高度に官能基化された天然有機化合物の全合成

松田 冬彦*

Total Syntheses of Highly Functionalized Natural Products

Fuyuhiko MATSUDA*

This review mentions the total syntheses of the highly functionalized natural products, pederine, aplasmomycin, and virantmycin. The total synthesis of pederine was accomplished by employing the new method for stereocontrolled formation of *N*-(α -methoxyalkyl)amide. Based on the novel remote controlled asymmetric reductions of some chiral ketones, the formal total synthesis of aplasmomycin was achieved. The stereospecific total synthesis of virantmycin and its diastereomer were performed by using intramolecular addition reaction of nitrene to olefin, and relative stereochemistry of virantmycin was established unambiguously.

Key words : Total synthesis ; Pederine ; Aplasmomycin ; Virantmycin.

1. はじめに

自然界のさまざまな生命現象では比較的低分子量の有機化合物が重要な役割を担っている。天然物化学はこれらを研究対象とする学問であるが、その中で全合成は大きな柱の1つである。全合成により天然物の構造や反応性に関して重要な情報が得られること、さらに、微量天然物の量的供給や天然物からは誘導できない人工類縁体の合成が可能となること等がその理由である。生体の恒常性をつかさどる超微量成分、プロスタグランジンの研究において全合成が大きな役割を果たしたことは周知の事実である。近年、有機合成化学の急速な進歩により非常に複雑な構造を持つ天然物が全合成されるようになってきた。しかし、天然物化学さらには生命科学の分野から必要とされる、高効率かつ柔軟性の高い全合成を行うことは現在でも決して容易ではない。それだけに、有機合成化学の面からチャレンジングな問題が見いだされることが多くある。したがって、実際の全合成においては直截で柔軟性が高く、しかも、チャレンジングな問題を含む合成ルート立案することが大事であろう。この

ような点を踏まえ、本総合論文では筆者のかかわった3つの全合成について有機合成化学的側面を中心に紹介させていただきたい。

2. ペデリンの全合成

ペデリン(1)はアオブアリガタハネカクシ(*Paederus fuscipes*)という昆虫の持つ毒成分で、人の皮膚に激しい炎症を起こさせる¹⁾。最近、類似した構造を持つマイカラミド等が海綿から単離され、強い抗ウイルス活性から注目されている²⁾。1の構造上の特徴は左右2つのテトラヒドロピラン環部分が異なる *N*-(α -メトキシアルキル)アミド構造を介して結合していることである(図1)。全合成は2つのテトラヒドロピラン環部をそれぞれ光学活性体として合成し³⁾、縮合させる合成戦略に従った⁴⁾。ここでは1の全合成において最大の問題であった *N*-(α -メトキシアルキル)アミド構造の構築について述べてたい。

合成研究を開始した当時、*N*-(α -メトキシアルキル)アミド(7)の合成法は知られておらず、これを開発することから始めた。予備的な実験を色々行ってみると、酸塩化物(4)とメチルイミデート(5)を縮合させて容易に得られる *N*-アシルイミデート(6)を水素化ホウ素ナトリウムで還元すると、目的の *N*-(α -メトキシアルキル)アミド(7)が良好な収率で得られることがわかった(図1)。この方法でペデリン(1)の全合成を行うとすると、ペデリン酸(2)とメチルペドイミデート(3)を縮合

平成3年度有機合成化学奨励賞受賞

* 北海道大学理学部化学科()

* Department of Chemistry, Faculty of Science, Hokkaido University ()

Pederine (1)

Pederic Acid (2)

Methyl Pedimidate (3)

Fig. 1

し、還元すればよいことになる。2は酸性条件では不安定のため、温和な条件で縮合を行う必要がある。種々の縮合法を試したが、結局、2を対応する酸塩化物にする必要があった。

そこで、色々と知られている酸塩化物の合成法を2に適用してみたが、やはり分解してしまった。ところが、塩化チオニル-ピリジンという古典的な酸塩化物合成法の条件を精査してみると、カルボン酸(8)とピリジン(2~3当量)の塩化メチレン溶液に塩化チオニル(1当量程度)を加えると、数分で酸塩化物(4)が定量的に生成することがわかった(表1)。例えば、*O*-アセチル乳酸(12)

