不斉アルドール反応による立体制御**

伊 藤 幸 成*・正 宗 悟*・William Choy*

The Asymmetric Aldol Reaction.**

Yukishige ITO*, Satoru MASAMUNE* and William Choy*

The natural products synthesis, in a way, represents a reaction sequence which almost unavoidably involves a chemical process of creating one or more additional chiral centers on a chiral substance with proper *relative* stereochemistry. This task demands, particularly in the construction of acyclic systems, a combination of both an *enantiomerically pure* substance and reagent, as the *diastereofacial selectivity* of the reacting prochiral species constitutes a major factor in controlling the stereochemical course of reactions. This article elaborates on this fundamental problem of organic synthesis for which solutions are provided in the case of the aldol reaction. Several important aspects of aldol chemistry are covered: (1) the mechanism of the aldol reaction, (2) enolate geometry, (3) boron chiral enolates, and (4) coordination of a metal cation with the oxygen lone pair, with the central theme of diastereofacial stereoselection. Many fundamental findings made in this pursuit bring about an extremely powerful aldol strategy. The application of this strategy to the synthesis of 6-deoxyerythronolide B, the ansa chain of rifamycin S, and tylonolide, representing major macrolide metabolites of medium structural complexity, is also presented.

1. 序および研究の背景

近年の天然物合成を従来のそれと比較した時, asymmetric synthesis¹⁾の有無こそが最も重大な相違点であるといえる。その重要性は, 単に天然物を光学活性体として作るための手段というだけにとどまらない。ご承知の通り, 最近有機合成化学の中心的な話題の一つとして, マクロリドおよびイオノフォア抗生物質の合成が興味を集めている。これらの合成を一般的な問題として捉えようと, 非環状系で立体化学を制御することの必要性が認識される。すなわち, 環状系での立体制御を次々と行うことによってラセミ体にせよ一応全合成が可能な, ステロイド, アルカロイド, テルペン等の多環式化合物とは全く違った新しい方法論が求められる。また, このように非環状の構造を持つ天然物を合成する際, しばしば2つのキララなフラグメントを結合させることが必要になる²⁾。次のように, 2つのフラグメントAおよびBをつなぎ合

わせて天然型のエナンチオマー d-A-d-B を合成するとしよう。この際取り得る方法は次の3つである。1) 光学的に純粋なエナンチオマー d-A, d-Bをそれぞれ用いる。生成物はもちろん天然型の d-A-d-B のみである。2) d-A とラセミ体のBを用いる。d-A-d-B および d-A-l-B の混合物が得られ, ジアステレオマーとして分離される。3) A,B共にラセミ体を用いる。通常, ほとんど等量の2種類のジアステレオマーがそれぞれラセミ体として得られるため, 目的物を得るには, ジアステレオマーの分離に続いて光学分割を行わなくてはならない。

* Department of Chemistry, Massachusetts Institute of Technology ()

**アメリカ Aldrich 社の承諾により, 本稿は, すでに Aldrichimica Acta に投稿済の総説 (Advances in Stereochemical Control. The 1,2- and 1,3-Diol Systems)の主要部分とその内容がほとんど重複していることをお断わりしておく。

実際の全合成にあたっては、このような操作を次々で行う必要性を考えると、光学的に純粋なエナンチオマーをフラグメントとして用いる方法が圧倒的に有利である。すなわち、合成経路の途中で一度光学分割を行えば良いという古典的な方法論はもはや通用せず、asymmetric synthesis は、目的化合物の構造から必然的に導き出される要請であることがおわかり頂けるであろう**。このような観点から、代表的なマクロリド抗生物質のいくつかを合成目標として設定し、そのための新しい方法論、すなわち不斉アルドール反応による1,3-ジオールおよび2-アルキル-3-ヒドロキシカルボニル化合物の立体選択的合成法の開発を目ざして研究を開始したのは、ほぼ3年前のことになる。この際、満たすべき条件として次の3つを課した。a) 15:1以上の立体選択性、b) 80%以上の収率、c) 生成物が、次の立体選択的反応、具体的にはアルドール反応等によるフラグメント結合反応の基質に容易に変換できる型であること。これらは当初困難な問題と思われたが、現在までに一応満足の行く解答が得られ、それを用いて6-deoxyerythronolide, narbonolide, rifamycin S の ansa chain, tylonolide の合成を達成することができた。そこで、本稿では、その間のわれわれの足跡をふり振り返りつつ、その研究成果、特に、基本的な methodology の概念および有機合成化学への contribu-

tion をご紹介したい。なお、他のグループの研究については、紙面の都合上ほとんど触れることができなかった。これらについては、すでにある優れた総説³⁾をご参照頂きたい。

2 立体選択的アルドール反応

2.1. 立体化学の表示法 立体選択的アルドール反応について述べる前に、まず立体化学の用語を明確に定義しておきたい。上式のようなアルドール反応を行ったとする。この時、生成物として3a-3dが考えられる。このように、主鎖をジグザグ状に描いた時、紙面の同じ側に置換基がある時 *syn*、反対側に置換基がある時 *anti* と呼ぶことにする。

