メイタンシンの全合成

長 秀 連*

Total Synthesis of Maytansine.

Hidetsura CHO*

Maytansine, an extraordinary antitumor agent, was stereoselectively synthesized in 1980 by Corey group. The remarkable strategy, the new reagents and reactions of the total synthesis are explained in detail here. Also, the syntheses of maytansinoids by Meyers group are briefly mentioned.

メイタンシン (maytansine) は、1972年米国バージニア大学教授 Kupchan らにより、エチオピアおよびケニアの灌木「Maytenus ovatus」より抽出単離された強力な抗腫瘍作用を有する最初のアンサマクロライドで、立体構造式はX線結晶解析により1のごとく決定された¹⁾。単離量は植物乾燥重量の $2\sim7\times10^{-6}\%$ とわずかであったが、微量でヒト鼻咽腔ガン (nasopharynx KB) に *in vitro* で、ヒト乳ガンに phase I で有効であり、また、マウス P-388 のリンパ球性白血病 (lymphocytic leukemia) にマウス体重 1 kg 当り数 μg で (普通の抗腫瘍化合物では数 mg が必要)、さらにマウス L-1210 の白血病などに対しても有効であった²⁾。メイタンシンの類縁天然物メイタンシノイド*1の単離構造決定は、当時 National Cancer Institute および American Cancer Society の後援により行われ、10数種が発見された。しかし、天然界から微量にしか得られなかったため、National Institute of Health (NIH) の要請により、1973年よりハーバード大学 E. J. Corey 教授がメイタンシンの全合成に着手、同時にコロラド州立大学の A. I. Meyers 教授も独自の研究を開始した。両研究室での途中経過は逐次速報され競争の成り行きが注目されたが、1980年5月、約7年の歳月を経て Corey グループが天然メイタンシンの全合成に成功した³⁾。またこれと時期を同じくし、Meyers グループ^{4d)} が *dl*-メイタンシノール2の全合成に成功した。さらに、1981年10月名古屋大学の磯部・後藤グループも、*dl*-メイタンシノール2を合成し *dl*-メイタンシ

ンの形式全合成に成功した⁵⁾。なお、この複雑で興味深い天然物の全合成の進行中、1977年武田薬品は、微生物 (fungus *Nocardia* の新種) の発酵法によりアンサマイトシン3を発見し⁶⁾、これのリチウムアルミニウムヒドライド (LiAlH_4) 還元¹⁰⁾ 体であるメイタンシノール2を経てメイタンシン1を得ており、メイタンシノイドの構造と活性相関について種々検討を加えている^{7),*2)}。

*1) メイタンシンおよびその類縁化合物は、その化学構造の複雑さにもかわらず、安定な結晶として単離される。pH 10以上では分解するが pH 2~9では安定である。これらはアルコール、クロロホルム、酢酸エチル、ジメチルスルホキシドに可溶、ベンゼン、エーテルに難溶、石油エーテルと水に不溶である。

メイタンシノイドとしては、メイタナシン a、メイタンシノールプロピオネート b、メイタンブチン c、メイタンプリン d、メイタンパリン e、メイタンシノール2、アンサマイトシン3、メイシン f、メイセニン g、コルブリノール h、コルブリノールアセテート i、メイタンブタシン j などがある。

Fig. 1 B

* サントリー生物医学研究所 ()

* Suntory Institute For Biomedical Research, ()

Fig. 1

筆者は、1979年からCoreyのメイタンシン全合成の最終段階の研究に従事する機会を得た。そこで、1973年から1980年に至る研究の経過を速報されなかった実験事実をも含め総括的に述べたい。

この合成はこの間に20数名のポストドクター（院生は不参加）により行われ、Coreyグループ内に膨大なリサーチレポートが存在する。メイタンシン全合成は、Coreyの代表的全合成、プロスタグランジン $F_{2\alpha}$, E_2 , ジベレリン酸、エリスロノライドAおよびB（エリスロマイシンのアグリコン）、ピクロトキシニン、ロイコトリエンC（SRS）などを凌駕する華麗な合成で、有機合成化学の神髄に触れる思いがする。即ちこの全合成は、高度に立体選択的かつ高収率の興味深い反応で組立てられ、その時々で難関で考案された試薬や新しい方法が次々と登場し見事である。一方Meyersグループの合成⁴⁾もその組立て方はすばらしい。しかし、*dl*体の合成であったこと、反応の選択性に乏しく多くの段階で異性体の分離を行っている点で多少不満がある。目下、光学活性体の合成を検討中である^{*13}。また、磯部・後藤グループの合成は⁹⁾、ピラノシルヘテロオレフィンへのヘテロ共役付加反応を利用した後、19員環閉環前に鎖状で不斉中心6個を立体選択的に導入してみごとであるが、芳香環部分の合成法、

19員環閉環法とそれ以後は前二つの合成法に準じ、またジエン部分の合成で選択性がない。これら三グループ以外には、米国数カ所⁸⁾、カナダ⁹⁾、スイス¹⁰⁾、ベルギー¹¹⁾などでも別途合成が試みられたが、いずれも途中で中断された様子である。

