

## Lecture Notes

### 生体分子立体化学 Stereochemical Aspects of Bio-molecules

工学科学研究科 安孫子 淳

#### 第1講 序

有機合成とは、より容易に手に入る有機化合物から、我々にとってより価値の高い化合物を合成すること、と定義することができる。有機化合物が、「石（セラミックス）と金属以外の、我々の身の回りにある、およそすべての物質である」ということから、言い換えれば、我々の生活の非常に大きな部分が、有機合成によって支えられている、ということができる。およそ、天然から手に入る化合物（物質）以外は、人間が合成しなければ手に入らないからである。

目的とする化合物（Target molecule）を合成するということは、官能基の種類・位置を揃えながら、その骨格（炭素骨格・複素原子）を合成することである。また、立体異性体が存在する系では、望みの立体異性体を選択的に合成することが求められる。さらに、光学活性体を合成する場合には、その絶対配置と光学純度が問題となる。

この講義では、

1. 立体化学の重要性を概観した後、conformational analysis と立体選択性発現の基本概念を学ぶ。
2. さらに、天然物の全合成研究の実例をもとに、環状化合物および、鎖状化合物での立体化学制御法を学ぶ。
3. 特に、鎖状立体制御法を理解するために、不斉合成および重複不斉合成の基本概念と、実際の応用について学ぶ。

#### 1.1. 生体分子における立体化学

生体において、酵素や遺伝子などの生体分子が機能を持ったり、毒や薬などの物質が生理活性を示すのは、生体と物質が分子レベルで相互作用することに由来する。この場合、光学活性な生体分子の集合体としての生体が、物質の光学異性を含めた立体化学によって、その相互作用に差ができることは、容易に理解できる。

生体高分子である DNA は三次元構造において螺旋を形成することで、塩基が水素結合を形成して塩基対となり、遺伝情報の伝達が可能となっているが、ヌクレオチドにおける ribose 上の3か所の不斉中心が、立体構造形成には必然となっている。

もし、DNA において、deoxyribose が立体異性体である deoxyxylose であったり、6単糖である glucose であった場合には、3次元構造としての螺旋構造は形成されない。すなわち、生物が遺伝情報の伝達に ribose (deoxyribose) を用いたことは、必然であったと考えられる。(Figure 1-1)

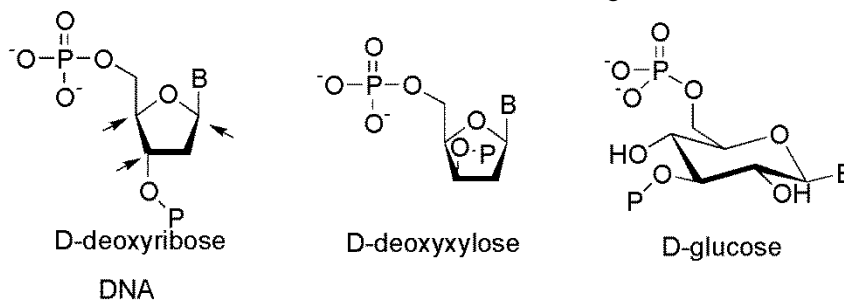


Figure 1-1

また、酵素などのタンパク質は、光学活性アミノ酸の重合体であるが、その構成アミノ酸が光学的に純粋であるために、その3次元構造はアミノ酸配列によって一義的に決定される。もし、アミノ酸がラセミ体であったならば、単一の立体構造は到底形成されえない。(Figure 1-2)

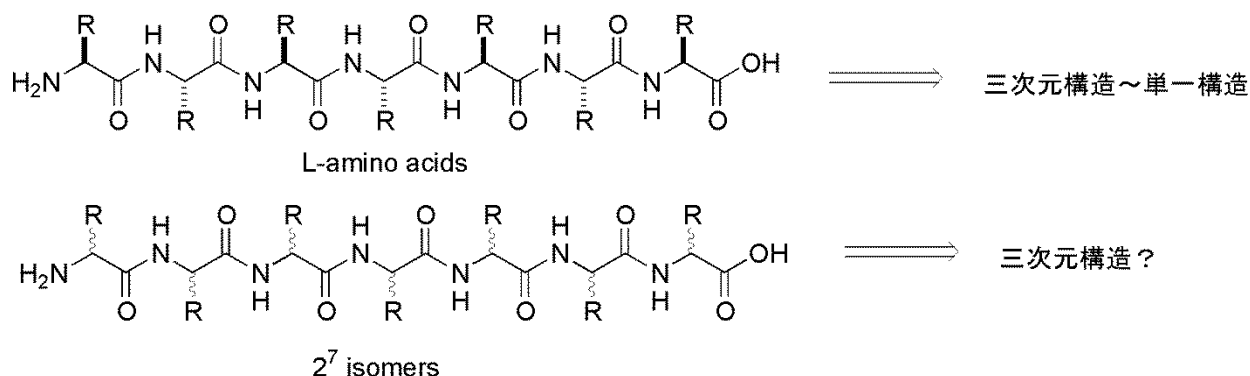


Figure 1-2

低分子有機化合物の生理活性においても、同様の事例は数多く知られている。

例えば、精油成分である menthol は(-)-体がハッカ臭であるのに対し、(+)-体は不快臭である。また、同じく精油成分である limonene の *R*-体がオレンジ臭であるのに対し、*S*-体はレモン臭であると言われている。(Figure 1-3) これも、生理活性物質が生体と相互作用するとき、その立体構造が重要な意味を持っていることを示している。

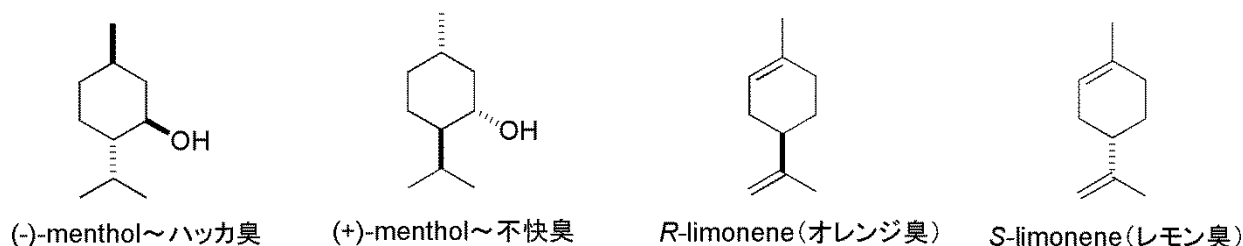


Figure 1-3

## 1.2. 有機合成における立体化学

合成とは、%より簡単な化合物を、立体化学を含めて、その骨格及び官能基をそろえて、標的化合物に変換することである。ここで、合成の見地から見た、立体化学を理解するために必要な概念をまとめておこう。

### 1.2.1. 立体異性体

立体異性体の種類を表す言葉には歴史的変遷があったが、現在の化学における考え方は以下のように整理されている。

ある分子 *R* を鏡に写した構造の分子 *S* が、3次元空間内ではどう移動しても元の分子 *R* にぴったりとは重ならないとき、分子 *R* と分子 *S* を互いにエナンチオマー(対掌体)とよぶ。同じ構造異性体同士でエナンチオマー以外の立体異性体をジアステレオマーと呼ぶ。すなわち、立体異性体は、エナンチオマー(enantiomer)とジアステレオマー(diastereomer)に分かれる。したがって、ジアステレオマーには環状化合物のシス-トランス異性体や、二重結合のシス-トランス異性体も含まれる。(Figure 1-4)

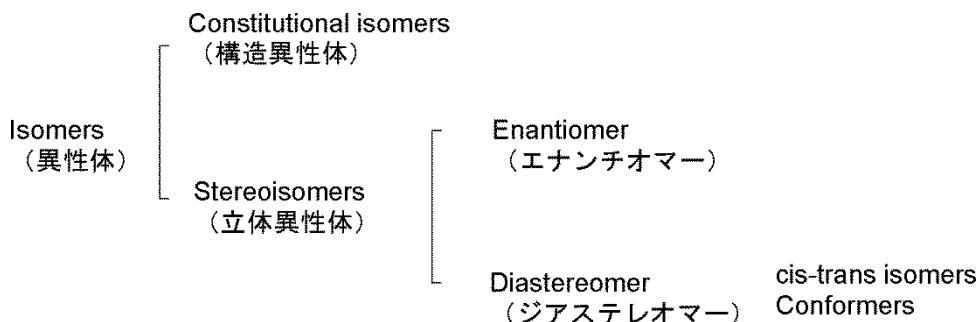


Figure 1-4

一般に、複数のキラル中心がある化合物はジアステレオマーを持つ。例えば、ラクチドには 2 つの不斉炭素があり、それぞれ *R/S* の 2 種類の立体配置を取りうるため、分子全体では *RR*・*RS*・*SR*・*SS* の 4 つの立体配置の組み合わせが可能である。このうち、*RS* と *SR* は重ね合わせることができる完全に等価な化合物である (メソ化合物)。したがって、ラクチドには合計 3 種の立体異性体がある。このうち、*RR* と *SS* は互いに鏡像であるエナンチオマーの関係にあり、*RR* と *RS* および *SS* と *RS* (= *RS*) はそれぞれジアステレオマーの関係にある。(Figure 1-5)

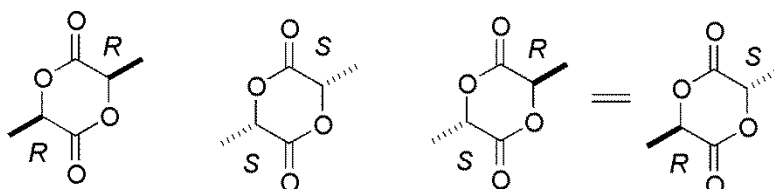


Figure 1-5

ラクチドは、乳酸の二量化 (縮合と環化) により合成されるが、*dl*-乳酸から合成した場合には、得られるラクチドはどのようなものになるであろうか。

*dl*-乳酸は、*S*-乳酸と *R*-乳酸の 1 : 1 混合物であるので、縮合体は (*SS*) : (*SR*) : (*RR*) : (*RS*) = 1 : 1 : 1 : 1 の混合物となる。ここで、(*SS*) と (*RR*)、(*SR*) と (*RS*) は互いにエナンチオマーの関係であり、(*SS*)、(*RR*) と (*SR*)、(*RS*) は、ジアステレオマーの関係である。これが環化すると、ラクチドは (*SS*) : (*SR*) : (*RR*) : (*RS*) = 1 : 1 : 1 : 1 となるが、(*SR*) と (*RS*) は同一の化合物であるので、(*SS*) : (*RR*) : (*RS* = *SR*) = 1 : 1 : 2 となる。(*SS*) と (*RR*) は、エナンチオマーの関係にある%*s*+ラクチドで、*RS* = *SR* はこれとジアステレオマーの関係にある%*b*ランス+ラクチドである。したがって、生成するラクチドは、ラセミ体の%*s*+ラクチドと等量の%*b*ランス+ラクチドである。(Figure 1-6)

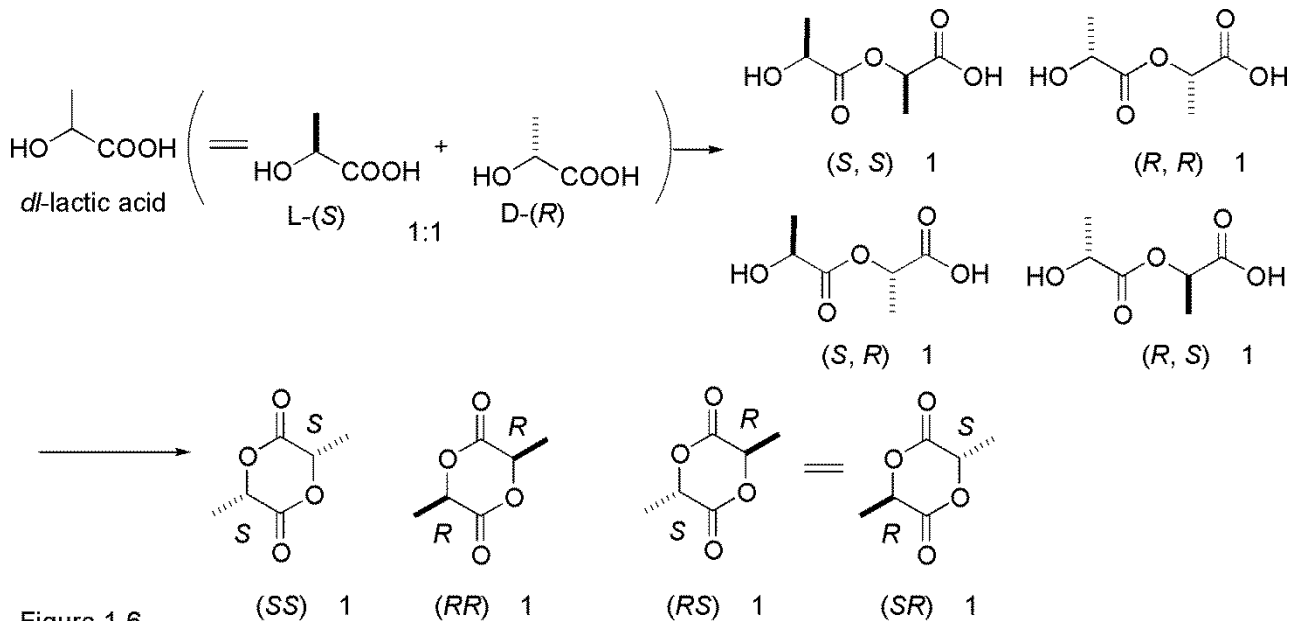


Figure 1-6

ここで、さらに実例を使って考えてみる。

(例) L-乳酸 (90 %ee) を使ってラクチドを合成した時、生成物はどうなるであろうか。

考え方: 90%ee は L : D (または S : R) = 95 : 5 であるから、生成物の割合は (SS) : (SR) : (RR) : (RS) = (0.95 × 0.95) : (0.95 × 0.05) : (0.05 × 0.05) : (0.05 × 0.95) = 0.9025 : 0.0475 : 0.0025 : 0.0475 となる。ラクチドの立体異性体を考えると、(SS) (RR) は %*s*+ラクチドであり、(SS) : (RR) は ee = (0.9025 - 0.0025) / (0.9025 + 0.0025) = 0.900 / 0.905 = 0.9945 (99.45 %ee) 収率は 90.5 % となる。一方、%*b*ランス+ラクチドは、(RS = SR) だから、収率は 9.5 % である。即ち、90 %ee の原料から、99.45 %ee の生成物ができたことになる。これは、%*s*+ラクチドと %*b*ランス+ラクチドという、異なる物質が生成したため、見かけ上、%*s*+ラクチドとしては光学純度が上昇していることを示している。

では、ラセミ体のシスラクチドを合成するにはどうしたらよいだろうか。

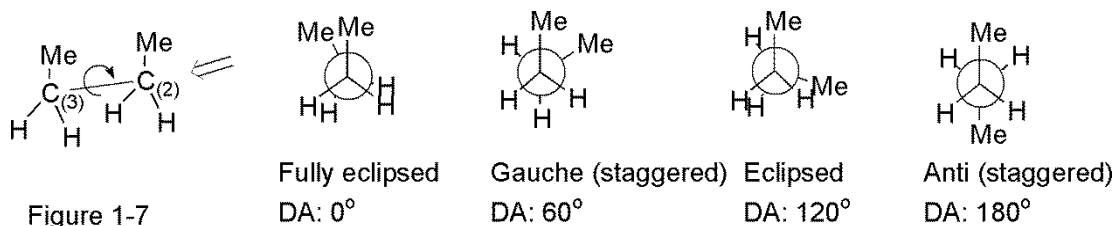
答えは、+ (SS) ラクチドと等量の (RR) ラクチドを混合する。+である。

## 1.2.2. Conformational Analysis

立体化学を考えると、分子の立体配座 (conformation) を評価しなければならない。立体配座は結合の回転により連続的に変化するが、置換基の空間における重なり具合により、そのエネルギーは大きく変化する。

### 1.2.2.1. ブタンの conformational analysis

ブタンの立体配座を考えると、C(2)の炭素原子を固定して C(2)-C(3)結合を回転させた場合、C(2)-Me 結合と C(2)-C(3)結合によって作られる平面と、C(3)-Me 結合と C(2)-C(3)結合によって作られる平面との間の角度 (二面角: dihedral angle) の変化に伴って配座異性体ができる。(Figure 1-7)



そのうち、2種の eclipsed 配座と2種の staggered 配座が極限配座である。Fully eclipsed conformation は、2つのメチル基が空間的に重なり合う配座であるので、最もエネルギー的に不利である。C(2)–C(3) 結合の回転に伴い、二面角 60 度でエネルギー極小となる gauche conformation となる。二面角 120 度で再び eclipsed conformation となり、180 度で2つのメチル基がアンチ配座となる最も安定な staggered conformation となる。(Figure 1-8)

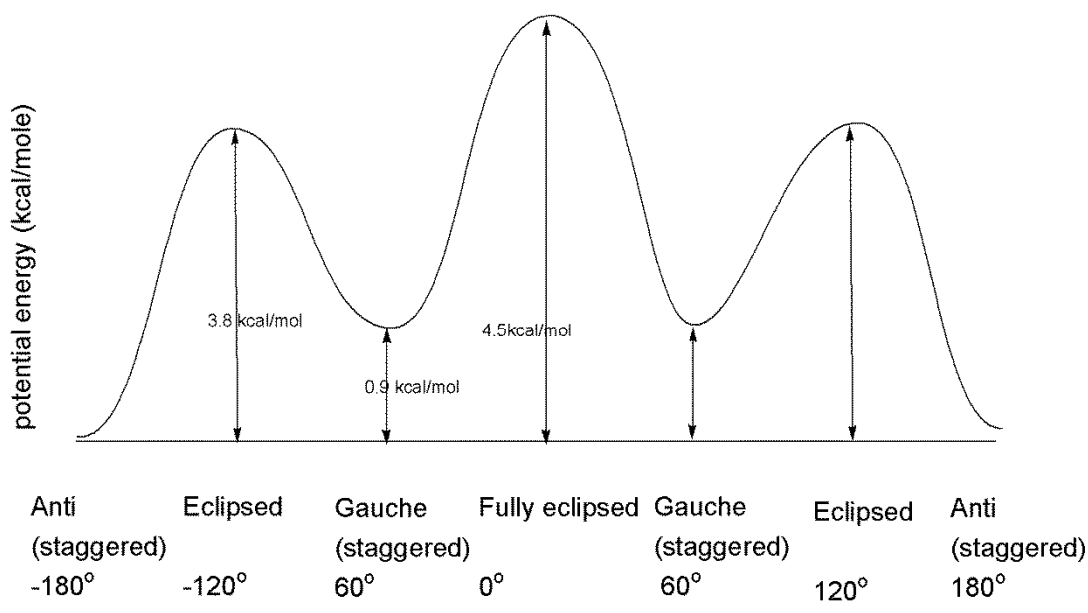


Figure 1-8

### 1.2.2.2. cyclohexane の conformational analysis

シクロヘキサンの極限立体配座としては、いす型配座とふね型配座がある。いす型配座がふね型配座より安定であることは、いす型では、各炭素原子の周りの立体配座が gauche 型であるのに対し、ふね型では、C(2)–C(3)、C(5)–C(6)の結合が eclipse 型になっていることから理解できる。(Figure 1-9)

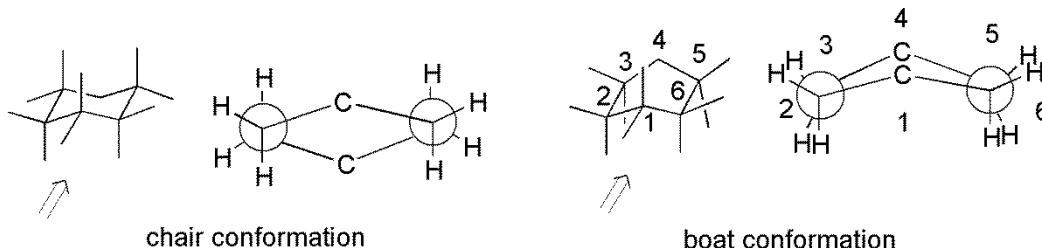


Figure 1-9

いす型配座には2つの安定配座があり、反転 (inversion) により相互に変換する。反転の過程には、いす型 (chair)、半いす型 (half chair)、ねじれ ふね型 (skew boat or twist boat)、ふね型 (boat) が存在し、いす型から、遷移状態としての半いす型を経てエネルギー極小のねじれ ふね型となり、さら

に、エネルギー極大のふね型から、もう一つのねじれ ふね型、半いす型を経て、反転したいす型に至る。(Figure 1-10)

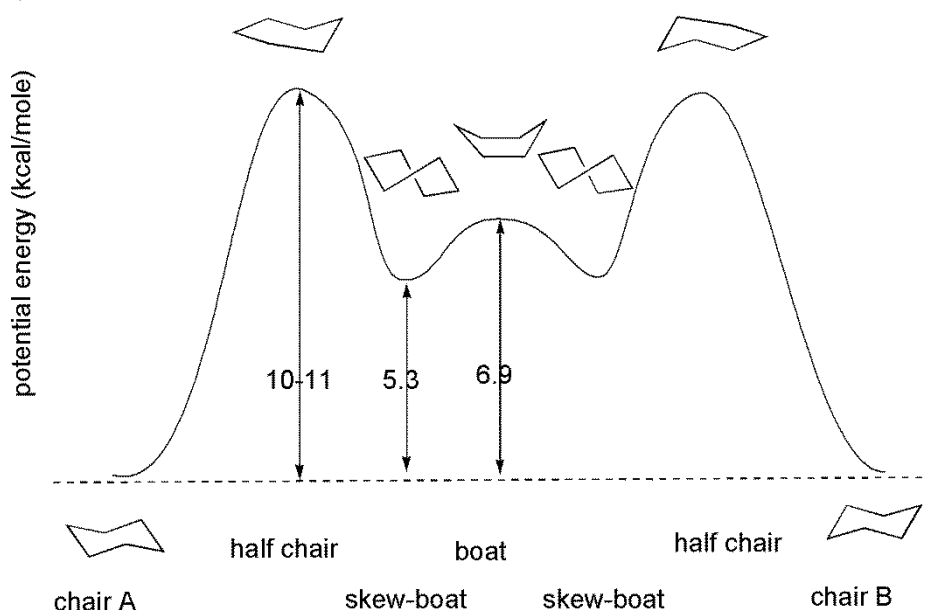


Figure 1-10

### 1.2.2.3. Substituted cyclohexane の conformational analysis

一置換シクロヘキサンの場合では、同じいす型でも置換基が equatorial なものと axial なものの2種類の配座異性体 (conformer) が可能である。これらは、環の反転で相互に変わることができる。

Equatorial 配置の置換基を持つ conformation が安定なのは、(1) axial 配置では 1,3 位の置換基 (X と H) が diaxial 配置にあるため、立体反発を受けることと、(2) axial 配置では C-X 結合が環の C-C 結合と gauche 配置になるのに対し、equatorial 配置では C-X 結合と環の C-C 結合が anti 配置になっているためである。(Figure 1-11)

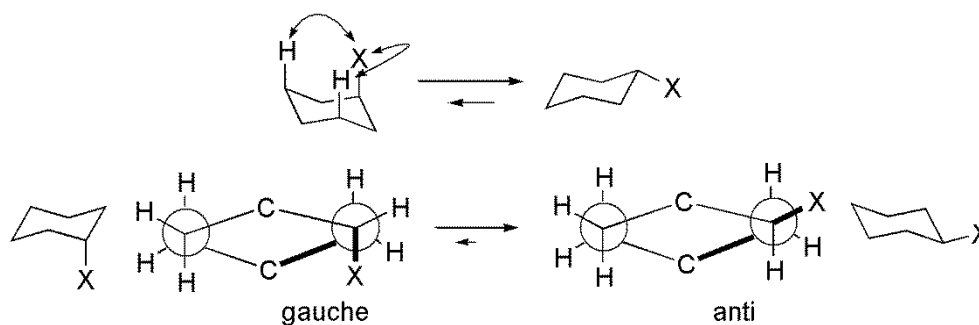


Figure 1-11

各置換基による diaxial strain (A-strain) が求められている。(Table 1-1) これは、それぞれの官能基の立体的な大きさを推定するのに役立つ。

Table 1-1. List of A-values (kcal/mol)

Substituent	A-Value	Substituent	A-Value
F	0.15	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2.15
Cl	0.43	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	>4
Br	0.38	Ph	3
I	0.43	CO <sub>2</sub>	1.92
CN	0.17	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1.27
CH <sub>3</sub>	1.7	COCH <sub>3</sub>	1.17
CF <sub>3</sub>	2.1	SH	0.9
CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1.75	OSi(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	0.74
CH=CH <sub>2</sub>	1.35	OH	0.87
CCH	0.41	OCH <sub>3</sub>	0.6
CH <sub>2</sub> <i>t</i> -Bu	2	NH <sub>2</sub>	1.6

### 1.3. 立体選択的合成法

立体選択性とは、ある化学反応の生成物として複数の立体異性体が考えられる場合に、ある特定の立体異性体が優先的に得られる反応の性質のことをいう。生成物の立体異性体がジアステレオマーの関係にある場合は%**d**アステレオ選択性+、エナンチオマーの関係にある場合には、%**e**ナンチオ選択性+と言う。それぞれの定量的表現には、いろいろな流儀があるが、ジアステレオ選択性には、生成物を a, b (c, d---) としたとき、

**ds** (diastereoselectivity) a %

**dr** (diastereomer ratio) a : b または a : b+c+d---

で表す方法がある。

エナンチオ選択性については、%**ee** (enantiomeric excess: 鏡像体過剰率)で表すのが一般的である。

**ee** (enantiomeric excess) (a - b) / (a + b) (%)

#### 1.3.1. 立体選択的合成の手法

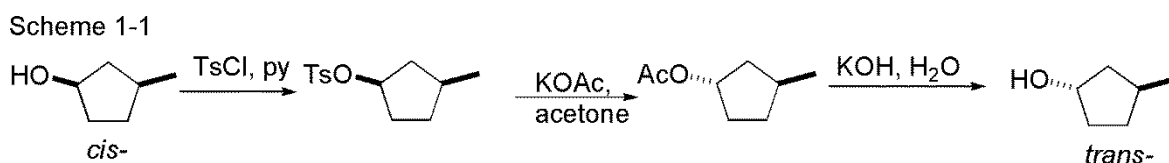
##### 1.3.1.1. 立体特異的反応

ある種の反応では、基質の立体化学が生成物の立体化学を決定する場合がある。一般に、ある基質の一つの立体異性体の一つの立体異性体生成物を与え、他方の基質立体異性体他方の立体異性体生成物を与えるとき、反応は%**立体特異的**である+という。

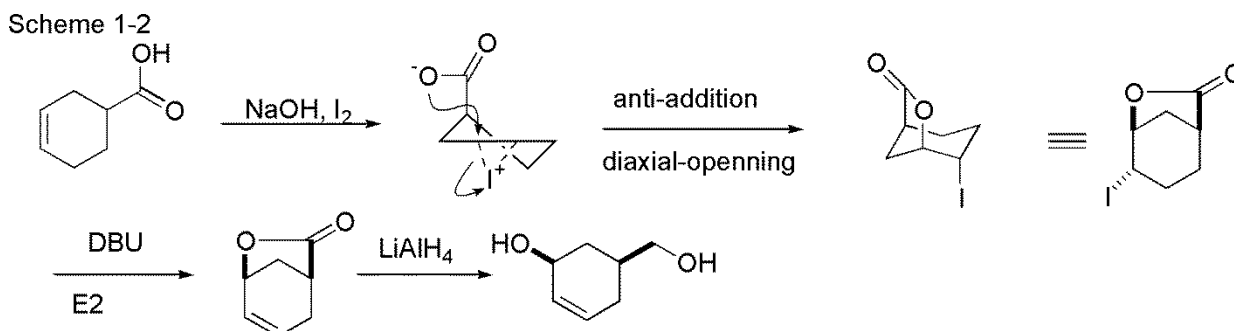
反応の具体例としては、**S<sub>N</sub>2** 反応、二重結合へのシン付加反応とアンチ付加反応、ペリ環状反応などがある。

具体例を示す。**cis-3-methylcyclopentanol** の **tosylate** を酢酸カリウムと反応させると、**trans-3-methylcyclopentanol** の酢酸エステルが生成する。この反応は **Walden** 反転といい、**S<sub>N</sub> 2** 反応で立体特異的である。この酢酸エステルを加水分解することにより、**trans-3-methylcyclopentanol** が立体選

択的に得られる。(Scheme 1-1)

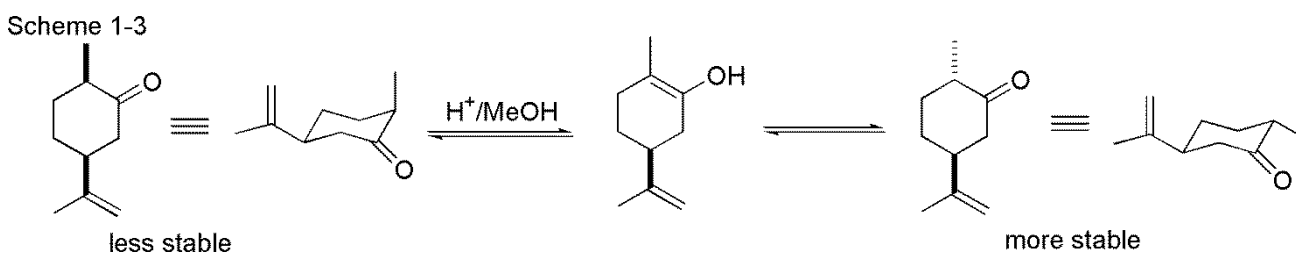


Scheme 2 はアンチ付加の例である。3-cyclohexenecarboxylic acid を  $\text{NaOH-I}_2$  と反応させると *trans* 配置の bicyclo[3,2,1]ヨードラクトンが生成する。この反応は、ヨードニウム中間体へのカルボン酸塩の分子内求核反応で、立体特異的にアンチ付加反応である。カルボン酸塩は cyclohexane 環の同じ側からしか反応できないので、生成物は bicyclo[3,2,1]系となる。これを、塩基による E2 脱離、続いて  $\text{LiAlH}_4$  還元すれば、*cis* 配置のジオールを立体選択的に合成することができる。(Scheme 1-2)



### 1.3.1.2. 生成物の熱力学的安定性

1.2.2.3. で記したように、特に cyclohexane 環上では、置換基の配置が axial と equatorial では、安定性に差がある。このことを利用して、2-substituted cyclohexanone では酸、又は塩基触媒下でエノール (エノラート) を経由して、熱力学的により安定な equatorial 配置の異性体を選択的に得ることができる場合がある。(Scheme 1-3)

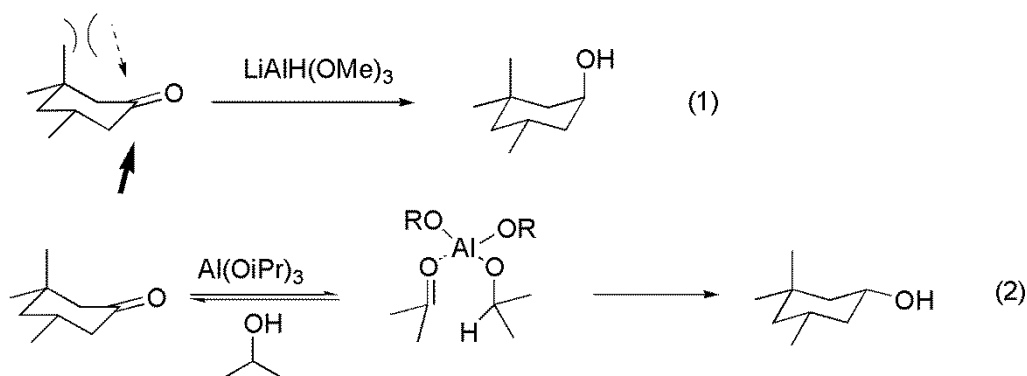


### 1.3.1.3. 熱力学支配と速度論支配

化学反応の素反応には熱力学支配の反応と、速度論支配の反応がある。熱力学支配では、得られる最終生成物の安定性により反応経路が決まり、また、速度論支配では、反応のための活性化エネルギーにより経路が決まる。具体的な反応の例として、Scheme 1-4 の(1)、(2)を示す。



Scheme 1-4



(1)の例は、速度論支配によるケトンの還元反応の例である。ヒドリド還元剤 ( $\text{LiAlH}(\text{OMe})_3$ ) は、カルボニル基に対して、シクロヘキサン環の上面(点線)と下面(実線)から攻撃する2つのルートが考えられるが、シクロヘキサン環の上面からの攻撃は3位の axial Me 基の立体障害により阻害されているため、下面からの攻撃が有利となり、axial アルコールが主生成物となる。一方(2)の例では、2-propanol 中  $\text{Al}(\text{O}i\text{-Pr})_3$  を触媒として加熱すると equatorial アルコールが選択的に生成する。これは、この反応 (Meerwein-Ponndorf 還元) が Al を介した6員環中間体を経る平衡反応であることから、熱力学的に安定な生成物が得られたと考えられる。

ここで反応温度の影響について考えると、高温(すなわち、全ての経路の活性化エネルギーを超えるエネルギーを与える温度)で反応させた場合、活性化エネルギーの高低は最終生成物に対して影響しない。この場合、最終生成物の安定性(熱力学支配)により生成物の割合が決まる。

これに対して反応温度を低温にすると、速度論支配による生成物が得られる。これは、低温では活性化エネルギーを超えられる分子の数が少なくなり、その数少ない分子が、より低い活性化エネルギーの反応経路をたどって反応することになるからである。

## 1.4. 有機合成とは

### 1.4.1. Target oriented と reaction oriented

有機合成を行う状況としては、合成目標となる化合物の構造が決まっている場合と、有機合成のある方法論の開発を目的にした研究過程で、その結果として反応の応用例としてある特定の化合物を合成する場合がある。前者の合成目標としては、たとえば天然物のように化合物の構造が決まっている場合と、material science、医薬・農薬などの生理活性物質、また theoretically interesting material などの非天然物 (designed molecule) で、物質の活性・機能の向上を図って構造を最適化していく。

Reaction oriented の研究目的は、有機合成のいろいろな場面で有効に利用できる方法論を開発することであり、方法論としては、反応試薬、触媒の開発のほか、合成手法 (synthetic strategy, synthetic tactics) の開発も挙げられる。

Target oriented の合成とは、まず、target となる分子を設定することから始まる。ここでは、target を合成する目的が重要となる。天然物の first synthesis を目指すのか、たとえば、薬のリード化合物としての量を確保するのかなどの状況が考えられ、どの程度の量を、どの程度の純度で、どの程度のコストで、合成するのかなどが判断基準となる。

合成ルートを考えるときには、通常逆合成で考える。合成の strategy に基づいて、target から順に、

どのような考え（戦略）で合成を進めるかを考慮し、順により簡単な化合物へとさかのぼっていく。次に、各段階の変換について、具体的な試薬・条件を検討する。類似の変換での文献例を調査したり、モデル実験で変換の実現可能性を検証する。これらの下準備を終えたら、合成を実行する。

#### 1.4.2. 合成計画と逆合成

今後、講義に従って詳しく説明するが、合成計画は、目的化合物の特徴に従って立てられる。化合物の骨格が環構造なのか、鎖状構造なのか。また、環構造でも、単環か縮環系か、あるいは、炭素環か、複素環か、などにより、それぞれ最適な合成計画を策定しなければならない。また、合成の効率の面から言えば、直線的なルートより、コンバージェントな合成ルートが、より優れている。

SM A B C D E F TM 各段階 90%でも 47%

SM A B C

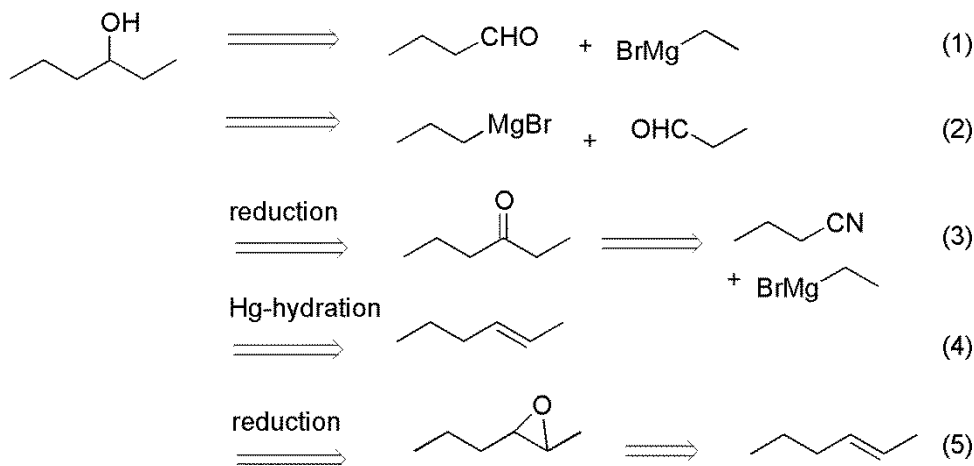
SM<sub>q</sub> A<sub>q</sub> B<sub>q</sub> C<sub>q</sub> TM 各段階 90%で通算収率 65%

たとえば、各ステップの収率が 90%とした場合、SM（出発原料）から 7 段階で TM（合成目標化合物）が得られる時、直線的な合成ルートでは、通算収率は 47%となるのに対し、それぞれ 3 段階で SM および SM<sub>q</sub> から C および C<sub>q</sub> とした後 C+C<sub>q</sub> で TM を得るコンバージェント合成ルートでは、通算収率は 65%となる。

#### 1.4.3. 逆合成の考え方

ある化合物を合成するとき、その合成ルートを決めることは、合成の成否に大きく影響する。

Scheme 1-5

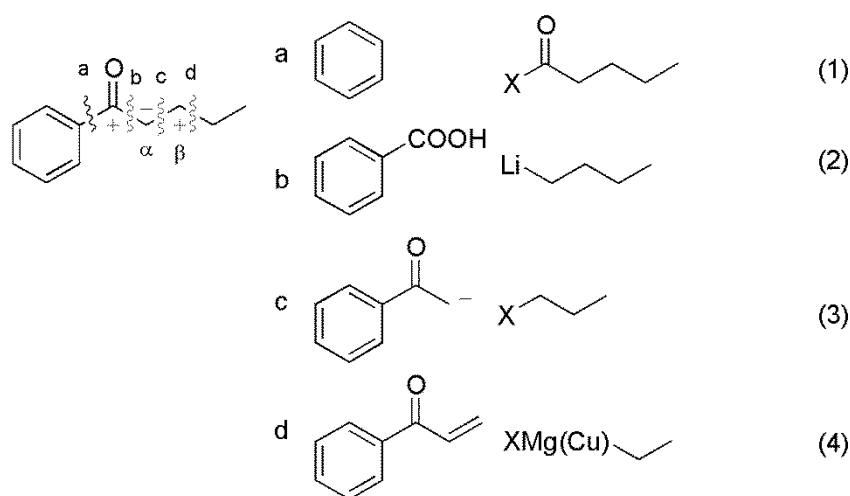


例えば、3-hexanol を合成する場合に、いろいろな逆合成ルートが可能である。(Scheme 1-5) (1)、(2) に示したアルデヒドと Grignard 試薬の反応においても、butanal と EtMgBr、あるいは、propanal と PrMgBr の組み合わせが可能である。この場合どちらのルートを選択するかは、化学的には大きな違いは考えにくいので、試薬の入手しやすさが判断基準として重要であろう。また、(3) の 3-hexanone の還元も有力な方法である。この場合 3-hexanone は、butanenitrile と EtMgBr の反応で合成できるであろう。Butanenitrile が(1)、(2) の原料との比較において入手しやすいかどうか、判断基準となる。(4)、(5) に示した方法は、2-hexene の水和、2,3-epoxyhexane の還元であるが、これらの方法においては、反応の位置選択性が問題となる。

1-phenyl-1-pentanone (Scheme 1-6) の例では、(1) ベンゼンと pentanoyl chloride の Friedel-Crafts 反応、(2) benzoic acid と butyl lithium の反応、(3) acetophenone のエノラートのアルキル化、(4) phenyl vinyl ketone への EtMgBr の Cu 触媒を用いた 1,4-付加反応、などの方法が考えられる。カルボニル基を含む化合物の合成においては、結合形成の位置、すなわち、カルボニル基からの極性にに基づく判断が重要である。即ち、カルボニル基の炭素は $[\delta^+]$ の極性であり求核剤の攻撃を受ける。また、カルボニル基の $\alpha$ 位はエノラートとなり得る $[\delta^-]$ の極性、 $\beta$ 位は $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニルを想定すれば求核剤の攻撃を受ける $[\delta^+]$ の極性となっている。

いずれの例でも、出発原料の入手しやすさ、反応の選択性、大量（あるいは少量）合成に適しているか、高収率が期待できるか、さらに最も重要な観点として、反応が計画通りに進行するかどうか（反応が既知かどうか、類似の反応例があるかどうか）を慎重に検討しなくてはならない。

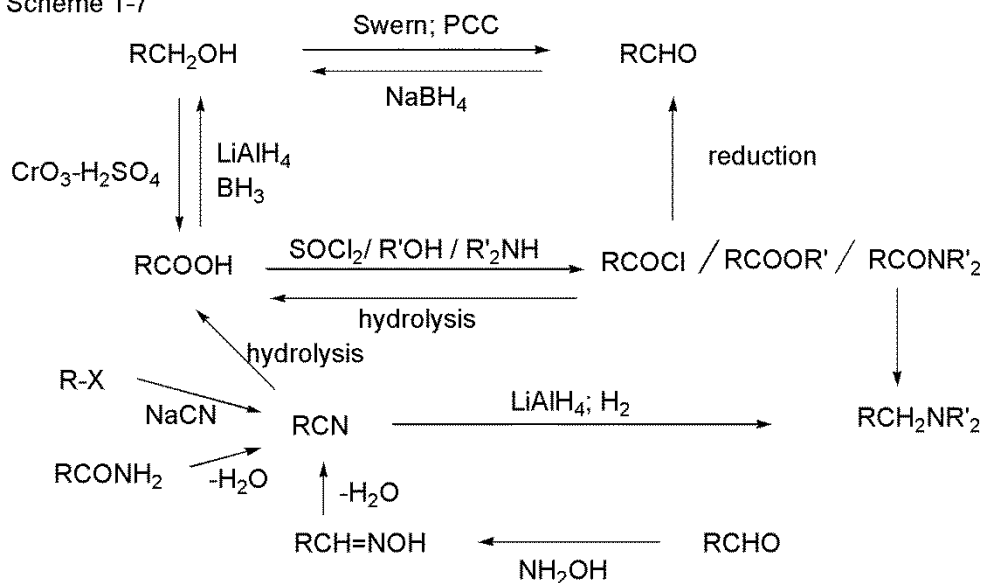
Scheme 1-6



#### 1.4.4. 官能基の調整

合成を考える時、官能基を TM に合わせることは必ずしも容易ではない。官能基によっては骨格形成に不向きな官能基もあることから、骨格形成時に TM に必要とされる官能基とは異なる官能基を用い、さらに官能基変換を行うことで、所望の化合物を得る方法をとることが有利となる場合も多い。ここで、一般的に重要な官能基の相互変換法と除去法をまとめておく。(Scheme 1-7)

Scheme 1-7

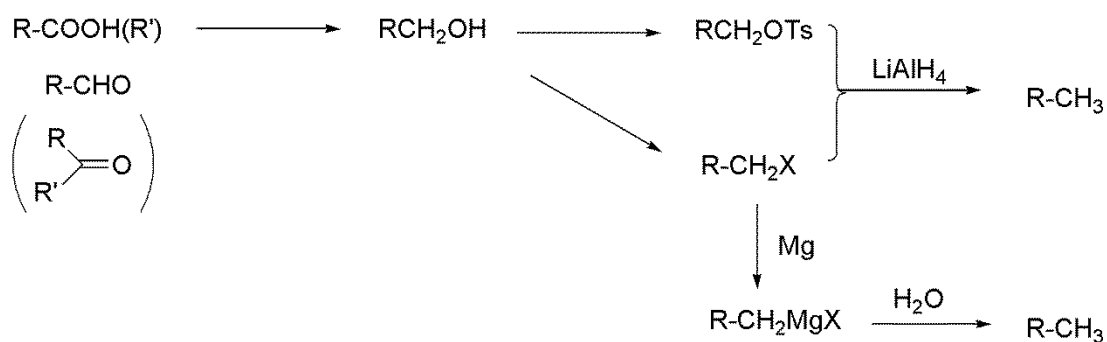


アルコールは、酸化反応によって、1級アルコールはアルデヒドまたはカルボン酸に、2級アルコールはケトンに変換できる。逆にカルボニル化合物（ケトン、アルデヒド、カルボン酸、エステル）は還元により、アルコールに変換される。このことは、**TM** がアルコールであっても、ケトンであっても、合成目標化合物は同じであるということが言える。カルボン酸は、エステル化でエステルに、逆にエステルは加水分解によりカルボン酸に変換できる。

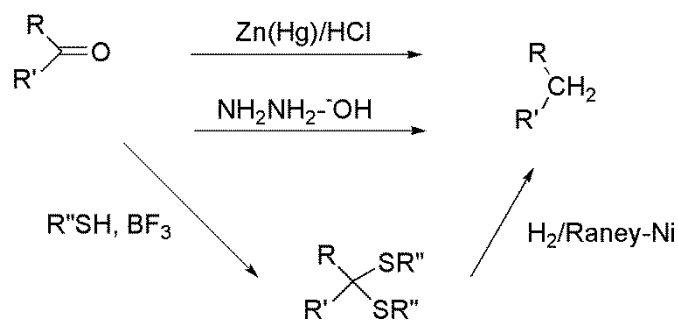
また、アルコールは、**TsCl** と反応することでスルホン酸エステルに変換でき、脱離基とすることができる。また、アルコールはハライドとも相互変換可能なため、合成的には等価であると言える。

**R-X** からは、1炭素増炭したニトリルが合成でき、ニトリルはカルボン酸やアミンに変換できる。また、ニトリルを炭素数の増加なく合成するには酸アミドや、オキシムを脱水すればよい。これらは、それぞれカルボン酸、またはアルデヒドから合成することができる。

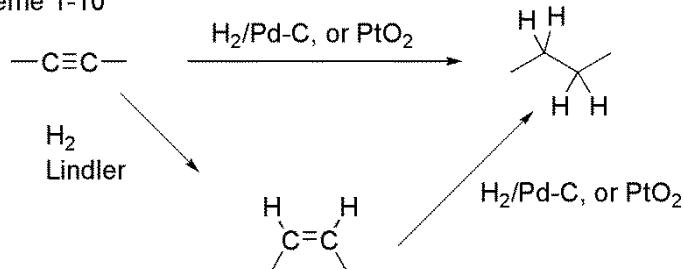
Scheme 1-8



Scheme 1-9



Scheme 1-10



スルホン酸エステルやハライドは還元、または Grignard 試薬を経てアルカンに変換できるので、カルボニル化合物やアルコールは、アルカンと合成的に等価であると言える。(Scheme 1-8) また、カルボニル基は、酸性条件 (Rosemund 還元) アルカリ性条件 (Wolf-Kishner 還元) あるいは中性条件 (ジチオアセタールの Ra-Ni 還元) でアルカンに変換できる。(Scheme 1-9) さらに、C-C 結合生成に利用できるアルキンは、アルカン (もしくはアルケン) に還元できるので、合成計画の拡大に有効である。(Scheme 1-10)

### 1.5. 天然物化学と有機合成

天然物化学 (natural products chemistry) とは、生物が産生する物質 (天然物と呼ばれる) を扱う有機化学の一分野である。

有機化学で言う天然物では、主に生化学で扱われているタンパク質、炭水化物、核酸の生体高分子以外の、低分子有機化合物を研究対象としている。天然物の性質・機能としては、香料・色素、毒 (薬)、などのほか、生体機能調節 (ホルモン・ビタミン) や情報伝達 (フェロモン) などがあり、それをヒトは生活の向上のために利用している。

例えば、最近開発された抗がん剤エリブリン (eribulin、ハラヴェン Halaven) は、海洋生物海綿から単離された天然有機化合物であるハリコンドリン B の大環状ケトン合成アナログ (構造類縁体) である。

(Figure 1-12)

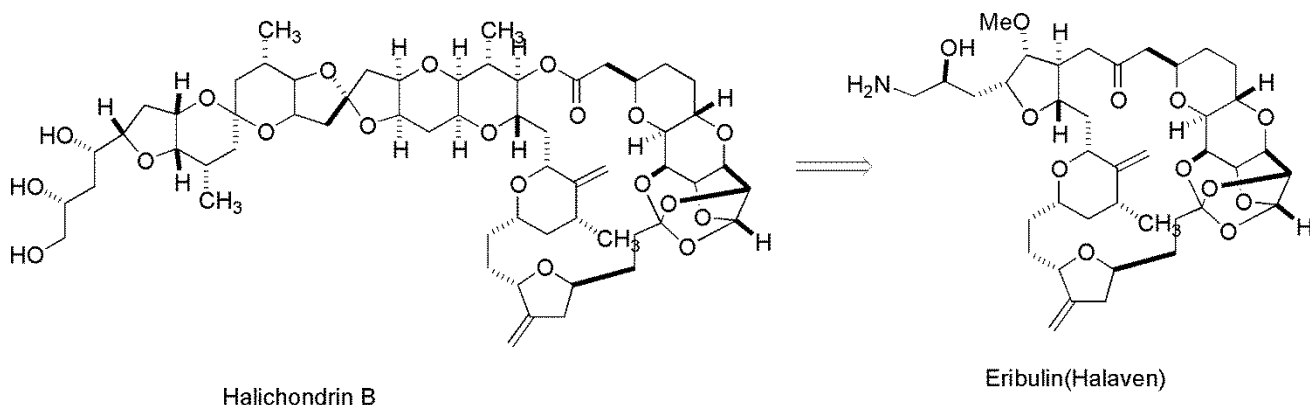


Figure 1-12

天然物化学の目的は、天然から有用な物質を発見し、その供給法を確立することにある。そのため、通常以下のような流れに従って研究が行なわれる。

### 1. 天然物の単離

有用な物質を発見するために、すでに有用な作用が知られている生物体からその作用をもたらしている物質を単離する。蒸留や再結晶などの物理的方法、酸や塩基などによる分画などの化学的方法や、クロマトグラフィーによる分画により、目的とする活性物質を単離する。

### 2. 天然物の構造決定

次に、単離した化合物の構造決定を行なう。古くは元素分析と分解反応による構造決定が行なわれていたが、現在では機器分析によってとって代わられている。高分解能の質量分析法により分子式が決定でき、赤外分光法 (IR) や核磁気共鳴分光法 (NMR) によりどのような官能基や部分構造を持つかが決定できる。特に二次元 NMR では炭素原子がどのように連結しているかを決定するのに有用な情報が得られる。もし単結晶が得られれば X 線構造解析により直接構造を決定することができる。

### 3. 天然物の合成

各種の機器分析のデータから導かれた構造はあくまで推定である。実際に合成を行なったところ導かれた構造が間違っていた例も多く存在する。そのため構造が推定された天然物は全合成により、その構造を確認する必要がある。また、たとえば、ある生理活性物質が非常に高い活性を持っている場合、単離された化合物が 99% の純度を持っていたとしても、真の活性本体は 1% の不純物の方に存在していることがある。そこで、別途その化合物を全合成し、合成品が同じ強度で活性を持っていた場合に、初めて活性本体の構造が決定されたことになる。

また構造が確認された物質の作用について、より詳細な実験を行なうためにある程度の量を供給する必要がある。そのためより簡便で収率の高い合成法の研究も行なわれる。またその化合物を実際に上市するにあたっては、工業化可能な、また経済的な合成法を開発する必要もある。

以下、実際の天然物の全合成研究を例に、特に立体化学の制御法に注目して、有機合成の考え方を学んでいく。

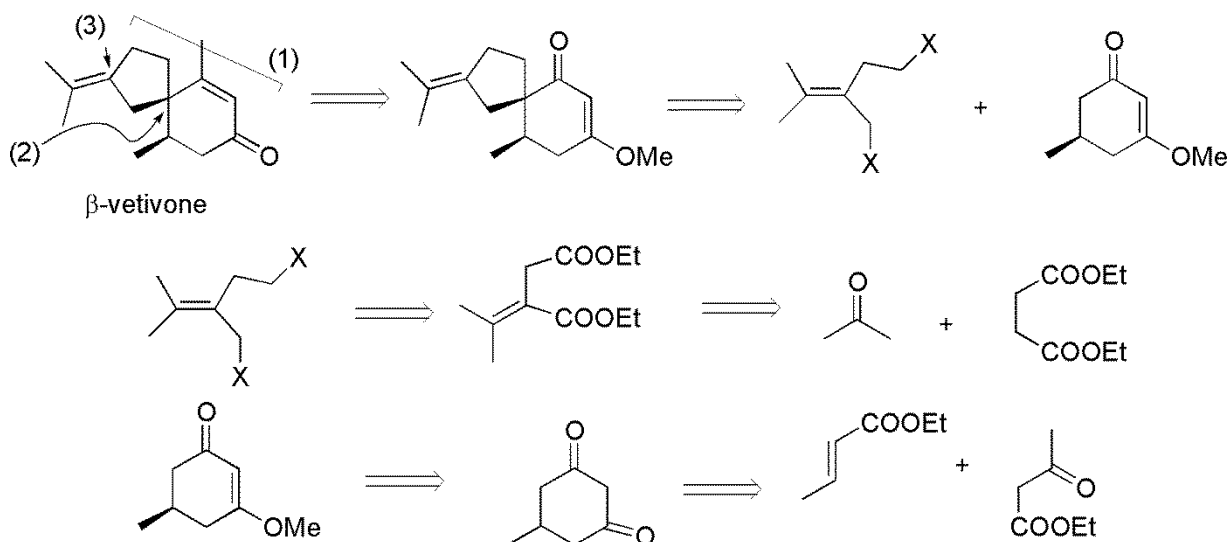
## 1.6. 天然物の合成例

### 1.6.1. 逆合成

合成研究において逆合成や立体選択的合成を行う合成計画のたてかたの実際について、 $\beta$ -vetivone の全合成[1]を例として示しておく。 $\beta$ -vetivone は spiro[4,5]decane 骨格を持つ精油成分で、セスキテルペン的一种である。

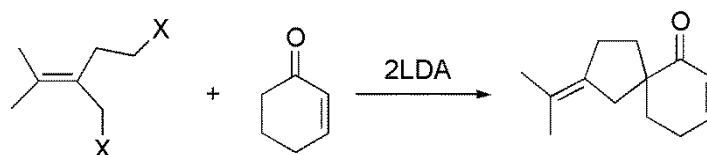
この合成のポイントは、(1) spiro[4,5]decane 骨格の構築方法、(2) cyclohexenone の  $\gamma$ -位のアルキル化方法、(3) スピロ骨格の立体化学の構築方法、すなわち、5員環にあるイソプロピリデン基の位置の制御、が挙げられる。(Scheme 1-11)

Scheme 1-11



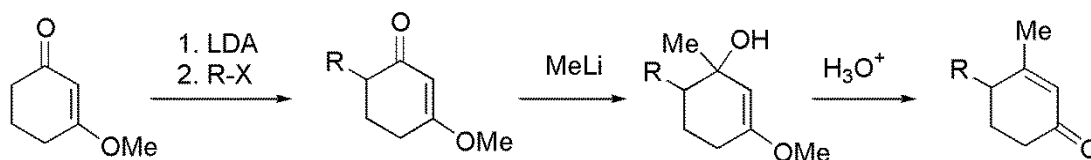
(1) の spiro[4,5]decane 骨格の構築方法については、シクロヘキセノンから強塩基で速度論エノラートを生成し、 $\alpha$ 位で2度アルキル化を行って構築する戦略を立てた。(Scheme 1-12)

Scheme 1-12



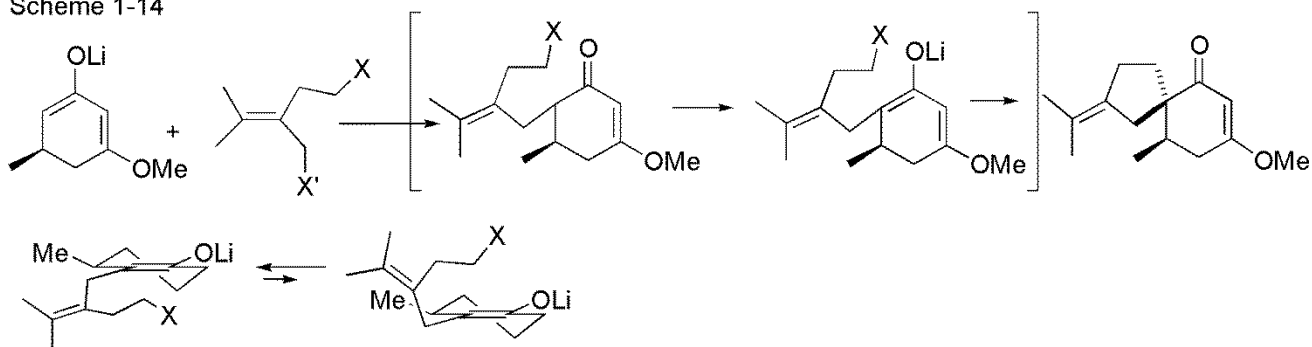
(2) の cyclohexenone の  $\gamma$ -位のアルキル化方法については、通常速度論エノラートが cyclohexenone の  $\alpha$ 位に生じることから、 $\beta$ -アルコキシシクロヘキセノンのアルキル化-加水分解による、ケトンの 1,3-転位 (1,3-transposition) 反応を用いて、達成しようと計画した。(Scheme 1-13)

Scheme 1-13



(3) スピロ骨格の立体化学の構築方法は、アルキル化剤として2つの反応性が異なる脱離基を用いることにより解決することを図った。 $X$ 位はアリル位であり、 $X$ 位より反応性が高い。したがって最初のアルキル化反応は  $X$ 位側で、2度目のアルキル化による環形成は  $X$ 位側のアルキル化で起こることが期待される。その際、アルキル化がメチル基の立体障害を避けて起こることが考えられるので、スピロ炭素の立体化学は望みの立体配置になることが考えられる。(Scheme 1-14)

Scheme 1-14

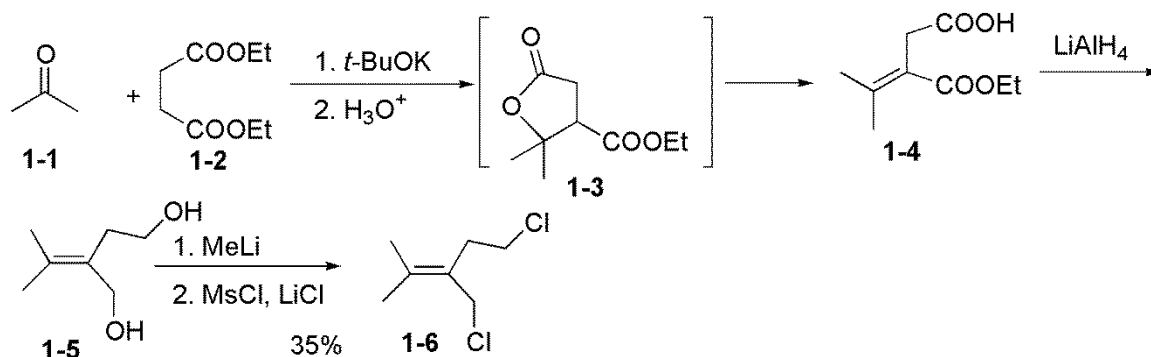


ここで、アルキル化剤はコハク酸エステルとアセトンの交差アルドール縮合で、シクロヘキセノン部は Robinson 環化で合成しようとして計画した。

### 1.6.2. 合成の実際

実際の合成は、Stobbe 反応と呼ばれる反応で行った。アセトン (**1-1**) とコハク酸エステル (**1-2**) から、*t*-BuOK を塩基としたアルドール反応でモノエステルモノカルボン酸 (**1-4**) が得られた。この反応では、 $\gamma$ -ブチロラクトン (**1-3**) が中間体として生成したために、**1-4** が生成した。**1-4** を  $\text{LiAlH}_4$  で還元してジオール (**1-5**) とした。通常アルコールは容易に塩化物に変換できるが、この基質の場合 5 員環の閉環が起こるために、塩素化は注意が必要で、ジアルコキシドとしてから  $\text{MsCl}$  と反応することで収率 35% でジクロリド (**1-6**) を合成することができた。(Scheme 1-15)

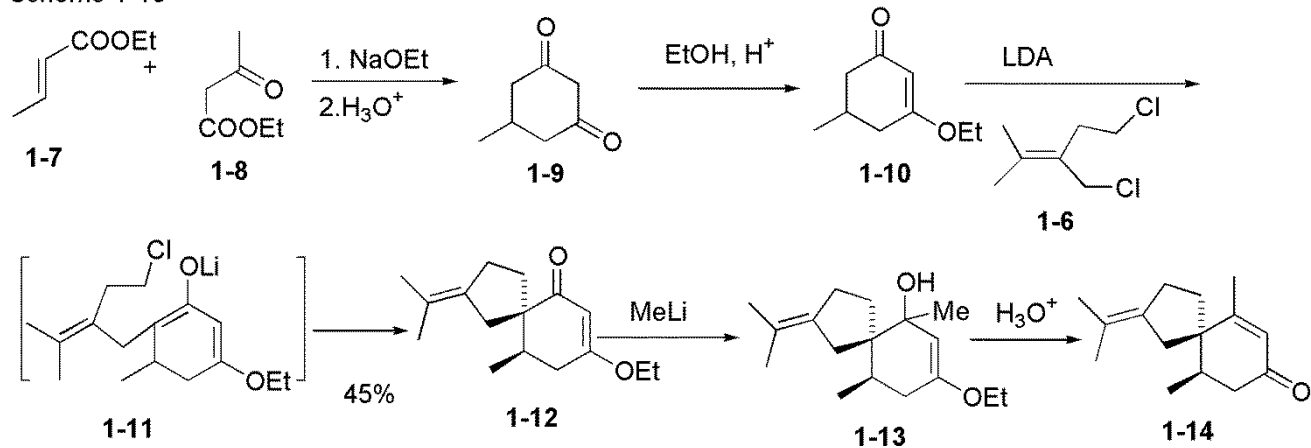
Scheme 1-15



一方、クロトン酸エステル (**1-7**) とアセト酢酸エステル (**1-8**) の Robinson 環化反応で 5-methyl-1,3-cyclohexanedione (**1-9**) が得られ、酸触媒存在下エタノールでエノールエーテル (**1-10**) とした。これを HMPA 存在下、2 当量の LDA を用いてジクロリド (**1-6**) でアルキル化すると、スピロ化合物 (**1-12**) が 45% で得られた。(Scheme 1-16)



