薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
109 (8) 523-543 (1989)

高選択的新規反応の開発と有用天然物合成への応用

大石 武

理化学研究所, 〒351-01 埼玉県和光市広沢 2-1

Development of New Selective Reactions and Their Application to the Synthesis of Useful Natural Products

Takeshi OISHI

RIKEN Institute, Wako-shi, Saitama 351-01, Japan

Development of several highly selective and effective reactions or synthetic strategies and their application to the synthesis of complex, bioactive natural products are described. Particular attention was focussed on the role of new methodologies in constructing complex target molecules.

Keywords—two carbon Michael acceptor; aromatic substitution reaction; toluene radical anion; all-*trans* polyene; medium-membered ketone; stereoselective reduction; zinc borohydride; 1,3-polyol; microbial reduction; enzymatic hydrolysis

I. はじめに

天然物合成化学は有機化学の最も重要な応用領域の1つであるが、近年、新しい反応や優れた分析手段の開発と相まって目覚ましい進展をとげ、以前なら計画すらたてえなかったような複雑な多官能性化合物も合成対象になってきている。しかし、構造が複雑になるにつれ、多くの場合、既知の方策のみでは目的達成は困難で、なんらかの新しい発想に基づくアプローチが要求される。我々は、従来法を組み合わせるだけでは合成困難と思われる薬理活性天然物を標的化合物として敢えて選択し、まずそれらの効率的合成を可能にするような新しい方策の開発を、次いで、それらを用いての標的化合物の合成研究を行ってきた。本稿においては、我々が開発した新しい反応、試薬、そして合成戦略を中心とし、それらが必要とされた背景、基本的な考え方等を述べ、次いで、それらを有効に利用しての有用天然物の合成研究につき概観する。

「新しい反応」とは既知の反応パターンから大きな飛躍のある反応のことであり、「新しい合成戦略」とは、ここでは一般に云われている複雑な系全体を構築するための総合的な戦略ではなく、狭義にとらえ、「従来困難であった有用シントンの、又は部分構造を合成することを目的とし、いくつかの反応を組み合わせ、それらを組織化すること」と位置づけることにする。前者が、近年、有機金属化合物の反応の進展に伴い花々しく喧伝されているのに対し、後者は、地道ながらも実質的に極めて重要な役割をはたしている。両者は車の両輪であり、共に重要な貢献をしていることを特に強調したい。

II. 新反応・試薬の開発とその一般化

天然物の合成研究において、問題点解決の過程でいくつかの新しい反応、試薬等を開発した。それらについて概要を述べる。

(1) 炭素2個よりなるマイケル受容体、及び新しいアミド化剤の開発 アスピドスペルマ型インドールアルカロイドの合成研究の途上、核間位にアセチル基を導入する必要にせまられ、目的に沿った官能基を有する炭素数2個よりなるマイケル受容体の設計、合成を行い、**1**及び**2**が有効であることを見出した。¹⁾ 例えば**2**はMeLi存在下、**5**と反応し、**6**をへて核間位にアセチル基が導入された**7**を与える。²⁾ 後に本試薬はアスピドスペルマ骨核のB/C環融合部へのアセチル基の導入に成功りに用いられている。³⁾

一方、**2**の類縁体**3**、**4**はカルボキシレートアニオンと容易に付加体を作る。生成物は、ビニローガス酸無水物であり、強力なアミド化試薬となることが予想されるが、事実、作りづらい酸アミド(例えば、Boc-Val-N-Me ValOMe, *N*-メチルアニリド等)を合成するための優れた試薬であることが判明している。⁴⁾

本総説は、平成元年度日本薬学会学術賞の受賞業績を中心として記述したものである。

(2) 芳香環上の新置換反応, 官能基導入法に関する研究 芳香族求核置換反応は, 一般に, ニトロ基のような電子吸引基が存在するときのみ進行する. 例えば, インドリン, インドールのように電子供与性の窒素が存在する芳香環上においては, メトキサイドアニオンによるハロゲン置換反応は全く進行しない. 我々は, 1) 芳香環をクロミウムトリカルボニル [Cr(CO)₃] 錯体に導き活性化する, 2) 求核剤, メトキサイドアニオンをクラウンエーテル添加により活性化する, という二重の活性化を行うと反応はほぼ定量的に進行することを見出した.⁵⁾ 本反応を通じて, インドリンアルカロイド合成の最終段階で, ハロゲン置換反応によりインドリン芳香環にメトキシル基を導入することが基本的には可能となったものと思われる.