あるいは *O*-アセチルマンデル酸(13)をこの方法で酸塩化物(4)に変え、メチルベンゾイミデート(9)を加えると、*N*-アシルベンゾイミデート(10)が高収率で得られた(5分間反応)。10は還元により *N*-(α -メトキシアルキル)アミド(11)を与えた。なお、この改良塩化チオニル-ピリジン法は酸塩化物を経ているにもかかわらず、ラセミ化なしにペプチド結合を形成することもできる⁵⁾。2と9を同じ条件で縮合すると10は得られる。しかし、立体障害のためと思われるが、収率は良くない(10%程度)。条件を検討した結果、塩化チオニルを多少過剰(1.5当量)に使い、アシル化反応を長時間(2時間)行くと、10が高収率で得られた。詳しく調べてみると、2と9の縮合の場合、第1段階で生成した酸塩化物(4)と9が単純に反応しアシル化物(10)となるわけではないことがわかった(図2)。つまり、メチルベンゾイミデート(9)は過剰分存在する塩化チオニルと反応し、一旦、*N,N'*-スルフィニルジベンゾイミデート(14)となり、14が4と反応し10となる。つまり、塩化チオニルは第1段階でカルボン酸を酸塩化物に変換し、第2段階でメチルベンゾイミデート(9)の方も活性化していることになる。なお、12や13の場合は4と9が直接反応し10を与える。

Fig. 2

Table 1

RCO ₂ H	$\xrightarrow[\text{Py, Step 1}]{\text{SOCl}_2}$	RCOCl	$\xrightarrow[\text{Et}_3\text{N, Step 2}]{\text{HN}=\text{C}(\text{OMe})\text{Ph } 9}$	$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{OMe})-\text{Ph}$	$\xrightarrow[\text{Step 3}]{\text{NaBH}_4}$	$\text{R}-\text{CH}(\text{OMe})-\text{NH}_2$ 11
8		4		10		11

RCO ₂ H	Step 1			Step 2	Yield of 11 (%)
	SOCl ₂ (equiv.)	Py (equiv.)	Time (min.)	Time (min.)	
MeCH(OAc)CO ₂ H 12	1.1	2.8	6	5	87
PhCH(OAc)CO ₂ H 13	1.1	2.8	2.5	5	88
2	<u>1.5</u>	2.1	5	<u>120</u>	82

ほとんど同じ条件でペデリン酸(2)とメチルペドイミデート(3)を縮合できた(図3)。得られたアシル化物は不安定のためただちに水素化ホウ素ナトリウムで還元、脱保護し、ペデリン(1)を10-エピ-ペデリン(15)とともに得、最初の全合成を達成した。しかし、非天然型の15が優先して得られ(1:15=17:45)、立体選択性の面では不十分である。色々調べてみると、一般に、*N*-(α -メトキシアルキル)アミド(7)をアルコール中で酸処理すると、アルコキシル基変換反応が起きることがわかってきた。しかし、10-エピ-ペデリン(15)やその誘導体をメタノール中で酸処理したが、分解してしまい、10位の反転はできなかった。エキソメチレン二重結合部分が酸性条件で弱いことが原因であるため、10位の立体化学を制御した後、エキソメチレン二重結合を形成することにした。

そこで、ペデリン酸(2)の合成中間体から容易に得ら

れるフェニルセレノカルボン酸(16)とメチルペドイミデート(3)を同じように縮合、還元後、保護基を付け替え、ペデリン誘導体(17)と10-エピ-ペデリン誘導体(18)を得た(図4)。この場合も非天然型の18が優先した(17:18=13:45)。18をメタノール中で酸処理し、平衡混合物を得たが、熱力学的には18の方が安定であった(17:18=23:68)(図5)。

そこで、*N*-(α -メトキシアルキル)アミド部分のメトキシル基を他のアルコキシル基に一旦変え、再びメトキシル基に変換してみた。まず、18をエタノール中で酸処理(3日間)、平衡混合物を得た。やはり、 α -エトキシ体(20)が β -エトキシ体(19)に優先した(20:19=68:17)。なお、反応の初期には19の方が選択的に生成してくる。20をメタノール中で酸処理(10時間)すると、17が主生成物として得られた(17:18=56:27)。次に、18をイソプロパノール中で酸処理したところ、反応の初期