Scheme 1-16



(1-12) と  $\text{MeLi}$  との反応で得られた3級アルコール(1-13)を酸処理することで、得られたエノン(1-14)は $\beta$ -vetivoneと一致した。

#### References

[1] Stork, G.: Danheiser, R.L.; Ganem, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 3414

## 第2講 6員環形成反応とステロイド合成 (1)

ステロイドは、広範囲の生物で生合成され、中性脂質やタンパク質、糖類とともに細胞膜の重要な構成成分となっているほか、胆汁に含まれる胆汁酸や生体維持に重要なホルモン類（副腎皮質ホルモンや昆虫の変態ホルモンなど）として、幅広く利用されている。

コレステロールは 18 世紀からその存在が知られており、その後発見されたステロイドホルモン類との関連付けから盛んに合成研究が行われ、1930 年代から 1960 年代にかけての有機合成化学の進歩に大きく貢献した。(Figure 2-1)

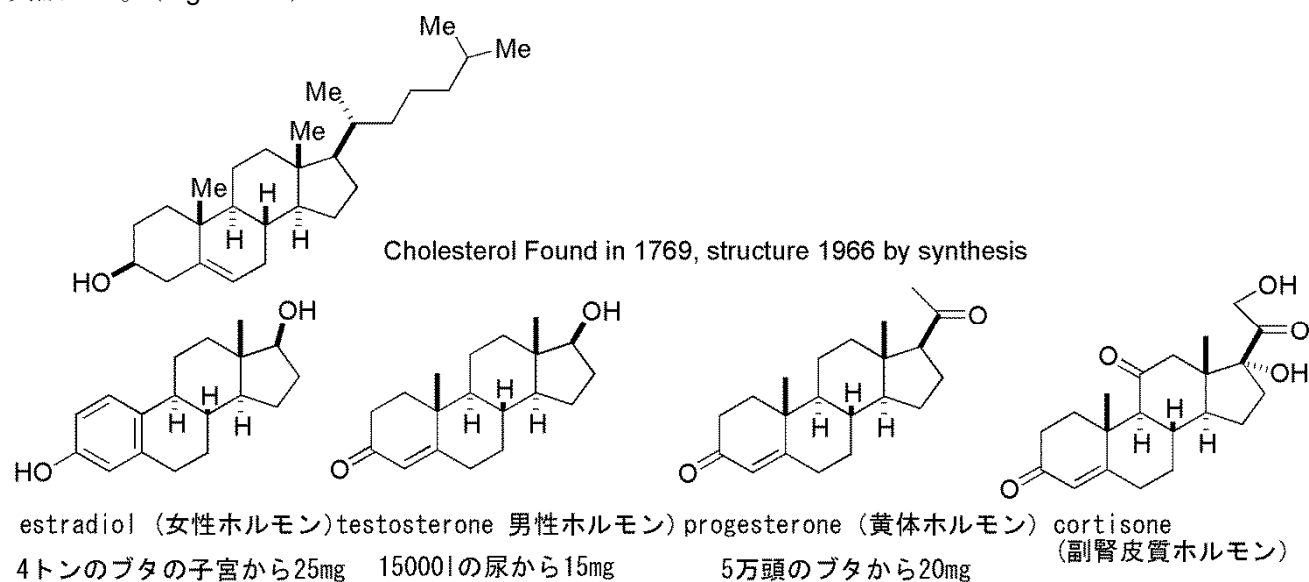


Figure 2-1

特にステロイドホルモン類は、天然からはごく微量しか単離できなかったもので、豊富に入手できる他の物質から人工的に誘導する方法（有機合成）が研究された。その後、天然物からの誘導ではなく、人工的に合成する方法（全合成）が研究され有機合成の発展につながった。

ステロイド類は、基本骨格として A-B-C-D 環と呼ばれる 6-6-6-5 の4つの環が縮合した形をしており、特に6員環形成反応と、それに伴う立体化学の制御問題を理解することが重要な課題となった。

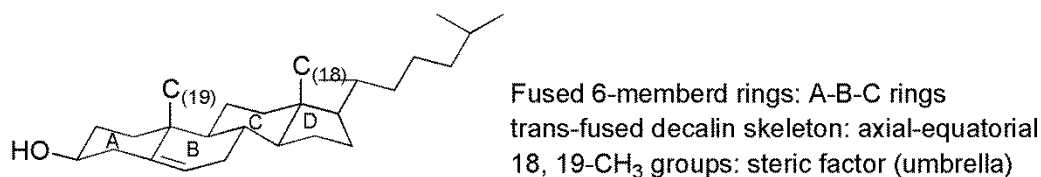


Figure 2-2

B-C 環の接合部分に見られる *trans*-decalin は分子全体の%形+を決定付けるのに重要なポイントである。

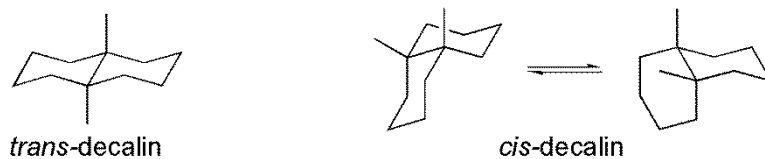


Figure 2-3

デカリンはトランス型がシス型より安定であり、トランス型ではいす型 いす型のコンフォメーション

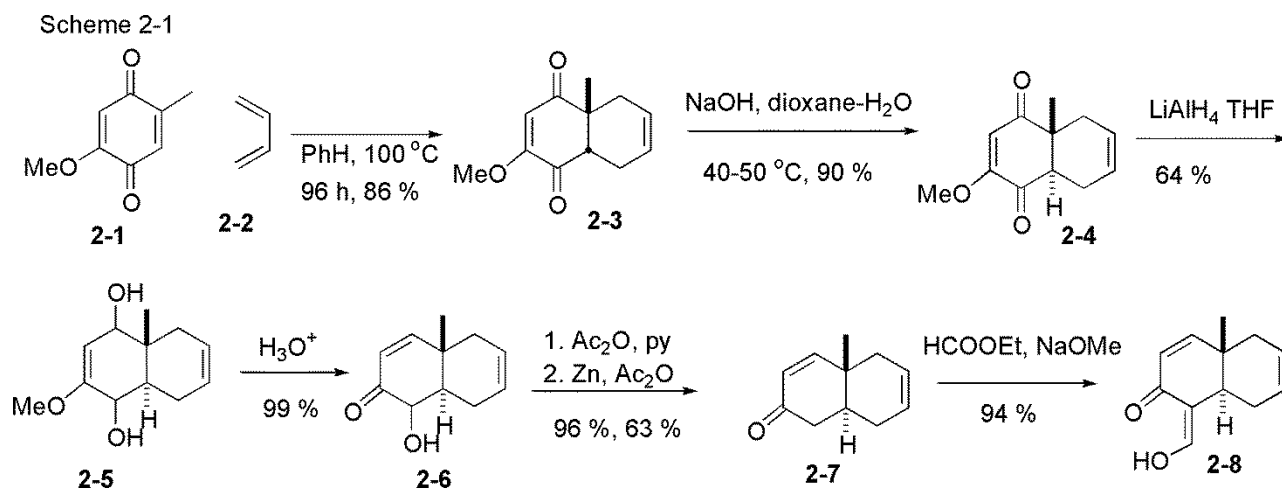
が唯一であるのに対し、シス型では両環がフリップした2つの安定配座が存在できる。(Figure 2-3) ステロイド類には、特徴的に2つのメチル基 (C18、C19) が存在する。これらは、ちょうど4つの環が形成する剛直なプラットフォームの上面を覆う役割を果たしており、合成反応において立体選択性の発現が期待できる。

## 2.1. Woodward の Cholesterol 全合成

初期のステロイドの合成研究では、主に(1)トランスデカリンの安定性、(2)核間メチル基の立体障害、を利用して立体化学を構築している。

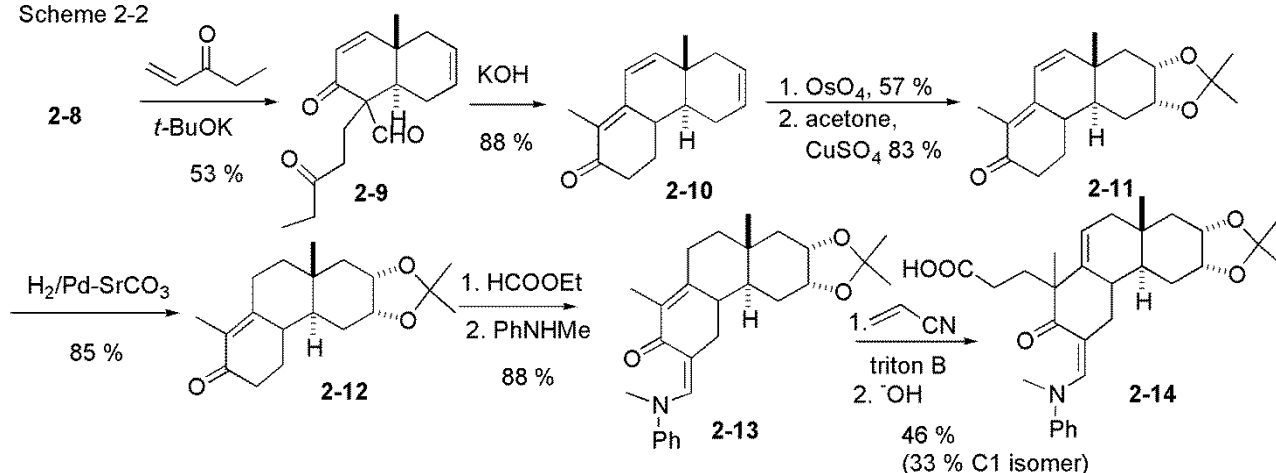
1951年に発表された Woodward による Cholesterol の全合成を見てみよう。[1][2]

Quinone (2-1) と butadiene (2-2) の Diels-Alder 反応で *cis*-decalin (2-3) を合成した。これを、アルカリ条件で異性化して、より安定な *trans*-decalin (2-4) に変換した。ジケトン部を還元し (2-5) 酸加水分解で  $\alpha\gamma$  ヒドロキシ  $\alpha,\beta$  不飽和ケトン (2-6) とした。 $\alpha$ 位のヒドロキシ基を還元的に除去 (2-7) した後、 $\alpha$ 位にホルミル基を導入し 2-8 とした。(Scheme 2-1)



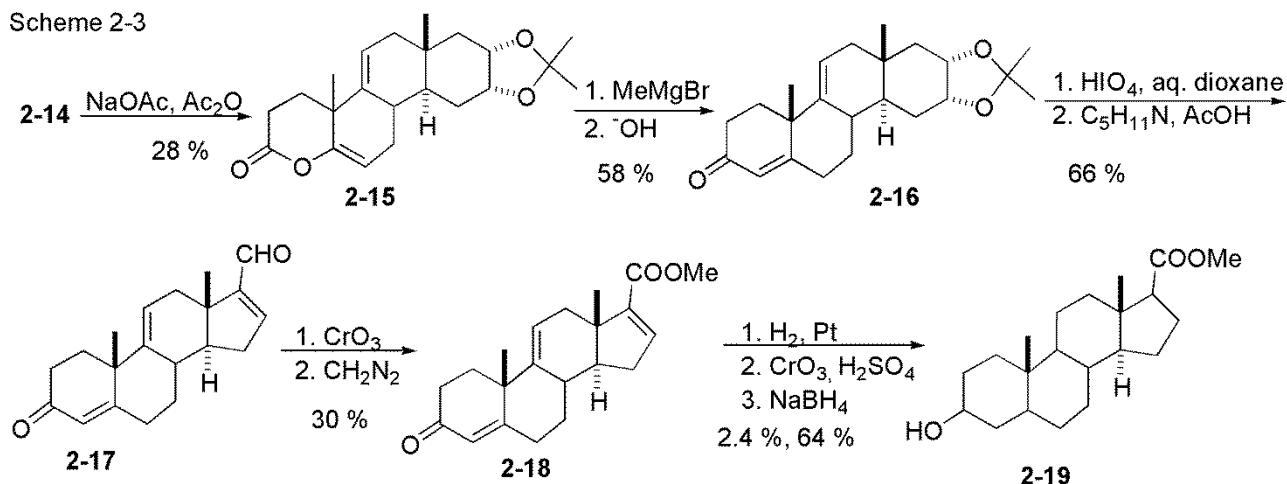
次に、2-8 にエチルビニルケトンとの Michael 反応で 3-オキソペンチル基を導入した。(2-9) アルドール環化で B 環を作り、同時にホルミル基は逆 Claisen 反応で除去された。(2-10) 2-10 の D 環修飾のために  $\text{OsO}_4$  で *cis*- $\alpha$ ジオールを導入しアセトニドで保護した。(2-11) この反応の立体選択性は核間メチル基の影響で、 $\alpha$ 体が有利となる。2-11 の  $\gamma,\delta$  の二重結合を選択的に水素化して 2-12 とした後、B 環の  $\alpha$ 位をエナミンでブロックし、(2-13) A 環構築のためにシアノエチル基を、ジェノラートの  $\alpha$ 位アルキル化で導入した。(2-14) ここでの立体選択性は 46% : 33%であった。(Scheme 2-2)

Scheme 2-2



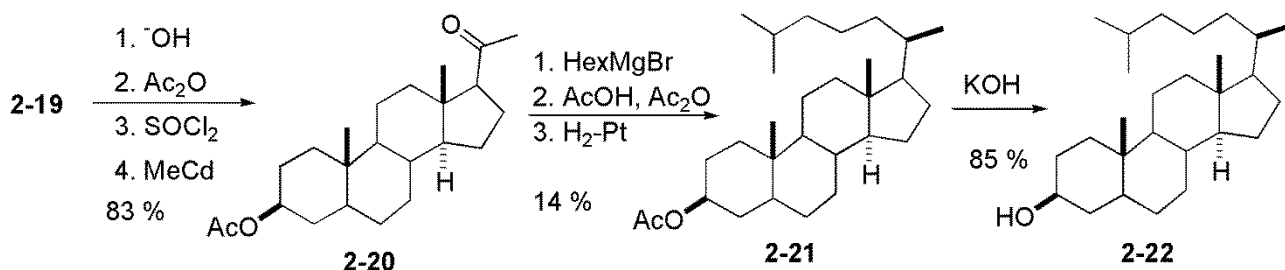
2-14 を脱水環化してエノールラクトン (2-15) とした後、MeMgBr でジケトンとして、アルドール環化で A 環エノン を合成した。(2-16) D 環はジオールの酸化開裂でジアルデヒドとして、Dieckmann 縮合で 5 員環を構築した。(2-17) ホルミル基を酸化-エステル化した後、水素化-A 環部の還元により、飽和アルコールとした。(2-19) 2-19 は digitonin を用いて分割し、光学活性体とすることができた。(Scheme 2-3)

Scheme 2-3



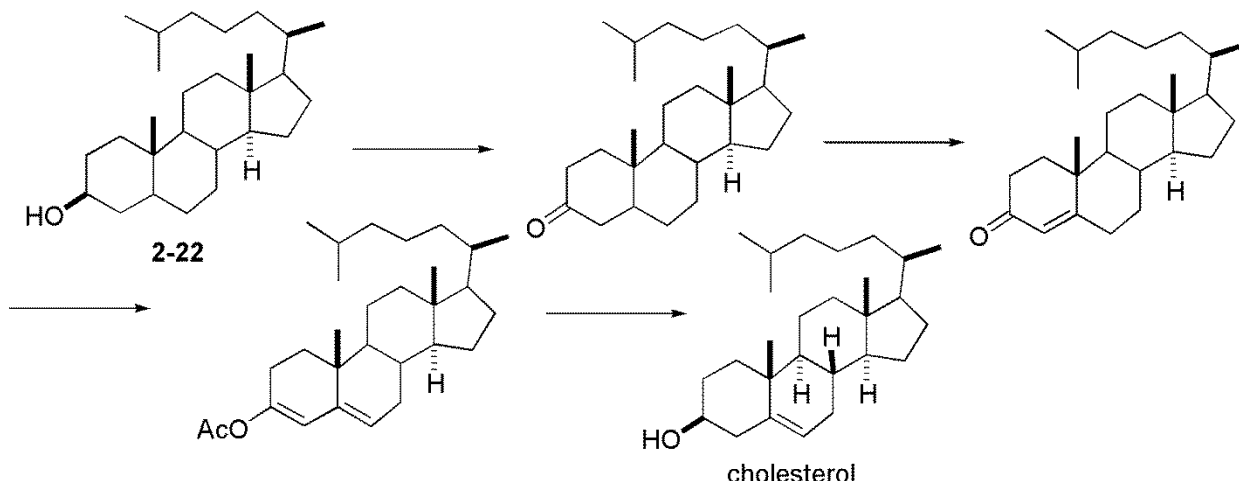
2-19 のエステルを 4 段階でメチルケトン (2-20) に変換して、D 環を修飾した。(2-21) 2-22 からは、既知の方法に従って、 $\beta,\gamma$ -二重結合の形成を行い、全合成を完成した。(Scheme 2-4)

Scheme 2-4



2-22 からコレステロールへの変換は、1. Cholestanone への酸化、2. 臭素化と脱離反応による $\alpha,\beta$ -不飽和ケトンへの変換、3. ジエノールアセテートへの変換、4.  $\text{LiAlH}_4$ 還元によるコレステロールへの変換、である。(Scheme 2-5)

Scheme 2-5



1951年当時では NMR はまだ開発されていなくて、立体選択性の詳細な比率は算出できず、また、反応生成物の同定はもっぱら、既知物質との混融に頼らざるを得ない状況であった。その中でこれだけの段階数を経た全合成を完遂したことは驚愕というほかない。

## 2.2. Robinson 環化反応

この合成では、4つの環を合成するのに、原料のキノンから、Diels-Alder 反応と、Robinson 環化反応を2度用いている。有機合成論的には、Robinson 環化は6員環合成に最適の方法論である。(Figure 2-4)

### Robinson Annelation

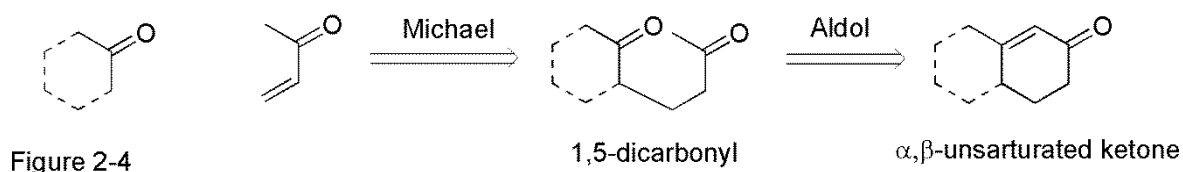


Figure 2-4

1,5-ジケトンからは、分子内アルドール反応で6員環 $\alpha,\beta$ -不飽和ケトンが容易に生成する。1,5-ジケトンに、ケトンエノラートの $\alpha,\beta$ -不飽和ケトンへの付加反応で合成することは、極性の観点からも合理的である。Figure 2-5 に示したように、A、B どちらの結合で切断しても、それぞれのフラグメントの極性は $\delta^+$ 、 $\delta^-$  (または $\delta^-$ 、 $\delta^+$ ) となり、結合生成において極性転換の必要はない。Scheme 2-6 に反応機構を示した。

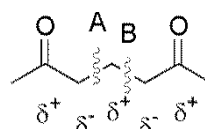
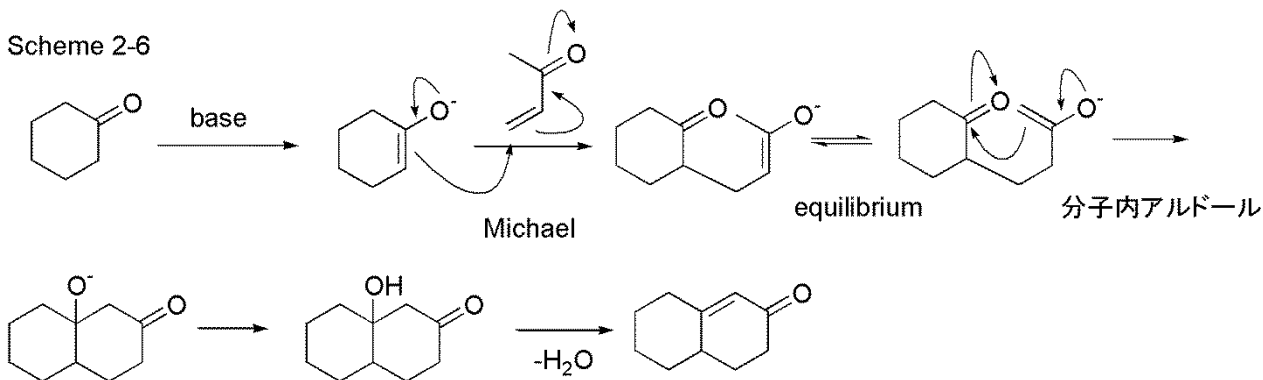


Figure 2-5

Scheme 2-6

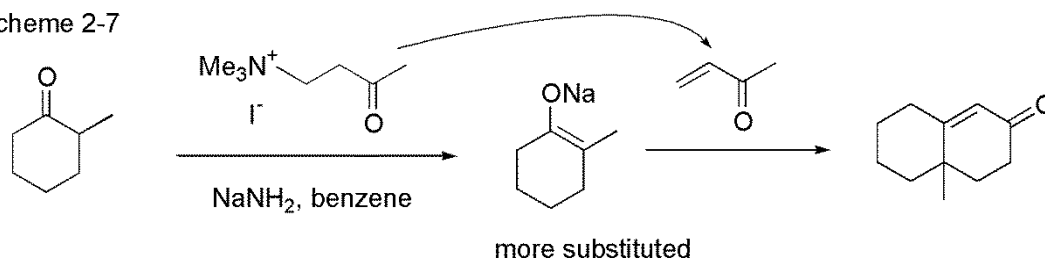


Robinson 環化には、基質である $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン（特にメチルビニルケトン）が、塩基性条件下重合を起こしやすいという実用性における欠点がある。また、非対称のケトンからのエノラート生成の位置選択性（速度論エノラートと熱力学エノラートの作り分け）の問題も解決しなければならない。

メチルビニルケトン（MVK）の安定性に関しては、(1) Mannich 反応の利用 (Scheme 2-7)、(2) Enamine の利用 (Scheme 2-8)、(3) MVK 安定等価体の利用 (Scheme 2-11)、という解決策が開発されている。

### (1) Mannich 反応の利用

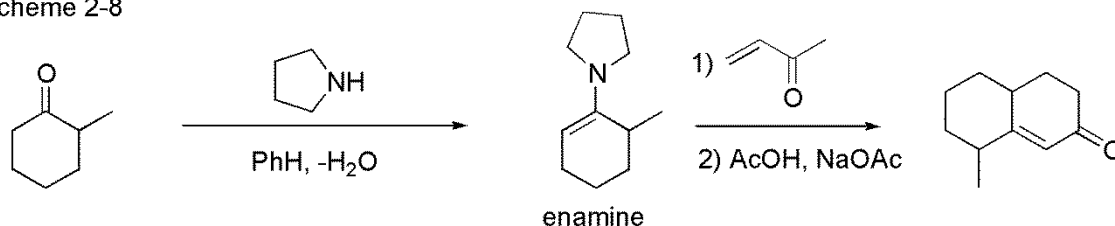
Scheme 2-7



メチルビニルケトン（MVK）の代わりに、アセトン-ホルマリン-トリメチルアミンを混合して調製するアンモニウム塩（Mannich 塩基）を用いることができる。この手法を使うと、塩基性条件下で MVK が徐々に生成しエノラートと反応するために、収率の向上を図ることができる。

### (2) Enamine の利用

Scheme 2-8



エナミンは2級アミンとケトンから調製される、エノラートの窒素アナログであり、エノラートに比べ反応性は低いが、塩基性が低い（アルコキシド vs アミン）特徴を持つ。そのため、MVK の重合を抑えることができる。また、エナミンは非対称ケトンからは、熱力学的により安定な異性体を生成するので、速度論エノラートを用いる場合と異なる位置異性体を合成することができる。

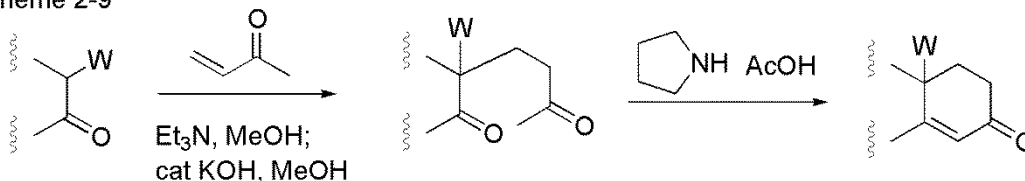
### (3) 酸性度の高いカルボニル～活性メチレン化合物の利用

Robinson 環化のケトン成分として、単独ケトンではなく活性メチレン化合物を用いることができる。

単独ケトンの $\alpha$ 位水素の pKa が $\sim 20$  程度であるのに対し、活性メチレン化合物では pKa は 10~12 であるので、エノラートを生成するのに必要な塩基の塩基性を抑えることができる。(Scheme 2-9)

Woodward の合成でも、**2-8** から **2-9** への変換にこの手法が用いられている。

Scheme 2-9

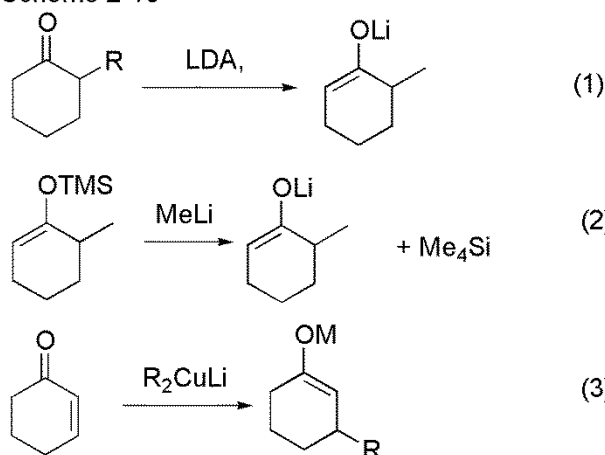


W= COR, CHO, COOR, Ar,

非対称ケトンからエノラート生成位置を制御するには、速度論エノラートを用いるか、熱力学的エノラートを用いるか、が基本的な考え方である。一般に $\beta$ より置換基が多い $\alpha$ エノラートは熱力学的に安定である。一方、カルボニルの $\alpha$ 位のより置換基が少ない炭素につく水素が、より酸性度が高いと考えられる。

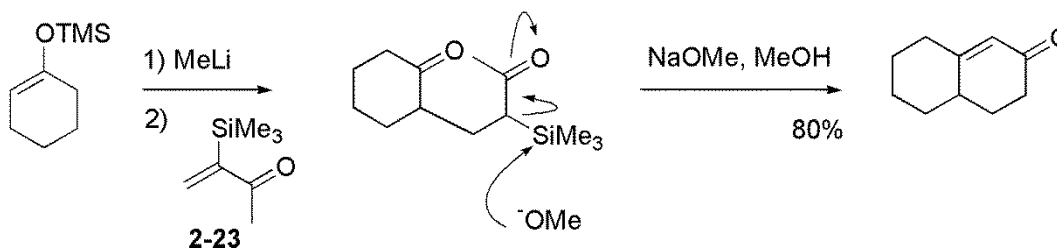
(Scheme 2-10 (1)) エノールシリルエーテルは、生成条件により少置換側-多置換側いずれも合成できる。これを MeLi と反応させるとアルキル化の反応性がない Si エノラートから、アルキル化に反応性が高い Li エノラートに変換することができる。(Scheme 2-10 (2)) また、 $\alpha,\beta$ -不飽和ケトンに対する有機銅試薬の共役付加反応で、位置選択的にエノラートを調製することができる。これらの反応は、エノラートの生成位置の制御に有効である。(Scheme 2-10 (3))

Scheme 2-10



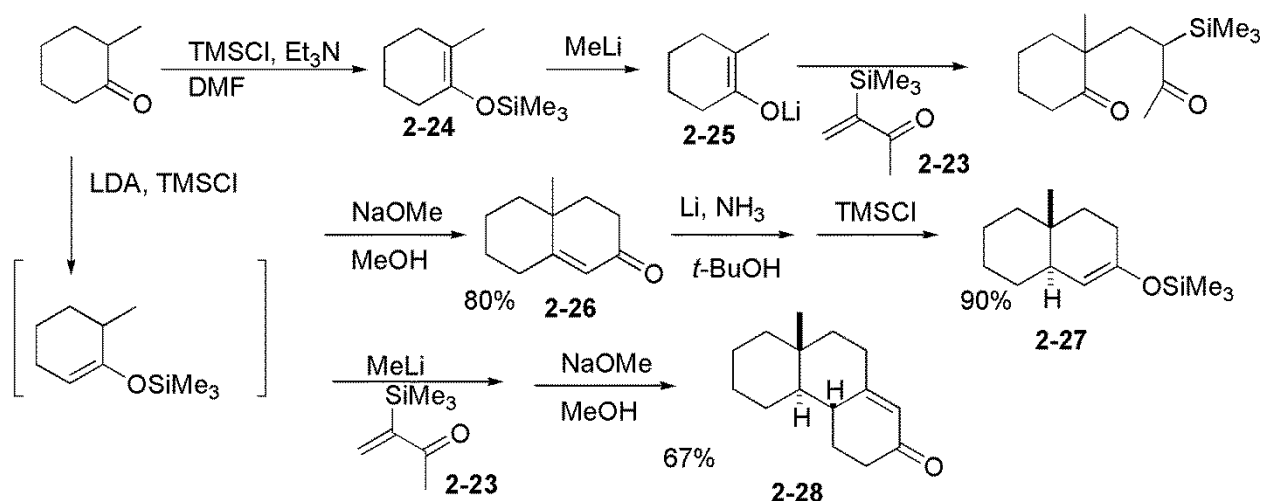
(4)  $\alpha$ -シリル MVK (**2-23**) はシリル基の効果により塩基条件下安定であり、Robinson 環化反応の収率向上に有効である。(Scheme 2-11) [2] [3]

Scheme 2-11



実際にこの試薬を用いて、3環系が高収率で構築できることが示されている。(Scheme 2-12) [3]

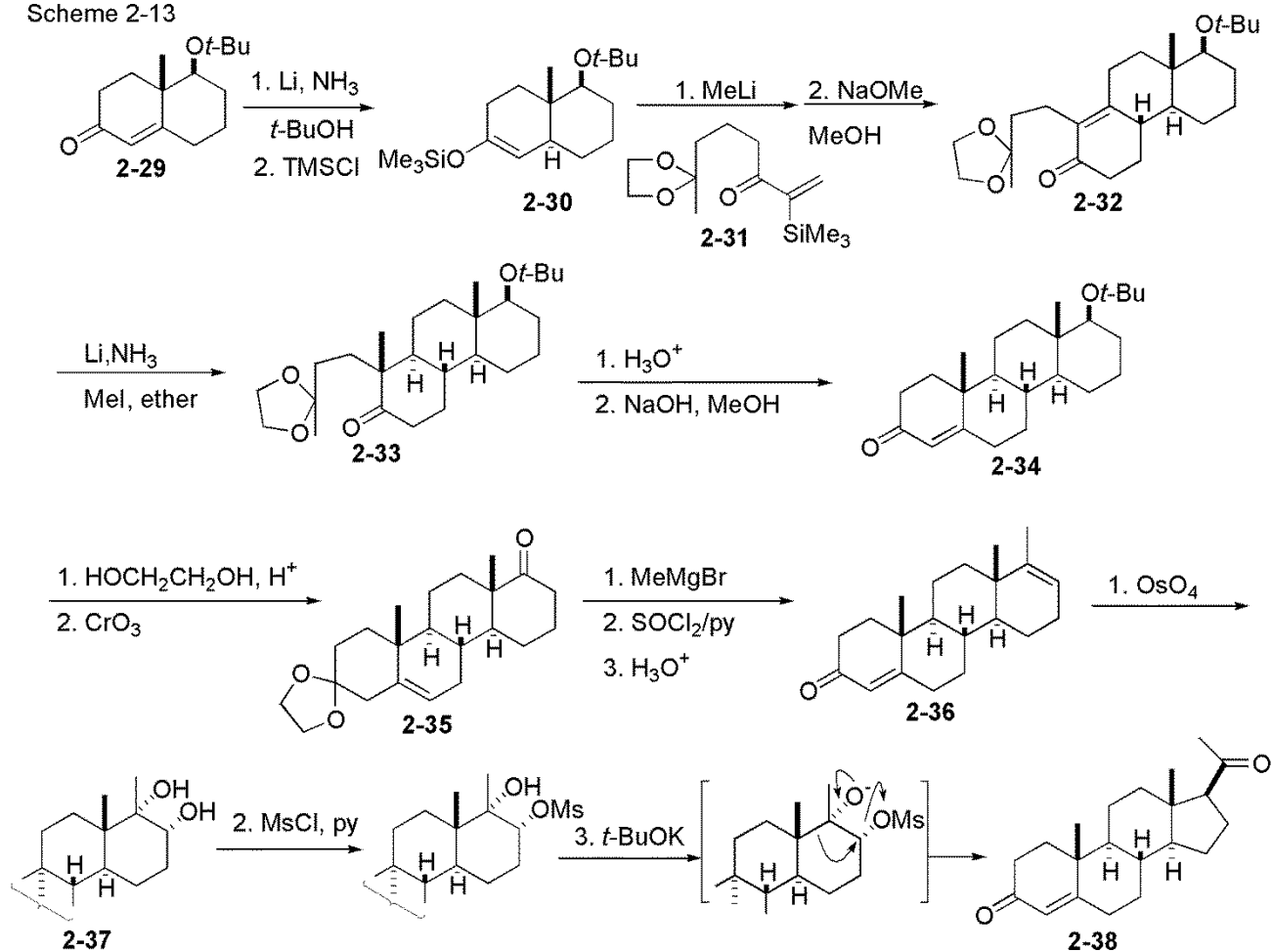
Scheme 2-12



2-メチルシクロヘキサノンから誘導した熱力学的4置換エノールシリルエーテル (**2-24**) と、メチルリチウムの反応で選択的に4置換リチウムエノラート (**2-25**) を生成した。これと、 $\alpha$ -シリル MVK (**2-23**) の反応は円滑に進行し、NaOMe 処理で $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン (**2-26**) が80%で得られた。これを、Birch還元しシリル化すると、90%で *trans*-デカリンのエノールシリルエーテル (**2-27**) が得られた。同様の操作 (1: MeLi, 2: Si-MVK, 3: NaOMe) で3環性のエノン (**2-28**) が67%で得られた。

### 2.3. Progesterone の全合成

Scheme 2-13





この方法を利用した、progesterone の全合成を紹介する。(Scheme 2-13) [3][4]

二環性のエノン (2-29) を出発原料として、Birch 還元とエノラートのシリル化でエノールシリルエーテル (2-30) を合成した。この際デカリン骨格は *trans* 体となった。MeLi との反応で生成したリチウムエノラートを $\alpha$ -シリル MVK (2-31) と反応して、塩基により環化すると 3 環性ケトン (2-32) が得られた。エノン部を Birch 還元でトランスデカリン型エノラートとして、MeI でアルキル化すると、メチル基は選択的に *axial* 配置で導入された。(2-33) エチレンアセタールを加水分解して、アルドール縮合すると A 環エノン (2-34) が得られた。エチレンアセタール化条件で、アセタール化、二重結合の移動、D 環部の *t*-Bu エーテルの除去を行い、酸化して D 環ケトン (2-35) とした。メチル化、脱水、アセタールの加水分解で D 環二重結合とした (2-36)。D 環を 5 員環に環縮小するために、OsO<sub>4</sub> で *cis*- $\alpha$ -ジオール (2-37) とし、2 級水酸基のみを Ms 化—塩基処理を行うと、メシレート脱離とともに転位が起こり、*equatorial* アセチル基を持つ 5 員環 (2-38) が得られた。この化合物は、progesterone である。

このように、ステロイド類の合成には、Robinson 環化反応を 6 員環形成に利用するのが効率的であることが多くの例で示されている。また、立体化学は、主にトランスデカリンの安定性と、核間メチル基の立体障害による立体選択性発現が利用されている。

#### References

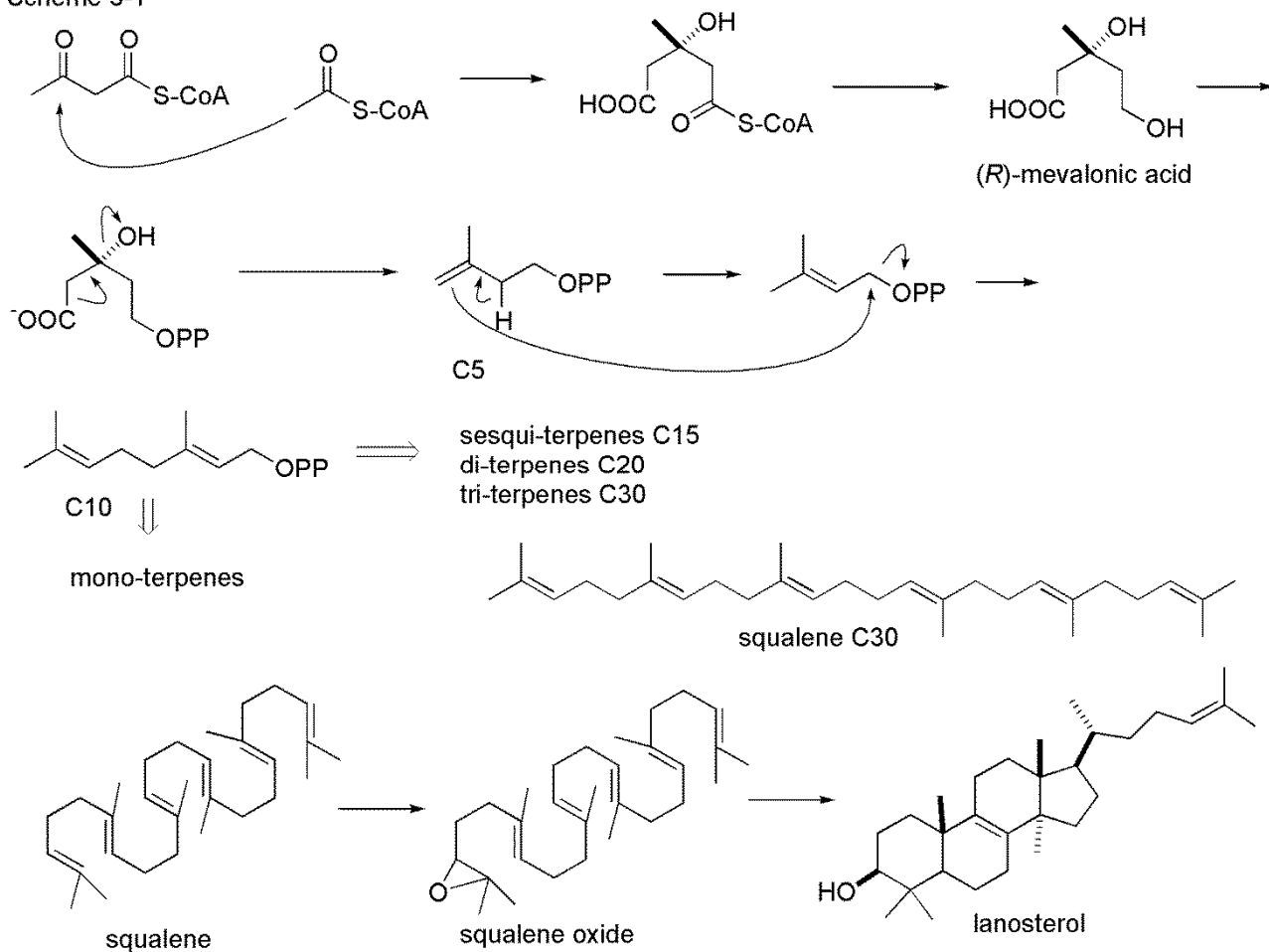
- [1] Woodward, R. B.; Sondheimer, F.; Taub, D.; Heusler, K.; McLamore, W. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, *73*, 2403-2404
- [2] Woodward, R. B.; Sondheimer, F.; Taub, D.; Heusler, K.; McLamore, W. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, *74*, 4223-4251
- [2] Boeckman, Jr., R. K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 6867-6869
- [3] Stork, G.; Singh, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 6181-6182
- [4] Stork, G.; MaMurry, J. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 5464-5465

### 第3講 6員環形成反応とステロイド合成 (2)

#### 3.1. ステロイド類の生合成

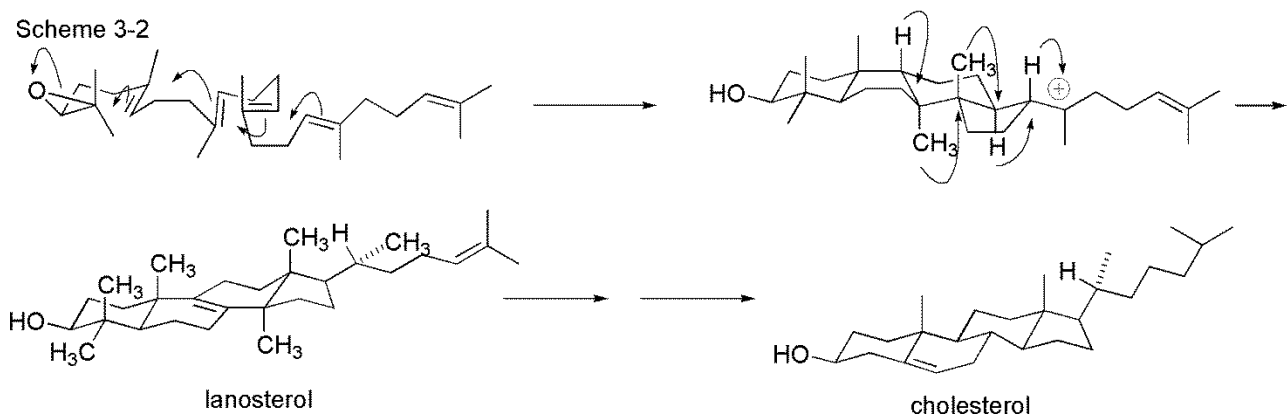
生体内では、酢酸からアセチル CoA などを経てメバロン酸経路に入り、スクアレンが生合成される。スクアレンの 2,3-位が酵素的にエポキシ化されると、一気に閉環反応が進み、ラノステロールが生成する。酵素によりエポキシ酸素がプロトン化されるのをきっかけに、4つの二重結合の $\pi$ 電子が倒れこんで $\sigma$ 結合となりステロイドの A, B, C, D 環が一度に形成される。同時に、ステロイドの 20 位炭素上に発生したカルボカチオンを埋めるように、2つの水素 (ヒドリド) とメチル基がそれぞれ1つずつ隣りの炭素に転位することで、熱力学的安定配座となりラノステロールが生成する。(Scheme 3-1)

Scheme 3-1



ポリエンの閉環は空間的に二重結合同士が接近するようなコンホメーションから協奏的におこり、多くの可能な異性体の中から、唯一の立体異性体が生成する。(Scheme 3-2) その後、多くの酵素反応過程をへて、コレステロールやステロイドホルモン類が生合成されている。

Scheme 3-2



### 3.2. Polyene cyclization によるステロイドの合成 1

多環系ステロイドの合成において、ポリエンの環化反応を、最初に人工的に実現したのは、1968 年の Johnson, W. S.らの研究である。(Figure 3-1) [1]

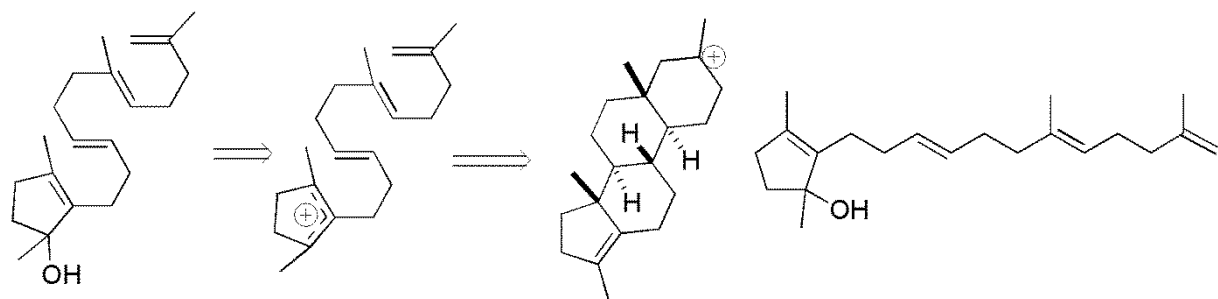


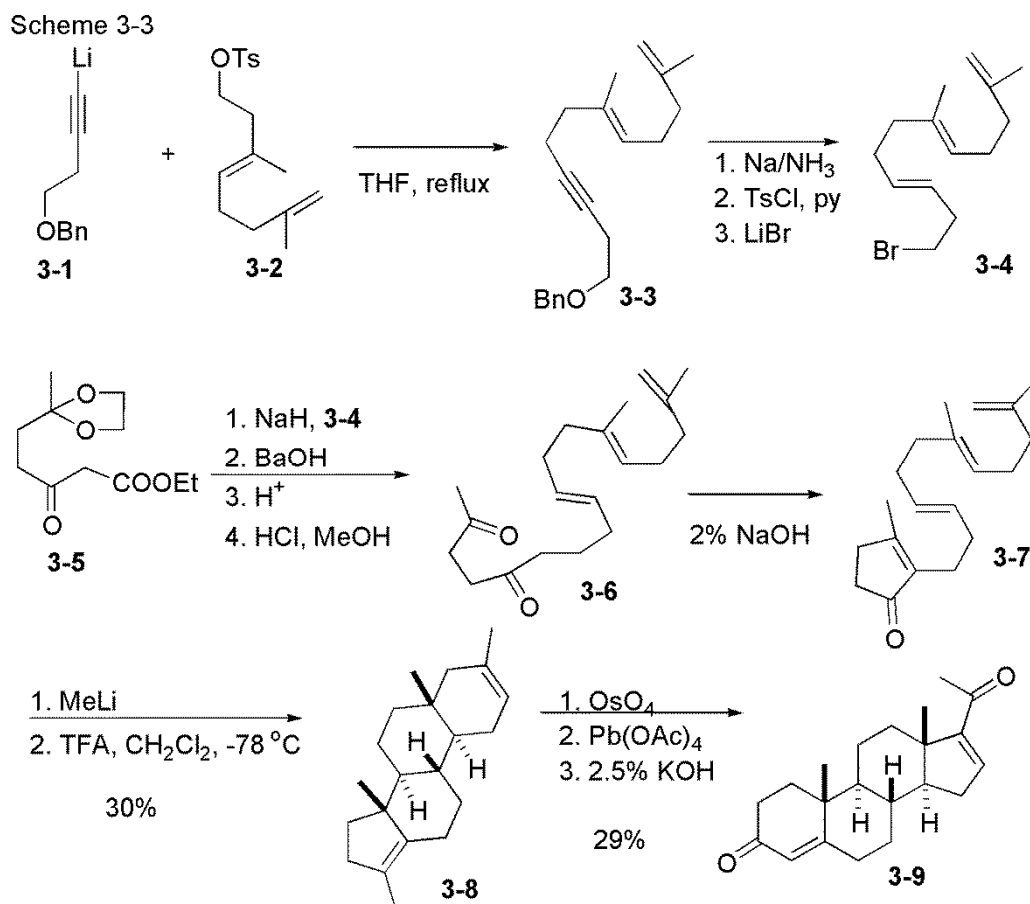
Figure 3-1

シクロペンテノール部をアリルカチオン生成の起点とし、3つの二重結合が連続的に閉環を起こせば、4環系が一気に構築できると考えた。(Figure 3-1) シクロペンテノールを利用するのは、(1) 酸処理で生成するカチオンが、安定なアリルカチオンであることと、(2) 対称型であることが理由である。

2置換のトランス二重結合は三重結合として炭素-炭素結合生成に利用し、Birch還元でトランス二重結合へ変換する計画である。Scheme 3-3 に実際の合成結果を示した。

Liアセチリド(3-1)をジェントシラート(3-2)との反応でアルキル化し(3-3)、Birch還元で三重結合をトランス二重結合とした後、ブロマイド(3-4)に変換した。ケトエステル(3-5)のアニオンを3-4でアルキル化し、加水分解-脱炭酸で1,4-ジケトン(3-6)とした。これをアルドール縮合で環化反応前駆体のシクロペンテノン(3-7)に変換した。3-7はMeLiと反応後、生成したアリルアルコールをCF<sub>3</sub>COOHで処理すると、環化体(3-8)が30%の収率で、単一の立体異性体として得られた。A,D環部の二重結合を同時に切断 アルドール環化してエノン体(3-9)(dehydro-progesterone)が29%で単離された。(Scheme 3-3)

この合成の成功により、適切な位置に、適切な立体化学の二重結合を配置すれば、酵素と同様の多環化反応で、ステロイド類の合成が可能であることが示された。



### 3.3. Polyene cyclization によるステロイドの合成 2 : Progesterone の合成

#### 3.3.1. Progesterone の全合成 : 逆合成

この結果をもとに、Progesterone の全合成を行った。[2]

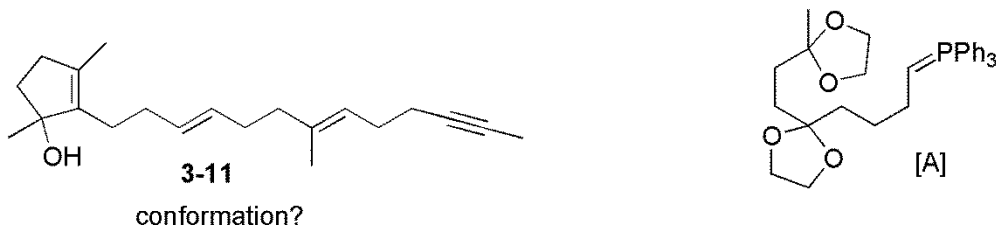
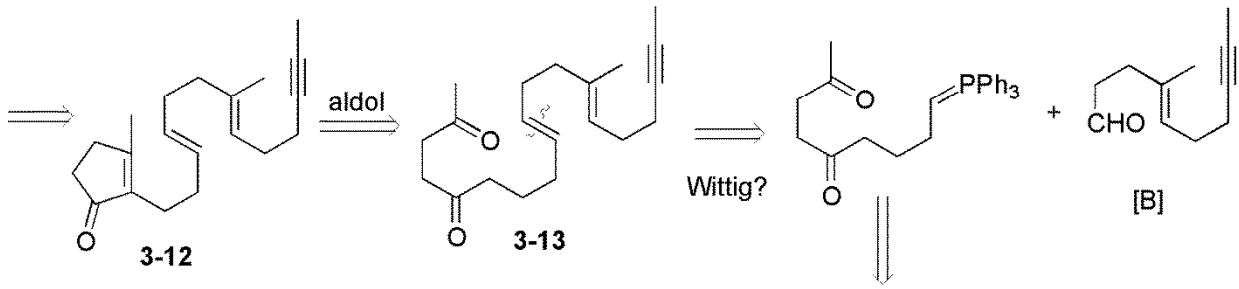
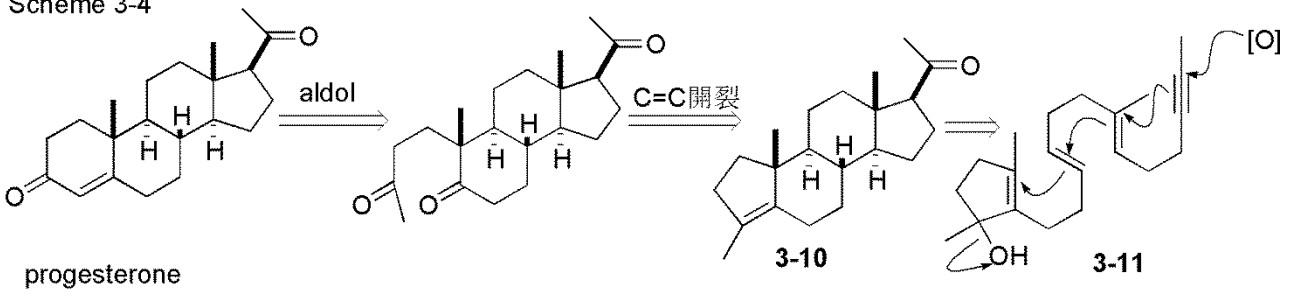
Progesterone では **3-9** と比較して D 環部の二重結合がないので、ポリエンの環化の終点を改良した。

(Scheme 3-4)

A 環部のシクロヘキセノン系をシクロペンテン (**3-10**) から合成することとし、この4環性中間体をポリエン (**3-11**) の環化反応で合成することを計画した。環化の開始点として、ジメチルシクロペンテノールを利用した。そこから、適切な位置にトランス二重結合と、三置換二重結合、さらに三重結合を配置した。三重結合には、環化反応の終点として酸素求核剤の攻撃を考えている。**3-11** のポリエン環化反応の成否は、反応基質が期待するコンフォメーションをとるかどうかに、かかっている。

この環化基質の前駆体としては、シクロペンテノン (**3-12**)、さらに 1,4-ジケトン体 (**3-13**) を設計した。ここで合成上問題となるポイントは、(1) [A]-[B]結合におけるトランス二重結合の合成法：一般に Wittig 反応では、不安定イリドの反応ではシス二重結合が生成するので、ここで新しい立体制御法を開発しなければならない。(2) [A]の 1,4-ジケトンの合成法：極性変換が必要である(3) [B]の三置換二重結合の立体化学制御、がある。

Scheme 3-4



### 3.3.2. Wittig 反応の立体化学

リンのイリドとカルボニル化合物から二重結合が生成する反応は Wittig 反応として知られているが、生成物の立体化学は、使用するイリドの性質によって変わってくる。カルボニル基などと共役したイリドは%安定イリド+と呼ばれ、(1) 結晶固体として単離できるほど安定であるが、(2) カルボニル化合物との反応性は低く、通常非極性溶媒還流条件が必要である。(3) また、生成する二重結合はトランス (*E*-体) である。これに対し、アルキルハライドとトリフェニルホスフィンから合成されるホスホニウム塩を塩基処理して調製するイリドは、%不安定イリド+と呼ばれ、系中で直接カルボニル化合物と反応させて用いられる。この場合、生成する二重結合はシス (*Z*-体) である。(Figure 3-2)

(A) 安定イリド



(B) 不安定イリド

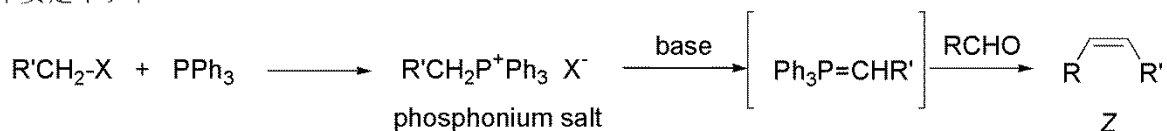


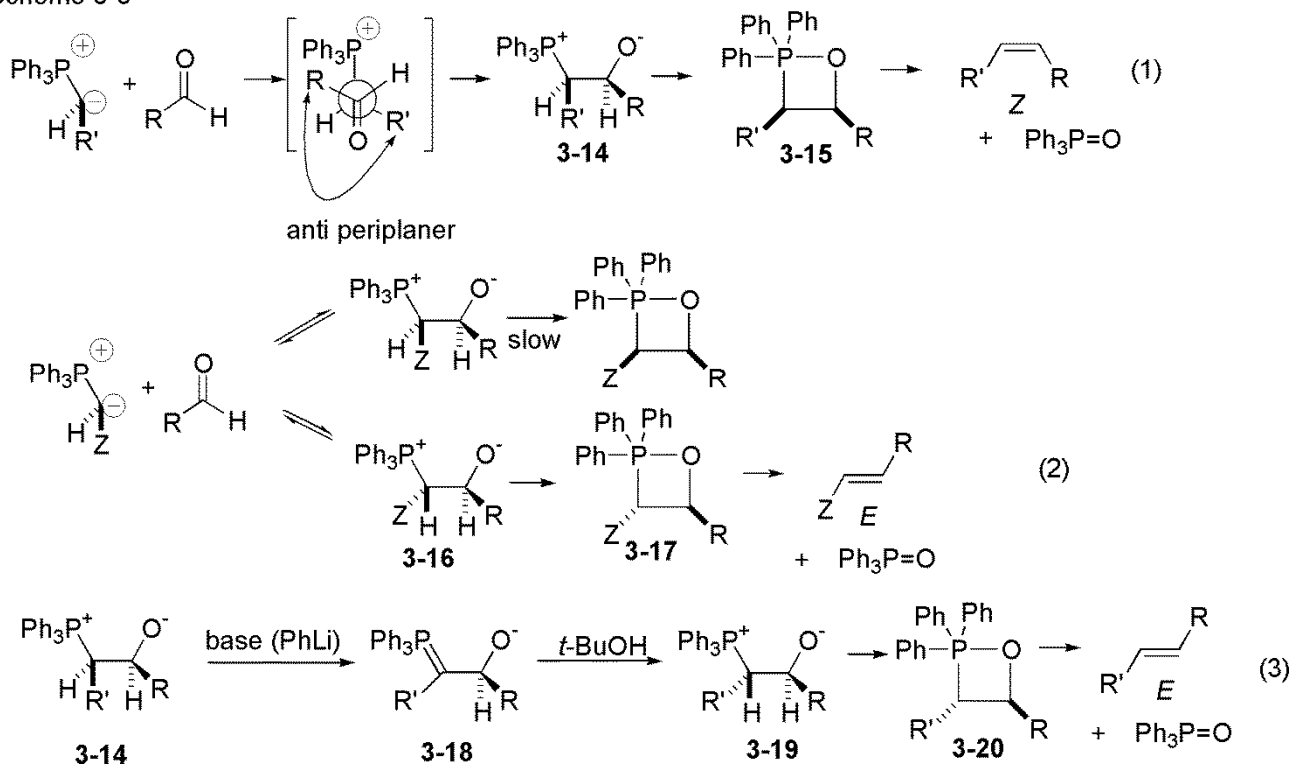
Figure 3-2

Wittig 反応の反応機構は、イリドがカルボニル化合物と反応して生成したベタインが閉環して%キサホスフェタン+と呼ばれる中間体となり、ホスフィンオキシドと二重結合に分解することである。

不安定イリドでは、最初の求核攻撃で、イリドの置換基とカルボニルの置換基が **anti periplaner** 配置から反応が起こり、%キサホスフェタン+ (**3-15**) を経て、そのまま脱離に至るので、シス体 (**Z**) が主生成物となる。(Scheme 3-5 (1))

一方、安定イリドでは脱離の前に、平衡化が起こり、立体的に有利な%キサホスフェタン+ (**3-17**) から脱離が起こるために、トランス体 (**E**) となる。(Scheme 3-5 (2))

Scheme 3-5



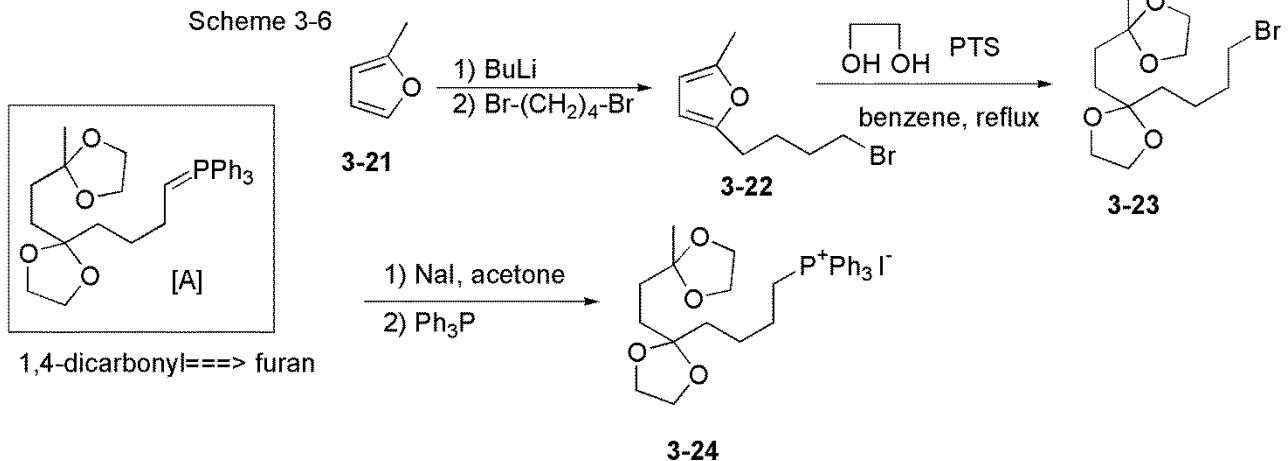
ここで、もし、不安定イリドから生じたベタイン (**3-14**) が閉環する前に、さらに塩基を加え脱プロトン化すればベタインはイリド (**3-18**) となり、これをプロトン化することで、立体化学の反転したベタイン (**3-19**) となり、%キサホスフェタン+ (**3-20**) を経て、トランス (**E**) 二重結合へ導くことができるのではないかと考えた。(Scheme 3-5 (3))

実際に、このシナリオを実現する反応条件が見出された。[3]

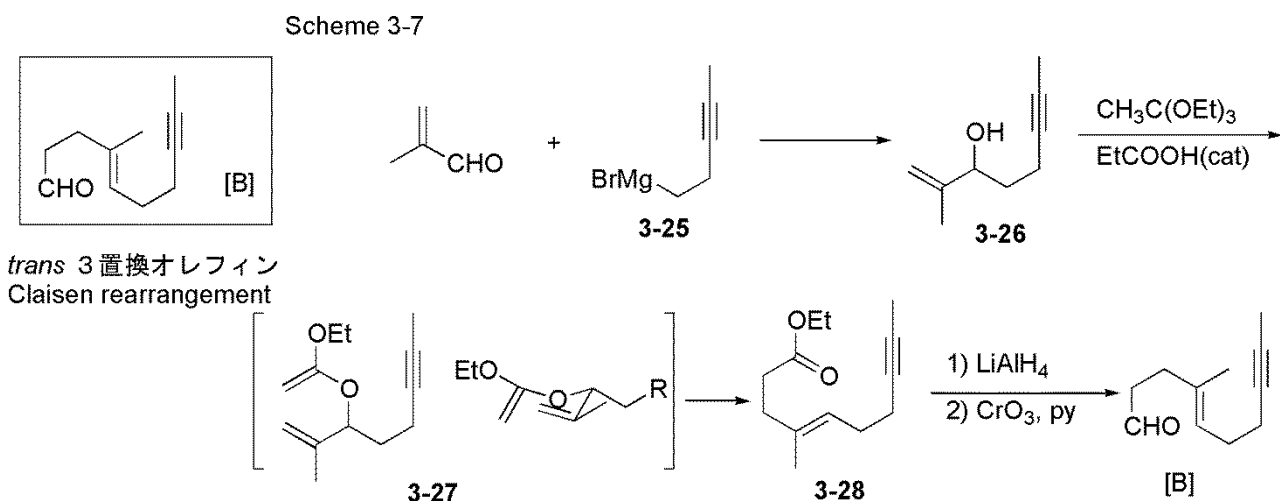
### 3.3.3. Progesterone の合成

ポリエン環化反応の基質となる化合物の前駆体はイリド[A] とアルデヒド[B]の Wittig 反応で合成した。(Scheme 3-4)

イリド[A]の 1,4-ジケトン、フランから誘導した。(Scheme 3-6) 2-メチルフラン (**3-21**) から生成したアニオンと 1,4-ジブロモブタンとの反応でフランの 2 位にアルキル基を導入し (**3-22**)、エチレングリコールでジアセタール体 (**3-23**) とした。ヨウ素体に変換した後、トリフェニルホスフィンと反応させ、ホスホニウム塩 (**3-24**) を得た。(Scheme 3-6)

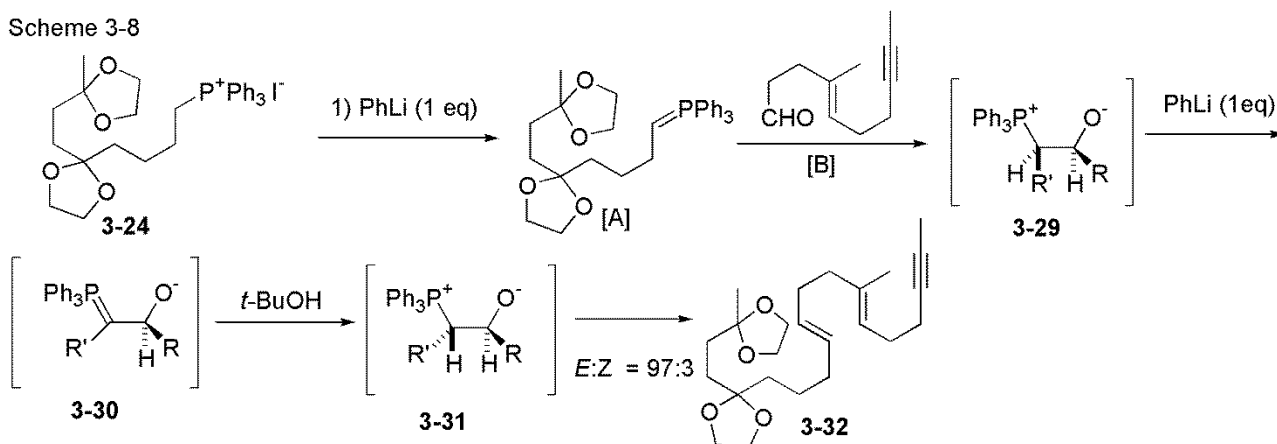


トランス 3 置換二重結合体[B]の立体化学は、Claisen 転位反応で制御した。(Scheme 3-7) クロトンアルデヒドと Grignard 試薬 (3-25) の反応でアリルアルコール (3-26) とし、酸触媒でオルトエステルと反応して生成したケテンアセタール (3-27) は、転位により増炭した *E*-エステル (3-28) になった。(Ireland Claisen 転位) エステル部をアルデヒドに変換して[B]とした。Ireland Claisen 転位における高選択性は、反応が 6 員環いす型遷移状態を経て進行したことで説明される。(Scheme 3-7)



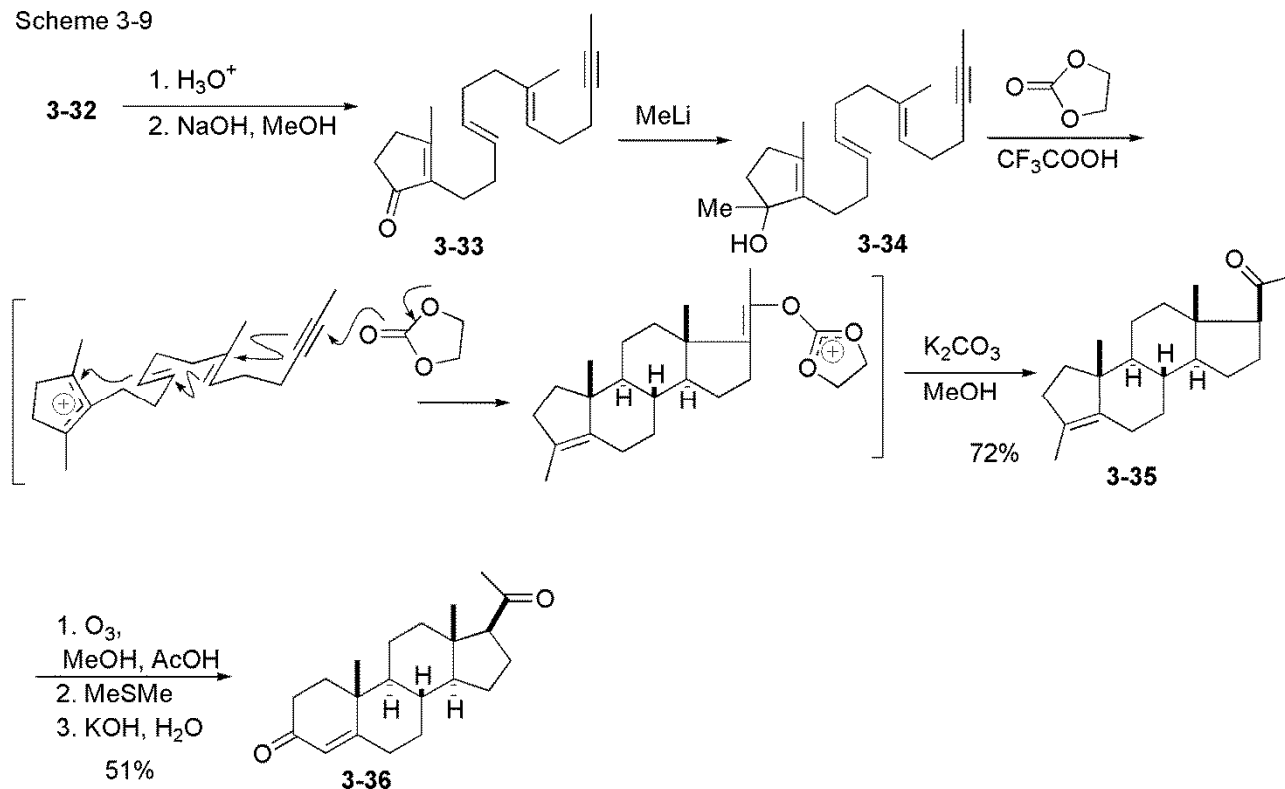
*E* 選択的 Wittig 反応は、ホスホニウム塩 (3-24) と PhLi で生成したイリド[A]にアルデヒド[B]を加えベタイン (3-29) とした後、さらに 1 当量の PhLi を追加して、イリド (3-30) を生成した。*t*-BuOH でプロトン化すると、ベタイン (3-31)、ジオキサホスフェタンを経て、脱離後アルケン (3-32) が *E*:*Z* = 97:3 で得られた。(Scheme 3-8)

Scheme 3-8



3-32 のアセタールを酸加水分解し、アルドール縮合するとシクロペンテノン (3-33) が得られた。3-33 と MeLi の反応で得られたアリルアルコール (3-34) を、エチレンカーボネートを求核種として、 $\text{CF}_3\text{COOH}$  で処理すると、アルカリ加水分解後高収率 (72%) で 4 環性化合物 (3-35) が、単一異性体として得られた。3-35 の A 環部をシクロヘキセノンに変換して、progesterone (3-36) の全合成が完成した。(Scheme 3-9)

Scheme 3-9



## References

- [1] Johnson, W. S.; Semmelhack, M. F.; Sultanbawa, M. U. S.; Dolak, L. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2994-2996  
 [2] Johnson, W. S.; Gravestock, M. B.; McCarry, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4332-4334  
 [3] Schlosser, M.; Christmann, K. F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 126.