一方, 一般に, アニリン, フェノール誘導体はオルト, パラ配向性であることが知られている. しかし, 芳香環を Cr(CO)₃ 錯体形成 (cf. 8) により活性化し, 強塩基 (BuLi) 処理後親電子剤を作用させるとそれらは主として

TABLE I. Introduction of Substituents on the *meta*-Position of Aniline Derivatives

Electrophile	Conditions (°C, h)	X	Yield (%)	Ratio (GLC) <i>ortho</i> : <i>meta</i> : <i>para</i>
PhCHO	-60, 3	CH(OH)Ph	69	0 : 98 : 2
HCONMe ₂	-60, 3	CHO	61	0 : 98 : 2
MeCHO	-60, 3	CH(OH)Me	57	0 : 96 : 4

メタ位に導入される (cf. 9) ことが明らかとなった。⁹⁾ 錯体 8 の X 線構造解析によると $\text{Cr}(\text{CO})_8$ の CO グループが丁度メタ位水素上に位置していることから, BuLi がまず CO に配位し, 次いで近くのメタ位のプロトンを引き抜くというメカニズムが推定される。

(3) トルエンラジカルアニオンの有機合成への利用 トルエンラジカルアニオンはナフタレンラジカルアニオンと異なり, 通常の条件によっては発生困難だが, K (ミラー)-18-クラウン-6-トルエン系を用いれば生成すると報告されている。そして, 生成種がたしかにトルエンラジカルアニオンであることは electron spin resonance (ESR) を用いることにより証明されている。しかし, この化学種の化学的反応性に関しては全く不明であった。トルエンラジカルアニオンは, 強力な, 特殊な環境下においてのみ生成するのであるから, 液体アンモニア中容易に発生しうるナフタレンラジカルアニオンよりは逆に不安定で活性に富んでいると考えられる。そこで, このトルエンラジカルアニオンを用い, 極めて安定で通常の還元系によっては全く変化しない C-F 結合の還元的切断を検討した。その結果, ほぼ定量的な収率で目的を達することが出来た。成果の一部を Table II に示

TABLE II. Reductive Defluorination of Alkyl Fluorides by Means of Toluene-Radical Anions

Alkyl halide (RX)	Alkane (RH) Yield (%)
$n\text{-C}_{22}\text{H}_{45}\text{F}$	87
X=H 97 X=Me 100
Y=3β-F, 3α-H 99 Y=3α-F, 3β-D 100 Y=3β-Cl, 3α-D >86

Chart 3

III. 中環状ケトンの環化による合成法の開発とその天然物合成への利用

環化による中環状化合物, 特に, 8, 9 員環化合物の合成研究は, アシロイン縮合以来長期間全く進展がみられなかった. 種々の歪エネルギーの総和として環化に際しての活性化エネルギーが極めて高いからである. 天然にはタキシン系化合物を含め, 8, 9 員環を含む化合物は数多く知られている. それにもかかわらず, それらの合成研究は長い間ほとんど進展しなかった. その主な理由は, 先に述べたように, 8, 9 員環を閉環法により合成する優れた手段がなかったからである.

我々は, 予め閉環にあずかる反応部位を強制的に近づけることにより活性化エネルギーを低めるという戦略のもとに反応系を設計し, 中環状ケトンの一般合成法を確立することが出来た.¹⁶⁾ すなわち, 縮合にあずかる炭素鎖の両端を *o*-*N*-メチルアミノチオフェノールで架橋することによりそれらを強制的に近づけるという方策を採用した. その理由は, 1) 8 員環ケトン合成しようとするれば 12 員環ラクタムスルフィドを作ればよいことになり, このことは, C-S 結合形成反応が速やかに進行することから十分可能である, 2) S を含むので, その隣接位にカルバニオンを惹起させることが出来る. 3) 縮合に際して *N*-メチルアミノ基部分が脱離するので反応は非可逆的に進行する, 等々の利点があるからである. 事実, 縮合は期待通り進行し, 8-12 員環ケトンを高収率で得ることが出来た. 本法を基盤として, 9 員環を含むキャリオフィレン (20) 及びイソキャリオフィレン (21) の全合成に成功している.¹⁷⁾

次に, タキシン系化合物の合成研究について述べる. タキシエン (22) で代表されるこの系の天然物は数多く知られているが, それらはいずれも 8 員環を含む三環性基本骨格を有している. 最近, タキソール (23)¹⁸⁾ が抗腫瘍性を有していると報告され注目を集めている. 我々は既に Chart 5 で示した戦略に基づき, A 環の二重結合位置異性体であるビシクロ [5.3.1] 骨格を有する化合物 24 の合成に成功している.¹⁹⁾ そして, B 環上のケトン基を足がかりとし, C 環を構築したところ, B/C 環の結合様式が天然物と異なる *cis* の化合物が得られてきた.²⁰⁾ 天然物は B/C-*trans* であることから, 二重結合の位置が B/C 環結合部に基づく異性体の安定性に大きな影響を及ぼすものと考えられるが, 分子モデルの考察からはその差をうかがい知ることは出来ない. そこで, MM-2 法によるエネルギー計算を行ったところ, 二重結合が天然型と同じ位置に存在するときは B/C-*trans* の方が安定とい