Fig. 3

Fig. 4

Fig. 5

には β -イソプロポキシ体(21)が選択的に生成し、平衡状態(7日間反応)では α -イソプロポキシ体(22)のみとなった。つまり、この系では、 N -(α -アルコキシアルキル)アミド部分のアルコキシル基がかさ高い程、 α -アルコキシ体と β -アルコキシ体との熱力学的安定性の差が大きくなる。22をメタノール中で酸処理(4時間)すると、天然型の17が立体選択的に得られた(17:18=70:17)。20, 22いずれから出発とした場合も、そのままメタノール中で酸処理を続けると(1日間)、最終的に17と18の平衡混合物となる。したがって、 N -(α -アルコキシアルキル)アミドではアルコキシル基がかさ高い程、メトキシル基への変換反応は速くなる。また、このアルコキシル基変換反応において、速度論的条件では α -アルコキシ体(18, 20, 22)からは β -アルコキシ体(17, 19, 21)が、逆に、 β -アルコキシ体(17, 19, 21)からは α -アルコキシ体(18, 20, 22)が高立体選択的に生成しており、変換反応は10位-立体化学の反転を伴い進行しているようである。得られた17のフェニルセノ基を酸化的に脱離、脱保護によりペデリン(1)を得、立体選択的全合成を完成した。なお、その後、2つのグループから1の全合成が報告されている^{6,7)}。

3. アプラスモマイシンの全合成

アプラスモマイシン(23)は海洋産の放線菌(*Streptomyces griseus*)から単離されたイオノフォア抗生物質で、グラム陽性菌とマラリア原虫に対し強い活性を示す⁸⁾。中心にホウ酸エステルを含むC₂-対称の大環状ラクトンという特異な構造から注目され、合成研究が盛んに行われた。

Coreyら⁹⁾が最初的全合成に成功し、その後、中田、大石ら¹⁰⁾、さらに、Whiteら¹¹⁾の全合成が相次いで報告されている。ペデリン(1)の全合成において、ある種のキララなケトンヒドリド還元すると、1,5-および1,3-不斉誘導がかなり高い立体選択性で起こることがあった^{3b,c)}。23は構造上1と類似しており、この遠隔不斉誘導反応を改良し、立体制御に用いた。C₃-C₁₁セグメント(25)とC₁₂-C₁₇セグメント(26)をそれぞれ光学活性体として合成、中田、大石らの手法により連結し、Coreyらの合成中間体、C₃-C₁₇セグメント(24)を得、形式全合成を達成した¹²⁾。ここでは2種の遠隔不斉還元反応を中心

Fig. 6

Table 2

LiAlH_4

27 X=H
 28 X=OMe

(99–95%)

29 X=H
 30 X=OMe

Ketone	Conditions	d.e. (%)
 27	ether, $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$	60
	LiBr, ether, $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$	66
	ether-PhMe (1:1), $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$	67
	<u>LiBr, ether-PhMe (1:1), $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$</u>	<u>74</u>
 28	ether, $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$	66
	LiBr, ether, $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$	84
	ether-PhMe (1:1), $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$	72
	LiBr, ether-PhMe (1:1), $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$	92
	<u>LiBr, ether-PhMe (1:1), $-123\text{ }^{\circ}\text{C}$</u>	<u>98</u>

に述べたい。

C₂-対称のアセタールケトン(27)をエーテル中、-100°Cにて水素化アルミニウムリチウムで還元すると、1,5-不斉誘導が立体選択的(60% d.e.)に起こり、(R)-アルコール(29)が主生成物として得られた(表2)。臭化リチウムを1当量加えると選択性が向上し、エーテル-トルエン(1:1)混合溶媒を用いても選択性が上昇した。臭化リチウム共存下、エーテル-トルエン混合溶媒中で還元(-100°C)、74% d.e.を記録した。さらに、不斉源となるC₂-対称アセタール部分を色々変えたところ、ジメトキシアセタールケトン(28)が良い結果を与えた。臭化リチウムの添加、エーテル-トルエン混合溶媒

