マクロリドの合成

—高い選択性と効率をもった易しい合成法を確立するために—

米 光 宰*・中 島 範 行*・彦 田 匡 毅*

Synthesis of Macrolides.

Osamu YONEMITSU*, Noriyuki NAKAJIMA* and Masataka HIKOTA*

In order to establish a simple common methodology for the highly stereoselective and efficient synthesis of macrolide aglycones, 12-membered ring methynolide and 16-membered ring tylenolide were synthesized from D-glucose via the synthesis of respective fragments followed by their coupling (esterification by the Yamaguchi method) and cyclization by the Wittig-Horner reaction under Nicolaou's conditions. This method was extended to the synthesis of 14-membered ring pikronolide and, together with conformational control of macrolide rings, to some typical 16-membered ring aglycones such as carbonolides, leuconolides, maridonolides, etc. A new synthesis of erythronolide A via an extremely efficient macrolactonization by virtue of conformational control and super activation of the seco-acid is also described.

1. はじめに

ピクロマイシンが1950年に発見されて以来、主に *Streptomyces* から数多くのマクロリド抗生物質が分離されている。これらのマクロリド類は、1960年代の機器分析技術の急速な進歩と共にその構造研究が進むにつれ、当時の有機化学のレベルでは合成不能に近い化合物群であることが明らかになった¹⁾。1970年代に入り、世界のトップグループにより合成研究が行われ、最初の成果として最も簡単な構造をもった12員環のメチマイシンの合成が正宗らにより1975年に完成し^{2a)}、さらに1979年にはCoreyらによりエリスロノリドAが合成された^{3a)}。これらの合成は現在から見て必ずしも合理的なものではないが、8千メートル級の高山への初登頂とも云うべきエポックメイキングな意義をもっている。その後の数多くの研究を通じて現代有機化学の柱の一つである反応の選択性、特に立体選択性の制御、不斉合成の進

歩にも大きく貢献してきた。我が国でも山口(九大)、竜田、木下(慶応大)、磯部(名大)などが、世界のトップグループの一員としてすばらしい成果を上げてきた⁴⁾。

1981年頃より我々も遅ればせながら故及川裕二博士を中心に一連の代表的マクロリドおよびポリエーテル抗生物質の合成研究に取り組むこととした。しかし、はるかに後発の研究陣としては何かはきりした特色を持つ必要があった。特色としたいと考えた点は、第一に、一見難かしいと思われている化学を誰にでも出来る易しい化学とすること、第二に、マクロリド、ポリエーテル抗生物質全体の合成に適用できる共通の易しい方法論を確立すること、第三に、選択性の高い合成を行うために、用いる反応の収率はもとより、位置、立体選択性など、出来る限り100%に近づけるための努力をすることなどであった。

合成を開始するに当たって、先ず当然配慮し合理的に解決すべき重点課題として次の4つが挙げられる。第一は、数多くの不斉中心を出来るだけ易しい共通の方法論で選択的に構築する。第二に、数多くの酸素官能基をそれぞれ完全に区別するための保護基を的確に使用する⁵⁾。第三に、マクロリド合成では最大の問題点であるマクロ環閉環を可能な限り効率よく行う。第四に、ポリエーテル

* 北海道大学薬学部 ()

* Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University ()

Scheme 1

合成では基本単位である置換テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン環の立体選択的合成法を確立する⁶⁾。この小文ではマクロリド合成に限って記述されるので、第四点については文献6を参照されたい。先ず第一点から見てみよう。

2. 3連続不斉中心の構築とフラグメント合成

代表例として取り上げたメチノリド(1), エリスロノリドA(2), タイロノリド(3), サリノマイシン(4), イソラサロシドA(5)の分子にあるすべての環を酸素で結合している位置で切り離すと、長い一本の直鎖状となり、その上にメチル, エチル, 水酸基などが任意に配置されたものとしてとらえることができる。従って, これらの分子の合成には, あらかじめ立体選択的に合成されたいくつかのフラグメントを最も合理的な位置で結合するのが当然最良の方法となる。最も簡単な構造をもつメチノリド(1)の合成計画を立ててみる。誰にでも見える分子の切れ目は, ラクトン部のエステル結合とC8-C9の二重結合であり, その2ヶ所で1の分子を切断したC1-C8フラグメント(6)とC9-C13フラグメント(7)の2つを立体選択的に先ずれば良いことになる。7は不斉中心を2つしか持たないので比較的容易に合成できると思われるが, 6には4つの不斉中心があり, そのうち3つがC2-C4に並んで存在している。従って, この

Scheme 2

3連続不斉中心の構築が最初の課題となり, これを足掛りに第4の不斉中心を導入すれば良い。これらの考え方は, 基本的には先輩方の考えを踏襲したものにすぎないが, 要は如何に正確に効率良く合理的に合成するかであり, さらには, より複雑な構造を有するマクロリド, ポリエーテルのすべての合成に適用されうる易しい方法論を確立することである。1(6)のC2-C4の3連続不斉中心と全く同じ立体配置は3のC4-C6, 4のC6-C8, C12-C14, 5のC14-C16にも存在し, 同じ方法により合成できることがわかる。