次にエノレートの立体化学について新たな定義を行いたい。2種類のリチウムエノレート4aおよび4bを見比べてみよう。従来の命名法では、これらはそれぞれZおよびEと表示される。しかし、通常われわれが目にするのはメチル基のOLiの相対的な関係であるから、この2つは同じ命名法で表示するのが便利である。そこで4bのようなエノレートはZ(O)と表示することにする。つまり括弧内の元素に最優先順位を与えるというわけである。E(O)も同様に定義できる。

2.2. アルドール反応の遷移状態モデル さて、それではアルドール反応の立体化学はどのような要因で決定されるのであろうか。もっとも一口にアルドール反応といってもルイス酸を用いるものから強塩基を用いるものまで種々の反応があり、それぞれ遷移状態のコンフォ

** さらに重要なことで、本稿で明確にしておきたい点は、AとBを結合させる場合、新しい不斉中心を正しく作るためには、A,Bが共に純粋なエナンチオマーでなければ非常に立体制御が困難になるという点である。

メーションが異なることはもちろん³⁾, エノレートが反応する際の aggregation の度合も問題になる³⁾。ここでは, 金属イオン M^+ (I, II および III 属元素) を用いるアルドール反応に話を絞っていきたい。

Zimmerman と Traxler によって Ivanov 反応について提唱されたイス型 6 員環遷移状態⁶⁾ は, アルドール反応の立体化学を説明する上での合理的なモデルであることが知られている³⁾。そこで, このようなモデルにしたがって, われわれの行おうとするアルドール反応の遷移状態(5)を描いてみよう。Z(O)-エノレートがアルデヒドの α

1: Z(O)-ENOLATE
α(RE)-FACE
ATTACK

Z(O), α : 2, 3-syn
3, 4-syn

Z(O), β : 2, 3-syn
3, 4-anti

E(O), α : 2, 3-anti
3, 4-syn

E(O), β : 2, 3-anti
3, 4-anti

-(re) 面から反応すれば, 生成物は 2, 3-syn, 3, 4-syn の立体化学を持つ 6 となる。また, 他の組み合わせ E(O)- α 面, Z(O)- β -(si) 面, E(O)- β -面によって, それぞれ図に示したような生成物ができるともご理解頂けるであろう。

以上の考察から明らかなように, エノレートの立体化学 Z(O) および E(O) がアルドール生成物の 2, 3-syn, 2, 3-anti に対応し, アルデヒドの α -面から近づくか β -面から近づくかによって 3 位水酸基の絶対配置が決定されるということになる。したがって, アルドール反応の立体化学は 2 つに分けて考えなくてはならない。すなわち, どのようにして 2, 3-および 3, 4-の立体化学を制御するか, である。

2.3. 2, 3-立体化学の制御⁷⁾ 再び遷移状態モデル 5 をご覧いただきたい。ここで M としてホウ素を用いれば, 比較的短い O-B および C-B 結合, またホウ素の酸素に対する強い配位能によって, より緊密な遷移状態を生み出すことができるものと考えられる。さらに, 配位子 L としてかさ高いものを導入すれば, 5 のようにアルデヒドの H が pseudoaxial の位置を占める遷移状態を一層エネルギー的に有利なものにすることができる。このような考え方に従って, ボロンエノレートの立体選択的合成と, アルデヒドとの反応における 2, 3-立体化学の制御を試みた。

実験結果を簡単にまとめたのが次式である。S-フェニルプロピオネート 7a およびエチルシクロヘキシルケトン 7b を塩基の存在下 9-BBN トリフレート(8)で処理すると, 生じたボロンエノレートは完全に Z(O) (7a', 7b') であり, アルデヒドとの反応によって, モデルから予想された通り, 2, 3-syn の生成物 9a, 9b が 30:1 以上の立体選択性で得られた。一方, S-*t*-ブチルプロピオネート 7c とジシクロペンチルボリニルトリフレート 10 の組み

7a: $R^1 = \text{SPH}$

7a'

9a: $R^1 = \text{SPH}$

7b: $R^1 = \text{c-C}_6\text{H}_{11}$

7b'

9b: $R^1 = \text{c-C}_6\text{H}_{11}$

Stereoselectivity > 30 : 1

7c: $R^1 = \text{SC}(\text{CH}_3)_3$

7c'

11: $R^1 = \text{SC}(\text{CH}_3)_3$

Stereoselectivity > 20 : 1

テレオ面選択性を調べた^{4a)}。その結果、ベンズアルデヒドとの反応で 14 と 15 が 3.5:1 の比率で得られた。次に、 α -位に不斉中心を持つキラルなアルデヒドの、アルドール反応におけるジアステレオ面選択性を知るために、 S -2-シクロヘキシルプロピオンアルデヒド 16 と、 S -13 と類似の構造を持つアキラルなエノレート 17 との反応を行った。その結果 18 と 19 が 2.7:1 の比で得られた。つまり、エノレート S -13、アルデヒド S -16 は共にアルデヒドに関して α -面選択性を持つことが判明した。

したがって、 S -13 と S -16 の反応を行えば上記の α -面選択性が増大され、もしそれが相乗的に働いたら、3, 4-位の立体選択性を $3.5 \times 2.7 = 9.5:1$ まで高めることができ、3, 4-*anti* が主生成物として得られると考えられる。

