

# Cytochalasin類の全合成

中村 栄一\*・中原 義昭\*\*・中原 悠子\*\*

## Stereocontrolled Syntheses of Cytochalasins.

Eiichi NAKAMURA\*, Yoshiaki NAKAHARA\*\* and Yuko NAKAHARA\*\*

Two successful syntheses of cytochalasins accomplished at Columbia University are described in a context of general problems associated with the synthesis of this class of compounds. The key features of the syntheses involve a regio- and stereoselective Diels-Alder reaction of an enol lactam, e. g., **57**, and a triene, e. g., **49**, followed by stereocontrolled formation of 6,7-epoxide (to cytochalasin F, **3**), which is then transformed to  $\Delta^6(12)$ -allylic alcohol (to cytochalasin B, **2**). The first synthesis solved these fundamental structural problems and the second streamlined the overall strategy by using a macrocyclic internal Diels-Alder reaction and some new phosphorus and aluminum reagents.

### 1. はじめに

立体、位置および官能基に関する特異的あるいは選択的な反応の開発は近年急速な進展をみせ、それに伴って分子内に多くの官能基を有するマクロリドやポリエーテルのような複雑な構造を持つ化合物にも多くの合成例を数えるようになった。筆者らは1976～1980年に亘ってColumbia大学のG・Stork教授のもとでマクロリド抗生物質 cytochalasin (サイトカラシン) 類の合成にたずさわり、cytochalasin B (**2**) および F (**3**) の全合成を完成した<sup>1,2)</sup>。本稿においてこの化合物群の持つ合成化学上の問題点とその解決例を、他グループによる全合成を目指した幾つかの研究をも引用して紹介したい。

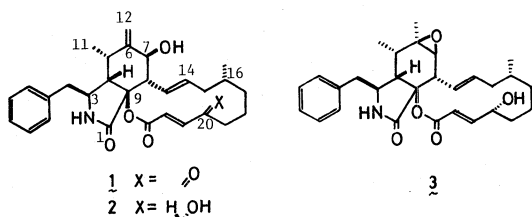
Cytochalasin 類は細胞運動阻害や多核細胞形成などの細胞毒性を有する一群の菌類代謝産物であり、その名

称はギリシア語の Cytos (cell), Chalasis (relaxation) から付けられたものである。これらは perhydroisoindole 共通骨格と大環状 (11, 13, 14 員環) のケトン、ラクトンあるいは炭酸エステルなどを特徴とする構造を持ち perhydroisoindole 環上 (3 位, S-配置) にフェニルアミン、トリプトファン、ロイシン由来のベンジル基、3-インドリルメチル基、イソブチル基を有する化合物群を形成している (表 1)。現在までに cytochalasin, phomin, zygosporin, chaetoglobosin, aspochalasin 等の化合物名で報告されている Cytochalasin 類は 40 余りに及ぶ<sup>3-5)</sup>。

このうち筆者らの手がけた cytochalasin B<sup>6,7)</sup> および F<sup>7c)</sup> は *phona sp*<sup>6)</sup>, あるいは *Helminthosporium dematioides*<sup>7)</sup> により生産されるものである。これらの化合物は共に 14 員環ラク톤を有しており、特に **2** は Cytochalasin 類として最初に構造決定されたものであると同時に天然品が容易に入手可能なためその生理活性等はよく研究されている。ラクトン型の化合物の他に大環状ケトン型の化合物も知られているが (表 1) これらの全合成は未だに達成されていない<sup>8)</sup>。

合成に際して問題となる点は、

a) Perhydroisoindole 骨格上に存在する 6 個 (cytochalasin B, **2**) または 7 個 (Cytochalasin F, **3**) の不



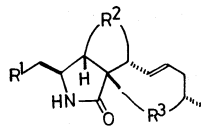
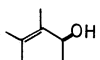
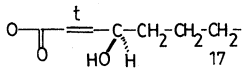

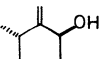
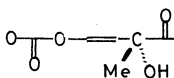

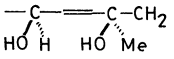

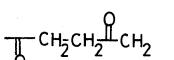
\* 東京工業大学理学部化学科 ( )

\* Department of Chemistry, Tokyo Institute of Technology ( )

\*\*理化学研究所 ( )

\*\*The Institute of Physical and Chemical Research ( )

Table 1 Structural features of cytochalasins<sup>a)</sup>.

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup> <sup>b)</sup>
	Ph (Cytochalasin)		
	(Chaetoglobosin)		
<sup>i</sup> Pr (Aspochalasin)	(Aspochalasin)		
			

a) See ref 5.

b) Some representative examples are shown.

## 斉中心の立体化学的制御

## b) 14員環ラク톤の合成法

c) ラクトン環状 16 位と 20 位の不斉中心の制御に分けて考えることができる。ところで 2 から cytochalasin A (1) への誘導法は既知<sup>6,7)</sup>なので、これらの問題点の解決により 1~3 の化合物の合成が可能となる。このうち b) については当時盛んに研究されていたヒドロキシカルボン酸の各種分子内エステル化法(例えば Masamune 法, 向山-Corey 法等)の適用が可能と思われる。実際筆者らの研究と並行して Masamune ら<sup>9)</sup>によって天然品分解物をラクトン化によって cytochalasin B に戻すというひとつの解決例が提出された<sup>10),\*1)</sup>。従って a) および c) の問題点の解決を優先することとした。

## 2. 問題点 a), c) の解決と Cytochalasin B の合成

Perhydroisoindole 環上, 4, 5, 8, 9 位の相対配置は, 図 1 の如き Diels-Alder 反応による endo 付加物を思わせるものであり, 生合成でもこの型の反応経路で炭素-炭素結合が生成している可能性のあることが示唆されている<sup>4)</sup>。化学合成上もこの反応を用いれば一度に 4ヶ所の立体化学を制御できることになり, 更に 1 位カルボニル基はジエノフィルにあって反応性を高めるのに好位置であることは明らかである<sup>11-13),\*2),\*3)</sup>。3 位および 9 位の置換基についてはいずれも perhydroisoindole の con-

vex 面に位置することになるため Diels-Alder 反応後の立体選択的な導入も可能であろうし, 一方より直截な合成スキームとしてはこれらのかさ高い置換基を予めジエノフィルの中に組み込んでおき [4+2] 反応に際してのジアステレオ面の選択による望みの付加体の優先的な生成も期待できよう。これらに関して後述の如く両方の可能性を追求すべく研究を進めた。

他方, 13 位のトランス二重結合については合成段階の後半にその導入を計ることは困難であると思われる。従って Diels-Alder 反応に際しジエンでなく図 1 の如きトリエンを用いることを考えた。これは steric (ならびに electronic) な要因からトリエンの中で末端ジエンの方が環化付加反応に適した環境にあると予測したからである。はたしてモデル化合物 4 を 5 の如き反応性の高いジ