先ず任意の3連続不斉中心ユニット10-13(R¹側 R²側)を区別して使用することによりすべての立体配置が構築される)をD-グルコースを出発原料として合成した⁷⁾。ジアセトングルコース(8)の4位の配置をそのまま利用し, 3位と5位に置換基(図3の場合はメチル基)を立体選択的に導入する。そのため9に示すように, 3位には従来の環状立体制御で, 5位へはいわゆる非環状立体制

Scheme 3

御によりそれぞれ必要な置換基の導入を行った。13は1 (6)のC2-C4に相当し、10はエリスロノリドA (2)のC2-C4に当る⁷⁾。

2.1. メチノリドのC1-C8フラグメントの合成 3連続不斉中心構築の実例として、先ず13に相当する1合成の中間体(18)の合成を示す。8から容易に誘導される14の接触還元では環状立体制御(イソプロピリデン保護基により α 側が殆んど完全にブロックされているのでテトラヒドロフラン環上での反応は主に β 側からおこる)により殆んど15だけがえられた。15を16に誘導し、環外の二重結合の直接還元によって18をうることもできたが選択率は不十分(4:1)であった。この還元をハイドロボレーション(17)経由で行うと、きれいに非環状制御がかかり実質的に18だけを(24:1)うることができた。18の3, 4, 5位は1のC4, C3, C2に相当する^{8b)}。

Scheme 4

C6位に第4の不斉中心を導入するため、18を先ずPrelog-Djerassi ラクトン型化合物(19)に誘導し、さらにC5-C6の二重結合の接触還元 of 立体選択性を上げるため α 側をブロックしたC7アセタール(20)とした。20の還元により殆んど21だけ(25:1)をうることができた。これによりC1-C8フラグメント(23)(6に相当)にある4つの不斉中心の構築が完了した。21は常法による官能基変換により22を経て23を容易にうることができた^{8c, d)}。

Scheme 5

2.2. タイロノリドのC1-C10 フラグメントの合成
 16員環のタイロノリド(3)は1に比べやや複雑な構造をもっているが、全く同じ視点でその構造を見ると、分子の切れ目としてラクトン部の他にC10-C11の二重結合が適当であることがすぐに予測できる。従って、C1-C10(24)とC11-C17(25)の2つのフラグメントを作ればよいことになる。24には5つの不斉中心があるが、C4-C8にある4つの不斉中心の立体配置は1(6, 23)のC2-C6と同じ(C4メチル基が24のC6ではヒドロキシエチル基)であり、23の合成にならって24の合成ではまずC4-C8の4つの不斉中心を構築後、C3の不斉中心を導入するのが合理的である⁹⁾。

Scheme 6

まずC4-C6の3連続不斉中心をもった27を、18合成と同様に、8から26を経て合成し、第4のC8不斉中心を還元的に導入し、21に対応する28とした。残るC3位の不斉中心は28を酸化してえられるC3アルデヒドに対する野崎らの試薬¹⁰⁾のCram付加(立体選択率10:1)により導入して29をえた。29のTBS保護基は以後の合成ルートを考慮し、直ちにDMPM^{5d,8)}に変えられ

30とした⁹⁾。以上によりC1-C10フラグメント(24)に必要な5つの不斉中心がすべて構築された。

3. メチノリド, タイロノリドの合成。

Wittig-Horner 反応によるマクロ環閉環

従来からマクロリド合成には対応するセコ酸のマクロラクトン化を用いるのが常法とされてきた。しかし、この方法は分子間反応をさけ収率を少しでも上げるために、基質を数日かけて加えるという所謂高度希釈法が必須である。しかもこの高度希釈法によっても収率の低い場合も多く、時には全くラクトン体が得られず、全面的な改良を必要としている。とくに12員環閉環で好結果をえている例はないが、メチノリド合成は我々にとって最初のマクロリド合成であるので、まず正宗らの合成中間体のセコ酸(36)^{2a)}を合成しマクロラクトン化を検討することとした。

C9-C13フラグメント(34)(7に相当)は8から31を経て問題なく合成された32に対する速度論的アセタール化^{5c)}によりジオールを保護した33とし、加水分解後酸化により合成された。

34は先に合成したC1-C8フラグメント(23)と縮合し、さらに36へ容易に誘導することが出来た。この合成では37に示すように新しい4ヶ所(C2, C4, C6, C10)の不斉中心は96%以上の選択率で構築され、全体でも89%と極めて高いものであった。なお、C3とC11はD-グルコースの4位の不斉中心がそのまま用いられている^{8a,c)}。しかし、36はCoreyらの条件^{3a)}では殆んど閉環体を得ることができなかった。

