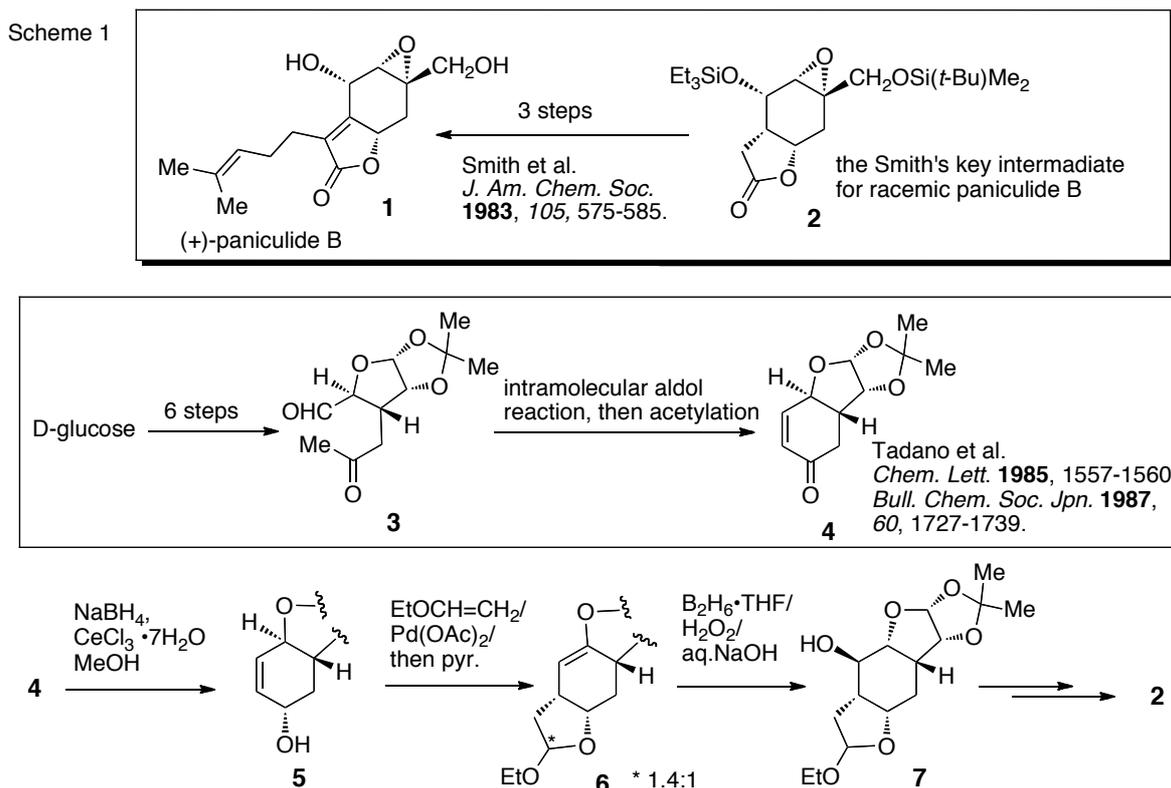


1. はじめに

演者は学位取得後、およそ2年間の米国留学を経験した(1977~1979年)。留学先のイリノイ大学アーバナ・シャンペイン校のラインハート研究室は、当時米国における天然物化学研究の拠点の一つであった。その時期に、天然物の立体構造の多様さと、天然物が生合成される過程の合理性を学ぶ機会を得た。帰国後は、合成化学者の立場から天然物化学に関わる研究分野を自ら選び、今日に至っている。そして30年以上に及んだ私の天然物合成研究も終盤に差し掛かっている。この間、合成対象とした天然物の多くは、重要な薬理および生理活性を示すことに加えて、「環状骨格のユニークさ」をそれらの構造的特徴として持つものであった。ポリケチド、テルペノイド、アルカロイド等に分類される種々のカテゴリーの天然物が合成の対象となり、いずれをも天然型エナンチオマーとしてその全合成を達成してきた¹⁾。一方で「有機合成に活用される有機金属化合物の開発と応用」に関して、我が国の研究者が挙げてきた成果は世界でも屈指のものである。必然多くの研究者は、典型および遷移有機金属化合物のもつ能力を活用しながら、天然物合成に挑戦している。本講演では、演者のグループで達成された成果のうち、遷移金属化合物(遷移金属塩もしくは遷移金属錯体)を鍵工程に用いた天然物合成のいくつかを紹介する。なお講演では、遷移金属化合物が介在する工程に焦点をあてて概説するので、それぞれの天然物合成の全容については、原著論文を繙いて頂ければ幸いである。