#### 第4講 プロスタグランジンの合成

プロスタグランジン (prostaglandin, PG) は、様々な強い生理活性を持つ一群の生理活性物質で、アラキドン酸から生合成されるエイコサノイド (C20 不飽和脂肪酸由来の生理活性物質) の 1 つである。1950 年代にスウェーデンの Bergström が単離、結晶化に成功し、化学構造を明らかにした。アラキドン酸 (炭素数 20 個の不飽和脂肪酸  $n=4$ ) が前駆体となっていて、多くの種類がある。(Figure 4-1)

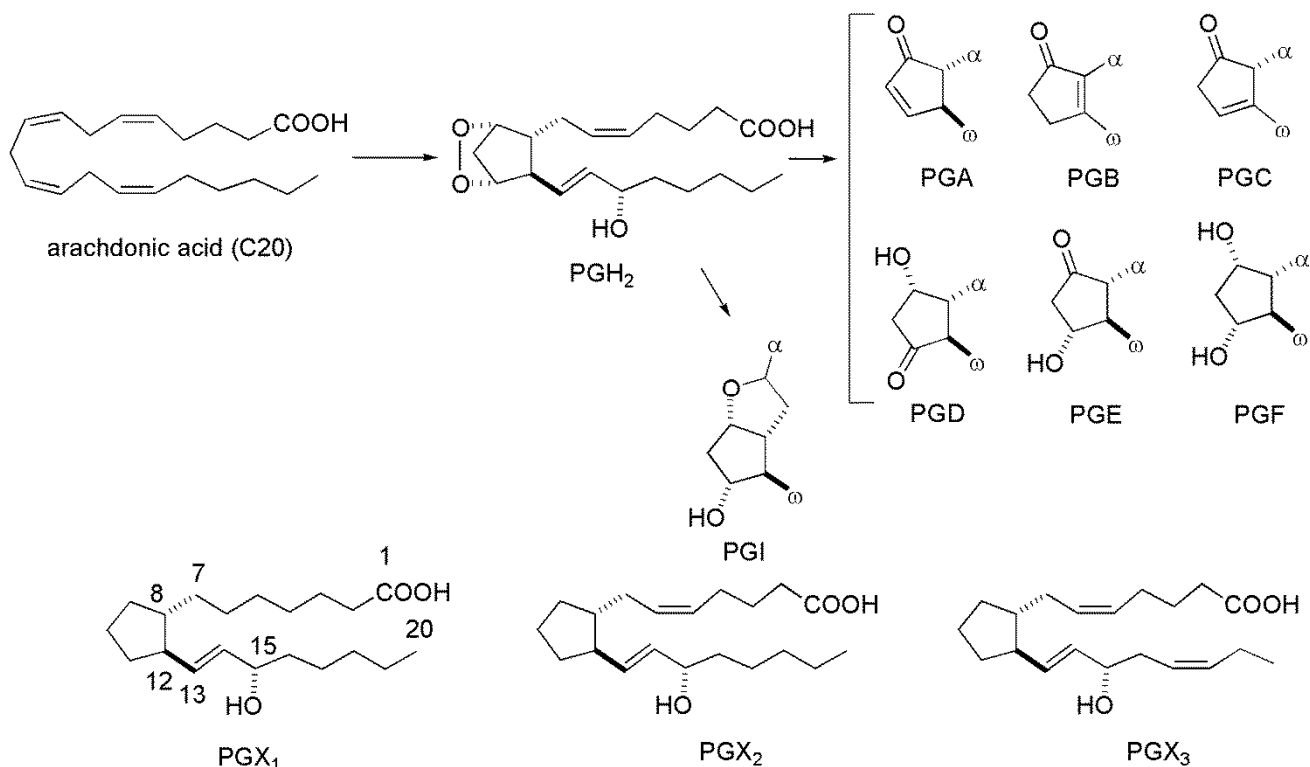


Figure 4-1

二重結合の位置及び数によって 1, 2, 3 のシリーズに分類され、5員環部分の構造によって A-I と命名されている。C1-C7 をα鎖、C13-C20 をω鎖と呼んでいる。

その広範な生理活性から、プロスタグランジンの医薬品としての開発を目指して、盛んに合成研究がなされた。PG の化学構造の特徴は、(1) 種々の置換様式の 5員環を持つこと、(2) α鎖、ω鎖及び 5員環上の置換基の立体化学、(3) C5-C6 の Z 型二重結合、(4) C13-C14 の E 型二重結合と C15 水酸基、がある。

5員環の合成と立体化学制御には、6員環の場合とは全く異なる合成戦略が必要である。6員環では、(1) Robinson 環化、(2) [4+2]環化付加 (Diels-Alder) 反応、もしくは、(3) 芳香環からの誘導、などの方法論で多様な構造が容易に構築できるのに対して、5員環の合成には極性転換+の手法が必要である。即ち、C1-C2 での切断 (A) でも C2-C3 での切断 (B) でもどちらかのフラグメントは、カルボニル基の極性を逆転させなければならなくなる。(Figure 4-2)

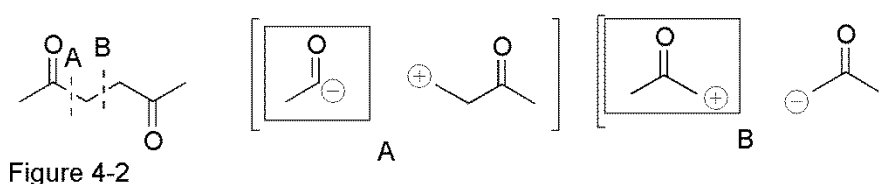


Figure 4-2

また、6員環では安定なす型配座が存在するために、置換基の **axial**、**equatorial** 配置の差が明確であるが、シクロペンタンは、封筒型-ねじれ型のコンフォメーション間のエネルギー差が小さく容易に変換することと、結合角のために1, 3-ジアキシャルの立体障害による不安定化の寄与が小さいために、明確な安定配座が見られないという特徴がある。(Figure 4-3)

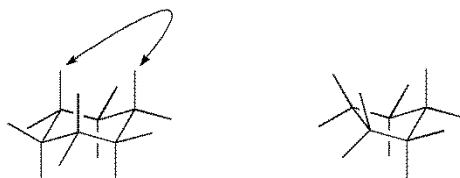


Figure 4-3

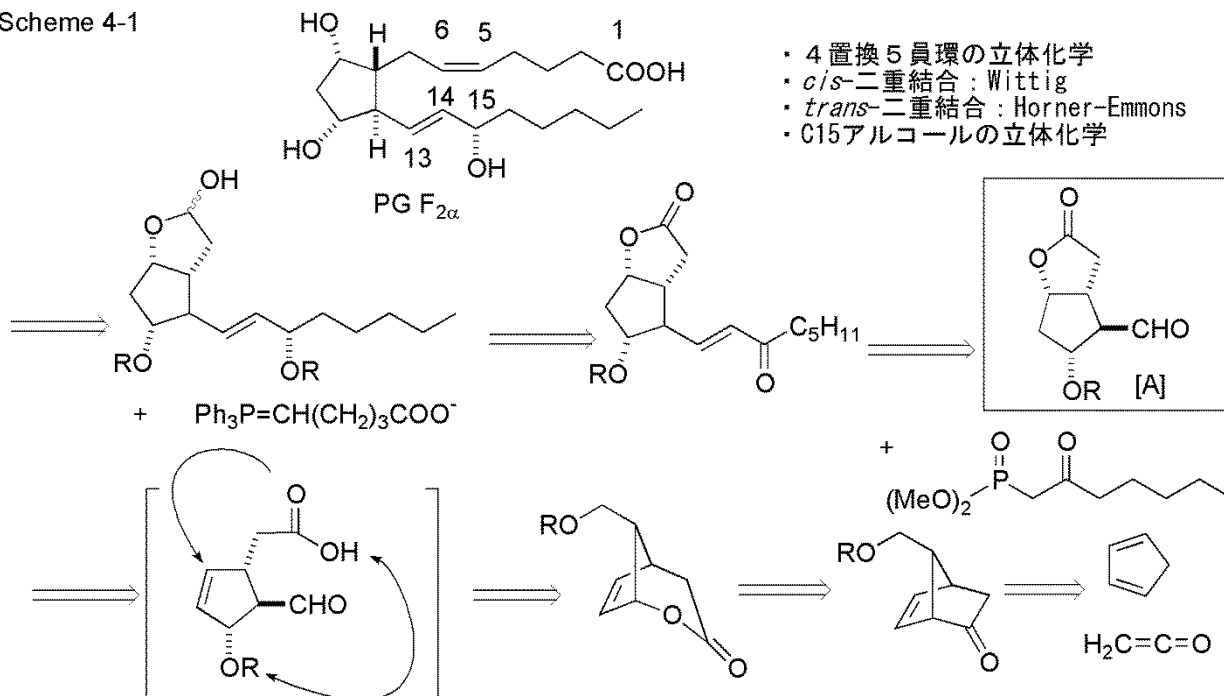
そのために、5員環上の置換基の立体配置を規定する合成計画は慎重に立案しなければならない。

#### 4.1. PGF<sub>2α</sub>の合成 [1]

##### 4.1.1. PGF<sub>2α</sub>の合成：逆合成

PGF<sub>2α</sub>の合成の全合成にあたって、5員環上の4つの置換基を、ビスクロ[3,3,0]骨格を利用してシクロペンタジエンからの立体特異的反応で誘導し、C6-C7 シス二重結合は Wittig 反応で、C13-14 トランス二重結合は Horner-Emmons 反応で構築することとした。両側鎖導入前の前駆体として、ホルミルラクトン体 [A]を想定した。これは、PGF<sub>2α</sub>以外の PG 類合成にも利用できる共通中間体となる。5員環上の立体化学の制御には、ヨードラクトン化及び Diels-Alder 反応の立体特異性を利用することとした。Diels-Alder 反応は形式的には、シクロペンタジエンとケテンの反応となる。しかし、ケテンは[4+2]環化付加を起こさない基質なので、この Diels-Alder 反応にはケテンの等価体を用いる必要がある。

Scheme 4-1

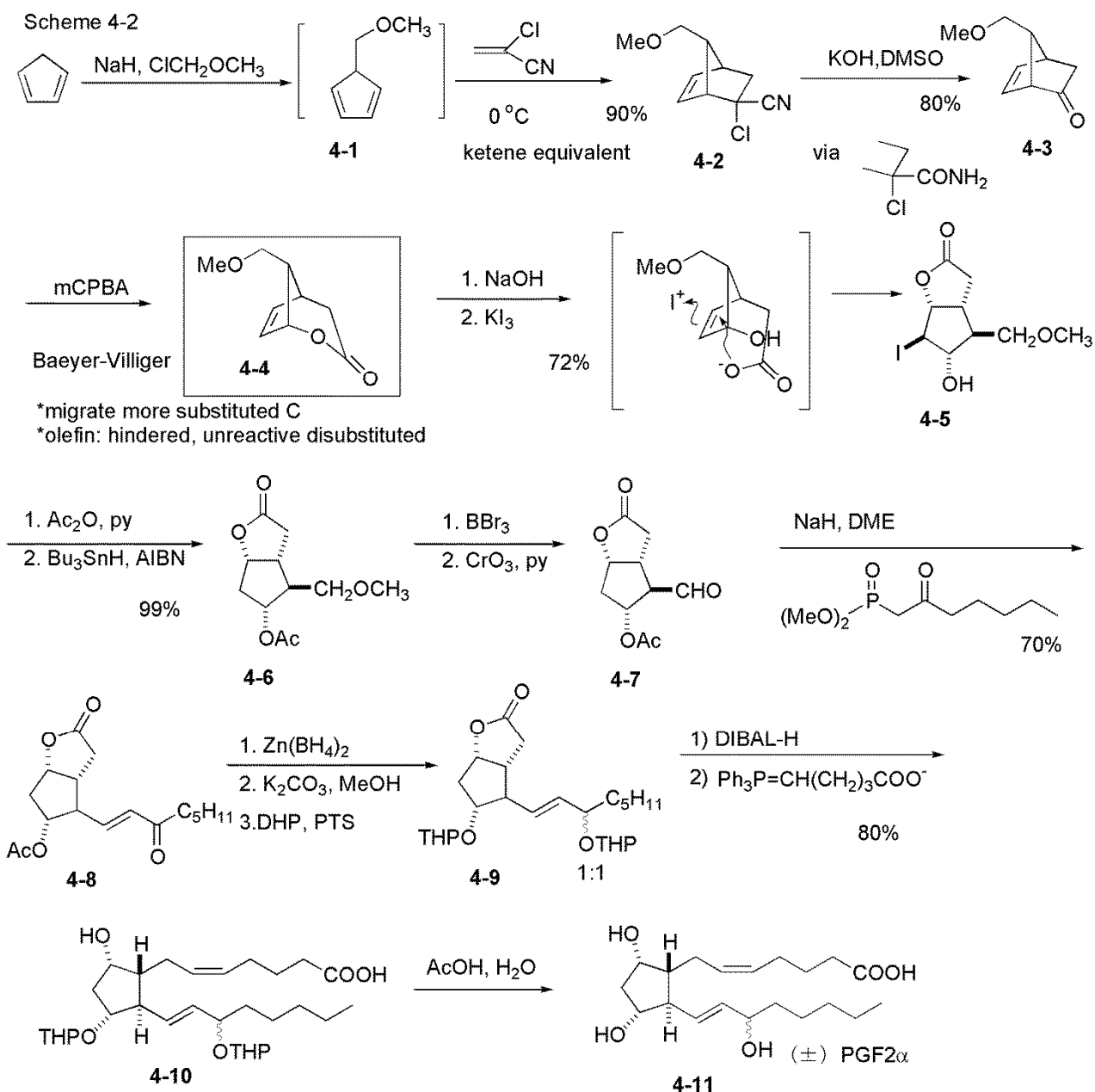


##### 4.1.2. PGF<sub>2</sub> の合成 (1)

PGF<sub>2</sub> の最初の合成を Scheme 4-2 に示した。シクロペンタジエンアニオンをクロロメチルメチルエーテ

ルと反応して、メトキシメチルシクロペンタジエン (**4-1**) とし、これと、ケテン等価体としての $\alpha$ -クロロアクリロニトリルを反応させ、環化付加体 (**4-2**) を 90% で得た。このクロロニトリルを含水 DMSO 中 KOH で加水分解するとケトン (**4-3**) が 80% で得られた。この反応は、一見 3 級の塩化物物に対する  $S_N2$  による加水分解と考えられるが、のちの研究でクロロアミドが反応中間体として単離されたことから、クロロアミドから、オキシランを経る分子内置換反応の機構で進行したものと考えられている。

(Scheme 4-3)



このビシクロケトン (**4-3**) と mCPBA の Baeyer-Villiger 反応で、ビシクロ[3,2,1]ラクトン (**4-4**) が得られた。この過酸酸化の官能基選択性は、二重結合が立体的に遮蔽されていることと、2 置換二重結合の反応性が低いためであり、転位の位置選択性はより置換基の多い炭素が転位した結果である。

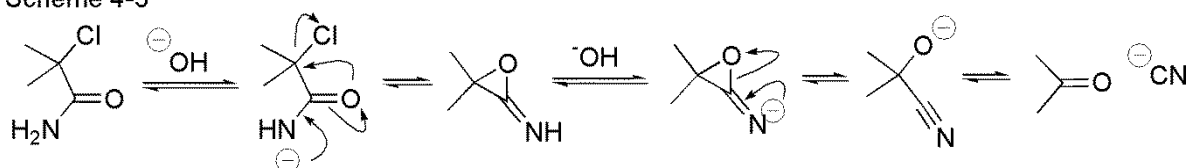
このラクトンを KOH で加水分解し、KI<sub>3</sub> と反応すると、ヨードラクトン (**4-5**) が単一異性体として得ら

れた。(72%) これは、環化してできるビシクロ[3,3,0]系がシス型配置しかとりえないことを利用している。水酸基を酢酸エステルで保護して、ヨウ素をラジカル還元して **4-6** とした。(99%) メチルエーテルを  $\text{BBr}_3$  で切断し、酸化してアルデヒド (**4-7**) を得た。このアルデヒドを Horner-Emmons 反応で  $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン (**4-8**) とした。(70%)

**4-8** の C15 位のケトン を  $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$  で還元しアリルアルコール (**4-9**) にした。この際、還元 の立体選択性はなく、ジアステレオマーと 1:1 の混合物となった。水酸基の保護を THP に変え、ラクトン部を DIBAL-H で還元して、ヘミアセタールとし、Wittig 反応で  $\alpha$  鎖を導入した (**4-10**)。不安定イリドの Wittig 反応は Z-選択的である。2つの THP 基を酸加水分解して得られたトリオールカルボン酸 (**4-11**) は  $\text{PGF}_2$  と一致した。

ただし、この合成では C15 位に関して立体異性体の混合物である。

Scheme 4-3



ここに最初の  $\text{PGF}_2$  の合成が完成したが、この合成には、(1) ラセミ体の合成であること、と(2) C15 位の異性体の混合物であることが問題点として残っている。

#### 4.1.3. Diels-Alder 反応について

この合成の鍵反応のひとつとして Diels-Alder 反応が用いられている。

Diels-Alder 反応は、pericyclic reaction の一つとして知られている反応である。(Figure 4-4) したがって、反応には中間体はなく、協奏的に[4+2]の環化が起こる反応である。この反応の機構はフロンティア軌道理論によって説明される。すなわち共役ジエンの最高被占軌道 (HOMO) とジエノフィルの最低空軌道 (LUMO) の間の相互作用によって2つの  $\sigma$ 結合がそれぞれの分子の  $\pi$ 軌道面の同じ側 (スプラ型) で協奏的 (concerted) に生成する反応である。

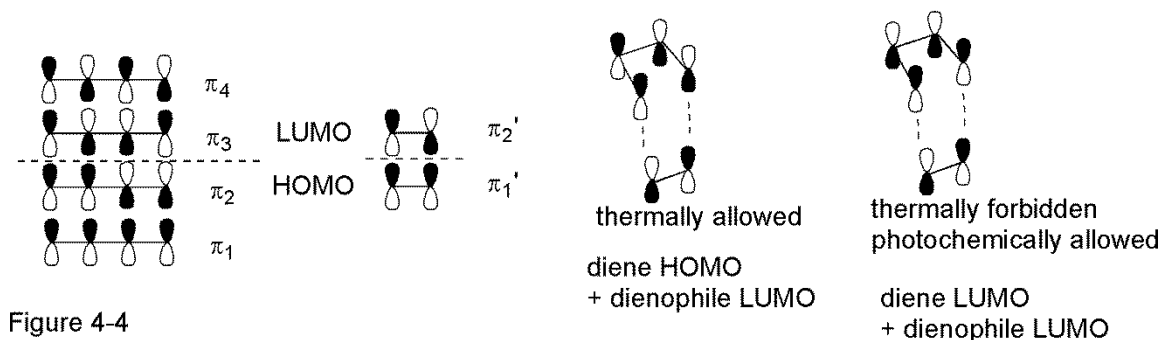
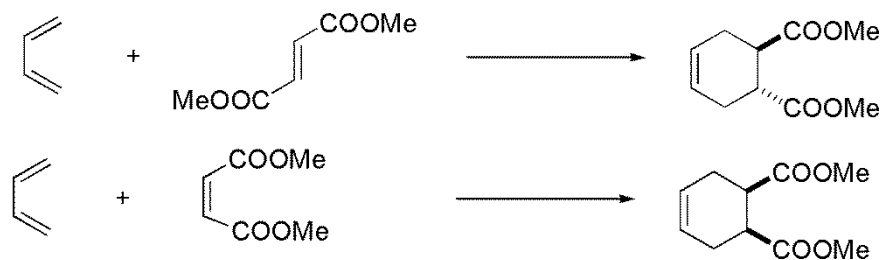


Figure 4-4

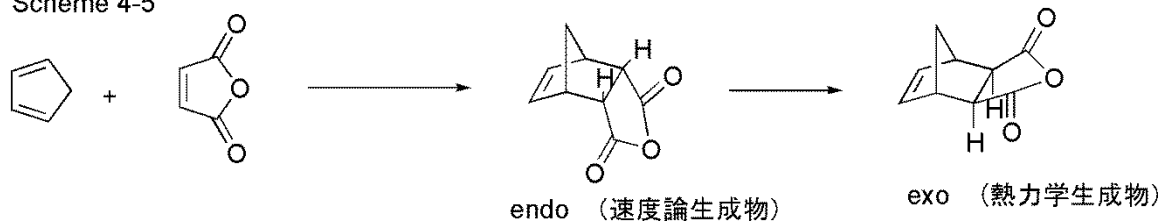
それゆえ、共役ジエンに HOMO のエネルギー準位を上昇させる電子供与性基、ジエノフィルに LUMO のエネルギー準位を低下させる電子求引性基が置換している場合に、2つの軌道の相互作用がより大きくなり反応が加速される。また、ジエン-ジエノフィルに対して、立体特異性がある。(Scheme 4-4) すなわち、ブタジエンとフマル酸/マレイン酸の反応では、それぞれ、立体異性体の付加物が生成する。

Scheme 4-4



立体選択性が問題となる反応系では、エンド則が成り立ち、速度論的により熱力学的に不安定なエンド体が生成する。(Scheme 4-5) これは、ジエノフィルのカルボニル部の二次の軌道相互作用で説明されている。(Figure 4-5)

Scheme 4-5



## 2 次の軌道相互作用

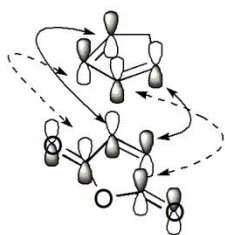
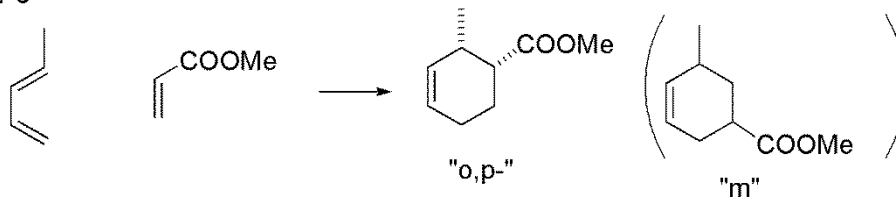


Figure 4-5

分子軌道の電子密度の多寡から分かるように、反応の位置選択性に関しては、いわゆる  $\sigma, p$  配向性が成り立つ。(Scheme 4-6) 電子供与性のアルキル基が置換したジエン末端の電子密度は上昇し、ジエノフィルの電子吸引性のエステル基が置換した末端の電子密度は低下する。したがってこれらの相互作用が大きくなり  $o, p$  置換体が生成する。

Scheme 4-6



Diels-Alder 反応の反応性に影響を与える因子としては、ジエン、ジエノフィルの構造因子がある。軌道の重なりが反応の要件であることから分かるように、ジエンは *s-cis* のコンフォメーションをとることが必須である。たとえば、2,4-ヘキサジエンの異性体では、 $E, E > E, Z > Z$  の順に反応性は低下する。

(Figure 4-6)

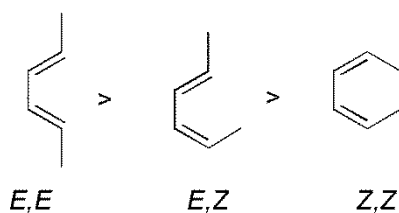


Figure 4-6

ジエン体の相対的な反応性は、およそ以下のように観測されている。シクロペンタジエンは特別に反応性が高いことに注目。(Figure 4-7)

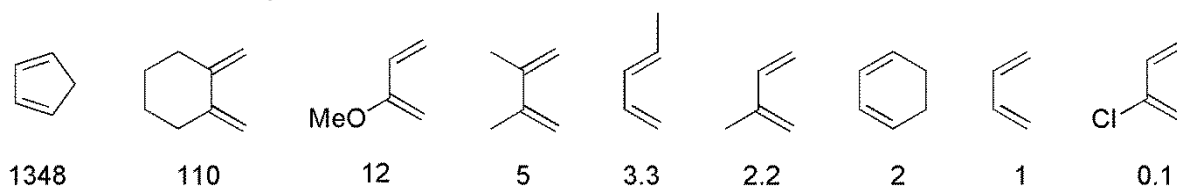


Figure 4-7 Diels-Alder反応におけるジエンの相対的反応性

ジエノフィルに関しても電子吸引性基と置換様式により反応性は大きく異なる。(Figure 4-8) アルキル置換基が増すと、反応性は低下する。また、環状エノンの反応性が低いことは注意すべき。(Figure 4-9)

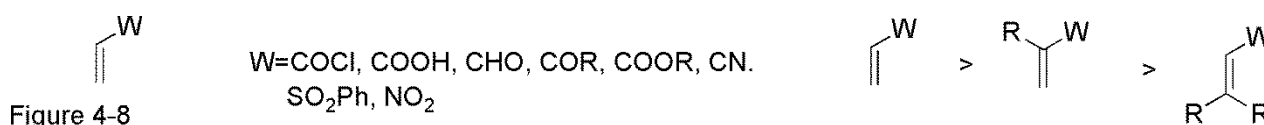


Figure 4-8

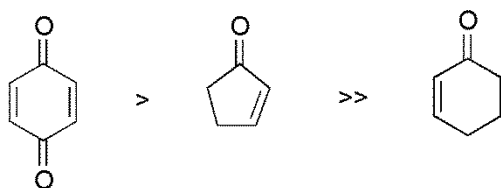
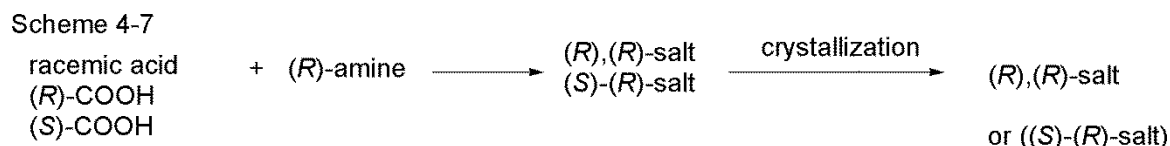


Figure 4-9

#### 4.1.4. 不斉合成

不斉合成とは、光学活性体、特に光学的に純粋な化合物を合成することである。その手法には、(1) 光学分割、(2) キラルプールの利用、(3) 不斉合成、(4) 生体触媒の利用、がある。

(1) 光学分割とは、ラセミ体の酸 (または 塩基) を光学的に純粋な 塩基 (または 酸) で、ジアステレオマーの塩とし、結晶化により分離することである。(Scheme 4-7)



光学的に純粋な酸 またはアミンは、種々入手できるので、分離効率の良い組み合わせと再結晶の条件を試行錯誤的に見出すことが必要である。この方法では、ラセミ体量の半分が不要なエナンチオマーであるので、物質収支は最高 50 % である。

(2) キラルプールの利用

アミノ酸、糖類、テルペン類などの天然有機化合物は、高い光学純度の化合物が容易に手に入るものがある。これらを出発物質として必要とする目的化合物を合成すれば、光学的に純粋な化合物を手に入れることができる。一般的に、入手できる天然有機化合物は構造が限られており、不要な炭素や官

能基を除去することが必要となる場合が多いが、効率的な合成ルートが立てられる場合には、光学的に純粋な化合物を得る効率的な方法となる。

### (3) 不斉合成

不斉合成とは化学反応で光学的に純粋な化合物を得る手法である。不斉合成の手法は、用いる反応試薬によって、**Internal Asymmetric Synthesis** と **External Asymmetric Synthesis** の 2 種類がある。

**Internal Asymmetric Synthesis** とは、基質（キラルもしくはアキラル）とキラルな反応剤が反応し、反応後の生成物に反応剤が結合している場合を指す。この場合、生成物はジアステレオマーの混合物となり、分離して純粋な生成物異性体を得る方法である。一般的には、不斉補助基を用いた不斉合成反応を意味する。不斉補助基を用いる場合には、補助基部分の除去が必要である。

これに対して、**External Asymmetric Synthesis** では、基質（キラルもしくはアキラル）とキラルな試薬が反応し、反応後の生成物に試薬成分が結合していない場合を指す。キラルな試薬としては、量論量必要とする場合（不斉試薬）と触媒量で反応が進行する場合（不斉触媒）がある。アキラルな基質の場合は、生成物はエナンチオマーの混合物となり、光学的に純粋な化合物を得るのに、精製が必要な場合がある。キラルな基質の反応では、生成物はジアステレオマーとなる。

**Internal**、**External Asymmetric Synthesis** どちらの場合でも、キラルな基質の反応では、**double stereo-differentiation** が起こることがあり、注意が必要である。（後述）

### (4) 生体触媒の利用

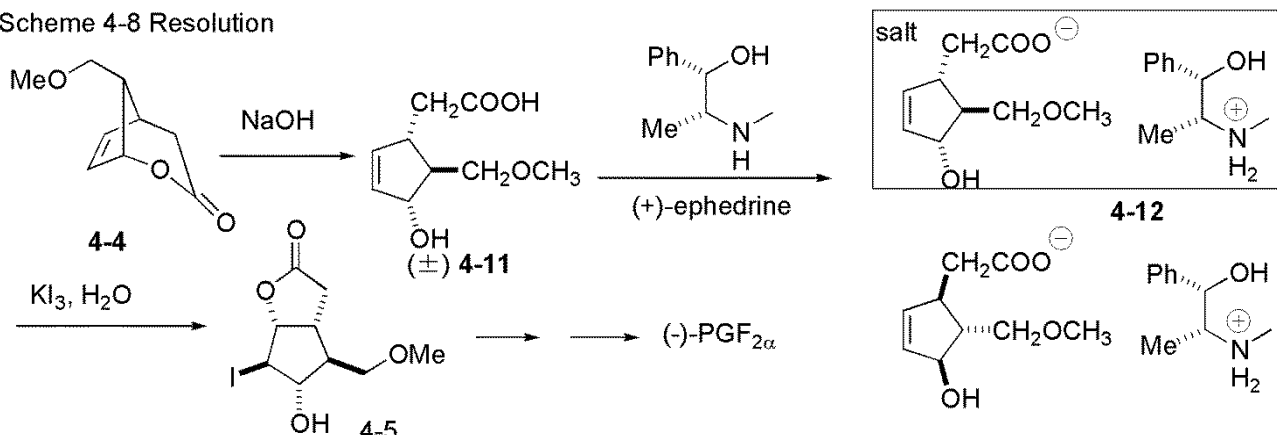
生体内では、酵素の働きでいろいろな有機化合物が合成され（生合成）、分解され（代謝）されている。ある種の酵素（または、酵素混合物）や微生物自体が、有機合成反応に利用されている。酵素の特長として基質特異性があるので、反応の汎用性と一般性に欠けている。

#### 4.1.5. 分割による光学活性 PGF<sub>2α</sub> の合成

4.1.2. の全合成では、得られた PGF<sub>2α</sub> はラセミ体であった。次に、分割を用いた光学活性 PGF<sub>2α</sub> の合成を行った。[3]

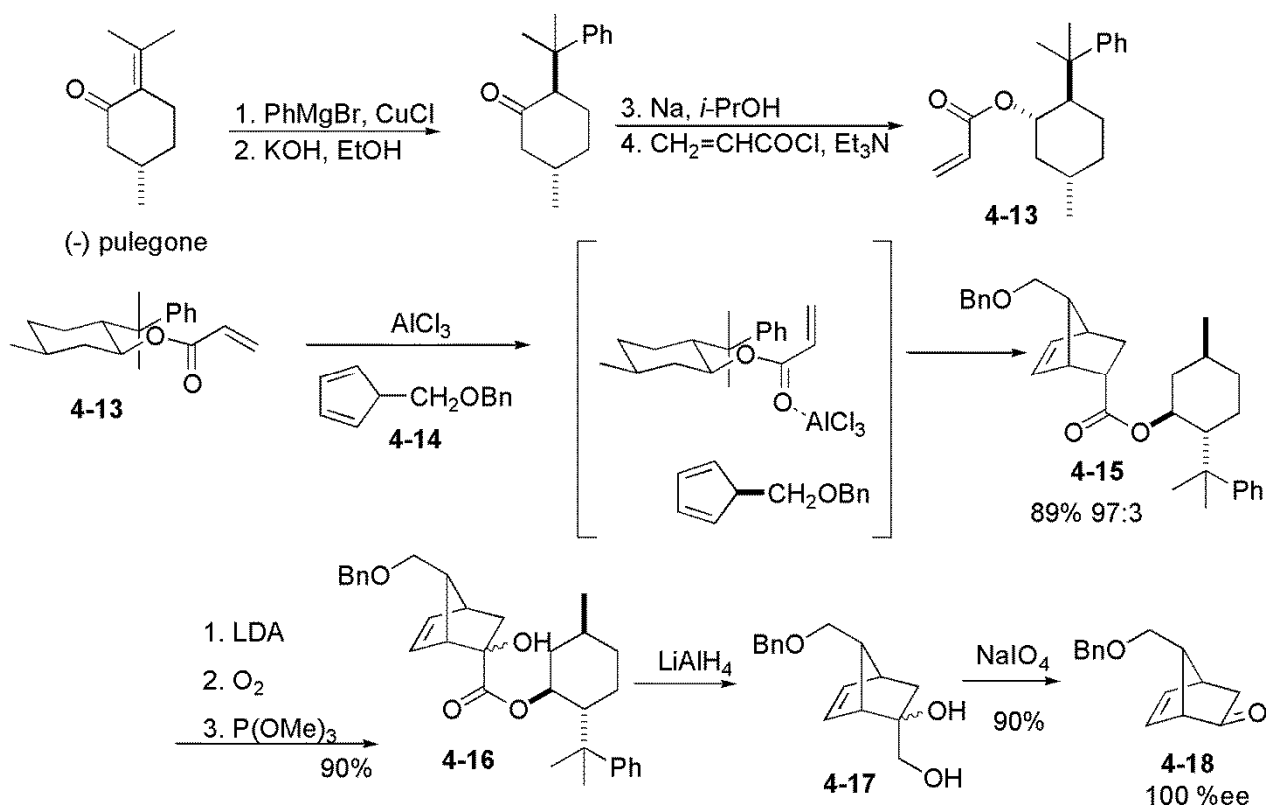
ビスクロ[3,2,1]ラクトン (**4-4**) を加水分解して得られたカルボン酸 (**4-11**) を、(+)-ephedrine を用いて分割し、純粋な塩 (**4-12**) を 67 % で得た。(Scheme 4-8) これは、同様の一連の反応で(-)-PGF<sub>2α</sub> に誘導された。

Scheme 4-8 Resolution



#### 4.1.6. 不斉 Diels-Alder 反応を用いた光学活性 PGF<sub>2α</sub> の合成

Scheme 4-9. 不斉Diels-Alder反応



キラルなジエノフィルを用いて不斉 Diels-Alder 反応を行い光学活性 PGF<sub>2α</sub>の合成中間体を合成した。

(Scheme 4-9) [4] (-)-pulegone から(1) PhMgBr, CuCl, (2) KOH, EtOH; (3) Na, *i*-PrOH, tolu; (4) CH<sub>2</sub>=CHCOCl, Et<sub>3</sub>N の4段階で合成したキラルなアクリル酸エステル (4-13) とベンジルオキシメチルシクロペンタジエン (4-14) で Diels-Alder 反応を行い、エンド付加体 (4-15) を 89% で得た。反応の選択性は *endo* : *exo* = 93 : 7 で *endo* 体の *dr* は 97 : 3 であった。この反応は Internal Asymmetric Synthesis の例である。

エステルのα位をアニオン化し酸素と反応させて、-ヒドロキシエステル (4-16) とし、LiAlH<sub>4</sub>還元でジオール (4-17) とした。この時不斉補助基 8-Phenylmenthol は回収された。ジオールを NaIO<sub>4</sub>酸化でケトン (4-18) に変換し、再結晶で得たケトン (90%) は 100% ee であった。

#### 4.1.7. 不斉触媒を用いた Diels-Alder 法

Diels-Alder 反応はルイス酸により触媒される。キラルなルイス酸を触媒として用いると、不斉 Diels-Alder 反応を行うことができる。種々のタイプの不斉触媒が開発されているが、*N*-tosyltryptophane のホウ素錯体 (oxazaborolidine) (4-19) がベンジルオキシシクロペンタジエン (4-14) とα-ブromoアクロレインの反応に、有効であることが示された。反応は収率 83% で、*exo* : *endo* = 95 : 5、*exo* 体の ee は 92% であった。付加生成物のアルデヒド (4-20) を、オキシム (4-21) を経てニトリルに変換し、アルカリ処理でケトン (4-22) に変換した (100% ee)。(Scheme 4-10) [5] この不斉触媒の選択性発現機構は Figure 4-10 のように説明されている。触媒の indole 環とジエノフィルの二重結合間にπ-π interaction が想定されている。不斉触媒 (External Asymmetric Synthesis) を用いたことで、前節の不斉補助基の除去段階は不要となり効率が向上した。



Scheme 4-10 不斉Diels-Alder反応

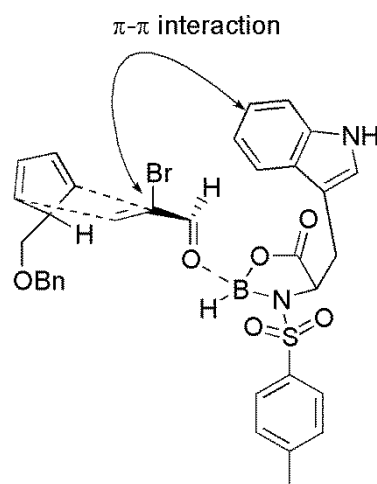
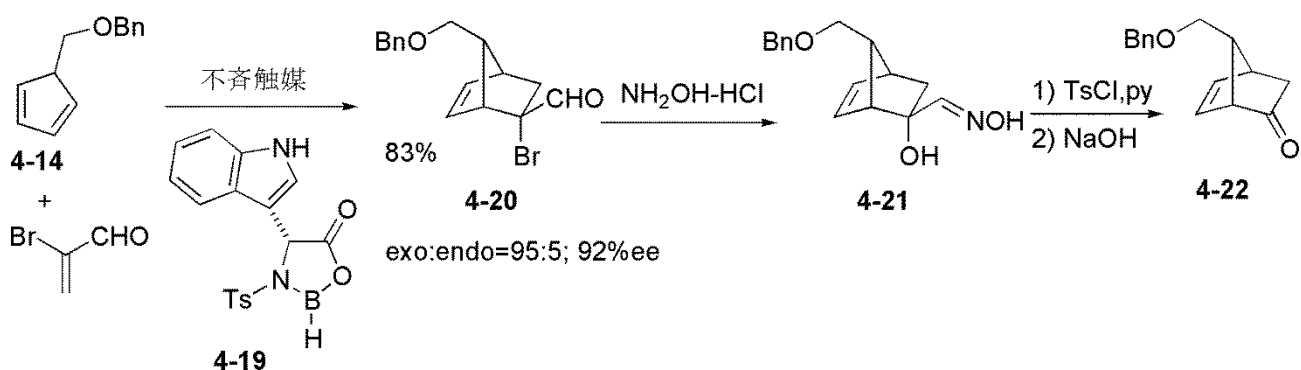
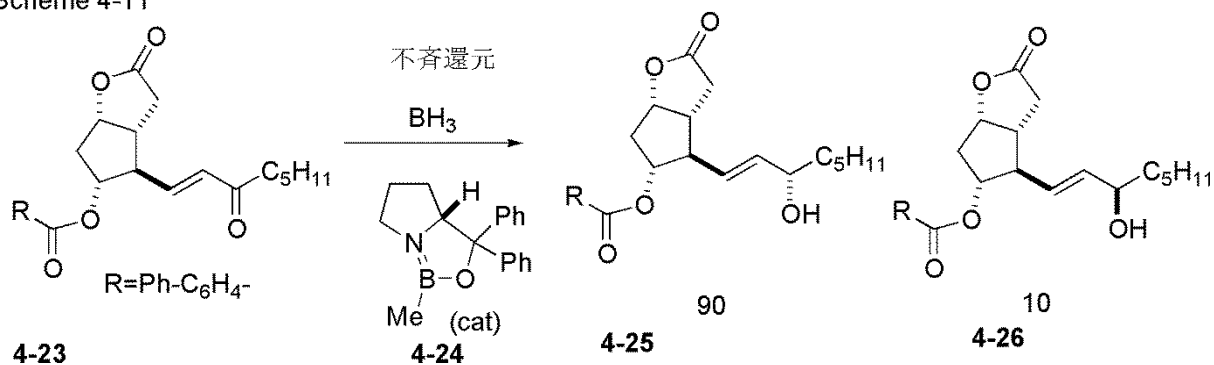


Figure 4-10

4.1.8. C15 ケトンの還元問題

C15 位のケトンの還元については、基質分子には選択性を出すための手がかりがなく、substrate control の手法では選択性は得られなかった。そこで、選択的に必要な立体異性体を得るに、reagent control を用いた不斉還元をしなければならなかった。(Scheme 4-11)

Scheme 4-11



Diphenylprolinol から合成したホウ素錯体 (oxazaborolidine) (4-24) はボランによるケトンの還元触媒として働き、4-23 の C15 位ケトンの還元において高い選択性 (dr; 4-25 : 4-26 = 90 : 10) を発現した。

(Scheme 4-12) 触媒機能発現の遷移状態は Figure 4-11 のように説明されている。触媒分子の oxazaborolidine の B 原子が基質を、N 原子が還元剤 BH<sub>3</sub> を同時に保持することで、触媒分子が構築する不斉環境下で反応が進行したものと考えられている。

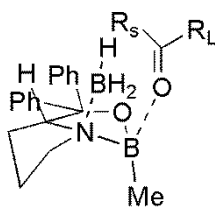


Figure 4-11

#### References

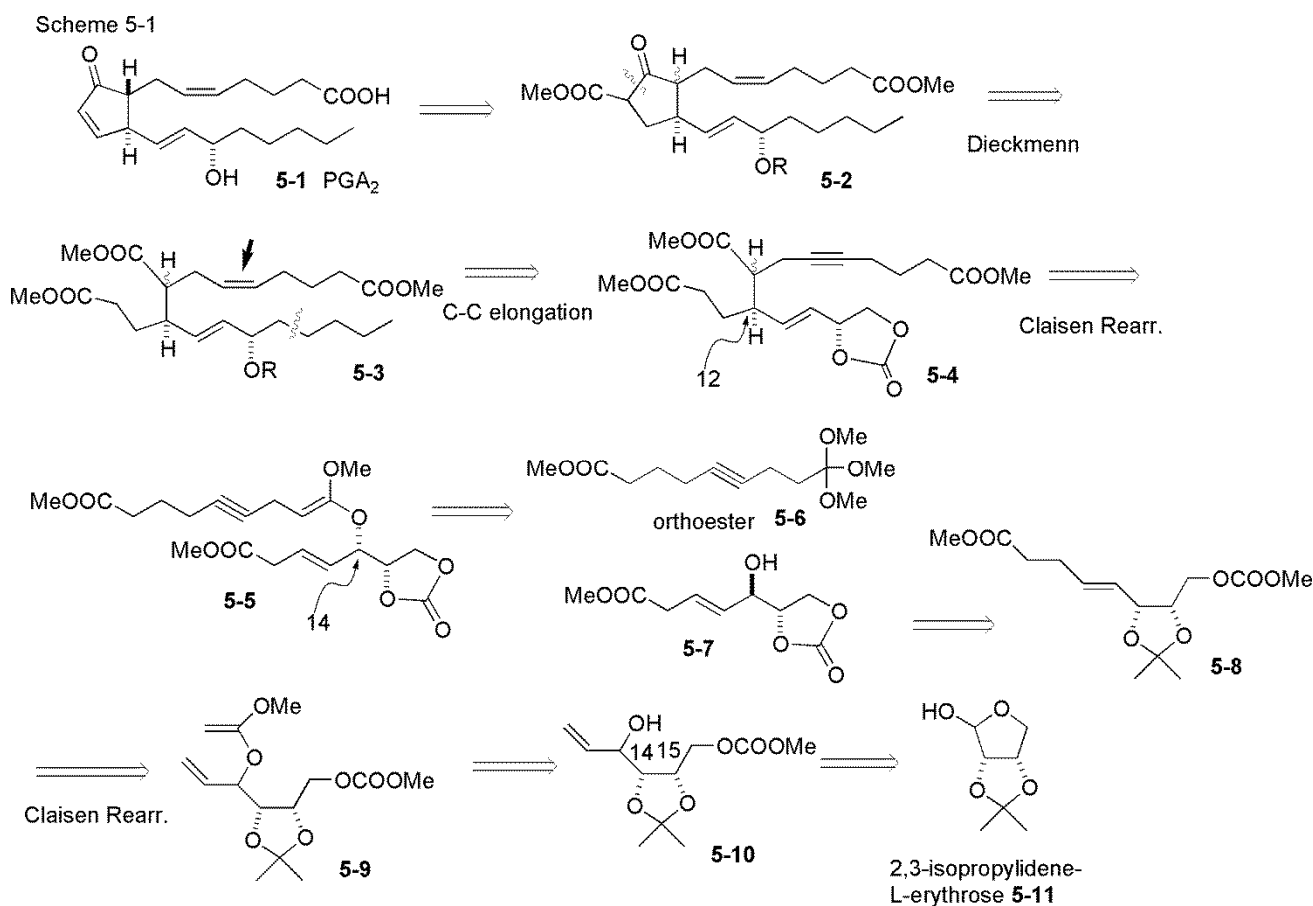
- [1] Corey, E. J.; Weinshenker, N. M.; Schaaf, T. K.; Huber, W., *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5675-5677
- [2] Shiner, C. S.; Fisher, A. M.; Yacoby, F. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24* (51), 5687. 5690
- [3] Corey, E. J.; Schaaf, T. K.; Huber, W.; Koelliker, U.; Weinshenker, N. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 397.
- [4] Corey, E. J.; Ensley, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 6908.
- [5] Corey, E. J.; Loh, T. P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 8966

## 第5講 5員環形成による prostaglandin の合成

1976年に発表された Stork の  $\text{PGA}_2$  の全合成研究は、光学活性 PG を得る方法として、天然の糖類を出発原料として用い、分割することなく光学活性 PG を合成することを目的とした。[1]

### 5.1. 逆合成

$\text{PGA}_2$  (5-1) が合成目標である。シクロペンタン環上の $\alpha$ 鎖と $\alpha$ 鎖のトランス立体化学は $\alpha$ 鎖の異性化で構築し、シクロペンタン環は 5-3 の Dieckmann 縮合で形成しようとした。 $\alpha$ 鎖のシス二重結合は 5-4 の三重結合の部分水素添加で合成する。カギとなる C12 の立体化学は C14 位水酸基を利用した 5-5 の Claisen 転移反応で立体選択的に導入しようと考えた。この不斉転写の成否がこの合成の鍵である。Claisen 転移の基質 (5-5) は、三重結合を含んだオルトエステル (5-6) とキラルアリルアルコール (5-7) から調製する。5-7 はキラルプールである四炭糖類 (テトラオール) から合成することとし、C14, C15 の不斉中心に対応する立体化学を持つ、2,3-isopropylidene-L-erythrose (5-11) を出発物質とした。(Scheme 5-1)



### 5.2. Claisen 転移について

Claisen 転移は[3,3]-シグマトロピー転移に属する反応で、アリル-ビニル X から、アリル基末端の炭素とビニル基末端の炭素の間の結合の生成、アリル基と X との結合の切断、 $n$  結合の移動、が協奏的に (反応中間体を経ずに一度に起こる) 起こるペリ環状反応の一種である。(Figure 5-1) 特に、X=酸素の場合を Claisen 転移と呼び、X=CH の場合を Cope 転移と呼ぶ。

反応に関与する  $3\pi$  システムの分子軌道を考えてみると、LUMO と HOMO の間では位相が一致しているので、

この反応は「熱許容」である。(Figure 5-2)

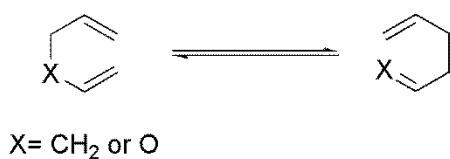
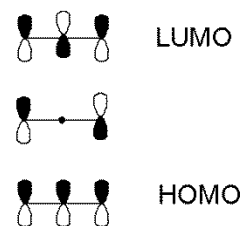


Figure 5-1

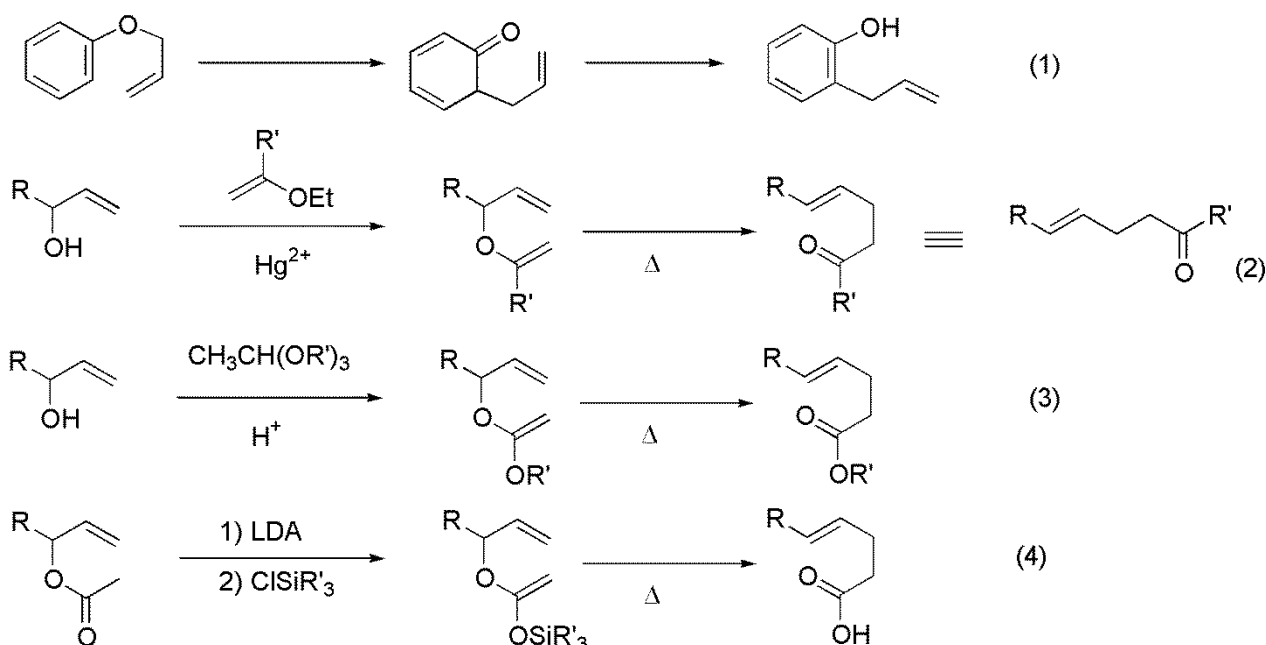


MO of 3π

Figure 5-2

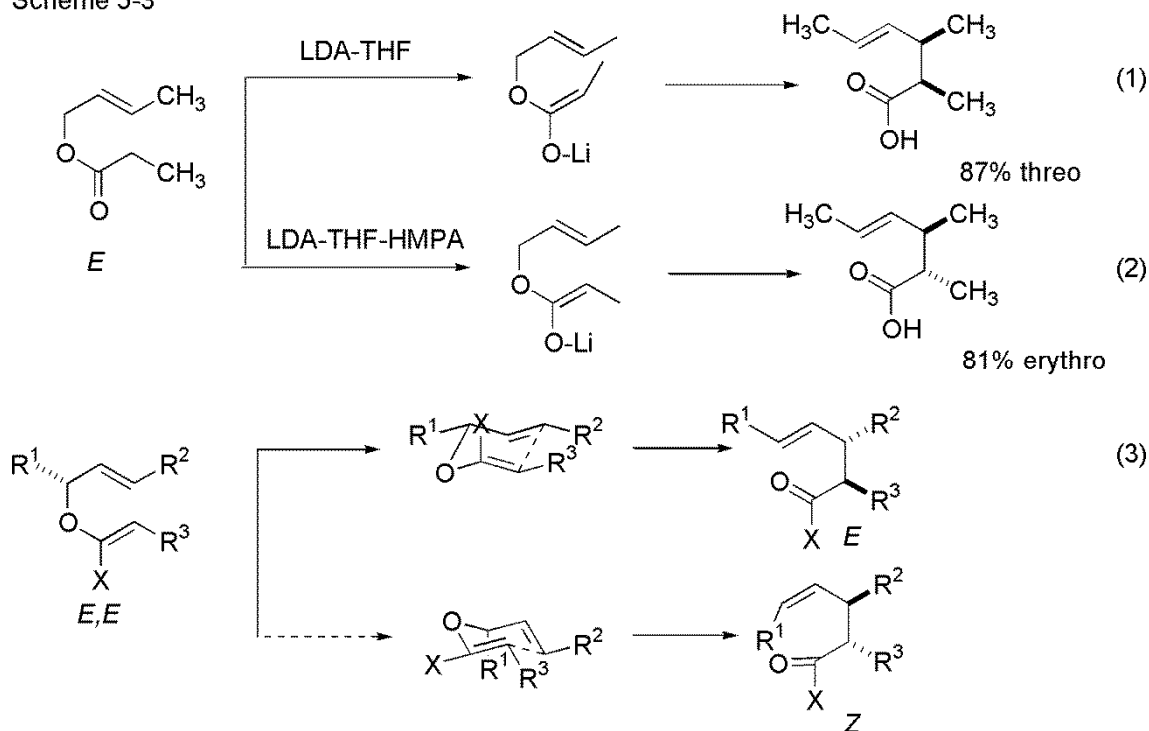
Claisen 転移において、用いられるアリル-ビニルエーテルの形式により、いくつかの反応が知られている。ビニルエーテルとしてフェノールを用いる系はもっとも古くから知られている。(Scheme 5-2 (1))