Scheme 7

Scheme 8

3.1. メチノリドの合成 36のマクロラクトン化は低収率であり再現性にも乏しい²⁾。そこでタイロノリド合成で好結果をえた閉環方法(3.2. 参照)を検討することとした。

31から3行程で誘導できる新しいC9-C13フラグメント(38)は34に比べはるかに容易に合成できる^{8d)}。こ

の38を23と山口法¹¹⁾によりエステル化して39とし、Wittig-Horner反応をNicolaouの条件^{12b)}で行うとマクロ閉環が極めて効率よく進行し、12員環の40が92%の高収率でえられた。脱シリル化後、DDQ酸化によりBn保護基を除去し¹³⁾、1の高収率、高立体選択的の合成が完成した。

Scheme 9

3.2. タイロノリドの合成 C11-C17 フラグメント (43) (25 に相当) は 8 を出発原料とし 41, 42 を経由する常法により合成された。また, 先に合成した 30 も特に問題なく C1-C10 フラグメント (44) (24 に相当) に導かれた。43 と 44 からセコ酸を作るために, 先ず Wittig-Horner 反応による両者の縮合を試みたが不成功に終わった。そこで反応の順序を逆にし, 両者を先にエステル化したのち, Wittig-Horner 反応により閉環することとした。種々のエステル化を検討した結果, 山口法¹¹⁾が最もすぐれていた。

生成したエステル (45) の Wittig-Horner 反応による閉環を, 大過剰の炭酸カリウム, クラウンエーテル存在下の Nicolaou の方法^{12b)}で行うと 16 員環ジエノン体 (46) が比較的良好な収率でえられた。46 の保護基の DMPM, イ

ソプロピリデン, MPM を順次選択的に除去し 3 の新合成法が完成された^{9a,c,12)}。

4. マクロリド・アグリコンの合成計画

メチロリド (1), タイロノリド (3) 合成に示された通り, 山口法によるエステル化ののち, 分子内 Wittig-Horner 反応によりマクロ環形成を行う方法は予想以上の好結果を与えた。特に 1 の合成では従来のマクロラクトン化では考えられない高収率で閉環体をうることができた。従ってこの方法は典型的マクロリド・アグリコン, とくにエノン型, ジエノン型アグリコンの最も合理的な合成法となることが期待される。

代表的なアグリコンの合成のためのそれぞれのフラグメントは図 11 のように書くことができる。これらのフラグメント間の構造の類似性と違いをはっきりと捉えることにより, フラグメント合成の計画は自ずと決ってくる。水酸基を必要に応じて適当に保護した A~E, a~d を立体選択的に合成し, それらの組み合わせにより 12~16 員環の代表的なマクロリド・アグリコンは殆んどすべて比較簡単な同一の方法で合成できることになる。これを図示すると図 12 のようになる。また, A~E, a~d の組み合わせを適当に変えることにより, 任意の人工的ハイブリッド・アグリコンも容易に合成されるはずである。

5. ピクロノリドの合成。保護基の重要性

ピクロマイシン (47) は 1950 年に最初のマクロリド抗生物質として単離された化合物¹⁵⁾として有名であるが, 47 の合成は勿論のこと, そのアグリコンのピクロノリド (48) の合成もすべて不成功に終わっている。その理由は, 47 があまり安定な化合物ではなく, 殆んど中性の条件 (pH 6.5) で加熱 (60°C) するだけでクロマイシン (49) に変化してしまうため, 48 合成にあたり C3-C5 の β ケトアルコール構造の構築が極めて困難であったことによる¹⁶⁾。

8 より 1 合成の中間体 (21), さらにクロチル化¹⁷⁾ (クロチルトリブチルスズの Cram 付加) により C2, C3 の不斉中心を導入し 6 ケの不斉中心の揃った 50 を経由して, C1-C10 フラグメント (51) を合成し, 先に合成した 38 と山口法¹¹⁾によりエステル (52) とし, Wittig-Horner 閉環^{12b)}して 14 員環エノン (53) を 89% の高収率でえることができた。DMPM 保護基を選択的に除去し, 生成した C3 アルコールをケトンに酸化し, 最後に MPM と Bn を過剰の DDQ により同時に脱保護し 48 の合成を完了することができた¹⁸⁾。この際, 副反応により生成す

Scheme 10

Scheme 13

ることが懸念されていた49は痕跡すら認められなかった。この合成の成否はC3とC5の2つの2級アルコールを区別することであり、DMPM, MPMを用いることによりはじめて48の合成が達成されたと云える¹⁸⁾。ちなみに、2つのアルコールを区別しない54は51に比べはるかに容易に21から合成される。しかし、閉環後、脱保護してえられる55の酸化では、48が全くえられず異性体の56だけがえられた。仮にこの方法で48が多少えられたとしても、2つの水酸基のいずれが酸化され易

いかを予測できないこの合成計画は合理的な方法とは言い難い。将来、14員環コンホメーションを正確に知り制御できるようになれば、反応性の違いを予測できるようになると思われるが。