Chart 5

Chart 6

う結果が得られた。²¹⁾ これに力を得て、別途天然型 **25** を合成し、現在、C 環形成の途上にある。²²⁾ 最近、反応の中間体、又は生成物の安定性に関してより定量的な知見を得る上で、MM-2 エネルギー計算が重要な役割をたしつづける。今回の研究においてはまだ結論が得られていないが、計算が精緻になるにつれ、計算によって得られた知見が合成計画にフィードバックされ、新しい角度からのアプローチが可能となるケースがより一般化するものと思われる。

IV. 鎖状系における高立体選択的反応の開発と多官能性薬理活性化合物の合成

ポリオキソ, ポリエン, ポリエーテル, そしてイオノホアマクロライド抗生物質は、ほとんどが大環状ラクト

ン構造を有しているものの、本質的には多数のキラル中心を有する鎖状化合物である。そして、これらの化合物の合成は極めて困難であるとされ、つい最近迄研究対象から除外されていた。その理由は、鎖状系において、キラル中心を導入するための有効な手段が知られていなかったからである。従来の立体選択的反応の多くは、脂環状化合物における反応を基盤として発展してきた。したがって、鎖状の、フレキシブルな系において立体選択的にキラル中心を構築するためにはなんらかの新しい発想が必要である。この高い障壁が長い間この分野の研究を阻んできたが、1970年代のなかば頃から除々に進展し、現在は、有機合成化学の世界的中心課題の1つとなっている。我々は、この分野の研究にその初期段階から深く関与し、いくつかの成果をあげることができた。

(1) 鎖状ケトンの立体選択的還元とその天然物合成への応用 ポリオキソマクロライド抗生物質は生合成的にはポリケタイドに分類され、プロピオネートとメチルマロネートが縮合して生成する *syn*- α -メチル- β -ヒドロキシ体 **27** が基本単位を構成している。したがって、この種の抗生物質の合成には **27** が重要な役割をはたすものとみなされ、多くの研究者によりその立体選択的合成が検討された。

これらの研究の大部分はアルドール縮合に基盤をおいている。我々は、当時、最も合成困難であるとされていたエリスロマイシン A (**28**) の全合成を目標に合成ルートを仔細に検討したが、やはり先の **27** が出発原料として有利であろうとの結論に達し、その立体選択的合成に着手した。しかし、我々の場合、アルドール縮合でなく全

erythromycin A (**28**): R^1 =desosaminyl
 R^2 =cladinosyl

Chart 7

R^1 =Ph, EtCH=C(Me), CH₂=C(Me)
 R^1 =Me, PhCH₂CH₂

syn : *anti*
> 99 : 1
2—3 : 1

Chart 8

Chart 9

く発想の異なる方法を採用した。すなわち、合成過程にのっとり、対応する β -ケトエステルを立体選択的に還元することにより目的を達しようとした。

その基本となる考え方は、還元剤として酸素に対し強い親和力を有する金属を含むメタルヒドライド錯体を用いれば、還元は金属を媒介とする環状遷移状態 (Chart 8, i) をへて立体障害の少ない方向から進行し、高い選択性が得られるだろうということである。²⁸⁾ 実際に、このような属性を有する $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ を用いて還元を試みたところ、反応は予期以上の選択性のもとに進行し (±)-*syn*-27 が得られることが明らかとなった。

本反応に触発され、ケトンの近傍に他の酸素官能基を配置して $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ 還元に付したところ、ほとんどの場合、高い選択性で予期した化合物が得られた。反応のパターンを Chart 9 に示す。^{24a-c, 25)} 組織的研究の結果、今や、置換基の種類と選択性との間の関連が明らかとなり、好結果を与える系を予測することができるようになってきている。

Type 5 の還元においては他の例と異なり、open-chain モデルとして Felkin-Anh の提案に沿うよう基質を設計 (この場合、 α -水酸基を嵩高いシリル基で保護する) し、酸素との親和力の弱い金属を有する還元剤、vitride を用いている。還元は Chart 8, ii の状態をへて進行し、その結果、*syn*-1,2-ジオールが得られたものと思われる。^{24b)} $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ を用いる type 3 の反応においては *anti*-体が得られるので、同一原料から異性体を自由に作りわけることが可能となった。一方、酸素の代りに硫黄官能基を有する 28 においても反応順序をかえるだけで還元の様相が変わり、結局は *cis*, *trans* エポキシドのうち望む方を一方的に合成することができる。^{28a, b)} 本反応においては硫黄化合物の特性が充分に利用されている。又、通常の方法では合成困難な R' と COOMe 基が *cis* の関係にある 29 も 30 の立体選択的還元 (type 8) (type 6 の変法) を基盤として立体選択的に合成することができた。²⁷⁾

