メイタンシノイドの全合成

磯 部 稔*

Stereocontrolled Total Syntheses of Maytansinoids

Minoru ISOBE*

A general synthetic strategy to ansa-macrocyclic lactam, maytansinoid, is described *via* a common intermediate for maytansine, maytansinol, maysine and *N*-methylmaysenine. The key reactions are focused on the successful stereochemical control by diastereoselective asymmetric induction involving heteroconjugate addition, epoxidation, aldol reaction etc. The principle was mainly based on chelational and conformational control in acyclic system, and all of the seven asymmetric centers of maytansinol has been introduced before closing 19-membered lactam ring.

1. はじめに

天然物全合成は有機化学の主な領域の1つであり、このための有機化学の方法論や新概念がより高度な合成標的物の構造決定と相まって急速な進歩を遂げている。この総説では生理作用が顕著で天然から得難い標的天然物メイタンシン合成を採り上げた。メイタンシノイドの全合成研究は、世界中で実に多くの研究者によってなされ¹⁾ Meyers 教授²⁾ や Corey 教授³⁾ ら米国大学グループによる全合成の完成をはじめ、さらに最近ではフランスの

Barton グループ⁴⁾ や中国の上海薬物研究所⁵⁾ なども活発に研究している。2つの全合成についてはすでに本誌⁶⁾ に紹介されているので、本総説では私達の研究成果⁷⁾ を中心に述べる。

2. メイタンシンの発見と生物活性

植物起源制がん活性物質探策のための一連の大規模な研究の結果、ついに極めて強力な活性物質が発見された。1972年米国バージニア大学 M. Kupchan 教授のグループはケニア産ニシギ科灌木 *Maytenus serrata* から結

* 名古屋大学農学部食品工業化学科 ()

* Laboratory of Organic Chemistry, Faculty of Agriculture, Nagoya University ()

晶状のメイトンシン(1)を0.00002%の収率(植物1 kg宛0.2 mg)で得た⁸⁾。1を高濃度を含む精製画分を酸性下塩化メチレン中3-ブロモプロパノールと反応させて得られた9位のブロモプロピルエーテルをX線結晶解析し、これが2 N HCl加水分解により1にもどることからメイトンシンの化学構造を1と決定した。得量が少ないためさらに検索を続け、ケニア産 *M. buchananii* (1.5 mg/kg) や南アフリカ産 *Putterlickia verrucosa* (12.3 mg/kg) から比較的収率良く結晶を得たが、間もなく採り尽くされてしまった。メイトンシン(1)にはC-3位のエステル側鎖の異なる類縁体10数種をはじめメイトンシノール(2)、メイシン(3)、メイセニン(4)など多数知られており、メイトンシノイドと総称されている。1のエステル部分が異なるものはいずれも強い抗がん活性がある。

メイトンシンは、アンサ型ラクトム構造-芳香族部分を含む脂肪族19員環状構造-をしており、リファマイシン等のアンサ化合物とあわせて有機化学的にもきわめて興味深い。抗腫瘍活性は数 $\mu\text{g/kg}$ という微量でマウスの実験腫瘍に有効であり、有効スペクトラムは幅広い。活性の発現は細胞分裂の際の有糸分裂阻止(紡錘糸の消滅あるいは形成抑制)である。メイトンシンの特異な化学構造からこれら天然物が植物起源であることに疑問を呈し、微生物に由来すると考える化学者も少なくなかった。武田薬品の貴志らのグループは、放線菌 *Nocardia* の一新種から新しいメイトンシノイドを単離構造決定し、アンサミトシン P-3 [メイトンシノール(2)のイソブチラート] と命名した⁹⁾。彼らの報告によれば900 lの培養液から精製し数百ミリグラムの AP-3 が得られるという。これはマウス白血病 P-388 に対して数 $\mu\text{g/kg}$ で強力な延命効果が認められ、メイトンシンやビンクリスチンなどと似た生理作用を示す。メイトンシン類似体は LAH (THF, -20°C , 2 hr) により側鎖を切断し約35%の収率で天然物であるメイトンシノール2に還元され、逆にメイトンシノールをアシル化して元へ戻すことが可能である。したがって、メイトンシノールの合成が、メイトンシン合成をも意味する。こうして得られた化合物のがん細胞への活性については Kupchan¹⁰⁾、菰田と貴志¹¹⁾の総説に詳細に紹介されている¹²⁾。