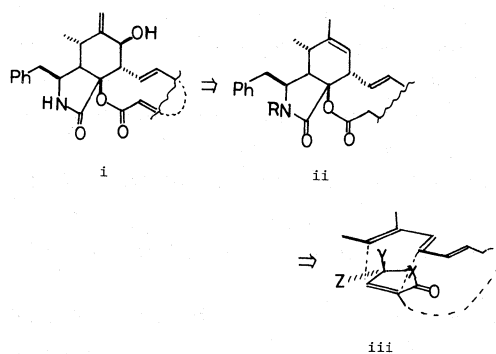


Fig. 1

\* 1 これ以前の Tamm らの試みでは 7 位水酸基無保護で行ったためラク톤の位置異性体のみを得ている<sup>10)</sup>。\* 2 Diels-Alder 反応を用いた合成アプローチは Weinreb らによって最初の報告がなされ<sup>11)</sup>, また最近 Tamm らも位置選択性について報告している<sup>12)</sup>。\* 3 これと異なる位置での Diels-Alder 反応を用いる試みも行われている<sup>13)</sup>。

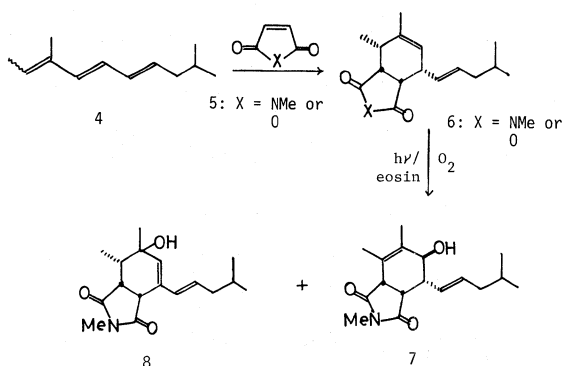


Fig. 2

エノフィルと加熱すると 6 のみが位置選択的に得られてくる (図 2)。

6 位の二重結合 (ii) から cytochalasin B に必要な 4<sup>6</sup> (12), 7-OH 系 (i) に導くには幾つかの方法が考えられるがその場合 13 位のトランス二重結合を損わないことが肝要である。最も直接的な転換法として一重項酸素反応があるが 5 の酸化生成物 7, 8 はいずれも求める化合物ではなかった (図 2)。

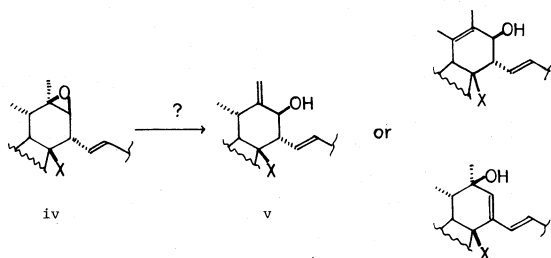


Fig. 3

よく知られているエポキシド (iv) の開環によるアリルアルコール (v) の生成 (図 3) も有効であると思われる。まず立体選択性についてモデル化合物 9 を用いて検討したところ、表 2 の如く過酸系では  $\alpha, \beta$  両方のエポキシドを与えるのに対し、*t*BHP/Mo(CO)<sub>6</sub> による条件<sup>14)</sup>では目的のエポキシド 10 のみが好収率で得られた (図 4 および表 2 参照)<sup>\*4</sup>。この反応は二つの二重結合を有する化合物 6 においても有効であり、且つ選択的に 12 のみを与える<sup>\*5</sup>。

さてアリルアルコールへの変換であるが、酸もしくは強塩基による従来法はこの場合他の官能基との関係で好

Table 2 Epoxidation of bicyclic compound 9.

Reagent	Solvent, temp	Yield (%)	
		10	11
<i>m</i> CPBA	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -10°C	31	41
"	" refl.	56	35
AcOOH	" r. t.	24	53
<i>t</i> BHP/Mo(CO) <sub>6</sub>	PhH, refl.	82	0

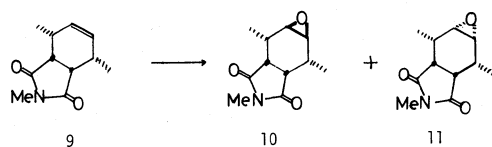


Fig. 4

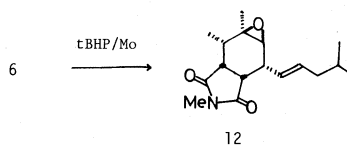


Fig. 5

適条件を見出すのが容易ではない。Cytochalasin 類について酸触媒による転換例が幾つか知られているがいずれも満足のいくものではない<sup>7b, 9, 15, 16)</sup>。これに関する筆者らの解決法は後半で詳しく述べる。

この問題に対する信頼度の高い解決策として  $\beta$ -ハロエポキシドの還元による位置特異的なアリルアルコール生成を検討した。ハロゲンにかえうる置換基を予め導入したトリエン 13 は Diels-Alder により付加体 14 を与える (図 6)。脱シリル化 (15), *t*BHP でエポキシ化 (17) 後ブロム体 18 とし、これを NaI 存在下亜鉛末とアセトン中加熱すると目的の 21 が得られた (図 7)。15 における 12 位水酸基は 18 への変換に用いられるのみならずエポキシ化反応の促進にも役立っている<sup>14b)</sup>。一方 16 に対するエポキシ化を *m*CPBA で行うと位置および立体選択性に乏しく、この方法では 17 から 20 のいずれの化合物も選択的に得ることはできない。

次に 3 位および橋頭位 (9 位) の置換基導入について種々の検討を行った (図 8)。非対称ジエノフィル 22 は 2,4-ヘキサジエンと反応して 23 を与え、更に 24 へと変換できる。24 をベンジル Grignard 試薬と処理すると 25 が得られる。これをイミノエーテルとした後に LDA でアニオンを生成させ空気酸化を行ったがうまく進行せず、

\* 4 化合物 10, 11 の構造については化学的な方法で証明した<sup>1b)</sup>。

\* 5 6 を *m*CPBA でエポキシ化すると立体および位置異性体の混合物が得られる。

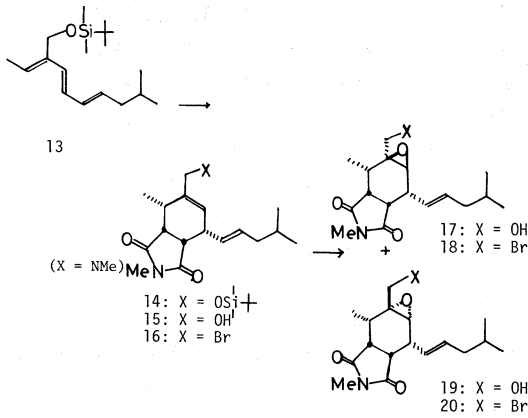


Fig. 6

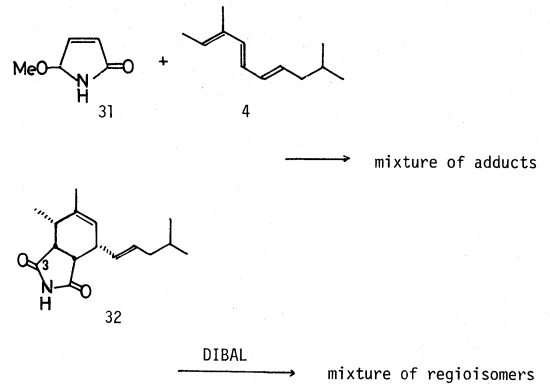


Fig. 9

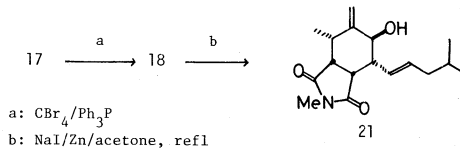


Fig. 7

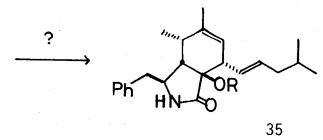
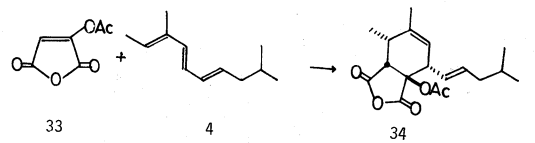