一方、 S -16 の相手として R -13 を選べば、アルデヒドの α -面選択性とエノレートの β -面選択性が拮抗する結果、3, 4-選択性の低下をもたらすであろう。以上の考察に基づいて行った実験の結果が上式である^{4a)}。このように適当なアルデヒドとエノレートの組み合わせを選べば、高い 3, 4-選択性を実現することができるということを証明できた¹³⁾。

しかし、このような方法では他方の isomer (この場合 3, 4-*syn*) を選択的に作ることはできない。そこで、もし 100:1 以上のジアステレオ面選択性を持つエノレートを作ることができれば、その効果はアルデヒドの比較的低い (1:1~4:1) ジアステレオ面選択性 (この場合は、よく Cram/*anti*-Cram 選択性と呼ばれる) を優に陵駕し、3,

4-*syn* および 3,4-*anti* が任意に高い選択性で得られると考え、そのようなエノレートのデザインにとりかかった。

まず、13のヘキサヒドロ体22を *R*-, *S*- それぞれ合成し、光学活性アルデヒド(−)-23との反応を試みた。その結果、*S*-22を用いると24(3,4-*anti*)が、*R*-22を用いると25(3,4-*syn*)が、それぞれ15:1, 10:1の選択性で得られた^{4b)}。これで初めて、真の意味での3,4-立体制御が行われたことになる。すなわち、同一のキラルなアルデヒドから、エノレートのエナンチオマーを使い分けることによって、3,4-*syn* および *anti* が任意に合成でき得るということを証明できたわけである。

2.4.1. キラルな Z(O)ボロンエノレートをを用いる不斉アルドール反応¹⁴⁾ これまで目標は明確になった。後は、エノレートのジアステレオ面選択性をさらに高め、当初目ざした>100:1までもって行くことである。ここではこの間の紆余曲折は省略するが、先の結果にボロンエノレートの特性を加味し、種々の置換基を検討した結果、われわれが最終的に到達したのが26である。これらは *S*-, *R*-ともに、それぞれ対応するマンデル酸から容易に合成でき、現在われわれの研究室で、種々の天然物の合成にルーチン的に用いられている。

アルデヒドに対するこれらの反応性および選択性は、次のように配位子Lによって変化する。最もかさ高い配位子を持つ26cを用いれば、一級アルデヒド27に対し

でも100:1という高い選択率で28が主生成物として得られた。また、二級アルデヒド30との反応では26aでさえも100:1(28と29の比)を上回る選択性が見られた¹⁵⁾。

こうして得られたアルドール生成物(28と29の混合物)を1)脱シリル化、2)過ヨウ素酸酸化によってβ-ヒドロキシカルボン酸(31, 32)に導いたところ、その光学純度は90%以上であった。

このような高い選択性が得られたことから、α位に不斉中心を持つ光学活性アルデヒドとの反応の場合に、当然3,4-位の立体制御を行うことができるはずである。以上のように、キラルなエノレート26は当初設定した条件を全て満たす試薬であることがわかり、これを主な手段としてマクロリドの全合成に着手することとした。3,4-位の立体制御については、後述のマクロリド合成の項でその具体例を示すことにする。

2.4.2. 2,3-*anti*の立体制御^{4b)} 以上の結果から明らかなように、もし同様な方法論を *E*(O)エノレートに対して適用することができれば、2,3-*anti*が光学活性体として得られるであろう。しかし、この件に関しては、これまでさまざまな努力がなされてきたにもかかわらず、満足する行く結果は得られていない¹⁶⁾。高いジアステレオ面選択性を持つエノレートを作るためには、ケトン(Et·COR)のRとして、かさ高いキラルな置換基を導入しなくてはならない。このようなケトンに対しては、通常 *E*

(O) エノレートを与えたとされる条件でも Z(O) エノレートができてしまう、という点が最大の障壁になっている。

われわれは、多少回りくどいが、上のように間接的な方法によって 2,3-*anti* の問題を解決した。フェニルセレン基を含むキラルなエノレート 35 を新たに開発し、プロピオンアルデヒドとの反応を行ったところ、36 が 100:1 以上の選択性で得られた。このシリル基を外した後 (37)

フェニルセレン基の脱離を行ない (38), さらに、過ヨウ素酸化、ジアゾメタン処理、シリル基の導入を行って 39 とした。続いて DIBAL で還元し 40 とした後、図に示したような手順で 33 を純粋なエナンチオマーとして得た。

また、40 は 2 ステップで 34 へと導くことができる。このようにカルボニルの β -および β' -位に水酸基のついた化合物は、tylonolide, amphotericin B 等の合成の際、有用なフラグメントになる。実際、34 を 1) Wittig 反

応, 2) DIBAL 還元, 3) Collins 酸化によって **41** とし, tylonolide の left hand portion として全合成に用いた。

以上のように, 新しいボロンエノレート **35** を用いて, 2,3-*anti* の問題を解決するとともに, 新たな合成ユニット **34** を開発することができた。