3. 合成の目的

1978年、微生物起源メイトンシノイドが報告された時点ではメイトンシン-メイトンシノールの全合成はまだ誰も完成していなかった。有機合成の目的の一つには天然から微量にしか得られない物質の人工的供給が挙げら

れる。したがって植物起源メイトンシンの合成を目指す化学者にとってアンサミトシンの発表は寝耳に水であった。しかし、全合成の成功はある意味で無制約の誘導体合成の可能性をも包含するものであるから応用面での価値は継続しよう。われわれがこの化合物合成を目的とした主な理由はむしろ有機合成化学自身への貢献が期待できるからである。具体的には次のような多くの課題を提供している。

1の不斉炭素原子8個のうち7個 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{11}$ が母核上の分子の右半分に集合している。これらを相互に関連づけて立体化学を制御することは、環のサイズが大きいためむずかしく、鎖状での立体制御が課題となる。合成の出発原料として不斉中心を唯一個の炭素に限定し、これから他のすべての不斉炭素を選択的に誘導できないものであろうか?

有機合成反応では、(1)炭素-炭素結合形成、(2)官能基整備、が2大要素であり、全合成では両者がうまく融合し単純な反応の組合わせでなく一つの統一概念を確立することが肝要である。このことから、1,2-不斉誘導と炭素鎖延伸およびその後の官能基整備を考慮してメイトンシン合成のために好都合となるような新しい反応を開発することとした。

3.1. ヘテロ共役付加反応による不斉誘導 このような経緯から考察した反応に要求される点は反応の選択性・速度・収率共に高くなければならない。カルバニオンを熱力学的に高次に活用するあたりにこの解決がありそうであり、選択性とはカルバニオンが攻撃する(付加を受ける) sp^2 面の区別ということになる。

第一に、求電子性をもつオレフィンを合成することを検討した。カルボニルに共役したオレフィンが古くから Michael 付加として知られる例であるが、カルボニル炭素原子が骨核の一員となるなどの点に制約もある。したがってそれに代わる電子吸引性原子(団)を第3周期以降に求め、 $\text{X} = \text{Si}, \text{P}, \text{S}, \text{Se}$ 等々がオレフィンと共役するものを合成し、MeLi を求核剤としてその求電子性を調べた。5のうち末端オレフィン ($\text{R} = \text{H}$ の場合) は付加を受けるが速度・収率的に不満があり、特に置換基 R

(>Me) をもつものは一切付加物を与えず、温度を上げれば $H\alpha$ が解離する。この解決と求電子性の上昇も期待して $H\alpha$ をもへテロ原子で置換することとし、2 個のへテロ原子の組み合わせを検討した。その結果、最も良いのは Si と SO_2 であることがわかった。たとえば $R=i$ -Pr や Ph で -78°C THF 中 MeLi や n -BuLi などと反応させると数分内に反応が完結する^{13,14)}。

Heteroconjugate Addition

したがって 6 のような形が求める解答で、事実 *E,Z* いずれも大差なく良い反応性を示した。これをへテロ共役付加反応と呼ぶこととし、へテロオレフィンの調製法および一般的な概念を Scheme 1 に示す。次の課題は、側鎖 R に不斉中心が存在する場合 (7), 不斉中心とへテロオレフィンの面とが何如なる関係で MeLi の付加を一定の方向から進行させるかにある。結果的に好都合なことには、へテロ原子をもつ基は 2 者共にきわめてかさ高く、このため隣接する不斉炭素が 2 級水素基と限定して考えた場合、オレフィンの面に対する不斉炭素のコンホメーションがかなり限定される。これを前提として、MeLi をより極性の高い水酸基側から優先的に攻撃させるため