2. 2価パラジウム塩を用いた天然物合成—(+)-パニクリドBの形式合成²⁾

(+)-パニクリドB(paniculide B) (**1**) (Scheme 1)は、ビスボレン型セスキテルペノイドに分類される化合物である。この天然型エナンチオマー**1**の初の全合成の鍵工程として、2価パラジウム塩を用いた分子内環状アセタール形成によりブテノリド部前駆構造の構築を達成した。その後の骨格変



換を経て、Smith らによりラセミ体としての合成が報告されていた中間体 **2** を合成し、**1** の形式合成を完了した。

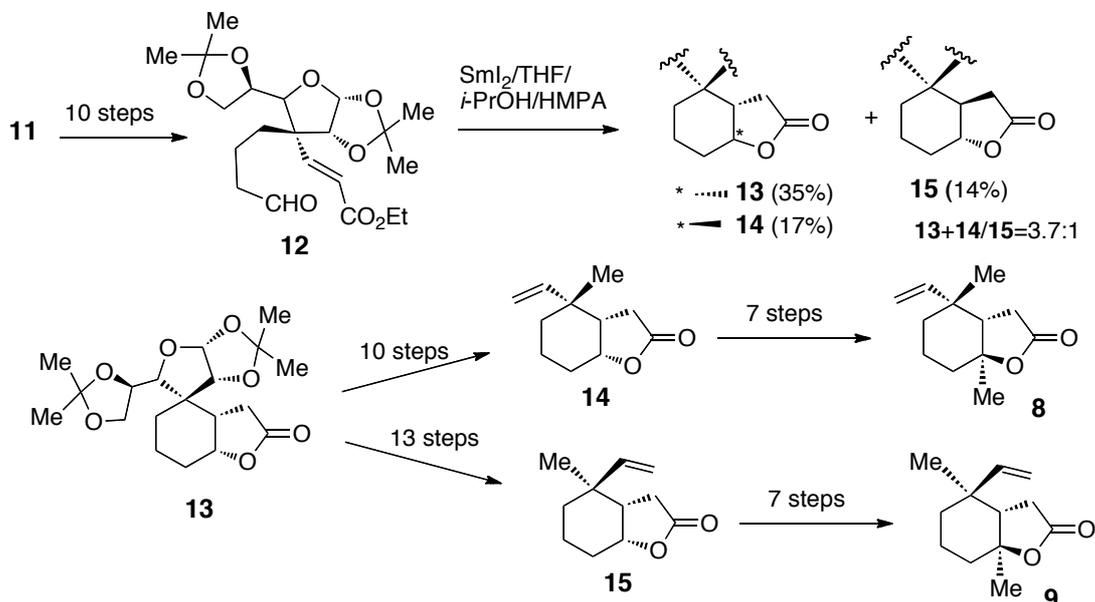
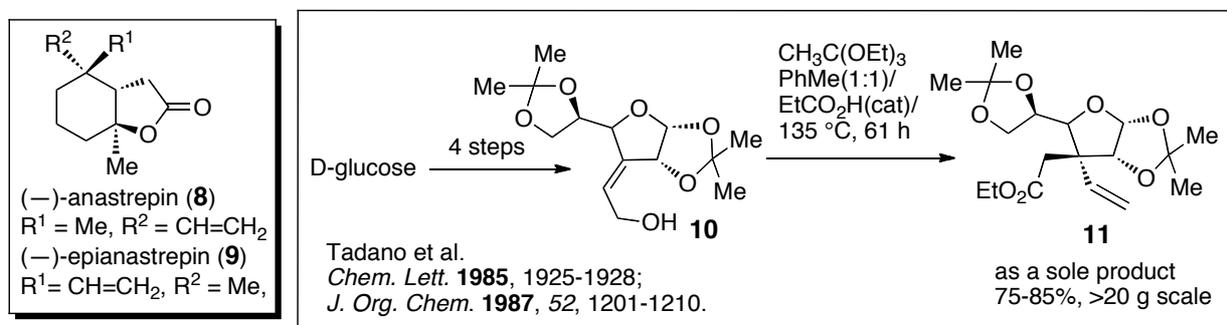
本合成研究の出発物質として、D-グルコースより誘導される化合物 **3** を基質とした分子内アルドール縮合にて得られる、光学的に純粋な二置換シクロヘキセノン誘導体 **4** を用いた。化合物 **4** の Luche 還元は、高立体選択的(>20:1)に α -アリルアルコール **5** を与えた。この **5** を Pd(OAc)₂(量論量)の存在下にビニルエチルエーテルと反応させた後にピリジンにて処理した所、好収率にて *cis* 縮環した環状アセタール **6** (dr 1.4:1) が得られた。ビニル基への oxypalladation, 分子内 carbopalladation 引き続く β -脱離が連続して起こった結果である³⁾。得られた二重結合の転移した多官能性シクロヘキセン誘導体 **6** へのヒドロホウ素化/酸化的処理による水酸基導入は、位置および立体選択的に進行し、単一の生成物として **7** を与えた。得られた β -アルコール **7** はフラノース部の酸化的炭素-炭素結合切断、水酸基の立体反転等を経て、標的中間体 **2** へと誘導された。

