迅速なエステル化法の開発とそのマクロリド合成への応用

山 口 勝*

Rapid Esterification Methods and the Application to the Synthesis of Macrolides.

Masaru YAMAGUCHI*

The total synthesis of macrolides, a group of antibiotics having a variety of large lactone rings, has been one of the most important subjects in the recent synthetic elaborations on natural products. In the present review are described several new lactonization methods which have been used in the syntheses of this class of compounds and some new esterification methods developed in our laboratory, one of which, the method using the mixed carboxylic 2,4,6-trichlorobenzoic anhydrides, has been successfully applied to the synthesis of methynolide.

1. はじめに

最近の天然有機化合物合成の重要な目標の一つにマクロリドグループがある。マクロリド類 (Macrolides) の名は最初 Woodward¹⁾ により 12, 14, 16 員ラクトン環を有するある種の抗生物質の一群に対して与えられたが、

現在は大きなラクトン環を有する天然物にも用いられる傾向がある。この意味でのマクロリドは既に百種以上が知られ、環員数も 12 員環から 30 員環以上におよび、窒素やホウ素を含むものなど化学構造上の変化はきわめて大きく、また特有の抗菌作用を示すものも少なくない。二、三の例を図 1 に示す²⁾。これらのマクロリドの全合

Fig.1 Some examples of macrolides.

* 九州大学理学部化学教室 ()

* Department of Chemistry, Faculty of Science, Kyushu University ()

成には、それぞれ目標とする化合物に固有な問題点があるのは当然であるが、共通の二つの課題の一つは天然化合物合成の宿命ともいべき複雑な立体化学の解決であり、もう一つはいかに大環状ラクトン巻かせるかという問題である。特に後者においては、大環閉環の不利なエントロピー効果に打ち勝つために、非常に迅速な反応を高度希釈の反応条件と組み合わせて用いるか、何らかの“いがた効果”を取り入れてポリマー生成を防ぐとか、特別な工夫が必要である。その上閉環はいろいろな官能基の存在下に行なうことが多いので必要なだけ十分に温和な反応であることが望まれる。これまでに閉環の方法として、すでにエステル結合を有する鎖状化合物を炭素-炭素結合生成反応でつなぐ法——これにはたとえば分子内末端アセチレンの酸化的縮合³⁾、ニッケルカルボニルによるビスアリル臭化物の縮合⁴⁾、分子内 Diels-Alder 反応⁵⁾、Dieckmann 反応その他の分子内アシル化あるいはアルキル化反応⁶⁾、分子内アルドール縮合⁷⁾ などがある——二環性化合物の二つの環に共通な結合を切断して環拡大を行なう法⁸⁾、ラクトン環側鎖上のアルコールと分子内エステル交換を行ないラクトン環を拡大する法⁹⁾、大環状ケトンの Baeyer-Villiger 酸化による法¹⁰⁾ など多様な手段が試みられており、それぞれに成果をあげているが、これらの多くは共存する官能基の種類によってはかなりの制約を受ける。複雑なマクロリド閉環に現在もっともよく用いられている反応は分子内エステル化である。エステル化は有機化学におけるもっとも基本的な反応の一つであり、Fischer 法以来多種が知られているが、これら古典的諸法は反応の迅速さ、条件、収量などの点でマクロリド合成にはほとんど役立たない。ちなみに最初のマクロリド合成は 1968 年 Merck のグループ¹¹⁾ および Syntex グループ¹²⁾ による zearalenone 2 の合成であり、そのときラクトン化に用いられた方法は前者ではセコ酸の無水トリフルオール酢酸による閉環で収量約 10%，後者ではセコ酸メチルエステルのナトリウム- α -アミルオキシドによるエステル交換で収量は約 8% であった。それほど敏感な官能基のないこの化合物で、上のような強烈な試薬を用いて辛うじてラクトンを得たわけである。

しかし最近の数年の間にこの分野の合成は急に盛になり、それに伴ってすぐれたラクトン化法がいくつか開発され、それらを用いて複雑なマクロリドの全合成も次々と報告されてきた。種々な大環閉環法を含めて、マクロリド合成については優れた総説¹³⁾があるのでここに繰返すことはしないが、私どもの試行を紹介する前にこれらの温和迅速なラクトン化法について少しだけふれて見

たい。

2. 温和迅速なラクトン化法

2.1. 向山-Corey 法 向山らはジピリジルジスルフィドとトリフェニルホスフィンを用いてカルボン酸を活性な 2-ピリジルチオールエステル **8** に導きペプチド合成に応用したが¹⁴⁾、Corey らはこの方法で作ったチオールエステルを分子内エステル化に利用し、表 1 に示すように大環状ラクトン化により結果を収めた¹⁵⁾。**9** のようにプロトン移動により、攻撃および脱離基が同時に活性化

されると考え、double activation method と名付けた。

その後 Corey ら¹⁶⁾ は **10** のタイプの試薬がさらによい結果を与えることを報告している。

10

Table 1 Isolated yield in the Mukaiyama-Corey lactonization^{a)}.