アンサマクロライドに属するメイタンシンは、構造上四つの部分に分けて呼ばれる(Meyersの命名法)。Corey, Meyersの合成とも、まず芳香環部分(western zone)の合成に始まり、続いてジエン部分(southern zone)の結合、さらに環状カーバメート基などを有するeastern zoneの形成と前者との結合、最後にエポキシ基や側鎖を有するnorthern zoneの形成の順に仕事が進められた。合成上の問題点は、a) 芳香環上の適切な置換基の導入法。b) 8個の不斉炭素の立体選択的導入法。c) ジエン部分や環状カーバメート基の合成法。d) 19員環の環化法。e) C-3位側鎖の導入法。f) 合成過程に必要な保護基の適切な選択と除去法などである。これらに対し、Coreyグループは以下のように解決した。a) では芳香環の還元体ビニロガスエステルにクロルおよびアミノ置換基を導入し、フェニルゼノ基の脱離により再度芳香環を形成¹³⁾。b) では糖を出発原料としたeastern zoneの巧みな構築¹³⁾および新しい光学活性試薬(R(+)- α -トリルフェノキシカルボニルメチルスルホキサイド)を用いたnorthern zoneの不斉導入⁹⁾。c) では増炭素してアルデヒド基を不飽和アルデヒド基にするのに良い試薬である、 α -トリメチルシリルアセトアルデヒド-*N*- α -ブチルイミン¹⁴⁾の利用とジチアン基の巧みな適用。d) ではカルボキシル基をテトラ-*n*-ブチルアンモニウム塩とし、メシレンスルホニルクロライド(MSC)を用いて、高度希釈溶液でアミノ基と反応させる19員環ラクタム化の開発¹⁵⁾。e) では新しい*N*-アセチル-*N*-メチル-L-アラニ

*2) メイタンシンは強力な抗白血病作用を有しているが、正常細胞への毒性も強い。メイタンシンおよびメイタンシノイドの構造変換による毒性低下の研究が、主として武田薬品^{1,7)}により行われ以下のことが明らかになった。まず抗腫瘍作用の発現には、C-3位の側鎖が必要であること。たとえば、メイタンシノール、メイシン、メイセンでは活性がない。さらにC-9位の水酸基は遊離であること。つまりエチル基などで保護されていないこと。*N*-メチル基が脱メチル化、あるいはC-4, 5位エポキシ基がデオキシ化され二重結合になっても、C-3位に側鎖があればその活性に影響しない。またC-15位のメチレン基および14位のメチル基が水酸化された場合、アンサマイトシンの抗tubulin活性は著しく低下すること。

ンのイミダゾライドの合成³⁾とそれによる困難な C-3 位水酸基のアシル化。f) では保護基として広く利用され始めた、 β -メトキシエトキシメチル基(MEM 基)の適用¹⁶⁾と新しい除去試薬(イソプロピルチオ二臭化ホウ素または2-プロパンチオール-三フッ化ホウ素エーテレート)の開発³⁾などである。

以上の問題点を踏えて、以下に Corey グループのメイタンシン全合成の各ステップを詳しく解説し、終わりに Meyers グループの全合成を簡単に紹介する。なお磯部・後藤グループの全合成は、間もなく報文化されると思う。

1. Western zone (芳香環部分) の合成¹²⁾

3,4,5-トリメトキシ安息香酸を Birch 還元で付し、2%塩酸溶液(80℃, 15分), 続いてトシル酸存在下, エタノールベンゼン中加熱し化合物5とした。これをメチルベンジルアミンと100℃, 36時間反応させ, 得られたアミドを塩化メチレン中¹⁾ブチルハイポクロライド(-78℃)と反応させ, 化合物6を得た。6の芳香化はテトラヒドロフラン(THF)中リチウムジイソプロピルアミド(LDA)-フェニルゼレノプロミドで(-78℃)成功し, 7を得た(80%)。ベンジル基で保護していない6に対応するアミドの酸化は不成功に終わっている。(たとえば, 二酸化ゼレン-酢酸, N-ブロモスクシンイミド-過酸化ジベンゾイル, 臭素-酢酸など)。フェノール7は, ジメチル硫酸-炭酸カリまたはヨウ化メチルと炭酸カリでメチル化し, 接触還元, ジイソブチルアルミナムハイドライド(DIBAL)(0℃)還元し8を得た。続いて2当量クロルギ酸メチル-炭酸カリでアミノ基を保護, 加水分解(4%カセイソーダ, メタノール), メシル化(メタンスルホ

Fig. 2

ニルクロライド, トリエチルアミン, THF, -35℃), 置換反応(ヨウ化ナトリウム, ジメトキシエタン, -35℃)にて目的の化合物9を高収率で得た*3。

2. Southern zone (ジエン部分) の合成

化合物9から11を得るミックス Gilman 反応は, 最も高級で技術的にも難しい反応である*4a。(E)-3-ブromo-2-ブテン-1-オールのテトラヒドロピラニルエーテル12は, クロトンアルコールより3行程(ピラニル化, ブロム化, 脱ブロム化)で得られた。2当量¹⁾ブチルリチウムを12のTHF溶液中に-95℃でゆっくり滴下する。一方, 3-メチル-3-メトキシ-1-ブチンのリチウム塩(*n*-BuLi, -20℃)をヨウ化第一銅(CuI)-THF中に加えて生じた銅アセチリド(-20℃, 15分)を先に-95℃, 1.5時間で調製したビニルリチウム体に加える。生成した黄色の混合 Gilman 試薬¹⁷⁾を-78℃, 10分間攪拌後, ヨウ化ベンジル9のTHF溶液(-78℃)を加え, 30分後-25℃に昇温し2時間(オレンジ色)反応させると目的の11が60~90%の収率で得られる*4b。

*3) Meyers らは, より簡単な大量合成に適した方法を用いている^{4b)}。即ち, メチルパニレートにニトロ化(硝酸, 酢酸, 0~5℃)し化合物10となし, これをクロル化(チオニルクロライド, DMF, 100℃, 6時間), 続いて還元(塩化第一スズ, 酢酸, MeOH, 室温), N-ホルミル化(CH_3COOCHO , 塩化メチレン, 室温) DIBAL還元して化合物8とした。

Fig. 3

*4 A) cuprate の反応で, 高収率で目的生成物を得るには, 完全無水条件下で反応を行い, 反応時間と温度を厳密にコントロールする必要がある。化合物12および3-メチル-3-メトキシ-1-ブチンは精留し, ヨウ化第一銅および9は再結晶,¹⁾および¹⁾n-BuLiはおおのろろ滴定し, 反応容器はアルゴン下フレイムドライする。反応容器から別のそれに低温で反応混合物を移す場合には, 注射器よりもキャニュラ管を利用する。