次のように考えた。水酸基を MEM エーテルとして保護すると 8 のように半クラウンエーテル型リガンドとして働く。キレート形成速度がもし 2 分子間付加反応より速ければ、キレート状態の MeLi が第 2 段階として擬似分子内の付加 (形式的に 5 員環中間体) するのでかなり高い選択性が得られるはずである。これを確かめるために 9 を合成し、MeLi を反応させ (THF 中 -78°C 10 分

以内に完結) 10 を経由した付加体 11 を得た。これをメタノール中 KF 処理すると ^{13}C NMR 的に単一化合物 12 を与え、1 N HCl 処理するとアルコール 13 を針状結晶で与えた。事実これら生成物の Me 基と水酸基との関係は上記反応機構からの推定通りであった¹⁴⁾。立体化学は Scheme 3 のように 6 員環化合物に誘導して証明したが、その際一連の反応にもへテロ共役付加反応以降の課題が集約して含まれている。すなわちアルコール 13 を THF 中 NaH で処理すると、生じたオキソアニオンが分子内 (5 原子目) Si 原子を攻撃してスルホンの α -カルバニオンを生ずるので、これを臭化アリルでアルキ

ル化すると、水酸基が保護された **14** が得られる。これは Si-C (318 kJ/mol) 結合が切断し Si-O (531 kJ/mol) 結合が発エルゴンの生じ、この力で pK_a の高いカルバニオンを発生させる訳で、Si の多面的用途の一つである。**14** をオゾン分解しトリフェニルホスフィンでオゾニドを還元するとアルデヒド **15** が得られる。これを酸加水分解 (1 N HCl) するとヘミアセタールとなり、ラクトン化 (Jones 酸化) 次いでトリエチルアミンでフェニルスルホニル基を脱離させるとシス置換した不飽和ラクトン **16** を得る ($J_{\text{HAB}}=4\text{ Hz}$, ただし対応するトランス体は 10 Hz)^{14,15)}。このように S, Si 原子の特性を二重・三重に活用でき、有機合成化学として興味深い。

3.2. 全合成への計画と予備実験 メイタンシンの C-7 位にみたてた 2 級アルコールに隣接する C-6 位に Me 基を threo 型に導入し、次いでフェニルスルホニル基を利用したアルキル化とオレフィン合成という筋書きができた。ところでメイタンシン合成では逆側の C-11 位に OMe 基をもつ不斉炭素があり、C-7 からの誘導が問題である。これを解決するにはひとまず環状化合物の立体電子制御を用いることとし、さらに将来光学活性体合成への道を拓くことをもあわせて考慮し **17** の 6 員環エーテル (ピラノシド) にヘテロ共役付加反応を適用する

ことを考えた¹⁵⁾。すなわち、ピラノシルヘテロオレフィン **17** のメトキシエチルグリコシドが先の MEM の酸素配列と類似している点に着目し、図 **19** のような類似のキレート効果で同様な立体制御を期待した。17 に MeLi を THF 中 -78°C で反応させると反応は定量的に進行し、**18** を得た。threo, erythro の開環異性体は ^{13}C NMR でそれぞれ 14.0 ppm および 17.2 ppm となることからピラノシルヘテロオレフィンの場合もキレーションおよびコンホメーション制御の生成物を得た証拠とした¹⁶⁾。

[余談であるが、上記反応でキレーションの効果はエーテル系酸素の位置と数および空間的大きさの違いで、不斉誘導の完璧さに影響を与える。また *E, Z* 両異性体間で付加反応速度や生成比率に差が認められないことから求電子剤 (スルホニル基) はキレーションには必ずしも関与していないと考えている]。