Scheme 5-2



Scheme 5-2 (2)で示した方法は、アリルアルコールから  $\text{Hg}^{2+}$  を触媒としてエーテル交換反応を用いて、ビニルエーテル部を生成する方法であり、Scheme 5-2 (3)は、オルトエステルとのアルコキシ基の交換反応とアルコキシ基の脱離による方法である (Johnson-Claisen Rearrangement) [2]、さらに、カルボン酸 (酢酸またはプロピオン酸) のアリルエステルから強塩基によりエノラートを生成し、そこからさらにケテンシリルアセタールに変換する方法 Scheme 5-2 (4)が知られている。(Ireland-Claisen Rearrangement) [3]

Scheme 5-3



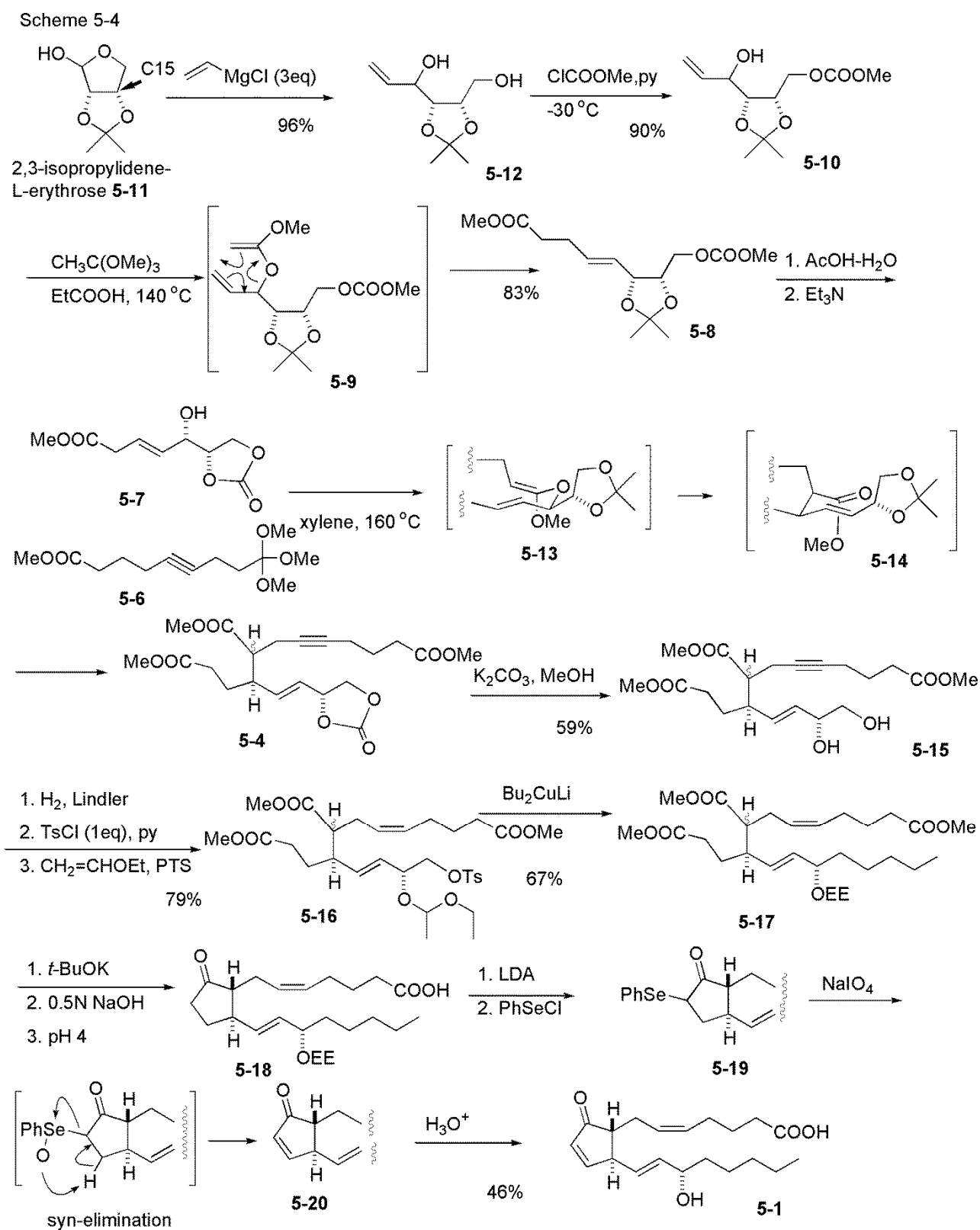
アリルエステル部、ビニルエーテル部の立体化学と生成物の立体化学には、立体特異性があり、エノラートの立体異性体からはそれぞれに対応する立体異性体が生成する。(Scheme 5-3 (1), (2)) [4] エノラートの立体異性体は、エノール化の条件により *E*- (LDA-THF) または、*Z*- (LDA-THF-HMPA) 体を >80% の選択性で制御できる。また、アリルアルコール部の立体化学も生成物に立体特異的に転写される。

(Scheme 5-3 (3)) これは、反応が 6 員環いす型遷移状態から進行することで説明されている。

### 5.3. PGA<sub>2</sub>の全合成 [1]

全合成の出発原料は、2,3-isopropylidene-L-erythrose (5-11) である。ここで、存在する 2 つの不斉炭素は PG 鎖の C14、C15 にあたり C14 の不斉は転位反応により C12 位に転写される。ビニルマグネシウムブロミド (3 当量) との反応でアリルアルコール (5-12) を得た。ここで生じた不斉中心の立体化学は、次の反応で消滅するので結果に影響はない。5-12 の 1 級アルコールを炭酸エステルで保護して 5-10 とした後、オルト酢酸メチルと反応すると、ケテンアセタール (5-9) を中間体として、Claisen 転移を起こし、炭素鎖延長した *E* アルケン (5-8) が得られた。Claisen 転移は 6 員環状遷移状態で進行するので、生成物は *E*-選択的となる。アセタールを加水分解し、炭酸エステルから環状炭酸エステルへ変換して、2 級アルコールを区別した (5-7)。α-鎖に対応するフラグメント (オルトエステル) (5-6) と ω-鎖に対応するアルコール (5-7) から、再びケテンアセタール (5-13) の Claisen 転移を行い立体選択的に炭素鎖を延長し 5-4 とした。この反応においても、6 員環状の遷移状態を経ることから、C12、C15 位の立体化学と C13-C14 の *E* 二重結合の立体化学は確立された。C14 位の不斉情報が C12 位に転写されたわけである。炭酸エステルを加水分解した後 (5-15)、三重結合を部分水素添加でシス二重結合とし、さらに 1 級アルコールをトシル化した後、2 級アルコールを保護した。(5-16) 1 級のトシラートに Bu<sub>2</sub>CuLi で炭素鎖を延長し (5-17)、*t*-BuOK で Dieckmann 縮合を行い 5 員環を形成した。エステルを加水分解炭酸し、α-鎖を異性化してトランスの立体化学を設立した。(5-18) シクロペンタン環への二重結合の導

入は、PhSe-基の脱離反応で行った。(5-18→5-19→5-20) C15位の保護基を外してPGA<sub>2</sub>の全合成を完了した。(Scheme 5-4)

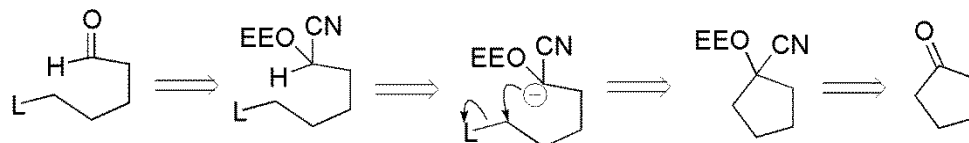


この合成では、キラルプールとして糖を出発原料に用い、5員環は Dieckmann 縮合で形成した。Claisen

転移を不斉転写の鍵反応として用いている。

5.4. 5員環形成による prostaglandin の合成：分子内アルキル化法を利用した PGF<sub>2α</sub> の合成  
5員環を分子内のアルキル化反応で形成する方法が検討された。[5]

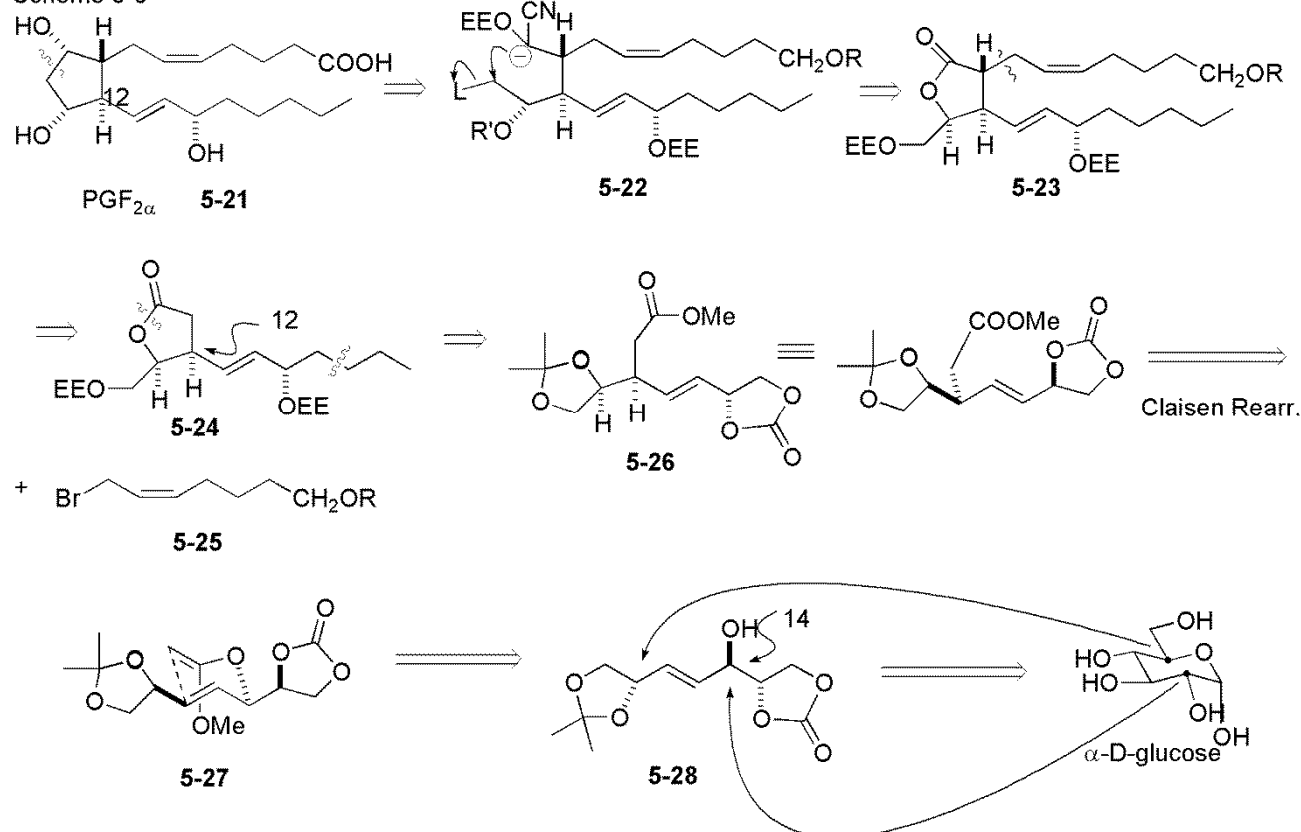
Scheme 5-5



アルデヒドのシアノヒドリンは水酸基をエーテル系保護基 (EE=ethoxyethyl, MOM=methoxymethyl) で保護すると、残余水素の酸性度が高くなり、強塩基で引き抜くことができる。これは、分子内に脱離基が存在すると、分子内アルキル化により環を形成し、環状シアノヒドリン保護体を形成する。これを加水分解すると、環状ケトンが得られる。(Scheme 5-5) 合成的には、アルデヒドカルボニル基の極性転換が起こったことになる。この手法を prostaglandin 類の 5員環部の形成に利用して合成研究が行われた。

#### 5.4.1. 逆合成

Scheme 5-6

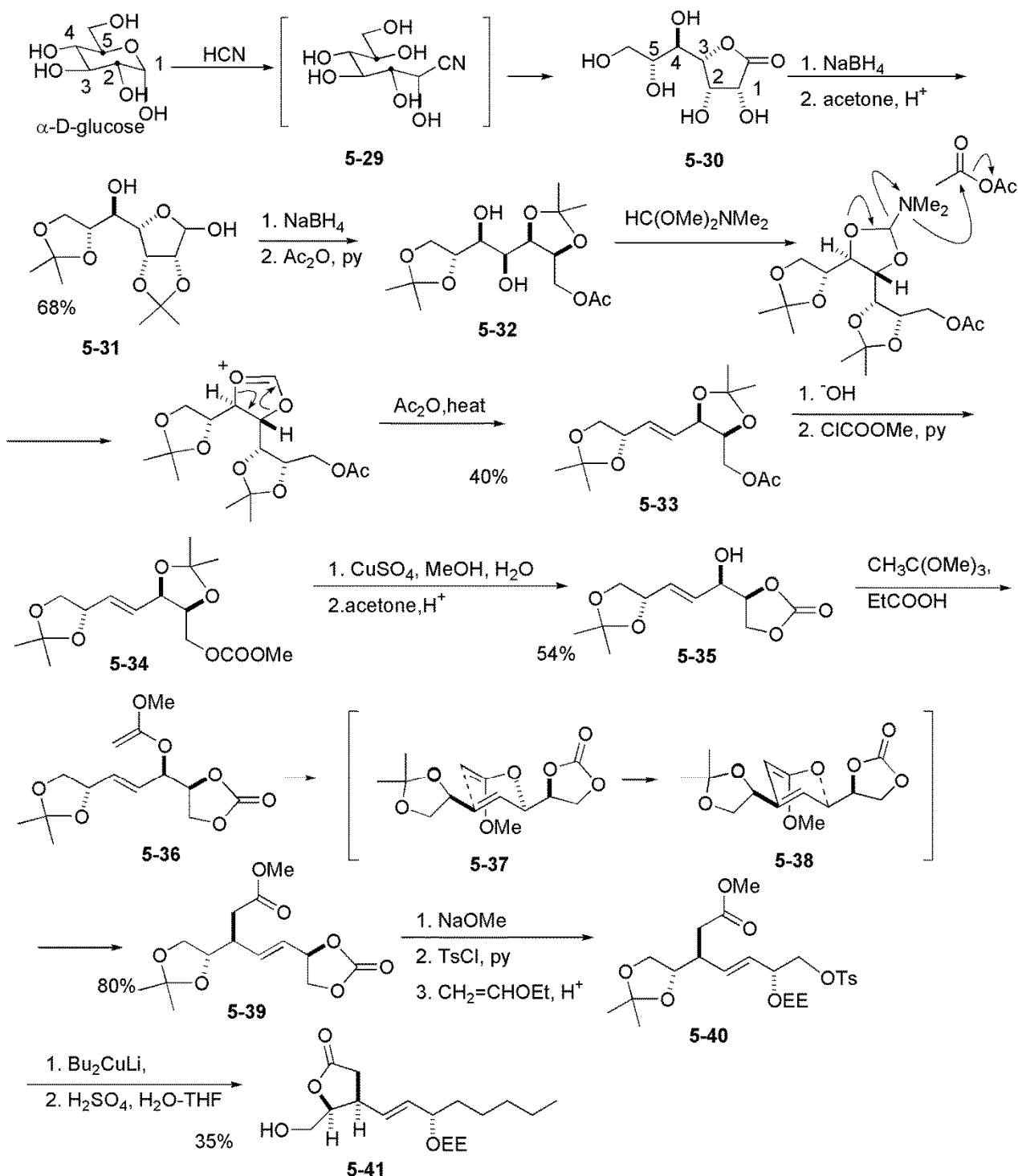


PGF<sub>2α</sub> の 5員環部分のジオールはケトンの還元で形成し、5員環ケトンはシアノヒドリン (5-22) を用いた分子内アルキル化反応で合成しようとした。前駆体である 5員環ラクトン (5-23) は、C12 (ω鎖) の立体化学を手掛かりとして、5-24 から生成したエノラートを 5-27 でアルキル化することにより、α鎖と ω鎖のトランス立体配置を確立する。5員環ラクトン (5-24) の酢酸ユニット部は、5-28 の C14 位に対応するアルコールから Claisen 転移によって、不斉転写を伴って導入する。出発原料は D-glucose である。

C1に1炭素増炭し、C3,C4の二つの水酸基を除去しつつE-二重結合とする。(Scheme 5-6)

#### 5.4.2. 合成

Scheme 5-7

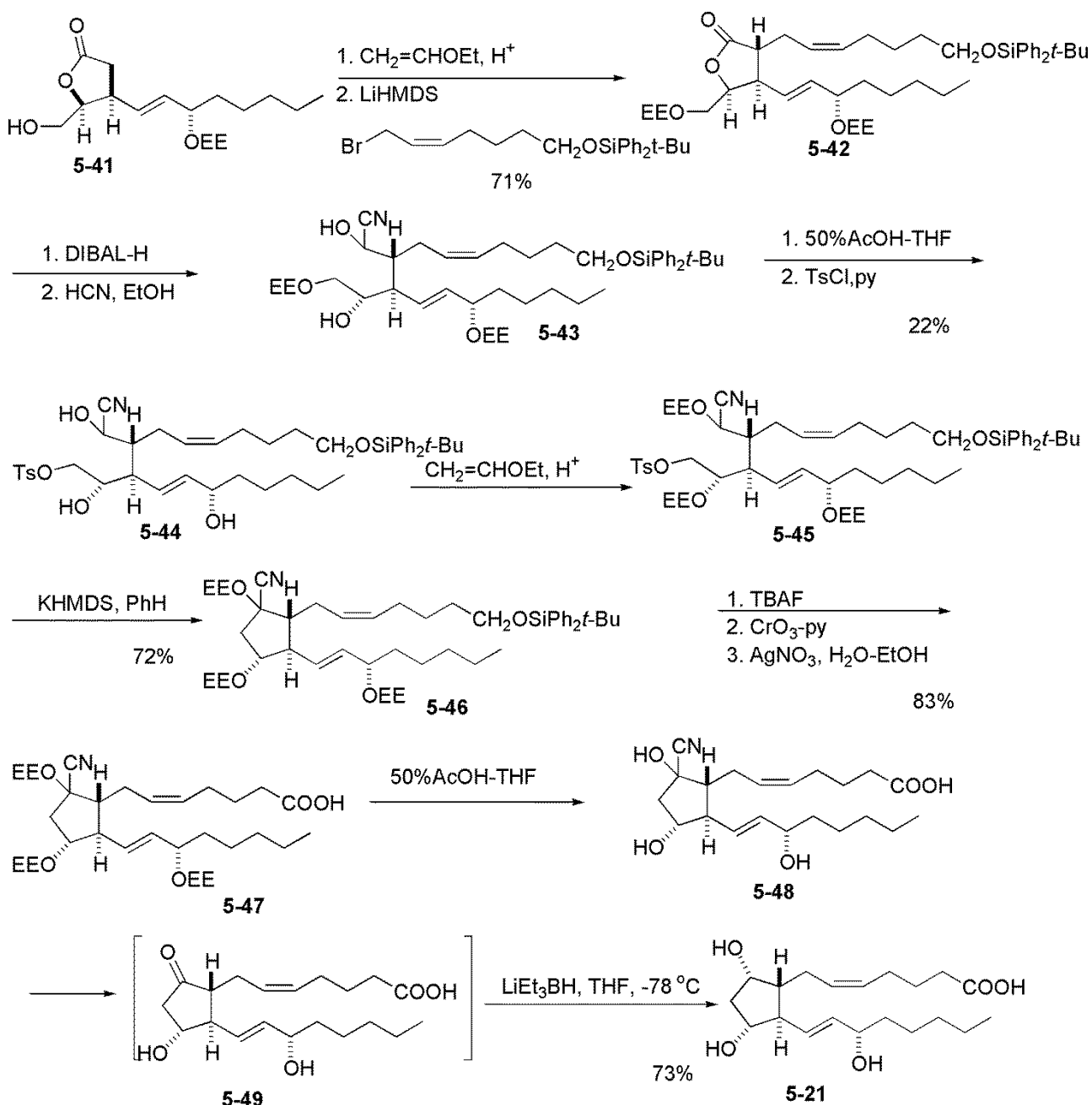


D-glucose から HCN との反応でシアノヒドリン (**5-29**) を経て、5員環ラクトン (**5-30**) が得られた。これを、NaBH<sub>4</sub> で還元し、2組の1,2-ジオールをアセトニドで保護し **5-31** とした。**5-31** のヘミアセタールを NaBH<sub>4</sub> で還元し、1級水酸基のみをアセチル化した。**(5-32)** **5-32** の1,2-ジオールを、HC(OMe)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub> と加熱して、立体化学を保持したまま E-二重結合に還元し **5-33** とした。1級アルコー



ル部を炭酸エステルに変換して (5-34)、硫酸銅処理でアセトニドをはずすと、1,2-ジオールが環状炭酸エステルとなり、C3-アルコールとなった。C6,C7 のジオールを再びアセトニドとして (5-35)、C3 アルコールから、オルト酢酸メチルで、ケテンアセタール (5-36) を生成させ、Claisen 転移により C5 位に立体選択的に酢酸基を導入し、同時に E-C3-C4 二重結合を形成した。(5-39) 環状炭酸エステルを加水分解 1級トシル化 2級 EE (ethoxyethyl) 化し 5-40 とした。ω鎖の炭素数を Bu<sub>2</sub>CuLi で増炭し、アセトニドを加水分解して5員環ラクトン (5-41) を得た。(Scheme 5-7)

Scheme 5-8



5-41 の 1 級アルコールを EE で保護して、ラクトンからエノラートのアルキル化により ω鎖を導入し 5-42 とした。5-42 のラクトンを DIBAL-H で還元してアルデヒドとして、HCN でシアノヒドリン (5-43) に変換した。EE 保護基を酸加水分解して、1 級アルコールをトシル化 (5-44)、2 級アルコールを再び EE で保護し (5-45) とした。これを benzene 中 KHMDS で反応すると閉環し、5 員環化合物 (5-46) が得

られた。C1 末端のシリル基を脱保護し、酸化してカルボン酸 (**5-47**) とした。酸加水分解で EE 保護基を外し、生成したケトン (**5-49**) を嵩高い還元剤  $\text{LiEt}_3\text{BH}$  で還元すると、立体選択的にジオール (**5-21**) が得られた。これは  $\text{PGF}_{2\alpha}$  である。(Scheme 5-8)

#### References

- [1] Stork, G.; Raucher, S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 1583-1584
- [2] Johnson, W. S.; Werthemann, L.; Bartlett, W. R.; Brocksom, T. J.; Li, T.-T.; Faulkner, D. J.; Petersen, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 741-743.
- [3] Ireland, R. E.; Mueller, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5897-5898
- [4] Ireland, R. E.; Mueller, R. H.; Willard, A.K., *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2868-2877
- [5] Stork, G.; Takahashi, T.; Kawamoto, I.; Suzuki, T., *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 8272-8273

## 第6講 methymycin の合成～マクロライドの合成

マクロライドとは、1950年代から放線菌の代謝産物として単離構造決定された、抗菌性を持つ大環状ラクトンに糖誘導体を結合した構造を特徴とする、一群の化合物である。天然には、12員環の methymycin、14員環の erythromycin、16員環の tylosin など多くの化合物が知られている。(Figure 6-1) その特異な構造と抗菌活性から、合成の対象として研究がおこなわれてきた。

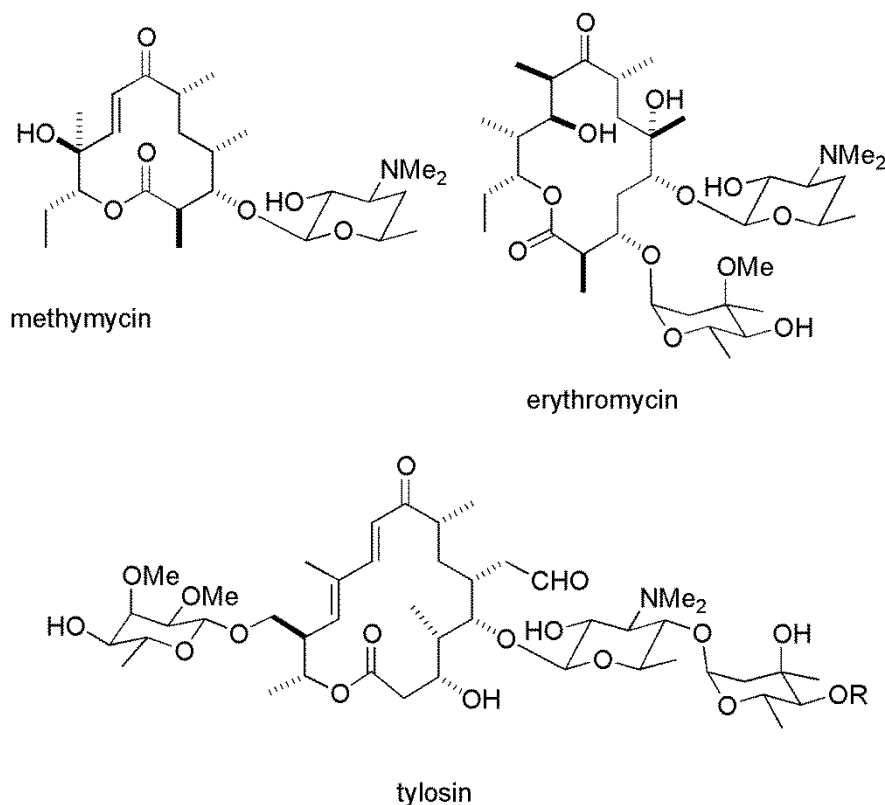


Figure 6-1

マクロライドの構造の特徴としては、数多くの不斉中心を持った大環状ラクトンと、糖の存在がある。1970年代当時では、そもそもこのような大環状ラクトンが、ヒドロキシーカルボン酸から閉環するのかわ、に関する知見は全く知られていなかった。さらに、大環状ラクトンのコンフォメーションが不明なので、多くの不斉中心の立体化学を、どのようにコントロールすればよいのか、も最大の問題であった。また、このような大きな分子の合成は、リニア合成では困難であり、convergent 合成が妥当である。そのためには、当然、光学活性体の合成が必要となる。また、マクロライド類に共通する環上の多くの水酸基を、どのように区別して保護するのか、も重要な問題点であった。

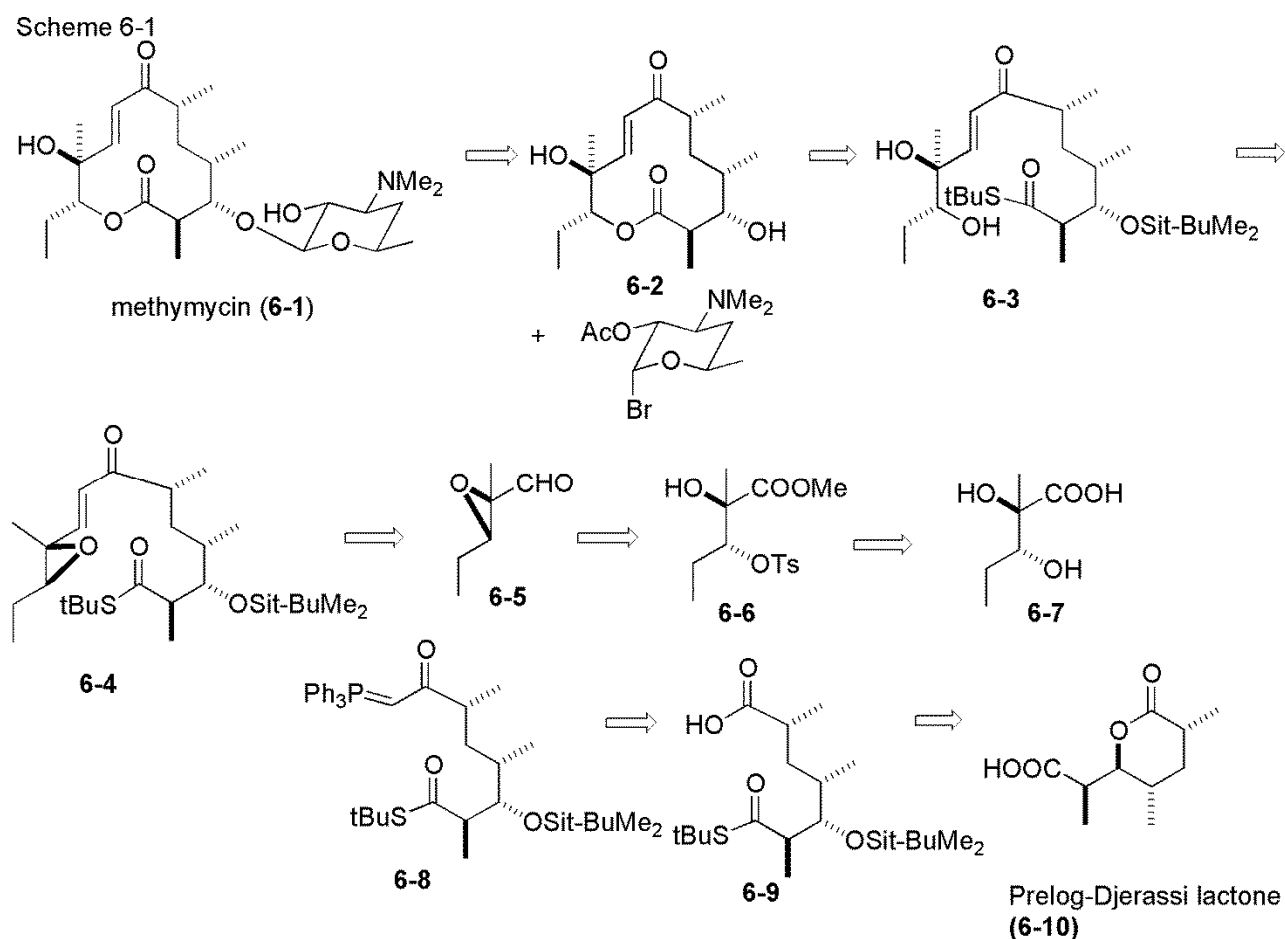
その意味で、1975年に発表された、Masamune の methymycin の合成は、時代の先を行く合成研究と言わなければならない。[1][2]

### 6.1. 逆合成

Methymycin (6-1) は 12 員環マクロライドであり、ラクトン環上に 6 個の不斉中心 (2 級メチル基×3、エチル基×1、水酸基×2) と、糖が結合している。合成戦略として、アグリコン部を合成した後、糖を結合することとして、アグリコン (6-2) を当面の目標化合物とした。これは、糖の化学 (グリコシデー

ション)は、化学の一分野として独特の発展をしていたからである。アグリコンの大環状ラクトン(6-2)は、はたしてヒドロキシーカルボン酸から閉環するかどうか、この合成の最大のポイントである。ここでは、カルボン酸部を活性化するのに、チオエステル(6-3)を用いる計画である。この開環体(セコ酸)は、連続する2つの不斉中心を持つキラルなアルデヒド(6-5)と、キラルな Wittig 試薬(6-8)の反応で合成することとし、後者は Prelog-Djerassi ラクトン酸として知られている6員環ラクトン(6-10)から合成することとした。(Scheme 6-1)

この化合物の不斉中心の立体化学制御は、ビシクロ系を利用して行われている。



## 6.2. methymycin の合成 (1). Prelog-Djerassi ラクトン酸の合成 (Scheme 6-2)

シクロペンタジエンとシクロブタジエン(この化合物自体大きなトピックス)の[4+2]環化付加反応で得られるトリシクロ化合物(6-11)を熱分解すると、ビシクロ[4,2,1]nonatriene(6-12)が得られた。これは、電子環状反応(electro cyclization)による開環反応である。(Figure 6-2) 6-12の単独二重結合をヒドロホウ素化して、アルコール(6-13)を得た(75-80%)。これを酸化してケトン(6-14)に変換した(75-81%)。ここで用いられた反応は Oppenauer 酸化と呼ばれる反応で、benzoquinone とアルコールが Al を介して錯体を形成し、水素移動により酸化が進行するメカニズムである。(Figure 6-3)

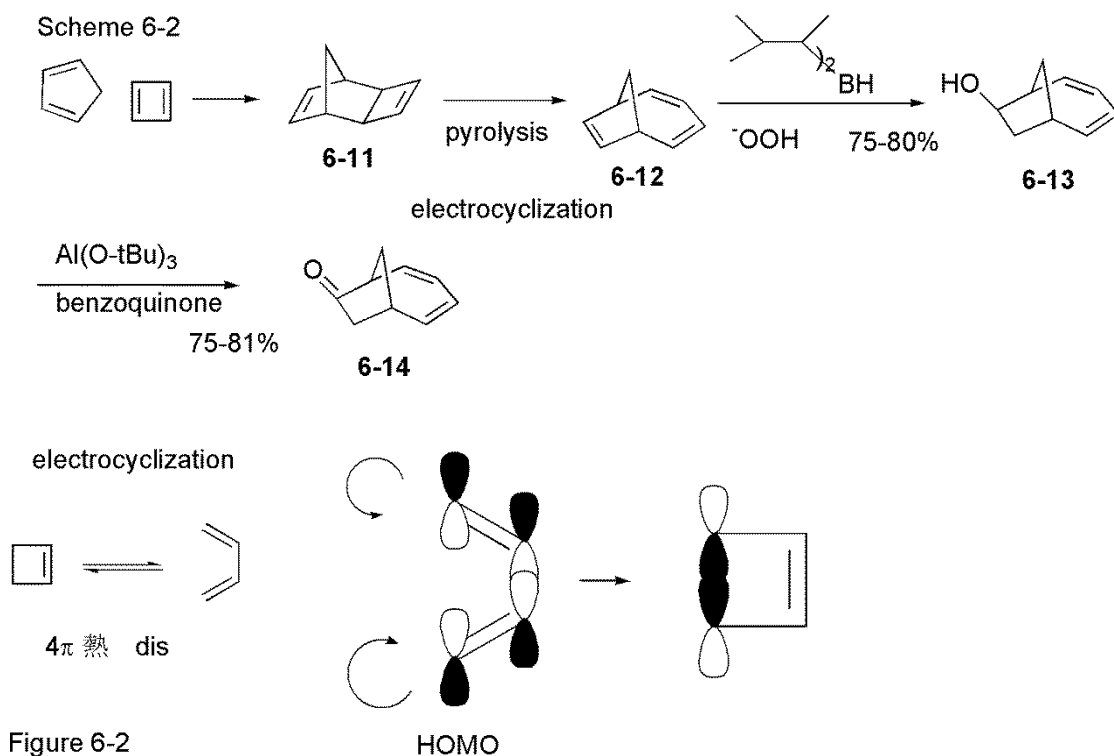


Figure 6-2

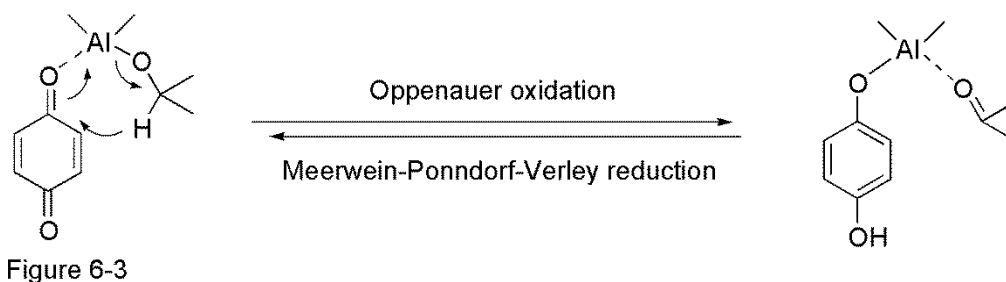
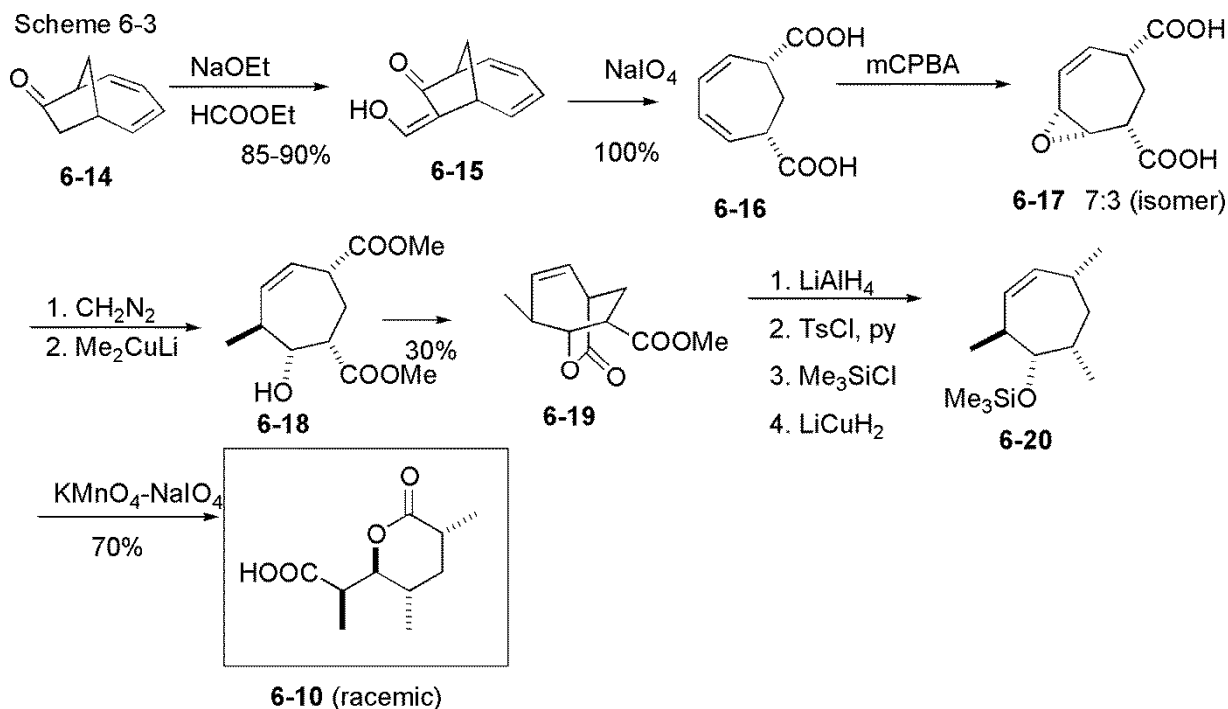


Figure 6-3

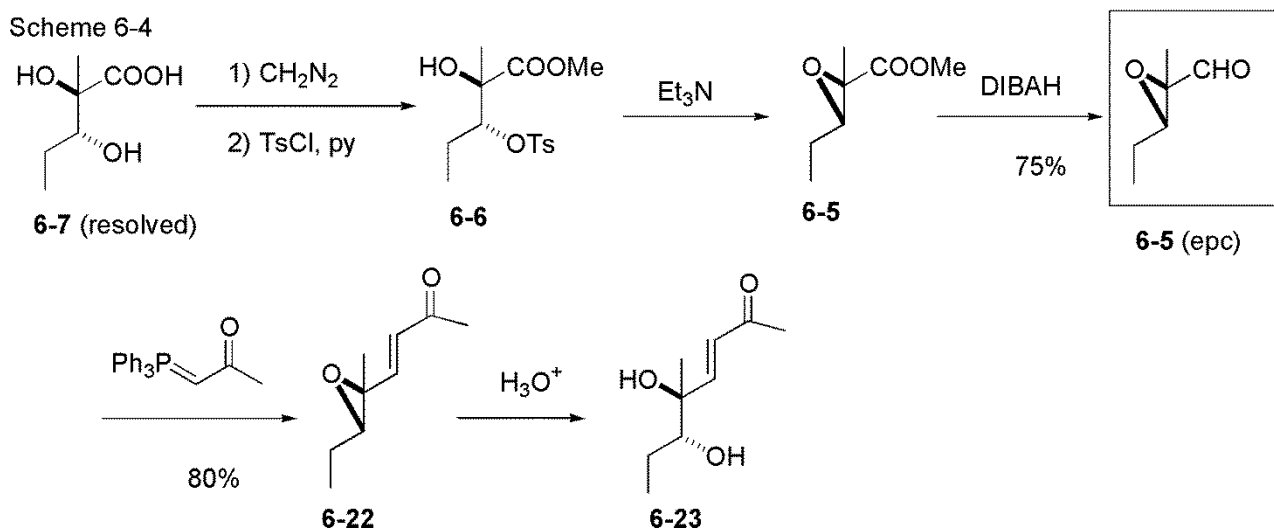
**6-14** のケトンの□位をホルミル化し、(**6-15**) 過ヨウ素酸酸化して5員環を開裂してジカルボン酸 (**6-16**) を得た (85–90%)。 **6-16** を mCPBA でエポキシ化すると 7 : 3 で cis-エポキシド (**6-17**) が生成した。 **6-17** をジアゾメタンでエステル化し、Me<sub>2</sub>CuLi でエポキシドを開環すると、アリル位に選択的にメチル基が導入され (**6-18**)、ラクトン化したビスクロラクトン (**6-19**) が得られた (30%)。 **6-19** を LiAlH<sub>4</sub> で還元し (トリオール)、1級アルコールのみをトシル化、2級アルコールをシリル化、さらに1級トシラートをヒドリド還元してメチル基に変換した (**6-20**)。シクロヘプテン (**6-20**) の二重結合を酸化的に開裂すると、6員環ラクトンが生成し、Prelog-Djerassi ラクトン酸 (ラセミ体) (**6-10**) となった。(70%) (Scheme 6-3)



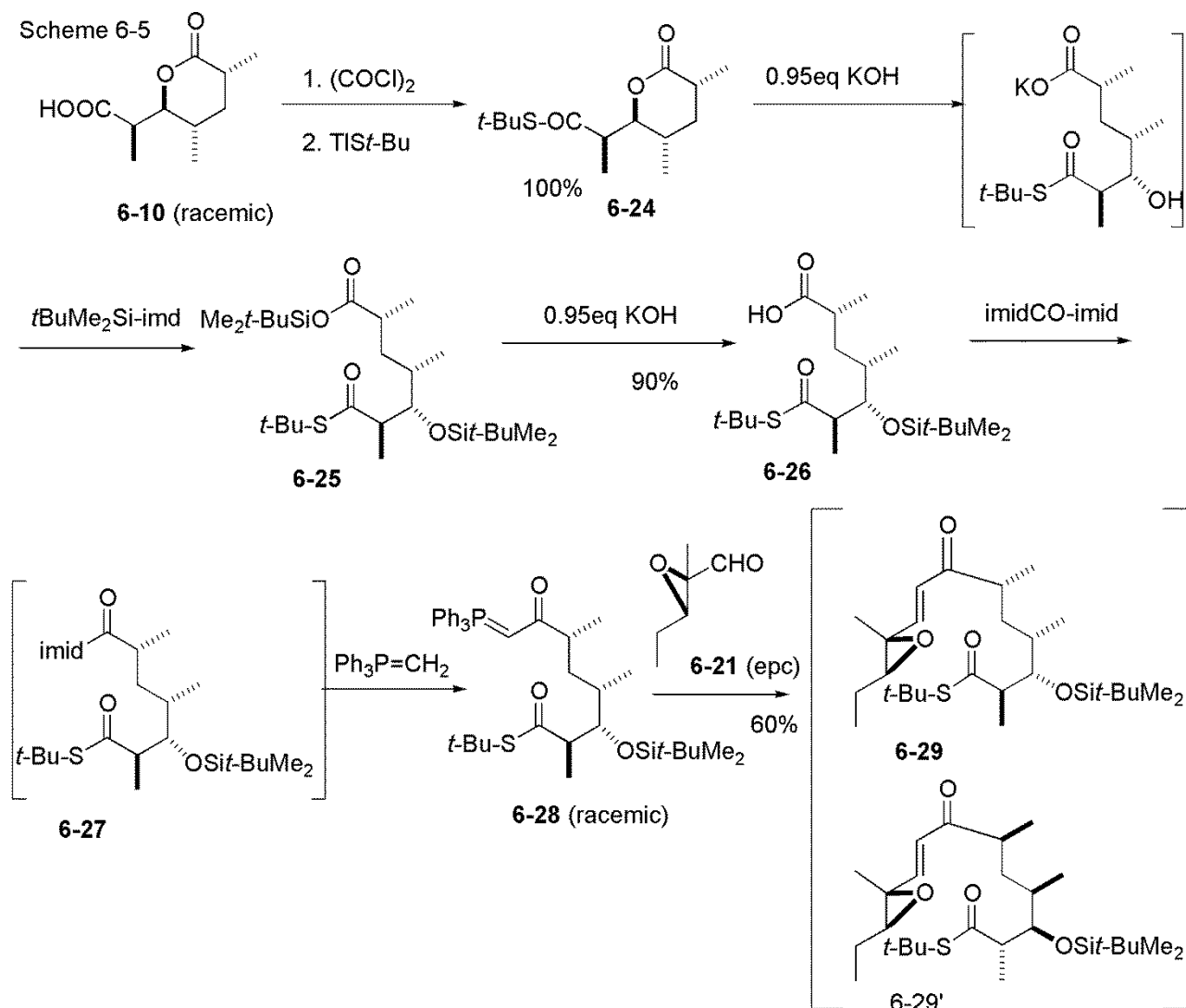
### 6.3. methymycin の合成 (2)

分割で得た光学活性ジヒドロキシカルボン酸 (6-7) をエポキシエステル (6-5) に誘導し、DIBAL-H 還元でアルデヒド (6-5) とした。これは、Wittig 試薬との反応で高収率で $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン (6-22) に変換できた。6-22 は、酸加水分解でジオール 6-23 に変換できた。(Scheme 6-4) このことは、methymycin 合成においても、Wittig 反応が有効であることを示している。

Scheme 6-4



( $\pm$ )-Prelog-Djerassi ラクトン酸 (6-10) のカルボキシル基をチオエステルに変換し、(6-24) ラクトン環を加水分解して、シリルエーテルカルボン酸 (6-26) とした。カルボキシル基をアシルイミダゾリド (6-27) として活性化して、イリドと反応させると、ケトイリド (6-28) が得られた。これを、光学的に純粋なアルデヒド (6-21) と反応させると、分離可能な 2 種類の立体異性体エノン (6-29) が得られた。これは、クロマトグラフィーで分離し、次のステップへと進んだ。(Scheme 6-5)



ラセミ体の[A]と光学的に純粋な[B]の反応では、光学的に純粋な立体異性体(R)-[A]-[B]と(S)-[A]-[B]が1:1で生成する。これを分離すれば、最大収率50%であるが、光学的に純粋な立体異性体を得ることができる。(Figure 6-4)

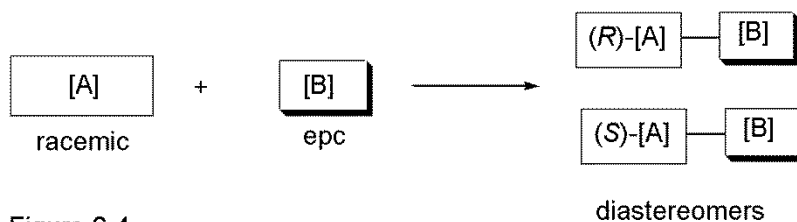
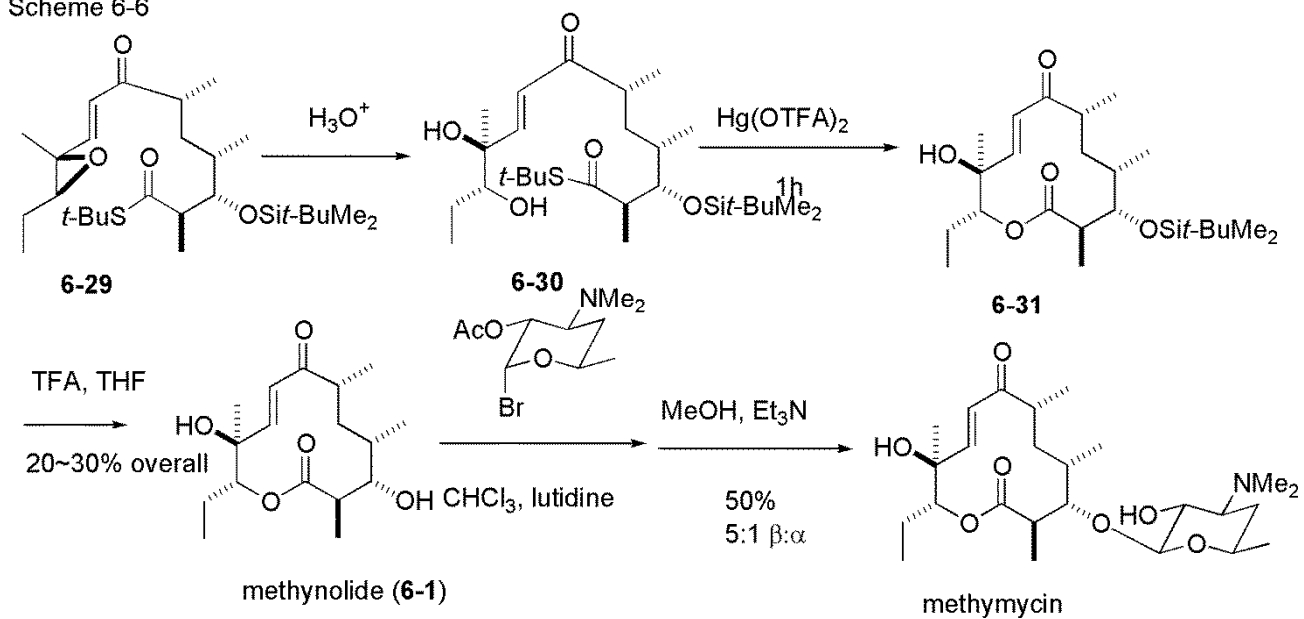


Figure 6-4

エポキシド (6-29、6-29') を酸加水分解して得たヒドロキシチオエステル (6-30) を  $\text{Hg}(\text{OCOCF}_3)_2$  で処理すると、大環状ラクトン体 (6-31) が得られ、シリル基を加水分解後20–30%の通算収率で methynolide (6-1) が得られた。この反応は、チオエステルの硫黄原子が親和性の高い水銀塩で活性化され、分子内の水酸基からの求核攻撃で閉環が進んだものである。硫黄と水銀という、いわゆる soft-soft interaction (HSAB) を有効に利用した反応である。methynolide (6-1) をグリコシルブロミドと反応して、脱保護すると methymycin が得られた。(Scheme 6-6)

Scheme 6-6



本合成は、多くの置換基を持った 12 員環ラクトンが、ヒドロキシーカルボン酸から実際に閉環反応により合成できることを示した最初の例である。

## References

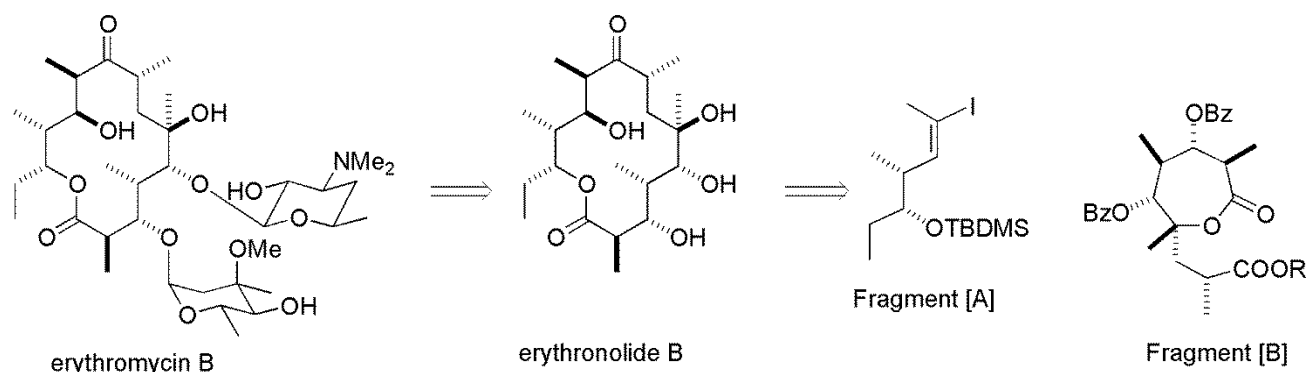
- [1] Masamune, S. Kim, C. U.; Wilson, K. E.; Spessard, G. O.; Georghiou, P. E.; Bates, G. S., *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3512
- [2] Masamune, S.; Yamamoto, H.; Kamata, S.; Fukuzawa, A., *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3513



## 第7講 erythronolide B の合成

エリスロマイシンはマクロライド系抗生物質の中で最も古くから汎用されている薬剤であり、14員環マクロラクトン母核 (erythronolide) は多くの合成化学者の研究対象となっている。この全合成を学ぶことは、立体制御の新しい展開、Reagent control、を理解する上で重要なステップとなる。

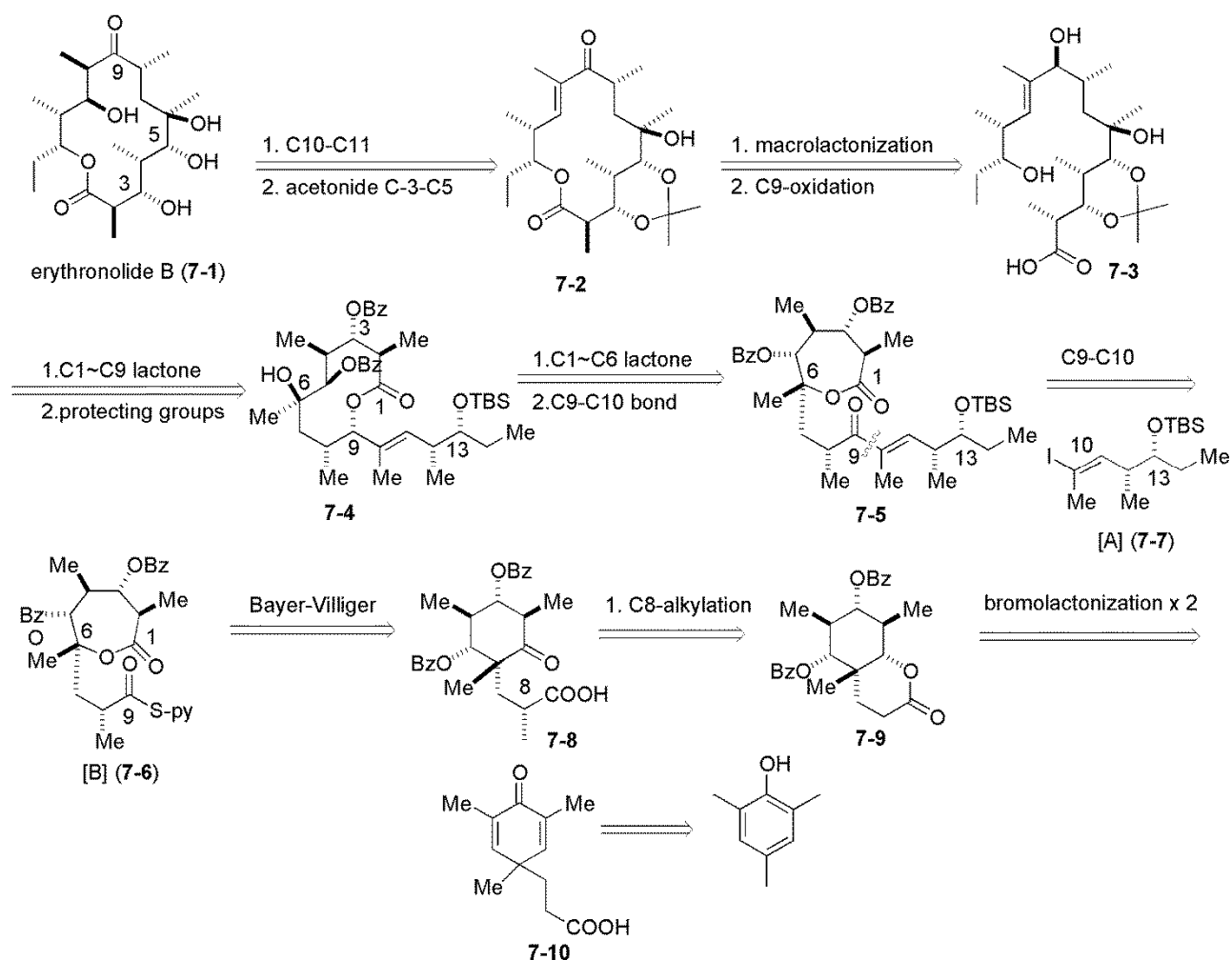
Scheme 7-1



Corey の全合成[1][2]は erythronolide B を 2 つのキラル fragment ([A]、[B]) から合成しており、(Scheme 7-1) [A]の不斉中心は分割したキラルエポキシドの開環で構築し、[B]は2度のハロラクトン化と Baeyer-Villiger 酸化で合成している。

### 7.1. erythronolide B の合成：逆合成

Scheme 7-2



erythronolide B の C10 と C11 の不斉中心は、**7-2** としてマクロラクトン環構築後導入することとし、C3-C5 を保護したセコ酸の閉環反応がカギとなる。セコ酸は 7 員環ラクトン (fragment B, **7-6**) と fragment [A] (**7-7**) から調製した C10-C15 のビニルアニオンの反応と、**7-5** の C9 カルボニルの還元で合成する。C8-の立体化学は *cis*-oxadecalin (**7-9**) のアルキル化で整える。**7-9** の安定コンホメーションを考えると核間メチルの立体障害により *concave* 側からのアルキル化が期待できる。(Figure 7-1) すべての置換基が 6 員環に対して *equatorial* 配置である 6 置換シクロヘキサン (**7-9**) の立体化学は、シクロヘキサジエノン (**7-10**) の 2 度のハロラクトン化 (あるいは異性化) で導入する計画である。出発原料としては、2,4,6-trimethylphenol が用いられる。(Scheme 7-2)

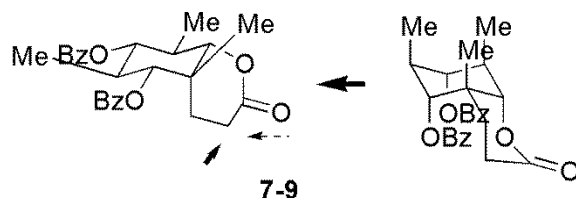
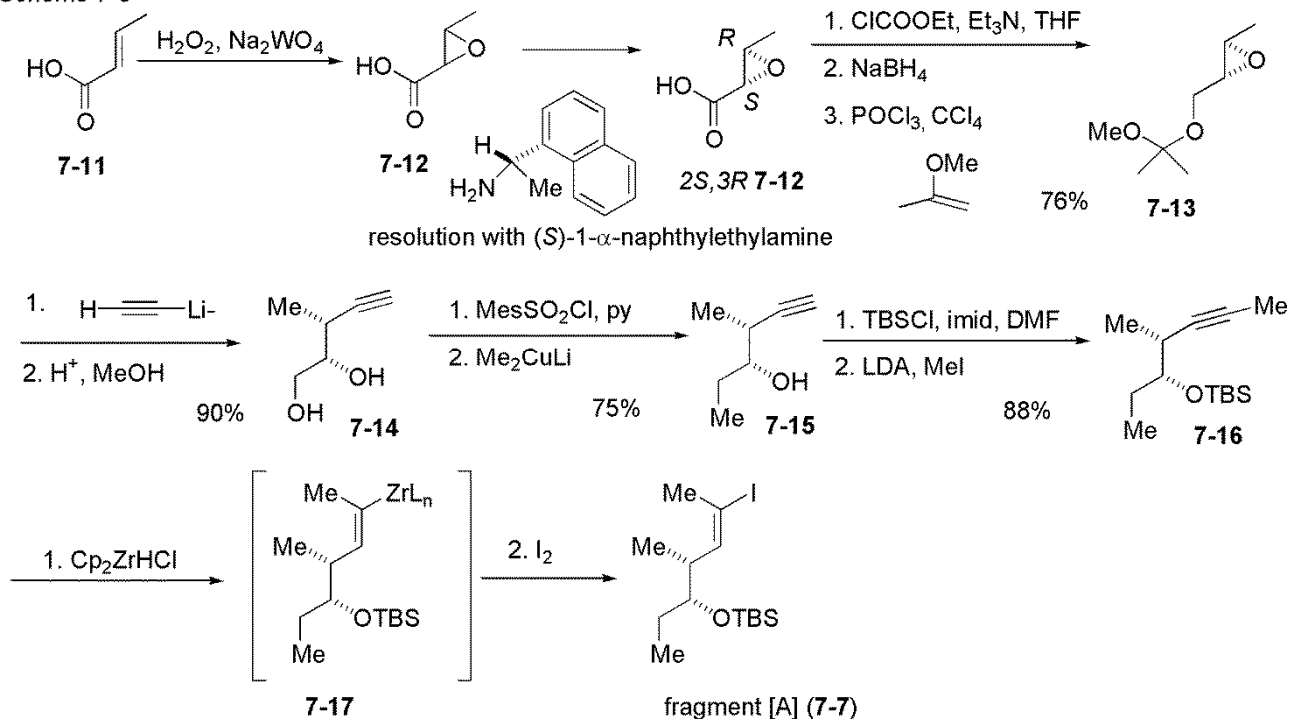