*4 B) 別途に15を合成し, 同様の反応を9に対して行ったが不成功に終わっている。

Fig. 18

また混合 Gilman 試薬の調製において, 従来 Corey らが用いたのは, 1-ペンテンまたは3-ジメチル-1-ブチンであった。3-ジメチル-1-ブチンの場合には, これが高価である点で, 1-ペンテンの場合にはこの銅アセチリドが溶媒(エーテル, THF)に対し難溶であり問題があった。今回新しく3-メチル-3-メトキシ-1-ブチンが市販の3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブチンのNa塩(1.5当量 NaH, DMF, 0℃)のメチル化(ジメチル硫酸)により得られ, 使用された¹⁷⁾。

Fig. 4

11 をトシル酸 MeOH で加水分解し、二酸化マンガン酸化 (塩化メチレン中、 MnO_2 とセライトを混合攪拌し、 SiO_2 TLC でチェック、試薬を適宜添加する。0 °C で短時間で処理、異性体の生成を防ぐ。) 次いで、新試薬 $t\text{-BuN}=\text{CHCH}_2\text{TMS}^{14)}$ をトルエン中 $n\text{-BuLi}$ でリチオ化し (−78 °C) 1 時間後、1 M 酢酸-酢酸ナトリウム (1:1) で処理し、不安定な (*E*), (*E*) ジエナール 14 を得た。(80 %, 異性体はほとんど認められない。アルゴン下、無水ベンゼン中に溶解し−78 °C に凍結保存。)

3. Eastern zone の合成

Corey のメイトンシノイドの合成は、eastern zone の合成法により、(±)および(−)-*N*-メチルメイセニン 4 とメイトンシン 1 の合成法に分かれる。

3.1. (±)-*N*-メチルメイセニン 4 の eastern zone の合成¹⁵⁾ 10 数行程で得られた中間体 16 (*dl* 体) の Li 塩 ($n\text{-BuLi}$, テトラメチルエチレンジアミン, THF, −78 °C

Fig. 5

次いで−23 °C, 1.5 時間) と先に述べたジェナール 14 を反応させ (−78 °C), C-10 位の異性体 17 を得る (90 %, 55:45 で望ましい配位の化合物は副成績体)。17 をメチル化後 (4 当量水素化ナトリウム, THF, HMPA, 過剰 MeI) 加水分解 (1 % 塩酸水溶液-THF) し 19 とし, 8 当量ジエチルカルボジミド, 2 当量ピリジン, 1.95 当量トリフルオロ酢酸-DMSO- C_6H_6 で酸化する。得られたアルデヒド 20 を α -トリメチルシリルプロピオンアルデヒド δ ブチルイミンの Li 塩と反応させ (−78 °C, 16 時間)¹⁴⁾, 1 M 酢酸-酢酸ナトリウム (1:1) にて処理後, エナール 21 (*E*:*Z*=9:1, 80 %) を得た。*Z*-エナールは塩化メチレン中 SiO_2 で望む *E* 体に異性化させる。

3.2. (−)-*N*-メチルメイセニン 4 及びメイトンシン 1 の eastern zone の合成¹³⁾ 化合物 31 のような eastern zone に必要な不斉中心を有する光学活性化合物を合成するために、トリ-*O*-アセチル-D-グルカル 22 を選び、5 行程で化合物 25 を得た (① NaOMe-MeOH, 室温 ② 酢酸水銀, 室温 1 時間 ③ 2 当量 NaCl-MeOH ④ 過剰水素化ホウ素ナトリウム, イソプロパノール ⑤ トリチルクロライド, ピリジン)。

Fig. 6

ところで、トリアセテート 22 を直ちにオキシマーキュレーションに付した場合、 α, β アノマーの約 1:1 の混合物となる。このままエポキシサイドを合成しクープレートの反応に付すと、 α -OMe 26 は望む 27a を与えるが、 β -OMe は 26 に対応する化合物を与えず合成原料の損失を招く、したがって 23 と 24 について C-1 位の異性化 (トシル酸-MeOH またはアンバーライト IR-120 MeOH) が検討されたがよい結果は得られなかった。

Fig. 7

結局トリアセテート 22 をまず加水分解し、トリオール 25 の遊離の水酸基の効果によりオキシマーキュレーションを選択的に、望む α -OMe のみを 90% で得た。トリチル化後、25 を 4 当量 NaH-HMPA-THF でジアニオンとし、 C_3O^- と反応する新試薬 2,4,6-トリイソプロピルベンゼンスルホニルイミダゾール (TIPBSI) の THF 溶液を加え (-25°C , 3 時間), エポキシサイド 26 を得た (86%, $\alpha : \beta$ エポキシサイド = 96 : 4)。隣接置換基 ($-CH_2OTr$) との立体障害が最大限に考えられる TIPBSI を利用したこの反応は興味深い^{18)*5}。化合物 26 のエポキシ基開裂は、1,2-ジアキシャル開裂が優先するものと考えられ、望む生成物 27a が高度に選択的に得られる条

Fig. 8

*5) すでに Fraser-Reid は、この種の反応を p -TsCl と 2 当量イミダゾールより調製した p -トルエンスルホニルイミダゾールを用いて行っている¹⁸⁾。しかし、化合物 25 にこの試薬を適用した場合、選択性は得られず $\alpha : \beta$ エポキシサイド = 1 : 1 となる。TIPBSI も同様に合成された (95%)。なお、収率向上のため DMF より極性な HMPA や N -メチル-2-ピロリドンがよいことも見出された。