Ring size ^{b)}	Solvent	Yield of Monomer (Dimer)
9	Xylene (reflux)	8 % (41 %)
12	" (")	47 % (30 %)
13	" (")	66 % (7 %)
14	" (")	68 % (6 %)

a) $\text{HO}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH} \longrightarrow (\text{CH}_2)_n-\text{CO}$
 b) $n+2$

ピリジンチオール法は zearalenone **2**¹⁷⁾, recifeiolide **1**¹⁸⁾, carpaine¹⁷⁾, vertaline¹⁷⁾, brefeldin A **5**^{17,19)}, erythronolide B^{17,20)} (cf. 4) などの部分合成や全合成に用いられてよい結果を与えている。たとえば zearalenone の部分合成ではラクトン化と脱保護基を含めて 75% の収量で進み, さきの Merck や Syntex グループの合成にくらべて格段の差がある。

2.2. ピリジンチオールエステルを銀塩で活性化する方法 Gerlach ら²¹⁾ はピリジンチオールエステルを AgClO_4 または AgBF_4 でさらに活性化することを報告した。これによるとラクトン化はベンゼン中室温で進行する。この方法は recifeiolide **1**²²⁾, lasiodiplodin²³⁾ や macrotetrolide である nonactin²⁴⁾ の合成に用いられた。

2.3. チオールエステルを水銀塩で活性化する方法 正宗ら²⁵⁾ はヒドロキシカルボン酸の 2-メチルプロパン-2-チオールエステル **11** をアルコール存在下トリフルオル酢酸水銀で活性化する温和迅速なラクトン化法を開発した。この方法はエステル化としても非常に優れており, たとえばシクロヘキサンカルボン酸 α -ブチルは室温 5 分間で 90% 以上の収量で生成する。

この方法は methymycin **3** の全合成²⁶⁾ や cytochalasin B **6**²⁷⁾, tylonolide²⁸⁾ などの部分合成に用いられた。なおこの方法に関しチオールエステルの種類, 活性化に用いる金属塩および反応条件等のくわしい検討がなされている²⁹⁾。

2.4. 2-ハロピリジニウム塩による方法 向山らは **12** に示すタイプのいろいろな 2-ハロピリジニウム塩のハロゲン原子 X がきわめて容易に置換を受け活性なエステル **13** を経て迅速温和にエステルやラクトンを与えることを示した³⁰⁾。

たとえば recifeiolide **1** や ricinelaidic acid ラクトンが 2-クロル-1-メチルピリジニウムヨウ化物を用いてそれぞれ 87, 95% の収量で得られている^{31a)}。また Bartlett らの brefeldin A **5** の全合成にも用いられた^{31b)}。最近さらに温和な条件下に用いる試薬 **14**³²⁾ が報告され ricinelaidic acid ラクトンや prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ ラクTONの合成に用いられた。この試薬でたとえば $\text{HO-(CH}_2\text{)}_{14}\text{-COOH}$ をラクトン化すればペンタデカノリドが 99% の収率で得られる。ハロピリジニウムタイプの試薬はラクトン化以外の反応にも非常に有能できわめて応用が広い。

2.5. アゾジカルボン酸ジエチルを用いる法 光延ら³³⁾ は次に示すようにアゾジカルボン酸ジエチルとトリフェニルホスフィンを用いるユニークなラクトン化法を報告した。たとえば単純な 13 員環ラクTONの場合, 高度希釈なしにベンゼン中室温で 60% の収量を得ている。また実際に vermiculine **7**³⁴⁾ および pyrenophorin **35) の合成に用いられている。**

以上ごく簡単に述べたがその他アシルイミダゾールを塩基で活性化する法が pyrenophorin の合成に用いられており³⁶⁾, また最近の興味ある反応としてクラウンエーテルによる“いがた効果”を利用するエステル交換³⁷⁾ やカルボン酸のセシウム塩と他端のハライドとを反応させる法³⁸⁾ などが報告されている。

3. 二, 三の新エステル化法

私どももしばらく前からマクロリドの合成を計画し, 最近ようやく methynolide **31** の合成を行なうことができたが, これに関連して行った迅速なエステル化の研究を含めて少し紹介したい。methynolide のモデル化合物として dl-2,4,6-tridemethyl-3-deoxymethynolide **17** をえらびまずセコ酸 **16** を図のように合成した³⁹⁾。ところが **16** のジヒドロキシエノン構造は予想以上に酸

に不安定で弱い酸性条件でも容易にフラン誘導体 **18** に分解する³⁹⁾。当時知られていた種々なラクトン化法をすべて試みたが **17** を得ることができなかった。そこでまず、より温和で迅速なエステル化法の追求から始めることにした。

3.1. 塩化ピクリルを用いるエステル化法 ハロゲン化ピクリルやカルボン酸のピクリルエステルの高い反応性はしばしば速度論的研究の対象となっているが合成反応への応用は少ない。ピクリルエステルが比較的作り難い化合物であることによる。しかしたとえばメタノール中カルボン酸塩による塩化ピクリルの分解速度⁴⁰⁾ などから見ると溶液中かなりの速度でピクリルエステルが生

成していることが分る。したがって *in situ* にピクリルエステルを生成させ共存する求核剤を反応させる方式を取るようになる。これはすでにリン酸エステルの合成に用いられ⁴¹⁾、また小竹らは最近フッ化ピクリルを用いてカルボン酸のアニリドやエステルを合成している⁴²⁾。後者の場合反応の中間体として酸フッ化物が生成するようである。私どももピリジンを溶媒に用いカルボン酸またはそのナトリウム塩からアルコールの存在下塩化ピクリルによる脂肪族および芳香族エステルの合成を行なった⁴³⁾。

機構はよく分らないが、アルコールのない系で行なうと酸無水物が収量よく得られることから反応の大部分は酸無水物経由で進むものと思われるが、カルボン酸とアルコールの組み合わせによっても異なると想像される。芳香族フッ化物と塩化物の反応性の差から考えると上記小竹らの結果と矛盾しないようである。

反応は室温で比較的迅速に進行するがカルボン酸およびアルコールの両方に立体障害がある場合はよい結果を与えない。反応例を表2に示す。

Table 2 Esterification with picryl chloride as the condensing agent.