Figure 7-1

## 7.2. Fragment A の合成 (Scheme 7-3)

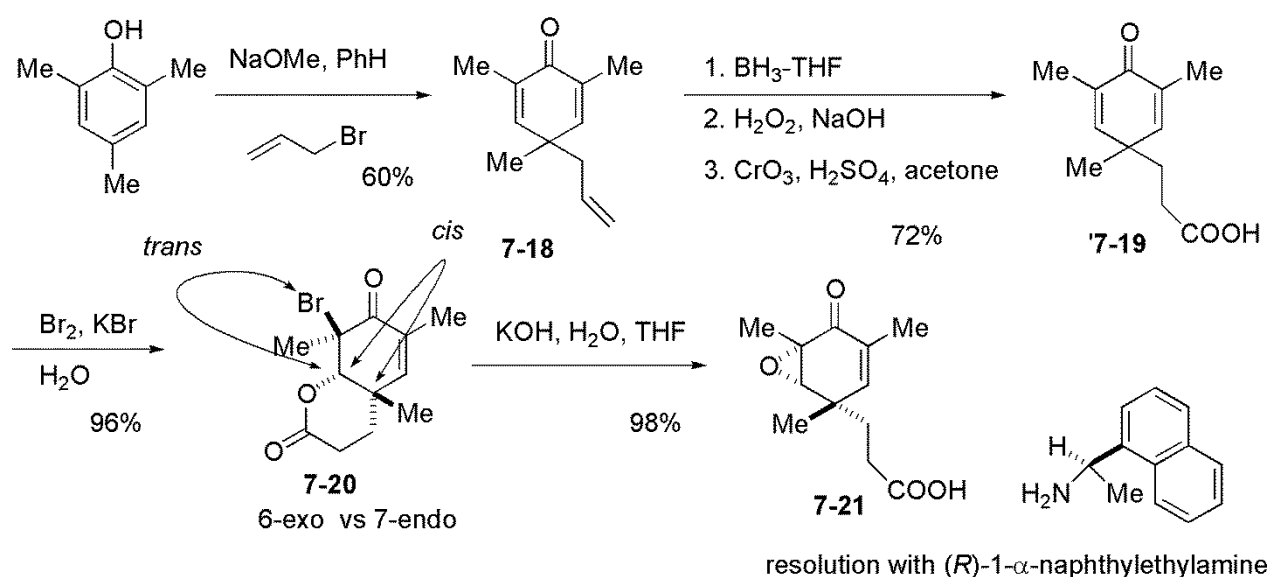
Scheme 7-3



クロトン酸 (7-11) をエポキシ化し  $(S)$ -1- $\alpha$ -naphthylamine を用いて分割して、光学的に純粋なエポキシカルボン酸 ( $2S, 3R$ -7-12) を得た。クロロギ酸エチルで混合酸無水物とし、 $\text{NaBH}_4$  で還元してアルコールに変換した。これをアセターで保護し (7-13) とした。(76%) 7-13 を、リチウムアセチリドで開環し、酸加水分解してジオール (7-14) とした。(90%) 7-14 の1級アルコールのみをスルホニル化し、 $\text{Me}_2\text{CuLi}$  でアルキル化し (7-15) とした。(75%) 水酸基を保護した後、末端アセチレンをメチル化し (7-16) とした (88%)。アセチレンのヨウ素化は、ヒドロジルコネーション反応 (7-17) で、位置・立体選択的に達成され、fragment [A] (7-7) の合成が完了した。

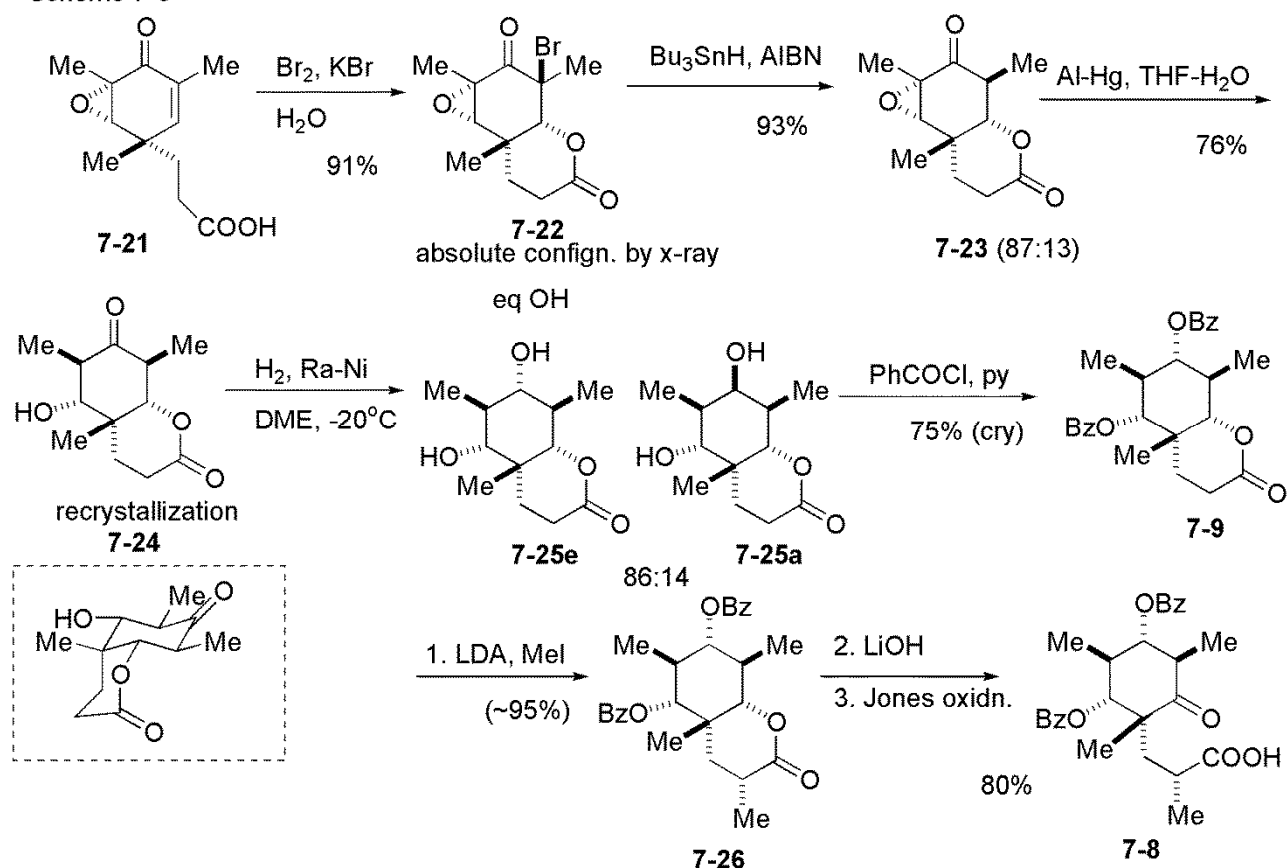
### 7.3. Fragment B の合成 (Scheme 7-4)

Scheme 7-4



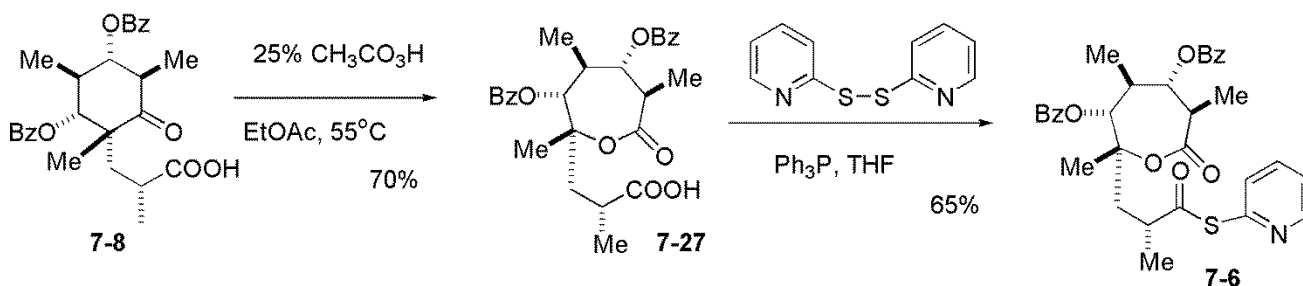
2,4,6-trimethylphenol をアリル化し、Claisen 転位により 4-allylcyclohexadiene (**7-18**) を得た (60%)。二重結合末端に、ヒドロホウ素化 酸化でカルボキシル基を導入して **7-19** とした (72%)。ここで、ブromolactonization ( $\text{Br}_2\text{-KBr}$ ) すると、96%の収率で、単一のブromolacton (**7-20**) が得られた。この反応では、位置 (6-exo vs 7-endo) 及び立体 (cis- vs trans) 選択性は完全にコントロールされている。ラクトン (**7-20**) をアルカリ加水分解すると、エポキシカルボン酸 (**7-21**) が得られた (98%)。これは、(*R*)-1- $\alpha$ -naphthylthylamine で分割できた。(Scheme 7-4)

Scheme 7-5



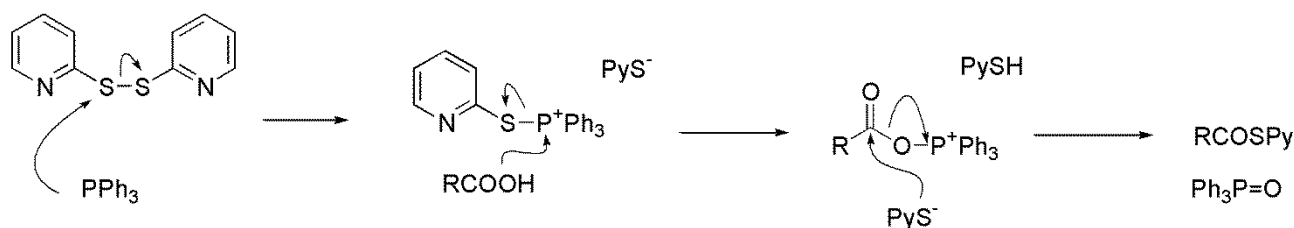
**7-21** に対する 2 度目のブromolactonization も同様に進行し、単一のブromolacton (**7-22**) が得られた (91%)。ここで、X-線結晶解析で絶対配置が確認できた。臭素をラジカル条件で還元し (93%) 87 : 13 の異性体比でラクトン (**7-23**) を得た (93%)。エポキシドを Al-Hg で還元するとカルボニルの  $\alpha$  位で還元されたケトアルコール (**7-24**) が得られた。ここで再結晶することにより異性体を除去した。**(7-24)** のケトン を Ra-Ni で還元すると、equatorial アルコール (**7-25e**) が主生成物で得られた (**7-25e** : **7-25a** = 86 : 14)。2 つの水酸基を安息香酸エステル (**7-9**) として保護し (75%)、C8-メチル基を導入し (**7-26**) とした (95%)。この反応の立体選択性は、cis-oxadecalin が non-steroid 型コンフォメーションをとり核間メチル基の反対側からアルキル化されたものと考えられる。ラクトン環を加水分解し、水酸基を酸化してケトン体 (**7-8**) を得た (80%)。(Scheme 7-5)

Scheme 7-6



**7-8** を過酢酸で Baeyer-Villiger 酸化し **7-27** とした (70%)。**7-27** のカルボキシル基を disulfide-PPh<sub>3</sub> でピリジンチオエステル (**7-6**) とした (65%)。(Scheme 7-6) チオエステル化の反応機構は Scheme 7-7 に示した。反応は見かけ上置換反応であるが、実際は S と P との間の酸化-還元反応である。

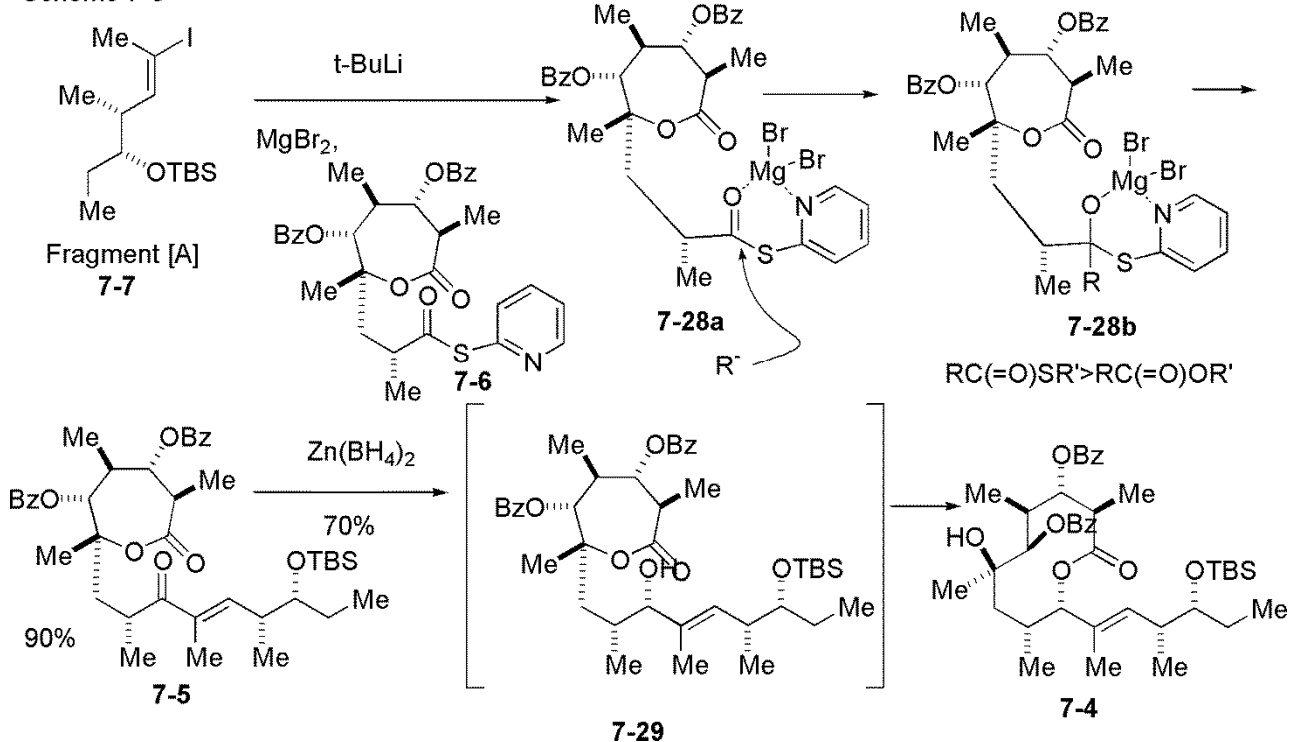
Scheme 7-7



#### 7.4. Fragment A と Fragment B の結合と、erythronolide の合成。

Fragment A (**7-7**) のヨウ素を Li に変換し、MgBr<sub>2</sub> 存在下ピリジンチオエステル (**7-6**) (Fragment B) と反応すると、 $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン (**7-5**) が得られた。**7-6** には求核攻撃を受け得る官能基 (エステル) が存在するが、一般にチオエステルは (酸素) エステルより求核攻撃に対する反応性が高く、さらに Mg 塩の添加によってカルボニル酸素とピリジン窒素間にキレートができ、反応性が上がるとともに、四面体中間体 (**7-28b**) を安定化させる効果があったものと考えられる。**7-5** を Zn(BH<sub>4</sub>)<sub>2</sub> で還元すると、**7-29** からラクトン環のまき直しが進行し、10員環ラクトン (**7-4**) が得られた。(Scheme 7-8)

Scheme 7-8



この還元立体選択性は、Zn カチオンによるキレート効果でケトン部の配座が固定されていたためであると考えられる。(Figure 7-2)

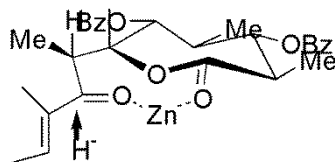
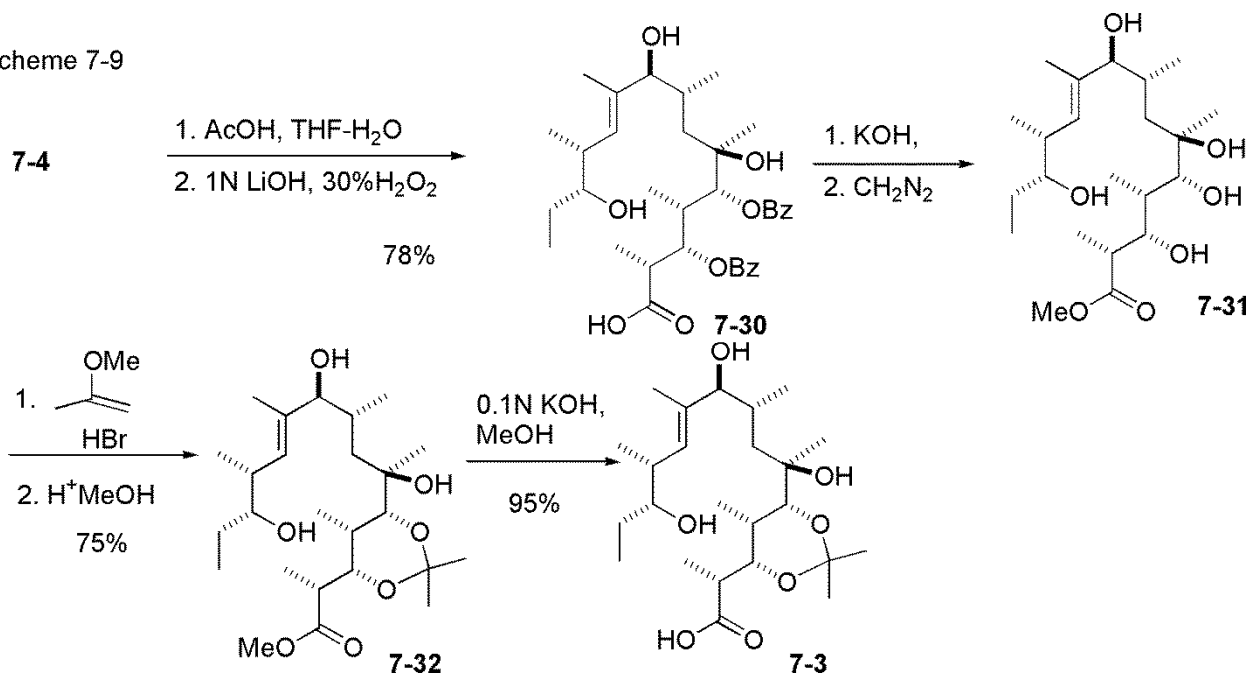


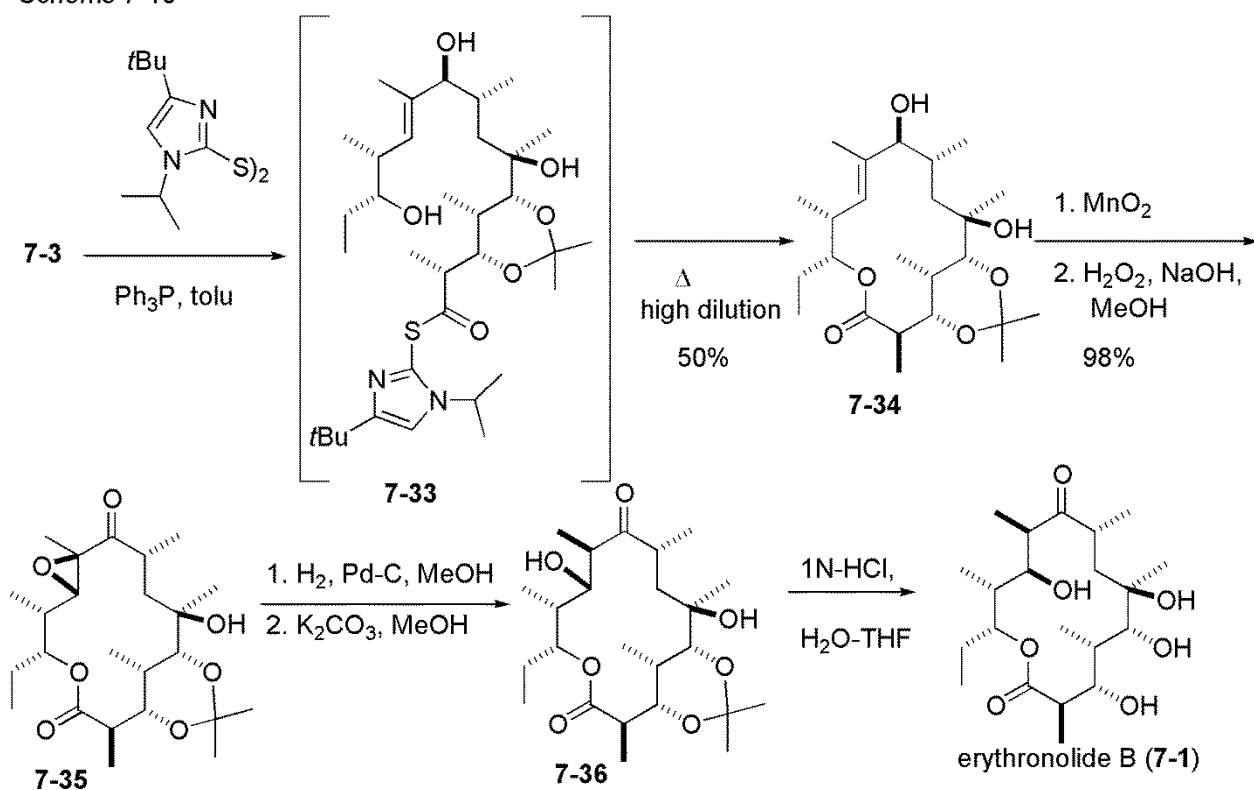
Figure 7-2

ここからは、マクロラク톤を閉環させるための準備である。**7-4** からシリル保護基をはずし、ラク톤を加水分解してトリヒドロキシカルボン酸 (**7-30**) とした。次に、**7-30** の安息香酸エステルを加水分解しジアゾメタンでメチルエステル (**7-31**) にした。**7-31** の 5 個の水酸基のうち C3,C5 の 1,3-ジオールを選択的にアセトニドとし (**7-32**)、メチルエステルを加水分解し **7-3** とした。(Scheme 7-9)

Scheme 7-9

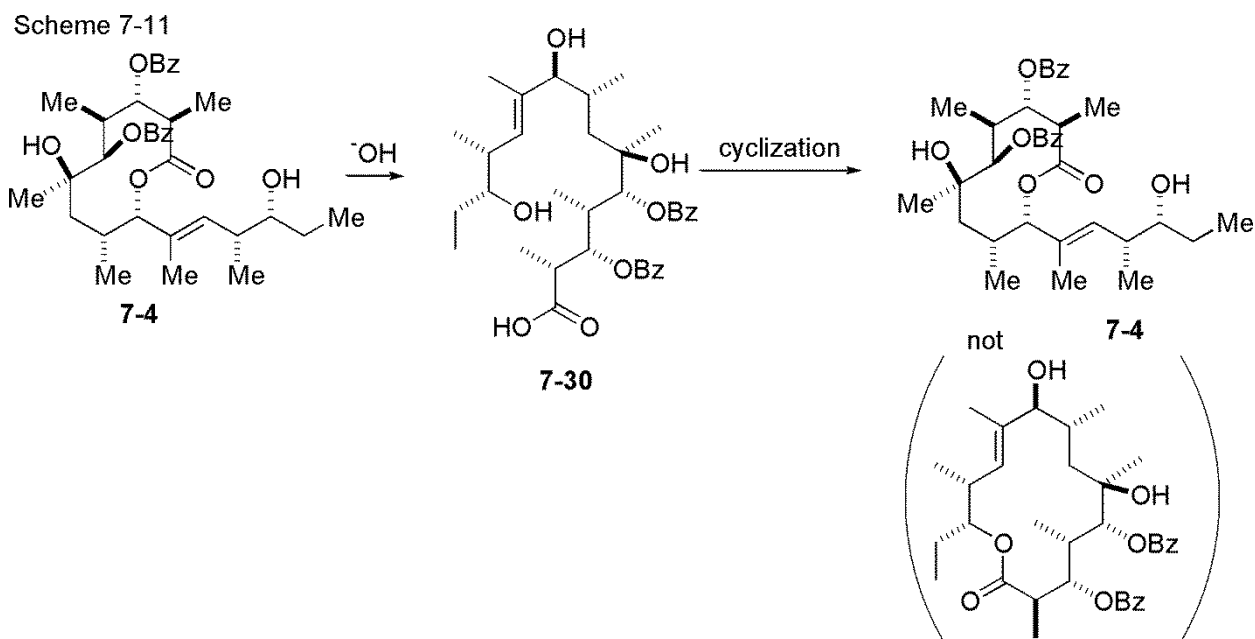


Scheme 7-10



イミダゾールジスルフィド-PPh<sub>3</sub>で **7-3** のカルボン酸をチオエステル (**7-33**) とした後、トルエン中高希釈条件で加熱すると 14 員環ラクトン (**7-34**) が 50% で得られた。**7-34** の C9 のアリルアルコールを MnO<sub>2</sub> で酸化し、アルカリ-過酸化水素で立体選択的に α,β-エポキシケトン (**7-35**) を得た (98%)。エポキシ基をケトンの α 位で選択的に加水素分解し、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-MeOH でメチル基を異性化し **7-35** とした後、アセトニドを酸加水分解して、erythronolide B (**7-1**) の全合成が完了した。(Scheme 7-10)

この合成で、14員環の閉環にはC3-C5のアセトニドが必要であること、C10,C11置換基の立体化学はマクロ環形成後に安定型として調製可能なことが、確認された。実際に、C3,C5が安息香酸エステルの場合にはラクトン化では10員環ラクトンだけが生成している。(Scheme 7-11)



この全合成は、これだけ複雑な化合物の合成として特筆すべきものではあるが、ここで示されたような立体化学の制御法では、たとえば、erythromycin のどこかの立体異性体を合成しようとした場合には、全く異なる合成戦略を立てなければならない。このことから、これまで述べてきた立体化学制御の考え方に変わる、新しい考え方が必要であることが、明確に認識された研究であると言える。

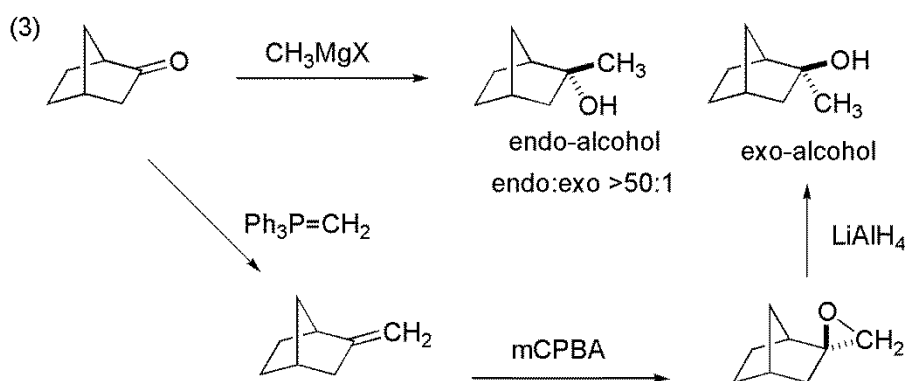
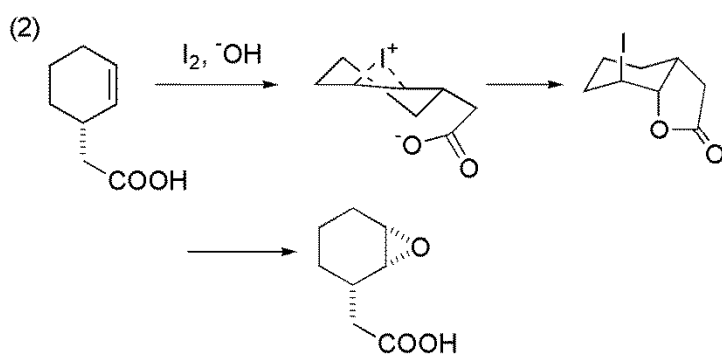
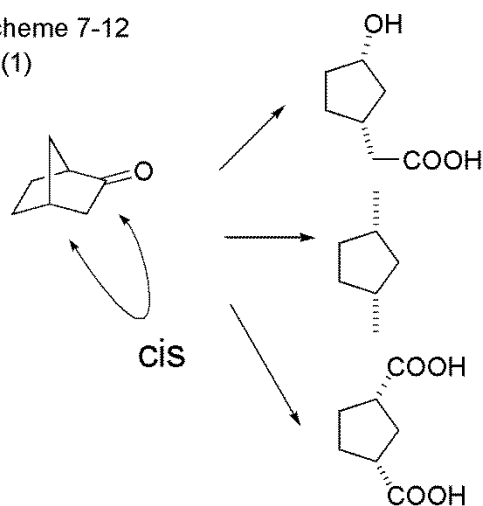
#### 7.5. Substrate control による立体制御

さて、ここまで紹介してきた天然物の全合成は、いずれも環状化合物、特に6員環とビシクロ系の特徴と、立体特異的反応を利用して、その立体化学を制御している。それは、axial-equatorial、cis-trans、あるいはendo-exoの立体配置における、立体的、あるいは立体電子的な違いを利用している。

たとえば、Scheme 7-12 (1)のようなビシクロ[2,2,1]の系を利用して5員環上にcis-配置の置換基を合成したり、Scheme 7-12 (2)のようにビシクロ[4,3,0]の系への閉環がcis-配置を優先することを利用して、エポキシドの立体化学を規定したりした。また、ビシクロ[2,2,1]の系では、長鎖側より短鎖側の立体障害が小さいことを利用して、アルキル化反応において圧倒的な選択性を実現してendo-アルコールが合成できる。もし、逆の立体配置のexo-アルコールが必要な場合には、ケトンをメチレンに変換して、エポキシ化を行えば、exo-側に酸素官能基を導入できる。(Scheme 7-12 (3)) このような立体制御の考え方を、substrate control と呼ぶ。



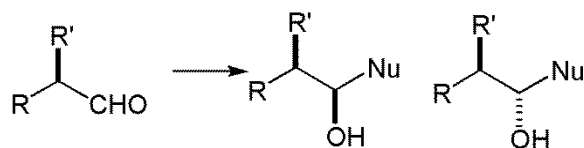
Scheme 7-12  
(1)



ここまで取り上げた全合成では、**substrate control** の考え方で、複雑な構造の天然物の立体選択的な全合成を達成した例を示してきた。

さて、合成化学の次の命題として認識されたことは、次のような鎖状化合物での立体制御の方法論の開発である。命題は「キラルなアルデヒドから立体異性体である 2 種のアアルコールを作り分けることができるのだろうか？」である。(Scheme 7-13)

Scheme 7-13



## References

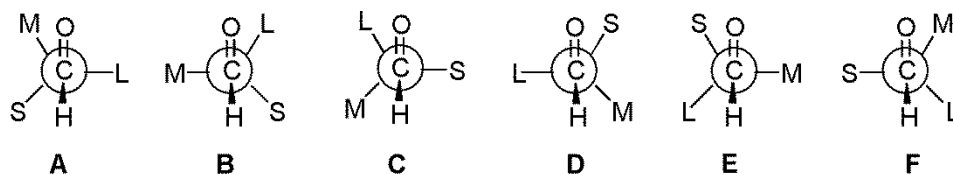
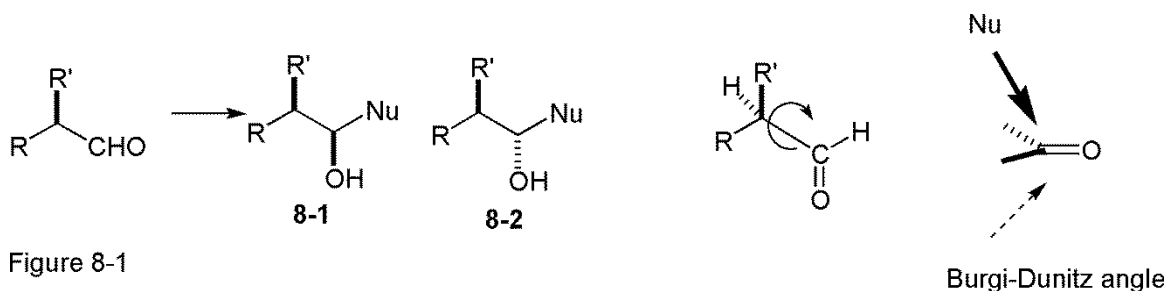
- [1] Corey, E. J.; Trybulski, E. J.; Melvin, L. S. Jr.; Nicolaou, K. C.; Secrist, J. A.; Lett, R.; Sheldrake, P. W.; Falck, J. R.; Brunelle, D. J.; Haslanger, M. F.; Kim, S.; Yoo, S.-E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 4618-4620,
- [2] Corey, E. J.; Kim, S.; Yoo, S.-E.; Nicolaou, K. C.; Melvin, L. S. Jr.; Brunelle, D. J.; Falck, J. R.; Trybulski, E. J.; Lett, R.; Sheldrake, P. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 4620-4622

## 第8講 鎖状化合物の立体制御

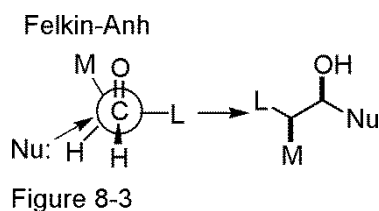
### 8.1. 鎖状立体選択性発現モデル～Felkin-Anh model

これまで、環状化合物における立体制御の考え方を示してきた。鎖状化合物における立体選択性の発現は、どのような原理で起こっているのだろうか。前述の $\alpha$ 位に置換基を持つアルデヒドへの求核攻撃の例を考えてみる。生成するそれぞれの立体異性体は、ジアステレオトピックなカルボニル基の  $C=O$  結合の面に対して、どちら側から攻撃するか、に依っている。(Figure 8-1) この比率を決定する要因は $\alpha$ 位の置換基であり、それには  $C-C$  結合の安定配座を考えなければならない。 $C-C$  結合のカルボニル側から見た Newman 投影図を、置換基とカルボニル基が eclipsed 配座を避ける配座 A-F として示した。

(Figure 8-2) それぞれ、立体的に最大の置換基 (L)、最小の置換基 (通常水素) (S)、中間の置換基 (M) がカルボニルに直交するように配座したとき、残余の置換基がカルボニル側、水素側のどちらを向いているか、である。



求核剤は Bürgi. Dunitz angle に従ってカルボニルからおよそ 107 度の角度を持って接近する。したがって接近時に最も立体反発を起こさない配座 A が有利となり、**8-1** が主生成物となる。これを Felkin-Anh モデルという。(Figure 8-3)



$\alpha$ 位の置換基 (X) がアルコキシ基のような極性基である場合は、立体要因よりも  $C=O$  と  $C-X$  の双極子反発から、安定配座は下図のようになり、求核剤は R 置換基の反対側から攻撃する。この場合生成物は **8-2** の配置となる。これを Cornforth モデルという。(Figure 8-4)

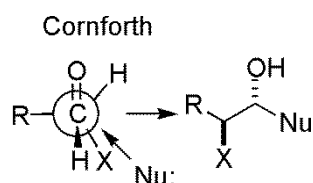


Figure 8-4

ここで、基質がアルデヒドの場合では、 $\alpha$ 位の置換基との立体反発を起こすのが水素であるために、配座 A と配座 D のエネルギー差は大きくはない。(S-H vs M-H) そのために、一般的にあまり大きな選択性は見られない。

例外的に高い選択性が得られるのが、 $\alpha$ 位置換基が安定なキレート環を形成する場合で、異性体 **8-1** が一方的に生成する場合も見られる。これを **Cram** のキレートモデルという。(Figure 8-5) この場合、用いる金属 (**Met**) の選択が重要な因子となる場合が多い。

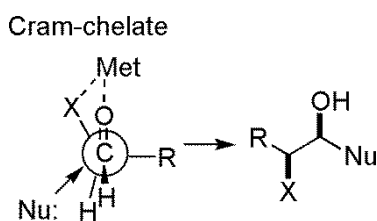


Figure 8-5

## 8.2. 新しい立体制御法：重複不斉合成 (double asymmetric synthesis) [1]

キラルな基質 ( $[A^*]-C(x)$ ) に対してアキラルな試薬を反応させ、新たな不斉中心を作りながら目的物を得る手法は、**substrate control** である。これに対して、キラルな試薬 ( $C(y)$ 、または  $C(y)-[B^*]$ ) が反応することは、いわゆる不斉合成である。ここで、試薬として不斉補助基 ( $[B^*]$ ) を結合した試薬 ( $C(y)-[B^*]$ ) を反応させる場合は、生成物には新たな不斉中心が生成するために、ジアステレオマーとなる。このジアステレオマーの生成を制御しようとする考え方を **Internal reagent control** と呼ぶ。一方キラルな試薬 ( $S^*$ ) が  $C(y)$  の反応を起こさせ、新たな不斉中心 ( $(C^*)_n$ ) を生成して、目的物に  $S^*$  が含まれない場合には、これを **External reagent control** と呼ぶ。internal、external どちらの場合でも、新たに生成する不斉中心をキラルな試薬の不斉によりコントロールするという考え方がある。ここで、基質がキラルであるかアキラルであるかは、本質的な問題ではない。基質がアキラルな場合では、キラルな試薬の不斉が直接的に反映される。一方、基質がキラルである場合には、基質と試薬の不斉が相互に影響しあう (**double stereodifferentiation**)。この相互作用は、ポジティブに働く場合もあるし、ネガティブに働く場合もある。ここで、キラルな試薬の不斉誘起能が、基質の不斉誘起能に比べて圧倒的に大きい場合、基質の不斉にかかわらず、試薬の不斉のみで生成物の立体化学が決定されると考えられる。試薬の不斉 (の向き) は任意に選択できるので、結果として、新たに生成する不斉中心を任意に制御できることになる。この手法を重複不斉合成 (**double asymmetric synthesis**) という。(Figure 8-6)

このように考えた時、実用的な不斉合成反応とは、アキラルな基質ばかりではなく、キラルな基質、特に不斉誘起がネガティブに働く **mismatched pair** の反応において、有意な選択性を発揮するかどうかにかかっている。

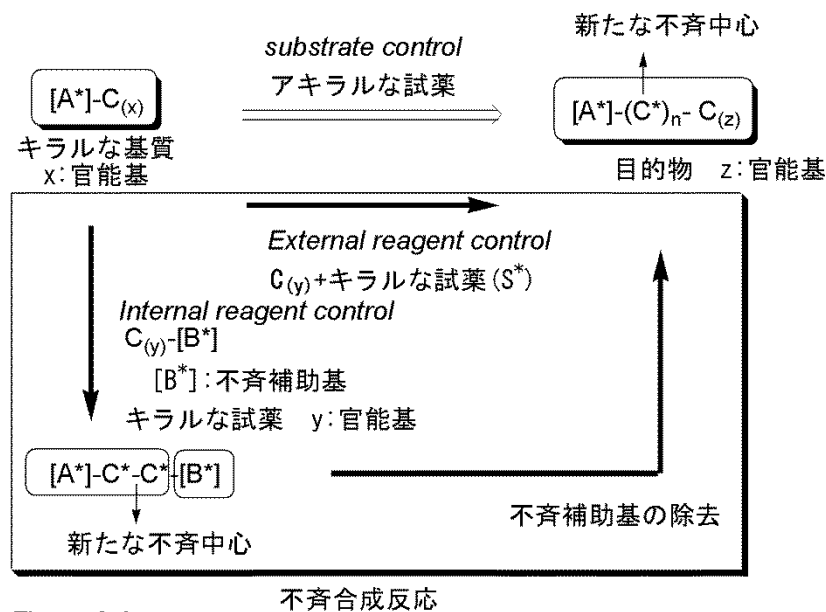


Figure 8-6

double stereodifferentiation を利用した手法で、エナンチオマー間の反応速度の差を利用して、反応性の低いほうのエナンチオマーを未反応のままに残す方法を、速度論的分割 (kinetic resolution) という。以下、具体的な反応例で重複不斉合成の概念を説明する。

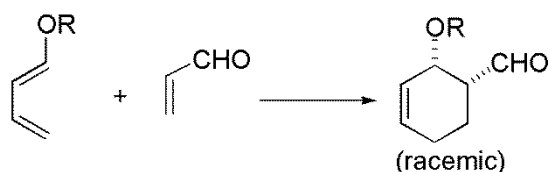
### 8.3. Diels-Alder 反応[2]

#### 8.3.1. 選択性の相乗効果

アルコキシブタジエンとアクロレインの Diels-Alder 反応は付加体を生成するが、当然ラセミ体である。

(Scheme 8-1)

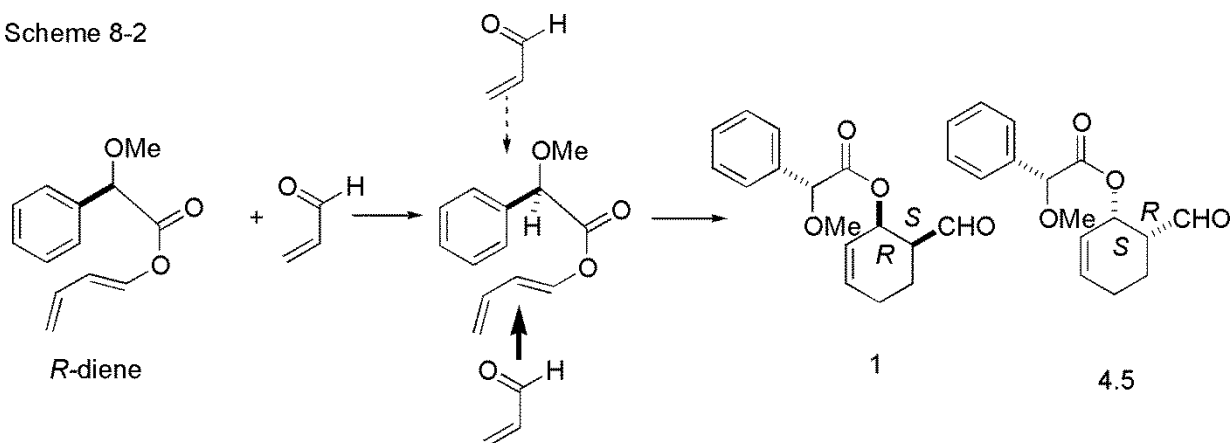
Scheme 8-1



ジエンの R 基がキラルであれば、ジエノフィルのジエンへの接近は、等価でない 2 方向からとなる。実際、以下の例に示す R-ジエンの反応では 1*R*,2*S* : 1*S*,2*R* = 1 : 4.5 の選択性で付加体が生成した。

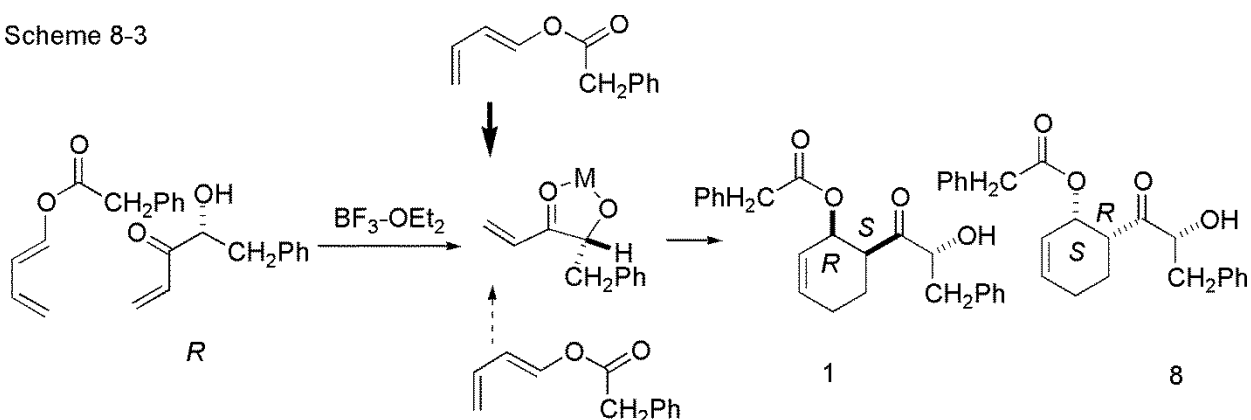
(Scheme 8-2)

Scheme 8-2



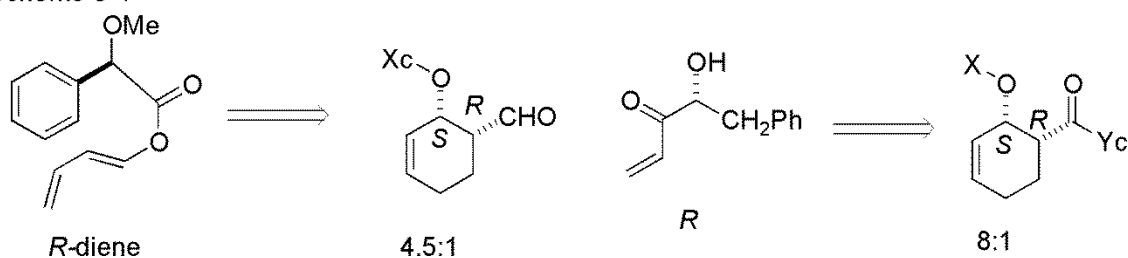
一方、ジエノフィルがキラルである場合にも、ジエンはジエノフィルの等価ではない2方向から接近することになる。ここに挙げた、*R*-ジエノフィルとアキラルジエンの反応の例では、 $1R,2S : 1S,2R = 1 : 8$ で付加体を与えた。(Scheme 8-3)

Scheme 8-3



このことは、*R*-ジエンは  $1S,2R$ -2-アルコキシシクロヘキセンカルボアルデヒドを  $4.5 : 1$  で与え、*R*-ジエノフィルは、相対的に同じ配置の  $1S,2R$ -2-アルコキシシクロヘキセンカルボアルデヒドを  $8 : 1$  で与えることを意味する。すなわち、*R*-ジエンと *R*-ジエノフィルは、どちらも  $1S,2R$ -の付加体を優先的に生成し、*S*-ジエンと *S*-ジエノフィルは、どちらも  $1R,2S$ -の付加体を優先的に生成するということが分かった。(Scheme 8-4)

Scheme 8-4

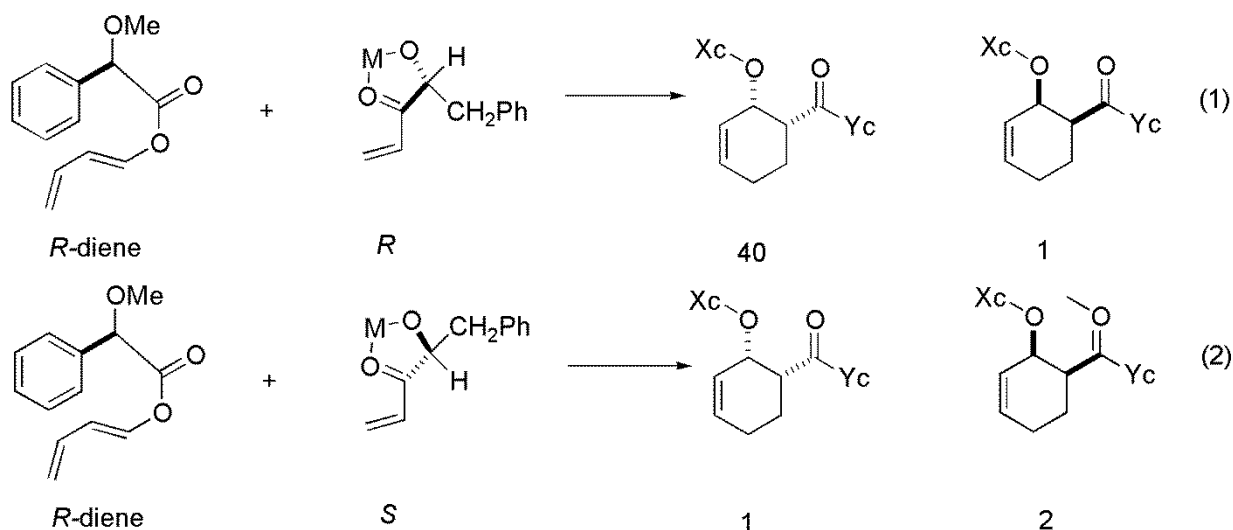


ここで、*R*-ジエンと *R*-ジエノフィル、また、*R*-ジエンと *S*-ジエノフィルを反応させると、どのような生成物が得られるであろうか。

実際、*R*-ジエンと *R*-ジエノフィルの反応では、 $1S,2R$ -2-アルコキシシクロヘキセンカルボアルデヒドが  $40 : 1$  で得られ、(Scheme 8-5 (1)) *R*-ジエンと *S*-ジエノフィルでは、 $1R,2S$ -2-アルコキシシクロヘキセンカルボアルデヒドが  $2 : 1$  で生成した。(Scheme 8-5 (2))

この結果は、*R*-ジエンと *R*-ジエノフィルの反応では、どちらの反応剤も  $1S,2R$ -付加体を与えるので、 $40 : 1$  という選択性は、それぞれの反応剤の選択性 ( $4.5 : 1$  と  $8 : 1$ ) の積 ( $4.5 \times 8$ ) にほぼ等しく、*R*-ジエンと *S*-ジエノフィルの反応では、ジエンの選択性は  $1S,2R$ -優位に  $4.5 : 1$  であるが、ジエノフィルは  $1S,2S$ -優位に  $8 : 1$  である。得られた付加体の選択性は、 $2 : 1$  で  $1R,2S$ -優位であるので、これはそれぞれの反応剤の選択性の商 ( $8 \div 4.5$ ) とほぼ等しくなる。

Scheme 8-5



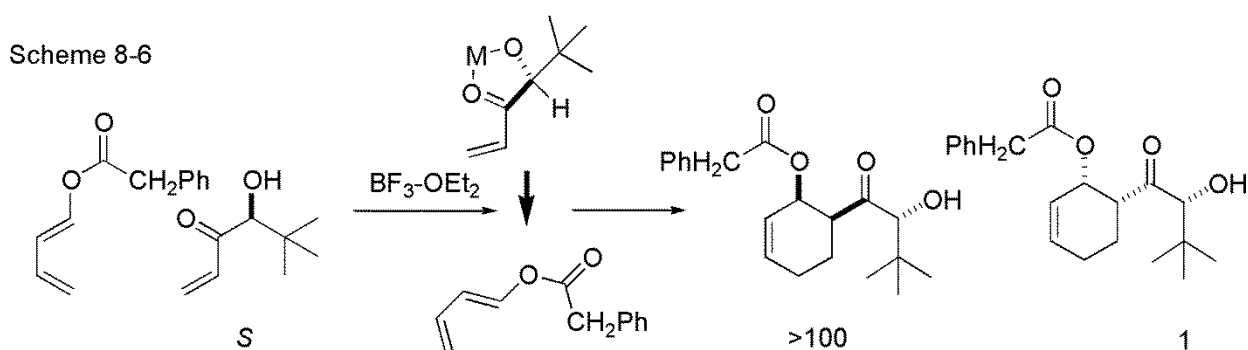
即ち、キラルな分子同士の反応では、反応の立体選択性にそれぞれの選択性の相乗効果 (multiplicativity) が働いていることを示している。

ここに示した例では、キラルなジエン、ジエノフィルともに反応の選択性が、あまり大きくなかったために、*R*-ジエンと *R*-ジエノフィルの反応のように選択性の向きが同じ場合には 40 : 1 と大きな選択性で生成物が得られたが、*R*-ジエンと *S*-ジエノフィルの反応のように、選択性の向きが逆の場合には 2 : 1 と低い選択性しか発現しなかった。

ここでもし、もっと大きな選択性 (例えば 100 : 1 の選択性) のジエンあるいはジエノフィルを用いれば、選択性の向きが同じ場合 (matched pair) はもちろん、選択性の向きが逆の場合 (mismatched pair) でも大きな選択性が得られるのではないかと考えられる。

### 8.3.2. 重複不斉 Diels-Alder 反応

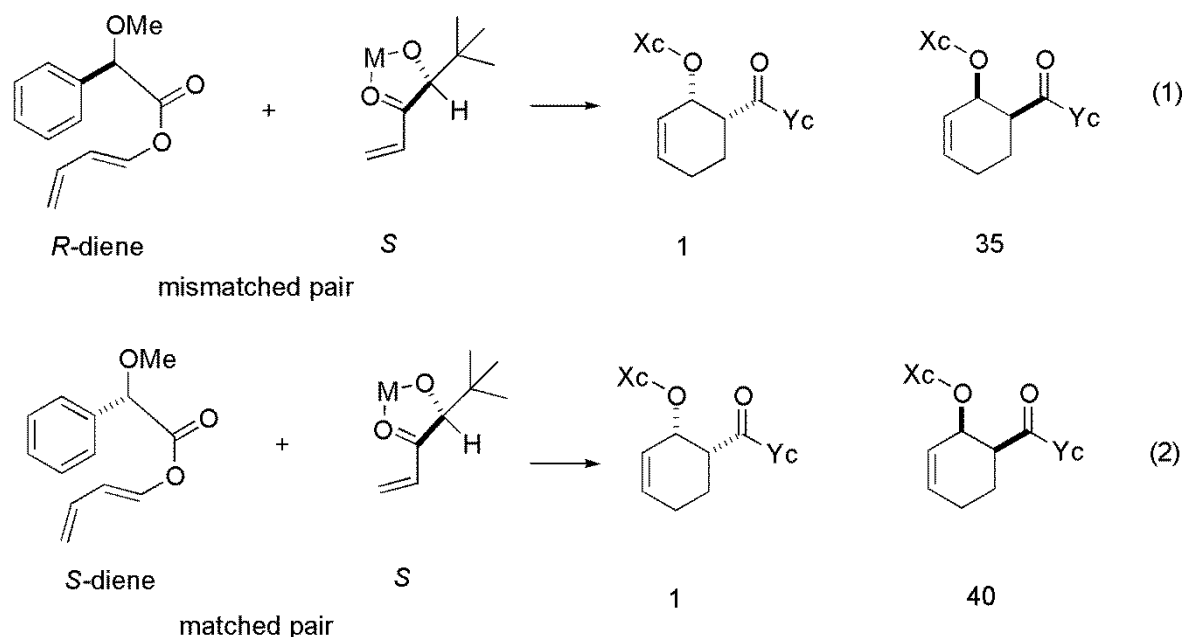
*t*-ブチル基をもつジエノフィルは、前述のベンジル体よりも選択性が高く、アキラルなジエンとの反応で、*S*-体は >100 : 1 の選択性で *1R,2S*-アルコキシシクロヘキセンカルボアルデヒドを与えた。(Scheme 8-6)



キラルなジエンとの反応を行った。*S*-ジエンは *1S,2R* を優先し、*R*-ジエンは *1R,2S*-選択的である。*S*-ジエンと *S*-ジエノフィルとの反応は *1R,2S*-体を 35 : 1 で与え (Scheme 8-7 (1))、*R*-ジエンと *S*-ジエノフィルとの反応は (相対的に) 同じ *1R,2S*-体を 40 : 1 で与えた (Scheme 8-7 (2))。前者は mismatched pair の反応であり、後者は matched pair の反応である。この結果は、十分に大きな面選択性 (100 : 1)

を持つ不斉試薬によって、どのような基質からも望みの立体配置の生成物を合成する合成戦略の妥当性を示している。

Scheme 8-7

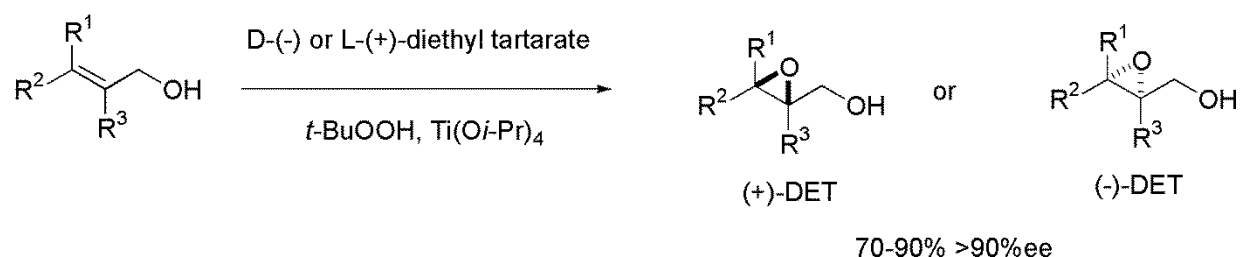


## 8.4. Saccharide synthesis

### 8.4.1. 不斉エポキシ化反応の重複不斉合成

1980年に Sharpless らは、アリルアルコールから高い光学純度で、光学活性エポキシアルコールを合成する方法を報告した。[4] (Scheme 8-8)

Scheme 8-8



この反応を重複不斉合成に適用できるか検証する。

まず、アキラルアリルアルコール (*E*-4-benzyloxybutenol) を、(+)-DET、 $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$  を用いてエポキシ化すると、(2*R*,3*R*) エポキシドが 99 : 1 で生成した。(Scheme 8-9 (1))

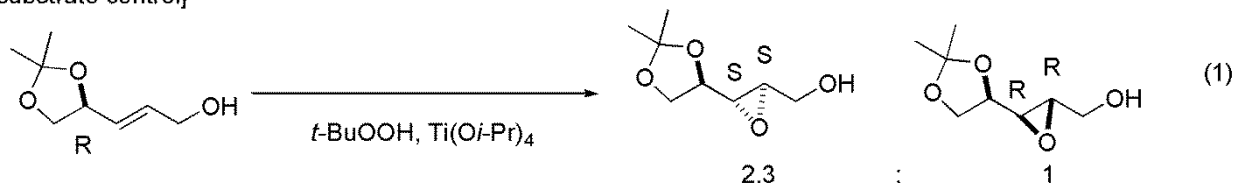
次に、モデル基質として、4*R*-アセタールのアリルアルコールを用い、キラル DET を除いた条件で反応すると、(2*S*,3*S*) : (2*R*,3*R*) = 2.3 : 1 であった。この基質は、小さいが 2*S*,3*S* 選択性を持っている。(Scheme 8-9 (2))

この基質を、キラル DET 存在下反応すると、2*R*,3*R* 選択性の(+)-DET を用いた場合は、(2*S*,3*S*) : (2*R*,3*R*) = 1 : 22 で (2*R*,3*R*) 体が主生成物で得られ、2*S*,3*S* 選択性の(-)-DET を用いた場合は (2*S*,3*S*) : (2*R*,3*R*) = 90 : 1 で (2*S*,3*S*) が得られた。(Scheme 8-9 (3))

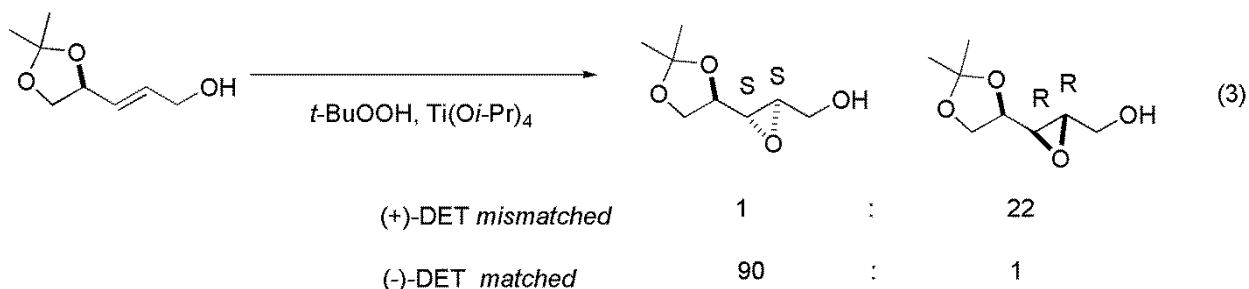
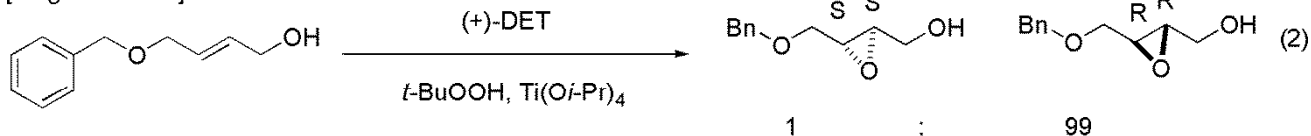


Scheme 8-9

[substrate control]



[reagent control]



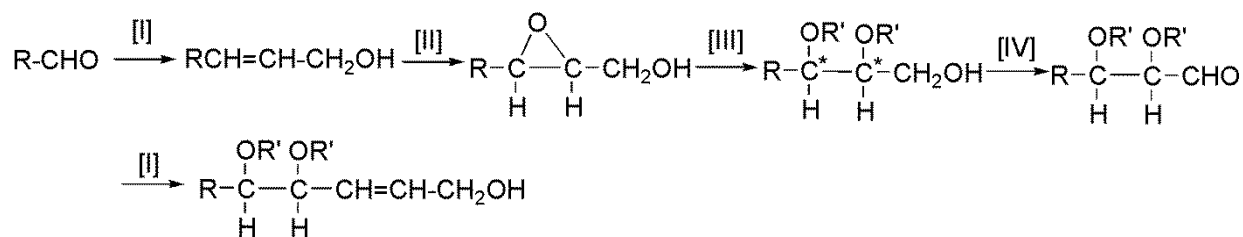
この結果は、キラル試薬とキラル基質の選択性の相乗効果が表れていることと、キラル試薬の選択性が 99 : 1 と大きいので、基質の選択性の向きにかかわらず、キラル試薬の選択性の向きのみで、生成物の立体化学が規定され、合成的に有意な純度で生成物が得られることを示している。

このことから、不斉エポキシ化反応にも、重複不斉合成は適用できることが示された。

#### 8.4.2. 重複不斉合成による saccharide の合成—1. Alditol の合成

「不斉エポキシ化とエポキシドの位置選択的な開環反応を組み合わせれば、連続する水酸基の立体化学を制御して合成できるのではないか」、という仮説が実証された。アルデヒドからステップ[I] (Wittig 反応で $\alpha,\beta$ -不飽和エステルとし、DIBAL-H 還元でアルコールにする) でアリルアルコールとし、ステップ[II] で不斉エポキシ化、ステップ[III]で C2 選択的に開環、水酸基の保護を行い、ステップ[IV]で 1 級アルコールを酸化して再びアルデヒドとする。ここから、さらに同じ手順を繰り返せば、あらゆる立体化学の連続する水酸基を持つ基質 (saccharide 類) を任意に合成できるのではないかと考えられる。(Scheme 8-10)