Fig. 10

25 を直接 LiN(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub> でジアニオンとして過酸化ベンゾイルと処理したところ低収率 (29%) ながら 9 位に水酸基の入った 26 が得られた。23 のアニオン酸化から 27 28 を経て予め 9 位に水酸基を導入した化合物 29 は Grignard 試薬との反応で専ら 30 を与えてしまう。

更により実際に近い系としてトリエン 4 と非対称ジエ

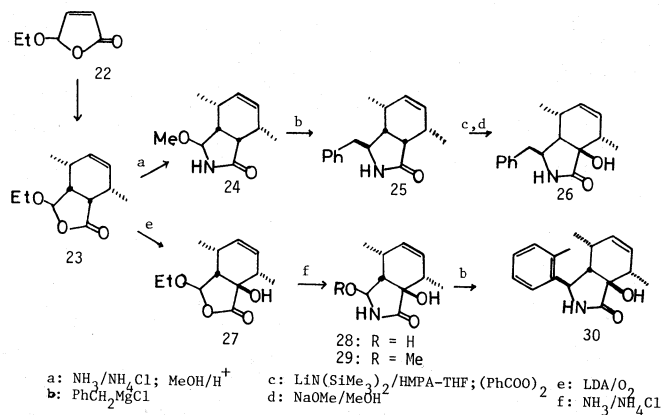


Fig. 8

\* 6 Weinreb<sup>17,18)</sup> もイミドカルボニル基の還元に際して選択性の欠如を報告している。またベンジル基および C-9 の酸化に各々 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Al, LiN(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, O<sub>2</sub>, P(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> を用いている。なお文献 28 b も参照。

ノフィル 22, 31 との反応では付加物が 3 種類得られること、対称ジエノフィルより得られる 32 は 3 位カルボニルのみの選択的還元が困難であり (図 9)<sup>17,18)</sup>\*6, 位

置選択的付加反応によって **33** から得られる **34** においても次の **35** へのベンジル基の導入が困難 (図 10) など、加えて Diels-Alder 反応の遷移状態でのエナンチオ選択性が期待できないため、このようなジエン(トリエン)とジェノフィルの組み合わせではラセミ体(側鎖に不斉中心がある場合にはジアステレオマーの混合物)を生成し全合成の際には不利であることなどから、これらの反応経路によるアプローチは実用的でないものと判断した。

もう一方のアプローチ即ち必要な置換基すべてを備えた光学活性なジェノフィルを用いる方法ではジアステレオ選択的な付加反応が期待できる。しかしながらこの場合ジェノフィルが十分な反応性を示すか否か、反応条件下でラセミ化を起ささないかどうか、そして付加の際の位置選択性はどうかということが重要な点となる(図 11)。

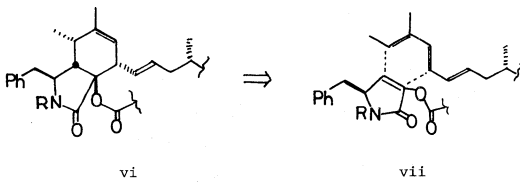


Fig. 11

Vedejs ら<sup>19,20)</sup> は *N*-クロロアセチルピロリノン **36** がジェノフィルとして活性であり種々のジエンと反応してベンジル基の立体的影響下に *endo* 付加物を専ら与えるということを観測している(但しジエンについての置換基によって位置選択性は変化する)\*<sup>7</sup>。

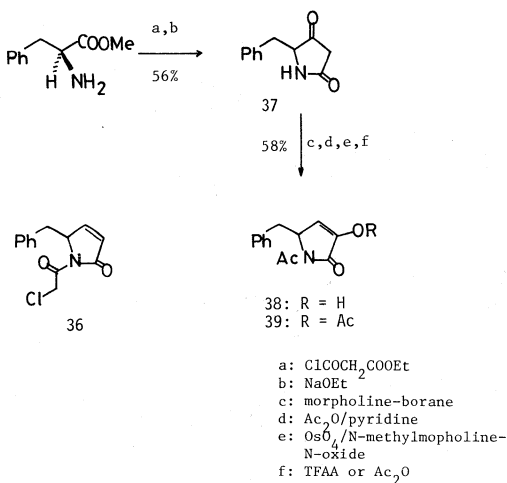


Fig. 12

\* 7 同時に彼らは窒素上のアシル保護基がピロリノンの芳香化を防ぐのに有効であるという重要な知見を明らかにした<sup>19)</sup>。

筆者らはフェニルアラニンより **37** を経て調製したジェノフィル **39** (図 12) を用いてトリエン **4** と反応させたところ 40~43% の収率で **40** を得、同時に少量の異性体 **41** の副生をみた。この異性体比の向上を計るべく高圧下 (9 kbar) での反応を検討したが反応速度の向上はみられたにもかかわらず選択率は変化しなかった (図 13)。**40** は求める構造を有すると考えられ\*<sup>8</sup>、この方法により perhydroisoindole 環の構築法とその立体化学については一応の解決策を得ることとなった。

問題点 c) と掲げた 16 位と 20 位に離れて存在する不斉中心は互いに、あるいは特に perhydroisoindole 環の不斉と関連づけて制御することが困難である。従って各々キラルなシントンをを用いてそれらを組み込む方法を採

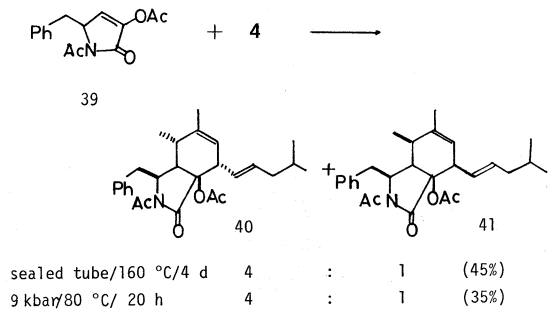
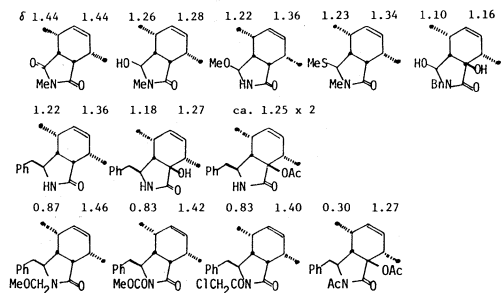


Fig. 13

\* 8 **40** は  $\delta$  0.35 に C-11 メチルシグナルを示す。下図に示すように多くのモデル化合物において C-3 位にベンジル基、N 上に保護基を共に持つものでは C-11 のメチルが異常に高磁場に現われる。この傾向は C-9 に置換基があると更に顕著になる。これは置換基によってベンジル基のベンゼン環が C-11 メチル近傍に固定されたためと考えられる。