の使用いずれも27と同様の効果が認められた。臭化リチウム共存下、エーテル-トルエン混合溶媒中、-123°Cで還元すると、98% d.e.という高い選択性で(R)-アルコール(30)が得られた。この選択性は28Aのようなモデルで説明できる。すなわち、リチウム陽イオンがアセタール部分の一方のエーテル酸素とカルボニル酸素の間で6員環のキレートを形成、ゼミナルジメチル基のうちβ側の方がアクシャル位となり、その立体障害のため図の反対側からヒドリドが攻撃すると考えられる。この遠隔不斉還元を用いてC₃-C₁₁セグメント(25)を合成した(図7)。アセタールケトン(31)の水素化アルミニウムリチウムによる還元は先の28とまったく同じように高立体選択的に進行した。ただ、-123°Cで還元を行うと、大量スケールでは再現性に乏しかった。臭化リチウム共存下、エーテル-トルエン(1:1)混合溶媒中、-78°Cで反応すると、(R)-アルコール(32)(84% d.e.)がグラムスケールで再現性良く得られるので、これを出発物質として用いた。32より7段階でβ-アルコキシケトン(33)へ導いた。

ペデリン(1)、アプラスモマイシン(23)の全合成を通じて、β-アルコキシケトン(38)をヒドリド還元すると1,3-不斉誘導が高選択的に起こり、シン-アルコール(39)が主生成物で得られることがわかってきた(表3)。まず、33からシン-アルコール(34)への立体選択的1,3-還元について述べる。33をエーテル中で水素化アルミニウムリチウムにより還元すると、34が優先して得られる(79:21)。溶媒効果を検討したところ、エーテル-THF(9:1)混合溶媒系が良好な結果を与え、-123°Cでの還元で94:6と高立体選択的に34が得られた。

34より5段階でヨードプロピオネート(35)に導いた(図7)。LDAで処理すると、閉環反応が進行し、γ-ラクトン(36)とその2級メチル基に関するエピマーの混合物(1:1)を得た。この混合物をメタノール中、カリウム

Fig. 7

Table 3

$ \begin{array}{c} R_1 \\ \\ R_1-C(=O)-CH_2-CH(OR)-R_2 \\ 38 \end{array} \xrightarrow[\text{LiAlH}(\text{O}^t\text{Bu})_3]{\text{LiAlH}_4 \text{ or }} \begin{array}{c} R_1 \\ \\ R_1-CH(OH)-CH(OR)-R_2 \\ 39 \end{array} $		
(99-91%)		
Ketone	Conditions	Syn:Anti
33	LiAlH ₄ , ether, -78 °C	79:21
	LiAlH ₄ , ether, -123 °C	84:16
	LiAlH ₄ , ether-THF (9:1), -78 °C	85:15
	LiAlH ₄ , ether-THF (9:1), -123 °C	94:6
45	LiAlH ₄ , ether, -78 °C	67:33
	LiAlH ₄ , ether, -123 °C	80:20
	LiAlH ₄ , ether-THF (9:1), -123 °C	90:10
46	LiAlH ₄ , ether, -78 °C	81:19
	LiAlH(O ^t Bu) ₃ , ether, -78 °C	66:34
	LiAlH ₄ , ether, -123 °C	84:16
	LiAlH ₄ , ether-THF (9:1), -123 °C	88:12
42	LiAlH ₄ , ether, -78 °C	57:43
	LiAlH ₄ , ether, -123 °C	61:39
	LiAlH ₄ , ether-THF (9:1), -123 °C	67:33
	LiAlH(O ^t Bu) ₃ , ether, -78 °C	84:16
	LiAlH(O ^t Bu) ₃ , ether, -123 °C	91:9
47	LiAlH ₄ , ether, -78 °C	84:16
	LiAlH ₄ , ether, -123 °C	86:14
	LiAlH ₄ , ether-THF (9:1), -123 °C	89:11
	LiAlH(O ^t Bu) ₃ , ether, -78 °C	93:7

メトキシドで処理し、熱力学的に安定な 36 を 95 : 5 と高立体選択的に得た。36 を 7 段階でスルホン(37)とした。37 は結晶性が良いので、再結晶により光学的に純粋な 37 を得ることができた。37 より 2 段階で目的の C₃-C₁₁ セグメント(25)とした。

