter, T. R. Verhoeven, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 4733.
- 22) T. Nakata, T. Kuwabara, Y. Tani, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 1015 (1982).
- 23) T. Anke, H. J. Hecht, G. Schramm, W. Steglich, *J. Antibiotics*, **32**, 1112 (1979).
- 24) T. Nakata, M. Fukui, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 2657 (1983).
- 25) E. E. Van Tamelen, M. E. Dickie, M. E. Loomans, R. S. Dewey, F. M. Strong, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 1639 (1961); A. J. Birch, D. W. Cameron, Y. Harada, R. W. Rickards, *J. Chem. Soc.*, **1061**, 889; H. Yonehara, S. Takeuchi, *J. Antibiotics, Ser. A*, **11**, 254 (1958); M. Kinoshita, S. Aburaki, S. Umezawa, *J. Antibiotics*, **25**, 373 (1972).

- 26) S. Aburaki, M. Kinoshita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **52**, 198 (1979).
- 27) T. Nakata, M. Fukui, H. Ohtsuka, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 2661 (1983); *idem*, *Tetrahedron*, **40**, 2225 (1984).
- 28) T. Nakata, S. Nagao, S. Takao, T. Tanaka, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 73 (1985).
- 29) V. Heeman, W. Francke, *Naturwissenschaften*, **63**, 344 (1976); *idem*, *Planta Med.*, **32**, 342 (1977) [*Chem. Abstr.*, **88**, 101563h (1978)].
- 30) 中田 忠, 長尾成人, 盛 信之, 大石 武, 日本薬学会第 105 年会講演要旨集, (金沢), 1985, p. 613.
- 31) T. Matsumoto, M. Yanagiya, S. Maeno, S. Yasuda, *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 6297; A. Furusaki, T. Watanabe, T. Matsumoto, M. Yanagiya, *ibid.*, **1968**, 6301.
- 32) H. Yanagiya, F. Matsuda, K. Hasegawa, T. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 4039 (1982); F. Matsuda, M. Yanagiya, T. Matsumoto, *ibid.*, **23**, 4043 (1982); F. Matsuda, N. Tomiyoshi, M. Yanagiya, T. Matsumoto, *ibid.*, **24**, 1277 (1983).
- 33) K. Uchimoto, Y. Wakabayashi, T. Horie, M. Inoue, Y. Shishiyama, M. Obayashi, H. Nozaki, *Tetrahedron*, **39**, 967 (1983).
- 34) T. Mukaiyama, K. Kamio, S. Kobayashi, H. Takai, *Chemistry Lett.*, **1973**, 357.
- 35) D. A. Evans, M. D. Ennis, T. Le, N. Mandel, G. Mandel, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 1154 (1984).
- 36) M. A. Adams, A. J. Duggan, J. Smolanoff, J. Meinwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 5364 (1979).