二段階連結法とマクロリド抗生物質の合成

中 田 雅 也*

Two-stage Coupling Process and Its Application to Syntheses of Macrolide Antibiotics.

Masaya NAKATA*

For the purpose of synthesizing effectively the optically active natural products which contain a long chain consisting of many consecutive chiral carbon atoms, it is indispensable to realize the highly diastereoselective connections between the selected chiral segments. "Two-stage coupling process" is one of the solutions. It consists of the first stage (stage I) of addition reaction of chiral vinyl lithium compounds to 2-methyl-substituted aldehydes and the second stage (stage II) of homogeneous hydrogenation of exo-methylene group in the major Cram (*syn*) type of addition products with Wilkinson's catalyst. This article describes the mechanism of diastereoselective first stage of this process on the basis of the conformational analysis of transition states and the successful application of this process to syntheses of macrolide antibiotics.

1. はじめに

マクロリド抗生物質には、医薬品として重要な化合物が多く¹⁾, その構造の複雑さから多くの有機合成化学者の興味を引き²⁾, その全合成を目的として数々の新しい反応が開発され、今日の有機合成化学に急速な発展をもたらした。目的物の立体配置を選択的に構築するための様々な工夫のなかで、アルドール反応における鎖状立体制御は重要な役割を果たしている³⁾。複雑な天然有機化合物の全合成例を見ると、常にその最難関は合成セグメントどうしのカップリング反応にあると思われる。我々の研究室では、マクロリド抗生物質の合成を中心に研究してきたが、そのなかで「二段階連結法」(two-stage coupling process)と名づけた特定の立体配置を有する3連続不斉中心の構築法を開発した。これは、比較的大きな合成セグメントどうしの連結反応であり、プロピオネートユニットから生合成される多くのマクロリド抗生物質に存在するメチル基と水酸基とが交互に現われる構造単

位を構築する新しい方法である。本稿では、この二段階連結法の第一段階(stage I)における立体選択性発現の機構の考察を中心に、それを利用するマクロリド抗生物質の合成研究について述べる。

2. 二段階連結法

二段階連結法(two-stage coupling process)とは、図1に示したように、キラルなビニルハライドA ($X = \text{ハロゲン}$)とブチルリチウムとの反応で得られるキラルなビニルリチウム化合物を、キラルな2-メチル置換アルデヒドBに付加させ、得られたCram (1,2-*syn*)型主付加体Cのエキソメチレン基をWilkinson 錯体 $[\text{CIRh}(\text{Ph}_3\text{P})_3]$ を用いて高立体選択的に均一水素化して、1,2-*syn*-2,3-*anti*型構造単位を有するDを構築する方法のことである。この方法の開発のきっかけとなった研究はDepezayらの実験である。彼らは1969年に初めてアクロレイン誘導体1とブチルリチウムとから調製したアキラルなビニルリチウム化合物の求核反応について述べ⁴⁾, アルデヒドとの反応とその応用を1974年に述べている(図2)⁵⁾。さらに1978年と1980年に、キラルなアルデヒドである2,3-O-イソプロピリデン-D-グリセルアルデヒド3との反応について述べている(図3)⁶⁾。そこで彼らは付加の選択性についてFelkinのモデルにより説明しているが、その選択性は余り高くない(4:5=7:3)。さ

昭和63年度有機合成化学協会奨励賞受賞

* 慶応義塾大学理工学部応用化学科 ()

* Department of Applied Chemistry, Keio University ()

らに付加体 4 と 5 をそれぞれ環化させた 6 と 7 について酸化白金を用いた水素化反応を行い水素化物 (8~10) を得ているがこの選択性も高くない (図 4)。

これらの実験を基礎にして我々は、抗結核剤として有名なアンサマクロリド抗生物質リファマイシン類の 1 つであるリファマイシン S のアンサ鎖化合物の合成⁷⁾の際に、キラルなビニルリチウム化合物 11 がキラルな (2*R*)-2-メチル置換アルデヒド 12 に対して収率 61% で付加