3. 2価サマリウム塩を用いた(-)-アナストレフィンの全合成⁴⁾

(-)-アナストレフィン(anastrephin) (**8**) と (-)-エピアナストレフィン(epianastrephin) (**9**) (Scheme 2) は、カリブ海産のミバエのオスが分泌する性誘引フェロモンである。それらの構造には、*trans*-ヘキサヒドロベンゾフラン-2-オン骨格に、全炭素不斉四級炭素を含む3連続不斉中心が存在する。これらの昆虫フェロモンのエナンチオ特異的な全合成を、SmI₂を用いた一電子還元的炭素-炭素結合形成による分子内環化を鍵工程とする合成戦略で達成した。

これらの全合成の出発物質として、骨格中に全炭素不斉四級炭素を備えた光学的に純粋な五置換テトラヒドロフラン **11** を用いた。**11** の合成に関しては、D-グルコースより4工程にて誘導され

Scheme 2

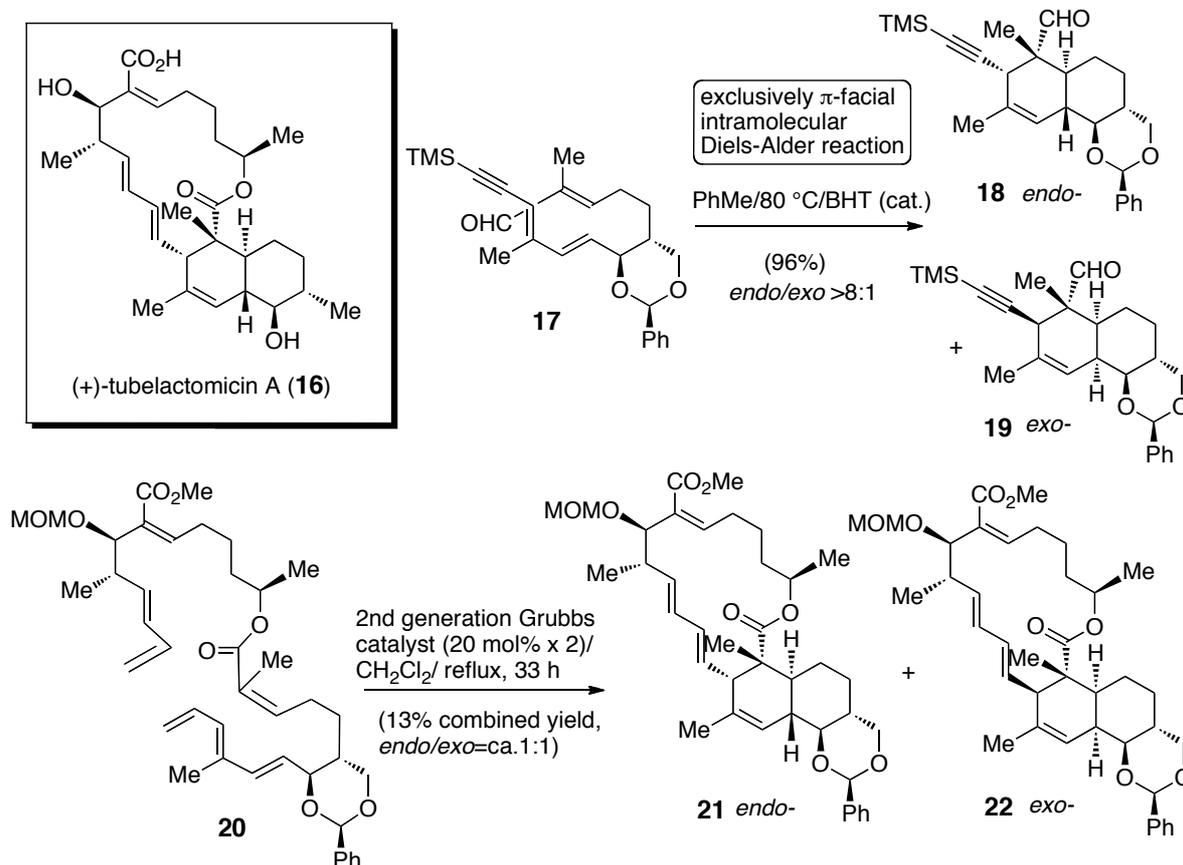


る(Z)-アリルアルコール **10** を基質とした、熱的[3.3]シグマトロピー転位反応 [オルトエステル型 Claisen (Johnson-Claisen) 転位反応] により、高収率かつ単一の異性体として得られることを報告していた。転位体 **11** に存在する不斉四級炭素上の置換基を、それぞれ4炭素アルデヒドおよび α,β -不飽和エステルへと変換し、基質 **12** へと誘導した。THF 溶媒中 *i*-PrOH をプロトン供与剤として共存させ、**12** を SmI_2 と反応させた結果、アルデヒド基への一電子供与にて生成するケチル中間体を経て、分子内環化、さらなる一電子還元、 γ -ラクトン化が連続的に起こり、3種類のヘキサヒドロベンゾフラン-2-オン誘導体 **13-15** が良好な合算収率にて得られた。