6. カルボノリド、ロイコノリド、マリドノリドなどの合成。16員環のコンホメーション制御

ロイコマイシン、スピラマイシン、マリドマイシンなどを含む16員環カルボマイシン系抗生物質は、数多く

Scheme 14

のマクロリド中、最も大きなグループを形成している¹⁾。それらのアグリコンはC9およびC12-C13の酸化段階により図14に示すI~IVの4つのタイプに分けられる。I型の化合物は、3の合成と同様に、図11に示す2つのフラグメントDとbの組み合わせにより先ず容易に合成される。従ってII~IVの合成はIを立体選択的に酸化、還元して達成されるはずである。

Dとして67, bの66をそれぞれ立体選択的に合成し、山口法¹¹⁾によりエステル化し、Wittig-Horner 閉環^{12b)}して16員環ジエノン(68)が容易にえられた。DDQ酸化によりMPM保護基をのぞき⁹⁾69としたのち、Swern酸化、

酸加水分解によりニッダノリド(57)が合成された。この57はカルボノリドB(58)¹⁹⁾へ70を経て容易に変換することができた。

I型化合物の酸化、還元については、同じ16員環のタイロノリド(3)型化合物などでの前例があり、C12-C13のエポキシ化は期待されるβ体のみを与えるが、C9の還元では非天然型の9βアルコールが主にえられている²⁰⁾。従って、II型化合物の合成には特に問題がないが、III型さらにはIV型化合物の選択的合成には工夫が必要と思われる。

58合成の中間体(70)をMCPBA酸化するとII型化合物(71)だけがえられ、DDQによりMPM保護基を除去しカルボノリドA(59)がはじめて立体選択的に合成された。しかし、70を水素化ホウ素ナトリウム還元するとIII型化合物(72α)とその異性体(72β)が1:1.8の混合物としてえられた。71を還元してIV型化合物をえようとする試みはさらに悪く、期待される9αアルコールと異性体の9β体との比は1:22であった。この理由は、70や71のI型化合物の16員環コンホメーションが還元により9α体をうるには適していないためと考えられる。

70と同じくC5-C6に5員環アセタール構造をもつ73のNOE, NOESYをしらべると、この化合物のジエノン部はC9-C10s-シス, C11-C12s-トランス(A)のコンホメーションを持っていることがわかる。このことを確かめるため、同じ型の74についてMMP2-CONFLEX

Scheme 15

Scheme 16

2法²¹⁾による力場計算で各種コンホメーションの存在確率をしらべるとAが97.9%とNMRの結果を裏付けるものであった。この他C9-C10, C11-C12共に*s*-シス体(B)がごくマイナー成分として2%存在することが計算された。Aの立体式では還元剤は紙面の左側からしか近づけず、非天然型の9 β アルコールを与えることがわかる(この反応はC8メチル基により立体障害をうけるが、右側からの反応は16員環で完全にブロックされているのでおこりえない)。BはAとは逆に9 α アルコールを与えるはずである(後述)。9 α 体をより多くえるには、16員環のコンホメーションを変え、Aの存在確率の小さい分子を探す必要がある。

先の57, 58合成の中間体(68)のNOE, NOESYをしらべると、この分子はA, Bの他、C9-C10, C11-C12共に*s*-トランス(C)とA'(A型でジエノン部が裏返し)のコンホメーションでも存在していることがわかる。同じ型の75につき計算された存在確率は、A(67.9%), B

(10.5%), C(10.5%), A'(8.8%)で、その他C'(1.5%)となった。立体式からわかるようにBとC(A'も)ではC7メチレン基により下面がブロックされているため、上側から反応するので、9 α アルコールを与えるはずである。しかもAと異なりC8メチルにより立体障害がないので、B, Cの方がAより早く還元されるはずであり、コンホメーション間の平衡がB, Cにずれながら還元が進行することが期待される。実際、68の水素化ホウ素ナトリウムによる還元は0°C, 5分で完了し、目的の76のみを殆んど定量的に与えた。水酸基をクロロアセチルにより保護したのち、MPM保護基を除去し(77)、酸化し、イソプロピリデン保護基を除くとヘミアセタール(78)となり、炭酸カリウム加水分解によりロイコノリドA₁(61)が合成された。また、78はアセチル化して79としたのち部分加水分解してロイコノリドA₃(62)¹⁹⁾へ容易に誘導することができた。これによりロイコノリド類全般に適用できる完全立体選択的合成法が完成した。

Scheme 17

68 の MCPBA 酸化によりエポキシド (80) がえられ、この C9 ケトンの還元では定量的に 9 α アルコール (81) を与えた。この 81 から、62 合成の場合と同様に、82、