Carboxylic acid ^{a)} (2 mmol)	Alcohol (2.4 mmol)	Time (h)	Isolated Yield of Ester (%)
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2\text{H}$	2-butanol	3	95
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2\text{Na}$	2-butanol	3	98
	2-methyl-2-propanol	18	85
$4-(\text{NO}_2)\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{H}$	ethanol	2	91
	2-methyl-2-propanol	3	88
$2,3,6-(\text{Me})_3\text{C}_6\text{H}_2\text{CO}_2\text{Na}$	methanol	1	96
	2-propanol	5	22 (32% anhydride)
	2-methyl-2-propanol	5	7 (20% anhydride)
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CHCO}_2\text{H}$ CH_3	benzyl alcohol	2	98
	cyclohexanol	3	98
	2-methyl-2-propanol	3	74
$(\text{CH}_3)_3\text{CCO}_2\text{H}$	benzyl alcohol	3	97
	cyclohexanol	3	85
	2-methyl-2-propanol	32	30 (60% anhydride)
$\text{PhCHC}(\text{CH}_3)_2\text{CO}_2\text{Na}$ OH	—	3	β -lactone 91

a) Picryl chloride : 2 mmol.

表2の最後にあげたようにβ-ラクトンも収量よく合成できる。

3.2. カルボン酸のイミダゾリドを酸化的に活性化する方法 アシルイミダゾールはカルボン酸とカルボニルジイミダゾールから容易に合成でき、温和な条件下に一級アルコールと反応してエステルを与える⁴⁴⁾。しかし立体障害のある組み合わせでは(たとえば三級アルコール)強塩基を触媒に用いねばならない⁴⁵⁾。当研究室の香月はカルボン酸のイミダゾリドをNBSで酸化的に活性化し、立体障害のあるエステル合成に用いた⁴⁶⁾。二、三の例を表3に示す。反応は通常ジクロルメタン中室温1時間で完了するが、立体障害の強い場合は長時間還流の必要がある。

Table 3 Ester formation from acylimidazoles and alcohols in the presence of NBS.

Acylimidazole	Alcohol	Solvent	Ester Yield (%)
Pivaloyl-imidazole	ethanol	CH ₂ Cl ₂	84
	2-methyl-2-propanol	CH ₂ Cl ₂ (refl. 12 h)	48
	cyclohexanol	THF	95
2,3,6-Trimethyl-benzoylimidazole	benzyl alcohol	CH ₂ Cl ₂	70
	2-methyl-2-propanol	CH ₂ Cl ₂ (refl. 12 h)	65

3.3. シアン化銀存在下酸塩化物とアルコールから立体障害の強いエステルの合成 従来立体障害の強いエステルを得る法として、アルコールをブチルリチウムでアルコキシドとし、これに酸塩化物を作用させる法⁴⁷⁾、およびカルボン酸とアルコールの混合物を無水トリフルオル酢酸で処理する法⁴⁸⁾などがあるがいずれも反応条件がきびしい。もちろん酸塩化物-ピリジン法や酸無水物-ピリジン法はこみ合いの強い基質では非常に不満足な結果しか与えない。そこで酸塩化物をアルコール存在下適当な金属塩で活性化することを試みた。もっともよい結果を与えたのはシアン化銀であった⁴⁹⁾。表4に示すよう

Table 4 Synthesis of hindered esters by silver cyanide method.

Acid chloride (0.5 mmol)	Alcohol (mmol)	Reaction conditions			Ester Yield (%) ^{a)}
		Solvent (1 ml)	Temp	Time	
Pivaloyl	2-Methyl-2-propanol (0.6)	HMPA	80 °C	10 min	94
	(1.0)	Benzene	80 °C	30 min	100
	3-Ethyl-3-pentanol (1.0)	HMPA	80 °C	10 min	57
	(1.0)	Benzene	80 °C	4 h	99 ^{b)}
	2,6-Dimethylphenol (0.7)	HMPA	80 °C	4 h	61
	(0.5)	Benzene	80 °C	30 h	83 ^{c)}
2,2-Diethylbutyryl	2-Methyl-2-propanol (1.0)	HMPA	80 °C	10 min	95
	(1.0)	Benzene	80 °C	4.5 h	90
	3-Ethyl-3-pentanol (1.0)	HMPA	80 °C	30 min	75
	(1.0)	Benzene	80 °C	54 h	86
	2,6-Dimethylphenol (0.5)	HMPA	80 °C	30 min	80
	(0.5)	Benzene	80 °C	75 h	90
2,4,6-Trimethylbenzoyl	3-Enthy-3-pentanol (1.0)	HMPA	80 °C	30 min	92
	(0.5)	Benzene	80 °C	3 h	82 ^{c)}
	2,6-Dimethylphenol (0.5)	Benzene	r. t.	5 min	92

a) Unless otherwise stated, the yields were determined by GLPC by comparison with the appropriate internal standards.

b) An experiment carried out according to the trifluoroacetic anhydride method⁴⁸⁾ gave the ester formation (13%, r. t., 1 h) but the ester gradually disappeared in eight hours. c) The yield was that of the product distilled after the work up.