なお縮環部に関しては *cis/trans*=1.1:1 であり、立体選択性は認められなかった。一方、 γ -ラクトン部 β 炭素に関する立体化学は *S*:*R*=3.7:1 であり、中程度の立体選択性が観測された。以降、主環化体 **13** を用いて全合成を進めた。**13** に存在する全炭素不斉四級炭素上の二つの置換基を区別して官能基変換し、それぞれをメチル基とビニル基とし、中間体 **14** を得た。別途、全炭素不斉四級炭素の相対配置のみ異なる立体異性体 **15** を、**13** より官能基変換の順序を変えることにより誘導した。最後に **14** および **15** のラクトン部 γ 位にメチル基を導入し、標的天然物 **8** および **9** の全合成を完了した。

4. ルテニウム錯体触媒を用いた(+)-ツベラクトマイシン類の全合成⁵⁾

(+) -ツベラクトマイシン A (tubelactomicin A) (**16**) (Scheme 3) に代表されるツベラクトマイシン類は、薬剤耐性を獲得した結核菌等の抗酸性菌に対して抗菌活性を示す物質として、単離、構造決定された一群の16員環マクロリド抗生物質である。その構造の特徴は、(Z)-三置換オレフィン部および共役ジエン部等を含む16員環ラクトン構造と、全炭素不斉四級炭素を含む6連続不斉炭素を備えた *trans* 縮環オクタヒドロナフタレン骨格とが縮環した特異な三環性骨格にある。2005年に報告した演者らの抗生物質 **16** の初の全合成^{5a)} においては、共役ヘキサ-1,3-ジエン-5-イン構造をジエン部として、また2-メチル-2-プロペナル構造をジエノフィル部として共有する化合物 **17** を基質とした分子内 Diels-Alder (IMDA) 反応により、標的物質 **16** の下部二環性骨格を高立