件が種々検討された。

リチウムジメチルクープレート (Me_2CuLi) をエーテルと THF 中 -50°C で 26 と反応させると、C-2 位から水素が抜かれ脱離したアリールアルコール 27c を高収率で与えた。また臭化リチウムを含まないメチルリチウム (MeLi) を用いた場合、1,2-ジエカトリアルに開裂した 27b となる。結局、2.8 当量 MeLi-LiBr と 0.57 当量 CuI の条件 (トルエン, エーテル, -78°C 2 日 次いで -45°C 2 日) で望む 27a が 26 から得れた (27a : 27b) = 95 : 2)。27a から 28 へは、溶媒、酸など種々検討し、27a を 5 当量 1,3-プロパンジオールおよび濃塩酸クロロホルム (6 : 1) (0°C , 15 分) と反応させ、トリオール 28 を得た (96%)。28 は 0.04 当量三フッ化ホウ素エーテレート ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) 存在下、THF 中 1.6 当量 1-エトキシシクロペンテン (-30°C , 30 分) で選択的にケタール化し、 Et_3N で処理し 29 を得た (86%)。温度を上昇させると 29 から熱力学的に安定な 30 へ容易に転位する。最後に 29 を MEM クロライドとジイソプロピルエチルアミン (Hünig 塩基) で処理し、MEM ジチアン 31 を得た^{*6}。

31 を -25°C , 3 時間で 1 当量の $^n\text{BuLi-TMEDA-THF}$

*6) 当初、MEM 基の代わりに $^t\text{BuMe}_2\text{Si}$ 基^{19a)} が考えられた。そこで 1,2-ジオールの保護基として 5 種類が検討された。

Fig. 19

a, b, c では保護基を酢酸水溶液で除去の際、同時に加えてあった $^t\text{BuMe}_2\text{Si}$ 基の一部または全部が除去され不適であったが、d, e では非常に穏和な条件、塩化第二スズ、塩化メチレン (-78°C)。続いて $^n\text{Bu}_4\text{NOH}$ 処理 (-78°C) で、選択的にシリル基を残しジオールとなった。ちなみに弱酸での保護基の除去の容易さは b, a, c である。今度は保護基で保護する際、d, e は対応するジオールとおのおのトリメチルオルトホルメート、TsOH, p -メチル α -メトキシシレンとの反応で得られたが、トリオール 28 ではトリメチルオルトホルメートにより形成されたオルトエステルのメトキシ基に 2 級水酸基の攻撃した分子内オルトエステルが得られたので、結局化合物 g が合成された。しかし g とジエナール 14 との反応では、望ましくない C-10 位の異性体が主生成物であった ($\alpha : \beta$ 体 = 24 : 76)。シリル基の代わりに MEM 基を用いれば $\alpha : \beta$ 体 = 1 : 1 になることが後に判明する。望ましくない β 体は酸化し次いで前述の方法で還元し、有効に α 体に変換する。

により Li 塩とし, -78°C で 30 秒ジエナール **14** の THF 溶液と反応させ, アルコール **32** を得た (90 %, 1:1 の混合物)。高速液体クロマトグラフィーで分離後, 好ましくないエビマー (10 *S*) は二酸化マンガンを酸化し, 次のリチウム n -ブチルボロハイドライド (LiBH_3Bu^n) で還元体を得た (70 %, 10 *R* : 10 *S* = 4 : 1)*7。かくして合併された好ましいアルコール (10 *R*) は NaH と MeI でメチル化し **33** を得た。

Fig. 9

さらに 5 当量のリチウムメチルメルカプチド (MeSLi) -DMF (0°C , 40 時間) で **33** の *N*-カルボメトキシ基を除去し (90 %), 0.3 M 過塩素酸-アセトニトリル (0°C , 40 分) でケタールを除去, 生成したジオール (87 %) と 1 当量の 0.17 M 四酢酸鉛-アセトニトリル溶液を過剰の酢酸カリウム存在下 -25°C で反応させ, 不安定なアルデヒド **34** を得た (95 %)。アルデヒドの β 位に OMEM 基が存在するため, 室温では容易に脱離が起こるので, 反応処理は減圧下 -25°C で大部分の極性溶媒を除き, 0°C に冷却したエーテルを添加後, 0°C の Florisil ショートカラムでアルゴン気流下ろ過する。**34** の (*E*)-エナール **35** への変換は, 先に述べたもう一つの新試薬 $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}(\text{TMS})\text{CH}=\text{N}-t\text{Bu}$ を用いて行われた¹⁴⁾。これを $n\text{BuLi}$ で -78°C で α -Li 塩とし, -110°C で **34** を加え, 5 分後 -78°C に昇温し, 10 分後に反応処理する。得られたイミンは湿った SiO_2 でエナール (*E*, *Z* の混合物) と

*7) LiBH_3Bu^n は, アルゴン気流下等量のトルエン中のボランジメチルスルフィドとヘキサン中の $n\text{BuLi}$ より合成し, 溶媒と Me_2S を除去後, 無水トルエンを加え 0.25 M 溶液として調製した。

し, 最後に塩化メチレン中, 室温 2 時間でピリジニウムクロライド (25 ml/g) で (*E*) エナール **35** に異性化される (82 %)。 **35** は大変不安定な化合物ゆえ, アルゴン下, -78°C でベンゼン溶液凍結保存する。以上のように ($-$)-*N*-メチルメイセニンおよびメイトンシンへの重要中間体 **35** が合成された。