一方 **41** の構造については **74** のプロトン NMR とのシフト値と比較して *exo* 体とした。なお **74** についてはプロトン NMR で主生成物 **73** と同一の位置異性体であること、特に C-11 メチル基が  $\alpha$  配位であることから *exo* 体と考えた。Vedejs ら<sup>14)</sup> のジェノフィル **36** では完全に *endo* 選択的であることや、アセトキシ基をもつ **32** では反応位置、立体共に選択的なことを考え合わせると興味深い点である。

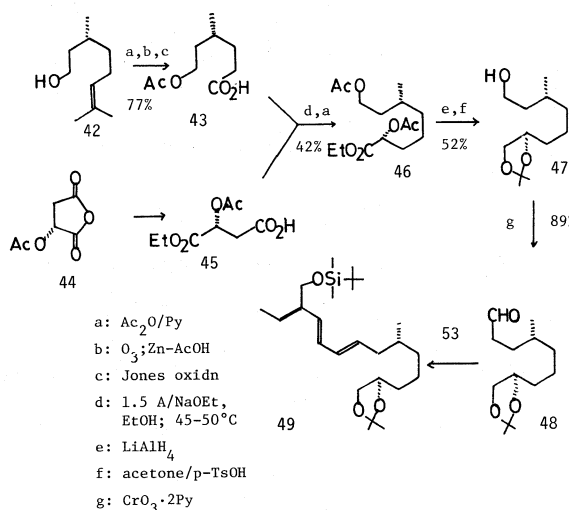


Fig. 14

った (図 14)。最も光学純度良くメチルによる不斉を与える天然物として知られる (+)-プレゴン<sup>21)</sup>から容易に得られるシトロネロール 42 を経て得た 43 と, (+)-リンゴ酸から得られる 44 を加えエタノール分解して合成した 45<sup>22)</sup> は各々必要な不斉中心を備えた化合物である。この両者を混合して Kolbe 電解反応にかけると各々 1 炭素を失って couplig 生成物を与える。この cross-coupling は 43 に対して 45 を約 4 当量を用いた時が最も高

収率である。生成物 46 は必要な不斉中心を供給できる中間体であり問題点 c) も解決された。

トリエンへの誘導には、先ず  $\text{LiAlH}_4$  還元, 1,2-ジオール部の保護, Collins 酸化によって 47 とした。一方グリシダルデヒド 50 より図 15 の如く 2 度の Wittig 反応 (51, 52) を含む合成経路で得たホスホナート 53 を  $\text{NaH}$  を塩基とし, 48 と反応させたところ 49 が得られた。ところで先に得た (図 12) ジェノフィル 39 は調製の過程で完全にラセミ化しており, このままでは不要物の副生が避けられないので別途の合成法を考えた (図 16)。フェニルアラニン 54 を Arndt-Eistert 法を用いてホモ体 55 とし<sup>23)</sup>, シュウ酸ジエチルと塩基存在下縮合させると 56 を与える<sup>24)</sup>。これはアセチル化後  $\text{DMSO}$  中  $\text{NaCl}$  と加熱して脱炭酸し再びアセチル化して 57 を得た。この一連の変換ではラセミ体は起こっていない<sup>9)</sup>。

さてこのようにして得た 49 と 57 はキシレン中 160 ~ 170 °C 4 日間加熱したところ約 40% の収率で求める付加体 58 を与えた。この際少量 (約 6%) の異性体 60<sup>\*10)</sup> も副生した (図 17)。58 は  $\delta$  0.40 に 5 位メチル基をダブルレットとしてあらわし, 先に解析した通り<sup>8)</sup> の特徴的な高磁場シグナルは望みの構造を良く支持している。なお過剰に加えたジェノフィル 57 が光学純度良く回収されたことから 58 の絶対立体配置も正しいことが確信できる。

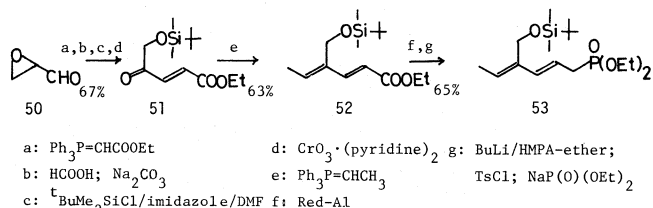


Fig. 15

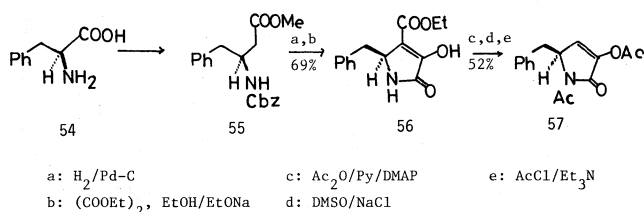


Fig. 16

\* 9 相当する (+)-MTPA エステルの HPLC 分析によって単一であることを確認した。

\* 10 60 の構造は確定していないが 74 同様に *exo* 体の可能性がある<sup>8)</sup>。

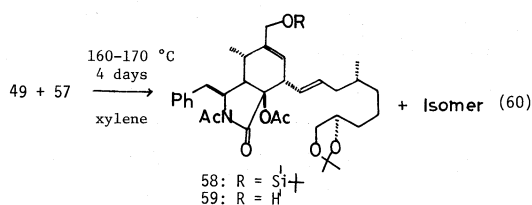


Fig. 17

脱シリル化して得た 59 は *t*BHP/Mo(CO)<sub>6</sub> で処理すると高収率<sup>\*11</sup>で位置および立体選択的にエポキシド 61 のみを与えた<sup>\*12</sup>。プロム体とした後還元的開裂を行い 62 を得た。ここにおいて Cytochalasin B に必要な全ての不斉中心は整ったことになる (図 18)。これより後 22, 23 位にあたる炭素鎖延長は図の如き水酸基の選択的な保護過程 (62→65) を経て、酸化、Wittig 反応により行った。こうして得た 66 を脱 THP した 67 は天然品より 5 工程で誘導される標品と完全に一致した。66 を加水分解して得られるオキシカルボン酸 69 より cytochalasin B (2) への変換は Masamune らによって既に報告されて

いる<sup>9)</sup>ので、全合成は完成したことになる。なお, cytochalasin B から A (1) への酸化変換も既に知られている<sup>6,7)</sup>。

### 3. 問題点 b) の解決, 分子内 Diels-Alder 反応による Cytochalasin B および F の合成

以上述べた合成経路によってトリエンの Diels-Alder 反応と立体選択的なエポキシ化反応を軸とした perhydroisoindole 骨格上での不斉中心の制御についての解決法は明らかになったが、残された重要な課題の一つである大環状ラク톤の合成および全合成スキームの一般性と効率という面では不満足な点が残された。特に鍵となる 69 からのラクトン化反応がこの基質のみに特異的であるという Masamune らの報告<sup>9)</sup>は cytochalasin F (3) を含む類縁体の合成を困難とするものであり、合成の初期にも適用可能な大員環合成法を探す必要が感じられた。また同様な見地から Δ<sup>6(12)</sup>-二重結合導入に用いた 12 位水酸基の利用についても再考することとした。ラクトン化法での低収率の原因としてはエステル化さ