これらの、鎖状ケトンの立体選択的還元反応の合理性、実用性は広く内外に認められ、多くの研究者によって効果的に利用され、広く生理活性天然物の構造決定、合成に寄与している。²⁵⁾ ここには、我々の合成した抗生物質、^{28a, b)} 更には 3 個のキラル中心を有するマクロライド抗生物質合成のための有用シントンの²⁹⁾を示す。これらの

うち、所期の目的であったエリスロマイシン A の合成研究の概要を述べる。

エリスロマイシン A の形式全合成. ウッドワードのカルバメート中間体 33 合成——我々のエリスロマイシン A 合成における基本的な考え方は、基本単位である *syn*- α -メチル- β -ヒドロキシプロピオン酸誘導体 27a, b を対応するケトン の立体選択的還元によって合成し、それを出発原料として全分子を構築しようとするものである。当初は、(±)-27a, b を用いたことによる隘路にはまり込み、最終段階で断念せざるをえなかったが、光学活性 27a, b を Evans らの方法を加味して合成し、次いで左右部分、光学活性 31, 32 に導き、それらの縮合を通じてウッドワードらの重要中間体 33 の合成に成功した。このことはエリスロマイシン A の形式全合成が完成したことを意味する。⁸⁰⁾ ここには合成経路のみを示す。尚、光学活性 27a, b に関しては、後に、微生物・酵素を用いる我々独自の方法によっても合成可能になった。そのことは V 章で述べる。

(2) ポリエンマクロライド抗生物質の合成研究. 1,3-ポリオール系、並びに関連天然物の合成 ポリエンマクロライド抗生物質は、化学療法のたちおけている深在性真菌症に対し有効であることが知られている。これらの抗生物質の構造上の特徴は、ペンタマイシン (34) によって代表されるように、同一分子中に疎水性のポリエオン部と親水性のポリオール部を含んでいるということである。そして、細胞膜中に含まれているエルゴステロールとの相互作用のもとに薬効を発現することが知られている。しかし、アンホテリシン B、マイコティシン A を除いて数多く含まれる官能基の相対配置すら不明で、それらの立体構造決定のための一般法、そして、1,3-ポリオール鎖の立体選択的合成法の確立が強く要望されていた。我々はここ数年来、この線に沿った研究を推進し、

Woodward's intermediate **33**

Chart 12

求むる構造決定法、合成法の開発に成功し、更に、それらを用いての関連天然物の合成、ペンタマイシンの立体構造の決定に成功した。

(i) 1,3-ポリオール立体選択的の合成——我々はこの系の化合物の合成法としては、i) 立体選択性が優れていると同時に、生成物の立体構造に曖昧さが残らないこと、ii) 可及的に単純で、繰返し可能であること、の両者を兼ねそなえていることが必要であると考へ、生合成過程を規範とする新しい合成ストラテジーを設定した。

いま、A の C-1 位カルボニル基が還元されたとすると、還元体 B は 6 員環状アセタール C に移行する。注目すべきは、B では鎖状ケトンであった C-3 位ケトンは、C においては 6 員環内に組み込まれており、立体選択的還元が可能になるということである。還元体 D は開環体 E と平衡関係にあり、新たに生じた C₈-OH と C₇-ケトンで環化すれば F が生じる。この際、F の環状アセタール部は C のそれと同一である。したがって、又同様

Chart 13

Chart 14

Chart 15

の操作を繰り返せば 1,3-ポリオール部が立体規制を受けつつ順次構成されると考えられる。この作業仮説を基本的には踏襲し、実際の合成が可能になるような反応系を設計し、*syn*-1,3-テトラオール **35** を合成することに成功した。⁸¹⁾ 一方、1,3-*anti* 体を合成するには、還元の際に、試薬が上部から攻撃するように強制的に 6 員環部の

Chart 16

立体構造を設定すればよい. このことは二環性ケトン **36** に導くことにより解決した. そして, 本法を用いて **1,3-anti-3,5-anti**-トリオール **37** を合成している.³²⁾

次に, これらの手法を用いて, **1,3**-ポリオールを含む関連天然物 **38**,³³⁾ **39**,³⁴⁾ **40**,³⁴⁾ **41**,³⁵⁾ **42**³⁶⁾ の合成, 立体構造の決定を行った. それらの構造を Chart 16 に示す.