4. Northern zone の合成

4.1. (±) および ($-$)-*N*-メチルメイセニン northern zone の合成^{13,15)} 化合物 **21** に 2 当量のトリメチルホスホノアセート ($(\text{MeO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{COOMe}$) の Li 塩を反応させ (0°C , 1 時間次いで 23°C , 16 時間, 95 %), 5 % NaOH-MeOH 溶液で加水分解後 (85 %), 4 当量のリチウム n -プロピルメルカプチド ($n\text{PrSLi}$), HMPA で *N*-カルボメトキシ基を除去し **36** を得た (85 %)。同様に, **35** について 5 当量の $(\text{MeO})_2\text{P}(\text{O})\text{CHLiCOOMe}$ (20°C , 6 時間, 96 %) で共役不飽和エステルとし, 0.2 M テトラ n -ブチルアンモニウムヒドロキシドの THF 水溶液で (20°C , 6 時間) 加水分解し **37** を得た (90 %)。

Fig. 10

(±) および ($-$)-*N*-メチルメイセニンの全合成の最も重要な反応の一つである 19 員環ラクタム化は以下のように行われた。精製された **36** と **37** をおのおの 1 当量の $n\text{Bu}_4\text{NOH}$ のトルエン溶液で対応する塩とし, これらを何回も無水トルエンで共沸乾燥する。次いで, アンモニウム塩を無水ベンゼンに溶解し, $30 \sim 40^{\circ}\text{C}$ で 20 時間かけて自動滴下装置から過剰の 0.01 M メシチレンスルホニルクロライド (MSC) と 0.01 M Hünig 塩基のベンゼン溶液に滴下する。**36** から得たアミド (65 %) は C-10 位に関する二種の混合物であり, 望む配位の化合物 **38** を SiO_2

クロマトグラフィーで分離した。また 37 からはアミド 39 が 90 % で得られた。

4.2. メイタンシンの northern zone の合成³⁾ メイタンシンの C-3 位には S 配位で置換基が、また C-4, 5 位にはエポキシ基があり、合成上これらをいかに選択的に導入するかが最後の難関であった。また 19 員環の環化前のエポキシ基の導入は、酸性条件下の MEM 基開裂の際に問題であり、また環状カーバメート基の環化前の導入は C-9 位の異性体も得る可能性がある。ちなみに、メイタンシンの環状カーバメート基はいす型の安定形で、C-6 位と 7 位および C-9 位と 10 位の結合はエクソトリアルに出る。また C-9 位はケト形と平衡になり、酸性条件下ではこの基は安定だが塩基性では不安定となる。エポキシ基の導入法としては C-3 位にカルボニル基を入れ、塩基性下過酸化水素を用い、その後 C-3 位を選択的に α 配位 (3S) に還元することも考えられ、メイタンシン-3-オンにつき 10 数種の試薬が検討されたが、環状化合物の立体化学よりいずれも β (3R) が主生成物となる。他に *m*-クロロ過安息香酸では、ジエンやジチアン部分の存在が問題となる。環状化合物の立体を分子模型で考察し、後述のように Sharpless 酸化²⁹⁾ でエポキシ基を選択的に導入することになった。また MEM 基の開裂は、従来四塩化チタン、臭化亜鉛などで行うのが常法であったが、メイタンシンの合成中間体では成功しないことが判明し、急拠新試薬の開発の必要に迫られた。そこで、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O} \cdot \text{PrSH}$ や $\text{BBr}_3 \cdot \text{SPr}^+$ などが新しい開裂試薬として見出された (未発表試薬)。また、合成過程で必要になった 9-O-メチルメイタンシノールの C-3 位水酸基のシリル化において 'ブチルジメチルシリルトリフレート' ($\text{tBuMe}_2\text{SiOSO}_2\text{CF}_3$) の新規合成法と利用法が開発され、従来の 'BuMe₂SiCl のシリル化より強力で、立体障害のある 2 級または 3 級水酸基とも簡単に反応することが明らかになった^{19b)}。

さて、C-3 位の不斉導入では酢酸の THP エステルの α -Li 体の、エナール 35 への付加は 3 位に関する 1:1 の混合物となる。そこで、新しい試薬 (R)-*p*-トリルフェノキシカルボニルメチルスルホキシド 42 が検討され²⁰⁾、チグリクアルデヒドとの予備実験で望む異性体が主生成物として得られ、メイタンシンの合成に適用可能であることが示唆された。42 は以下のごとく合成された。(S)-(-)-カトルエンシルフィン酸の(-)-メンチルエステル 40²⁰⁾ の THF 溶液を -30°C 、25 分間、1.1 当量 MeMgBr のエーテル溶液と反応させ、(R)-(+)-*p*-トリルメチルスルホキシド 41 を得た (80 %)²¹⁾。次いで、41 を 1 当量の LDA-THF (-78°C 、25 分) で処理し、0.5

当量のフェニルクロロホルメート ($\text{ClCOOC}_6\text{H}_5$) の THF 溶液を加え、42 を $\text{ClCOOC}_6\text{H}_5$ に基づき 80 % で得た²²⁾。

Fig. 11

42 の THF 溶液と 1 当量の tBuMgCl を -78°C で反応させ、数分後エナール 35 の THF 溶液を加え -78°C 、15 時間反応させた。得られた生成物は精製せず、その α -スルフィニル基を 10 % 含水 THF 中 20 当量のアルミニウムアマルガムで還元的に開裂 (室温、2 時間) し、選択的に化合物 43 を得た (80 %, 93 : 7)^{*9)}。43 を $\text{tBuMe}_2\text{SiCl}$ 、イミダゾール、DMF (室温、3 時間) でシリル化し 44 (70 %) とした^{19a)}。次いで、3 当量の $\text{LiOH} \cdot \text{DME} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 、室温 5 時間で加水分解し、45 とした (81 %)。さらに 4.1. の項で述べた高度希釈大環状ラクタム化で、化合物 45 を 19 員環ラクタム 46 にした (71 %)。これはメイタンシン全合成の一つのハイライトであった。かくして、メイタンシンの基本骨格がその立体配置と必要な官能基をも含めてでき上った。