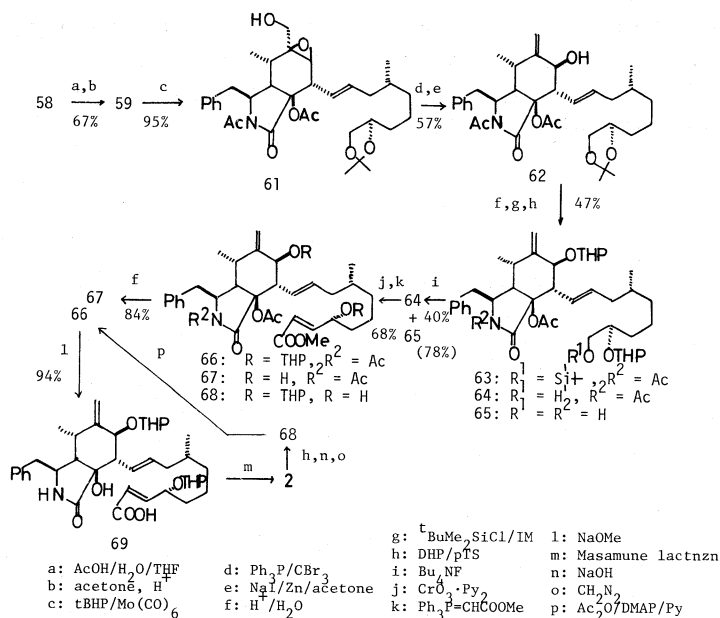


Fig. 18

\*11 反応は NMR チューブ中で行い、ベンゼン中原料 59 の N-Ac シグナルがエポキシ化によって約 0.1 ppm 低磁場シフトすることからその終点を見出した。

\*12 エポキシ化反応に際し C-12 の水酸基は重要である。Masamune ら<sup>9)</sup>の結果 (>90%) と異なり、すべてのモデル系および 104 等、12-水酸基を欠く系での収率は高くなかった。

れる 9 位のアルコール周辺の立体的な混み合いと、1 位カルボニル基の電子的影響等が考えられる。このような問題は 13 から 22 位までのいずれかの位置での炭素-炭素結合生成反応の利用によって解決可能と考えられる<sup>25a,b)</sup>。ここで 21 位の二重結合がトランスであること

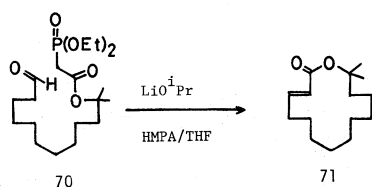


Fig. 19

を考えると分子内 Wittig 反応での環形成が好適と思われる。事実モデル実験として 70 のようなホスホナートに対し、高希釈条件下でリチウム塩基 ( $\text{LiO}^i\text{Pr}$  等)を少量の HMPA を含む THF 中で作用させるとラクトン 71 が高収率で得られた<sup>25c)</sup> (図 19)。

この反応を全合成に用いるには図 20 に示したように viii の如きジェノフィルを用いて Diels-Alder 反応を行うか、ix から x へのエステル化反応を行って 9 位酸素原子上にホスホナート残基の導入を計る必要がある。しかし前者では viii の熱的不安定性 (脱 *O*-アシル化), また後者では  $\alpha$ -置換酢酸誘導体を用いるエステル化反応の収率の問題 (ラクトン化での問題と類似) が明らかとなった。

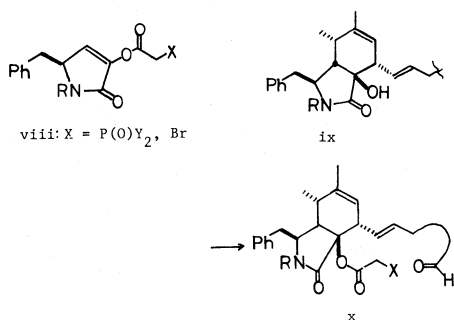


Fig. 20

分子内 Diels-Alder 反応は 2 つの環が一挙に構築できるという点で強力な合成手法であり、デカリンおよびヒドロインダン骨格の合成に広く用いられてきたが<sup>26)</sup>, 大環状天然有機化合物の全合成に応用された例はない<sup>27)</sup>, <sup>28)</sup>, <sup>\*13</sup>。ところで上述のトリエンとエノールラクタムを用いる Diels-Alder 反応 (図 1) を分子内反応として用いれば cytochalasin 合成に理想的な合成戦略を提供すると予想される。そこでモデル化合物 72 を合成し、これをキシレン中 (0.02 M) で 180~220 °C に 1 週間加熱すると 73 と 74 (収率 30%) が 3:1 の比で得られた (図

\*13 Cytochalasin 合成のモデル実験として 32 型のジェノフィルを用いた分子内 Diels-Alder 反応が報告されている<sup>28)</sup>。

21)。これらの構造決定は先に行った Diels-Alder 反応の結果と比較しつつ <sup>1</sup>HNMR のデカップリングによって行った。図 21 中に示したように *endo* 体 73 では  $\delta$  0.25 に現われる 5 位のメチル基に見られるベンジル基の影響<sup>\*8</sup> が特徴的であり, *exo* 体 74 でもやはり 5 位でエクソトリアルにあるプロトンが比較的高磁場に出ている。分子間反応に比べて分子内反応の方がかなり遅くまた *endo/exo* 比もあまり変化しないのは興味深い。以上のような結果に基づいた全合成スキームの検討に伴い必要とされる各部の不斉中心の合成法の再検討も行った。

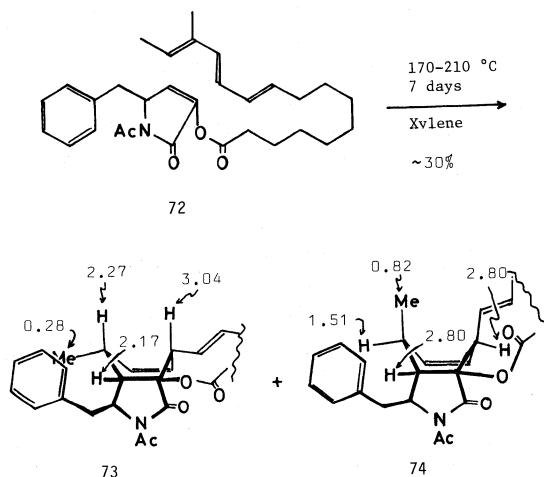


Fig. 21

3.1. ジェノフィルの新合成法 ホモフェニルアラニンからラクタム 45 を合成する方法 (図 16) は光学的純度については満足すべきものであるが全収率と工程数に不満が残る。そこで分子内 Diels-Alder 反応の遂行に必要な遊離のエノールラクタム 82 の新合成法を検討した。一般に L-フェニルアラニンから 82 に至る必要な 2 炭素増炭反応としては窒素原子を介した分子内のアルドール型<sup>29)</sup> やアルキル化反応が考えやすいが, 各々ラセミ化, 5 員環生成に関する Baldwin 則<sup>30)</sup> の制約から適用は難しい。しかしこの問題は逆に一見困難とも考えられる分子間 Wittig 型反応を立体的選択的に行うことにより容易に解決された (図 22)。

酒石酸ジメチルの酸化開裂で得たグリオキサール水合物 75 から 2 段階でホスホナート 94 を収率良く得ることができる<sup>31)</sup>。一方アミノエステル 77 を 2 当量の DIBAL<sup>32)</sup> で注意深く還元するとアルデヒド 78 が収率良く得られる (100 %ee)。78 はラセミ化しやすいためにそのまま次の反応に用いたが, flash chromatography<sup>33)</sup> での精製は