2.4.3. リチウムの酸素置換基への配位を利用した立体制御¹⁷⁾ リチウムあるいはマグネシウムエノレートをアルドール反応に用いると, エノレートまたはアルデヒド上の酸素置換基への配位による立体制御が期待できる。 β -位にアルコキシ基を持つアルデヒド **42** とリチウム $Z(O)$ エノレート **43** の反応の遷移状態を, Cram の環状モデル¹⁸⁾に従って描いてみると, **45** のようになる。このように, リチウムが3つの酸素原子に配位して遷移状態のコンフォメーションが固定され, エノレートは, アルデヒド上の置換基 (Me, R^1) との立体相互作用を小さくするように, $\alpha(re)$ -面から近づくであろう。したがって, アルドール生成物は, 2,3-*syn*, 3,4-*anti*, 4,5-*syn* **44** が主として得られるものと推定される。ここで, **44** の絶

対配置は 6-deoxyerythronolide B の seco acid **46C(9)** -C(13) に対応していることにご注目頂きたい。したがって, このような考え方に基づく立体制御を行うことができれば, マクロリド合成特にフラグメント結合反応の有用な手段になると考えられる。そこで, この問題を解決するため, 次のような系統的な研究を開始した。

まず第一の問題として, 立体化学的に純粋な $Z(O)$ リチウムエノレート **43** を作らなくてはならない。通常, エノレートの $E:Z$ の比 (**43/47**) は, R^2 の大きさ, 用いる base の性質によって変化する。 R^2 がかさ高い置換基である時 (たとえば *t*-ブチル) **48** を LDA で処理すると $Z(O)$ エノレートが選択的に得られることは知られていたものの, R^2 の立体的要求が小さい時 (エチル等) に適用できる一般的な方法は無かった。この点, 容易に高純度で得られるボロンエノレートとの違いに注意して頂きたい。

そこで $R^2 = Et, cyclohexyl$ (**48a, 48b**) の場合について, それぞれ各種 base を用いて検討した。その結果, リチウム 1,1,3,3-テトラメチル-1,3-ジフェニルジシラジド **51**

The $Z:E$ ratio of the enolates derived from ethyl ketones.

R^2 in 48	Base	$Z:E$ Ratio
Et 48a	(isopropyl) ₂ NLi	30:70
Et 48a	(Me ₃ Si) ₂ NLi	70:30
Et 48a	(Me ₂ PhSi) ₂ NLi 51	>100:1
Et 48a	(Et ₃ Si) ₂ NLi	99:1
Cyclohexyl 48b	(isopropyl) ₂ NLi	61:39
Cyclohexyl 48b	(Me ₃ Si) ₂ NLi	85:15
Cyclohexyl 48b	(Me ₂ PhSi) ₂ NLi 51	>99:1
Cyclohexyl 48b	(Et ₃ Si) ₂ NLi	94:6

43/47 の比はそれに相当する **49/50** の比で決定した。

が最も高い選択性を示し, 得られたエノレートはほとんど $Z(O)$ のみであった。(表を参照)

このようにして, 純粋な $Z(O)$ リチウムエノレートが得られるようになったので, 続いてアルドール反応の立体化学の解析を行った。結果をまとめたのが次式である。この時, **52, 53** に対応する 2,3-*anti* 生成物も極く少量得られたが, アルデヒド **42a** に β -アルコキシ基が無い

場合に比べて, 2,3-*syn/anti* の選択性は格段に向上している。これはリチウムの配位によって, **45** のように多環性の rigid な遷移状態をとっていることを示唆している。また, 遷移状態モデル **45** から予想されるように, エノレート上の置換基 R^1 とアルデヒド上の置換基, 特に R^1 との立体相互作用が選択性に大きな影響を及ぼしていることがわかる。 R^1 がさらにエーテル性の官能基を有する

Entry	R ¹ in 42 a	R ² in 43	Ratio of 52 : 53	Combined yield (%) of 52 & 53
1	H	Et	4 : 1	87
2	H	Cyclohexyl	3.6 : 1	79
3	Et	Et	5 : 1	81
4	Et	Cyclohexyl	9 : 1	79
5	PhCD ₂ -	Et	5.5 : 1	71
6	PhCD ₂ -	Cyclohexyl	9 : 1	70
7	Isopropyl	Et	6.9 : 1	75
8	Isopropyl	Cyclohexyl	11.5 : 1	68
9	<i>t</i> -BuMe ₂ SiOCH ₂ CH ₂ -	Et	13 : 1	82
10	<i>t</i> -BuMe ₂ SiOCH ₂ CH ₂ -	Cyclohexyl	19 : 1	79

時, 特に高い選択性 (>10:1) を示す点にご注目頂きたい。

3 アルドール反応によるマクロリドの合成

以上の研究の結果, われわれはマクロリド全合成の過

程において必要な立体制御の手段をほとんど手に入れたことになる。すなわち, 立体選択的アルドール反応によってセコ酸を合成し, 最後にラクトン化を行う²⁾という, 当初立てた計画に沿って充分論理的な合成ルートを描くことができるに至った。そこで, このようなアプローチ

に従って 6-deoxyerythronolide B, rifamycin S の ansa chain, tyronolide の合成を行った。その結果、マクロリド全合成において、アルドール反応を用いる方法論が通算収率の点からも、またその高い立体選択性からも、最も有利な方法であることが証明できた。本項では、その概略をご説明したい。