この中には, 一見, ポリオール部を含有しているかどうか見きわめにくい化合物も含まれているが, それらの逆合成ルートを考慮すれば明らかとなるであろう. 昆虫毒ペデリン **41**³⁵⁾ 及びアプラスモマイシン **42**³⁶⁾ の逆合成ルートを示す. 本経路が示すように, **41** はトリオール, **42** はジオール部を含むが, これらは先の一般法を利用すれば容易に合成することができる. ペデリン **41** の左半分 **41a** 部, 及びアプラスモマイシン **42** の点線で囲った部 (**42a**) は, II-i) で示した鎖状ケトンの立体選択的合成法を効果的に用いることにより合成した. このことは, **41**, **42** の合成においては, 我々が開発した 2 種の鎖状系における立体制御反応が共に重要な役割をはたしており, ここで又, それらの有用性があらためて立証された.

(ii) **1,3**-ポリオールのコンバージェント合成法の開発——先に述べた **1,3**-ポリオール合成法においては, 炭素数 2 個ずつを順次結合させていく方策を取っているので, 長鎖のポリオールを合成しようとするときは工程数も長くなり不利となる. しかし, この方法を用いて合成した 2 個の短鎖のポリオールを立体選択的に縮合させる方策が開発されれば, 一挙に長鎖ポリオールの形成が可能となる. 我々は, この目的に沿った **1,3**-ポリオールのコンバージェント合成法を確立することができた.³⁷⁾ 合成戦略を Chart 18 に示す.

今, **G**, **H** の末端 β -ヒドロキシアリデヒドをカルボニル基で連結し, 次いでアセトナイドを形成させれば **I** が得られる. この段階ではあらたに生成した水酸基の配置はランダムであるが, 弱い塩基で処理すれば熱力学的に安定な **J** に変換可能と思われる. ここでカルボニル基を除去すれば **G**+**H** より炭素数 1 個, 水酸基が 2 個増えた **K** が得られる. この考え方によれば, 原理的には **L** も合成可能である. 本法を用いて, 我々は天然不飽和ラクトン **40**³⁷⁾ 及び 9 個のメトキシル基を有する天然リピド **43** の合成に成功している.³⁸⁾ **43** のような長鎖の **1,3**-

retrosynthesis of **41** retrosynthesis of **42**

Chart 17

Chart 18

Chart 19

Chart 20

ポリオール誘導体の合成に成功したのは、本合成が唯一の例である。43 の合成ルートを示す。

(iii) 1,3-ポリオールの立体構造決定法の確立——先に述べたように、ポリエンマクロライド抗生物質中に含まれる 1,3-ポリオール部の立体構造はほとんどの場合不明である。その理由は、X 線構造解析に適した結晶が得られないためである。我々は 39 合成の途上、中間体、5,7-*syn*-44 とエピマーである 5,7-*anti*-45 の 4 位のプロトンの核磁気共鳴 (NMR) スペクトルに顕著な差があることを見出した。そこで種々の立体異性体を確立された方法 [III-(2)-(i)] を用いて合成し、それらのスペクトルのパターンを比較したところ例外なくこの関係が保持されて

Chart 21

Chart 22

いることが明らかとなった。³⁹⁾ 一方, 3,5-*syn*-46 及び 3,5-*anti*-47 の 2 位のプロトンもそれぞれ特徴あるパターンを示すことが判明した. これらの知見をもとにして, 我々は 1,3-ポリオールの実験, かつ, 一般的立体構造決定法を確立することに成功した.³⁸⁾

天然物から誘導しうる **M** はラクトン環を形成すれば **N** となる. **N**, 及びそれから得られる **O** は, それぞれ (46, 47), (44, 45) の構造に相当するので NMR スペクトルにより 3, 5, 7 位の 3 個の水酸基の配置が一挙に決定

(iv) ポリエンマクロライド抗生物質、ペンタマイシンの立体構造の決定——ペンタマイシンは 10 個の水酸基を有する化合物で、平面式は **34** (Chart 13) のように表わせるが立体構造は不明である。まず、従来法によりどこ迄決定出来るか検討した。**34** をアセトナイド化、アセチル化すると 3 種の生成物が得られるが、それらのうちの 2 種の NMR から 1', 2, 3 位, 及び 11, 13 位の相対配置が、又、分解物の nuclear Overhauser effect (NOE), CD から 14, 15 位の絶対配置が明らかとなった。一方, **34** より 6 行程で **49** 及び **50** が得られる。**50** の誘導体の NOE 及び $[\alpha]_D$ 値から 26, 27 位の絶対配置を決定した。従来法により決定することのできた **34** の立体構造を **34a** に示す。

34a に示した以外の不斉中心の立体構造は (iii) で述べた方法を適用し決定した. 49 からラクトン 51, 更には 52 が得られる. 51 の C_{12} -H 及び 52 の C_{10} -H の NMR スペクトルはそれぞれ 9,11-*syn*, 7,9-*syn* に特徴的なパターンを示した. また, 52 は負のコットン効果を示すことにより 9*S* の絶対構造を有することが分かる. 52 は Bu_4NF による不飽和ラクトン環の開裂を含む数行程をへてラクトン 53, 更には 54 へ変換しうる. 53 の C_8 -H, 54 の C_6 -H はそれぞれ 5,7-*syn*, 3,5-*syn* に特徴的なパターンを示した. 54 は負のコットン効果を示すことから 5*S* の絶対構造を有する. 54 において, 1', 2, 3 位の相対配置は従来法により既に決定されているので, 54 は絶対構造を含めて 54a のように示すことができる. 即ち, ペンタマイシン (34) の立体構造は従来法によって決定された分を加味すると 34b で示されることが判明した.⁸⁸⁾ 現在, この知見に基づき, 34 の全合成が進行中である.