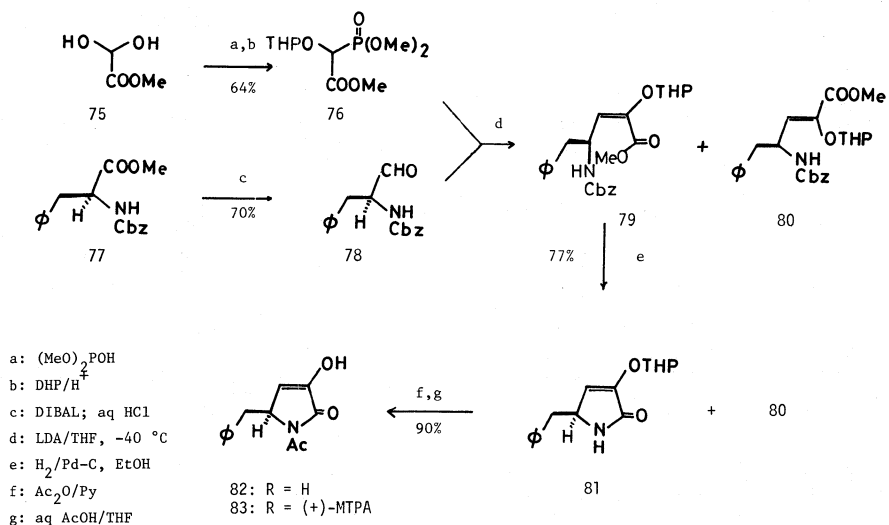


Fig. 22

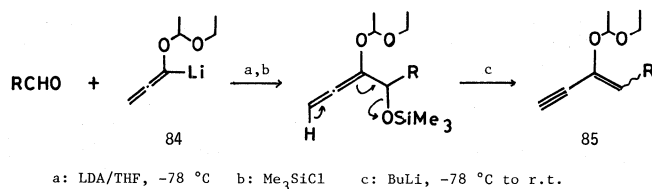


Fig. 23

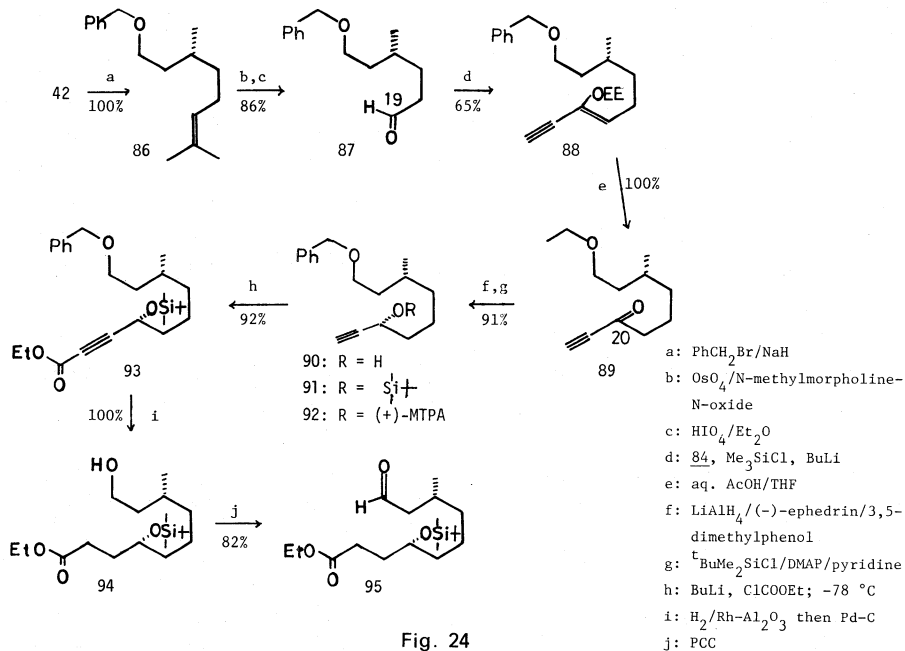


Fig. 24

可能である。76のリチウム塩を78に作用させると予期した通りE体79が優先的に生成した後に系内で環化し、これは更にPd/C存在下で選択的水素化(脱Cbz化)される。ここで極性の高い81を80から分離することは容易である。オレフィンの生成でのE/Z比は約7:1である。ここに見られる選択性はKishiら<sup>34)</sup>の $\alpha$ -メチルトリメチルホスホノアセターと $\alpha$ -分枝アルデヒドの反応での高いZ-選択性と類似の結果である。81に常法通りの保護基の変換を施して82を得た。77から5工程、約50%の全収率であり、光学純度80%ee(83)であった。

**3.2 側鎖部分の合成** 大環状ラクトン部分に存在する2つの不斉中心は3位とは独立に制御するという方針を踏襲した上で、16位のメチル基の不斉中心をやはりシトロネロール42から得ようとする、87とした後19位に相当する酸素官能基をメチレン基にしつつ20位の酸素官能基を導入する方法が必要となる(図24参照)。20位の2級アルコールの不斉はアセチレンケトンの不斉還元によって確保することとすると87から89への変換を効率良く行う必要がある。これは図23に示すような還元的アシル化反応を案出することによって解決した。

すなわちチオアレン84をアルデヒドに付加させ生じたアルコキシドを塩化トリメチルシランで捕捉しこれを

単離することなくBuLiで処理してアセチレンケトンのエノールエール85を得るという反応である<sup>35)</sup>。エノール上の保護基を緩やかな酸性条件下で除くとアセチレンケトンが得られる。2工程で収率60~70%程度である。こうしてアルデヒド87を89へと変換した上、これを希薄エーテル溶液中で(-)-N-メチルエフェドリンで修飾したLiAlH<sub>4</sub><sup>36)</sup>を用いて注意深く還元すると不斉なアルコール90が収率良く得られる(92, 90%ee)<sup>4)</sup>。シリル体91を1炭素伸長させ(93)、次にRh触媒で三重結合を還元した後Pd触媒でベンジル基を除去して94を定量的に得、更に酸化によってアルデヒド95とした。

一方トリエン部分では12位を予め酸素官能基化しておく手法(図17, 18)をとらないこととしたため工程を大幅に簡略化できた(図25)。チグリルアルデヒド96から3工程で得られるホスホナート98のリチウム塩を低温で95に付加させ、付加体をそのまま室温下でHMPA存在下に分解させると望みのトリエン99が高収率で得られる。面白いことに一方のジアステレオマーが優先的に生成物を与え他方の分解は遅い。エステル99を加水分解し、過剰の酒石酸を用いて酸100を遊離させる。これをラクタム82と縮合させる<sup>37)</sup>とテトラエン101が得られる<sup>15)</sup>。酸に特に弱いこの化合物はKHCO<sub>3</sub>で処理したシリカゲルをflash chromatographyの条件下で用いる