3.1. 6-deoxyerythronolide B¹⁹⁾ 6-deoxyerythronolide B **54** は全ての erythromycin に至る生合成中間体であり、生合成的には、完全にプロピオン酸単位(プロピル CoA 1個とメチルマロニル CoA 6個)のみからなりたっている。そのセコ酸 **55** の構造を眺めると、不斉アルドール反応を用いて、前頁のような合成ルートを容易に描くことができる。このように計4回のアルドール反応によって、セコ酸に存在する 10 個の不斉中心を全て構築できる。ここで、aldol I, II および III はすべて 2,3-syn の問題であるので、Z(O)ボロンエノレートをを用いる不斉アルドール反応によって、事実上すでに解決済みの問題といえるであろう。

3.1.1. セコ酸の合成 さっそく、具体的な合成ルートについて話を進めて行きたい。なお、以下の文中では R-および S- のボロンエノレート **26** を、それぞれ R-試薬、S-試薬と呼ぶことにする。

フラグメント B の合成は次のように行った。キラルなアルデヒド (–)-**23** と S-試薬 **26 a** の反応によって、**59** が 40:1 の立体選択性で得られた。HF 次いで NaIO₄ で

処理しキラルな残基を外すと、同時に閉環が起こり、光学活性体 Prelog-Djerassi ラクトン酸 **60** が定量的に得られた。**60** は methymycin²⁰⁾, narbonolide²¹⁾ 等種々の天然物合成の重要な中間体であるが、本法によって容易に大量合成が可能になった。これをアルデヒド **61** に導いた後、再び S-試薬 **26 a** と反応を行って **62** を得た。この立体選択性は 14:1 であった。ここで、最初のアルドール反応では 3,4-anti, 次のアルドール反応では 3,4-syn の立体制御を行っていることに注目されたい。**62** をチオールエステル **63** とした後、4 ステップを経て **64** に導いた。さらに、対応するエチルケトン **65** とし、フラグメント B として用いた。

フラグメント A は 2,3-syn の立体制御を行うだけでよいので、プロパナールと R-試薬 **26 c** との反応によって簡単に得られる。この反応は 100:1 を上回る選択性で進行し、99% 以上の光学純度で得られた **66** を **67** に導いてフラグメント A とした。

最後に、こうして得たフラグメント A および B を結合させなくてはならない。ここではアルデヒドおよびエノレートの構造が共に固定されている。そこですでに述べた (2.4.3.) ような考え方に従って、アルデヒド **67** の構造から、リチウムの配位を利用して高い選択性が得られることを期待し、次のような反応を行った。**65** をリチウムヘキサメチルジシラジドで処理した後²²⁾、アルデヒド **67** と反応させたところ、**46** と **68** が 17:1 の比で得られ

た。この結果を、ボロンエノレートを用いた場合の低い選択性 (46:68=1.8:1) と比較すると興味深い。

これでセコ酸 46 の合成が完了した。この間の通算収率 11 %, 通算の立体選択性は 85 % であった。

3.1.2. ラクトン化 本稿は、あくまで不斉アルドール反応にその主題をおいているので、以下の合成経路については極く簡単にまとめるだけにとめておく。46 を 1) $NaBH_4$ 還元 2) ジクロロアセチル基による保護 3) 脱シリル化によって 69 (9-位のエピマーの混合物に

導いた。ラクトン化は、ベンゼン中ジイソプロピルエチルアミン (2 等量) の存在下、銅 (I) トリフレート¹⁹⁾ によって行い 70 を得た。さらに 3 ステップを経て 6-deoxyerythronolide B の全合成が完了した。

3.2. rifamycin S(ansa chain)²²⁾ rifamycin S(71) は ansamycin と呼ばれる一群に属する抗生物質であり、

*2 この場合は、エチルケトンに置換基がかさ高いため $(PhMe_2Si)_2NLi$ (51) を使う必要がなく、 $(Me_3Si)_2NLi$ で純粋な Z-エノレートを発生させることができる。

ナフトキノン部分と、その 2-位と 12-位を結ぶ連続不斉中心を有する鎖状構造 ansa chain 72 に構造的特徴がある。72 の対称性は上のような逆合成操作によって明ら

かになる。23-位の水酸基を酸化し、C(18)-C(19)の二重結合に H_2O を加えると **73** になる。**73** は 23-位を中心にした C_s 対称要素を持ち、その左右両半分ともに 2,3-*syn*, 3,4-*anti*, 4,5-*syn* の立体化学を有している。Retrosynthesis I によって到達するキラルなフラグメント A および A' は互いにエナンチオメリックな関係にあり、これらはいずれも光学活性体として容易に合成できるのであろう(2.4.1)。さらにフラグメント B との結合による C(18)-C(23) および C(23)-C(28) の立体制御もアルドール反応で行うことができる(2.4.3.)。したがって **72** の合成はアルドール反応をもって行うのが最も合理的であると考えられる。実際の合成は、途中で立体化学を確認する都合から、Retrosynthesis II に基づいて行った。このように対称性の低い合成デザインを採用したにもかかわらず、**72** を通算の収率 30%, 全ルートを通して 80% の立体選択性で合成することができた²³⁾。