し、さらに続く 13 のエキソメチレン基の均一水素化で単一生成物として 15 が得られたことから二段階連結法が開発された (図 6)。この経緯については文献 8 を参照されたい。

次いですべてのリファマイシン類の生合成中間体であると考えられているリファマイシン W のアンサ鎖化合物

Fig. 5

Fig. 6

の合成にこの二段階連結法を応用した^{8,9)}。即ち、アンサ鎖部分の C26～C29 位に相当するビニルリチウム化合物 16 は、C21～C25 位に相当する (2*R*)-2-メチル置換アルデヒド 17 とのカップリングで Cram (*syn*) 型付加体 18 を単一生成物として与え、続く均一水素化は、25 : 1 の選択性で *syn-anti* 型構造単位を有する 19 を高収率で与えた (図 7)。そこで我々はビニルリチウム化合物 16 がなぜこのように高い Cram (1,2-*syn*) 型付加をおこなうのかに興味を持ち、以下の基礎実験を行った (図 8)^{8,10)}。

16 は簡単な (2*R*)-2-メチル置換アルデヒド 20 に対して *syn* 型付加体 21 を単一生成物として与えた。一方 20 の光学対掌体である 22 に対しては、こんどは 2.5 : 1 の選択性で *anti*-Cram (1,2-*anti*) 型付加体 23 a を優先して

与えた。さらにアキラルなヘプタナール 24 との反応では、(S)-エピマー 25 a を 4.7 : 1 の選択性で与えた。これら一連の実験より、このキラルなビニルリチウム化合物 16 は、アルデヒドの構造に無関係に、アルデヒドの *re*-面を優先して攻撃する能力を有していることがわかった。さらに 16 が 20 と 22 とのカップリングにおいてその *re*-面選択性を異にするのは Heathcock の double stereo-differentiation (重複立体区別)¹¹⁾ あるいは Masamune の double asymmetric induction^{3e)} の考え方で説明できる。

つぎにこの二段階連結法の第一段階 (stage I) の付加反応における *re*-面選択性の発現の機構について考えてみたい。ビニルリチウム化合物 16 とアルデヒドとの反応の遷移状態について考えてみる。一般に有機リチウム化

Fig. 7

Fig. 8

化合物の付加反応は四中心遷移状態を経て進行すると考えられている¹²⁾。さらに Houk らが計算しているように¹³⁾、反応点に隣接する炭素上の置換基は、新しく形成されようとしている結合に対して staggered 配座になるような遷移状態が最も安定であると考えられる。これらの考えをもとにして 16 とアルデヒドとの反応の可能な遷移状態を描くと図 9 の A~F となる。A~C は、ビニルリチウム化合物のつくる平面に対して上方からアルデヒドが

接近している図であり、D~F は下方からアルデヒドが接近している図である。よって A~C はアルデヒドの *re*-面を、D~F はアルデヒドの *si*-面をビニルリチウム化合物が攻撃している。なお、上方からの接近において、アルデヒドが *si*-面を向けると、アルデヒドの R とビニルリチウム化合物の α 炭素上の置換基との立体的反発により遷移状態が不利になると考えられる。下方からの接近においても同様に考えられる。Houk らの言う in-

Fig. 9

Fig. 10

Fig. 11

side crowded の考え方をを用いると、A~F の中で四中心の上に最も小さな水素原子がくる A と D が安定であろう。A と D のエネルギー差を考えるには、 β 炭素(糖類命名によれば C3 位炭素)上の置換基が問題となる。ビニリチウム化合物 16 は、この β 炭素にベンジルオキシメチル基があり、これが R¹ 側を占有している。よって D の遷移状態は立体的にこみあってくるので不利となるから A を経て 16 のアルデヒドの *re*-面選択性が発現するのであろう。この β 炭素上の置換基の影響は次の実験事実によっても確かめられた。即ち、キラルなビニリチウム化合物として 16 に類似した 26⁸⁾ および 29¹⁰⁾ を合成してアルデヒドとの反応を検討した(図 10 および 11)。この中で遷移状態 D において R¹ がメチル基に相当する 26 は、ヘプタナールに対して 3.9:1、さらに (2*R*)-2-メチル置換アルデヒド 20 に対して 18:1 の *re*-面選択性を示した。一方、26 の 3 位デメチル体である 29 は、ヘプタナールに対しては全く選択性を示さず、(2*R*)-2-メチル置換アルデヒド 20 に対して 2.7:1 の *re*-面選択性を示したにとどまった。これらの反応より、1,2:5,6-ジ-O-イソプロピリデン- α -D-グルコフラーノース由来のキラルなビニリチウム化合物の *re*-面選択性には β 炭素上の置換基が大きく影響することがわかった。