83、84 を経てマリドノリド II (64) がはじめて合成された。また、64 の改良合成として、79 の酸化により直接えられる 84 を経る方法も行われた。

Scheme 18

以上により、殆んど合成されていなかった一連のカルボノリド系アグリコンを立体選択的に合成することができた。この合成法の特徴は、NOE, NOESY 測定と力場計算により 16 員環のコンホメーションを予測し、保護基を掛けかえることによって分子全体のコンホメーションを変化させ、反応の選択性を完全に制御することにはじめて成功したことにある²²⁾。

7. エリスロノリドAの合成。長鎖分子のコンホメーション制御と超効率マクロラクトン化反応

エリスロマイシンAは医薬として重要な代表的マクロリド抗生物質であるばかりでなく、大変複雑な構造をもつため合成研究のターゲットとして最も重要なものの一つと考えられてきた^{1,4)}。故及川博士が西と共に合成研究を開始した1981年の時点では、CoreyらによるエリスロノリドA(2)の合成は既に完了し^{3a)}、Woodwardらの合成も完成し発表直前にあり^{3b)}、その他多くのグループが合成研究を行っていた。1985年以降これらの研究グループからの報告が相次いでなされている^{3c~g)}。

2の合成は9-ジヒドロエリスロノリドA(85)を経て合成するのが最も合理的である。この85の合成のむずかしさはC1, C7以外はすべて不斉炭素でC7をはさみ11ヶの不斉中心が並んで存在する点にある。直鎖分子(例えば86)を経て合成されるので、非環状立体制御の徹底的な追求が必要である。

7.1. C1-C5, C7-C15 フラグメントの合成 最初に立てられた合成計画は図19に示す通りであり²³⁾、D-

Scheme 19

グルコースから90を合成し、C2-C4とC10-C12の両方に利用するものである²⁴⁾。この90は8を出発原料とし91を経る方法などで合成された。90に Wittig 反応を行い、続いてオスミウム酸化すると、非環状立体制御が高い選択率(23:1)で進行し、望ましい立体配置をもった92が一気にえられた。これはC9-C15フラグメント(93)に容易に変換することができた^{24a, b)}。この93は同じく8から31, 94を経るルートでも合成された^{24c)}。

Scheme 20

93のC11, 12ジオールを保護し、酸化して95とし増炭して96とした。エポキシ化し、それを還元的に転位したのち、MPM化して97とし、最後にハイドロボレーションにより98を選択的にえようとした。しかし、結果は98と99の比が2:3と不満足なものであった^{24a, c)}。以上によりC7-C15フラグメント(98)に一応たどり着くことができたが、選択率の悪さに加えて保護基の掛け方にも問題があり、このままでは合成を先に進めることができないので、計画を大巾に変更することとした。

Scheme 21

一方, C1-C5 フラグメント (88) に相当する 102 は 90 から 100, 101 を経て合成されたが, 100 から 101 へのハイドロボレーションの選択率は, この場合も悪く (2:3) 実用的ルートとはならなかった。しかし, 8 を常法に

より 103 とし, ハイドロボレーションを経る還元により 104 をえる方法により選択率を若干改善 (6.6:1) することができた。104 は 105 を経て実用的な C1-C5 フラグメント (106) に容易に変換された^{24d)}。

Schdme 22

7.2. エリスロノリド A の合成 2つのフラグメントの縮合によりセコ酸 (86) を合成する場合, C6-C7 間か C7-C8 間で結合するのが常識的である。我々も先ず C6-C7 間をスルホキシドアニオン法でつなぐこととし, そのための C7-C15 フラグメント (107) と C1-C6 フラグメント (108) の合成を行った。

先に合成した 93^{24c, 25a)} を増炭し, エポキシ体 (109) に変換したのち, 位置および立体選択的に還元開環して 110 をえた^{25b)}。この 110 は常法による保護基の掛けかえなどにより 107 に高収率で変換することができた^{25c)}。一方, 108 は 106 に 1,3-ジチアンを付加してえられる 111 を經由して容易に合成することができた^{25c)}。

Scheme 23

107 のアニオンに 108 を縮合させ 112 としたのち、脱硫、酸化により C6 ケト体とし、これにメチルリチウムを Cram 付加し、さらに常法によりセコ酸 (113) に誘導した。113 のマクロラクトン化は、いわゆる高度希釈法を用いる Corey 法、山口法など種々の試みを行ったが、全く進行しなかった。ただ、山口法¹¹⁾で DMAP (4-ジメチルアミノピリジン) を高濃度に加えた時のみ低収率 (27%) ながら目的の 14 員環ラクトン (114) をうることができた。114 はすべての保護基を除去して 9-ジヒドロエリスロノリド A (85) に容易に変換することができた^{3f, 25c)}。この 85 のエリスロノリド A (2) への変換は既知である^{3d)}。

7.3. エリスロノリド A の改良合成。超高率マクロラクトン化反応 前節で合成されたセコ酸 (113) のラクトン閉環は期待に反して効率よく進行しなかった。云うまでもなく、2 合成の最重要ステップはセコ酸のラクトン化であり、折角合成した 113 はラクトン化に適したセコ酸ではなかったことを意味する。