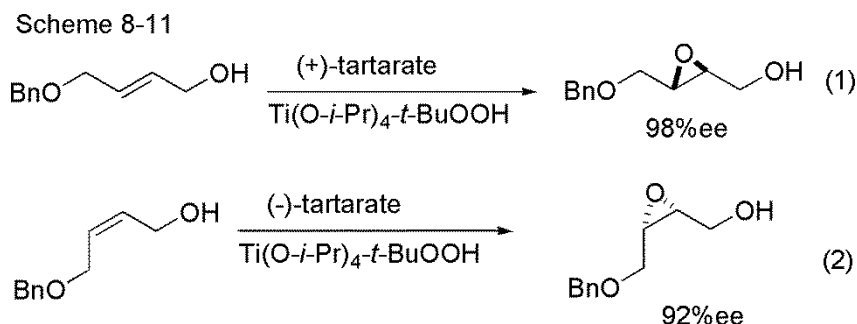
Scheme 8-10



##### 8.4.2.1. tetritol の合成[5]

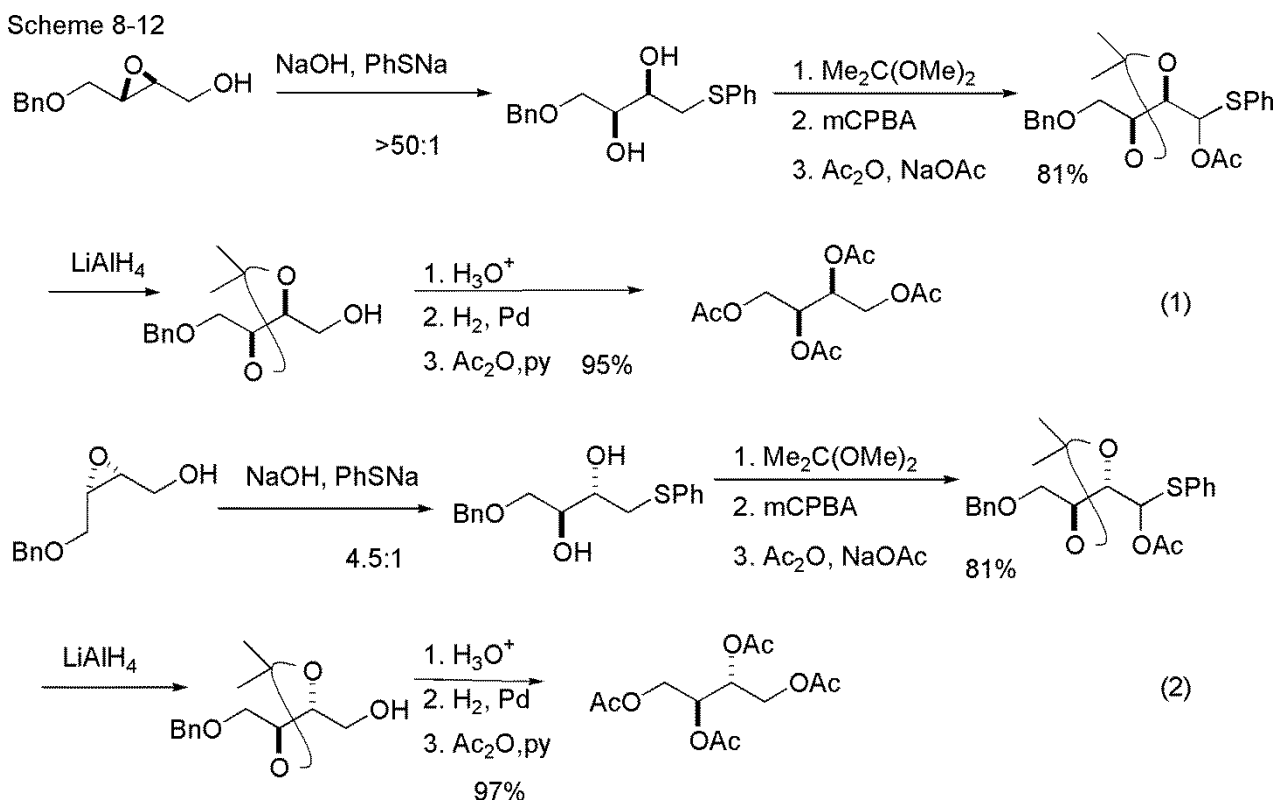
4 炭糖の糖アルコール (tetritol) には、threitol と erythritol の立体異性体が存在する。Erythritol はメゾ化

化合物であるが **threitol** は光学活性である。これらを、重複不斉合成法を用いて、選択的に合成した。[5] *E*-および *Z*-benzyloxybutenol を出発原料に、それぞれ(+)-DET、(-)-DET-Ti(O*i*-Pr)<sub>4</sub>、TBHP で不斉エポキシ化すると、それぞれ 98 %ee、92 %ee でエポキシアルコールが得られた。(Scheme 8-11) この不斉エポキシ化反応では *Z*-体のアリルアルコールでは、選択性(反応性)が若干低下する。次に、エポキシ環の C2 での開環方法を二通りの方法で開発した。

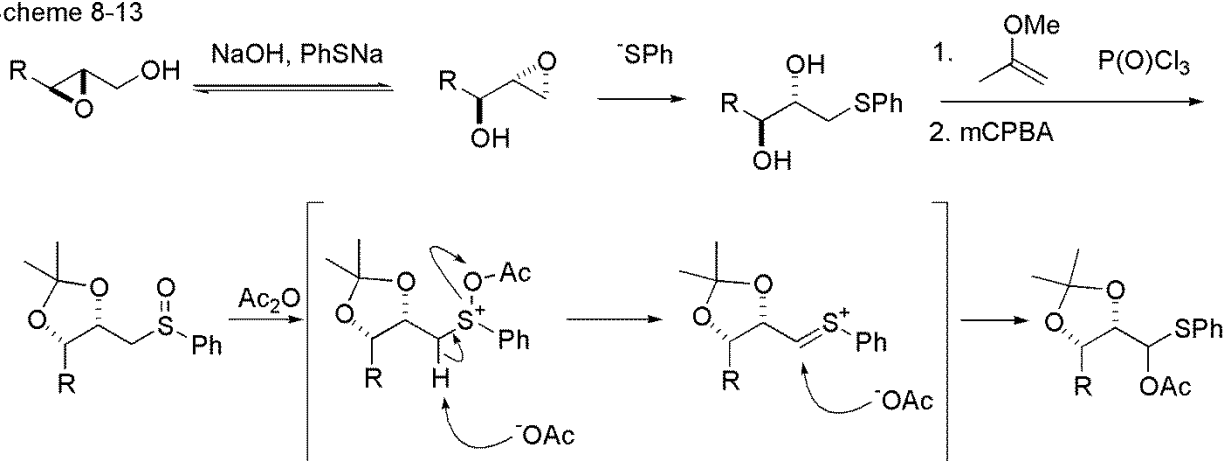


A 法 (Scheme 8-12) は、エポキシアルコールを、NaOH-PhSNa と反応することで、C1 にフェニルチオ基を導入することでできた。これは、2,3-エポキシアルコールが塩基との反応で 1,2-エポキシアルコールへ平衡状態で異性化し、立体的にすいている C1 位に求核剤が反応したものである。

ジオール部をアセトニドで保護し、mCPBA 酸化でスルホキドとした後、Pummerer 転位と呼ばれる反応で C1 の酸化状態を調整した。(Scheme 8-13) これを LiAlH<sub>4</sub> で還元すると C1 アルコールが得られ、保護基を外したのちテトラアセテートとして、それぞれ **threitol**、**erythritol** から誘導した標品と同定した。



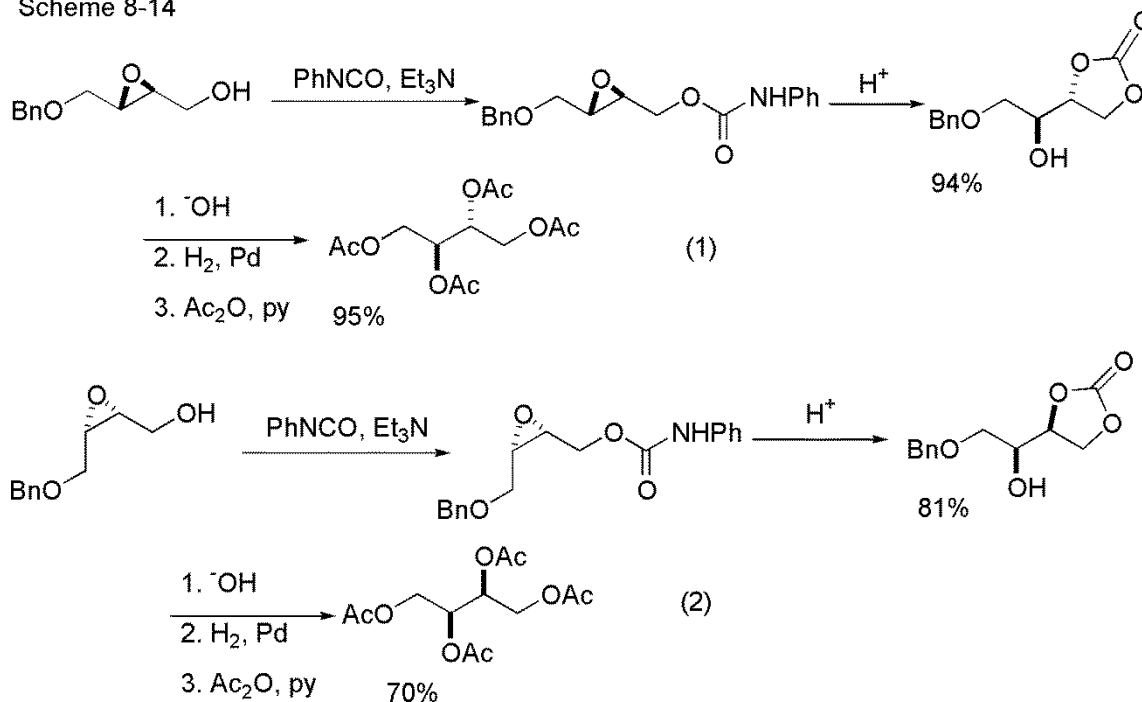
Scheme 8-13



## Pummerer Rearrangement

B法 (Scheme 8-14) は、エポキシアルコールの水酸基を isocyanate との反応でウレタンとし、酸処理することで5員環炭酸エステルとした。エポキシの開環モードは5員環 *exo* > 6員環 *endo* で選択的であった。炭酸エステルを加水分解し、保護基を外して、酢酸エステルに変換した。

Scheme 8-14

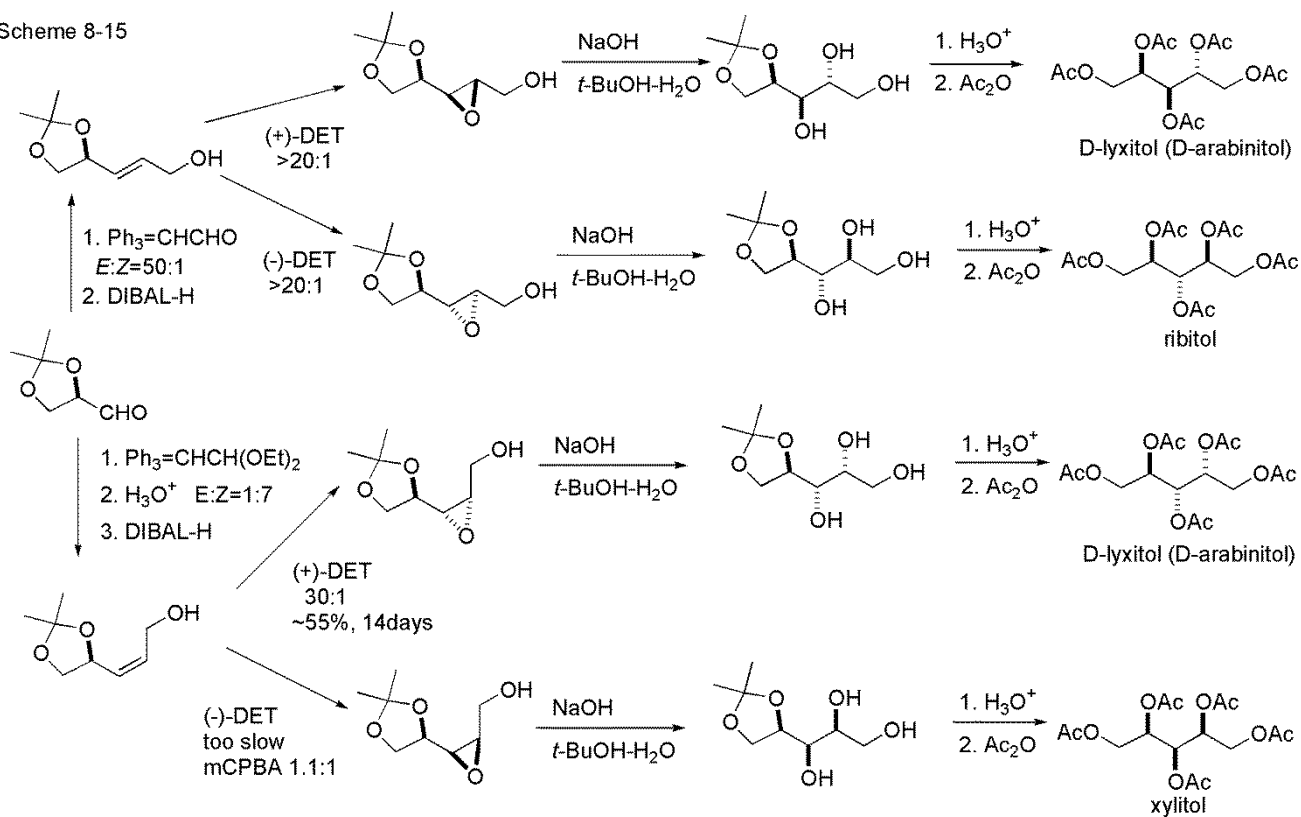


## 8.4.2.2. pentitol の合成[5]

D-glyceraldehyde isopropylideneacetal の Wittig 反応で、*E*-, *Z*-アリルアルコールを合成した。安定イリド Ph<sub>3</sub>P=CHCHO との反応で *E* : *Z* = 50 : 1 で、また、不安定イリド Ph<sub>3</sub>P=CH(OEt)<sub>2</sub> との反応で *E* : *Z* = 1 : 7 で  $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒドを合成し、DIBAL-H 還元でアリルアルコールとした。*E*-体の不斉エポキシ化はスムーズに進行し、どちらのエナンチオマー-DET でも > 20 : 1 の立体選択性でエポキシアルコールが得られた。一方、*Z*-体のアリルアルコールの不斉エポキシ化は反応が遅く、matched pair の (+)-DET の反応でも、選択性は 30:1 であったが、14 日間の反応で収率は 55% であった。Mismatch pair の反応である (-)-DET の反応は、進行しなかったため、mCPBA でエポキシアルコールを得た。選択性は 1.1 : 1

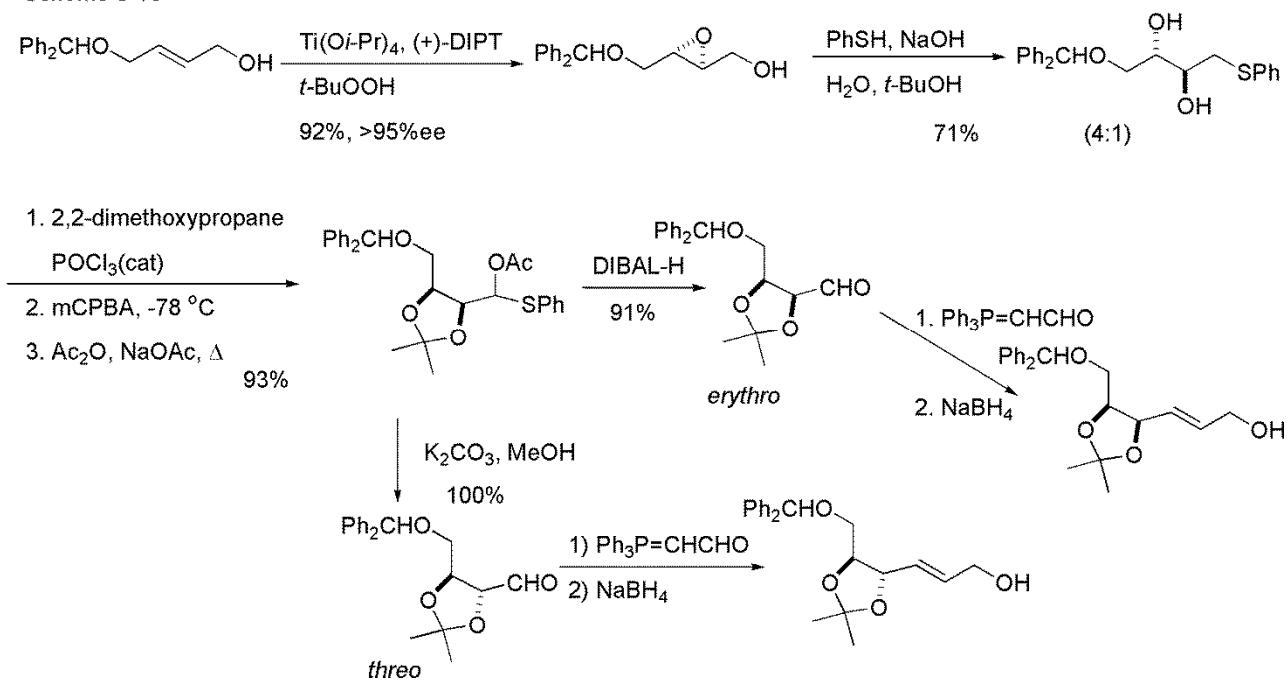
であった。それぞれのエポキシアルコールを *t*-BuOH-H<sub>2</sub>O 中 NaOH を用いて加水分解すると、上記と同様に 1,2-エポキシドの C1 位の攻撃が起こり、トリオールが得られた。それぞれ、加水分解後ペンタアセテートに変換し、標品と同定した。(Scheme 8-15)

Scheme 8-15



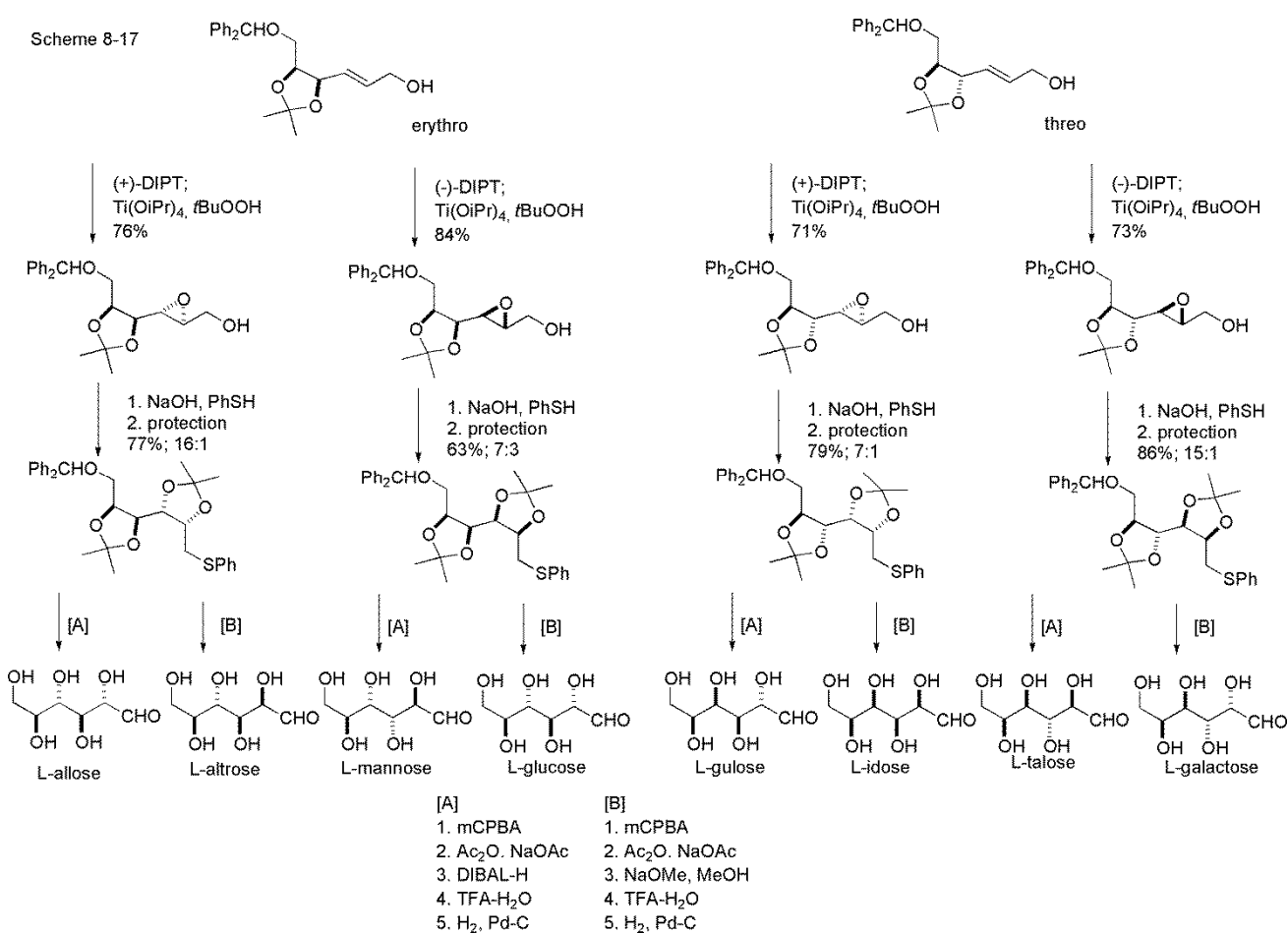
#### 8.4.2.3. Hexose の合成[6] [7]

Scheme 8-16



*E*-butenediol モノ保護体の不斉エポキシ化で 95 %*ee* 以上の不斉収率で、エポキシアルコールを得た。これから、前述の開環反応でフェニルスルフィド (4 : 1) とし、ジオールを保護して、Pummerer 転位を行った。得られた *erythro* 体から、DIBAL-H 還元、Wittig 反応で異性化することなくアリルアルコールを得た。一方、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-MeOH で加水分解すると、ホルミル体が異性化し、*threo* 体 (*trans*) が得られた。(Scheme 8-16) この反応条件のおかげで、*Z*-体のアリルアルコールのエポキシ化を用いる必要がなくなった。

*erythro*-体、*threo*-体それぞれに、(+)-DIPT、(-)-DIPT を用いて不斉エポキシ化を行い、それぞれ、ほぼ単一のエポキシアルコールを得た。一回目と同様の一連の反応 (1: PhSNa, 2: protection, 3: Pummerer, 4 [A]: DIBAL-H, 4q[B]: K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-MeOH, 5: TFA, 6: H<sub>2</sub>, Pd-C) で、それぞれ aldohexose に変換した。(Scheme 8-17)



この saccharide 類の合成は、強力なキラル試薬の選択性で立体制御を行うという、重複不斉合成の威力を如実に示した合成研究の一例である。

## References

- [1] Masamune, S.; Choy, W.; Petersen, J. S.; Sita, L. R., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1980**, *24*, 1-30. 佐藤恒夫、安孫子淳、正宗悟、有機合成化学協会誌、**1986**, *44*, 309-325, 384-404
- [2] Choy, W.; Reed, III, L. A.; Masamune, S., *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 1137-1139.
- [3] Masamune, S.; Reed, III, L. A.; Davis, J. T.; Choy, W. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 4441-4444.

- [4] Katsuki, T.; Sharpless, K. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 5974-5976. Rossiter, B. E.; Katsuki, T.; Sharpless, K. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 464-465
- [5] Katsuki, T.; Lee, A. W. M.; Martin, V. S.; Masamune, S. Sharpless, K. B.; Tuddenham, D.; Walker, F. J., *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 1373-1378.
- [6] Ko, S. Y.; Lee, A. W. M.; Masamune, S.; Reed, III, L. A.; Sharpless, K. B.; Walker, F. J., *Science*, **1983**, *220*, 949-951
- [7] Ko, S. Y.; Lee, A. W. M.; Masamune, S.; Reed, III, L. A.; Sharpless, K. B.; Walker, F. J., *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 245-264

## 第9講 Macrolide 合成における新手法の開発：重複不斉アルドール反応による 6-eoxerythronolide の合成

### 9.1. 重複不斉アルドール反応を用いた、鎖状立体制御

重要な天然物合成の目標化合物群としてのマクロライド類の合成について、methymycin と、erythronolide B の合成を述べた。そこで明らかになったことは、(1) マクロラク톤は、適切なセコ酸から実際に閉環により合成することができる、(2) セコ酸の炭素鎖上の不斉中心については、ビシクロ系や立体特異的な反応によって構築することは可能であるが、より簡便な一般的な立体制御法の開発が望まれる、ことである。鎖状の系では基質 (substrate) 自身からは高い立体選択性の発現は期待できないことが明らかになったことから、新しい合成戦略が検討された。

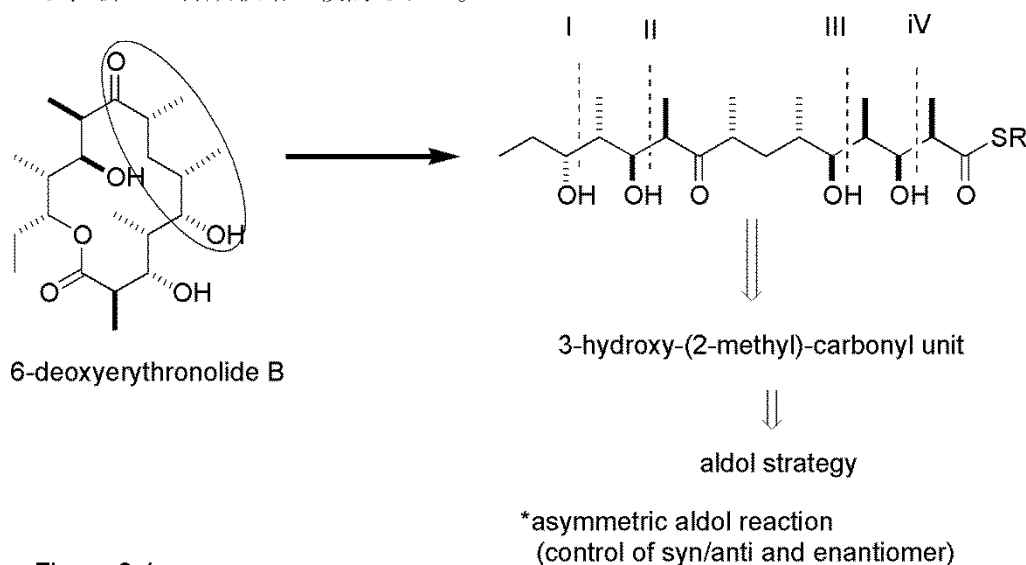


Figure 9-1

合成目標として選ばれた 6-deoxyerythronolide B は一群の erythromycin 類の一つとして単離された化合物 6-deoxyerythromycin のアグリコンである。マクロリドは、ポリケチドの一種として、アセチル Co-A から生合成される。構造上の特徴として、末端のカルボキシル基から見て、交互にメチル基（または水素）とヒドロキシ基（または水素）が配置されている。生合成としてはアセチル Co-A からマロニル Co-A となり Claisen 縮合で鎖延長され、ケトンの還元などの修飾を経て生成している。したがって、全合成を考えるにあたって、アルドール反応を用いるのが自然を模倣するうえでも理にかなっており、効果的であると考えられる。(Figure 9-1) この考え方を実践して全合成を達成するには、重複不斉合成に使うことができる、高い選択性を持つ不斉アルドール反応の開発が必要である。不斉アルドール反応における要素としては、アルドール生成物の立体化学、すなわち *syn / anti* 選択性（ジアステレオ選択性）と、不斉誘起能（エナンチオ選択性）が挙げられる。

### 9.2. アルドール反応における立体選択性

アルドール反応の立体選択性を理解するにあたって、基本的な事項について解説する。[1]

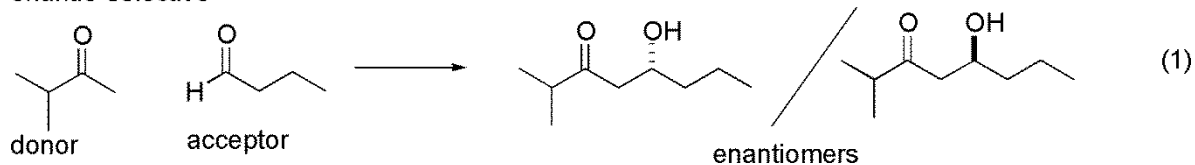
アルドール反応とは、エノラート（母体としては、ケトン、エステル他のカルボニル化合物）とアルデヒドの反応で、 $\beta$ -ヒドロキシカルボニル化合物が生成する反応をいう。ドナーとなるカルボニル化合物とアクセプターとなるアルデヒドが、違う分子の場合、交差アルドール反応という。

ドナーカルボニル（ここではケトン）が、アキラルなメチルケトンで、アクセプターがアキラルなアル

デヒドの場合、生成物はエナンチオマーの混合物となる。(Scheme 9-1)

Scheme 9-1

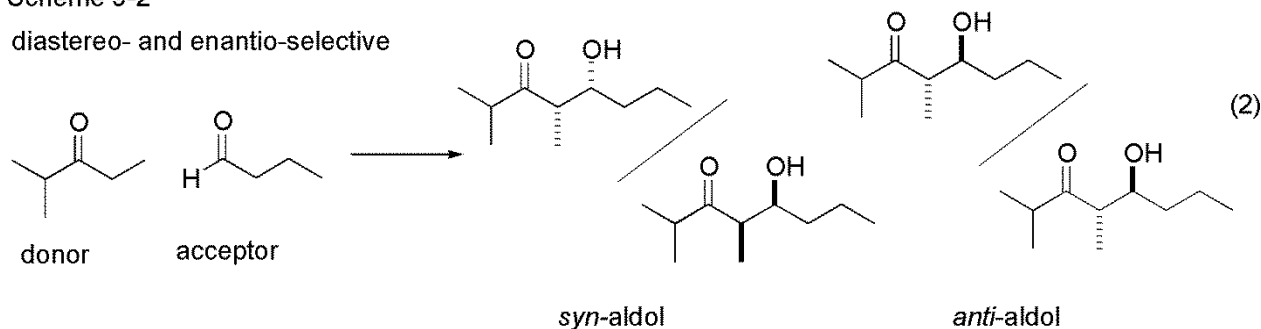
enantio-selective



ドナーがエチルケトンの場合には、アルドール生成物にジアステレオマーが存在し、ジグザグに書いたときメチル基と水酸基が同じ側にある *syn*-体と、違う側にある *anti*-体が生成する可能性がある。それぞれが、エナンチオマーの混合物となるので、合計4種の生成物である。(Scheme 9-2)

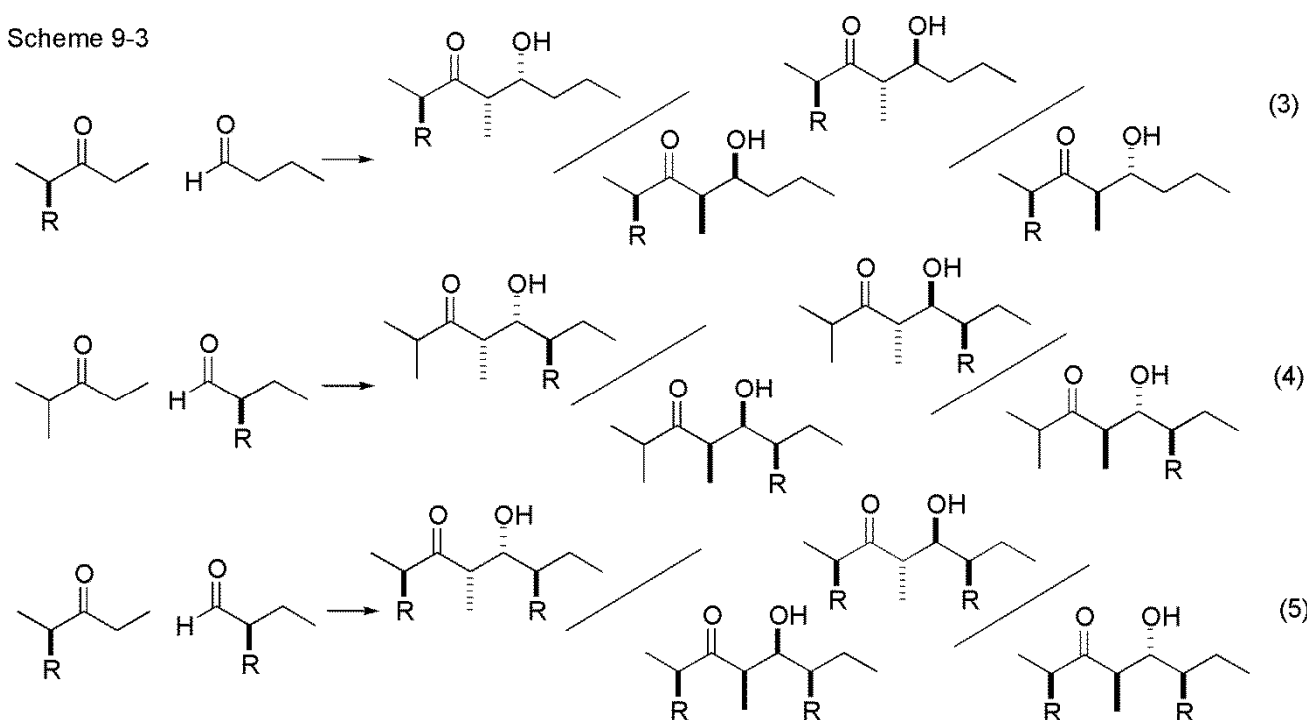
Scheme 9-2

diastereo- and enantio-selective



もし、ドナー、アクセプターのどちらか、あるいは両方が、キラルであった場合、生成物は、4種のジアステレオマーになる。すなわち、*syn*-、*anti*-と、それぞれのキラル基質に由来するジアステレオマーである。*Syn*- / *anti*-異性体比を反応のジアステレオ選択性、キラル基質に由来する異性体比を、キラル基質のジアステレオ面選択性という。(Scheme 9-3)

Scheme 9-3



キラル分子の立体選択性 (面選択性)    キラル分子の立体選択性 (面選択性)

マクロライド合成に利用できる不斉アルドール反応とは、(1), (2)の External asymmetric reagent もしく



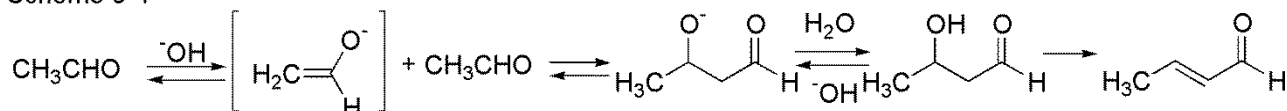
は、(3)、(5)の **Internal Asymmetric reagent** を用いる反応である。(3)-(5)で、対応するメチルケトン体の場合も(1)と同様である。ここで、(4)は **substrate control** による立体制御である。**External**、もしくは、**Internal asymmetric reagent** どちらの場合でも、重複不斉合成が成り立つためには、キラルドナーによる不斉誘起能は十分大きくなくてはならない (>20 : 1)。

### 9.3. アルドール反応概説

#### 9.3.1. アルドール反応の種類

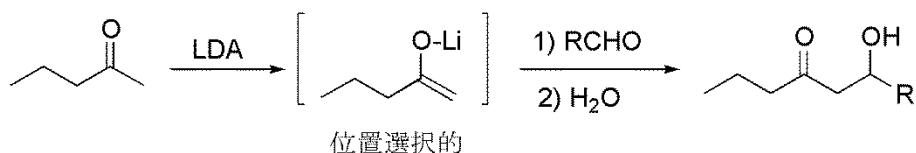
アルドール反応は有機化学反応の中でも最も古くから知られている反応のひとつである。初期の反応は、もっぱら、プロトン性溶媒中酸または塩基存在下、カルボニル化合物が自己縮合し $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物になる反応を意味していた。(Scheme 9-4) この反応においては、カルボニル化合物のエノール化、求核攻撃による炭素-炭素結合の生成、プロトン化、脱水による $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物生成という、一連の反応が平衡状態にあり、生成物が安定な $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物となることが推進力となって進行する反応機構である。したがって反応は、特殊な **non-enolizable** 基質の場合と分子内反応以外は、自己縮合に限られていた。

Scheme 9-4



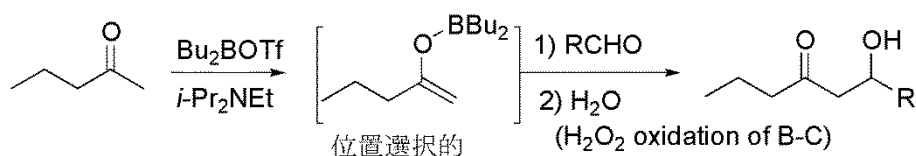
その後、非プロトン性溶媒中で、速度論的エノラートを生成する手法が開発され、交差アルドール反応を含め、アルドール反応が急速に進展した。

Scheme 9-5



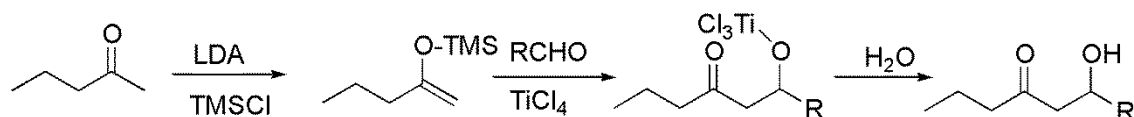
LDA (Lithium diisopropylamide)などの強塩基を、非プロトン性溶媒中低温で反応させると、非対称ケトンから位置選択的に速度論的エノラートが生成し、交差アルドール反応を選択的に進行させることができる。(Scheme 9-5) アルドール反応は、カルボニルに対する付加反応であるために、アルキル化(置換反応)に比べて、反応は早い。

Scheme 9-6



ジアルキルボロントリフラートのような、脱離基を持つルイス酸試薬とアミンの組み合わせで、エノラートを生成する方法が開発され、反応の選択性(エノラートの立体化学とアルドール生成物の立体化学)に関する知見も深くなった。(Scheme 9-6)

Scheme 9-7

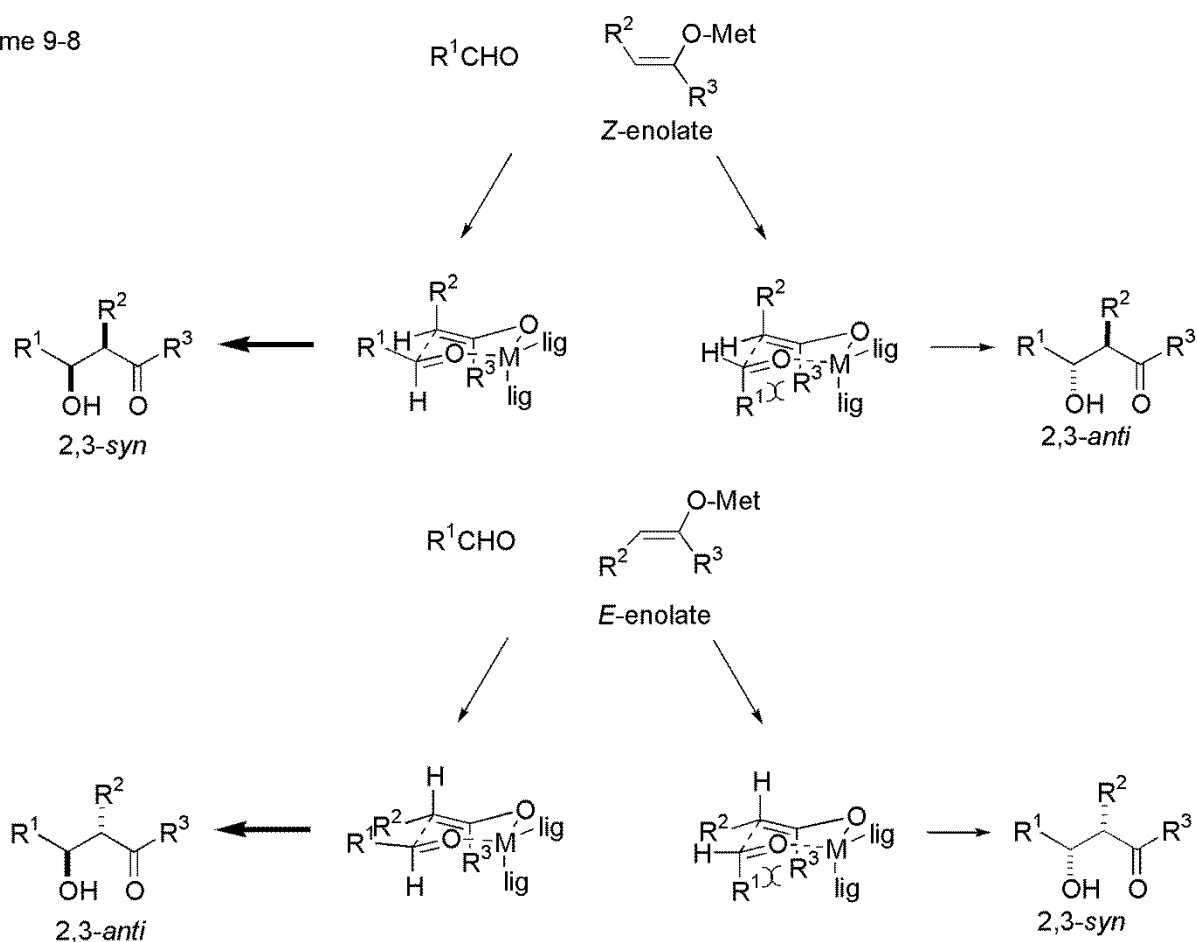


さらに、エノールシリルエーテルに代表される、それ自体はカルボニル化合物との反応性は低い、ルイス酸触媒の作用で進行する、アルドール反応が見出され、触媒反応への展開が進展した。(Scheme 9-7) [2]

### 9.3.2. アルドール反応の遷移状態モデル—Zimmermann-Traxler model

アルドール反応の遷移状態モデルとしては、1957年に Zimmerman と Traxler が提唱したモデル (Zimmermann-Traxler model) [3]が一般的に受け入れられている。これはエノラートの対イオンが付加しようとしているカルボニル基の酸素にも配位して6員環のいす型配座をとっているものである。この遷移状態モデルにおいては付加を受けるアルデヒド基の置換基は必ず擬エカトリアル位をとる方が有利である。そのため (Z)-エノラートからは *syn* 体が、(E)-エノラートからは *anti* 体が得られることになる。(Scheme 9-8)

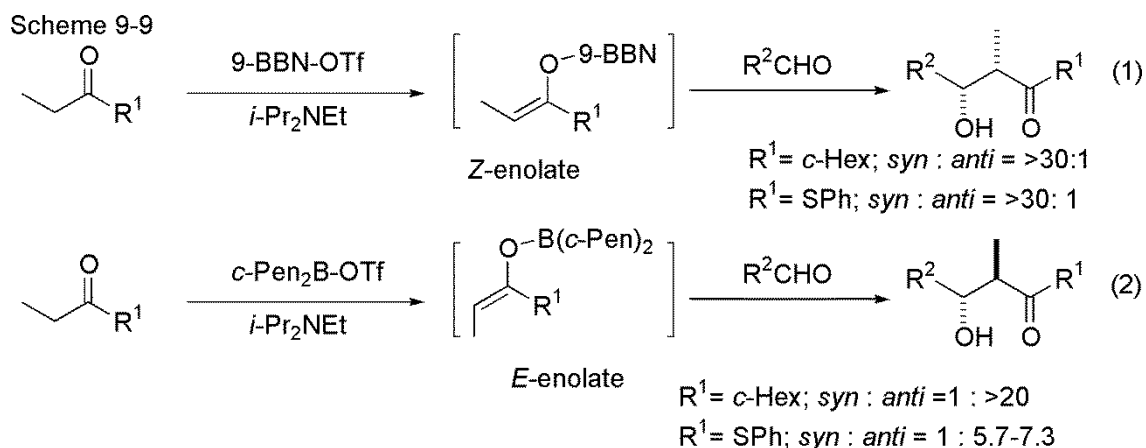
Scheme 9-8



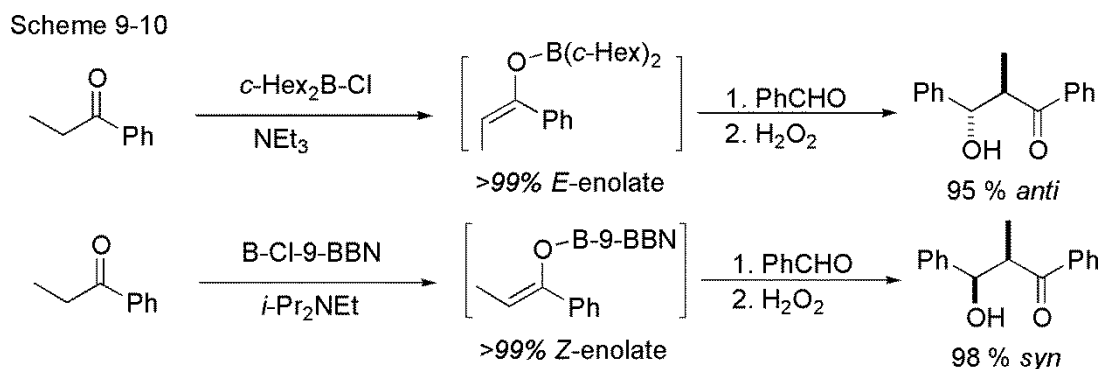
実際に、ホウ素エノラートを用いたアルドール反応で、立体特異性が実証されている。 [4-7]

エチルケトンとチオエステルをドナーに、9-BBNOTf/*i*-Pr<sub>2</sub>NEt で Z-ホウ素エノラートを作り、アルデヒドと反応させると、>30 : 1 の高い選択性で *syn*-体のアルドール生成物が得られた。(Scheme 9-9 (1))

一方、同じエチルケトンとチオエステルを *c*-Pen<sub>2</sub>BOTf/ *i*-Pr<sub>2</sub>NEt でエノール化すると E-エノラートが生成し、*anti*-体のアルドール生成物が得られた。ケトン体では >20 : 1、チオエステルでは 5.7~7.3 : 1 の選択性であった。(Scheme 9-9 (2))



エチルケトンから選択的に *E*-ホウ素エノラートを生成する条件として、*c*-Hex<sub>2</sub>BCl/Et<sub>3</sub>N が見出された。ホウ素のリガンドとして立体的に大きな *c*-Hex<sub>2</sub>BCl を用いると *E*-エノラートが選択的に得られ、立体的に小さな 9-BBN-Cl を用いると *Z*-エノラートが優先した。(Scheme 9-10) [7]

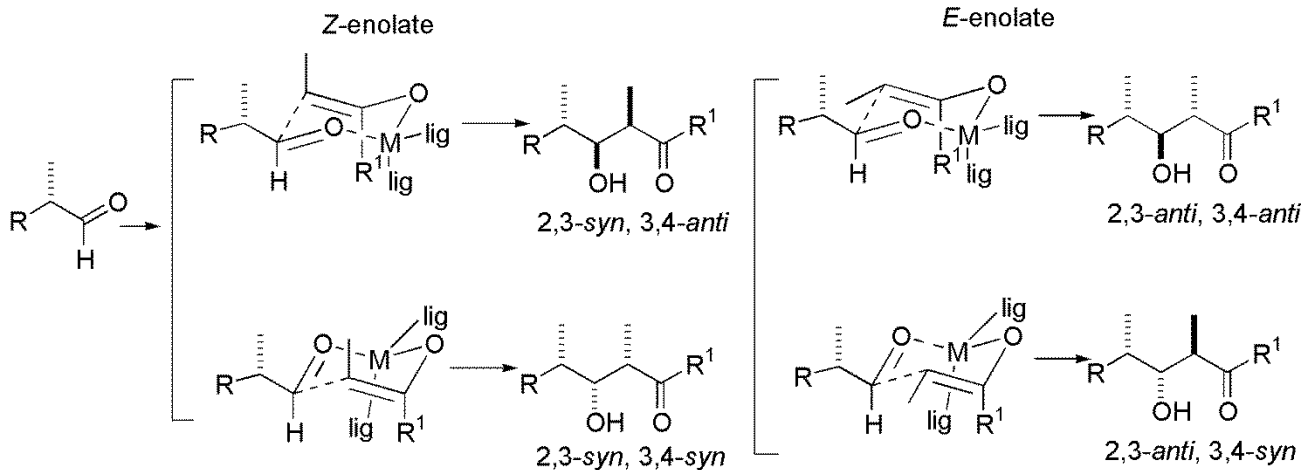


### 9.3.3. キラルアルデヒドの立体選択性～3,4-Stereochemistry

キラルなアルデヒドに対して、(アキラルな) エノラートが反応するとき、その反応の選択性はどのように決まるのであろうか。*Z*、*E*-それぞれのエノラートが Zimmermann-Traxler 遷移状態をとった場合、生成物の立体化学は、エノラートの立体化学でアルドール生成物の 2,3-位の立体化学が決まり、キラルなアルデヒドへのエノラートの接近の向きで、アルドール生成物の 3,4-位の立体化学が決まる。

(Scheme 9-11)

Scheme 9-11



第8講で議論したように、エノラートの立体化学（結果として 2,3-位の立体化学）は制御可能であるので、3,4-位の立体化学がどうなるか考えてみよう。(Figure 9-2) (Figure 8-2, 8-3, 8-4 再掲)

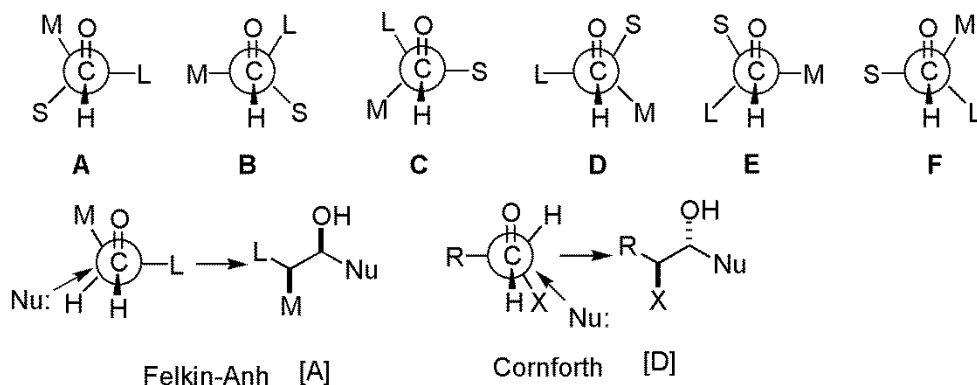


Figure 9-2

キラルなカルボニルへの求核攻撃の立体化学は、Felkin-Anh（配座 A）または Cornforth（配座 D）のモデルに従うと考えられる。(Figure 9-2)

まず、Felkin-Anh の場合を考える。(Figure 9-3)

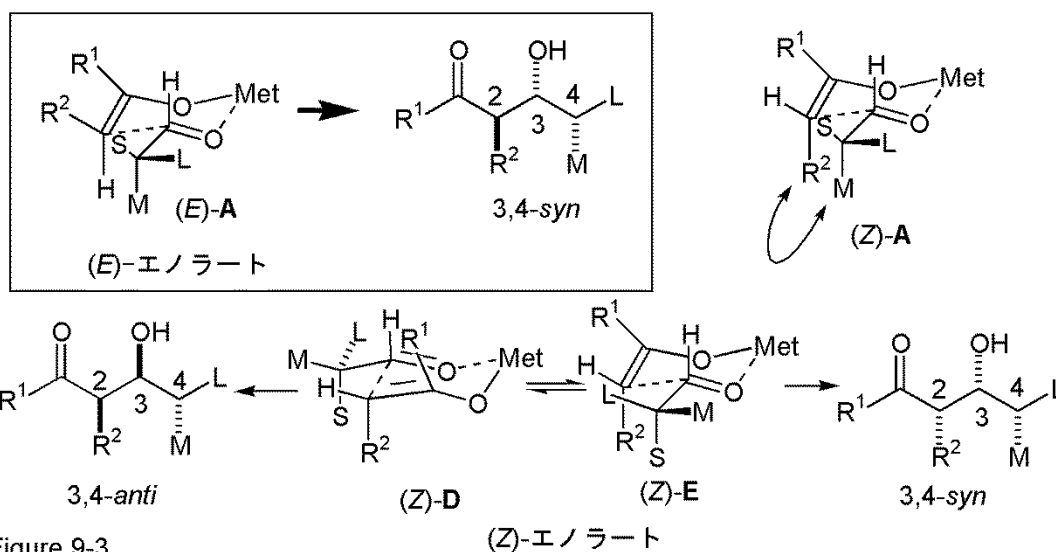


Figure 9-3

E-エノラートの場合 Felkin-Anh モデルでは立体的に不利な条件がないので、配座 A から (2,3-syn,) 3,4-syn

体が生成すると考えられる。しかし、*Z*-エノラートの場合は、配座 A では  $R^2$  と M が *syn*-pentane の関係にあるために不利になる。そのため、配座 D や配座 E からの反応が競合し、*3,4-syn*、*anti* の選択性が低下すると考えられる。

一方、Cornforth model の場合 (Figure 9-4) は、*Z*-エノラートの場合に立体的に不利な条件がないので、配座 D から (*2,3-anti*) *3,4-syn* 体が生成し、*E*-エノラートの場合に  $R^2$  と X の間に *syn*-pentane の関係が見られる。そこで、*E*-エノラートの場合には、配座 A、配座 B かの寄与が考えられるようになり、*3,4*-の選択性は低下すると考えられる。

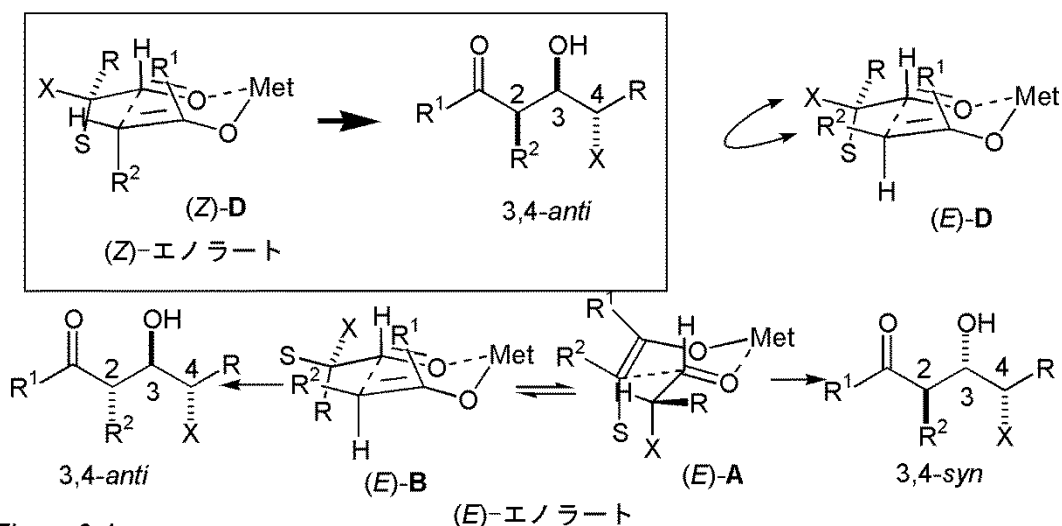
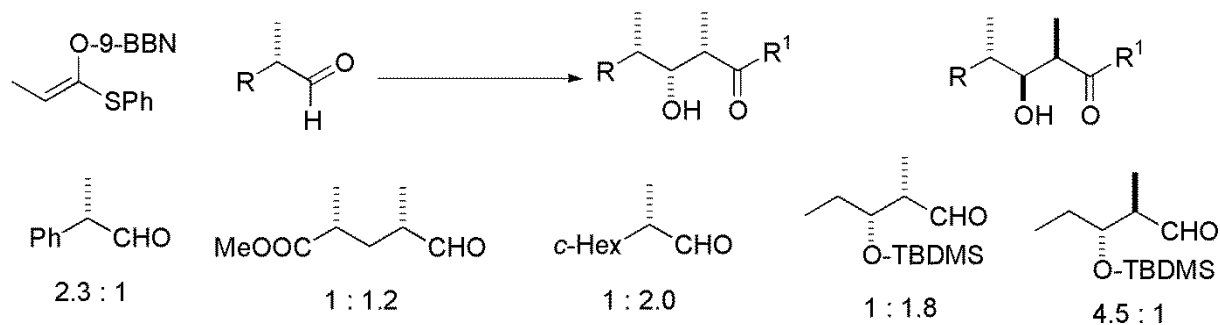


Figure 9-4

実際に、ホウ素 *Z*-エノラートを使って、種々のキラルアルデヒドとのアルドール反応の立体選択性が調べられた。(Scheme 9-12) [6]

Scheme 9-12



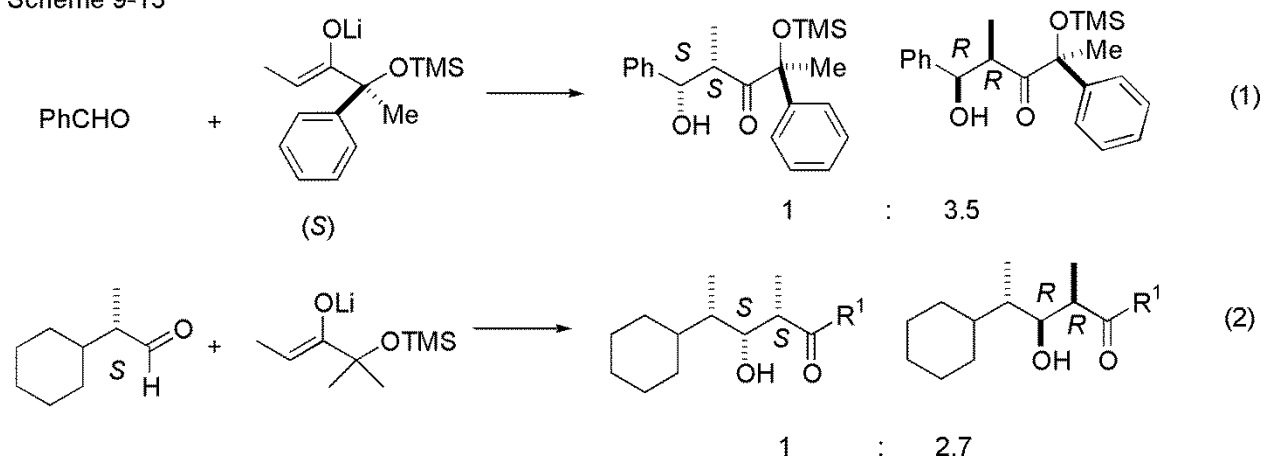
その結果、いずれの場合でも、基質自身の立体選択性 (substrate control) は最高 4.5 : 1 であり、合成手段としては受けいられない結果であった。

#### 9.3.4. 選択性の相乗効果

そこで、キラルアルデヒドとの反応の選択性を、キラルなエノラートで制御することを考えた。まず、キラルな基質であるドナーエノラートとアクセプターアルデヒドそれぞれの不斉誘起能 (面選択性) を調べた。(Scheme 9-15) [8] キラルな *S*-エノラートとベンズアルデヒドの反応では生成物の選択性は、*syn*-選択性は高いものの面選択性は  $R,R : S,S = 3.5 : 1$  であった。(Scheme 9-13 (1)) 一方、キラルな

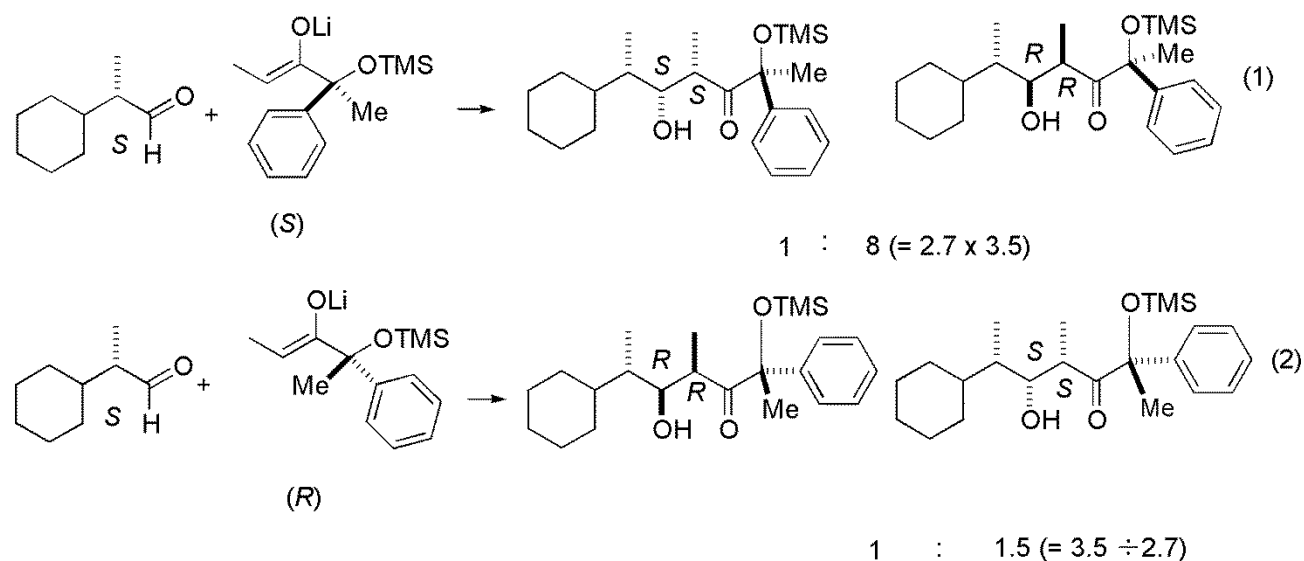
S- シクロヘキシルプロピオンアルデヒドとアキラルな Li エノラートの反応では、生成物の面選択性は、 $R,R : S,S = 2.7 : 1$ であった。(Scheme 9-13 (2))

Scheme 9-13



次にキラルな基質同士の反応を行った。(Scheme 9-16) S-アルデヒド ( $R,R$  優先) と S-エノラート ( $R,R$  優先) の反応では生成物の選択性は  $R,R : S,S = 8 : 1$ であった。(Scheme 9-14 (1)) 一方、R-エノラート ( $S,S$  優先) の反応では生成物の選択性は  $R,R : S,S = 1.5 : 1$ であった。(Scheme 9-14 (2)) 前者は *matched pair* の反応でそれぞれの面選択性の積となっており、後者は *mismatched pair* の反応である。