Scheme 3



体選択的に構築することに成功している。すなわち、(*R*)-リンゴ酸ジエチルより立体選択的に合成される基質 **17** の熱的 IMDA 反応は、完全な π 面選択性と高い *endo* 選択性にて進行し、主生成物として環化付加体 **18** を高収率にて与えた (*endo-18/exo-19* >8:1)。その後、*endo* 付加体 **18** より誘導される中間体と、別途(*R*)-乳酸メチルより立体選択的に合成される基質との (*E,E*)選択的な Stille カップリング、および向山マクロラクトン化等を経て、高効率な天然型エナンチオマーとしての **16** の全合成を完了した。この第一世代の全合成は、下部二環性骨格構築の後に、上部鎖状構造との分子間 sp^2 炭素- sp^2 炭素結合形成、引き続き 16 員環ラクトン化を順次組込んだ合成戦略である。その後、類似の反応スキームを用いて、(+)-ツベラクトマイシン B, D および E の全合成^{5b)} も達成し、それらの抗生物質に対して提唱されていた相対および絶対構造を実証した。

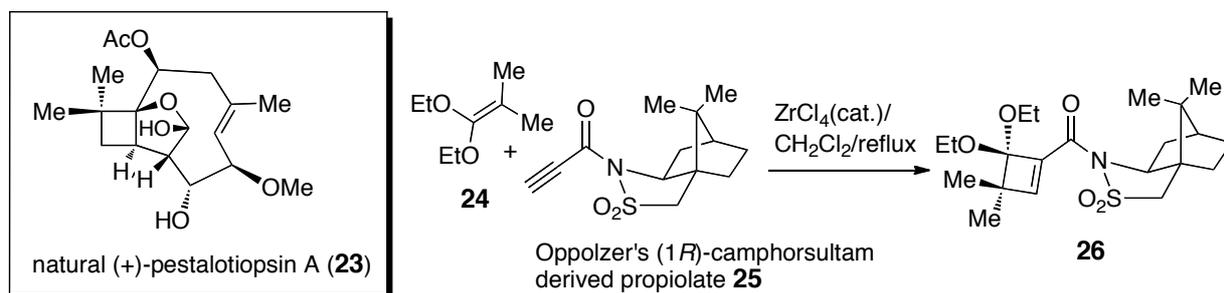
このツベラクトマイシン類の全合成が完了した後、その三環性骨格の構築を再考した。新たな試みとして、これらの抗生物質の外周 24 員環構造を予め構築した後に、IMDA 反応[この場合は渡環 Diels-Alder (TADA) 反応]にて、三環性構造を一工程にて構築する合成戦略を検討した。近年、Grubbs らにより開発され、その高い実用性が認識されているルテニウム錯体触媒を用いたオレフィンメタセシス (エン-エン、エン-イン等) が数多く報告されており、天然物合成の分野においてもその有用性が実証されている。そこで演者らは、ツベラクトマイシン類の全合成過程に閉環メタセシス (RCM) による 24 員環骨格の構築を組み込んだ合成戦略を立案、そして検討した^{5c)}。

第一世代の全合成スキームの一部を修飾し、両末端として共役ジエン構造および二級水酸基を備えた上部等価体と、両末端として共役トリエン構造とを α -メチル- α , β -不飽和カルボン酸部を備えた下部等価体とのエステル縮合にて、構造中にエステル結合を含む長鎖ヘプタエン **20** を合成した。化合物 **20** を基質とした RCM は、塩化メチレン還流下第二世代 Grubbs 触媒の存在下で、位置 (**20** の両末端のオレフィン部間で) および立体 (*E*-) 選択的に進行し、さらには生成した 24 員環ラクトン型中間体を基質とした TADA 反応も同一系内で進行した。その結果、環化体 **21** と **22** が得られた (合算収率 13%, *endo:exo* ca. 1:1)。この工程の収率の低さは、RCM の工程での立体選択的な (*E, E*)-ジエン構造を含む 24 員環形成の難しさに起因するものと考察している。一方で、中間体である 24 員環ラクトンの TADA 反応では π 面制御は実現できたが、*endo/exo* 制御は困難であることも判明した。この結果、第一世代の全合成スキームの優位性が確認された。

5. 2 価クロム塩 / 2 価ニッケル塩を用いた (+)-ペスタロチオプシン A の全合成⁶⁾

(+)-ペスタロチオプシン A (**23**) (pestalotiopsin A) (Scheme 4) は、*Taxus brevifolia* (セイヨウイチイ) に寄生する菌が生産する二次代謝産物として単離、構造決定された三環性骨格を有するカリオフィレン型セスキテルペノイドである。併せて免疫抑制作用および細胞毒性を有することが報告されている。その構造の特徴は、*gem*-ジメチル基を有するシクロブタン環に *E* 配置の三置換オレフィン部を含む炭素 9 員環、および γ -ラクツールがそれぞれ縮環した歪んだ三環性骨格であり、併せて酸素官能基を数多く備えている。その全合成に際しては、歪んだ 9 員環部の構築が難題と予想