Woodward らは先に 17 ケのセコ酸 (すべて正しい立体配置をもつが、保護基の位置、種類が異なる) を合成したが、好収率 (70%) でラクトン化したのはただ 1 ケだけであった^{3b)}。1987 年、Stork は C9、C11 水酸基の保護基の掛け方がラクトン閉環の成否を決定付けていることを実証した^{3e)}。以上の成果をふまえると、効率よくラクトン化を進行させるには 2 つの問題、セコ酸のコンホメーション制御と反応の活性化を、さらに深く追求することが必要である。

ラクトン化には当然のことながら C1 のカルボン酸と C13 水酸基が近づかなければならない。従って、あらかじめ両者が近づいたコンホメーションをもったセコ酸を合成するのが最良といえる。それには保護基の掛け方を工夫する以外に方法はない。セコ酸には C7 以外のすべての炭素に置換基があり、しかも保護基もあり、立体的に大変込み合っているので反応の途中での大きなコンホメーション変化は期待できない。保護基の掛け方を誤り、不適当なコンホメーションをもったセコ酸は、その立体配置がいかに正しくてもラクトン閉環しない。

Woodward の多くの例がそのことを端的に示している^{3b)}。

もう一つは反応の活性化の問題である。113 は不適当に保護基が掛けられているため普通の方法ではラクトン閉環しない。しかし、DMAP を高濃度に加えると低収率ながらラクトン化させることができた。このことはラクトン化反応を超活性化²⁶⁾することによりコンホメーションの不利さを多少は克服できることを示している。以上の考察をふまえて、2 の改良合成法のためのセコ酸として 115 を合成することとした。なお、115 の合成にあたっては C5-C6 結合をスルホンアニオン法で作ри、DMPM 保護基の特性を生かして C5 と C6 の不斉中心を構築するという新しい試みをする事とした。

先に合成した 116 (107 への中間体) の保護基を掛けかえ 117 としたのち増炭して 118 とした。一方、105 から誘導された 119 は常法により容易に 120 に変換された。

Scheme 24

120のリチウム塩を118と縮合させ、脱硫して5,6-*E*-オレフィン(121)とした。オスミウム酸化でC5, C6ジオールの混合物としたのち、DMPM保護基を無水条件でDDQ酸化してDMPアセタール(122)に変換し、残るC6水酸基をSwern酸化してケトンとし、炭酸カリウム処理するとC5位が異性化し安定型で望ましい配置をもつ123がえられた。最後にC6ケトンにメチルリチウムをCram付加(選択率21:1)すると、すべての不斉中心の揃った124をうることができた。この124は常法に

よりセコ酸(115)に変換された。この115は高度希釈法(72時間、トルエン加熱還流)により92%の収率で14員環ラクトン(125)を与えた。しかし、115はあらかじめコンホメーション制御しており、DMAPによる超活性化された反応はもっと容易に進行するはずである。実際、115のトリクロロ安息香酸との酸無水物(山口の酸無水物)に高濃度のDMAPを加えると反応は室温8分で完結し、125が98%と殆んど定量的にえられた²⁸⁾。¹H-NMRの*J*値がこの異常に早い反応の一つの理由を

Scheme 25

よく説明してくれる。セコ酸(115)と閉環体(125)の*J*値を比較すると、*J*₇₋₈以外は殆んど同じ値を示した。このことは115と125の両者がC7-C8結合以外殆んど同じコンホメーションで存在していることを意味する。従って115が125に閉環する時、115分子の中で最も置換基の少ない(最も動き易い)C7-C8結合が回転するだけでよく、立体的に込み合った他のすべての結合はコンホメーション変化する必要がなかったことを示している²⁹⁾。最後に125は容易に85に変換された²⁸⁾。

8. おわりに

以上、我々が最近精力をそそいできたマクロリド、ポリエーテル抗生物質の合成研究の中、マクロリド合成に限って紹介させていただいた。進歩の早い現在、もっと合成困難な化合物への挑戦も行われており、それが現代有機化学の進歩に大きな役割を果していることは論をまたない。しかし、一方では合理的な合成をいかに行うかを、じっくり落ちついて考えるのも大切なことと思います。この小文がそのささやかな一例となることを願って

います。この研究は1984年5月、大腸癌のため急逝した及川裕博士によって立案、開始され、その後多くの若い人々の協力によってなされたものであります。極めてすぐれた研究者でありながら途半ばにして逝った及川博士の冥福を祈り、この小文を霊前に捧げます。最後に、MMP 2-CONFLEX 2 計算をしていただいた大沢、後藤両氏に感謝致します。

(平成元年10月9日受理)