Scheme 9-14



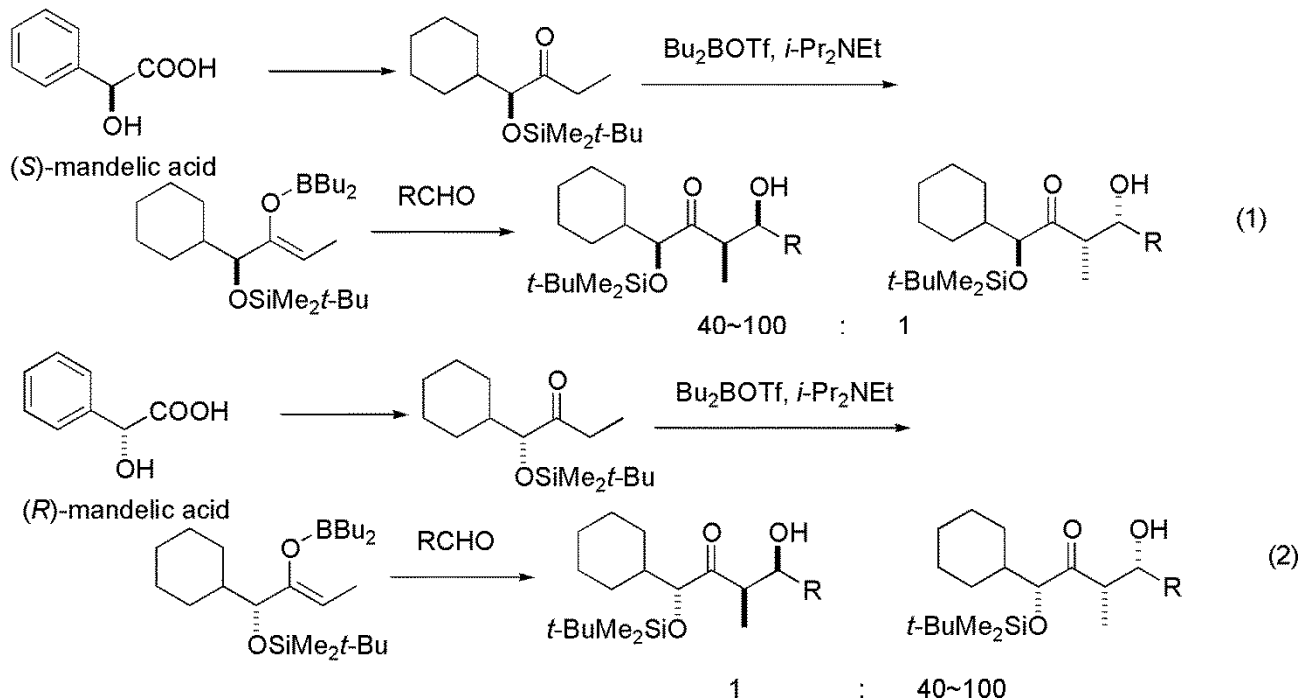
この実験結果から、アルドール反応においても、選択性の相乗効果の仮説は成り立つことが分かった。不斉誘起能の大きな ( $> 100 : 1$ ) キラルエノラートを開発できれば、どのようなアルデヒド (*mismatched pair* の場合でも) に対しても高い選択性で望みの立体配置の生成物を合成できると考えられる。

#### 9.4. 重複不斉アルドール反応

重複不斉合成に利用可能なキラルアルドール試薬の要件としては、(1) 広範なアルデヒドに対して高い選

択性（不斉誘起能）を持つ、(2) 両エナンチオマー、もしくはエナンチオマー等価体が容易に手に入る、ことが挙げられる。両エナンチオマーが安価に入手可能なマンデル酸から、芳香環の水素化、水酸基の保護、エチルケトン化で合成できるシクロヘキシルエチルケトン体が設計された。[9]

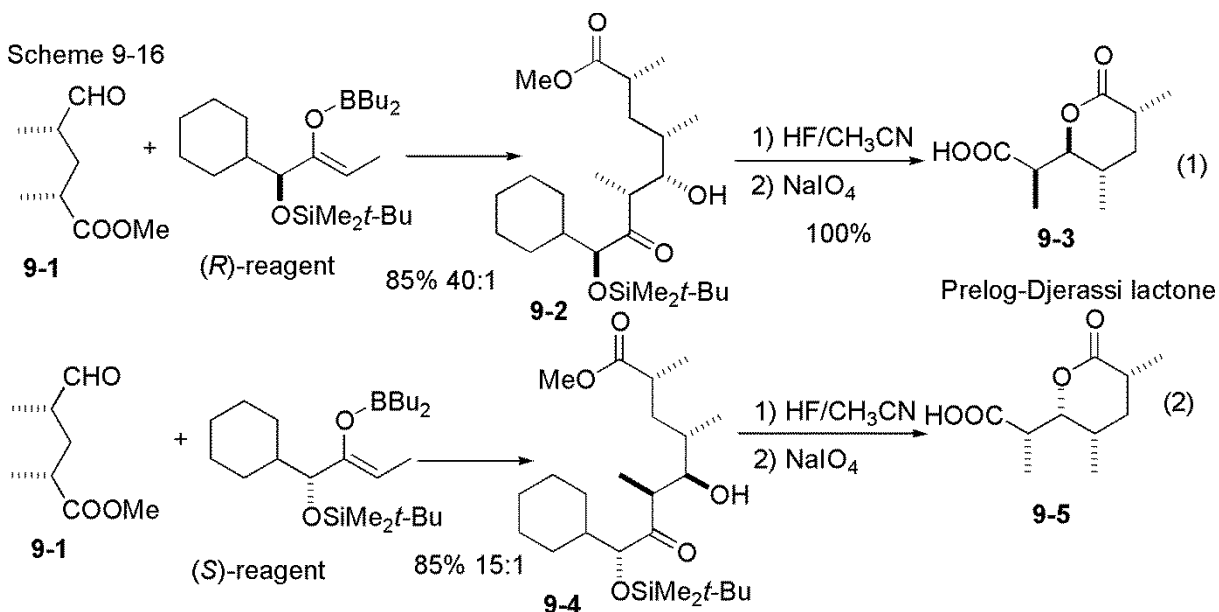
Scheme 9-15



$\text{Bu}_2\text{BOTf} / i\text{-Pr}_2\text{NEt}$  で Z-ホウ素エノラートが生成し、アルデヒドとの反応で 40~100 : 1 の選択性で 2,3-syn のアルドール生成物が得られた。(Scheme 9-15)

### 9.5. 6-deoxyerythronolide B の合成

重複不斉アルドール反応を用いて、6-deoxyerythronolide B の全合成を達成した。[10]



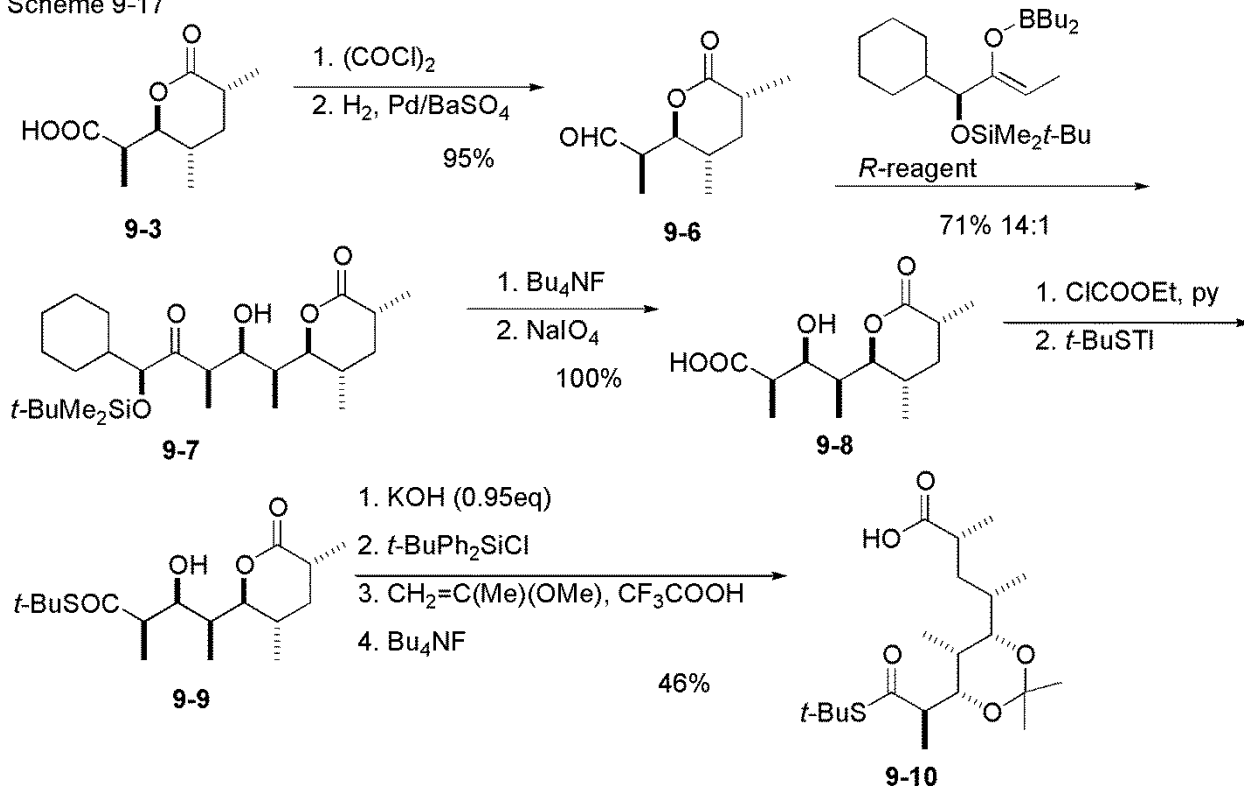
キラルなアルデヒド (9-1) に対して、(R)-reagent でアルドール反応を行うと、40 : 1 の選択性でアルドール体 (9-2) が得られた。(Scheme 9-16 (1)) (85 %) これから、シリル基の脱保護、過ヨウ素酸によ

る酸化開裂で得られたラクトンカルボン酸 (**9-3**) は、Prelog-Dierassi lactone と一致した。(R)-reagent に変えて(S)-reagent でアルドール反応を行うと、異性体のラクトンカルボン酸 (**9-5**) が得られた。

(Scheme 9-16 (2)) 前者は matched pair の反応であり、後者は mismatched pair の反応である。キラルアルデヒド自体の立体選択性は 1:1.2 程度と考えられるので(Scheme 9-14)、不斉反応の立体選択性は、キラル試薬の選択性により制御されている。ここで重要な点は、Prelog-Dierassi lactone と同様に、その異性体ラクトンが合成できることである。すなわち、キラル試薬を任意に選択することにより、希望の立体異性体が自在に合成できることを意味している。

Prelog-Dierassi lactone (**9-3**) から、カルボキシル基をホルミル基に変換し **9-6** とした後、再び(R)-reagent でアルドール反応を行った。得られたアルドール体 (**9-7**) の選択性は 14 : 1 であった。不斉補助基を開裂除去しカルボン酸 (**9-8**) とし、**9-8** のカルボキシル基をチオエステルに変換し **9-9** とした。6員環ラクトンを加水分解し、保護基を調製してチオエステル-カルボン酸 (**9-10**) とした。(48 %) (Scheme 9-17)

Scheme 9-17



**9-10** のカルボキシル基をエチルケトン (**9-11**) に変換し (84 %)、LiHMDS で Z-エノラート (**9-12**) として、キラルアルデヒド (**9-13**) とアルドール反応を行った。この反応は、アルデヒドがβ位の酸素とキレート環を形成したことで、高い選択性で進行し **9-14** が得られた。(Figure 9-5) (88 %、17 : 1) **9-14** の C9 のケトン還元し水酸基の保護基を調製して **9-15** とし、CuOTf をもちいてマクロ環化を行った。

(41 %) マクロラクトン (**9-16**) から、C9 水酸基の選択的な酸化と、保護基の除去で 6-deoxyerythronolide B の合成が完了した。(Scheme 9-18)



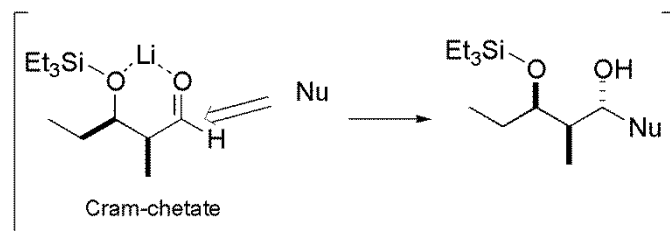
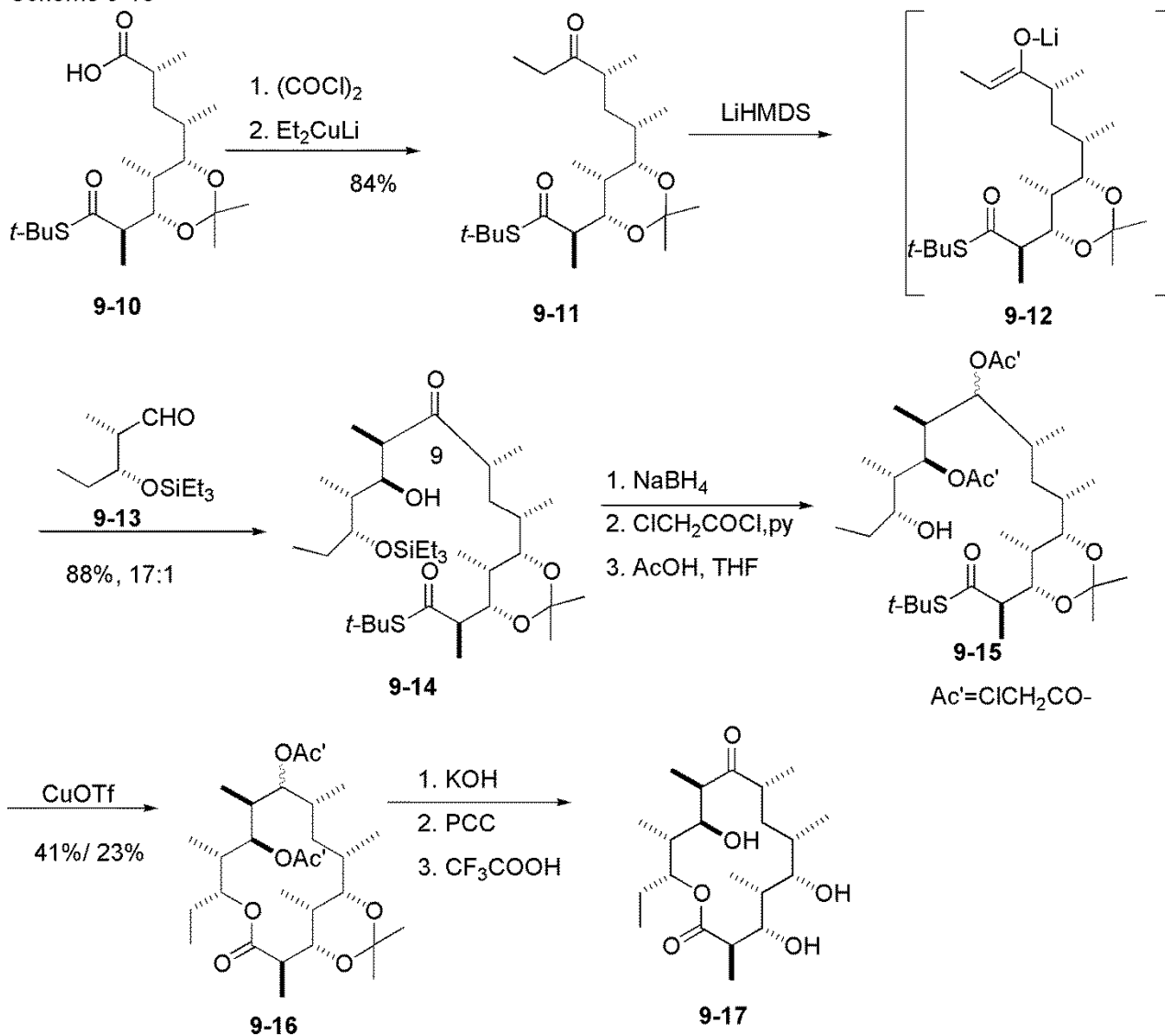


Figure 9-5

Scheme 9-18

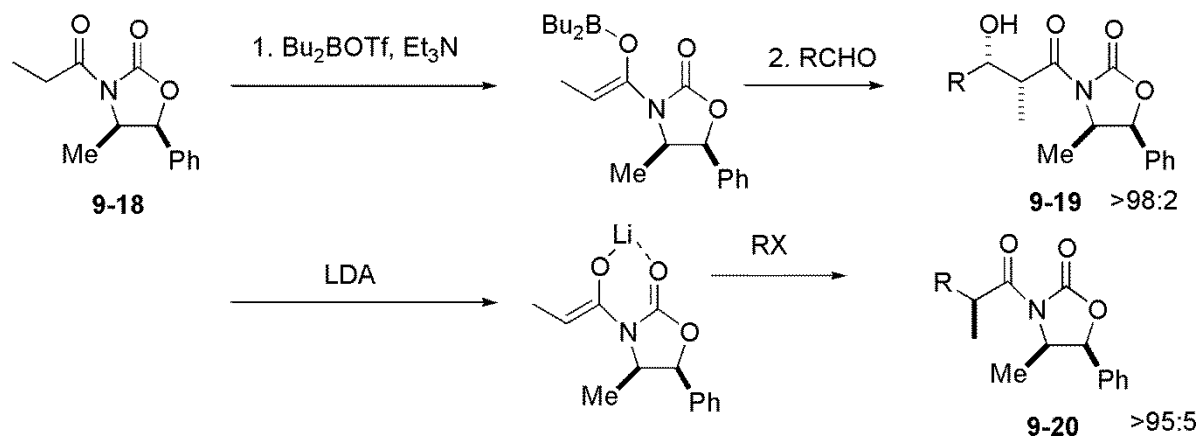


## 9.6. キラル oxazolidinone を利用した不斉アルドール反応/不斉アルキル化

Evans によって開発されたキラルオキサゾリジノン不斉補助基 (9-18) は、不斉誘起能、実用性の観点から非常に優れた試薬であり、広く使われている。[11]

キラルオキサゾリジノンの母体となるアミノアルコールは、両エナンチオマーが容易に入手できる norephedrine や、アミノ酸の還元で得られるアミノアルコールから合成される。その Z-ホウ素エノラートのアルドール反応は >98 : 2 の選択性で *syn*-アルドール (9-19) を与え、さらに、LDA で調整したりチウムエノラートのアルキル化も >95 : 5 の選択性で進行する (9-20)。 (Scheme 9-19)

Scheme 9-19



ここで、ホウ素アルドールとリチウムアルキル化で、相対的にキラル試薬の面選択性の向きが逆になっているが、これは、リチウムエノラートがキレート環を形成できるのに対し、ホウ素エノラートがC-Oの双極子反発から、反応が異なる遷移状態で進行したためと考えられている。(Figure 9-6)

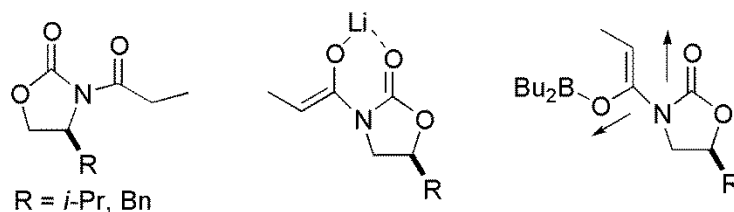
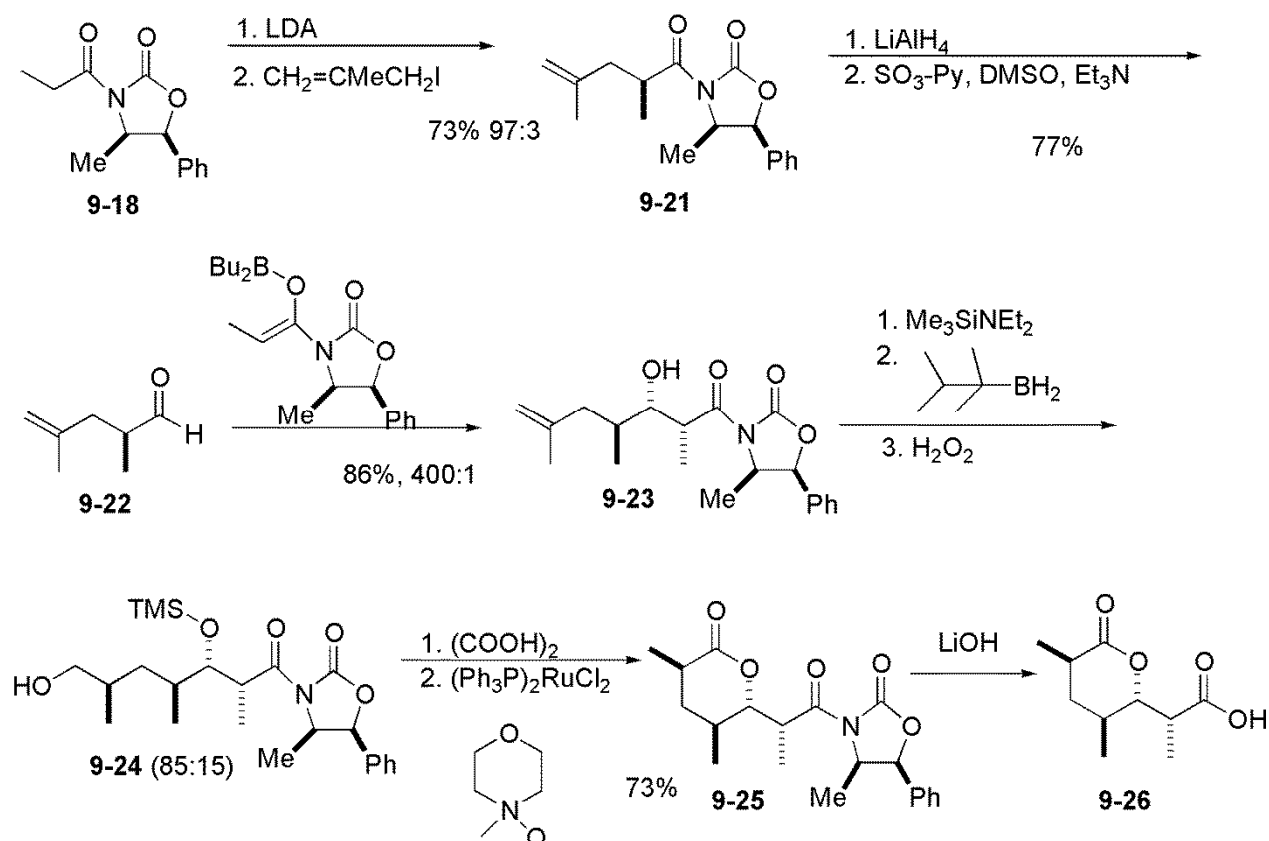


Figure 9-6

天然物合成への応用例として Prelog-Dierassi lactone の合成を挙げる。(Scheme 9-20) [12]キラルオキサゾリジノン (**9-18**) の不斉アルキル化は、円滑に進行し 97 : 3 の選択性で、アルキル化生成物 (**9-21**) を得た。 $\text{LiAlH}_4$ 還元でオキサゾリジノン補助基をはずし、酸化してアルデヒド (**9-22**) とした。**9-22** と **9-18** から生成した Z-ホウ素エノラートのアルドール反応は 400 : 1 とほぼ単一のアルドール生成物 (**9-23**) を与え、水酸基を保護した後、ヒドロホウ素化で末端に水酸基を導入し **9-24** とした。この反応の立体選択性は 85 : 15 であった。これは、キラルな基質 (**9-23**) の面選択性である。ジオールをラクトン (**9-25**) に酸化し (73 %) 不斉補助基を除去して得られたラクトン-カルボン酸 (**9-26**) は Prelog-Dierassi lactone と一致した。

これらの報告から、重複不斉合成の合成戦略の有用性は広く認識され、その後の多くの複雑な天然物の全合成研究で実証された。

Scheme 9-20



## References

- [1] review Cowden, C. J.; Paterson, I. *Org. React.* **1997**, 51, 1.
- [2] review Matsuo, J.-I.; Murakami, M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52, 9109-9118
- [3] Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D., *J Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 1920-1923
- [4] Masamune, S.; Mori, S.; van Horn, D.; Brooks, D. W., *Tetrahedron Letters*, **1979**, 1665-1668.
- [5] Hiram, M.; Masamune, S., *Tetrahedron Letters*, **1979**, 2225-2228.
- [6] Hiram, M.; Garvey, D. S.; Lu, L.D.-L.; Masamune, S., *Tetrahedron Letters*, **1979**, 3937-3940,
- [7] Brown, H. C.; Dhar, R. K.; Pandiarajan, P. K.; Singaram, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 3441-3442
- [8] Masamune, S.; Ali, S. A.; Snitman, D. L. Garvey, D. S., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1980**, 19, 557-558
- [9] Masamune, S.; Choy, W.; Kerdesky, F. A. J.; Imperiali, B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 1566-1568
- [10] Masamune, S.; Hiram, M.; Mori, S.; Ali, S. A.; Garvey, D. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 1568-1571
- [11] Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Vogel, E.; Taber, T. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 3099-3111
- [12] Evans, D. A. Bartroli, J., *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 807-810

第 10 講 Synthesis of Tylonolide: 2,3-anti and acetate-aldol reaction

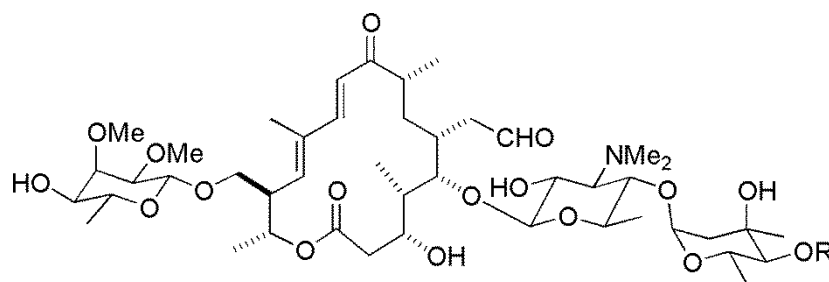
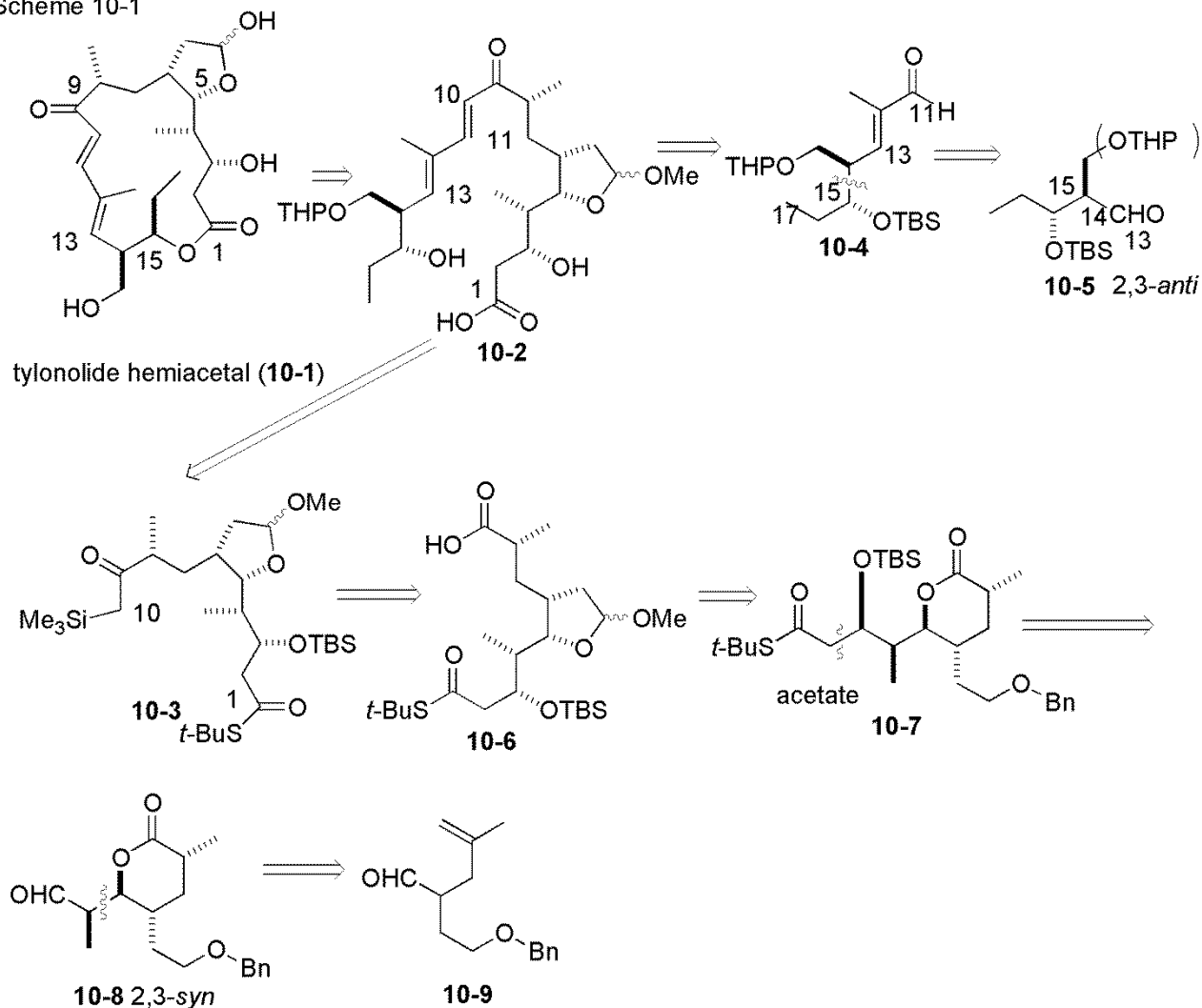


Figure 10-1 tylosin

Tylosin は 16 員環のマクロライド抗生物質で、(Figure 10-1) そのアグリコンである tylonolide の全合成が行われた。[1][2]

10.1. 逆合成

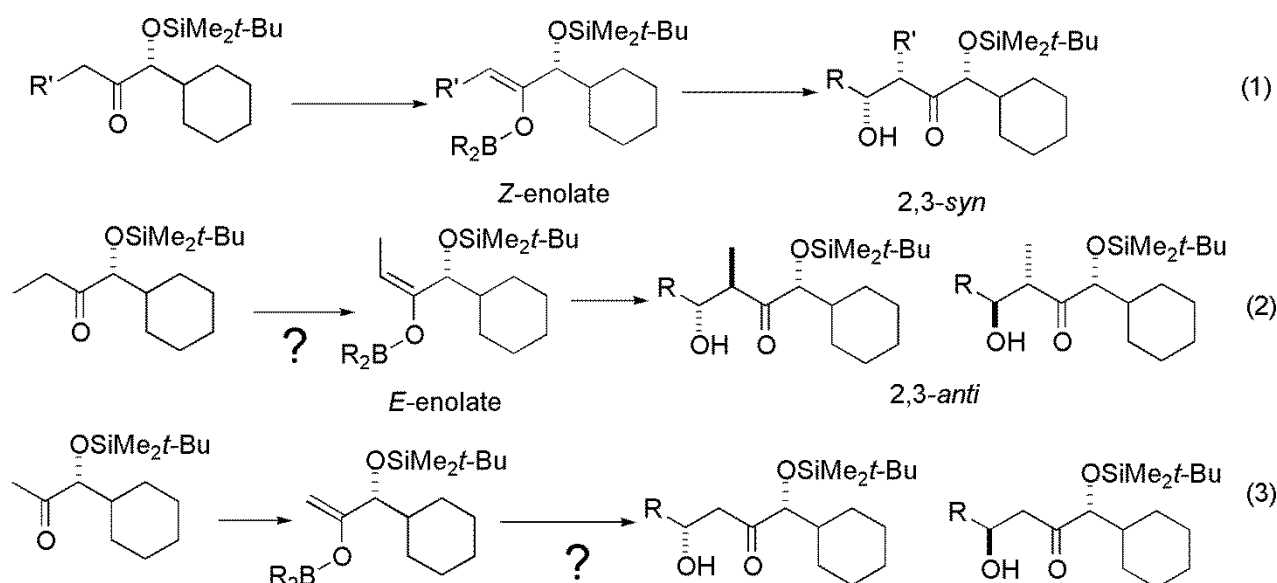
Scheme 10-1



合成目標は tylonolide hemiacetal (10-1) である。(Scheme 10-1) 16 員環ラク톤は、セコ酸 (10-2) の閉環で合成し、C1-C10 (10-3) と C11-C17 (10-4) の 2 つのフラグメントを Wittig 型反応で結合する。C11-C17 fragment (10-4) は、C13 ホルミル基の Wittig 反応による炭素鎖伸長で合成すると考えると、

C13-C14-C15 の構造 (10-5) は *anti*-型のアルドールということになる。一方、C1-C10 fragment (10-3) はヘミアセタール (10-6) からラクトン環構造のまき直しをすれば、Prelog-Dierassi lactone に対応する 6 員環ラクトン (10-7) となる。10-7 はアルデヒド (10-8) に C2-C3 のアセテートアルドールを行えばよく、10-8 はキラルアルデヒド 10-9 に C4-C5 の *syn*-アルドールを行う反応で合成できることがわかる。前節では、*syn*-選択的な不斉ホウ素アルドール反応が高い選択性で進行し、効率的に重複不斉合成に利用できることを示した。(Scheme 10-2 (1)) しかし、*anti*-アルドールを行うには、*E*-エノラートを調製しなければならないし、さらに、その *E*-エノラートがどのような選択性を示すかは未知である。(Scheme 10-2 (2)) また、アセテートのアルドールには、エチルケトンに変わってメチルケトンを使う必要があるが、この反応が *syn*-アルドールと同様な選択性を示すのかも、知られていなかった。(Scheme 10-2 (3))

Scheme 10-2



したがって、tylonolide の合成研究は、*anti*-選択的な不斉アルドール反応、および、アセテート (メチルケトン) の不斉アルドール反応を開発すること、を意味する。

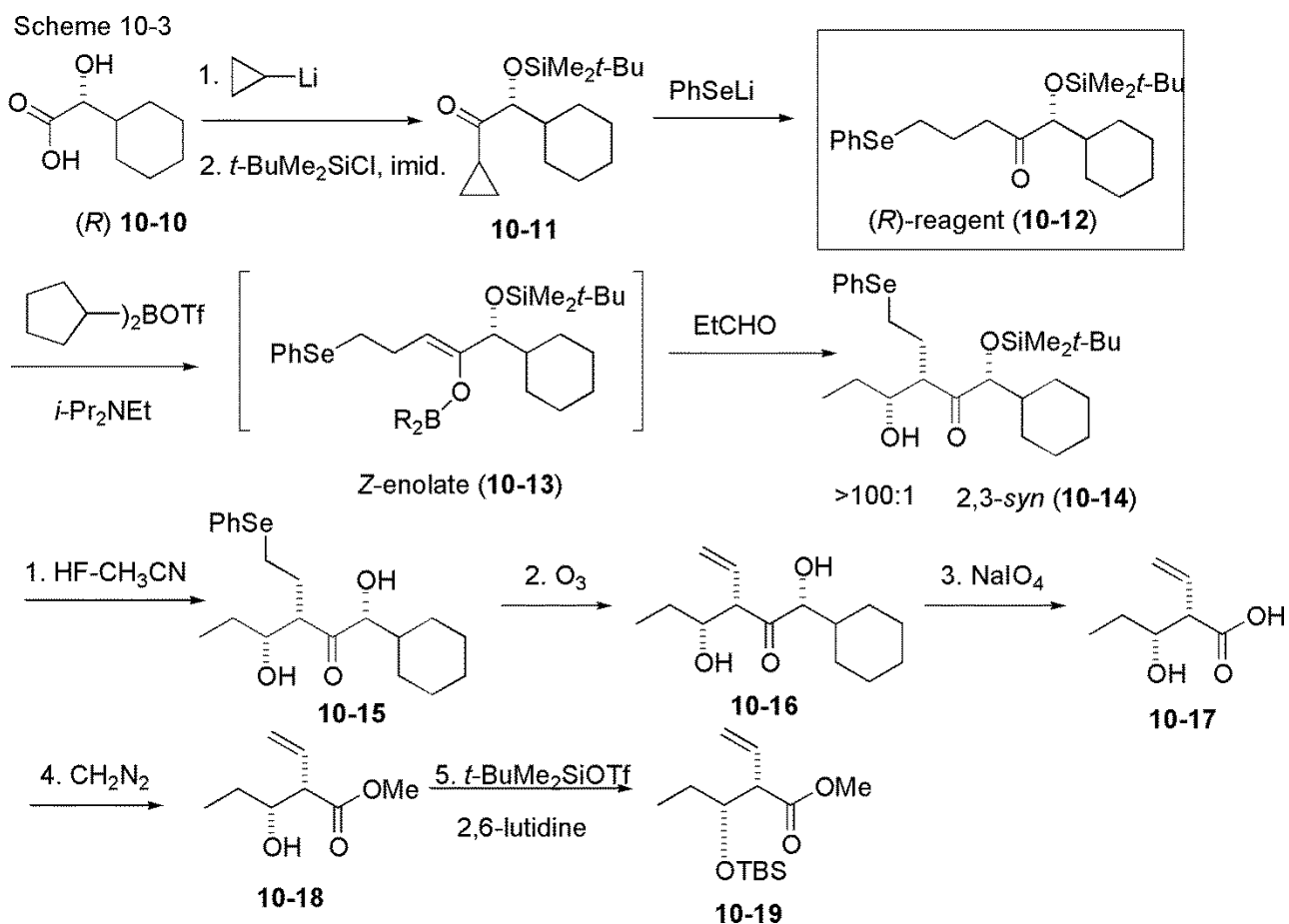
## 10.2. tylonolide の合成

### 10.2.1. C11-C17 fragment の合成[1]

C11-C17 fragment (10-4) を C13-C17 (10-5) からの炭素鎖伸長で合成しようとするときに、10-5 の C13-C14-C15 の立体化学は *anti*-アルドール反応に対応する。(Scheme 10-1) 実際には、先の *syn*-選択的な不斉アルドール試薬であるエチルケトン体から *E*-エノラート調製することはできなかった。(Scheme 10-2 (2)) そこで *syn*-2-vinyl-3-hydroxy 系を不斉アルドール反応で合成し、そこから、2,3-*anti*-を合成しようと考えた。(Scheme 10-3)

(*R*)- reagent の hydroxy acid (10-10) をシクロプロピルリチウムと反応してシクロプロピルケトンとし、シリル化した (10-11)。PhSeLi とシクロプロピルケトン (10-11) の反応は開環を伴い PhSe-propyl ketone (10-12) が得られた。これを (c-Pen)<sub>2</sub>BOTf と *i*-Pr<sub>2</sub>NEt で *Z*-ホウ素エノラート (10-13) としプロピオンアルデヒドと反応すると >100 : 1 で単一の *syn*-アルドール (10-14) が得られた。1. シリル基の除去、2. Selenide の酸化脱離、3. 過ヨウ素酸による酸化開裂、4. ジアゾメタンによるメチルエステル化、5. 2

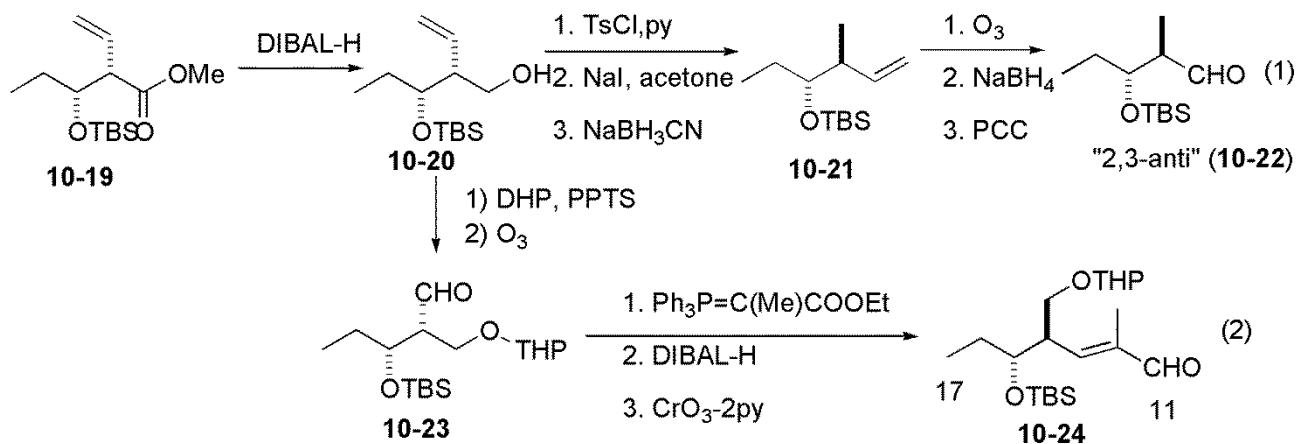
級水酸基のシリル化、の一連の反応で、*syn*-3-silyloxy-2-vinylpentanoic acid methyl ester (**10-19**) が得られた。



この **10-19** のエステル基をメチル基に、ビニル基をホルミル基に変換すれば、実質的に **2,3-anti** のアルドール体が合成できる。即ち、エステルを DIBAL-H で還元してアルコール (**10-20**) とし、1. Tosyl 化 2. ヨウ素化 3. NaBH<sub>3</sub>CN による還元、の 3 段階でメチル体 (**10-21**) に変換し、1. オゾン酸化 2. NaBH<sub>4</sub>還元 3. PCC 酸化の 3 段階でホルミル基 (**10-21**) に変換した。(Scheme 10-4 (1))

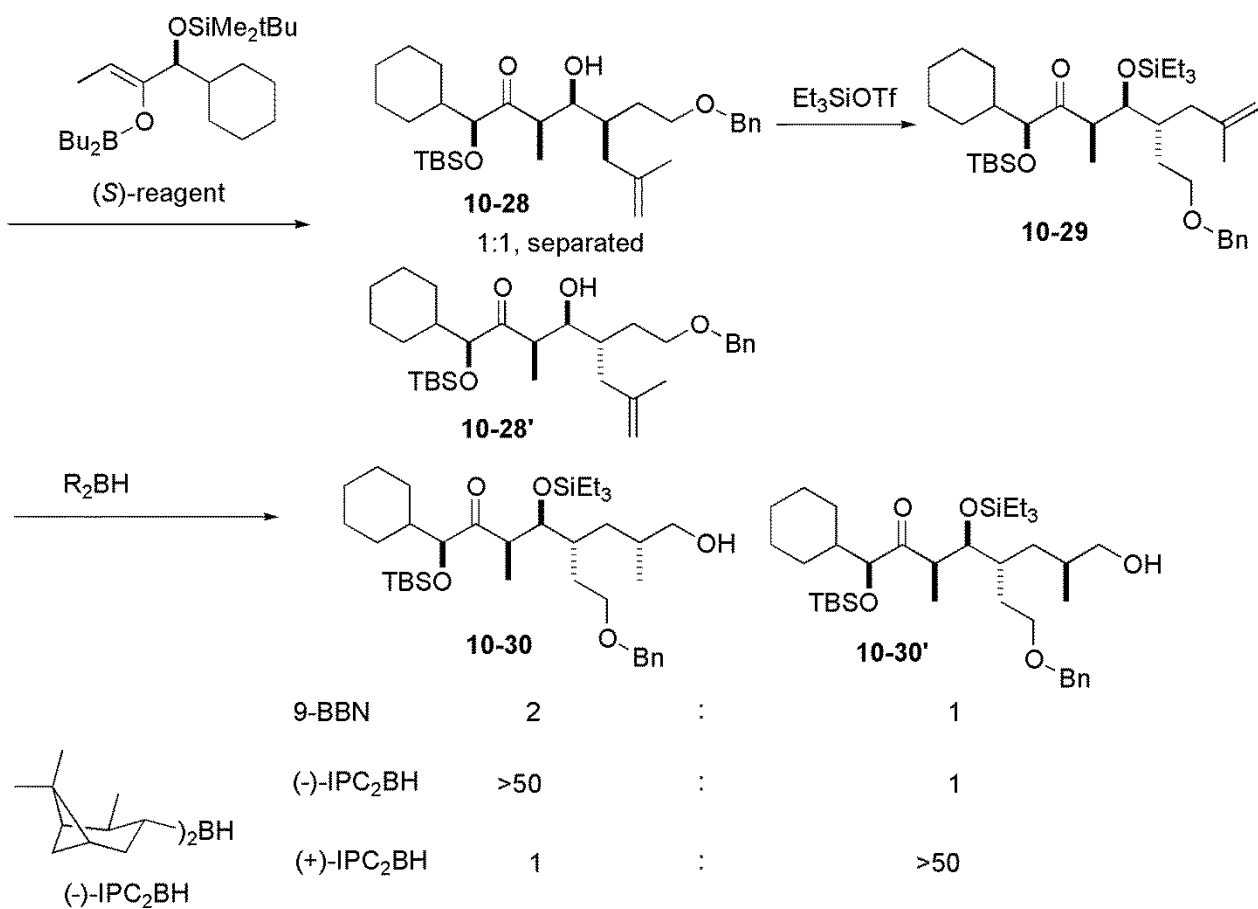
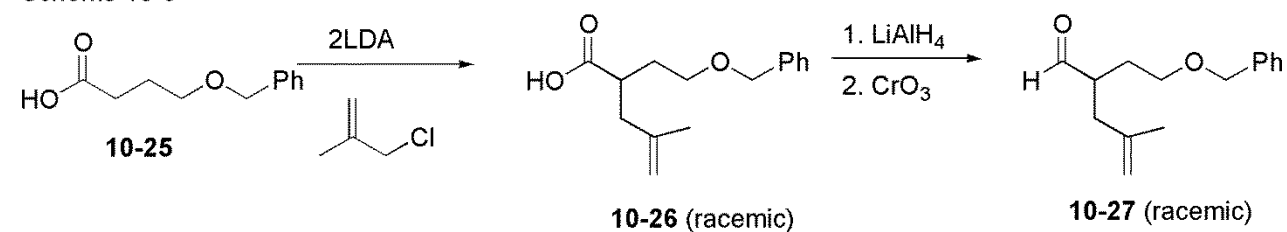
**C11-C17 fragment** の合成は、**10-20** を THP で保護した後、オゾン酸化でビニル基をホルミル基に変換した (**10-23**)。これに安定イリドを用いた Wittig 反応を用いて炭素鎖を伸長し、エステルをホルミル基に変換して fragment (**10-24**) とした。(Scheme 10-4 (2))

Scheme 10-4



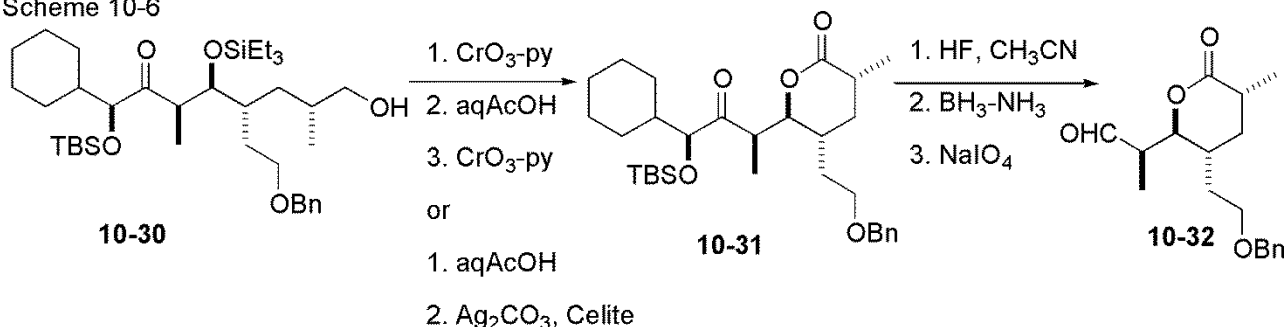
## 10.2.2. C1-C10 fragment の合成[2]

Scheme 10-5

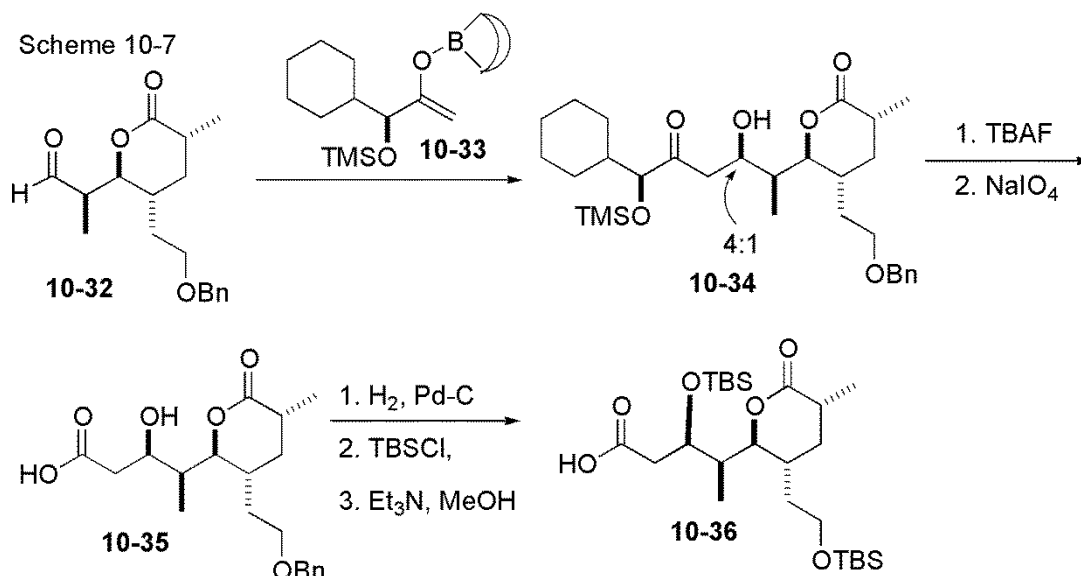


C1-C10 fragment の合成は 4-benzyloxybutanoic acid (10-25) のアルキル化から始めた。(Scheme 10-5) 4-benzyloxybutanoic acid をメタリル化 (10-26) して、還元 酸化でラセミ体のアルデヒド (10-27) を合成した。これに(S)-reagent で *syn*-選択的不斉アルドール反応を行い 1 : 1 のジアステレオマー混合物 (10-28) とした。これはクロマトグラフィーで分離して純粋なジアステレオマーを得た。ここでは、ラセミ体のアルデヒドとキラルなエノラートの反応であるので、生成物は 1 : 1 のジアステレオマー混合物となり、分離後合成を進めた。水酸基をシリル基で保護して 10-29 とし、10-29 の末端二重結合をヒドロホウ素化した。この反応をアキラルなホウ素化剤 (9-BBN) で行うと 10-30 と立体異性体 10-30' の生成比は 2 : 1 であった。これは基質の面選択性を意味する。キラルなホウ素化剤 IPC<sub>2</sub>BH を用いて、ヒドロホウ素化を行うと、反応は高い選択性で進行し、(-)-IPC<sub>2</sub>BH では $\alpha$ -メチル体 (10-30) が、(+)-IPC<sub>2</sub>BH では $\beta$ -メチル体 (10-30') が一方的に生成した。

Scheme 10-6



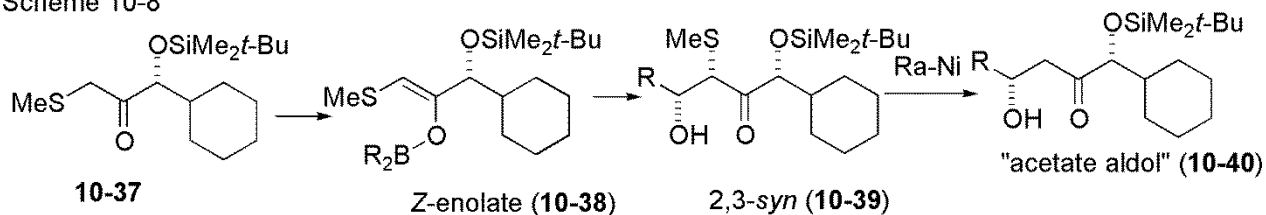
$\alpha$ -メチル体 (10-30) から合成を続けた。(Scheme 10-6) 1級アルコールの酸化、脱シリル (Et<sub>3</sub>Si) 化、酸化で6員環ラクトン (10-31) とし、不斉補助基を除去してアルデヒド (10-32) とした。



このアルデヒド (10-32) に(S)-メチルケトン由来のホウ素エノラート (10-33) を用いてアルドール反応を行うと、生成物アルドール体 (10-34) の立体選択性は 4 : 1 であった。エチルケトンに比べ、メチルケトンは選択性が圧倒的に低いことが分かった。これは、アルドール反応の6員環環状遷移状態において、エノラートの二重結合の置換基が、いす型遷移状態を保持するのに必須であることを意味している。不斉補助基の除去と保護基の付け替えで C1-C10 fragment (10-36) が完成した。(Scheme 10-7)



Scheme 10-8



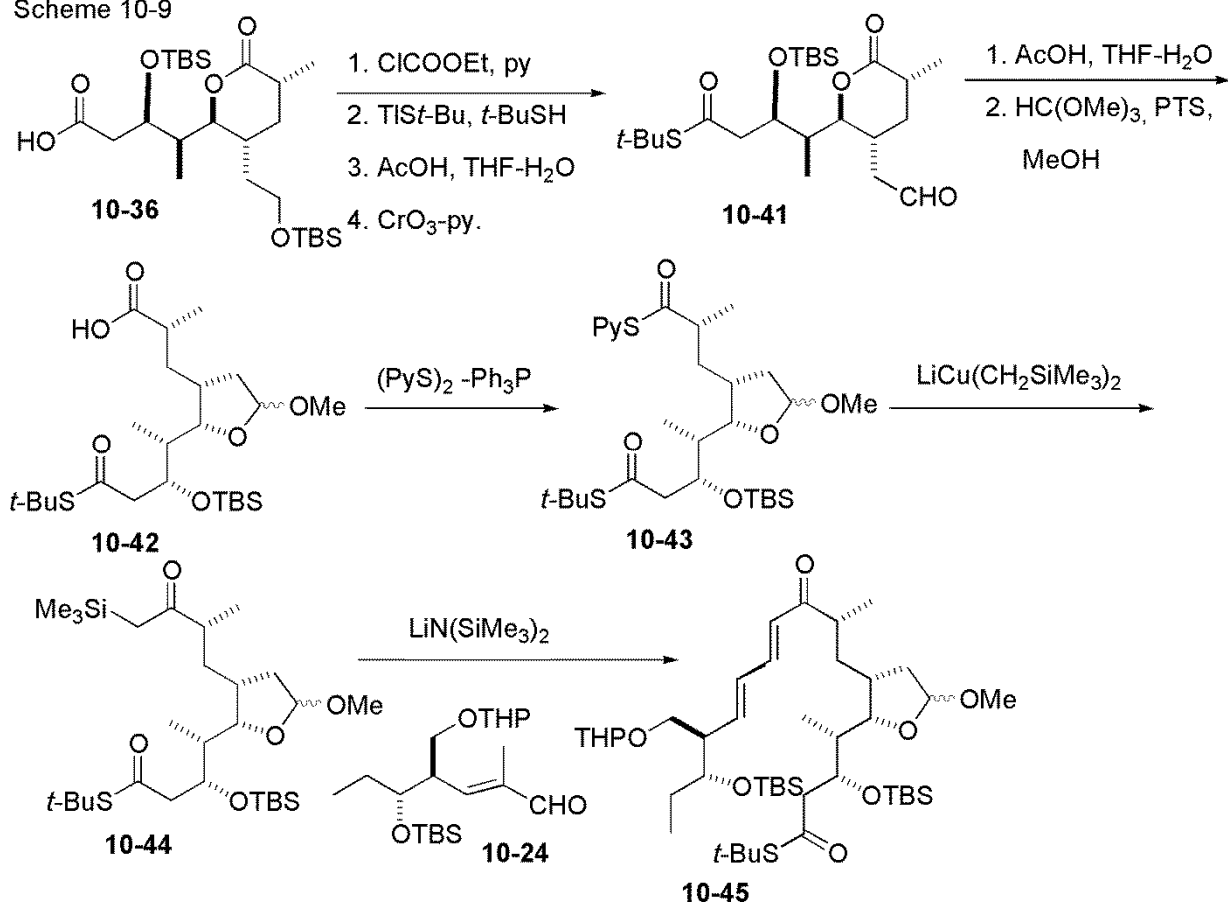
このメチルケトンのアルドール反応の低選択性の問題は、%ミラー置換基として MeS-基を使うことで回避できる。(Scheme 10-8) メチルチオメチルケトン (10-37) からホウ素エノラートを調製すると、Z-エノラート (10-38) が生成する。これは、OH 基と MeS 基が *syn*-配置のアルドール体 (10-39) を高い選択性で与えた。MeS 基を Ra-Ni で還元的に除去すると、実質的にメチルケトンの不斉アルドール反応生成物である 10-40 が得られた。

このように、この時代では、*anti*-及びメチルケトン (アセテート) の不斉アルドール反応に対する直接的な解決策は見出されなかったが、間接的にシナルドール反応に置き換えることで、一応の解答が得られた。

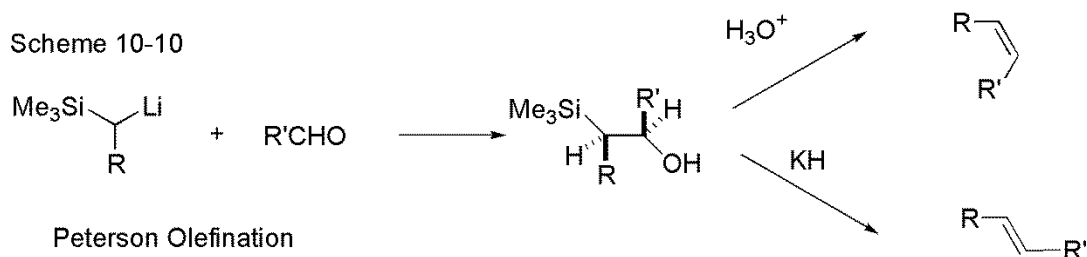
### 10.2.3. tylonolide の合成

C1-C10 カルボン酸 (10-36) を、混合酸無水物を用いてチオエステルとし、1級アルコールの保護を除去、アルデヒドへの酸化で (10-41) とし、酸処理すると6員環ラクトンから5員環ヘミアセタールへのまき直しが起こり、アセタール (10-42) へと変換した。次に、10-42 のカルボキシル基を、ピリジンチオエステル (10-43) の選択的アルキル化で $\alpha$ シリルケトン (10-44) へ変換した。10-44 のアニオンと C11-C17 アルデヒド (10-24) の Peterson 反応でジエノン (10-45) とした。

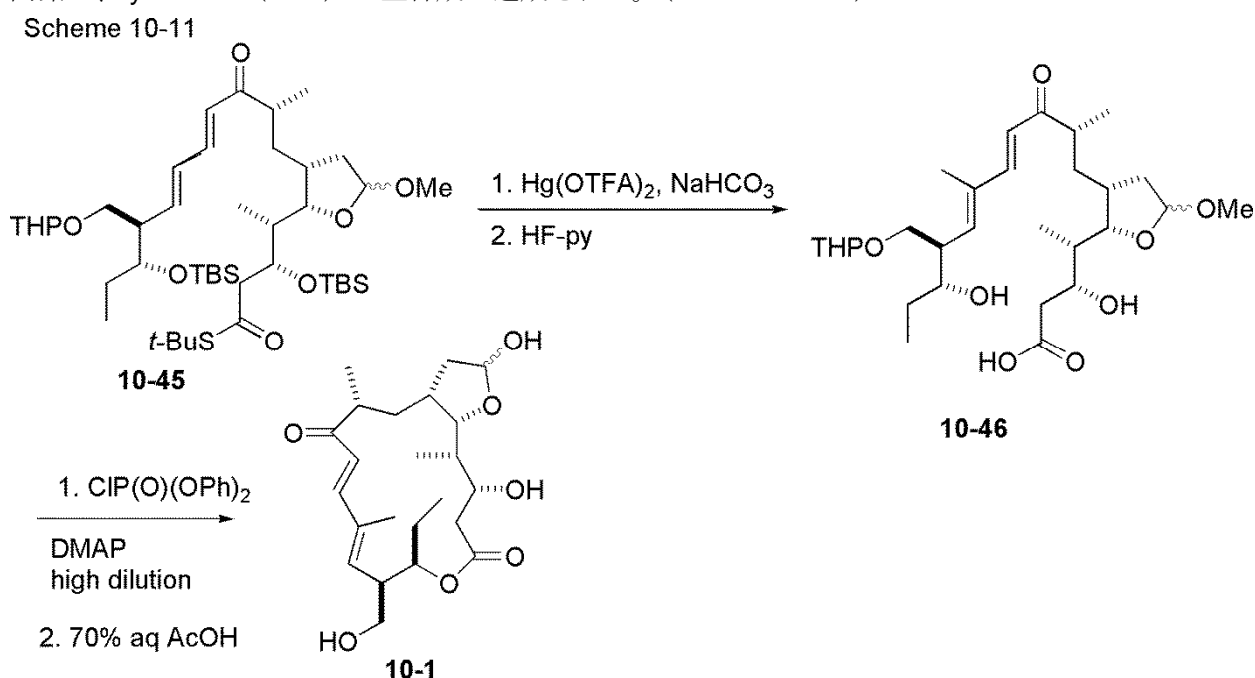
Scheme 10-9



Peterson 反応は Wittig 反応のケイ素バージョンである。脱離段階の反応条件 (酸または塩基) によって、*Z*-, *E*-体の二重結合を選択的に合成できることが特徴である。(Scheme 10-10) [3]



10-45 ですべての炭素がそろったので、チオエステルおよびシリル基を外して 10-46 へ変換して、16 員環マクロラク톤の閉環を行った。ここでは、リン酸混合酸無水物法が採用され、high dilution 法を用いて閉環し、tylonolide (10-1) の全合成が達成された。(Scheme 10-11)