3.2.1. C(19)-C(29) の合成 すでに述べたように(2.4.1.) **31** は **27** と *S*-試薬から 99% 以上の光学純度で得られる。これを常法に従ってアルデヒド **74** とした後、ペンタン-3-オンを $(\text{Me}_2\text{PhSi})_2\text{NLi}$ (**51**) で処理して得ら

れる *Z*-エノレートとの反応を行い、**75** を 95% 以上の収率、20:1 の立体選択性で得た。これをシリル基で保護し **75a** として、次のアルドール反応に用いた。**77** から **76** の合成は式に示した通りで^{24a)}、特に説明を要しないであろう。また、より簡便な方法として、酵素反応によって得られる^{24b)} *S*-3-ヒドロキシイソ酪酸から導くこともできる。

75 の β -水酸基を *t*-BuMe₂Si で保護したのは、なるべくかさ高い置換基を付けることによって、リチウムのこの位置への配位が抑制され、アルデヒドの β -位のアルコキシ基への配位が遷移状態を決定する主なる要因になるであろうと考えたためである²⁵⁾。**75a** をリチウムおよびマグネシウムエノレートとして **76** とのアルドール反応を試みたが、立体選択性はそれぞれ 3:1, 5:1 であった。この低い選択性は、**76** の構造、すなわち金属の配位するアルデヒド β -位の酸素置換基が一級であることから、ある程度予想された結果ではあった。それでも、ジルコニウムエノレート²⁶⁾を用いると、その選択性を 8:1 まで上昇させることができた^{*3}。

こうして得られた **78** を、DIBAL で還元し、続いてアセトニドとした。この還元を選択性は 16:1 で、予想通り **79** が主生成物として得られた。一方、天然 rifamycin S の degradation によって **79** を作り、これらを比較して立体化学を確認した。

以上のようにして、**31** から 7 ステップで *ansa chain* に含まれる全ての不斉中心を組み立てることができた。

3.2.2. *ansa chain* さて、後は *Z:E*-ジエンを付ければ *ansa chain* は完成することになる。これは、原理的には Linstead らの方法²⁷⁾ に従って、次のように行った。**79** をアルデヒド **80** に導いてジアニオンとの反応を行い、さらにケトン還元して **81** を得た。**81** は当然のことな

*3 Retrosynthesis I に従って合成を行えば、このステップに相当するアルドール反応が非常に高い選択性で進行することが期待される。

がら8つのジアステレオマーの混合物であるが、これらは全て最終的には単一の生成物に到達するので、支障にならない。続いて式に示したような手順で α, β -不飽和ラクトン82を得た($R' = CF_3CO$)。この29-位水酸基をトシル化し、NaSMeで処理すると、1) トシル基のSMeによる置換 2) 25-位水酸基の遊離 3) ラクトンの開環が一挙に起こり、Z:E-ジエンを収率80%で得た。さらに、エステル化、アセチル保護を行って ansa chain 83の合成が完了した²³⁾。

3.3. tylonolide¹⁰⁾ tylosin 84は、16員環ポリオ

キソマクロリドに属する抗生物質で、その aglycone すなわち tylonolide 85の構造を見ると、C(13)-C(15)に、6-deoxyerythronolide B, rifamycin Sには見られなかった構造的特徴があることに気が付く。この問題がすでに述べた(2.4.2.)方法論によって解決されたので、次のような逆合成経路に沿って合成計画を立てた。セコ酸を left-hand portion 41と right-hand portion 86に分ける。41の合成についてはすでにご説明した通りであり、86はA,B,C,Dの4つのフラグメントに分けて合成できると考えられる²⁸⁾。

3.3.1. サブユニット BCD [C(3)-C(9)]の合成 87のジアニオンをメタアリルクロリドで処理し、ラセミ体

の88を得た。これを89を経てアルデヒド90に導いてS-試薬26bとの反応を行った。90をラセミ体のまま用いたた

め、生成物は当然ジアステレオマーの混合物になり (p.117 Reaction 2), **91** とその 4-位のエピマーが得られたが、反応自体のジアステレオ面選択性は 50 : 1 以上で、これ以外の異性体はほとんど見当たらなかった。

91 の分離精製を行い、シリル基で保護して得られた **92**

の hydroboration を試みた。(–)および(+)-のビス-イソピノカンフェニルボラン²⁹⁾を用いたところ、それぞれ、**93, 94** が >50 : 1 という通常この試薬では期待できない高い選択性で得られた。