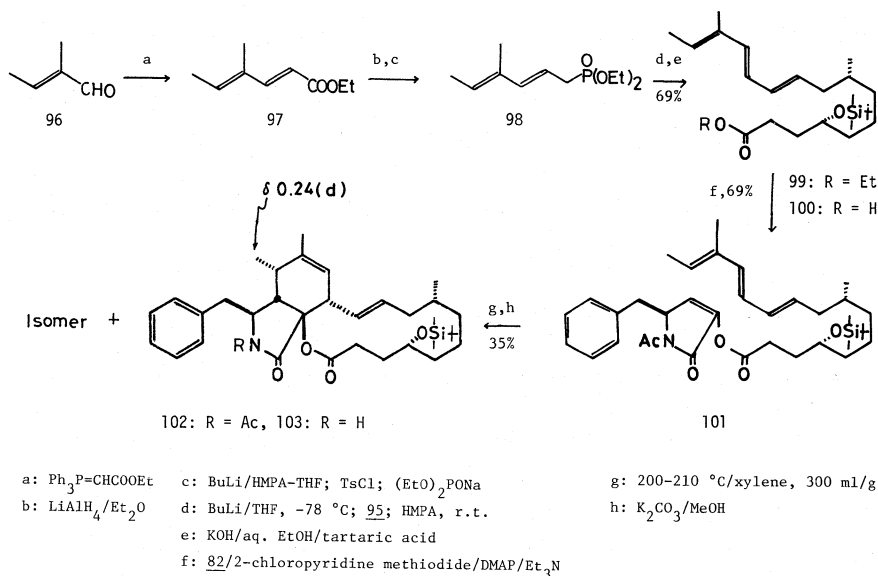


Fig. 25

\*14 同様のR-選択的試薬, (+)-Darvon アルコール/LAH系<sup>36b)</sup>でも同じ生成物が得られる。

\*15 この縮合反応はDCCを用いても行えるが向山法の方が生成物の精製時に都合がよい。

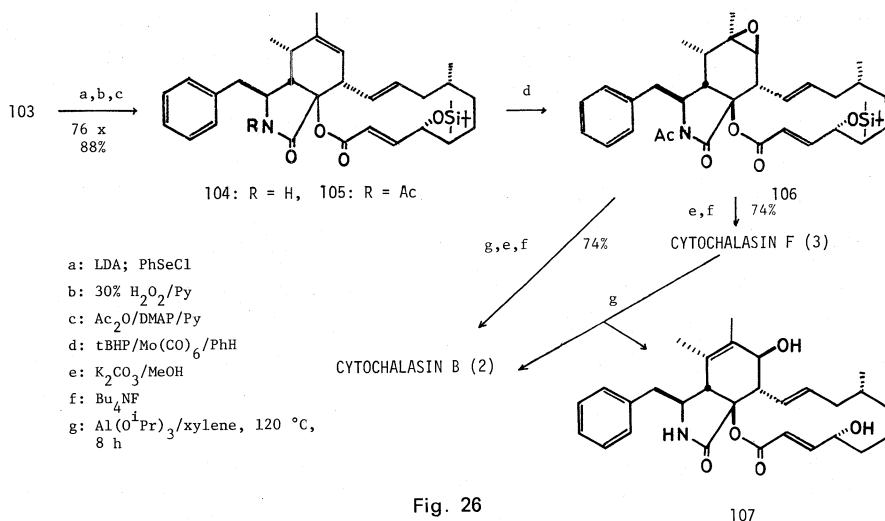


Fig. 26

107

とうまく精製できる。101を約200°Cでキシレンを溶媒として1週間加熱すると102とその異性体が30%の収率で得られる。原料様の回収物を再び同様に加熱して全体として35%の収率で付加体を得た。2つの異性体は脱アセチル化後に容易に分離できる。この反応でのendo/exo比は>4:1であった。ここでの反応収率(35%)は57の分子間のDiels-Alder反応(45%, 図17)およびMasamuneら<sup>9)</sup>のラクトン化(36%)を経由して行う上述の合成経路と比べて十分に満足のものがある。

**3.3. Cytochalasin B および F の全合成** さて必要とされる3つの環の構築が終った段階から目標化合物1, 2, 3に至るには、(1) 21位の二重結合の導入、(2) 6,7-エポキシドの合成(cytochalasin F)、および(3)  $\Delta^{6,12}$ - $7\beta$ -OH系への変換(cytochalasin B)を行わなければならない。問題の多い6位の二重結合のエポキシ化に関しては102~105(図25, 26)の化合物についてmCPBA, tBHP/Mo系<sup>14)</sup>、およびヘキサフロアセトン/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>付加体<sup>38)</sup>を用いて再検討したところ、後2つの試薬(特にtBHP)をN-アセチル体(特に105)に作用させた時に最も良好な結果を得た。高濃度の条件下で反応を行うと89%に達する収率(転化率44%)が得られる。こうして103をセレネニル化-脱セレネニル化反応で104へ、次にアセチル体105さらにエポキシ化して106へ導くという手順でcytochalasin F(3)を得た。cytochalasin Fの天然標品が入手不能のため、天然品について報告されている変換<sup>7c)</sup>を用いて確認した。すなわち3は1NHCl/アセトンにより2とそのendoオレフ

Table 3 Conversion of Cytochalasin F to B.

Reagent	Cyto B (2) : iso-B (107) <sup>(a)</sup>
INHCl/acetone/r.t.	5 : 5 <sup>(b)</sup>
BF <sub>3</sub> ·MeOH/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /r. t.	0 : 10
Al(O <sup>i</sup> Pr) <sub>3</sub> /xylene/refl.	8 : 2 (9 : 1) <sup>(c)</sup>

- a) Yields are nearly quantitative. The ratio was determined by HPLC.  
 b) The same ratio was obtained under variety of conditions.  
 c) The ratio obtained with the protected F (106).

イン体107の1:1混合物になることが知られており<sup>7c, 15-16)</sup>、合成品と同様の処理を施したところ予想通り2と107が得られた\*<sup>16)</sup>。2つの生成物が共に標品と一致することおよび6,7-エポキシドの立体化学が天然品の<sup>1</sup>H NMRとの比較ではっきりと確認できることから合成品の同定を行った。

Cytochalasin Fが合成終了したため更に次にcytochalasin Bへの効率的な変換法を検討した。前にも述べたように3から2への変換は今までも何度か検討されているが満足すべき結果は得られていない。BF<sub>3</sub>·MeOHを用いるとendoオレフィン体107のみが得られた(表3)。この方法は2の合成には役立たないが他のCytochalasin類(表1)の合成には有用と思われる。最近報告の多いAlやBを用いる新反応試剤では好ましい結果は得られなかったが古典的な試薬であるAl(O<sup>i</sup>Pr)<sub>3</sub>を用いると2と107が4:1の比で得られた。一方保護基を

\* 16 W. B. Turner博士の私信によると天然品での3から2への変換では2と107の比は1:1である。

持ったままの 106 から出発すると望みの cytochalasin B (2) が 9:1 の選択性で得られた。これによりシトロネロール 42 から 20 余の工程を経て cytochalasin B および F の合成が完成した。

以上二次に亘る全合成研究過程で、表 1 に示した R<sup>1</sup> から R<sup>3</sup> に至る種々の部分構造の合成法も明らかになった。ここに明らかになった方法は cytochalasin 類の生理活性の研究に重要な各種類縁体の入手に役立つものと考えられる\*17。

なお、本論文の執筆にあたり未発表結果の引用を快諾して下さった G. Stork 教授、ならびに本研究に協力いただいた W. J. Greenlee 博士に深謝致します。

(昭和 59 年 4 月 11 日受理)