Fig. 12

*8) 酢酸フェニルを LDA-THF で処理し a とし、5 分後 (-95°C) チグリクアルデヒドと反応させると、生成物 b が得られたが、 α -Li 塩 a を -95°C で放置すると分解し、フェノキシライドとケテンになった。これは、酢酸 p -トリルの α -Li 塩が 0°C 以上でも安定なのと好対照である。実際 a は、(S)-(-)-*p*-トリルエンシルフィン酸 (-)-メンチルエステル 40²⁰⁾ とは反応せず、直接 42 は得られなかった。

Fig. 20

Fig. 13

*9) 42 に対応する¹ブチルエステルは既知²⁰⁾であり、簡単なアルデヒドに適用し、メイタンシンの合成に望ましい配位のアルコール体を主生成物として与えることが示唆されていた。しかし、予備実験で¹ブチル基の入った種々の化合物の加水分解は、好ましくない α -ラクトン形成となり不成功に終わった。

Fig. 21

そこで新しい光学活性化合物 42 および対応する新化合物 A を合成し、おのおのチグリッカルデヒドとの反応を行い、生成物の選択性と収率を検討し、かつ次のエステル基加水分解の条件 (LiOH または ⁿBu₄NOH) も考慮の上、42 を全合成中に利用することとした。42 の合成と選定による C-3 位不斉導入は、この全合成の大きな焦点であった。

Fig. 22

ちなみに、42 とチグリッカルデヒドとの反応生成物の還元体 (Al-Hg) をメチルエステル a, b とし、混合物のまま NMR シフト試薬 (トリス-[3-(トリフルオロメチル-ヒドロキシ-メチレン)-d-カンフォレート]ユーロピウム (III) の添加で、二本に割れたメチル基の NMR 積分比より生成比を決定した。(ラセミ体は 1:1, 上記活性体は a:b = 88:12. 前記文献²⁰⁾より a を一応望み異性体とする。)

Fig. 23

なお、Al-Hg は、アルミナムホイル切片を常法のように 5% NaOH で洗浄せずに、アルゴン下直接エーテルで洗浄後、8% 塩化第二水銀水溶液で 2~3 分間攪拌反応させ、精製水で洗い、続いて無水エタノール、エーテルで洗浄したものを用いた。古い文献²³⁾のように NaOH 水溶液で洗浄すると、十分の水洗にもかかわらず、化合物の還元反応でレトロアルドール反応が起こり問題となった。

5. Eastern zone の反応 (N-メチルメイセニンとメイタンシンの完成)

まず化合物 38 (dl 体) のシリル基を過剰のテトラⁿブチルアンモニウムフルオリド (ⁿBu₄NF)-THF (室温, 10 時間) で除去し、ピリジン中過剰の *p*-ニトロフェニルクロロホルメート (室温) と反応させ、さらに¹ブタノール中過剰の NH₄OH と反応させ化合物 47 を得た。

Fig. 14

ジチアン基の開裂は、アセトニトリル水溶液中、過剰の塩化第二水銀と炭酸カルシウムを用いて行い (室温, 8 時間), 目的の (±)-N-メチルメイセニンを得ている。また化合物 39 (光学活性体) は、10% 希硫酸トルエン (10:1) で (40 °C, 5 時間) MEM 基を除去した。得られたアルコール体に上述した方法を適用し、(-)-N-メチルメイセニンを合成した。この MEM 基開裂法は 8 mg 以下のスケールのみで成功する。本物質はメイタンシンの分解反応^{*10} で得られた標品とすべての点で完全一致した。

最後にメイタンシンの合成は以下のごとく完成された。即ち化合物 46 の MEM 基開裂のため、-78 °C で塩化メチレン中、2-プロパンチオールおよび 5 当量の BF₃·Et₂O と反応させ、5 分後反応混合物を一挙に 0.4 M ⁿBu₄NOH の水、ベンゼン、2-プロパンチオール (8:8:1) 混合液に加え、7-O-イソプロピルチオメチルエーテル 48 を得た^{*11}。

*10) ① メイタンシンの C-9 位のメチル化 (0.75 当量 TsOH, MeOH, 室温, 20 時間) ② DBU-THF によるアシロキシ基の脱離 (室温, 20 時間, 生成物はメイシン-9-O-メチルエーテル) ③ 9-O-メチルエーテルの 5% 希塩酸-THF による加水分解 (生成物は天然物メイシン) ④ 酢酸中過剰のクロマスクロライド (CrCl₂) によるエポキシ基からオレフィンへの還元。

*11) MEM 基開裂は、通常 TiCl₄, ZnBr₂ などで行われるが¹⁶⁾、この合成中間体には不適当であることがわかった。そこで新試薬 BBr₃SP¹ および BF₃·Et₂O-ⁱPrSH が開発された。前者は、-95 °C, 10 分間でアルコールが得られた。これらはホウ素の酸素原子への親和性から考えられたもので、後者をメイタンシン中間体に適用した場合、ジチアン基のイオウ原子が反応に関与し、ⁱPrSH の攻撃で、O-イソプロピルチオメチルエーテル 48 が得られた。一般にアルコールのメチル基の除去法としては、BF₃·Et₂O または AlCl₃ と EtSH を用いた反応が報告されている²⁴⁾。反応処理法も重要で酸性条件下の抽出では、メトキシ基の脱離に伴い生じたカチオンに、水酸基が攻撃してテトラヒドロフラン環を形成する。