V. 微生物, 酵素の機能を利用する光学活性ミントンの合成と利用

IV-(1) で述べたように, 我々はエリスロマイシン A の合成研究の途上, 光学活性シントン 27a, b を高い光学純度で合成する必要に迫られた. そこで, このことを契機として, 微生物・酵素の機能を利用する有機合成を広く展開した.

まず, 酵母を用いる (±)-α-メチル-β-ケトエステル 55 の不斉還元を試みた. 通常は市販のパン酵母のみが用いられていたが, これのみでは一般性に乏しいので多数の酵母を用いるスクリーニング実験を行った. 不斉還元の結果を Chart 24 に示す.⁴⁰⁻⁴³⁾ ここでは, 最良の結果が得られた場合の微生物名と生成物の光学純度を示す. こ

Chart 24

Chart 25

TABLE III. Enantioselective Hydrolysis of Secondary Alcohols with Industrialized Lipases

 (±)- <i>syn</i> -58		 (2 <i>R</i> , 3 <i>R</i>)-59		 (2 <i>S</i> , 3 <i>S</i>)-27	
R		Lipase	Time (h)	Yield (Optical purity, % ee)	
				(2 <i>R</i> , 3 <i>R</i>)-59	(2 <i>S</i> , 3 <i>S</i>)-27
a		Amano A	24	56% (52% ee)	39% (78% ee)
		Amano A-6	24	42% (83% ee)	45% (64% ee)
b		Amano A	27	38% (99% ee)	51% (64% ee)
		Amano A-6	27	27% (99% ee)	61% (38% ee)
c		Amano A	24	37% (88% ee)	40% (71% ee)
		Amano A-6	8	45% (69% ee)	32% (80% ee)
d		Amano A-6	50	56% (62% ee)	35% (96% ee)

これらの高光学純度を有するシントンの有用性を示す意味をこめて、オーデマンシン A (56) 及び B (57) の絶対構造の決定と全合成を行った。重要中間体への変換と、それらを用いての全合成ルートを示す。^{41,43,44a,b)}

これら酵母を用いる (±)-α-メチル-β-ケトエステル 55 の不斉還元によっては、常に必要としない対応する *anti*-体が得られる (Chart 24). そこで我々は、(±)-*syn*-27 の O-アセタート 58 の 2 級アセタートのリパーゼを用いるケモ、及びエナンチオ選択的加水分解を行った。⁴⁶⁾ 本法は、結局は加水分解速度の差を利用するラセミ体の

分割であるので、求める光学活性体の収率は 50% であるが、多くの有利な点もある。i) 原料の (**±**)-**syn-27** は、III-(1) で開発した方法を用いることにより純化学的に高い選択性のもとに得られる、ii) 安価な工業用リパーゼが数多く市販されており、それらを用いてのスクリーニング実験が可能である、iii) 基質を一時に大量処理することが可能であり、実用性が高い、iv) 生成物の分離が通常容易である、等があげられる。結果の一部を Table III に示す。これらの実験により、エリスロマイシン A 合成に必要な (**2R,3R**)-**59a** 及び **-59c** を、それぞれ 83% ee, 88% ee と、原料としては許容範囲に入る光学純度で大量に得ることができるようになった。

イルママイシン (60) の C₁₆—C₂₂ 部分の絶対構造の決定 農業用抗生物質として期待されるイルママイシン (**60**) の平面構造は大村ら⁴⁶⁾によって決定されているが、立体構造は不明であった。我々は **60** の分解物の立体構造が、類似構造を有するペントリシジンの分解物のそれとの類推から **61** あるいはその C₁₇-位エピマーであろうと推定し、それらを立体選択的に合成することにより **60** の C₁₆—C₂₂ 部分の立体構造を絶対構造を含めて明らかにすることができた。⁴⁷⁾ 本合成においては、Chart 26 に示すように光学活性 **62** を原料として用いたが、**62** は、我々が開発した純化学的方法 [III-(1)] に従い、リパーゼを用いる不斉加水分解法により高い光学純度で製した (Table III) (**2S,3S**)-**27d**⁴⁷⁾ から合成した。したがって、本研究においては重要中間体 **62** を得るのに、純化学的手法と、生物化学的手法の両者が功妙に組み合わせられている。複雑な構造を有する光学活性体の合成において、このように両手法を相補的に用いる方策は増々重要になるものと思われる。