次に、C₁₂-C₁₇ セグメント(26)の合成を行った(図 8)。L-リンド酸より Still らの方法¹³⁾に準拠し、メチルケトン(40)を合成した。この場合、1,2-還元により立体化学を整えた。一般に、α-アルコキシケトンのヒドリド還元において、キレーション制御で反応が進む水素化ホウ素亜鉛¹⁴⁾が良い結果を与えた。エーテル中、-78°C で

還元、アンチ-ジオール(41)を 94 : 6 の立体選択性で得た。先述の 1,5-不斉還元で有効だったエーテル中、水素化アルミニウムリチウム-臭化リチウムの条件(-78°C)では 41 がやや優先する程度だった(67 : 33)。なお、エーテル中、水素化アルミニウムリチウムで還元すると(-78°C), まったく選択性は見られなかった。また、先の 33 の 1,3-還元の条件、エーテル-THF (9 : 1) 混合溶媒中では選択性が逆転した(-78°C, 28 : 72)。41 から 5 段階で β-アルコキシケトン(42)を合成した。

ここで再び、β-アルコキシケトン(42)の 1,3-不斉還元により立体制御を行った(表 3)。エーテル中、水素化アルミニウムリチウムの還元では選択性は低かった(-123°C, 61 : 39)。33 の 1,3-不斉還元の条件、エーテル-THF (9 : 1) 混合溶媒中の還元でも多少選択性が上昇する程度だった(-123°C, 67 : 33)。ところが、トリ-*t*-ブトキシ水素化アルミニウムリチウムを用いると、選択性が向上し、-123°C における還元でシン-アルコール(43)を 91 : 9 と高い選択性で得た。43 の水酸基をトシル化後、フッ素陰イオンで処理すると、シリル基の脱離と同時にテトラヒドロフラン環が形成された(図 8)。得られたテトラヒドロフラン(44)より 4 段階で C₁₂-C₁₇ セグメント(26)に導いた。中田、大石らの方法に従って 25 と 26 との間にトランス-二重結合を形成、Corey らの合成中間体である C₃-C₁₇ セグメント(24)を得、形式全合成を完了した。

β-アルコキシケトン類(33, 45, 46, 42, 47)の 1,3-還元について表 3 にまとめた。33, 45, 46 の場合、エーテル-THF 混合溶媒中、水素化アルミニウムリチウムで還元するとともに選択性が良かった。一方、42, 47 ではトリ-*t*-ブトキシ水素化アルミニウムリチウムで還元した場合がもっとも選択性が良い。この傾向はケトンのもう一方の側に α-アルコキシル基が有るか無いかにより依存するのかもしれない。先に述べた 1,5-および 1,2-還元

Fig. 8

でそれぞれ良好な結果を与えた、水素化アルミニウムリチウム-臭化リチウムあるいは水素化ホウ素亜鉛の条件(明らかにキレーション制御)では選択性は良くない。したがって、 β -位のアルコキシル基によるキレーション制御では立体選択性は説明できないと思われる。一般に、ゼミナルジメチル基等のかさ高い置換基を持つ系では立体選択性が良く、カルボニル基周辺の自由回転が多少阻害されることが重要なようである。以上の点は森らの開発した1,3-還元反応¹⁵⁾との関連で興味深い。

4. ビラントマイシンの全合成

ビラントマイシンは放線菌(*Streptomyces nitrosporeus*)より単離され、強い抗カビ活性、抗ウイルス活性を示し、注目されている¹⁶⁾。特異なテトラヒドロキノリン骨格を有するため、有機合成化学的に興味を持たれ、すでに2つの全合成が報告されていた^{17,18)}。ところが、3位の絶対配置は決定されているものの、2位の立体化学については相反する報告が出されていた(図9)。つまり、1つの報告では4位メチレンプロトンとアルキル側鎖の間にNOEが観察され、したがって48Aのような安定コンホメーションを取り、構造は48とした¹⁹⁾。もう一方の報

Fig. 9

Fig. 10

告では逆に4位メチレンプロトンとメトキシメチル基とにNOEが観察でき、安定コンホメーションは49Aで、構造は49と結論している¹⁸⁾。天然からは一方の立体異性体しか得られないのだから、この問題は全合成により48と49をそれぞれ相対配置を明確に作り、¹H-NMRスペクトル等を比較することで解決できると考えた。結果的に、48と49の立体特異的全合成によりピラントマイシンの立体配置を48と決定した²⁰⁾。つまり、ピラントマイシンの立体化学決定に合成化学が決定的な役割を果たしており、ここではこの点も含めて紹介したい。