に極度にこみ合ったエステルが容易に合成された。溶媒にはベンゼンあるいは HMPA が適しており、後者では反応は非常に早いのがやや収量が劣る。トリブチルアミンや DBU の添加はかえって反応を阻害する。

Amouroux らはこの方法を 19 のようなアリアルアルコールのアセチル化に用いて他法よりはるかによい結果を得ている⁵⁰⁾。

またトリカルボン酸塩化物とトリアルコールから一挙に 20 のような二環性大環状トリラクトンを合成することもできた⁵¹⁾。

3.4. 分子内環化離脱をひきがねとするエステル化 混合酸無水物法によってエステル化を行なう場合通常塩

基触媒の存在が不可欠である。しかしこのような触媒なしに、たとえば室温で混合酸無水物を生成させ、次いで求核体を加えて加熱するだけで酸誘導体が生成すれば面白い。このような試みとしてカルボン酸と α -ブロムトルイル酸の混合酸無水物 21 をアルコールの存在下 80° ~ 140 °C に加熱したところ容易にフタリドを脱離してエステルを与えることがわかった⁵²⁾。

反応は比較的迅速に進むが立体的にこみ合ったエステルの場合は数時間を要する。また反応によって HBr を生じ、これが生成したエステルを徐々に分解するので反応時間の長いときには 2,6-ルチジンのような酸中和剤を加える方が有利である。不思議なことにこの反応はピリジンやトリエチルアミンのような塩基を加えるとかえって阻害される。2,6-ルチジンによる阻害はそれほど強くない。表 5 に数例をあげる。

この混合酸無水物 21 は熱以外に、適当な銀塩を加えることにより活性化され、アルコールやチオールと反応してエステル⁵³⁾、チオールエステル⁵⁴⁾をよい収量で与える。おそらく 22 のようなイオンが生ずるであろう。

22

Table 5 Esterification assisted by intramolecular cyclization.

Acid ^{a)} R ¹ in R ¹ COOH	Alcohol ^{a)} R ² in R ² OH	Solvent	Temp (°C)	Time (min)	Addendum	Yields of Esters (%) ^{b)}
CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CH	Benzene	80	80		100 (81)
(CH ₃) ₂ CH	(CH ₃) ₃ C	Benzene	80	40		80
(CH ₃) ₃ C	(CH ₃) ₃ C	TMU ^{c)}	100	380	LUT ^{d)}	87
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂	TMU ^{c)}	145	210	LUT ^{d)}	(70)
(CH ₃) ₂ CH	C ₆ H ₅	Benzene	80	120	LUT ^{d)}	86 (91)

a) Reactions were carried out in a 0.5 mmol scale for the GLPC determinations and in an 1 mmol scale for the isolation experiments.

b) Yields were determined by GLPC by comparing with the internal standards. Isolated yields were given in parentheses. All products were characterized by comparison with the authentic samples.

c) TMU stands for *N,N,N',N'*-tetramethylurea.

d) One equivalent of 2,6-lutidine was added as the quencher of hydrobromic acid.

この反応はアセチレンケトン合成⁵⁵⁾や Friedel-Crafts 反応⁵⁶⁾にも利用でき、現在さらに広い応用を検討中である。

4. 2,4,6-トリクロル安息香酸とカルボン酸との混合酸無水物法と大環状ラクトン合成への応用

4.1. エステル化 以上述べた新エステル合成法の中には有用なものもあるが、マクロリドにうまく応用できそうではない。そこで従来からエステル化に用いられている混合酸無水物法を再検討することにした。従来のこの種の法は環状ペプチドには用いられているが、大環状ラクトンにはそれほど迅速でないで適さない。Höfleらは1972年4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)が酸無水物によるアシル化に非常に有効なことを示した⁵⁷⁾。私どもはこれを適当な混合酸無水物と組み合わせて温和で非常に迅速なエステル化とすることを計画した⁵⁸⁾。混合酸無水物の一方の成分はよい脱離基であると同時に適当な立体障害によってそのカルボニル基への攻撃から守られていることが望ましい。立体障害が強すぎると混合酸無水物の生成が阻害される。このような条件に合うと見られる15種のカルボン酸をしらべ、その中では2,4,6-トリクロル安息香酸⁵⁹⁾がもっともよく、次いで2,3,6-トリメチル-4,5-ジニトロ安息香酸が有効であることがわかった。混合酸無水物のアルコールシス段階の溶媒はベンゼンあるいはトルエンのような芳香族炭化水素がよく、相対速度は室温でピリジン中約1/5、アセトニトリル中で約1/10であった。またアルコールシスの温度を上げると収量に悪影響なしに反応の速度を高めることができる。こうしてたとえば2-メチル吉草酸 t-ブチルはキシレン中100℃、2分間でほとんど定量的に生成する。エステル化の例を表6に示す。