3.3. PDLA 合成への応用 ピラノシルヘテロオレフィン法によって、糖質を出発原料に C-6 位に炭素-炭素結合形成をしつつ不斉誘導を完璧な立体制御のもとに成し遂げることが可能となった。すこしわき道にそれ

るが、これを Prelog-Djerassi ラクトン酸 **21** [マクロリド抗生物質メチマイシン (**20**) などの構造決定や全合成の際の重要な化合物] 合成に適用してみた。Scheme 4

- a) MeLi / Pr_2O b) CrO_3 c) $\text{H}_2/\text{Pd-C}$ d) $\text{Ph}_3\text{P=CH}_2$
 e) $(\text{COCl})_2/\text{DMSO}/\text{Et}_3\text{N}$ f) $\text{PhS}(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{Cl}/\text{mCPBA}$
 g) MeLi/PhSeCl h) $\text{H}_2\text{O}_2/\text{H}_3\text{O}^+$ i) Br_2/AcONa

Scheme 4

に従って、グルコースから得られる **23** をヘテロオレフィン **29** とし、これに MeLi を付加し、中間体カルバニオンを PhSeCl で捕捉する。**30** を過酸化水素水で酸化すると、sila-Pummerer 転位 (Scheme 5) を伴う加水分解

反応でカルボキシル基に変換する反応を考案し、ケイ素や硫黄原子の別の使い方を勉強した。ラクトンに酸化して PDLA の合成を完成した¹⁷⁾。これによって、ピラノシルヘテロオレフィンが光学活性体合成で糖質の環外にもともと存在しない新不斉中心を誘導しつつ糖質を合成原料とする新しい手法の第 1 例を示すことができた。

メイトンシンおよび同族化合物の全合成をある共通中間体から合成するとすれば Scheme 6 の化合物 **A** であ

ろう。**A** は基本炭素骨核 C-3 以降をすべてもち、C-6, C-7, C-10 のすべてに共通の不斉炭素と必要な官能基を含んでいる。メイトンシン合成のためには 4,5-エポキシドの立体制御、C-3 位への選択的付加反応が未知領域であるため、実験的に解決することにして、逆合成を進める。C-11 と C-12 を切断しアルデヒドとし **B** の矢印のように回転しこの仮想化合物を先般のピラノシルヘテロオレフィン **D** と関連づけて考えてみる。C-3~C-6 までの筋書きは **C** を中間に考えれば、先に述べた計画通りヘテロ共役付加反応の一連の概念ですべて解決されることが

容易におわかりいただければよい。したがってラセミ体の出発原料はアクロレイン 2 量体 (**E**) と決定した。これは C-7 に相当する唯一の不斉炭素原子をもつだけで、これを手掛りに 6 個の不斉中心を選択的に合成する。

3.4. 共通中間体 **A** の合成 ピラノシルヘテロオレフィンの一つ **37** に MeLi をヘテロ共役付加 (THF 中, -78°C , 5 分) し、次いで KF で脱 TMS (**38** が生成するので *n*-BuLi でスルホンカルバニオンとして), 4-ブromo-2-ペンテンでアルキル化すると 92% の収率で **39** を

得る。このオキシラン環をナトリウム *p*-アニシルオキシド (5 当量還流 THF 中) で選択的にジアキシャル開環した後、ただちに過剰のヨウ化メチルでメトキシド **40** とする (87%)。この後グリコシド結合を塩基性条件下で

切断する必要があるので42のフェニルスルホニルエチルグリコシドに変換するが、手順としては次のように(通算86%)で行った。すなわち、まず40をクロロエタノール/CSA(カンファースルホン酸)で加熱すると、トランスグリコシル化と同時に α -アニシル基を離脱させる(41)。次いで $\text{CrO}_3 \cdot 2\text{Py}$ (塩化メチレン中室温30分)酸化後、ジメチルケタール化(トリメチルオルトギ酸、メタノール, CSA, 室温, 12時間)し、塩素をフェニルスルホニル基に交換(NaSPH/THF ; MCPBA/塩化メチレン)すると42となる。余談だが40において2-(トリメチルシリル)エチルグリコシドは F^- による解裂がうまく進行しないので代わりに42としたが、これは核酸合成の際リン酸エステルの保護基として開発され水酸化ナトリウム溶液で離脱するというものであった¹⁸⁾。42を水素化ホウ素ナトリウム($\text{EtOH}:\text{THF}=4:1$ 中)80℃で加熱すると、まず試薬の塩基性でビニルスルホンが抜け、できるヘミアセタールとわずかながら平衡にあるアルデヒド43が還元され、開環状のジオール44を得る。