特異なテトラヒドロキノリン骨格を相対立体化学を明確に構築するために、炭素-炭素二重結合に対するニトロレンの立体特異的付加反応を分子内で行ってみた。まず、¹H-NMRスペクトルを比較する目的もあり、テトラヒドロキノリン骨格を持つモデル化合物(54, 55)の合成を試みた(図10)。(Z)-および(E)-エンエステルアジド(50, 51)をそれぞれ光照射しアジド基の分解によりニトロレンを発生させたところ²¹⁾、付加反応が完全に立体特異的にしかも高収率で進行し、アジリジン(52, 53)を与えた。一方、50, 51を加熱し、アジドの1,3-双極付加反応^{22,23)}を起こさせると、52, 53がそれぞれ立体選択的に得られるが、反応は立体特異的ではない。従来、低収率のため有機合成化学的には顧みられなかったニトロレンの立体特異的付加反応²³⁾も分子内で行うことで有用な合成反応になる可能性がある。52, 53のエステル部分をメトキシメチル基に変えた後、酸性条件下、塩素陰イオンでアジリジン環を立体特異的に開環し、それぞれテトラヒドロキノリン(54, 55)を得た。一般に、アジリジン環の開環は立体反転で進行するので²⁴⁾、54, 55は図示した立体化学を持つものと思われる。

これらモデル化合物の¹H-NMRスペクトルを比較してみると、54の方がテトラヒドロピリジン環部分のプロトンに由来する吸収のケミカルシフトおよびカップリング定数が天然ピラントマイシンのそれらとよく一致す

Fig. 11

る。ところが、54, 55 の 3 位と 4 位のプロトン間のカップリング定数はほとんど同じで、さらに、いずれの場合も 4 位メチレンプロトンと 2 位のエチル基、メトキシメチル基のどちらとの間にも NOE が観察された(図 11)。つまり、54, 55 はそれぞれ 54 A, 54 B および 55 A, 55 B の平衡混合物として存在すると考えられる。そこで、立体化学をより確実にするためにテトラヒドロピリジン環部分のコンホメーションを固定することにした。54, 55 をそれぞれカーバメート(56, 57)に導いた(図 10)。56, 57 の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルにおける 3 位と 4 位のプロトン間のカップリング定数、および NOE が 56 では 4 位メチレンプロトンとエチル基の間に、57 では逆に 4 位メチレンプロトンとメトキシメチル基との間のみ見られることから、56, 57 ではそれぞれ 56 A, 57 A のような 1 つのコンホメーションを取っていることがわかる(図 11)。以上のことから 54, 55 が図のような立体化学を持つことに疑問の余地はなくなった。このモデル実験の結果はピラントマイシンの立体化学が 48 であることを強く示唆する。

次に、48 と 49 の全合成を同じ手法を使って行った。(Z)-と(E)-エンエステルアジド(58, 59)をそれぞれ Horner-Emmons 反応と Wittig 反応を使い分けて立体選択的に作った。それぞれ光照射すると、立体特異的にアジリジン環(60, 61)が得られた(図 12)。60 の 2 つのエステル部分を還元後、ベンジルアルコールの方のみを酸化し、アルコール(62)とした。一方、61 ではアジリジン環上のエステル基を選択的に還元でき、1 段階でアルコール(63)が得られる。62, 63 をそれぞれメチル化、加

Fig. 12

水分分解後、塩素陰イオンにより反転を伴いながらアジリジン環を開き、48, 49 を立体特異的に得た(図 13)。モデル実験から予想されるとおり 48 の方が天然のピラントマイシンに一致した。48, 49 について 2 D-NOESY を測定したが、明瞭な NOE は観察されなかった。しかし、62, 63 をそれぞれカーバメート(64, 65)とすると、先ほどのモデルカーバメート(56, 57)と同様の NOE が見られた。また、48, 49, 64, 65 の問題のテトラヒドロピリジン環部分の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルデータとモデル化合物(54~57)のそれらとの間には明確な対応が見られた。