文 献

- 1) S. Omura, "Macrolide Antibiotics", Academic Press, Orlando, Florida, 1984, pp.3-84
- 2) 1あるいはセコ酸誘導体の合成:
 - a) S. Masamune, H. Yamamoto, S. Kamata, A. Fukuzawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 3513 (1975)
 - b) P.A. Grieco, Y. Ohfune, Y. Yokoyama, W. Owens, *ibid.*, **101**, 4749 (1979)
 - c) J. Inanaga, T. Katsuki, S. Takimoto, S. Ouchida, K. Inoue, A. Nakano, N. Okukado, M. Yamaguchi, *Chem. Lett.*, 1979, 1021
 - d) R.E. Ireland, J.P. Daub, G.S. Mandel, N.S. Mandel, *J. Org. Chem.*, **48**, 1312 (1983)
 - e) E. Vedejs, R.A. Buchanan, P. Conrad, G.P. Meier, M.J. Mullins, Y. Watanabe, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 5878 (1987)
- 3a) E.J. Corey, P.B. Hopkins, S. Kim, S. Yoo, K.P. Nambiar, J.R. Falk, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 7131 (1979)
- b) R.B. Woodward et al., *ibid.*, **103**, 3210, 3213, 3215 (1981)
- c) B. Bernet, P.M. Bishop, M. Caron, T. Kawamata, B.L. Roy, G. Sauve, P. Soucy, P. Deslongchamps, *Can. J. Chem.*, **63**, 2810, 2814, 2818 (1985)
- d) M. Kinoshita, M. Arai, K. Tomooka, M. Nakata, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 1811, 1815 (1986)
- e) G. Stork, S.D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 1565 (1987)
- f) H. Tone, T. Nishi, Y. Oikawa, M. Hikota, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 4569 (1987)
- g) T. Nakata, M. Fukui, T. Oishi, *ibid.*, **29**, 2219, 2223 (1988)
- 4a) S. Masamune, P.A. McCarthy, "Macrolide Antibiotics", S. Omura ed., Academic Press, Orlando, Florida, 1984, pp.127-198
- b) I. Paterson, M.M. Mansuri, *Tetrahedron*, **41**, 3569 (1985)
- 5) この研究ではベンジル (Bn) 型保護基, 特に DDQ で除去可能な 4-メトキシベンジル (MPM), 3,4-ジメトキシベンジル (DMPM) が頻用されている。これらは脱保護法がユニークであるばかりでなく, 酸化的メトキシフェニル (MP) アセタール化, MP エステル化, 速度論的アセタール化など必要に応じてその性質を変え, 反応の位置, 立体制御を支配し, 合成の成否を決定づけるなど, 従来の静的保護基と異なったものである。MPM 保護基などの用法については文献 5f, g) にまとめられている。
 - a) Y. Oikawa, T. Yoshioka, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 885 (1982)
 - b) Y. Oikawa, T. Yoshioka, O. Yonemitsu, *ibid.*, **23**, 889 (1982)
 - c) Y. Oikawa, T. Nishi, O. Yonemitsu, *ibid.*, **24**, 4037 (1983)
 - d) Y. Oikawa, T. Tanaka, K. Horita, T. Yoshioka, O. Yonemitsu, *ibid.*, **25**, 5393 (1984)
 - e) Y. Oikawa, T. Tanaka, K. Horita, O. Yonemitsu, *ibid.*, **25**, 5397 (1984)
 - f) K. Horita, T. Yoshioka, T. Tanaka, Y. Oikawa, O. Yonemitsu, *Tetrahedron*, **42**, 3021 (1986)
 - g) 米光 幸, 有合成, **43**, 691 (1985)
- 6a) O. Yonemitsu, K. Horita, I. Noda, Y. Oikawa, *Lect. Het. Chem.*, **9**, 105 (1987)
 - b) 米光 幸, 堀田 清, 化学増刊 110 号, 投稿中
- 7) Y. Oikawa, T. Nishi, H. Itaya, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 1987 (1983)
- 8a) Y. Oikawa, T. Tanaka, O. Yonemitsu, *ibid.*, **27**, 3647 (1986)
 - b) Y. Oikawa, T. Tanaka, K. Horita, I. Noda, N. Nakajima, N. Kakusawa, T. Hamada, O. Yonemitsu, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 2184 (1987)
 - c) Y. Oikawa, T. Tanaka, T. Hamada, O. Yonemitsu, *ibid.*, **35**, 2196 (1987)
 - d) T. Tanaka, Y. Oikawa, N. Nakajima, T. Hamada, O. Yonemitsu, *ibid.*, **35**, 2203 (1987)
- 9a) T. Tanaka, Y. Oikawa, T. Hamada, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 3651 (1986)
 - b) Idem., *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 2219 (1987)
 - c) Idem., *ibid.*, **35**, 2209 (1987)
- 10a) Y. Okudo, S. Hirano, T. Hiyama, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 3179 (1977)
 - b) T. Hiyama, Y. Okudo, K. Kimura, H. Nozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **55**, 561 (1982)
- 11) J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **52**, 1989 (1979)
- 12) 3 の全合成:
 - a) K. Tatsuta, Y. Amemiya, Y. Kanemura, M. Kinoshita, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 3997 (1981)
 - b) K.C. Nicolaou, S.P. Seitz, M.R. Pavia, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 2030 (1982)
 - c) S. Masamune, L.D.-L. Lu, W.P. Jackson, T. Kaiho, T. Toyoda, *ibid.*, **104**, 5523 (1982)
 - d) P.A. Grieco, J. Inanaga, N.-H. Lin, T. Yanami, *ibid.*, **104**, 5781 (1982)
- 13) Bn の還元的除去により 1 をうることはできない。