メソ-ジメチルグルタル酸水素メチルをこの法でメチル t-ブチルエステルにすると室温1時間で95%以上のメソ-ジエステルが得られるが、80℃5分間で行なうと22%のdl-ジエステルが混入してくる。これはこの方法の利用を制限する欠点であろう。

4.2. 大環状ラクトンへの応用⁵⁸⁾ 上記の方法を9員~13員の大環状ラクトン合成に応用した。実験はトリクロル安息香酸塩化物、ヒドロキカルボン酸およびトリエチルアミンの当量をTHF中かきまぜ混合酸無水物を生成させた後トリエチルアミン塩酸塩をろ過し、ベンゼンでうすめ、3~6当量のジメチルアミノピリジンを溶かした沸騰トルエン中にゆっくり滴下する。結果を表7に示す。これによると単量体の収量はかなりのもので十分マクロリド合成に用いるものと考えた。とくに9員環ラクトンの収量がよいのが特記すべきであろう。トリメチルジニトロ安息香酸との混合酸無水物を用いた実験結果を表8に示す。この方が収量はやや低い。

この方法をさきにもべたモデル化合物 tridemethyldeoxymethynolide 17 のセコ酸 16 に用いたところ、46%の収量でラクトン 17 が得られ、このように酸に不安定なセコ酸にも用いることがわかった⁵⁸⁾。

Table 6 Esterification via carboxylic 2,4,6-trichlorobenzoic anhydride.

Acid (0.3 mmol)	Alcohol (0.3 mmol)	DMAP ^{a)} (mmol)	Time ^{b)} (min)	Yield ^{c)} (%)
2-methyl-valeric acid	2-methyl-2-propanol	0.6	90	> 95
	(0.6 mmol)	1.2	20	89
	(0.6 mmol)	0.6	10 (80 °C)	> 95
	(0.6 mmol)	0.6	2 (100 °C) ^{d)}	> 95
	cyclohexanol	0.6	5	> 95
cyclohexane-carboxylic acid	2-methyl-2-propanol	0.6	20	> 95
	cyclohexanol	0.6	20	> 95

a) 4-Dimethylaminopyridine.

b) The alcoholysis was carried out in benzene at room temperature unless otherwise mentioned.

c) Determined by GLPC.

d) The alcoholysis was carried out in toluene.

Table 7 Isolated yield in lactonization by trichlorobenzoyl chloride method.

Hydroxy acid (ring size)	DMAP (mol. equiv.)	Time of addition (h)	Yield (%)	
			monomer	dimer
HO(CH ₂) ₇ CO ₂ H 9	3	8	36	23
HO(CH ₂) ₁₀ CO ₂ H 12	6	5	48	20
C ₆ H ₁₃ CH(CH ₂) ₁₀ CO ₂ H 13	6	1.5	67	10
$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_{13}\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CO}_2\text{H} \\ \\ \text{OH} \end{array}$ 13	3.3	5	57	12

Table 8 Isolated yield in lactonization by trimethyldinitrobenzoyl chloride method.

Hydroxy acid (ring size)	DMAP (mol. equiv.)	Time of addition (h)	Yield (%)	
			monomer	dimer
HO(CH ₂) ₇ CO ₂ H 9	3	7	18	41
C ₆ H ₁₃ CH(CH ₂) ₁₀ CO ₂ H 13	6	8	58	8
$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_{13}\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CO}_2\text{H} \\ \\ \text{OH} \end{array}$ 13	3	7	58	9

Fig. 2 Synthesis of methynolide.

4.3. methynolide 合成への応用 methynolide 31

は12員環マクロリド methymycin 3 のアグリコンであり、化学構造は Djerassi ら⁶⁰⁾、完全な立体構造は Rickards ら⁶¹⁾ により与えられた。methynolide および methymycin の最初の全合成はすでに正宗ら²⁶⁾ により1975年に報告されている。私どもも最近 methynolide を独自の方法で合成した⁶²⁾。これについてのくわしい話は後の機会にゆずることとして、概略を記すと図2のようになる。

23の Prelog-Djerassi のラクトン酸は methymycin や pikromycin の重要な分解産物の一つで、正宗らの全合成にも出発物質の一つとして用いられている。現在3種の合成法が報告されており⁶³⁾、いずれも stereocontrol されたものであるが、段階が非常に多くまた全収量も低い。私どもはこれを非立体選択的ではあるが、メソジメチルグルタル酸無水物からわずか4段階で全収量11.5%で得ている。23はそのものを、25は出発原料のカルボン酸15の段階で光学分割したものを用いた。これらをそれぞれ24および26に変え、アセチレンケトン合成法で縮合し、還元、保護基の交換のちケン化してセコ酸28に導いた。これを4.2.に記した混合酸無水物法でラクトン化すると29が42%の収量で得られた。保護基を切り、7位をケトンに酸化すれば8,9-didehydromethynolide 30が得られ、これを硫酸第一クロムで還元すれば methynolide 31となる。ここで興味あることは open chain の同様なアセチレンケトンは同じ条件で還元されない。これは30の環に内在するひずみのためと想像される。