次いで48を5当量の硝酸銀と3当量の2,6ルチジン, 水, THFの混合液で処理し(室温, 2時間)アルコール49とした。

Fig. 15

次いで, 前述のごとく49を精製せずにピリジン中 *p*-ニトロフェニルクロホルメートと反応させ(室温, 20分), さらに15 N NH₄OH-^tBuOH 水溶液で処理しカーバメートエステルを得た。精製することなく, 含水アセトニトリル中, 3当量の塩化第二水銀と8当量の炭酸カルシウム粉末でジチアン基の部分除去を試み(室温, 12時間), 次いで4.5当量のジイソプロピルアミンで完全に除去し, 50を46より60%で得た。こうして得られた50をフッ化水素の含水アセトニトリル溶液でシリル基の除去を行い(0℃, 45分), 51を得た(83%)。ケト型と平衡のあるC-9位の水酸基は, 0.1% トシル酸 MeOH でメチル化し52とし, トルエン中3当量の^tブチルヒドロパーオキシド, 0.03当量オキシバナジウム(IV)ビス(アセチルアセトネート), 1当量2,6ルチジンでSharpless 酸化し²⁵⁾, 53を選択的に87%で得た(エポキシ基の異性体と53との比は1:200, またわずかに3位の酸化されたエノンが得られた)。53を加水分解しメイタンシノール54を90%で得た。メイタンシノールからメイタンシンへの変換反応は武田薬品がDCC法により行っているが, Coreyグループはメイタンシノール9-O-メチルエーテル53につき新しく次の方法を開発した。即ち53をDMEおよびDMF溶液中, *N*-アセチル-*N*-メチル-L-アラニンのイミダゾライドと45℃, 75時間反応させた^{*12)}。最後に1%ピリジニウムクロライドの含水THF溶液で加水分解し(室温14時間)天然型メイタンシンを結晶状に単離し標品と同定した。かくして, 50数行程に及ぶ華

^{*12)} この反応ではイミダゾライドaが中間体bとなり, これにメイタンシノール-9-OMeの2級水酸基が攻撃すると考えられる。不都合なことにbにおいて2級メチル基の異性化が容易になり, 事実生成物には側鎖の2級メチル基に関する異性体が混じる。武田のDCC法においてもbに対応する中間体が考えられ, この場合も生成物は1:1の混じりとなる。このC-3位の2級水酸基のアシル化, シリル化は, 立体障害のため非常に困難であり, 特に側鎖のメチル基の異性化の起こらないアシル化法は目下存在しない。幸いメイタンシンとその2級メチル基の異性体はシリカゲルクロマトグラフィーで容易に分離できる。

麗な全合成が, 多くの新試薬や新法の開発を伴い完成した^{*13)}。

Fig. 16

Fig. 17

^{*13)} 最後に Meyersグループのメイタンシノイドの合成研究について簡単に述べる。

A) (±)-*N*-メチルメイセン(4)の合成^{4b)}

55と56のcuprateの反応から57を得, これを^tBuLiで処理した後, 58と反応させ59を得, さらに3行程で60, これの分子内Wardswarth-Emmons反応で環状化合物61を得た(74%)。これから4行程で(±)-*N*-メチルメイセン4を得ている。この合成で欠点となるのは, 58の合成段階でC-6位2級メチル基に, エリスロ, スレオの選択性が少ないことである。

Fig. 24

〈謝辞〉 終わりに臨み、メイタンシン全合成の詳細を本誌に掲載することを快諾されたハーバード大学E.J. Corey教授に深謝します。また、本研究に参加の機会を与えられた京都大学薬学部犬伏康夫教授、井深俊郎教授に感謝します。

(昭和57年1月12日受理)

文 献

- 1a) S.M. Kupchan, Y. Komoda, W.A. Court, G. J. Thomas, R.M. Smith, A. Karim, C.J. Gilmore, R.C. Haltiwanger, R.F. Bryan, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 1354 (1972)
- b) S.M. Kupchan, Y. Komoda, A.R. Branfman,

B) (±)メイシン(1)の合成^{4c)}

58の代わりに62を合成し、同様にこれと57より得られた生成物より4行程で63を得、前述の分子内環化法で19員環ラクタムを得、さらに4行程を経て、(±)メイシンfを得ている。この合成でも、62の合成の際にエポキシ基に関する約1:1のジアステレオマーを分離、またC-7位に関しても3:1のエピマーを分離しているのが欠点である。

Fig. 25

C) (±)メイタンシノール(2)の合成^{4d)}

メイシンの合成の重要中間体であった64より3行程で65に導き、4当量のリチウムヘキサメチルシリルアミドLi(N-TMS)₂, THF (-78°C, 4時間, 5×10⁻³M)で環化し66を得た(58%)。これより4行程で導かれる67につき、NaBH₄(MeOH-THF, -40°C)還元し、(±)メイタンシノール2をminor生成物として得ている。このC-3位のカルボニル基の還元は、かなり前にCoreyグループにより20数種の反応条件が検討されたが、すべて望まないβ配位のアルコールが主生成物となる。