Fig. 13

以上のことからピラントマイシンの立体化学を48と確定できた。

天然のピラントマイシン(48)でもテトラヒドロピリジン環部分は2つのコンホマーの平衡状態にあることは明らかである。したがって、天然物(48)のNOEのみから立体化学は議論できないと思われる。しかも、天然物の系(48, 49)ではNOEを明瞭に観察することが難しい。以前の相反する2つの報告では、48の偶然観察された一方のNOEのみが立体化学の根拠であり、その結論は仮に合っているとしても正しいとはいえない。相対立体配置を明確に合成したモデル化合物(54, 55)の場合、天然の系より低分子のためNOEが明瞭に観察でき、このことから立体化学を疑問の余地なく議論できるようになったといえよう。

5. おわりに

以上、筆者が1980年頃よりかかわってきた全合成²⁵⁾のうち3つについてご批判を仰ぐ覚悟で紹介させていただいた。これらの全合成を通じて、有機合成化学の面から多少なりとも『新事実』といえることが見いだされてきたのではないかと考えている。天然物の全合成は今後とも有機合成化学、天然物化学の両面で重要な役割を果たしていくことであろう。

謝辞：ここで紹介した全合成のうちベデリン(1)とアプラスモマイシン(23)の全合成は松本 毅先生(北海道大

学名誉教授)の御指導のもと、故柳屋光俊博士、長谷川和夫博士、富吉伸弥、伊藤 紳、服部憲尚各氏の協力により行ったもので、また、ピラントマイシン(48)の全合成は白濱晴久先生(北海道大学理学部教授)の研究室で森本善樹博士により推進され、桑辺辰逸氏の協力を得て完成したものであります。ここに記して感謝の意を表します。また、アプラスモマイシン(23)の重要合成中間体(24, 25, 26)のスペクトルデータを御恵送いただき、有益な御助言を賜った大石 武先生(明治薬科大学学長)、中田忠先生(理化学研究所主任研究員)、ピラントマイシン(48)のサンプルを御恵送下さいました大村 智先生(北里研究所所長)に深謝いたします。

(平成5年4月7日受理)

文 献

- 1a) M. Pavan, G. Bo, *Physiol. Comp. Oecol.*, 3, 307 (1953)
- b) C. Cardani, D. Ghiringhelli, R. Mondelli, A. Quilico, *Tetrahedron Lett.*, 1965, 2537
- c) T. Matsumoto, M. Yanagiya, S. Maeno, S. Yasuda, *ibid.*, 1968, 6297
- d) A. Furusaki, T. Watanabe, T. Matsumoto, M. Yanagiya, *ibid.*, 1968, 6301
- 2a) N.B. Perry, J.W. Blunt, M.H.G. Munro, L.K. Pannell, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 4850 (1988)
- b) N.B. Perry, J.W. Blunt, M.H.G. Munro, A.M. Thompson, *J. Org. Chem.*, 55, 223 (1990)
- c) S. Sakemi, T. Ichiba, S. Kohmoto, G. Saucy, T. Higa, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 4851 (1988)
- 3a) K. Tsuzuki, T. Watanabe, M. Yanagiya, T. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.*, 1976, 4745
- b) M. Yanagiya, F. Matsuda, K. Hasegawa, T. Matsumoto, *ibid.*, 23, 4039 (1982)
- c) T. Matsumoto, F. Matsuda, K. Hasegawa, M. Yanagiya, *Tetrahedron*, 40, 2337 (1984)
- 4a) F. Matsuda, M. Yanagiya, T. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.*, 23, 4043 (1982)
- b) F. Matsuda, N. Tomiyoshi, M. Yanagiya, T. Matsumoto, *ibid.*, 24, 1277 (1983)
- c) *idem*, *Tetrahedron*, 44, 7063 (1988)
- 5) F. Matsuda, S. Itoh, N. Hattori, M. Yanagiya, T. Matsumoto, *ibid.*, 41, 3625 (1985)
- 6a) T. Nakata, S. Nagao, N. Mori, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.*, 26, 6461 (1985)
- b) T. Nakata, S. Nagao, T. Oishi, *ibid.*, 26, 6465 (1985)
- 7a) K. Isaac, P. Kocienski, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1982, 461
- b) K. Isaac, P. Kocienski, S. Campbell, *ibid.*, 1983, 249