また27のクロルアセチル基を炭酸ナトリウムで温和に水解すると直ちに閉環してヘミアセタール32を与える。7位の水酸基を MEM で保護し、ケン化してセコ酸33に導き、同様な方法でラクトン化すると強いひずみのある二環性ラクトン34が約17%の収量で得られる。これは保護基を外すと直ちに8,9-didehydromethynolide 30を与える。

4.4. brefeldin A 誘導体への応用 天然の brefeldin A 5 から誘導された35のようなセコ酸¹⁹⁾にこの混合酸無水物法を用いると96.6%の高収率でラクトン36を与える⁶⁴⁾。このことは本法が思ったよりすぐれた方法であることを示している。

36

4.5. チオールエステル合成への応用 チオールエ

ステルは合成化学上有用であるばかりでなく、生化学的にもきわめて興味ある物質である。それ故迅速かつ温和で複雑な化合物にも適用できるすぐれた方法が望まれている。最近の二、三を拾って見ると、リン酸誘導体の混合酸無水物を用いるもの⁶⁵⁾、2-ハロピリジニウム塩を用いる法⁶⁶⁾、ハロチアゾリウム塩を用いる法⁶⁷⁾、チオールのアルミニウム⁶⁸⁾あるいはケイ素化合物⁶⁹⁾を用いる法、アシルイミダゾールを用いる法⁷⁰⁾、トリフェニルホスフィンとジスルフィドを用いる法⁷¹⁾、トリフェニルホスフィンと芳香族チオシアネートを用いる法⁷²⁾、ある種のエノールカルボキシレートを用いる法⁷³⁾などがある。

私どもはエステル化の場合と同様に2,4,6-トリクロル安息香酸とカルボン酸の混合酸無水物を、ジメチルアミノピリジン存在下チオールと反応させ、よい収量でチオールエステルを得ることができた⁷⁴⁾。反応はきわめて迅速で通常室温30分以内で完結する。表9に反応の例を示す。

Table 9 Synthesis of thioesters by mixed anhydride method.

Acid (0.5 mmol)	Thiol (0.5 mmol)	DMAP (mmol)	Time (min)	Yield (%) ^{a)}
CH ₃ (CH ₂) ₂ CO ₂ H	C ₂ H ₅ SH	0.5	4	96(76)
(CH ₃) ₃ CCO ₂ H	(CH ₃) ₃ CSH	0.5	120	98
(CH ₃) ₂ CHCO ₂ H	C ₆ H ₅ SH	1.0	4	96
(CH ₃) ₃ CCO ₂ H	C ₆ H ₅ SH	1.0	5	60 ^{b)}
C ₆ H ₅ CO ₂ H	(CH ₃) ₃ CSH	0.5	30	93(81)
C ₆ H ₅ CH=CH-CO ₂ H	(CH ₃) ₂ CHSH	0.5	3	93(81)
c-C ₆ H ₁₁ CO ₂ H		1.0	60	(84)

a) Yields were determined by GLPC. Isolated yields were given in parentheses.

b) *S*-*t*-butyl trichlorobenzothioate (18%) was also formed.

5. おわりに

マクロリドの全合成はこれからますます盛んになると思われる。そのためにどんな新しい反応が開発され、こ

れまで不可能であったことを可能にするか非常に興味深い。マクロリドの合成が容易になるにつれて天然にはない型のマクロリドもいろいろ合成され、生物活性との関連も明らかにされて行くであろう。この分野の発展を大いに期待するものである。

(昭和54年7月5日受理)