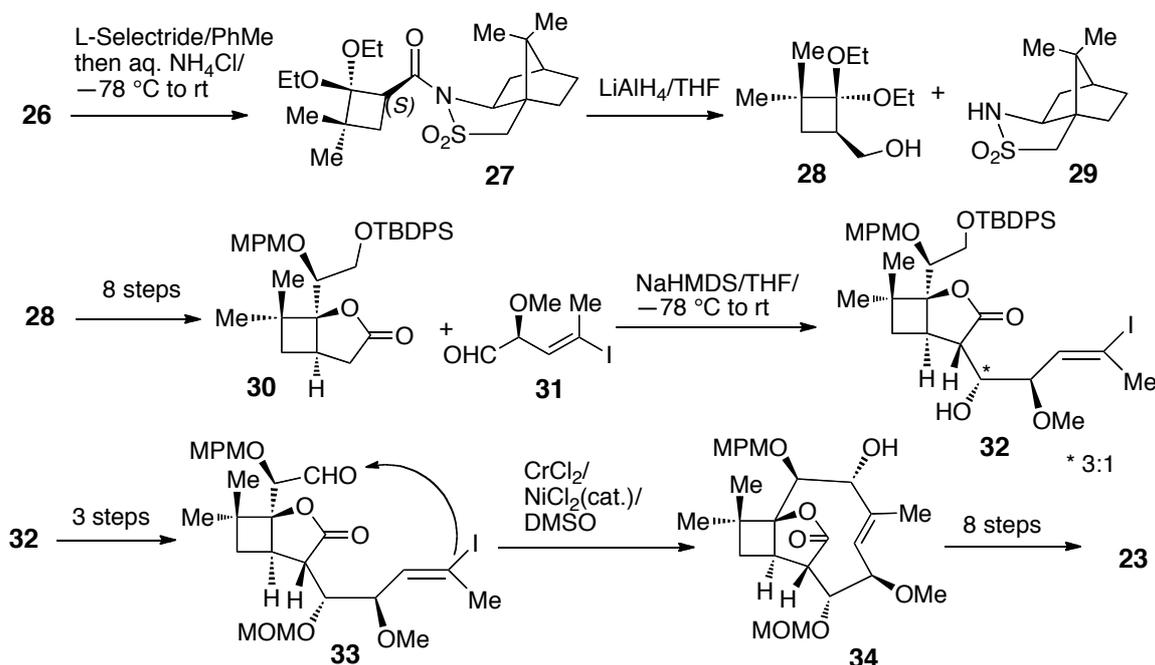
Scheme 4



された。演者らは、野崎、檜山、高井、岸らにより開発されその有用性が広く認識されている、2価クロム塩と2価ニッケル塩触媒との組み合わせによるオレフィン-アルデヒド間での炭素-炭素結合形成反応(NHK反応)⁷⁾を、分子内反応として用いた(+)-および(-)-ペスタロチオプシンAの全合成を達成している。標的天然物の絶対立体化学が確立されていなかったため、両鏡像体のエナンチオ選択的な合成を意図し、まず光学的に純粋なシクロブタン誘導体の効率良い合成法の確立より開始した。検討の結果、Oppolzerらにより開発された光学活性なショウノウ-10-スルホン酸由来の二環性アミド(カンファースルタム)をキラル補助基とする、ジアステレオ選択的な[2+2]環化付加反応にてこの課題を解決した。すなわち、ZrCl₄触媒の存在下でのジメチルケテンジエチルアセタール(24)と(R)-スルタムを装着したプロピオル酸アミド25との[2+2]環化付加反応により、官能基化されたシクロブテンカルボン酸アミド26が位置選択的、かつ好収率にて得られた(Scheme 4)。