Fig 1

3.3.2. right-hand portion の合成—酢酸ユニット導

入上の問題点 **93** を脱シリル化し **95** として Fetizon 試

薬で酸化するとラクトン **96** が得られた。続いて R_s のシリル基を外し、 $\text{BH}_3\text{-NH}_3$ による還元、過ヨウ素酸酸化を行って **97** を得た。次にアルドール反応を行うわけであるが、ここで新たな問題が生じる。ここでは酢酸ユニットを立体選択的に付けなくてはならない。まず、メチルケトンから **26** に対応するキラルなボロンエノレートを作ってアルデヒドとの反応を試みたが、結果はほとんど非選択的であった。次に、Evans ら¹⁹⁾ が用いたのと類似のエノレート **99** ($\text{X}=\text{SMe}$, SPh) を用いたところ、**100** が高い選択性で得られた。しかし、脱硫反応が 35–40 % という低収率でしか進行しなかったため、この試薬を用いる試みは断念せざるを得なかった。さらにセレン基を含むエノレート **99** ($\text{X}=\text{MeSe}$, $\text{c-C}_6\text{H}_{11}\text{Se}$, $i\text{-PrSe}$, PhSe) を用いてアルドール反応を試みた。この場合、一級アルデヒドに対しては好結果 (選択性 20~50:1) を与えたが³⁰⁾、**97** のモデルとなるべき二級アルデヒドを用いると非常に低収率に終わり、到底実用にはたえないと判断した。

そこで、次のようなアルドール反応を行なって、現段階での解決法とすることにした。キラルなボロンエノレート **98** を作り、**97** との反応を行うと **101** とその 3-位のエビマーが 4:1 の比で得られた。

この結果によって当面の問題は一応解決された。しかし、酢酸ユニットの立体選択的な導入は天然物合成の上で重要な課題であり、是非一般的な解法を見つけなくて

はならない。本稿では触れることができないが、以上のような観点から Sharpless 研究室との共同研究による、不斉エポキシ化を用いた合成経路の開発に着手し、一応この問題の一般解がほぼ完成した状態にある³¹⁾。

3.3.3. セコ酸の合成およびラクトン化 これでは tylonolide に存在する不斉中心は全て構築されたことになる。**101** から 6 ステップで **102** を合成し、図に示したようなルートで tylonolide **85** の合成を完成した。right-hand portion **86** と left-hand portion **41** の結合は、**86** から導かれるトリメチルシリルケトン **105** の Peterson 反応によって行った。この反応は、すでに narbonolide 全合成において報告した通り²¹⁾、高い選択性を示し、ほとんど *E*-オレフィン **106** のみが得られた。さらに、**107** の閉環を行って tylonolide **85** が完成した。

4. おわりに

アルドール反応は一挙に 2 つの不斉中心を生み出すことができるため、そこで立体制御を行えば、天然物合成において、誠に効率の良い反応といえる。ボロンエノレートの特性に着目して開始したアルドール反応の研究は、現在に至るまで着実な進歩を遂げることができた。以上、本稿でご紹介した研究の成果により、天然に存在するほとんどのマクロリドについて、アルドール反応を基本的な手段として、合理的な合成計画を立てることが

できるようになった。すなわち、5年前マクロリド合成に関して提起された問題点は²⁾、その大部分が解決されたといえるであろう。

以上述べた中で特に重要なことは、キラルな物に新しく不斉中心を作る際、試薬として光学活性なものを用いることによってのみ可能になる場合があるということを見出した点にあり、この方法、考え方は、今後有機合成化学の中で重要になるものと信じている。

(昭和57年11月20日受理)