鎖状分子について、1級アルコールを選択的にアセチ

ル化(1.2当量塩化アセチル/5当量ピリジン/塩化メチレン, 0℃, 20分)次いで2級アルコールをDMTBS化($\text{Me}_2\text{Bu}^t\text{SiCl}/\text{イミダゾール}/\text{DMF}$, 70℃, 3時間)し精製すると41から通算収率50%で45を得る。これをオゾン分解(塩化メチレン中-78℃)しトリエチルアミンで後処理する(99%)。オゾニドをこのアミンで還元する方法は、以前バーノレピン合成の際に発表した¹⁹⁾、アセタールやケタールを含む系にはきわめて有効で高収率である。この場合トリエチルアミンはさらに塩基として β -スルホニルアルデヒドを脱離させE-型不飽和アルデヒドとする役割も兼ねている。この段階で天然物のC-6, 7, 10位に相当する不斉炭素原子およびすべての官能基が正しく整備した単一物質45 [δ 1.06 (Me, d, $J=7$ Hz), 1.78 (Me, s), 3.98 (d, $J=12$ Hz), 4.38 (dd, $J=12, 2.5$ Hz), 6.48 (d, $J=9$ Hz), 9.32 (s); ν 1744, 1690 cm^{-1}]となる。

不飽和アルデヒドをジメチルケタール46として保護[トシル酸ピリジニウム/MeOH:($\text{MeO})_3\text{CH}=6:1$, 0℃, 2日]した後、アセチル基を加水分解[1.5当量NaOMe/MeOH, 室温, 45分]し、生成する水酸基を酸化[6当量 $\text{CrO}_3 \cdot 2\text{Py}$ /塩化メチレン, 室温, 15分]し3段階通算収率91%で47を得る。このアルデヒドを次いで芳香族側部分と縮合する。

必要となる西半分は **52** の Wittig 試薬と考え既知のヨ一化ベンジル **48** から **52** を 7 段階通算収率 45 % で合成した。まず **48** を $\text{LiCMe}(\text{SO}_2\text{Ph})\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ でアルキル化し (**49**, 94 %) オゾン分解, トリエチルアミンによる後処理 (フェニルスルホニル基の脱離はこの場合オレフィン $E:Z=5:1$ となり, Z 体は分離後平衡で E 体へ異性化させ再利用することもできる。) で不飽和アルデヒド (**50**) を 95 % で得る。次いで, 水素化ホウ素ナトリウム, 三臭化リン (臭化リチウム, コリジン), トリフェニルホスフィン (ニトロメタン), そして t -ブチルリチウム (THF-DMF=2-1/-78 °C, 30 分; -63 °C, 15 分) と連続的に処理することによりイリド **52** を得る。このイリド溶液中にアルデヒド **47** を加え -63 °C 2 時間反応させた後室温で一晩反応させる。生成物をシリカゲルクロマトで精製し 78 % の収率で縮合物 **53** を得た。この時新たに生成したオレフィンの立体化学は E/Z の比率が 55/45 の混合物であると判明した。これはやむなく分離することとなった。**53** のアリルアセタールを選択的に加水分解 (THF: AcOH: $\text{H}_2\text{O}=4:1:1$, -10 °C, 2 日間) しメイタンシノイド合成共通中間体 **54** [δ (200 MHz) 1.02 ppm (Me, d, $J=7$ Hz), 1.70 (Me, s), 1.76 (Me, s), 1.82 (H-8, dd, $J=15, 2$ Hz), 2.06 (H-8, dd, $J=15, 7$ Hz), 3.85 (H-10, d, $J=7$ Hz), 4.08 (H-7, ddd, $J=7, 4, 2$ Hz), 5.53 (H-11, dd, $J=15, 7$ Hz), 5.92 (H-13, d, $J=11$ Hz), 6.47 (H-12, dd, $J=15, 11$ Hz), 6.51 (H-5, d, $J=9$ Hz), 6.68 (Ar-2 H, s), 9.33 (s); m/z 681 (M^+)] を得た。