さらに前述した 16 や 26 の重複立体区別¹¹⁾は以下のように説明できるであろう。Houk によると¹³⁾、アルデヒドへの求核反応の遷移状態においては、図 12 のように、最もかさ高い置換基 L が *anti*、最も小さな置換基 S が *outside* を占めるのが最安定配座である。なぜならば、

Fig. 12

アルデヒド側に注目してみると *outside crowded* になるからである。アルデヒド 20 は、L を TrOCH₂ 基、M を Me 基、S を H が占めこの考えにうまくあてはまる。一方アルデヒド 22 は、S に Me 基がくるためにいわゆる mismatched pair^{3a)} ゆえに選択性が低下すると考えられる。

次にキラルなビニリチウム化合物として 26 の光学対称体である 32 を合成し¹⁴⁾、アルデヒドとの反応を検討したが予想通り図 13 に示したようにこれまでの考え方に合ったアルデヒドの *si*-面選択性を示した。

以上を要約すると次のようになる。図 14 に示したようなキラルなビニリチウム化合物は、(2*R*)-2-メチル置換アルデヒドと matched pair を形成し、アルデヒドの *re*-面を選択的に攻撃し、その結果 Cram (1,2-*syn*) 型

Fig. 13

Fig. 14

付加体を優先して与える。一方(2*S*)-2-メチル置換アルデヒドとは、やはり *re*-面選択性を保持しているが、mismatched pair となるため、その *anti*-Cram (1,2-*anti*) 選択性はさほど高くない。

以上ここに述べた考え方で、二段階連結法の第一段階の選択性発現の機構が説明されると思われる。なお、第二段階の均一水素化については、Cram (1,2-*syn*) 型主付加体は高い選択性で水素化されることがわかっているが、その反応機構については現在検討中である。なお、均一水素化については Brown の総説¹⁵⁾があるので参考にさせていただきたい。

3. マクロリド抗生物質の合成

ここでは二段階連結法がマクロリド抗生物質の合成に

どのように利用されたかについて述べてみたい。リファマイシン類のアンサ鎖化合物の合成については前章で述べたので、14員環マクロリド抗生物質エリスロマイシン A のアグリコン部分であるエリスロノリド A の合成および 20 員環マクロリド抗生物質 Venturicidin B の C15～C27 位の合成について述べる。なお Venturicidin B の合成研究においては新しいタイプのビニルリチウム化合物が開発できたのであわせて述べたい。

エリスロノリド A の C10～C13 位に相当するビニルヨード化合物 36 をブチルリチウムで処理してビニルリチウム化合物とし、これを C1～C9 位に相当する (2*R*)-2-メチル置換アルデヒド 37 に付加させ、5:1 の選択性で *syn* 型付加体 38 を得た。続いて均一水素化して 6:1 の選択性で C8～C10 位間に *syn-anti* 型構造を有す

Fig. 15

Fig. 16

るセコアルコール 39 を得た。この 39 は効率よくエリスロノリド A に導かれた^{8,16)} (図 15)。

Venturicidin B の C15～C27 位に相当する化合物 40 の C17 位と C21 位に水酸基をつけ加え、二段階連結法を利用した逆合成を考えると図 16 のようになる。C15～C17 位に相当するアルデヒドとしては前述の 22 が利用できる。C18～C21 位および C22～C25 位に相当するビニルリチウム化合物には、前述の 32 が利用できる。