VI. おわりに

我々は研究を推進するにあたり、まず綿密に作業仮説をたて、それに基づいて実験を行う。往々にして我々の期待は裏切られるが、ほぼ計画通りに進行することもあるし、予期以上の好結果が得られることもある。良きに

つけ悪しきにつけ、予想がはずれるということは、一般論としていえば、我々の現時点での知識の及ばない何物かが作動しているためである。有機合成化学は、ある意味では蓄積の学問である。多くの先人の努力によって得られた成果を基盤とし、その上に更に蓄積され、リファインされ、ソフィストケートされ、現在は一見、成熟した領域かのようにみえる。それにも拘らず、先に述べたように一步踏み込むと不明な点があまにも多い。現在の有機合成化学は、今なお基本的には 1960 年代迄に確立された論理に依存している。逆に云えば、それ程この分野での論理の展開が困難であるということである。事実、多くの反応機構研究者が、例えば生物物理の分野へと転進して行った。有機合成化学は本質的には極めて学際的な学問分野である。近縁分野の発展がそのままこの分野の研究に反映される。私は有機合成化学が大きな飛躍をするのに、理論有機化学の進歩が鍵をにぎるものと考えている。最近、MM-2 分子力場計算法が著しく進展して多彩な構造の化合物にも適用可能となりつつある。また、*ab initio* 法との併用によるより精度の高い遷移状態エネルギー計算法も報告されており、その進展の度合によっては有機合成化学に大きな影響を与えるものと思われる。更には、今計画されている 8 ジェブ級の大規模放射光施設等、新しいハードの進歩がその糸口を開くかも知れない。21 世紀においては、「経験則よ、さらば」となることを念願している。

謝辞 以上の研究は、理化学研究所有機合成化学研究室 堀伊三郎、林 俊雄、中田 忠副主任研究員、大澤富彦、大塚晏央、秋田弘幸、嶋垣正之、福井峰夫、松倉弘子、末永俊朗、馬場英夫、桜井昭雄研究員が主体となって実施したものである。これら強力メンバーに、流動研究員、特別研究生、企業、大学からの研究生、嘱託の方々、多くの大学からの研修生が協力して研究を推進した。原田久美子氏はこれらの研究を側面から支える役割をはたした。山本喜代子、藤本康雄副主任研究員からは種々のご協力をいただいた。ここに深甚の謝意を表す。又、理研の優れた物理・化学分析部門の方々のご支援なしにはこれらの研究は達成出来なかったことを付記して厚く感謝する。

北大学長 伴 義雄先生からは、終始、変らぬ御激励、御支援を賜わった。心から御礼申し上げる。御報告の意をこめて故田原 昭主任研究員に本稿を捧げる。

引用文献及び注

- 1) I. Hori, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 4087.
- 2) H. Kinoshita, I. Hori, T. Oishi, Y. Ban, *Chem. Lett.*, **1984**, 1517.
- 3) H. Kinoshita, T. Ohnuma, T. Oishi, Y. Ban, *Chem. Lett.*, **1986**, 927.
- 4) M. Shimagaki, H. Koshiji, T. Oishi, *Heterocycles*, **17**, 49 (1982); *idem*, *Phosphorous and Sulfur*, **16**, 45 (1983).
- 5) M. Fukui, Y. Endo, T. Oishi, *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 3639 (1980).
- 6) M. Fukui, Y. Yamada, A. Asakura, T. Oishi, *Heterocycles*, **15**, 415 (1981); M. Fukui, T. Ikeda, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 1605 (1982); *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 466 (1983).
- 7) T. Ohsawa, T. Takagaki, A. Haneda, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 2583; T. Ohsawa, T. Ohsawa, *J. Inclusion Phenomena*, **2**, 185 (1985).
- 8) T. Ohsawa, T. Kobayashi, Y. Mizuguchi, T. Saitoh, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 6103 (1985).
- 9) T. Ohsawa, N. Mitsuda, J. Nezu, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 845 (1989).
- 10) T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 339.
- 11) T. Hayashi, I. Hori, T. Oishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 2909 (1983).
- 12) A. Sakurai, T. Hayashi, I. Hori, Y. Jindo, T. Oishi, *Synthesis*, **1978**, 370; A. Sakurai, T. Hayashi, T. Oishi, *ibid.*, **1980**, 847.
- 13) T. Hayashi, A. Sakurai, T. Oishi, *Chem. Lett.*, **1977**, 1483.
- 14) T. Hayashi, T. Oishi, *Chem. Lett.*, **1985**, 413.
- 15) 林 俊雄, 有機合成化学協会誌, **44**, 245 (1986).
- 16) Y. Ohtsuka, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 4487; *idem*, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 443 (1983); *idem*, *ibid.*, **31**, 454 (1983).
- 17) Y. Ohtsuka, S. Niitsuma, H. Tadokoro, T. Hayashi, T. Oishi, *J. Org. Chem.*, **49**, 2326 (1984).
- 18) M. C. Wani, H. L. Taylor, M. E. Wall, P. Coggon, A. T. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 2325 (1971).