この共通中間体 **54** (Scheme 6 の化合物 A) はメイタンシノイドの C_3 以降のすべての炭素骨格と C_6 , C_7 , C_{10} に共通の不斉炭素原子をもち, そのまま酢酸を縮合すれば N -メチルメイセニンに, またエポキシ化してから縮合すればメイシンとなるべきものである。

3.5. N -メチルメイセニンの合成 **54** にジエチルホスホ酢酸メチルを縮合すると定量的な収率で不飽和酸エステル **55** を与える。12 N KOH (ジオキサン: メタノール=2:1 中浴温 90 °C で 12 時間) と加熱しエステルのみならず, N -メトキシカルバミドをも脱離してアミノ酸 **56** (66 %) とする。19 員環ラクタム閉環は Corey らの方法²⁰⁾ に準拠して行った。すなわち, $n\text{-Bu}_4\text{N}^+$ 塩を塩化 2-メシチレンスルホニル (20 当量) と Hünig 塩基 (20 当量) をベンゼン中 40 °C で反応させると 35 % の収率で **57** [$m/z=647$ (M^+), ν : 1658, 1610, 1572 cm^{-1}] を得た。

57 を次いで, CSA (含水メタノール中) と反応させ, シリル基およびケタール基を加水分解し **58** [$\text{pmr } \delta$: 4.12

55 $\text{R}^1=\text{CH}_3$ $\text{R}^2=\text{COOCH}_3$

56 $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{H}$

57 $\text{R}=\text{SiMe}_2\text{Bu}$ $\text{R}'=(\text{OMe})_2$

58 $\text{R}=\text{H}$ $\text{R}'=\text{O}$

ppm (H-10, d, $J=8.5$ Hz), 5.36 (H-11, dd, $J=15.5, 8.5$ Hz), 5.92 (H-5, または -13, d, $J=11$ Hz), 7.18 (H-3, d, $J=15$ Hz)] とする。さらに, クロロ炭酸 p -ニトロフェニル (10 当量) とピリジン (9 当量) (THF 中室温 10 分); 最後にアンモニア-メタノール (6 °C, 30 分) で処理すると, 通算収率 73 % で, N -メチルメイセニンが完成した。

標品との同定により, さきの共通中間体の立体化学の正しさが化学的に確認されたことを意味する²¹⁾。

3.6. メイシンの合成 メイシン合成の課題 C-4, 5 位のエポキシ化の立体制御である。メイタンシンを鎖状に書き直してみると **59** のようになり, C-6 側からの誘導

59

は syn エポキシドが必要であることがわかる。すなわち, C-6 の不斉中心からいかに誘導するかが課題である。以前にモデル反応として簡単なオレフィン **60** を種々の条件下エポキシ化したところ syn と anti の混合物あるいは anti のみは得られるものの, syn 型のみを優先的または選択的に合成する方法は当初見つからなかった。

60 にあるようにキレート形成側 α 面から酸化が起こると生成物は anti となり MCPBA の場合がこれに相当する。したがって syn エポキシドは α 面をキレート等で酸化剤の接近を抑制すれば得られることになる。当初こ