D-アルトロースから合成したビニルヨード化合物 41¹⁴⁾ をブチルリチウムでビニルリチウム化合物 32 にしたのちアルデヒド 22 に付加させ、18:1 の選択性で *syn* 型付加体 42 を得た。続いて均一水素化して 10:1 の選択性で連結部位に *syn-anti* 型構造を有する 43 を得た。ここで C17 位につけ加えた水酸基をデオキシ化して 44 とした (図 17)。44 は図 18 に示した 6 工程で 45 に変換された。ついで 19 位水酸基を *tert*-ブチルジメチルシリル基で保護したのち、脱ピバロイル化、Swern 酸化してアルデヒド体 46 を得た。この (2*S*)-2-メチル置換アルデヒド 46 に対して再び 32 を付加させ、94:1 以上の選択

Fig. 17

Fig. 18

性で *syn* 型付加体 47 を得、つづいて均一水素化して 40 : 1 の選択性で *syn-anti* 型連結体 48 を得た。この 48 は C26~C27 位を伸ばすことで 40 に導けると考えられる。しかし本合成には次の 2 つの欠点がある。第 1 は、キラルなビニリチウム化合物の一般性を検討するため合成した 41 (即ち 32) を本合成に用いたが、41 の D-ア

Fig. 20

Fig. 21

ルトロースからの合成がはな雑である点である。第2は、C21位アルデヒドを遊離させるために、水酸基の保護の工程を含むとはいえ44から46への変換が9工程も必要になる点である。そこで Venturicidin B の合成に必要なビニルリチウム化合物として図19に示した49を考えた。49はこれまでの5員環性のビニルリチウム化合物と違い、水酸基をベンジリデン基で保護した6員環性のビニルリチウム化合物である。まず49のアルデヒドと

の反応性について検討したが、その際、メチル基の反転した50も合成し、合わせて検討した¹⁰⁾。49は、(S)-(-)-乳酸エチルから Mulzer らの方法¹⁷⁾に従い、いわゆる Hiyama 反応¹⁸⁾を利用して合成した¹⁹⁾。また50は、同じく(S)-(-)-乳酸エチルから、Roush の(Z)-クロリルボロネートの反応²⁰⁾を利用して合成した¹⁹⁾。図20にその結果を示した。49はヘプタナール24に対して4.4:1の選択性で(S)-エピマー51aを優先して与えた。また(2S)-2-メチル置換アルデヒド22に対しては、6:1の選択性で syn 型付加体52aを主付加体として与えた。その選択性は先のビニルリチウム化合物32の選択性とくらべると低いが実用には足りるものであろう。一方50は、ヘプタナール24に対しては全く選択性を示さず、22に対しては2:1と極めて低い選択性しか示さなかった。

これらの結果は前節で述べたと同様に説明できる。図21に示したように、低エネルギーの遷移状態として考えられるD'とA'とを比較すると、49の場合はA'においてR'側をメチル基が占めるため立体的反発によりD'を経てアルデヒドのsi-面選択性を発現する。一方50の場合には、メチル基がR²側を占有するためD'とA'とにエネルギー差がそれ程なくなり結果としてアルデヒドの面選択性を示さなくなるものと考えられる。

このような結果をもとにして49を用いた Venturicidin B のC15~C27位部分の合成を検討した(図22)。このビニルリチウム化合物の最大の特徴は、対応するビニルヨード化合物から t-BuLi を用いてビニル

Fig. 22

ルリチウム化合物を生成できる点である。これまでのビニルリチウム化合物は、*t*-ブチルリチウムに対するビニルヨード化合物の不安定性から *n*-ブチルリチウムにより生成させていたが、今回 *t*-ブチルリチウムが使えることにより効率良くリチオ化ができるようになり、そのためアルデヒドとほぼ等モル用いても好収率で付加体が得られることになった。得られた *syn* 型付加体 52a は、均一水素化され 10:1 以上の選択性で 55 を与えた。55 は先と同様にデオキシ化され 56 を与えた。ここでこのビニルリチウム化合物を用いた第2の特徴が現われる。即ち、末端にアルデヒド基を遊離させるのに2工程ですむ点である。過剰の水素化ジイソブチルアルミニウムで 56 を処理する²¹⁾と2級水酸基がベンジル基で保護された1級アルコール 57 のみが得られた。これを Swern 酸化して目的のアルデヒド 58 が得られた。ビニルリチウム化合物 32 を用いる経路にくらべて極めて効率の良い経路である。現在この 58 からの 40 の合成を検討中である。