- 19) Y. Ohtsuka, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 203 (1986); *idem*, *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 4711 (1988); *idem*, *ibid.*, **36**, 4722 (1988).
- 20) 大塚晏央, 鶴沢 洵, 大石 武, 日本薬学会第 106 年々会, 千葉, 1986 年 4 月.
- 21) 大塚晏央, 大石 武, 大沢映二, D. A. Barbiric, 日本薬学会第 107 年々会, 京都, 1987 年 4 月.
- 22) 大塚晏央, 鎌上 努, 大石 武, 日本薬学会第 109 年々会, 名古屋, 1989 年 4 月.
- 23) T. Nakata, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 1641.
- 24) a) T. Nakata, Y. Tani, M. Hatozaki, T. Oishi, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 1411 (1984); b) T. Nakata, T. Tanaka, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 2653 (1983); c) *Idem*, *ibid.*, **22**, 4723 (1981).
- 25) T. Oishi, T. Nakata, *Acc. Chem. Res.*, **17**, 338 (1984).
- 26) a) M. Shimagaki, T. Maeda, Y. Matsuzaki, I. Hori, T. Nakata, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 4775 (1984); b) M. Shimagaki, Y. Matsuzaki, I. Hori, T. Nakata, T. Oishi, *ibid.*, **25**, 4779 (1984).
- 27) M. Shimagaki, M. Shiokawa, K. Sugai, T. Teranaka, T. Nakata, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 659 (1988).
- 28) a) T. Nakata, T. Kuwabara, Y. Tani, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 1015 (1982); b) T. Nakata, M. Fukui, T. Oishi, *ibid.*, **24**, 2657 (1983).
- 29) T. Nakata, M. Fukui, H. Ohtsuka, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 2657; *idem*, *Tetrahedron*, **40**, 2225 (1984).
- 30) a) T. Nakata, M. Fukui, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 2219 (1988); b) *Idem*, *ibid.*, **29**, 2223 (1988).
- 31) T. Nakata, S. Takao, M. Fukui, T. Tanaka, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 3873 (1983).
- 32) T. Nakata, S. Nagao, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 75 (1985).
- 33) T. Nakata, S. Nagao, S. Takao, T. Tanaka, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 73 (1985).
- 34) T. Nakata, N. Hata, K. Iida, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 5661 (1987).
- 35) T. Nakata, S. Nagao, N. Mori, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 6461 (1985); T. Nakata, S. Nagao, T. Oishi, *ibid.*, **26**, 6465 (1985).
- 36) T. Nakata, K. Saito, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 6341 (1986); *idem*, *ibid.*, **27**, 6345 (1986).
- 37) 中田 忠, 末永俊郎, 大石 武, 日本薬学会第 107 年々会, 京都, 1987 年 4 月; 中田 忠, 末永俊郎, 中島光一, 大石 武, 日本薬学会第 108 年々会, 広島, 1988 年 4 月.
- 38) 中田 忠, 畑 憲明, 末永俊郎, 大石 武, 第 30 回天然有機化合物討論会, 福岡, 1988 年 10 月.
- 39) T. Nakata, N. Hata, K. Nakashima, T. Oishi, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 4355 (1987).
- 40) H. Akita, A. Furuichi, H. Koshiji, K. Horikoshi, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 4051 (1982); *idem*, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 1333 (1984).
- 41) H. Akita, H. Koshiji, A. Furuichi, K. Horikoshi, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 2009 (1983).
- 42) H. Akita, H. Matsukura, T. Oishi, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 2656 (1986).
- 43) H. Akita, H. Matsukura, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 5397 (1986).
- 44) a) H. Akita, H. Koshiji, A. Furuichi, K. Horikoshi, T. Oishi, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 1242 (1984); b) 秋田弘幸, 越地弘子, 唐島浩俊, 大石 武, 日本薬学会第 105 年々会, 金沢, 1985 年 4 月.
- 45) H. Akita, H. Matsukura, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 5241 (1986).
- 46) S. Omura, Y. Tanaka, A. Nakagawa, Y. Iwai, M. Inoue, H. Tanaka, *J. Antibiotics*, **35**, 256 (1982).
- 47) H. Akita, H. Yamada, H. Matsukura, T. Nakata, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 6449 (1988).