の原理を満たす実験条件は見当らなかったが、偶然光学活性メイタンシン合成を想定したモデル実験の途中に実験事実として発見することができた²²⁾。

すなわちラセミオレフィン **60 b** を Sharpless-香月の条件 (TBHP/Ti(O-*i*Pr)₄/(+)-L-DET/-20℃) で1晩反応させたところ、本来のエナンチオ選択的エポキシ化は全く進行せず生成物はすべて *syn* 型であった。しかし原料が残り、その光学純度がきわめて高いことから、反応速度差による光学分割 (kinetic resolution) が起きたことになる。要するにジアステレオ選択的エポキシ化は TBHP/Ti(O-*i*Pr)₄ の条件で達成されることがわかった。この反応機構はオレフィンメチル基のない場合、オレフィンの立体化学の異なる場合等々で生成物の *syn*

ratios 61 : 62

	X	R	TBHP-Ti (IV)	TBHP-VOacac	MCPBA
60 a	SiMe ₂ Bu ^t	(CH ₂) ₃ CH ₂ -OSiMe ₂ Bu ^t	10 : 1	3 : 2	1 : >25
60 b	SiMe ₂ Bu ^t	CH ₂ C(OMe) ₂ -CH(OMe)CH ₂ OAc	>25 : 1	—	1 : >25

: *anti* の比率が大きく変動することから微妙である。α面側にキレートした Ti-酸素がオレフィンの π 電子上に重なり得ないコンホメーションの場合、β面から分子間反応が起こると解釈するかどうか今後の課題である。

共通中間体をいったんアリルアルコール **63** として上記のジアステレオ選択的エポキシ化法で **64** とする。これを SO₃・Py で再度アルデヒド **65** とし、C-1,2部分を Wadsworth-Emmons 反応で縮合すると、5個の不斉炭素が正しく揃ったセコ酸 **66** [δ 6.00 & 6.86, H-2, 3, d, J=16 Hz] となる (85%)。ラクタム閉環は前と同様条件で 90% の収率で **67** [m/z 663(M⁺)] ができた。DMTBS 基の加水分解にはエポキシドがあるため酸が使えず、ま

-14), 2.94 (H-5, d, $J=9$ Hz), 3.72 (H-10, d, $J=8.5$), 5.24 (H-13, d, $J=10$ Hz), 5.40 (H-11, dd, $J=15, 8.5$ Hz), 6.46 (H-12, dd, $J=15, 10$ Hz), 6.56 & 6.72 (Ar-2 H, s); m/z 795 (M^+), 53 %] とする。細かいことかも知れないがメイシンの場合と逆に、メイタンシノール合成のカルバモイル化の進行は、ケタールのまま (82, $R=H$) ではうまく進行しない。後者はモデル反応では脱水物しか与えない β -ケトオールからのみうまく合成できる。最終段階は通算収率 67 % でラセミ型メイタンシノールの全合成を完成した⁷⁾。

以上でメイタンシノイド 3 種類の全合成を、初頭の目的通り唯一の不斉中心から出発して 19 員環の開環前に必要なすべての不斉炭素を誘導した。ラセミ型の全合成は

Scheme 8

分子内不斉誘導の目的でもありそれをうまく達成したことは意義深いと思う。

光学活性体の合成については、原料のピラノシル環をD-ヘキソース糖から始めるようにデザインしてある²⁴⁾。具体的には Scheme 8 に挙げたルートでマンノースから途中の共通中間体を経て全合成を完成した²⁵⁾。

＜謝辞＞ 本研究の推進にあたり終始ご指導賜った後藤俊夫教授、協力下さった名古屋大学大学院北村雅人氏および市川善康氏および生物有機化学研究室の皆様へ感謝します。また高磁場 NMR 測定には東大大岳望教授、瀬戸治男助教授、名古屋大学近藤忠雄博士にお世話になりました。同定用の標品をご恵与下さいました武田薬工(株) 貴志豊和、橋本直人両博士をはじめ中央研究所の皆様へ深謝します。また、文部省科学研究費愛知県がん研究振興会、内藤記念科学振興財団、山田科学振興財団のご援助に深謝します。