4. Cram(*syn*)-*anti* 型構造単位を与える他の反応例

我々の開発した「二段階連結法」以外に連結部位に *syn-anti* 型構造単位を与える方法を以下に列挙する。詳しくは原報を参照されたい。

1) Hiyama 反応¹⁸⁾……(式1)

これを用いた天然有機化合物の合成が岸(リファマイシンS)²²⁾、鈴木(プロトマイシノリドIV)²³⁾らにより報告されている。

2) Heathcock のアルドール反応²⁴⁾……(式2)

3) 正宗のアルドール反応²⁵⁾……(式3)

4) その他のアルドール反応

アルドール反応を用いて *syn-anti* 型構造単位を構築するためには *E*-エノラートが必要なため、上記2例を除いては岸²⁶⁾、Ireland²⁷⁾ らによるラサロシドAの合成と Woodward²⁸⁾ らによるエリスロマイシンAの合成例があるぐらいである。

5) Hoffmann²⁹⁾、Roush³⁰⁾、Brown³¹⁾ らによるクロホルホウ素化合物の反応……(式4)

5. おわりに

本研究を進めるにあたり、絶えずご指導、ご鞭撻賜わりました木下光博名誉教授に厚くお礼申し上げます。また、ご助言、ご支援頂きました竜田邦明教授に深く感謝いたします。さらに本研究の成果は文献中に記した学生諸氏の努力の賜物であり心から感謝します。多大のご援助を頂きました梅沢純夫教授(生物有機化学研究所)、梅沢浜夫教授(微生物化学研究所)に深謝いたします。本研究の一部は文部省科学研究費の助成により行った。ここに謝意を表します。

(平成元年8月21日受理)

文 献

- 1) マクロリド抗生物質に関する総説：
 - a) "Macrolide Antibiotics", ed by S. Omura, Academic Press, New York (1984)
 - b) 大野雅二, 大村 智編, "抗生物質研究の最先端", 現代化学増刊9, 東京化学同人, 1987
- 2) マクロリド抗生物質の合成に関する総説：
 - a) K.C. Nicolaou, *Tetrahedron*, 33, 683 (1977)
 - b) S. Masamune, G.S. Bates, J.W. Corcoran, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 16, 585 (1977)
 - c) T.G. Back, *Tetrahedron*, 33, 3041 (1977)