文 献

- 1) R. B. Woodward, *Angew. Chem.*, **69**, 50 (1957)
- 2) W. Keller-Schierlein, *Fortschr. Chem. Org. Naturstoffe.*, **30**, 313 (1973); W. D. Celmer, *Pure Appl. Chem.*, **28**, 413 (1971)
- 3) L. D. Bergelson, J. G. Molotkovsky, M. M. Shemyakin, *Chem. and Ind.*, **1960**, 558; J. Carnduff, G. Eglinton, W. McCrae, R. A. Raphael, *ibid.*, **1960**, 559
- 4) E. J. Corey, H. A. Kirst, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 667 (1972)
- 5) E. J. Corey, M. Petrzilka, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 2537
- 6) P. M. Baker, B. W. Bycroft, J. C. Roberts, *J. Chem. Soc.*, Part C, **1967**, 1913; R. N. Hurd, D. H. Shah, *J. Org. Chem.*, **38**, 390 (1973); R. N. Hurd, D. H. Shah, *J. Med. Chem.*, **16**, 543 (1973); B. M. Trost, T. R. Verhoeven, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 1595 (1979); 辻, 高橋, 春日, 万代, 橋口, 高橋, 第21回天然有機化合物討論会(札幌)要旨集 p.285 (1978)
- 7) K. Maruoka, S. Hashimoto, Y. Kitagawa, H. Yamamoto, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 7705 (1977); K. F. Burri, R. A. Cardone, W. Y. Chen, P. Rosen, *ibid.*, **100**, 7069 (1978)
- 8) J. Borowitz, V. Bandurco, M. Heyman, R. D. G. Rigby, S.-N. Ueng, *J. Org. Chem.*, **38**, 1234 (1973); J. Borowitz, R. D. Rapp, *ibid.*, **34**, 1370 (1969); J. Borowitz, G. J. Williams, L. Gross, R. Rapp, *ibid.*, **33**, 2013 (1968); J. Borowitz, G. J. Williams, L. Gross, H. Beller, D. Kurland, N. Suci, V. Bandurco, R. D. G. Rigby, *ibid.*, **37**, 581 (1972); J. R. Mahajan, G. A. L. Ferreira, H. C. Araujo, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1972**, 1078; H. Immer, J. F. Bagli, *J. Org. Chem.*, **33**, 2457 (1968); T. Wakamatsu, K. Akasaka, Y. Ban, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 2751, 2755
- 9) E. J. Corey, D. J. Brunelle, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 7359 (1977)
- 10) M. Binder, C. Tamm, *Helv. Chim. Acta.*, **56**, 966 (1973)
- 11) D. Taub, N. N. Girotra, R. D. Hoffsommer, C. H. Kuo, H. L. Slaters, S. Weber, N. L. Wendler, *Tetrahedron*, **24**, 2443 (1968)
- 12) I. Vlattas, I. T. Harrison, L. Tokes, J. H. Fried, A. D. Cross, *J. Org. Chem.*, **33**, 4176 (1968)
- 13) K. C. Nicolaou, *Tetrahedron*, **33**, 683 (1977); T. G. Back, *ibid.*, **33**, 3041 (1977); S. Masamune, G. S. Bates, J. W. Corcoran, *Angew. Chem.*, **89**, 602 (1977)
- 14) T. Mukaiyama, R. Matsueda, M. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 1901; T. Mukaiyama, R. Matsueda, H. Murayama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **43**, 1271 (1970)
- 15) E. J. Corey, Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 5614 (1974); E. J. Corey, D. J. Brunelle, P. J. Stork, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 3405
- 16) E. J. Corey, D. J. Brunelle, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 3409
- 17) E. J. Corey, K. C. Nicolaou, L. S. Melvin, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 654 (1975)
- 18) E. J. Corey, P. Ulrich, J. M. Fitzpatrick, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 222 (1976)
- 19) E. J. Corey, R. Wollenberg, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 4701, 4705 E. J. Corey, R. Wollenberg, D. R. Williams, *ibid.*, **1977**, 2243; R. Baudouy, P. Crabbe, A. E. Greene, C. Le Drion, A. F. Orr, *ibid.*, **1977**, 2973; T. Kitahara, K. Mori, M. Matui, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 3021
- 20) E. J. Corey, L. S. Melvin, Jr., M. F. Haslanger, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 3117 E. J. Corey, E. J. Trybulski, L. S. Melvin, Jr., K. C. Nicolaou, J. A. Secrist, R. Lett, P. W. Sheldrake, J. R. Falck, D. J. Brunelle, M. F. Haslanger, S. Kim, S. Yoo, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 4618 (1978); E. J. Corey, S. Kim, S. Yoo, K. C. Nicolaou, L. S. Melvin, Jr., D. J. Brunelle, J. R. Falck, E. J. Trybulski, R. Lett, P. W. Sheldrake, *ibid.*, **100**, 4620 (1978)
- 21) H. Gerlach, A. Thalmann, *Helv. Chim. Acta.*, **57**, 293 (1974)
- 22) H. Gerlach, K. Oertle, A. Thalmann, *Helv. Chim. Acta*, **59**, 755 (1976)
- 23) H. Gerlach, A. Thalmann, *Helv. Chim. Acta*, **60**, 2866 (1977)
- 24) H. Gerlach, H. Wetter, *Helv. Chim. Acta*, **57**, 2306 (1974); H. Gerlach, K. Oertle, A. Thalmann, S. Servi, *ibid.*, **58**, 2036 (1975)
- 25) S. Masamune, S. Kamata, W. Schilling, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 3515 (1975)
- 26) S. Masamune, C. U. Kim, K. E. Wilson, G. O. Spessard, P. E. Georghiou, G. S. Bates, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 3512 (1975); S. Masamune, H. Yamamoto, S. Kamata, A. Fukuzawa, *ibid.*, **97**, 3513 (1975)
- 27) 部分合成は文献29; 全合成は G. Stork, Y. Nakahara, W. J. Greenlee, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 7775 (1978)
- 28) S. Masamune, Y. Hayase, W. K. Chan, R. L. Sobczak, *J. Amer. Chem. Soc.*, **98**, 7874 (1976)
- 29) S. Masamune, Y. Hayase, W. Schilling, W. K. Chan, G. S. Bates, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 6756 (1977)