文 献

- 1) asymmetric synthesis の定義について
 - a) W. Marckwald, *Ber.*, **37**, 1368 (1904)
 - b) J. D. Morrison, H. S. Mosher, "Asymmetric Organic Reactions" American Chemical Society, Washington, D.C. 1976, pp. 4-6
- 2) S. Masamune, G. S. Bates, J. W. Corcoran, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **16**, 585 (1977)
- 3a) D. A. Evans, J. V. Nelson, T. R. Taber, In "Topics in Stereochemistry" Vol. 13, N. L. Allinger, E. L. Eliel, S. H. Wilen, Eds., J. Wiley & Son, New York, 1982, pp. 1-116
- b) C. H. Heathcock, *Science*, **214**, 395 (1981)
- c) Z. G. Hajos, In "Carbon-Carbon Bond Formation" R. L. Augustine, Ed., Marcel Dekker, New York, 1979, Vol. I, Chapt. I.
- d) T. Mukaiyama, *Organic Reactions*, **28**, 203 (1982)
- e) Y. Yamamoto, K. Maruyama, *Heterocycles*, **18**, 357 (1982)
- f) P. A. Bartlett, *Tetrahedron*, **36**, 3 (1980)
- 4a) S. Masamune, Sk. A. Ali, D. L. Snitman, D. S. Garvey, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **19**, 557 (1980)
- b) S. Masamune, T. Kaiho, D. S. Garvey, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 5521 (1982)
- 5) リチウムエノレートの構造
 - a) L. M. Jackman, B. C. Lange, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 4494 (1981) およびその引用文献
 - b) R. Amstutz, W. D. Schweizer, D. Seebach, J. D. Dunitz, *Helv. Chim. Acta.*, **64**, 2617 (1981)
- 6) H. E. Zimmerman, M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 1920 (1957)
- 7) S. Masamune, In "Organic Synthesis Today and Tomorrow", B. M. Trost, C. R. Hutchinson, Ed., Pergamon Press, New York, 1981, pp. 197-215 およびその引用文献
- 8) D. A. Evans, J. V. Nelson, E. Vogel, T. R. Taber, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 3099 (1981)
- 9) H. B. Kagan, In "Organic Stereochemistry", Halstead Press, New York, 1979, Chapter 4
- 10) S. Masamune, L. D.-L. Lu, W. P. Jackson, T. Kaiho, T. Toyoda, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 5523 (1982)
- 11a) reference 1) (b)
- b) H. B. Kagan, J. C. Fiaud, "Topics in Stereochemistry", Vol. 10, N. L. Allinger, E. L. Eliel, Eds., J. Wiley & Son, New York, 1978 pp. 175-285
- 12a) N. Trong-Anh, O. Eisenstein, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 155
- b) N. Trong-Anh, O. Eisenstein, *Nouv. J. Chim.*, **1**, 61 (1977)
- 13a) Heathcock らも同様な結果を報告している。C. H. Heathcock, C. T. White, J. J. Morrison, D. Van Derveer, *J. Org. Chem.*, **46**, 1296 (1981)
- b) 一般的解説として Y. Izumi, A. Tai, In "Stereodifferentiating Reactions" Kodansha Ltd., Tokyo, 1977
- 14) S. Masamune, W. Choy, F. A. J. Kerdesky, B. Imperiali, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 1566 (1981)
- 15) その後, Evans らも高いジアステレオ面選択性を有するボロンエノレートを報告している。D. A. Evans, J. Bartroli, T. L. Shih, *ibid.*, **103**, 2127 (1981)
- 16a) A. I. Meyers, A. Yamamoto, *ibid.*, **103**, 4278 (1981)
- b) T. Herold, U. Schrott, R. W. Hoffmann, G. Schnelle, W. Ladner, K. Steinback, *Chem. Ber.*, **114**, 359 (1981)
- 17) S. Masamune, J. W. Ellingboe, W. Choy, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 5526 (1981)
- 18a) D. J. Cram, K. R. Kopecky, *ibid.*, **81**, 2748 (1959)
- b) D. J. Cram, D. R. Wilson, *ibid.*, **85**, 1245 (1963)
- 19) S. Masamune, M. Hirama, S. Mori, Sk. A. Ali, D. S. Garvey, *ibid.*, **103**, 1568 (1981)
- 20) S. Masamune, *Aldrichim. Acta*, **11**, 23 (1978)
- 21) T. Kaiho, S. Masamune, T. Toyoda, *J. Org. Chem.*, **47**, 1612 (1982)
- 22) S. Masamune, B. Imperiali, D. S. Garvey, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 5528 (1982)
- 23) H. Nagaoka, Y. Kishi, *Tetrahedron*, **37**, 3873 (1981) と比較されたい。
- 24a) W. Choy, P. Ma, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 3555 (1981)
- b) C. T. Goodhue, J. R. Schaffer, *Biotechnol. Bioeng.*, **13**, 203 (1971)
- 25) Reference 28) の Footnote 12
- 26a) D. A. Evans, L. R. McGee, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 2876 (1981) およびその引用文献
- b) Y. Yamamoto, K. Maruyama, *Tetrahedron*

- Lett.*, **1980**, 4607
- 27a) J. A. Elvidge, R. P. Linstead, P. Sims, B. A. Orkin, *J. Chem. Soc.*, **1950**, 2235
- b) 最近の応用例として
E. J. Corey, G. Schmidt, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 2317
- 28) 原料として糖類を用いるアプローチ
- a) K. Tatsuta, Y. Amemiya, Y. Kanemura, M. Kinoshita, *ibid.*, **22**, 3997 (1981)
- b) K. C. Nicolaou, M. R. Pavia, S. P. Seitz, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 2027 (1982)
- c) K. C. Nicolaou, S. P. Seitz, M. R. Pavia, *ibid.*, **104**, 2030 (1982)
- 29a) H. C. Brown, N. M. Yoon, *Isr. J. Chem.*, **15**, 12 (1976)
- b) H. C. Brown, P. K. Jadhav, A. Mandal, *Tetrahedron*, **37**, 3547 (1981)
- 30) W. Choy, W. P. Jackson, S. Masamune, 未発表データ
- 31a) T. Katsuki, A. M. W. Lee, P. Ma, V. S. Martin, S. Masamune, K. B. Sharpless, D. Tuddenham, F. J. Walker, *J. Org. Chem.*, **47**, 1373 (1982)
- b) P. Ma, V. S. Martin, S. Masamune, K. B. Sharpless, S. M. Viti, *ibid.*, **47**, 1378 (1982)
- c) A. W. M. Lee, V. S. Martin, S. Masamune, K. B. Sharpless, F. J. Walker, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 3515 (1982)

次 号 予 定

巻 頭 言

ロボットと細菌.....丹 羽 丹

総説および総合論文

多段階レドックス型ドナーおよびアクセプター.....中 筋 一 弘
中 塚 正 勝
村 一 郎

ロイコトリエンの構造と合成.....橋 本 俊 一
戸 田 正 明

二座配位子としての α, ω -ジホスフィン.....林 輝 幸

FITS 試薬の開発と新しいペルフルオロアルキル化反応の研究.....梅 本 照 雄

業 界 情 勢

新しい甘味料開発の動向.....菊 池 啓 明

ケミカルス覚え書き

ヘキサメチルホスホルアミド.....戸 谷 順 造

ア セ ト ン.....永 岡 建 紀

REVINDEX, 新しい合成, ほか