- d) I. Paterson, M.M. Mansuri, *ibid.*, **41**, 3569 (1985)
および1の合成の章参照
- 3) アルドール反応および鎖状立体制御に関する総説:
a) P.A. Bartlett, *Tetrahedron*, **36**, 2 (1980)
b) Y. Yamamoto, K. Maruyama, *Heterocycles*, **18**, 357 (1982)
c) D.A. Evans, J.V. Nelson, T.R. Taber, *Top. Stereochem.*, **13**, 1 (1982)
d) T. Mukaiyama, *Org. React.*, **28**, 203 (1982)
e) M.T. Reetz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **23**, 556 (1984)
f) C.H. Heathcock, "Asymmetric Synthesis", Vol.3, ed by J.D. Morrison, Academic Press, New York, p.111 (1984)
g) S. Masamune, W. Choy, J.S. Petersen, L.R. Sita, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **24**, 1 (1985)
- 4) J. Ficini, J.-C. Depezay, *Tetrahedron Lett.*, 4797 (1969)
5) J.-C. Depezay, Y. Le Merrer, *ibid.*, 2751, 2755 (1974)
6) J.-C. Depezay, Y. Le Merrer, *ibid.*, 2865 (1978); J.-C. Depezay, Y. Le Merrer, *Carbohydr. Res.*, **83**, 51 (1980)
7) M. Nakata, H. Takao, Y. Ikeyama, T. Sakai, K. Tatsuta, M. Kinoshita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **54**, 1749 (1981)
8) 木下光博, 中田雅也, 有合化, **44**, 206 (1986)
9) M. Nakata, K. Toshima, T. Kai, M. Kinoshita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **58**, 3457 (1985)
10) 中田雅也, 木下光博, 第54回有機合成シンポジウム, 講演要旨集, p.101 (1988)
11) C.H. Heathcock, C.T. White, J.J. Morrison, D. VanDerveer, *J. Org. Chem.*, **46**, 1296 (1981)
12) S. Nagase, Y. Uchibori, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 2585 (1982); E. Kaufmann, P.v.R. Schleyer, K.N. Houk, Y.-D. Wu, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 5560 (1985); K.N. Houk, N.G. Rondan, P.v.R. Schleyer, E. Kaufmann, T. Clark, *ibid.*, **107**, 2821 (1985)
13) K.N. Houk, M.N. Paddon-Row, N.G. Rondan, Y.-D. Wu, F.K. Brown, D.C. Spellmeyer, J.T. Metz, Y. Li, R.J. Loncharich, *Science*, **231**, 1108 (1986)
14) 古谷 斎, 当麻哲也, 甲斐敏之, 木下光博, 日化第54春季年会(東京), 講演番号3ⅢL27 (1987)
- 15) J.M. Brown, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **26**, 190 (1987)
16) M. Kinoshita, M. Arai, K. Tomooka, M. Nakata, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 1811 (1986); M. Kinoshita, M. Arai, N. Ohsawa, M. Nakata, *ibid.*, **27**, 1815 (1986); M. Nakata, M. Arai, K. Tomooka, N. Ohsawa, M. Kinoshita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **62**, 2618 (1989)
17) J. Mulzer, T. Schulze, A. Strecker, W. Denzer, *J. Org. Chem.*, **53**, 4098 (1988)
18) T. Hiyama, Y. Okude, K. Kimura, H. Nozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **55**, 561 (1982)
19) 中田雅也, 門井 博, 竜田邦明, 木下光博, 未発表
20) W.R. Roush, M.A. Adam, A.E. Walts, D.J. Harris, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 3422 (1986)
21) S. Takano, M. Akiyama, S. Sato, K. Ogasawara, *Chem. Lett.*, 1593 (1983)
22) H. Nagaoka, Y. Kishi, *Tetrahedron*, **37**, 3873 (1981)
23) K. Suzuki, K. Tomooka, E. Katayama, T. Matsumoto, G. Tsuchihashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 5221 (1986)
24) M.C. Pirrung, C.H. Heathcock, *J. Org. Chem.*, **45**, 1727 (1980); C.H. Heathcock, M.C. Pirrung, S.H. Montgomery, J. Lampe, *Tetrahedron*, **37**, 4087 (1981)
25) S. Masamune, *Pure and Appl. Chem.*, **60**, 1587 (1988)
26) T. Nakata, G. Schmid, B. Vranesic, M. Okigawa, T. Smith-Palmer, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 2933 (1978)
27) R.E. Ireland, R.C. Anderson, R. Badoud, B.J. Fitzsimmons, G.J. McGarvey, S. Thaisrivongs, C.S. Wilcox, *ibid.*, **105**, 1988 (1983); R.E. Ireland, L. Courtney, B. Fitzsimmons, *J. Org. Chem.*, **48**, 5186 (1983)
28) R.B. Woodward et al, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 3210 (1981)
29) R.W. Hoffmann, H.-J. Zeiss, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **19**, 218 (1980)
30) W.R. Roush, A.D. Palkowitz, M.A.J. Palmer, *J. Org. Chem.*, **52**, 316 (1987)
31) H.C. Brown, K.S. Bhat, R.S. Randad, *ibid.*, **54**, 1570 (1989)