- c) P. Kocienski, T.M. Willson, *ibid.*, 1984, 1011
- d) T.M. Willson, P. Kocienski, A. Faller, S. Campbell, *ibid.*, 1987, 106
- e) K. Jarowicki, P. Kocienski, S. Marczak, T.M. Willson, *Tetrahedron Lett.*, 31, 3433 (1990)
- 8a) Y. Okami, T. Okazaki, T. Kitahara, H. Umezawa, *J. Antibiot.*, 29, 1019 (1976)
- b) H. Nakamura, Y. Iitaka, T. Kitahara, T. Okazaki, Y. Okami, *ibid.*, 30, 714 (1977)
- 9a) E.J. Corey, B.-C. Pan, D.H. Hus, D.H. Dear-droff, *J. Am. Chem. Soc.*, 104, 6816 (1982)
- b) E.J. Corey, D.H. Hus, B.-C. Pan, S.P. Seiz, *ibid.*, 104, 6818 (1982)
- 10a) T. Nakata, K. Saito, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.*, 27, 6341 (1986)
- b) *idem*, *ibid.*, 27, 6345 (1986)
- 11) J.D. White, T.R. Vedananda, M.-C. Kang, S.C. Choudry, *J. Am. Chem. Soc.*, 108, 8105 (1986)
- 12a) K. Hasegawa, F. Matsuda, M. Yanagiya, T. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.*, 28, 1671 (1987)
- b) F. Matsuda, N. Tomiyoshi, M. Yanagiya, T. Matsumoto, *Chem. Lett.*, 1987, 2097
- c) *idem*, *Tetrahedron*, 46, 3469 (1990)
- 13) D.B. Collum, J.H. McDonald, II, W.C. Still, *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 2118 (1980)
- 14) T. Nakata, T. Tanaka, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.*, 24, 2653 (1983)
- 15a) Y. Mori, M. Kuhara, A. Takeuchi, M. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, 29, 5419 (1988)
- b) Y. Mori, M. Suzuki, *ibid.*, 30, 4386 (1989)
- c) 森 裕二, 有合化, 48, 1092 (1990)
- 16a) S. Omura, A. Nakagawa, H. Hashimoto, R. Oiwa, Y. Iwai, A. Hirano, N. Shibukawa, Y. Kojima, *J. Antibiot.*, 33, 1395 (1980)
- b) A. Nakagawa, Y. Iwai, H. Hashimoto, N. Miyazaki, R. Oiwa, Y. Takahashi, A. Hirano, N. Shibukawa, Y. Kojima, S. Omura, *ibid.*, 34, 1408 (1981)
- c) S. Omura, A. Nakagawa, *Tetrahedron Lett.*, 22, 2199 (1981)
- 17) M.L. Hill, R.A. Raphael, *Tetrahedron Lett.*, 27, 1293 (1986)
- 18) Y. Morimoto, K. Oda, H. Shirahama, T. Matsumoto, *Chem. Lett.*, 1988, 909
- 19) C.M. Pearce, J.K.M. Sanders, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1990, 409
- 20a) Y. Morimoto, F. Matsuda, H. Shirahama, *Tetrahedron Lett.*, 31, 6301 (1990)
- b) *idem*, *Synlett*, 1991, 201
- 21) J.C. Hayes, R.S. Sheridan, *J. Am. Chem. Soc.*, 112, 5879 (1990)
- 22) P.A.S. Smith, S.-S.P. Chou, *J. Org. Chem.*, 46, 3970 (1981)
- 23a) R.A. Abramovitch, S.R. Challand, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1972, 1160
- b) R.A. Abramovitch, S.R. Challand, Y. Tamada, *J. Org. Chem.*, 40, 1541 (1975)
- 24a) O.E. Paris, P.E. Fanta, *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 3007 (1952)
- b) N.H. Cromwell, G.V. Hudson, R.A. Wankel, P.J. Vanderhorst, *ibid.*, 75, 5384 (1953)
- c) R. Ghiradelli, H.J. Lucas, *ibid.*, 79, 734 (1957)
- d) C.F. Hammer, S.R. Heller, J. H. Craig, *Tetrahedron*, 28, 239 (1972)
- 25a) 松田冬彦, 寺島孜郎, 有合化, 45, 983 (1987)
- b) *idem*, *ibid.*, 48, 738 (1990)