(昭和 57 年 10 月 1 日受理)

文 献

- 1) *Chem. and Eng. News*, Nov. 17, 1980: p 54
- 2) A. I. Meyers, P. J. Reider, A. L. Campbell, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 6597 (1980)
- 3) E. J. Corey, L. O. Weigel, A. R. Chamberlin, H. Cho, D. H. Hua, *ibid.*, **102**, 6613 (1980)
- 4) D. H. R. Barton, M. Benecchie, F. Khuong-Huu, P. Potier, V. Reyna-Pinedo, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 651 (1982); D. H. R. Barton, S. D. Gero, C. D. Maycock, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1980**, 1089
- 5) Z. Qi-Ting, B. Dong-lu, S. Han-li, Y. You-chun, D. Yuan-hua, X. Yi-bao, C. Mei-qing, G. Yi-sheng, *Acta Chim. Sin.* **38**, 507 (1980)
- 6) 長 秀連, 有合化, **40**, 296 (1982)
- 7) M. Isobe, M. Kitamura, T. Goto, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 4997 (1982)
- 8) 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, *ibid.*, **94**, 1354 (1972); S. M. Kupchan et al., *J. Org. Chem.*, **42**, 2349 (1977)
- 9) E. Higashide, M. Asai, K. Ootsu, S. Tanida, Y. Kozai, T. Hasegawa, T. Kishi, Y. Sugino, M. Yoneda, *Nature*, **270**, 721 (1977), M. Asai et al., *Tetrahedron*, **35**, 1079 (1979)
- 10) S. M. Kupchan, *Federation Proceedings*, **33**, 2288 (1974), S. Remillard, L. I. Rebhun, G. A. Howie, S. M. Kupchan, *Science*, **189**, 1002 (1975)
- 11) Y. Komoda, T. Kishi, "Anticancer Agents Based on Natural Product Models" Chapter 10, pp 353-389, Ed. by J. M. Cassady, J. D. Douros, Academic Press (1980)
- 12) 本稿脱稿後メイタンシンの3位側鎖が窒素原子に12員環で閉じた天然物が発見された。R. G. Powell, D. Weisleder, C. R. Smith Jr., J. Kozlowski, W. R. Rohwedder, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 4929 (1982)
- 13) M. Isobe, M. Kitamura, T. Goto, *Chem. Lett.*, **1980**, 331
- 14) M. Isobe, M. Kitamura, T. Goto, *Tetrahedron Lett.*, **3465** (1979)
- 15) M. Isobe, M. Kitamura, T. Goto, *ibid.*, **1980**, 4727
- 16) M. Isobe, M. Kitamura, T. Goto, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 239 (1981)
- 17) M. Isobe, Y. Ichikawa, T. Goto, *ibid.*, **22**, 4287 (1981)
- 18) S. A. Narang, O. S. Bhanot, J. Goodchild, R. J. Wightman, S. K. Dheer, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 6183 (1972)
- 19) M. Isobe, H. Iio, T. Kawai, T. Goto, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 703; H. Iio, M. Isobe, T. Kawai, T. Goto; *Tetrahedron*, **35**, 941 (1979)
- 20) E. J. Corey, L. O. Weigel, A. R. Chamberlin, B. Lipshutz, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 1439 (1980); E. J. Corey, L. O. Weigel, D. Floyd, M. G. Bock; *ibid.*, **100**, 2918 (1978)
- 21) M. Isobe, M. Kitamura, T. Goto, *Chem. Lett.*, **1982**, 1907
- 22) M. Isobe, M. Kitamura, S. Mio, T. Goto, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 221 (1982)
- 23) A. I. Meyers, D. L. Comins, D. M. Roland, R. Henning, K. Shimizu, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 7104 (1979)
- 24) M. Isobe, Y. Ichikawa, M. Kitamura, T. Goto, *Chem. Lett.*, **1981**, 457
- 25) 未発表