- 3級アルコールの Bn 保護基は DDQ 酸化で除去できる¹⁴⁾
- 14) Y. Oikawa, K. Horita, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.*, 26, 1541 (1985)
- 15) H. Brockmann, W. Henkel, *Naturwissenschaften*, 37, 138 (1950); *idem.*, *Chem. Ber.*, 84, 284 (1951)
- 16a) S. Masamune, *Aldrichimica*, 11, 23 (1978)
- b) T. Kaiho, S. Masamune, T. Toyoda, *J. Org. Chem.*, 47, 1612 (1982)
- 17a) Y. Yamamoto, H. Yatagai, Y. Naruta, K. Maruyama, *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 7107 (1980)
- b) Y. Yamamoto, H. Yatagai, Y. Ishihara, N. Maeda, K. Maruyama, *Tetrahedron*, 40, 2239 (1984)
- c) G.E. Keck, D.E. Abbot, *Tetrahedron Lett.*, 25, 1879 (1984)
- 18a) N. Nakajima, T. Hamada, T. Tanaka, Y. Oikawa, O. Yonemitsu, *J. Am. Chem. Soc.*, 108, 4645 (1986)
- b) N. Nakajima, T. Tanaka, T. Hamada, Y. Oikawa, O. Yonemitsu, *Chem. Pharm. Bull.*, 35, 2228 (1987)
- 19) 58, 62 の合成 :
- a) K. Tatsuta, Y. Amemiya, S. Maniwa, M. Kinoshita, *Tetrahedron Lett.*, 21, 2837 (1980)
- b) K.C. Nicolaou, S.P. Seitz, M.R. Pavia, *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 1222 (1981)
- 20a) W.C. Still, V.J. Novack, *J. Am. Chem. Soc.*, 106, 1148 (1984)
- b) R.H. Schlessinger, M.A. Poss, S. Richardson, *ibid.*, 108, 3112 (1986)
- c) P.A. Grieco, J. Inanaga, N.H. Lin, *J. Org. Chem.*, 48, 892 (1983)
- 21) H. Goto, E. Osawa, *J. Am. Chem. Soc.*, in press.
- 22) 中島範行, 魚戸浩一, 松嶋知広, 米光 幸, 後藤仁志, 大沢映二, 第31回天然有機化合物討論会講演要旨集, p.228 (1989)
- 23) 図11, 12に示した方法での85の合成も可能と思われるが, 以下の2つの理由により86型のセコ酸を合成することとした。フラグメントEにはA~Dにある共通した不斉中心がないので, 独自のフラグメント合成が必要なことと, 図11, 12の方法が確立される前から85の合成が計画されていた。
- 24) Y. Oikawa, T. Nishi, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.*, 24, 3635 (1983)
- b) *Idem.*, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1985, 1
- c) *Idem.*, *ibid.*, 1985, 7
- d) *Idem.*, *ibid.*, 1985, 19
- e) *Idem.*, *ibid.*, 1985, 27
- 25a) H. Tone, M. Hikota, T. Hamada, T. Nishi, Y. Oikawa, O. Yonemitsu, *Chem. Pharm. Bull.*, 37, 1155 (1989)
- b) H. Tone, T. Nishi, Y. Oikawa, M. Hikota, O. Yonemitsu, *ibid.*, 37, 1160 (1989)
- c) *Idem.*, *ibid.*, 37, 1167 (1989)
- 26) 高濃度の DMAP を加えると, セコ酸と山口試薬の混合酸無水物が, より活性なピリジニウム塩²⁷⁾に変化したのち急速にラクトン閉環する。このことは一定時間毎に反応を TLC で調べるとよくわかる。
- 27) cf. G. Hofle, W. Steglich, H. Vorbruggen, *Ang. Chem. Int. Ed. Engl.*, 17, 569 (1978)
- 28) M. Hikota, H. Tone, K. Horita, O. Yonemitsu, *J. Org. Chem.*, 55, 7 (1990)
- 29) なお, ラクトン閉環には山口法¹¹⁾の他 Corey 法^{3a)}, Keck 法³⁰⁾などがよく用いられている。高濃度の DMAP 存在下の反応では山口法が他の2法に比べはるかに優れていることを示した (Corey 法: 室温 10 日間, 74%。Keck 法: 室温 8 時間, 85%)。
- 30) E.P. Boden, G.E. Keck, *J. Org. Chem.*, 50, 2394 (1985)