- 30) T. Mukaiyama, M. Usui, K. Saigo, *Chem. Lett.*, **1976**, 49; T. Mukaiyama, K. Narasaka, K. Kikuchi, *ibid.*, **1977**, 441; K. Narasaka, T. Masui, T. Mukaiyama, *ibid.*, **1977**, 763
- 31a) K. Narasaka, M. Yamaguchi, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **1977**, 959
- 31b) P. A. Bartlett, F. R. Green III, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 4858 (1978)
- 32) K. Narasaka, K. Maruyama, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **1978**, 885
- 33) T. Kurihara, Y. Nakajima, O. Mitsunobu, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 2455
- 34) B. Seuring, D. Seebach, *Liebigs Ann. Chem.*, **1978**, 2044
- 35) H. Gerlach, K. Oertle, A. Thalmann, *Helv. Chim. Acta*, **60**, 2860 (1977)
- 36) E. W. Colvin, T. A. Purcell, R. A. Raphael, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1972**, 1031
- 37) W. H. Rastetter, D. P. Phillion, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 1469
- 38) W. H. Kruizinga, R. M. Kellogg, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1979**, 1469
- 39) J. Inanaga, A. Takeda, N. Okukado, M. Yamaguchi, *Mem. Fac. Sci. Kyushu Univ., Ser. C, Chem.*, **9**, 293 (1975)
- 40) T. R. Mohanty, P. L. Nayak, *J. Chem. Soc. Perkin II*, **1975**, 242
- 41) R. Wittmann, *Ber.*, **96**, 2116 (1963)
- 42) H. Kotake, K. Inomata, H. Kinoshita, K. Tanabe, O. Miyano, *Chem. Lett.*, **1977**, 647; K. Inomata, H. Kinoshita, H. Fukuda, K. Tanabe, H. Kotake, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **51**, 1866 (1978)
- 43) 滝本, 稻永, 香月, 山口, 日化第33回秋季年会(福岡, 1975)講演
- 44) H. A. Staab, W. Rohr, "Newer Methods of Preparative Organic Chemistry," Vol. 5, Academic Press, New York and London (1968), p. 61
- 45) H. A. Staab, A. Manschreck, *Ber.*, **95**, 1284 (1962); 文献 36
- 46) T. Katsuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **49**, 2019 (1976)
- 47) E. M. Kaiser, R. A. Woodruff, *J. Org. Chem.*, **35**, 1198 (1970)
- 48) R. C. Parish, L. M. Stock, *J. Org. Chem.*, **30**, 927 (1965)
- 49) S. Takimoto, J. Inanaga, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **49**, 2335 (1976)
- 50) R. Amouroux, T. H. Chan, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 4453
- 51) 香西, 稻永, 山口, 未発表
- 52) H. Horimoto, S. Takimoto, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Chem. Lett.*, **1979**, 145
- 53) 福岡, 香月, 山口, 日化第40秋季年会(福岡, 1979)講演
- 54) 福岡, 滝本, 香月, 山口, 日化第38秋季年会(名古屋, 1978)講演
- 55) 福岡, 香月, 山口, 日化第40秋季年会(福岡, 1979)講演
- 56) 南里, 香月, 山口, 日化第40秋季年会(福岡, 1979)講演
- 57) G. Höfle, W. Steglich, *Synthesis*, **1972**, 619; H. Vorbrüggen, *ibid.*, **1973**, 301
総説: G. Höfle, W. Steglich, H. Vorbrüggen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **17**, 569 (1978)
- 58) J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc., Jpn.*, **52**, 1989 (1979)
- 59) R. C. Fuson, J. W. Bertetti, W. E. Ross, *J. Am. Chem. Soc.*, **54**, 4380 (1932)
- 60) C. Djerassi, J. A. Zderic, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 2907, 6390 (1956)
- 61) R. W. Rickards, R. M. Smith, *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 1025; D. G. Manwaring, R. W. Rickards, R. M. Smith, *ibid.*, **1970**, 1029
- 62) A. Nakano, S. Takimoto, J. Inanaga, T. Katsuki, S. Ouchida, K. Inoue, M. Aiga, N. Okukado, M. Yamaguchi, *Chem. Lett.*, **1979**, 1019; J. Inanaga, T. Katsuki, S. Takimoto, S. Ouchida, K. Inoue, A. Nakano, N. Okukado, M. Yamaguchi, *ibid.*, **1979**, 1021
- 63) 文献 26; J. D. White, Y. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 226 (1979); G. Stork, V. Nair, *ibid.*, **101**, 1315 (1979)
- 64) 本田, 平田, 末岡, 香月, 山口, 第22回天然有機化合物討論会(福岡, 1979)要旨集 p. 370
- 65) S. Yamada, Y. Yokoyama, T. Shioiri, *J. Org. Chem.*, **39**, 3302 (1974); S. Masamune, S. Kamata, J. Diakur, Y. Sugihara, G. S. Bates, *Can. J. Chem.*, **53**, 3693 (1975)
- 66) Y. Watanabe, S. Shoda, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **1976**, 741
- 67) F. Souto-Bachiller, G. S. Bates, S. Masamune, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1976**, 719
- 68) E. J. Corey, D. J. Beames, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 5829 (1973); R. P. Hatch, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.*, **42**, 3960 (1977)
- 69) T. Mukaiyama, T. Takeda, K. Atsumi, *Chem. Lett.*, **1974**, 187
- 70) H. J. Gais, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **16**, 244 (1977)
- 71) T. Endo, S. Ikenaga, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **43**, 2632 (1970)
- 72) P. A. Grieco, Y. Yokoyama, E. Williams, *J. Org. Chem.*, **43**, 1283 (1978)
- 73) H. J. Gais, T. Lied, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **17**, 267 (1978)
- 74) Y. Kawanami, Y. Dainobu, J. Inanaga, T. Katsuki, M. Yamaguchi, 日化第38秋季年会(名古屋, 1978)講演