得られた26へのヒドリドの1,4-付加、生成するエノラートへの立体選択的なプロトン化にて、シクロブタンカルボン酸アミド27を単一の生成物として得た(Scheme 5)。ついでヒドリド還元にて27よりキラル補助基を除去し、高い光学純度(>95% ee)を有するシクロブタン誘導体28が得られ、カンファースルタム29が回収された。ついで8工程の側鎖導入および伸長反応を経て、28は二環性ラクトン30へと官能基変換された。γ-ラクトン30より発生させたエノラートと、別途D-グリセルアルデヒド誘導体より誘導した(2*S*,4*E*)-4-ヨード-2-メトキシ-3-ペンテナール(31)とのアルドール反応にて、β-ヒドロキシラクトン体32を主生成物として得た(ジアステレオ選択性はおよそ3:1)。(E)-ビニルオレフィン32を、さらなる側鎖部の官能基変換にてアルデヒド33へと誘導した。この33を基質とした分子内NHK反応は、標準的な反応条件にて円滑かつ立体選択的に進行し、単一の付加体として34を高収率にて与えた。なお現在に至るまで、歪んだ9員環構築はこの分子内NHK反応以外の方法では成功していない。標的天然物23の全合成のためには、生成物34の新たに生じたアリル位水酸基の除去(デオキシ化)が必要であった。種々検討の結果このデオキシ化は、次の条件で達成された。すなわち、34の水酸基をメシル化(脱離基導入)、保護基の操作を施し(MPM基の脱保護等)、得られたメシラートをパラジウム(0)触媒下NaBH₄を用い、生成するπ-アリルパラジウム錯体へヒドリドを求核攻撃させた。この反応条件でのみ、三置換オレフィン部の*E*,*Z*異性化およびオレフィン部の移動を伴うことなく、デオキシ化が可能であった。なおこの

Scheme 5



反応においては、メシルオキシ基の隣接部位 (OMPM 基) が遊離の水酸基であることが必須であった。こうしてペスタロチオプシン A の全ての骨格炭素原子を、正しい立体化学で導入することに成功した。最後に、 γ -ラクトン部のラクツールへの変換、位置選択的なアセチル化等を経て (+)-天然型エナンチオマーとしてのペスタロチオプシン A (**23**) の初の全合成を完了した。

謝辞：今回紹介した内容は、共に研究活動に勤しんだ多くの学生諸君の熱意と努力の成果です。彼らの貢献に対し、深甚なる謝意を表します。また紹介した研究のいくつかは、文科省よりの研究援助にて達成されたものであることを記します。

参考文献

1. 只野金一, 有機合成化学協会誌, **2011**, *69*, 4-16.
2. Tadano, K.; Miyake, A.; Ogawa, S. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 7259-7270.
3. (a) Fugami, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 809-812. (b) Larock, R. C.; Stinn, D. E. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2767-2770.
4. (a) Tadano, K.; Isshiki, Y.; Minami, M.; Ogawa, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7899-7902. (b) Tadano, K.; Isshiki, Y.; Minami, M.; Ogawa, S. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6266-6279.
5. (a) Motozaki, T.; Sawamura, K.; Suzuki, A.; Yoshida, K.; Ueki, T.; Ohara, A.; Munakata, R.; Takao, K.; Tadano, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2261-2264 and 2265-2267. (b) Sawamura, K.; Yoshida, K.; Suzuki, A.; Motozaki, T.; Kozawa, I.; Hayamizu, T.; Munakata, R.; Takao, K.; Tadano, K. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6143-6148. (c) Anzo, T.; Suzuki, A.; Sawamura, K.; Motozaki, T.; Hatta, M.; Takao, K.; Tadano, K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8442-8448.
6. (a) Takao, K.; H. Saegusa, Tsujita, T.; Washizawa, T.; Tadano, K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5815-5818. (b) Takao, K.; Hayakawa, N.; Yamada, R.; Yamaguchi, T.; Morita, U.; Kawasaki, S.; Tadano, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3426-3429. (c) Takao, K.; Hayakawa, N.; Yamada, R.; Yamaguchi, T.; Saegusa, H.; Uchida, M.; Samejima, S.; Tadano, K. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6452-6461.
7. (a) Takai, K.; Kimura, K.; Kuroda, T.; Hiyama, T.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5281-5284. (b) Jin, H.; Uenishi, J.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5644-5646. (c) Takai, K.; Tagashira, M.; Kuroda, T.; Oshima, K.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6048-6050.