Fig. 26

- R.G. Dailey, Jr., V.A. Zimmerly, *ibid.*, **96**, 3706 (1974)
- c) S.M. Kupchan, Y. Komoda, A.R. Branfman, A.T. Sneden, W.A. Court, G.J. Thomas, H. P.J. Hintz, R.M. Smith, A. Karim, G.A. Howie, A.K. Verma, Y. Nagao, R.G. Daily, Jr., V.A. Zimmerly, W.C. Sumner, Jr., *J. Org. Chem.*, **42**, 2349 (1977)
- d) M.C. Wani, H.L. Taylor, M.E. Wall, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1973**, 390
- e) S.M. Kupchan, A.T. Sneden, A.R. Braufman, G.A. Howie, L.I. Rebhun, W.E. Melvor, R. W. Wang, T.C. Schnaitman, *J. Med. Chem.*, **21**, 31 (1978)
- 2a) G.M. Muger, J.M. Ward, *Cancer Treatment Reports*, **61**, 1333 (1977)
- b) J.A. Donoso, D.F. Watson, I.E.H.-Bettinger, F.E. Samson, *Cancer Research*, **38**, 1633 (1978)
- 3) maytansine: E.J. Corey, L.O. Weigel, A.R. Chamberlin, H. Cho, D.H. Hua, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 6613 (1980)
- 4a) A.I. Meyers, C. Shaw, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 717
- b) (±)-N-methylmaysenine: A.I. Meyers, D. M. Roland, D.L. Comins, R. Henning, M.P. Fleming, K. Shimizu, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 4734 (1979)
- c) (±)-maysine: A.I. Meyers, D.L. Comins, D.M. Roland, R. Henning, K. Shimizu, *ibid.*, **101**, 7104 (1979)
- d) (±)-maytansinol: A.I. Meyers, P.J. Reider, A.L. Campbell, *ibid.*, **102**, 6597 (1980)
- 5) M. Isobe, M. Kitamura, T. Goto, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 239; *idem, ibid.*, **1979**, 3465
北村雅人, 磯部 稔, 後藤俊夫, 第23回天然有機化合物討論会講演要旨集(名古屋)p.281; 日本化学会第44秋季年会(岡山)要旨集特 IC 13 p. 972
- 6a) E. Higashida, M. Asai, K. Ootsu, S. Tanida, Y. Kozai, T. Hasegawa, T. Kishi, Y. Sugino, M. Yoneda, *Nature (London)*, **270**, 721 (1977)
- b) N. Hashimoto, K. Matsumura, M. Motohashi, K. Ootsu, Y. Kozai, T. Kishi, 177th National Meeting of the American Chemical Society, Honolulu, H.I. 1979, Abst. Medicinal Section No. 26
- c) S. Tanida, T. Hasegawa, K. Hatano, E. Higashide, M. Yoneda, *J. Antibiotics*, **192** (1980)
- d) M. Asai, E. Mizuta, M. Izawa, K. Haibara, T. Kishi, *Tetrahedron*, **35**, 1079 (1979)
- 7) 日本薬学会第101年会講演要旨集 p. 531, 3 W-3-5, 武田薬品, 伊澤幹夫, 谷田清一, 浅井満子
- 8) W.J. Elliott, J. Fried, *J. Org. Chem.*, **41**,

- 2469(1976); R. Bonjouklian, B. Ganem, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 2835
- 9) O.E. Edwards, P-T. Ho, *Can. J. Chem.*, **55**, 371 (1977), P-T. Ho, *ibid.*, **58**, 858 (1980)
- 10) E. Götschi, F. Shneider, H. Wagner, K. Bernauer, *Helv. Chim. Acta*, **60**, 1416 (1977)
- 11) M. Samson, P. DeClercq, H. DeWilde, M. Vandewalle, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 3195
- 12a) E. J. Corey, H. F. Wetter, A. P. Kozikowski, A. V. Rama Rao, *ibid.*, **1977**, 777
- b) E. J. Corey, M. G. Bock, A. P. Kozikowski, A. V. Rama Rao, D. Floyd, B. Lipshutz, *ibid.*, **1978**, 1051
- 13) (–)-N-methyl maysenine : E. J. Corey, L. O. Weigel, A. R. Chamberlin, B. Lipshutz, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 1439 (1980)
- 14) E. J. Corey, D. Enders, M. G. Bock, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 7
- 15) (±)-N-methyl maysenine : E. J. Corey, L. O. Weigel, D. Floyd, M. G. Bock, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 2916 (1978)
- 16) E. J. Corey, J. L. Gras, P. Ulrich, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 809
- 17a) E. J. Corey, D. Floyd, B. H. Lipshutz, *J. Org. Chem.*, **43**, 3418 (1978)
- b) E. J. Corey, D. J. Beams, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 7210 (1972)
- 18) D. R. Hicks, B. Fraser-Reid, *Synthesis*, **1974**, 203
- 19a) E. J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 6190 (1972)
- b) E. J. Corey, H. Cho, C. Rücker, D. H. Hua, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 3455
- 20) C. Mioskowski, G. Solladie, *ibid.*, **1975**, 3341, *Idem*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1977**, 162, *Idem*, *Tetrahedron*, **36**, 227 (1980). H. Phillips, *J. Chem. Soc.*, **1925**, 2552
- 21) D. N. Harpp, S. M. Vines, J. P. Montillier, T. H. Chan, *J. Org. Chem.*, **41**, 3987 (1976)
- 22) R. M. Coates, H. D. Pigott, *Synthesis Communication*, 319 (1975)
- 23) H. Wislicenus, L. Kaufmann, *Ber.*, **28**, 1323 (1895)
- 24a) K. Fuji, K. Ichikawa, M. Node, E. Fujita, *J. Org. Chem.*, **44**, 1661 (1979)
- b) 藤田栄一「有機合成における保護基, その最近の進歩」*ファルマシア*, **16**, 324 (1980)
- 25) K. B. Sharpless, T. R. Verhoeven, *Aldrichimica Acta*, **12**, 63 (1979)

協会誌バックナンバー在庫表

下記バックナンバーが在庫致しておりますので、ご希望の方は代金(現金書留)を添えてお申し込み下さい。

(昭和57年4月現在)

巻 数	年 号	在 庫	月 号	定 価	送 料
第 37 巻	昭 54 年 '79	1 2 3 4 5 — 7 8 9 10 11 12		900 円/冊	(送料共)
38	55 '80	1 2 3 4 5 6 7 8 — — 11 12		"	"
39	56 '81	1 2 — — — 6 7 8 9 10 11 12		1,200 "	"
40	57 '82	— — 3 4		"	"

特	37 — 12	「有機合成に用いられる金属化合物の合成と性質」	2,000 円/冊	(送料共)
集	38 — 6	「新製品・新プロセス開発の背景」	"	"
	11	「医薬品開発をめぐる生理活性物質の合成」	"	"
号	39 — 6	「80年代有機合成化学工業における技術革新」	2,500	"
	11	「生体関連微量金属をめぐる最近の話題」	"	"