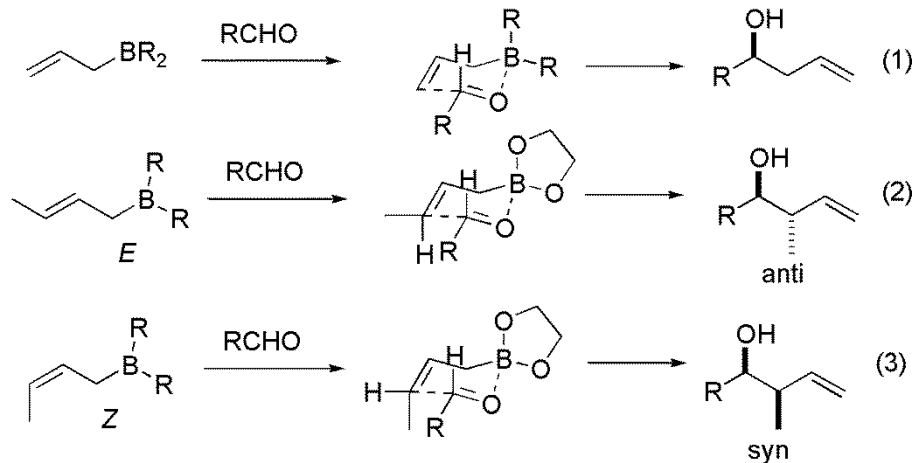


この合成研究の目的であった、*anti*-及びメチルケトンの不斉アルドール反応については、間接的な解答は得られたが、直接不斉アルドール反応を効率的に行うことはできなかった。この問題の解決には、まだ時間がかかった。

### 10.3. アルドール反応と等価な合成反応～Allyl-, Crotyl-boration

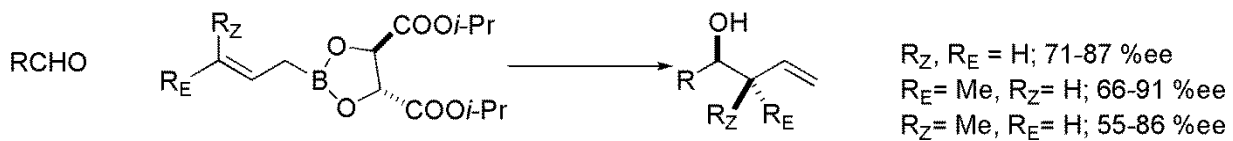
不斉アルドール反応は、鎖状立体制御に絶大な威力を発揮して、複雑な天然物の全合成を可能にした。合成の観点から、アルドール反応と同じ変換を行うことができる反応として、Allyl-および Crotyl-boration 反応がある。

Scheme 10-12



アリルホウ素化合物はカルボニル化合物と反応してホモアリルアルコールを与えるが、反応が6員環状の遷移状態で進行し、アリル基の $\gamma$ 位から反応することが知られている。また、アリルホウ素化合物の $\gamma$ 位に置換基がある場合（クロチルホウ素化合物）には、*E*-クロチル $\Rightarrow$ *anti*、*Z*-クロチル $\Rightarrow$ *syn*の立体特異性が見られる。(Scheme 10-12) そこで、ホウ素のリガンドに不斉をもたせ、不斉アリル化、不斉クロチル化反応が試みられた。(Scheme 10-13) [4-8]

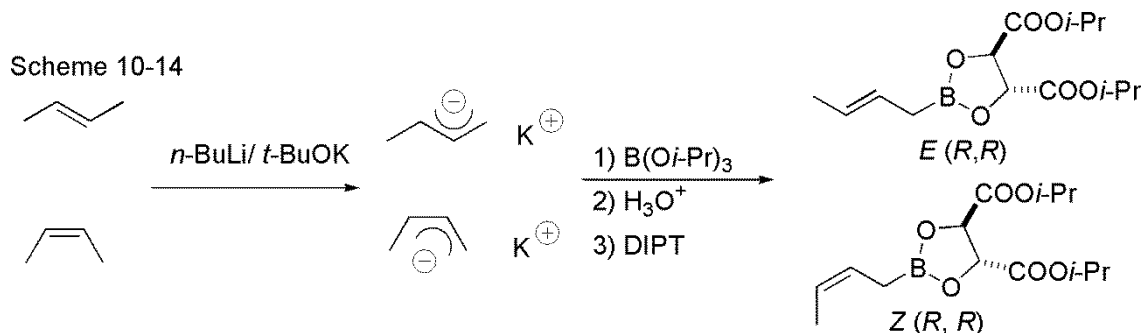
Scheme 10-13



容易に両エナンチオマーが入手できる酒石酸ジイソプロピルをリガンドとして反応を行うと、allylboron では 71-87 %ee、*E*-crotylboron では 66-91 %ee、*Z*-crotylboron では 55-86 %ee で生成物が得られた。

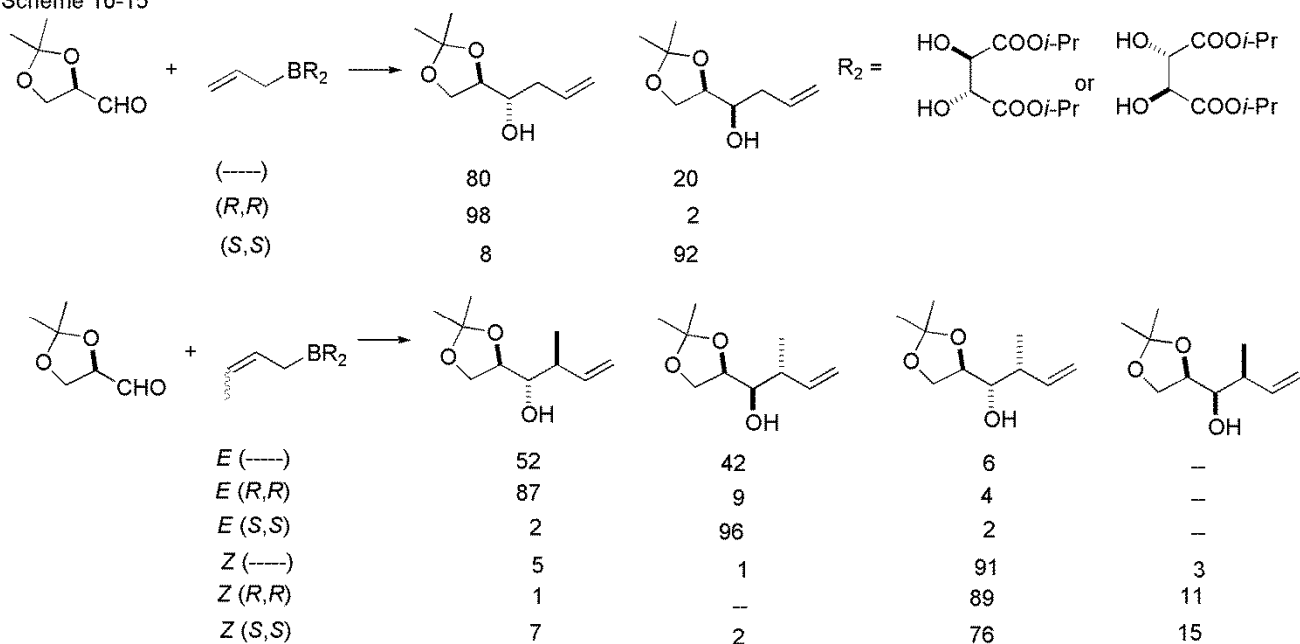
(Scheme 10-12) 不斉誘起能としては十分とは言えないが、反応の容易さから、アルドール反応の代替反応と考えられる。

ここで、クロチルホウ素化反応では、クロチルホウ素化合物の立体化学の純度が選択性に大きく影響する。そのために、クロチルホウ素化合物を合成するには、純粋なブテンの異性体を *n*-BuLi-*t*-BuOK [9] でメタル化しホウ酸エステルと反応させるという方法がとられる。(Scheme 10-14)



この、不斉アリル化、クロチル化反応の重複不斉合成への適用が検討された。(Scheme 10-15)

Scheme 10-15



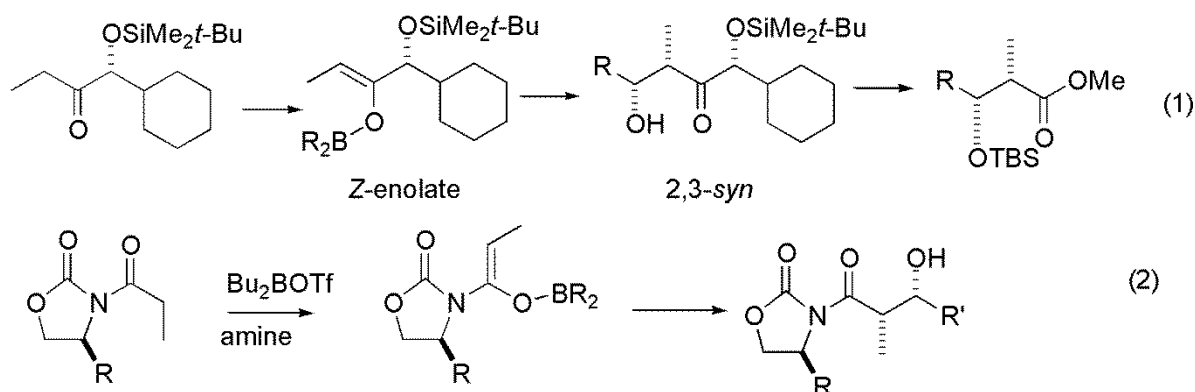
キラルなアルデヒド（グリセルアルデヒドアセタール）と、アキラルなアリルホウ素試薬の反応は **80 : 20** で *S*-アルコールを主生成物として与えた。アリルホウ素試薬のリガンドを *R,R* 酒石酸にした場合、生成物は *R : S* = **98 : 2** となった。一方、*S,S* 酒石酸にした場合、生成物は *R : S* = **8 : 92** であった。クロチル化反応では、アルデヒド自身の選択性は、*E*-クロチル化では *R : S* = **52 : 42 (+ syn 6%)** であり、ホウ素試薬のリガンドを *R,R* 酒石酸にした場合の生成物は *R : S* = **87 : 9 (+ syn 4%)**、*S,S* 酒石酸にした場合の生成物は *R : S* = **2 : 96 (+ syn 2%)** であった。一方、*Z*-クロチル化反応では、アルデヒド自身の選択性は *R : S* = **91 : 3 (+ anti 6%)**、ホウ素試薬のリガンドを *R,R* 酒石酸にした場合の生成物は *R : S* = **89 : 11 (+ anti <1%)**、*S,S* 酒石酸にした場合の生成物は *R : S* = **76 : 15 (+ anti 9%)** であった。

#### 10.4. アルドール反応および関連反応のまとめ

合成化学的に見ると、アルドール反応は、*syn*-選択的、*anti*-選択的、および、メチルケトン（アセテート）の3種類に分けて考えることができる。

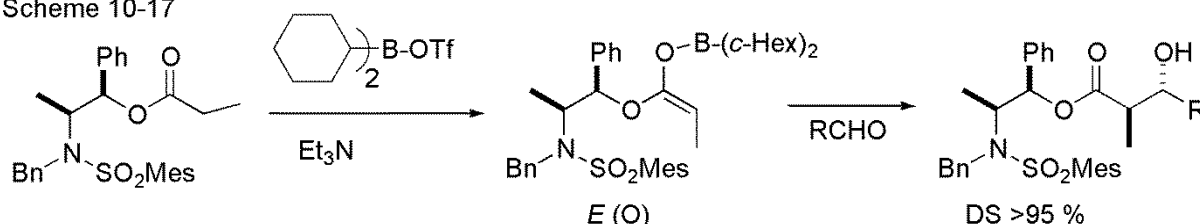
*Syn*-選択的な反応は、Masamune のキラルエチルケトンや、Evans の oxazolidinone を用いれば、ほぼ例外なく高い選択性（ジアステレオ、エナンチオ）で進行する。生成物は簡単な反応で、補助基部分を除去した化合物に誘導することができ、汎用性も高い。（Scheme 10-16）

Scheme 10-16



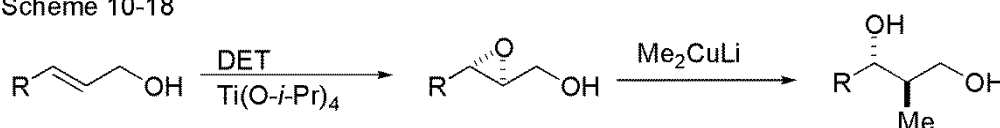
アンチ選択的な不斉アルドール反応は、カルボン酸エステルから *E(O)*-エノラートを生成する方法が開発され、実用的に使うことができるキラルエステルを用いた反応が報告された。(Scheme 10-17) [10]

Scheme 10-17



先に記した、アリルアルコールの不斉エポキシ化反応で得られるエポキシアルコールを、 $\text{Me}_2\text{CuLi}$  と反応すると、C2位で選択的に開環し、1,3-ジオールが得られる。[11] この反応は、アルドール反応と合成的に等価である。(Scheme 10-18)

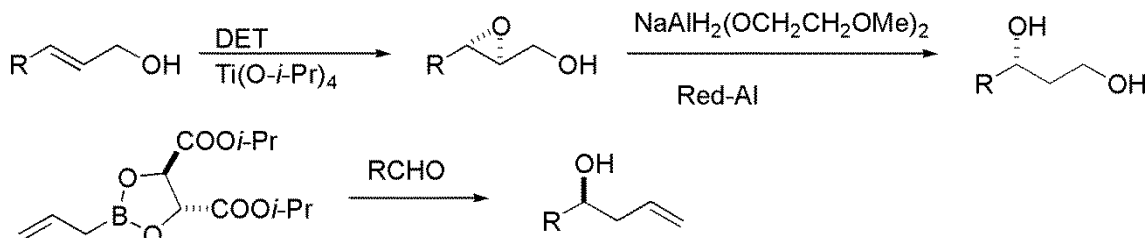
Scheme 10-18



メチルケトン (アセテート) の不斉アルドール反応は、前述の Masamune のキラルケトンや Evans の oxazolidinone では、高い選択性は得られない。数多くの類似した不斉補助基が開発され、ある程度高い選択性を示すものも報告されている[13]が、実用性・汎用性を考えた時には今一つ力不足である。

キラルエポキシアルコールの Red-Al ( $\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe})_2$ ) による還元[12]や、不斉アリルホウ素化[8]も代替手段となりえる。(Scheme 10-19)

Scheme 10-19



## References

- [1] Masamune, S.; Kaiho, T.; Garvey, D. S., *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5521-5523
- [2] Masamune, S.; Lu, L. D. L.; Jackson, W. P.; Kaiho, T.; Toyoda, T., *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5523-5526
- [3] Peterson, D. J., *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 780-784
- [4] Roush, W. R.; Halterman, R. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 294-296
- [5] Roush, W. R.; Palkowitz, A. D.; Palmer, M. A. J., *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 316-318
- [6] Roush, W. R.; Ando, K.; Powers, D. B.; Palkowitz, A. D.; Halterman, R. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 6339-6348
- [7] Roush, W. R.; Palkowitz, A. D.; Ando, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 6348-6359
- [8] Roush, W. R.; Walts, A. E.; Hoong, L. K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 8186-8190
- [9] Schlosser, M., *Pure Appl. Chem.*, **1980**, *60*, 1627-1634

- [10] Abiko, A.; Liu, J.-F.; Masamune, S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 2586-2587
- [11] Roush, W. R.; Adam, M. H.; Pesedcis, S. M., *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 1377-1380
- [12] Ma, P.; Martin, V. S.; Masamune, S.; Sharpless, K. B., *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 1378-1380
- [13] Crimmins, M T.; Shamszad, M., *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 149-152

## 第 1 1 講 Scaled-up Synthesis of (+)-Discodermolide

ディスコデルモライド (discodermolide) (Figure 11-1) は、海綿 *Discodermia dissoluta* から単離された、抗ガン作用を示すポリケタイド天然物である。1990 年に Gunasekera, Longley らによって単離・構造決定され、[1]: Gunasekera, S. P.; Gunasekera, M.; Longley, R. E.; Schulte, G. K. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4912.]エポチロンやタキソール耐性の細胞にも効果のある抗ガン剤候補の一つとして注目を浴びた化合物である。天然からは、約 400 グラムの海綿から 7mg (収率 0.002 %) しかとれないことが、薬剤としての開発にあたって最大のネックであり、2004 年、ライセンスを譲りうけた米ノバルティス社が臨床試験に供するために、60 グラムスケールで全合成研究を行った。[2-6]

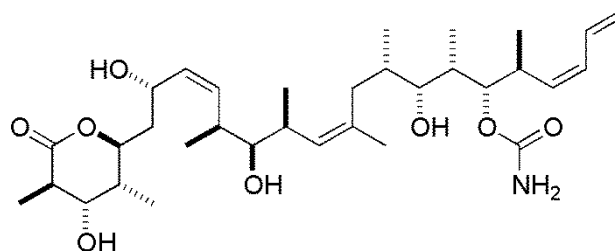
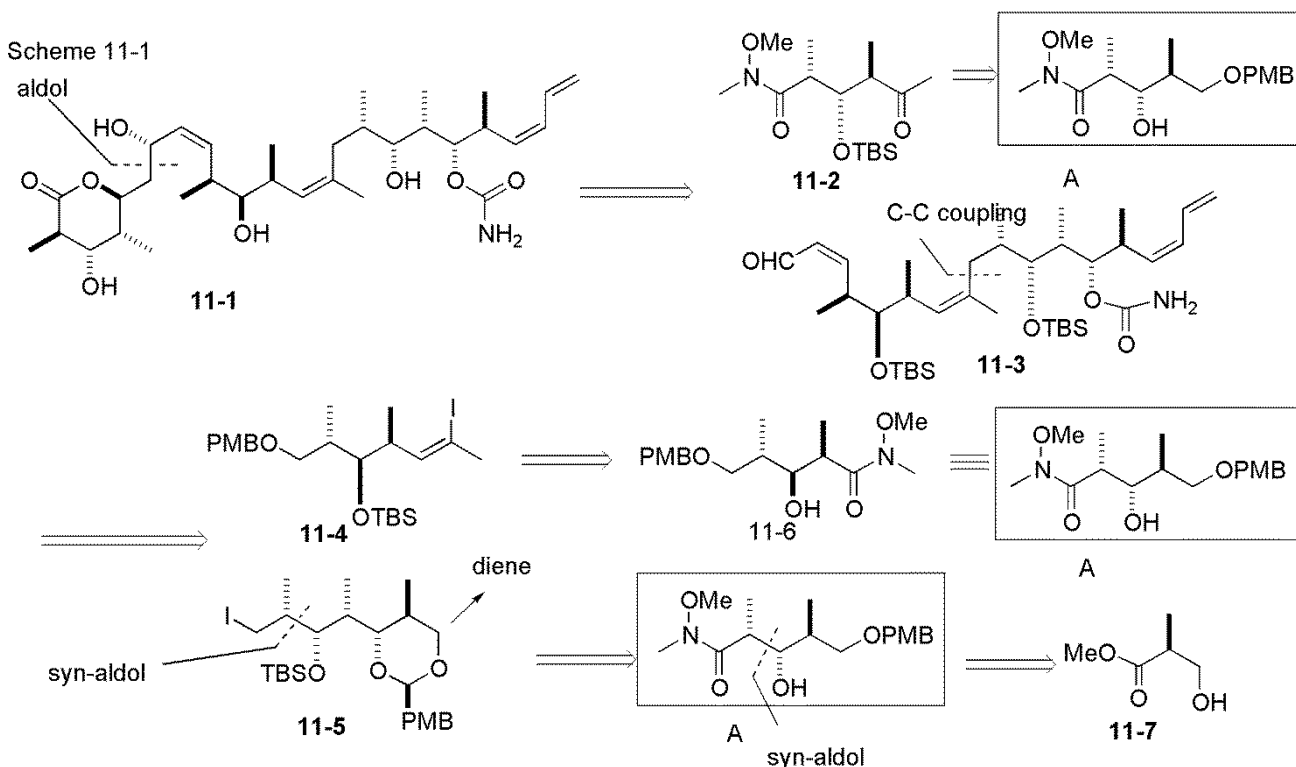


Figure 11-1

これほどの複雑さをもつ天然物を 60 グラムもの量で人工合成したということは、化学有史以来知られておらず、鎖状化合物の立体化学制御法が実用に耐えるレベルまで進展したことの証明である。

この合成は、いくつかの全合成研究から有用な戦略・戦術をピックアップして達成されているが、あくまでも実用に耐える合成を行うという目的から行われたものである。評価の基準としては、(1) 合成ステップ数、(2) 収率、のほかに、(3) スケールアップに耐えるかどうか、(4) 実施における総費用、がある。

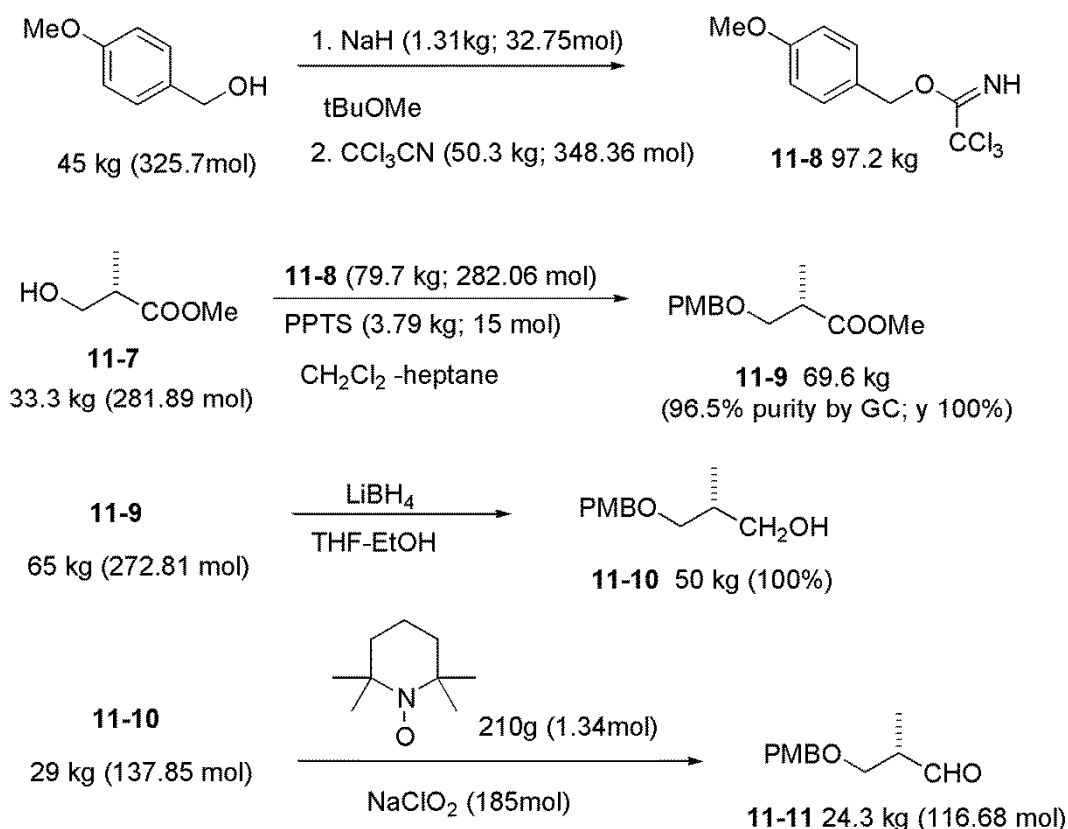
### 11.1. 逆合成



Discodermolide (11-1) の炭素鎖を、大きく 3 つの部分に分けて合成しようとした。(Scheme 11-1) 6 員環ラクトン部はメチルケトン 11-2 と Z-エナール 11-3 のアルドール反応で接続し、β水酸基を利用した β-ヒドロキシケトンのアンチ 1, 3-ジオールへの還元で合成する。メチルケトン 11-2 は共通中間体 A から合成する。11-3 は vinyl iodide 11-4 と 11-5 のカップリングで結合した後に、ジエンを導入して合成する。vinyl iodide 11-4 は、11-6 から合成する。11-6 は共通中間体 A である。一方、11-5 は共通中間体 A から *syn*-aldol ユニットを延長したものである。共通中間体 A は 3-hydroxy-2-methyl-propionic ester (11-7) から、*syn*-aldol を行えば合成できると考えられる。このように、炭素鎖上の立体化学は、不斉 *syn*-アルドール反応と β-ヒドロキシケトンのアンチ 1, 3-ジオールへの還元で合成する。最大の問題は 11-2 と 11-3 のアルドールカップリングの立体選択性である。この反応は、キラルなエノラートとキラルなアルデヒドのアルドール反応なので、立体選択性は第三のキラル試薬 (External chiral reagent) によって行わなければならない。

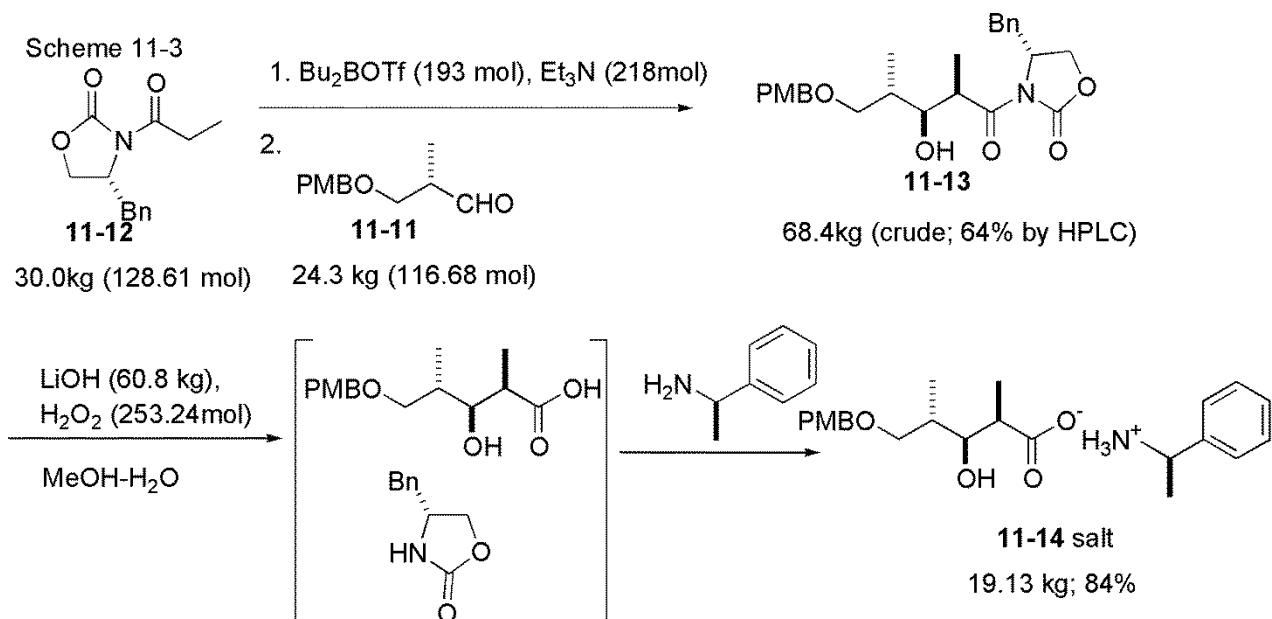
## 11.2. 共通中間体 A の合成

Scheme 11-2



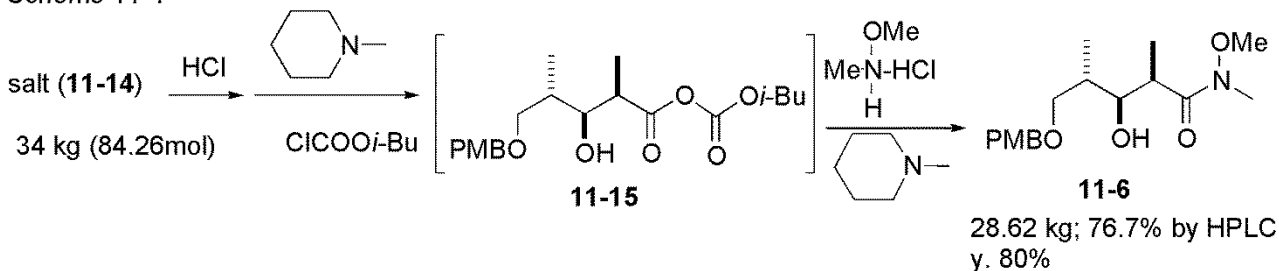
まず、p-メトキシベンジル基によるアルコールの保護のために、イミダート (11-8) を合成し、3-hydroxy-2-methyl-propionic ester (11-7) の水酸基を保護し 11-9 とした。11-9 のエステル部を、LiBH<sub>4</sub> で還元してアルコール (11-10) を得た。11-10 を TEMPO-NaClO<sub>2</sub> を用いて酸化し、アルデヒド (11-11) とした。通常は、Swern 酸化が用いられるが、大量合成の場合、Swern 酸化の副生成物である Me<sub>2</sub>S の悪臭が問題となるので、ここでは TEMPO 酸化が用いられた。(Scheme 11-2)





Oxazolidinone 不斉アルドール試薬 (**11-12**) を用いた、アルデヒド (**11-11**) の *syn*-選択的ホウ素不斉アルドール反応を 30 kg スケールで行い、不斉補助基を加水分解除去、生成物カルボン酸をフェネチルアミンの塩 (**11-14**) として、結晶として単離した。(84%) (Scheme 11-3)

**Scheme 11-4**



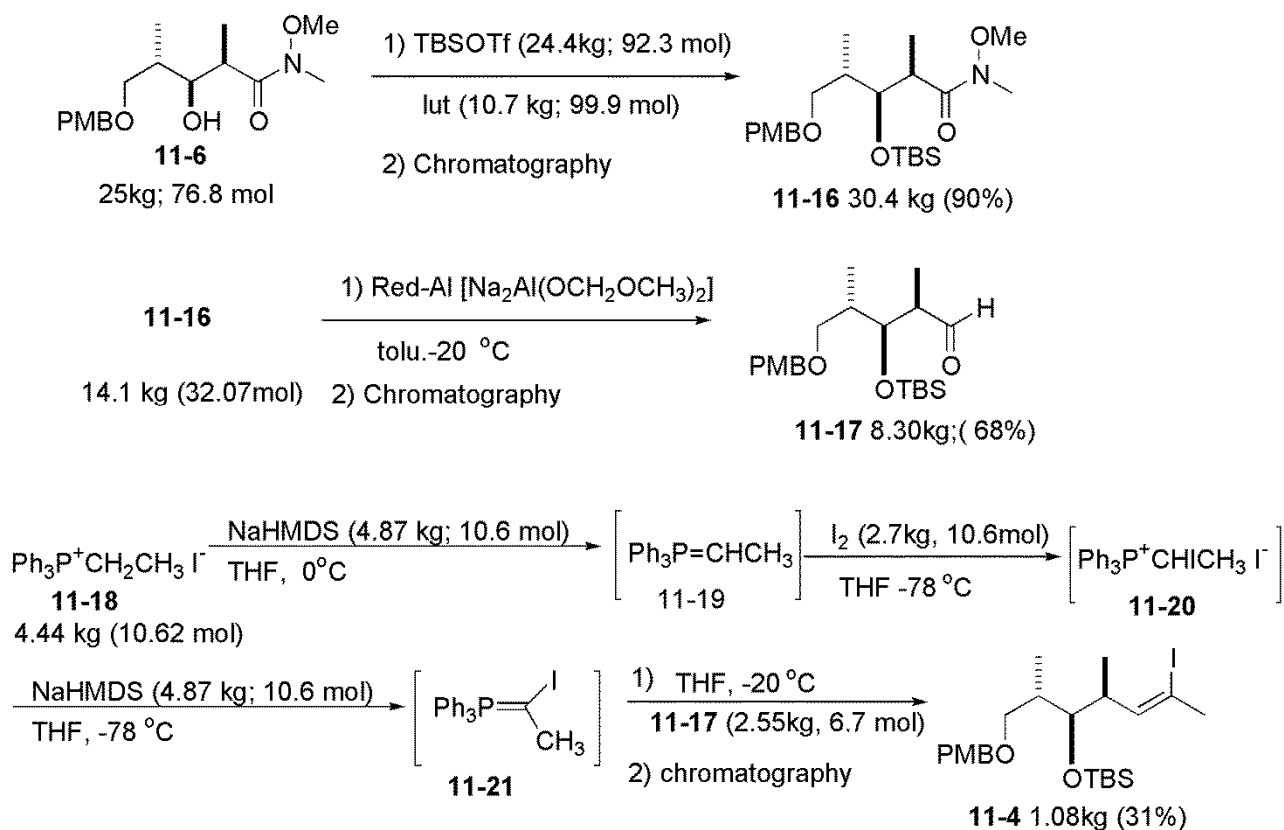
塩 (**11-14**) を中和し、混合酸無水物法を用いて Winreb アミド (**11-6**) (共通中間体 **A**) に変換した (80%)。Winreb アミドの合成には、通常は、アルミニウムアミドが用いられるが、試薬 ( $\text{Me}_3\text{Al}$ ) が発火性であるために、安全な混合酸無水物法を用いた。

合成反応として 6 段階 (精製 2 段階) で、クロマトグラフィーによる精製なく、共通中間体 **A** の合成ができた。

### 11.3. C9-C14 Fragment **11-4** の合成

C9-C14 フラグメント **11-4** を、共通中間体 **A** (**11-6**) から合成した。2 級水酸基をシリル化し (**11-16**)、Red-Al で還元して、アルデヒド (**11-17**) とした。Vinyl iodide を合成する Wittig 試薬はエチルトリフェニルホスホニウム塩 (**11-18**) から調製したイリド (**11-19**) にヨウ素を反応させて、ヨウ化エチルトリフェニルホスホニウム塩 (**11-20**) とした後、NaHMDS で再びイリド (**11-21**) に変換した。

Scheme 11-5



Wittig 反応では、ケトン (**11-22**) や、エポキシド (**11-23**) (Figure 11-2) が副生したため、vinyl iodide (**11-4**) の収率は 31 %であった。

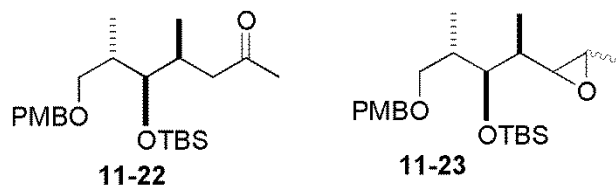
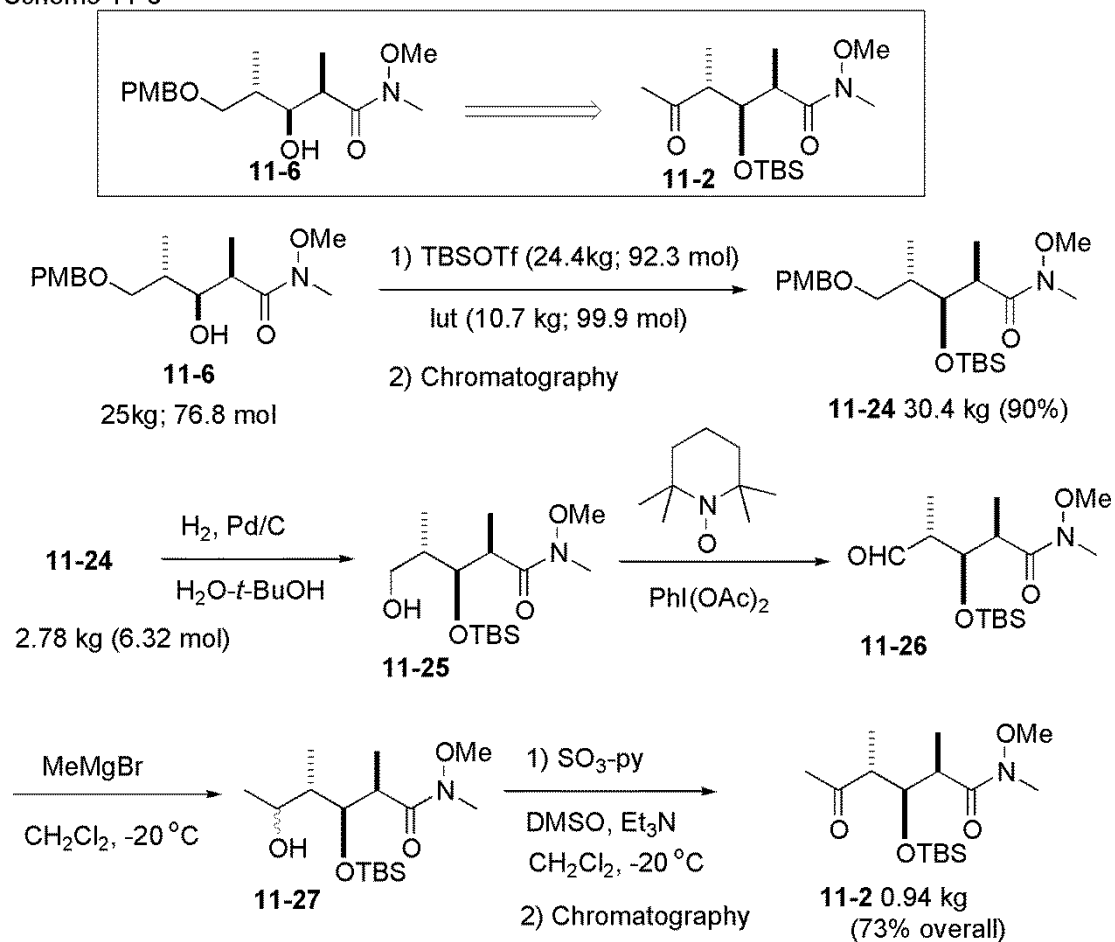


Figure 11-2

#### 11.4. C1-C6 Fragment **11-2** の合成

共通中間体 A (**11-6**) から、シリル化 (**11-14**)、脱ベンジル化で 1 級アルコール (**11-25**) とし、TEMPO 酸化でアルデヒド (**11-26**) に変換した。MeMgBr (**11-27**)、SO<sub>3</sub>-py 酸化で、メチルケトン (**11-2**) とした。(73 %)

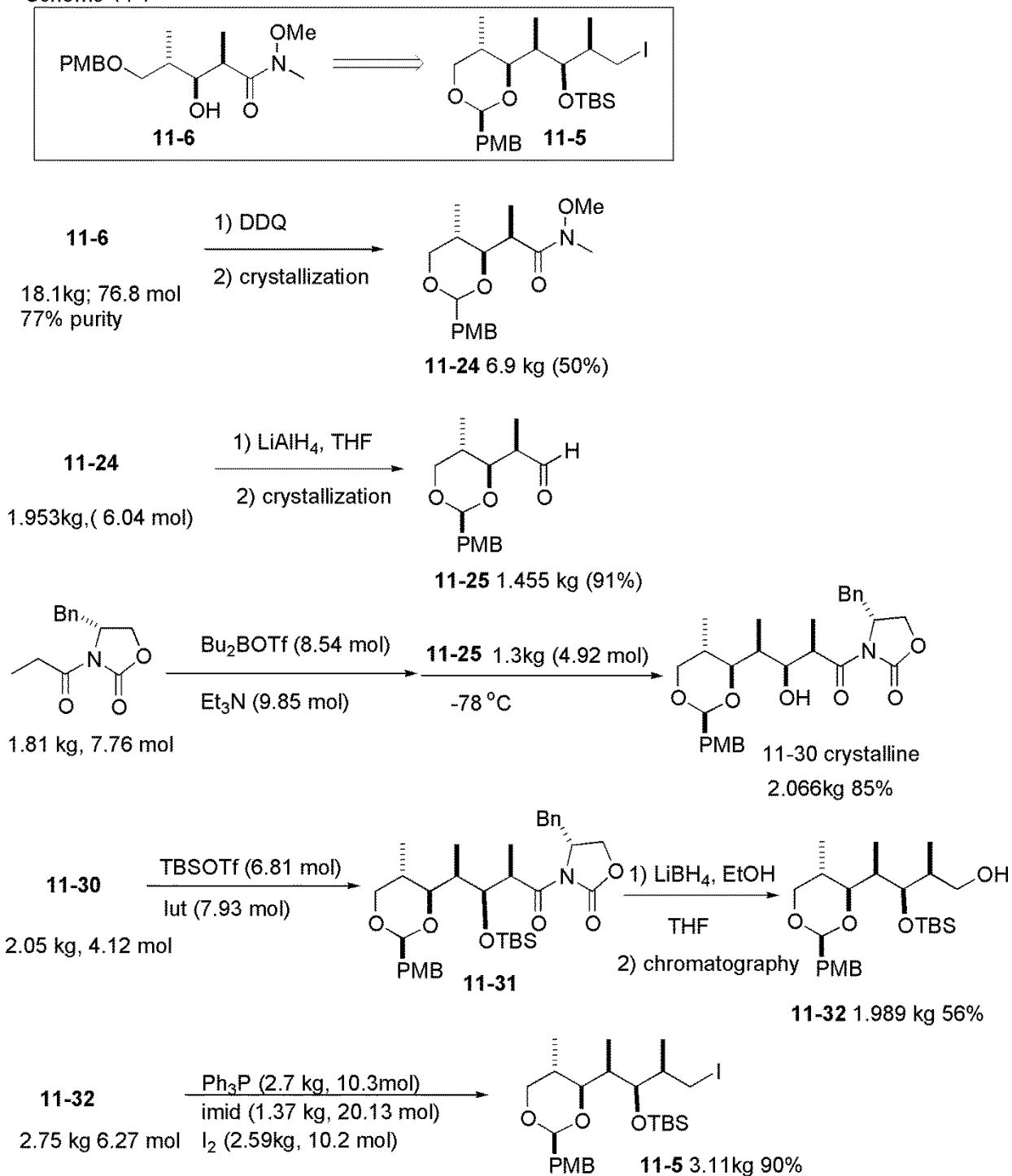
Scheme 11-6



## 11.5. C15-C21 Fragment 11-5 の合成

共通中間体 A (11-6) を DDQ で反応すると、末端の PMB エーテルが 3 位の水酸基と閉環し、アセタール (11-24) を与えた。(50%) 11-24 を、 $\text{LiAlH}_4$  還元してアルデヒド 11-25 とした。(91%) *syn*-選択的の不斉ホウ素アルドール反応を行い、85%でアルドール体 (11-30) を結晶として得た。11-30 の 2 級水酸基をシリル化し (11-31)、補助基を  $\text{LiBH}_4$  で還元的に除去してアルコール (11-32) を得た。(56%) 11-32 の水酸基を、 $\text{Ph}_3\text{P-I}_2\text{-imidazole}$  でヨウ素に変換し 11-5 とした。(90%)

Scheme 11-7



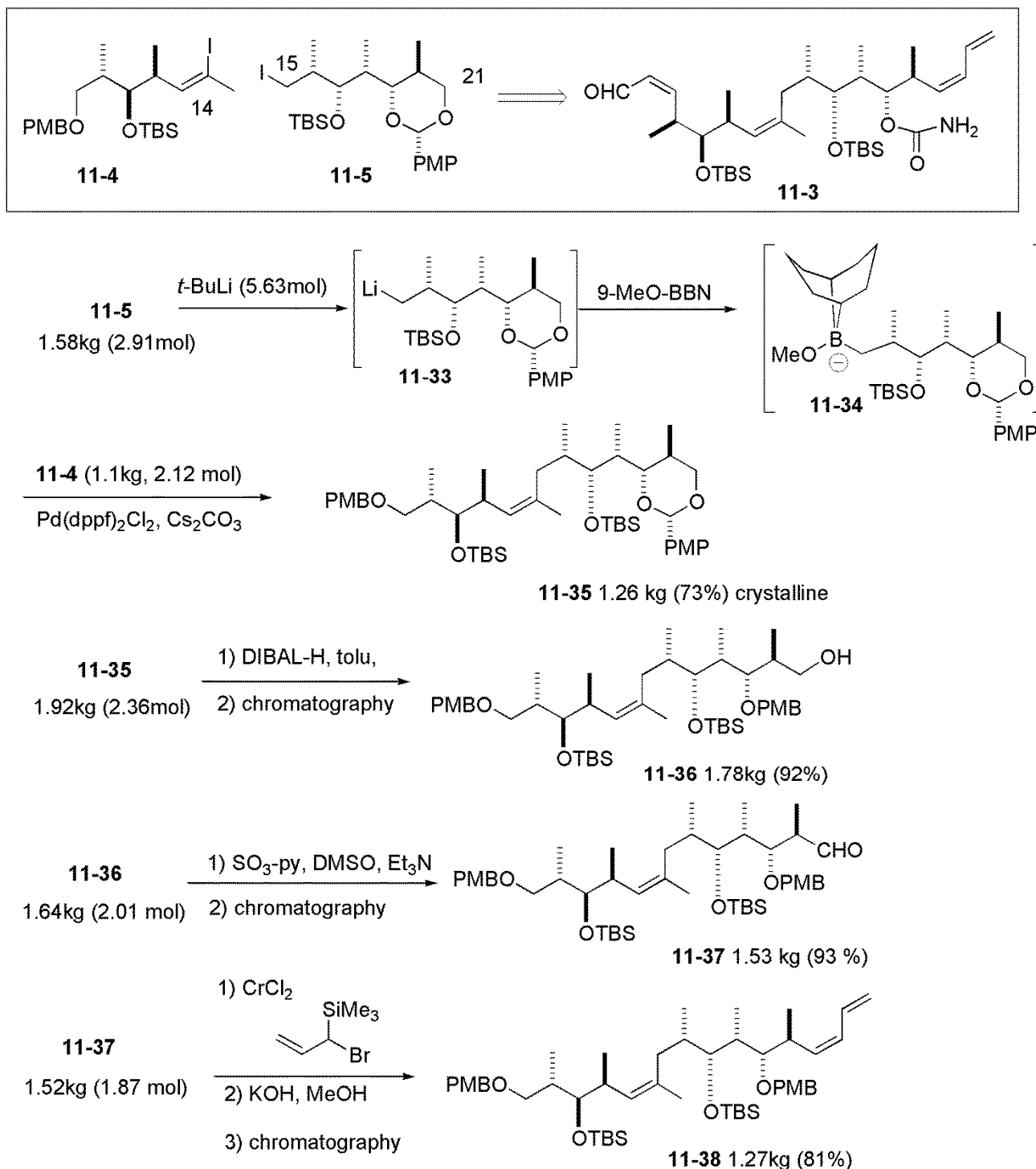
11.6. C7-C24 Fragment **11-3** の合成: (C9-C14 **11-4**) + (C15-C21 **11-5**) and diene 合成

C9-C14 フラグメント **11-4** と C15-C21 フラグメント **11-5** の結合は、Pd 触媒を用いた borate のカップリング反応を用いた。

**11-5** のヨウ素を *t*-BuLi でリチウムに置き換え (**11-33**)、9-MeO-BBN を加えて borate (**11-34**) とした。これを Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 触媒存在下、vinyl iodide (**11-4**) と反応させると、73% で結晶性の生成物 (**11-35**) が得られた。PMB アセタールを DIBAL-H 還元で 1 級アルコールとして (92%)、SO<sub>3</sub>-py-DMSO で酸化

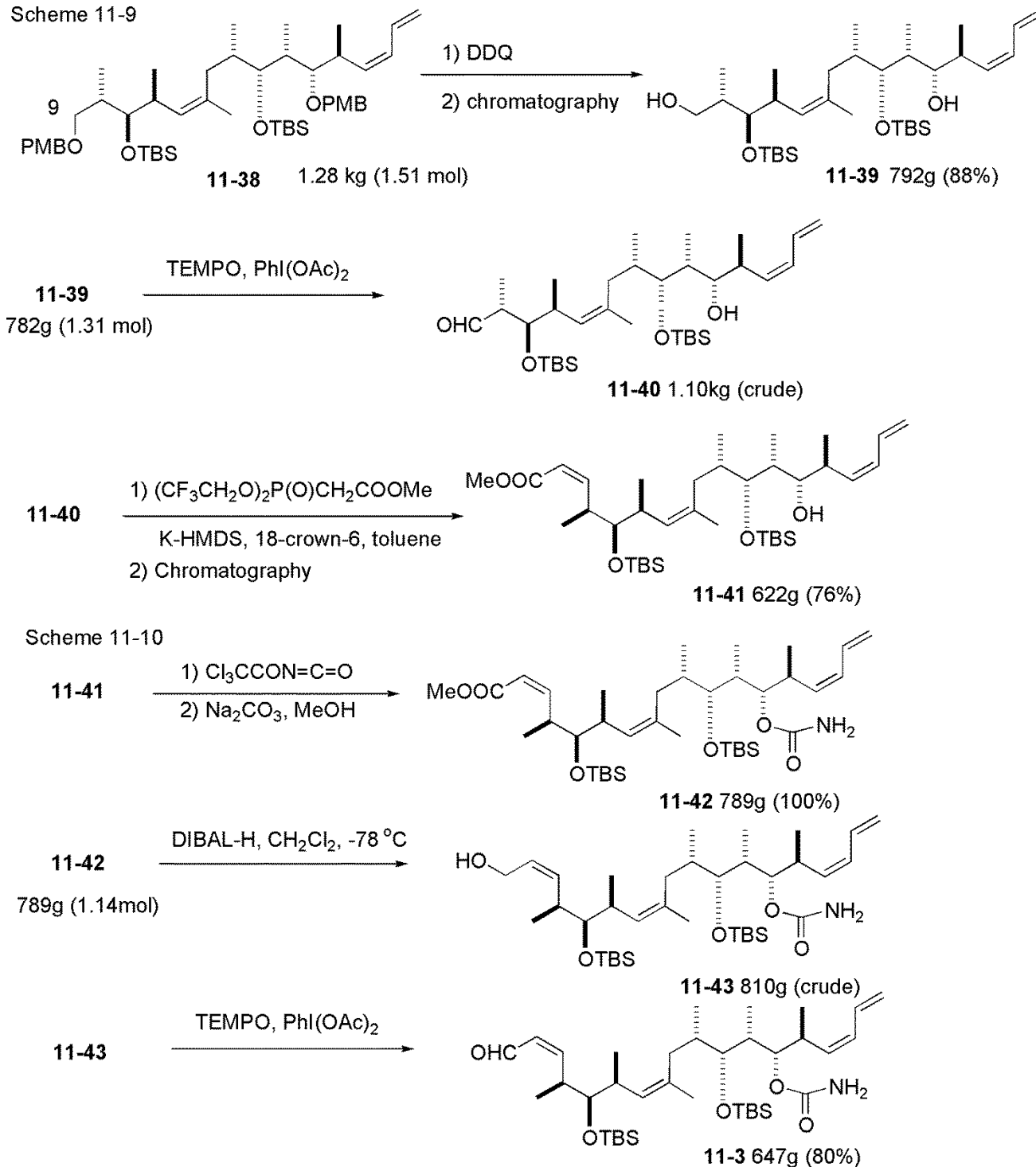
してアルデヒドを得た。(93%) アリルクロミウム試薬で Peterson オレフィン化反応を行いジエンとした。(81%) (Scheme 11-8)

Scheme 11-8



次に、11-38 の C9 の PMB 保護基を DDQ 酸化で外し (11-39)、TEMPO 酸化してアルデヒド (11-40) を得た。(88%) Z-エナールは、Stille-Gennari の Horner-Emmons 反応条件で導入した。(76%) Horner-Emmons 反応は通常は E-選択的であるが、リン酸のエステル基として  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$ -を、カチオン(塩基)として K を、さらに非極性溶媒(トルエン)中 18-crown-6 を用いると Z-選択的に  $\alpha,\beta$ -不飽和エステル (11-41) が得られた。(Scheme 11-9)

**11-41** の 2 級水酸基をカーバメートに変換した。**(11-42)** (100 %) さらに、**11-42** の Z-エステルを DIBAL-H 還元、TEMPO 酸化でアルデヒドとしてフラグメント **11-3** の合成が完了した。(80 %) (Scheme 11-10)

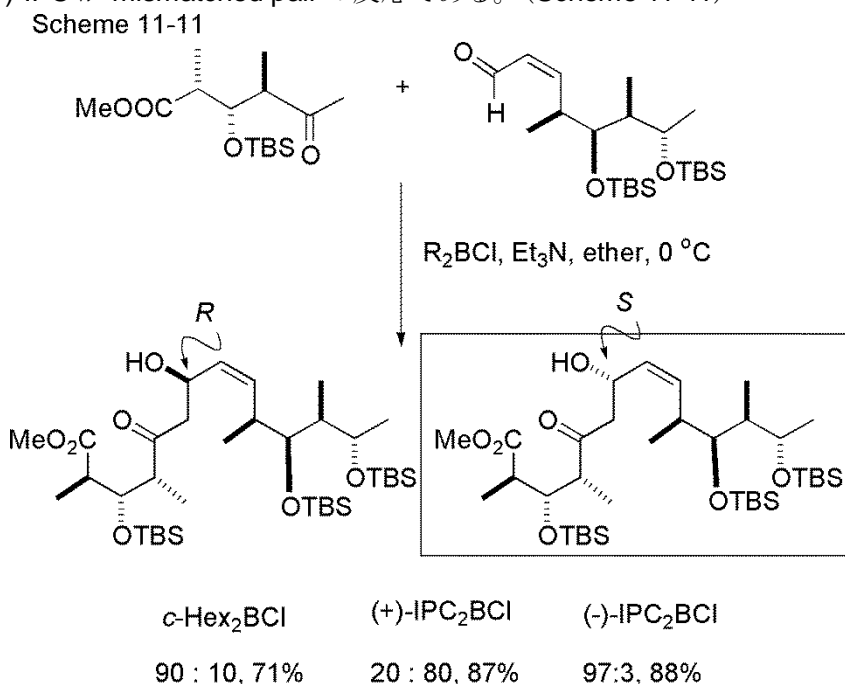


### 11.7. Linkage of C1–C6 and C7–C24, and total synthesis

Discodermolide の炭素鎖の形成を完了するために、最後のフラグメントの結合を行った。C1-C6 のメチルケトン (**11-2**) と C7-C24 の Z-エナール (**11-3**) 間のアルドール反応による結合である。

この反応は、キラルなドナー (メチルケトンエノラート) とキラルなアクセプター (Z-エナール) の反応であり、反応の立体選択性は、それぞれの基質特有の面選択性によって決まる。以下のモデル化合物

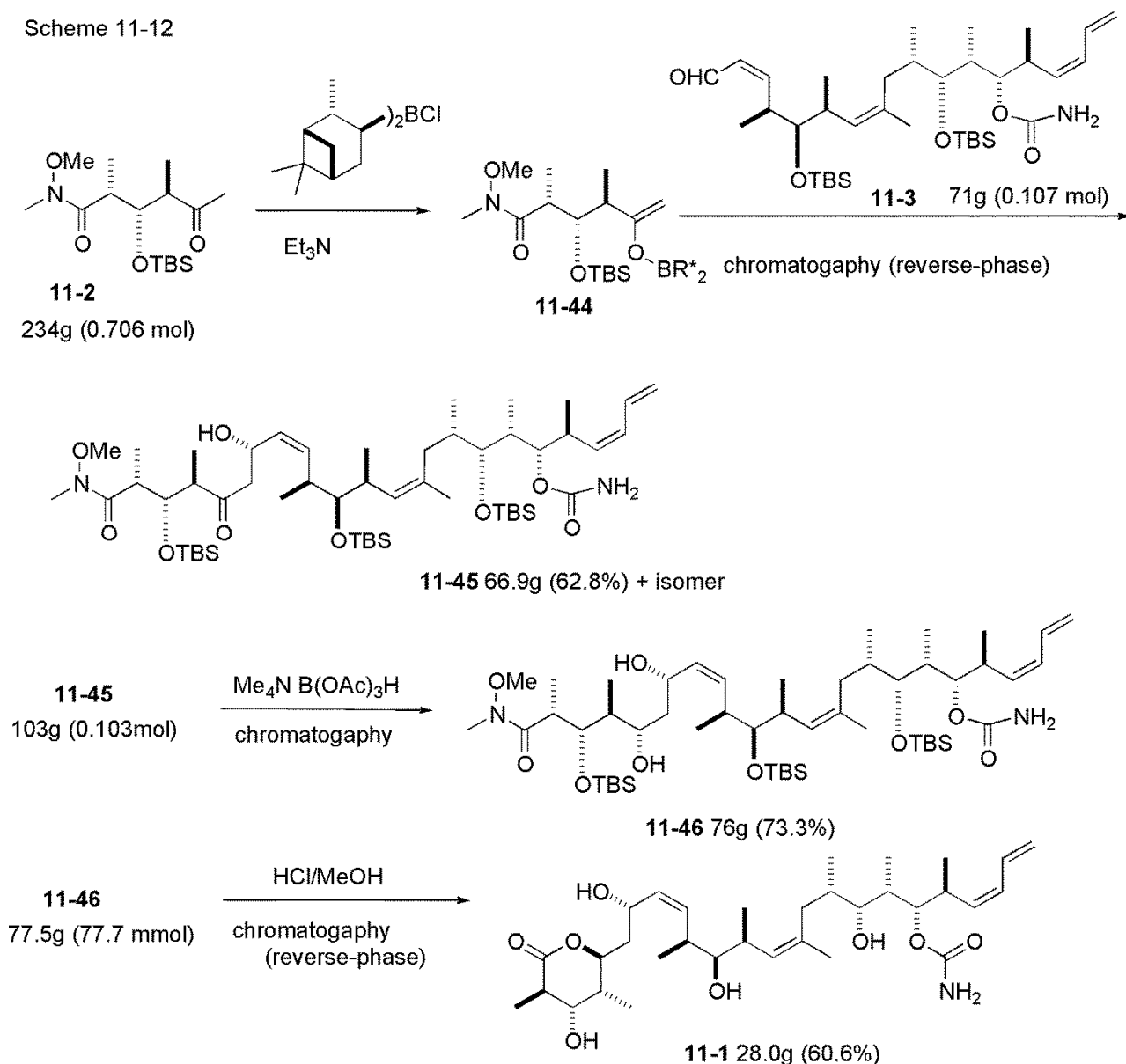
で、立体選択性を検証したところ、アキラルなホウ素試薬 (*c*-Hex<sub>2</sub>BCl) で反応した場合、*R* : *S* = 90 : 10 で *R* 体が優先された。天然物に必要な立体化学は *S*-体である。そこで、ホウ素エノラートをキラルなホウ素試薬 IPC<sub>2</sub>BCl を用いて調整し、その両エナンチオマーによる選択性を調べた。その結果、(+)-IPC<sub>2</sub>BCl の場合には、*R* : *S* = 20 : 80 であり、(-)-IPC<sub>2</sub>BCl の場合には、*R* : *S* = 97 : 3 であった。この結果は、キラルな試薬による立体化学の制御 (重複不斉合成) の例である。(-)-IPC が matched pair の反応であり、(+)-IPC が mismatched pair の反応である。(Scheme 11-11)



このモデル実験の結果をもとに、(+)-IPC<sub>2</sub>BCl を用いてメチルケトン (11-2) からホウ素エノラート (11-44) を生成し、アルデヒド 11-3 との反応を行うと、選択性は *R* : *S* = 1 : 4 であり、望みの立体化学を持つアルドール体 (11-45) が 62.8 % で得られた。

このα-ヒドロキシケトン Me<sub>4</sub>N B(OAc)<sub>3</sub>H で還元すると、アンチ-1,3-ジオールが選択的に生成した。酸処理により、保護基の脱離と6員環ラク톤の形成が起こり、discodermolide が生成した。(Scheme 11-12)

Scheme 11-12



この合成は、最長行程 26 段階（全行程では 33 段階）で通算収率は 0.65 %であった。実際実用生産には程遠い合成ではあるが、この合成により十分量 (>60 g) の Discodermolide が入手でき臨床研究を実施することができた。

## References

- [1] Gunasekera, S. P.; Gunasekera, M.; Longley, R. E.; Schulte, G. K. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4912.
- [2] Mickel, S. J.; Sedelmeier, G. H.; Niederer, D.; Daeffler, R.; Osmani, A.; Schreiner, K.; Seeger-Weibel, M.; Bérod, B.; Schaer, K.; Gamboni, R.; Chen, S.; Chen, W.; Jagoe, C. T.; Kinder, F. R.; Loo, M.; Prasad, K.; Repi, O.; Shieh, W.-C.; Wang, R.-M.; Waykole, L.; Xu, D. D.; Xue, S., *Org. Process Res. Dev.*, **8**, 92 – 100 (2004)
- [3] Mickel, S. J.; Sedelmeier, G. H.; Niederer, D.; Schuerch, F.; Grimler, D.; Koch, G.; Daeffler, R.; Osmani, A.; Hirni, A.; Schaer, K.; Gamboni, R.; Bach, A.; Chaudhary, A.; Chen, S.; Chen, W.; Hu, B.; Jagoe, C.-T.; Kim, H. -Y.; Kinder, F. R.; Liu, Y.; Lu, Y.; McKenna, J.; Prashad, M.; Ramsey, T. M.; Repi, O.; Rogers, L.;



Shieh, W.-C.; Wang, R.-M.; Waykole, L. *Org. Process Res. Dev.*, **8**, 101-106 (2004)

[4] Mickel, S. J.; Sedelmeier, G. H.; Niederer, D.; Schuerch, F.; Koch, G.; Kuesters, E.; Daeffler, R.; Osmani, A.; Seeger-Weibel, M.; Schmid, E.; Hirni, A.; Schaer, K.; Gamboni, R.; Bach, A.; Chen, S.; Chen, W.; Geng, P.; Jagoe, C. T.; Kinder, F. R.; Lee, G. T.; McKenna, J.; Ramsey, T. M.; Repi, O.; Rogers, L.; Shieh, W.-C.; Wang, R.-M.; Waykole, L., *Org. Process Res. Dev.*, **8**, 107-112 (2004)

[5] Mickel, S. J.; Sedelmeier, G. H.; Niederer, D.; Schuerch, F.; Seger, M.; Schreiner, K.; Daeffler, R.; Osmani, A.; Bixel, D.; Loiseleur, O.; Cercus, J.; Stettler, H.; Schaer, K.; Gamboni, R.; Bach, A.; Chen, G.-P.; Chen, W.; Geng, P.; Lee, G. T.; Loeser, E.; McKenna, J.; Kinder, F. R.; Konigsberger, K.; Prasad, K.; Ramsey, T. M.; Reel, N.; Repi, O.; Rogers, L.; Shieh, W.-C.; Wang, R.-M.; Waykole, L. Xue, S.; Florence, G.; Paterson, I., *Org. Process Res. Dev.*, **8**, 113-121 (2004)

[6] Mickel, S. J.; Niederer, D.; Daeffler, R.; Osmani, A.; Kuesters, E.; Schmid, E.; Schaer, K.; Gamboni, R.; Chen, W.; Loeser, E.; Kinder, F. R.; Konigsberger, K.; Prasad, K.; Ramsey, T. M.; Repi, O.; Wang, R.-M.; Florence, G.; Lyothier, I.; Paterson, I., *Org. Process Res. Dev.*, **8**, 122-130 (2004)