### 文 献

- 1a) G. Stork, Y. Nakahara, W. J. Greenlee, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 7775 (1978)
- b) 同, 第 21 回天然有機化合物討論会(札幌), 要旨集 p. 293 (1978)
- 2a) G. Stork, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 5510 (1983)
- b) 同, 第 23 回天然有機化合物討論会(名古屋), 要旨集 p. 197 (1980)
- 3) S. Natori, "Mycotoxins in Human and Animal Health" (J. V. Rodricks, C. W. Hesseltine, M. A. Mehlmann, eds.) Pathotox Publishers, 111., 1977, p. 559
- 4) S. W. Tannenbaum, ed. "Cytochalasins, Biochemical and Cell Biological Aspects", (Frontier of Biology, vol. 46), North-Holland Publishing, Amsterdam, 1978
- 5) 名取信策, 飯田和子, 矢野一郎, 蛋白質, 核酸, 酵素, **28**, 789 (1983)
- 6) W. Rothweiler, Ch. Tamm, *Experientia*, **22**, 750 (1966); *Helv. Chim. Acta*, **53**, 696 (1970)
- 7a) D. C. Aldridge, J. J. Armstrong, R. N. Speake, W. B. Turner, *Chem. Commun.*, **1976**, 26; *J. Chem. Soc. (C)*, **1967**, 1667
- b) D. C. Aldridge, B. F. Burrows, W. B. Turner, *Chem. Commun.*, **1972**, 148
- c) D. C. Aldridge, D. Greatbanks, W. B. Turner, *ibid.*, **1973**, 551
- 8a) D. A. Clark, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 3567 (1979)
- b) E. Vedejs, M. J. Arnost, J. M. Eustache, G. A. Kraft, *J. Org. Chem.*, **47**, 4384 (1982)
- 9) S. Masamune, Y. Hayase, W. Schilling, W. K. Chan, G. S. Bates, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 6756 (1977)
- 10) D. Sherling, I. Csendes, Ch. Tamm. *Helv. Chim. Acta*, **59**, 914 (1976)
- 11) J. Auerbach, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.*, **40**, 3311 (1975)
- 12) T. Schmidlin, W. Zurchner, Ch. Tamm., *Helv. Chim. Acta*, **64**, 235 (1981)
- 13) S. G. Pyne, M. J. Hensel, S. R. Byrn, A. T. McKenzie, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 5960 (1980)
- 14a) M. N. Sheng, J. G. Zajacek, *J. Org. Chem.*, **35**, 1839 (1970)
- b) K. B. Sharpless, R. C. Michaelson, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 6136 (1973)
- 15) G. Buchi, Y. Kitaura, S. Yuan, H. E. Wright, J. Clardy, A. L. Demain, T. Glinsukon, N. Wegan, *ibid.*, **95**, 5423 (1973)
- 16) S. Sekita, K. Yoshihira, S. Natori, H. Kuwano, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 1351
- 17) M. Kim, S. Weinreb, *ibid.*, **1979**, 579
- 18) M. Kim, J. E. Starrett, Jr., S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.*, **46**, 5383 (1981)
- 19) E. Vedejs, R. C. Gadwood, *ibid.*, **43**, 376 (1978)
- 20) E. Vedejs, B. Campbell, R. C. Gadwood, J. D. Redgers, K. L. Spear, Y. Watanabe, *ibid.*, **47**, 1534 (1982)
- 21) D. Valentine, K. K. Chan, C. G. Scott, K. K. Johnson, T. Toth, G. Saucy, *ibid.*, **41**, 62 (1976)
- 22) Cf. D. H. S. Horn, Y. Y. Pretorius, *J. Chem. Soc.*, **1954**, 1460
- 23) Cf. N. C. Charturvedi, W. K. Park, R. R. Smeby, F. M. Bumps, *J. Med. Chem.*, **13**, 177 (1970)
- 24) Cf. P. L. Southwick, R. T. Crouch, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 3413 (1953)
- 25a) K. Maruoka, S. Hashimoto, Y. Kitagawa, H. Yamamoto, H. Nozaki, *ibid.*, **99**, 7705 (1977)
- b) T. Takahashi, S. Hashiguchi, K. Kasuga, J. Tsuji, *ibid.*, **100**, 7424 (1978)
- c) G. Stork, E. Nakamura, *J. Org. Chem.*, **44**, 4010 (1979)
- 26) W. Oppolzer *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **16**, 10 (1977)
- 27) Cf. E. J. Corey, M. Petrzilka, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 2537
- 28a) S. J. Bailey, E. J. Thomas, W. B. Turner, J. A. J. Jarvis, *Chem. Commun.*, **1978**, 474
- b) S. J. Bailey, E. J. Thomas, S. M. Vather, J. Wallis, *J. Chem. Soc., Perkin 1*, **1983**, 851
- 29) G. Stork, R. S. Mathews, *Chem. Commun.*,

\* 17 本文, 図表中の略号: tBHP = *tert*-butylhydroperoxide; mCPBA = *m*-chloroperbenzoic acid; DIBAL = diisobutylaluminium hydride; DMAP = 4-dimethylaminopyridine; DMSO = dimethylsulfoxide; HMPA = hexamethylphosphoramide; LDA = Lithium diisopropylamide; PCC = pyridinium chlorochromate; refl. = reflux (加熱回流); TFAA = trifluoroacetic anhydride; THF = tetrahydrofuran.

- 1970, 445
- 30) J. E. Baldwin, *ibid.*, **1976**, 734
- 31) E. Nakamura, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 663 (1981)
- 32) A. Ito, R. Takahashi, Y. Baba, *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 3081 (1975)
- 33) W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.*, **43**, 2923 (1978)
- 34) Cf. G. Schmidt, T. Fukuyama, K. Akasaka, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 259 (1979)
- 35) Cf. S. Hoff, G. H. Steenstra, L. Brandsma, J. F. Arens, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **88**, 1284 (1969)
- 36a) J. P. Vigneron, V. Bloy, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 2683
- b) R. S. Brinkmeyer, V. M. Kapoor, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 8339 (1979)
- 37) K. Saigo, M. Usui, K. Kikuchi, E. Shimada, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **50**, 1863 (1977)
- 38) R. P. Heggs, B. Ganem, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 2484 (1979)
- 39) Cf. S. Terao, K. Kato, M. Shiraiishi, H. Morimoto, *J. Org. Chem.*, **44**, 868 (1979)

## 書 評

### メデイシナルケミストリー

山川浩司・金岡祐一・岩沢義郎 著  
 講談社サイエンティフィック発行、  
 274頁, 22 cm, 1984年(3,800円)

本書は医薬品をつくる合成化学と医薬品をつかう臨床医学との間をうめる創薬をめざす化学に関する入門書である。創薬に必要な様々な事項が順々に平易に解説されている。共著でありながら文調は終始あまり変動せず一貫性があって読みやすい。1章は序説、2～5章は基礎事項、6～13章が医薬品各論となっており、配列順序も妥当である。各章の記述は完全に章内でまとめられてはなく、次々に話題が章を追って移っていく形式に近く、はじめから一気に飽くことなく読め、読後に医薬品化学のあるまとまった像をむすばせるのに成功している。豊

富な図表が限られた紙数の中によく整理されてもられている。

薬学の素養がなくても1～5章を読み進むうちに、つづく6～13章の各論を読むための準備ができるようになっていたので、医薬品開発に興味をもつ非薬学系の学生にも面白く読めよう。

いずれ索引を化合物名(このうち医薬品名にはさらに印をつけて区別するなどして)と一般事項とに分別していただくと、一層読者にとって有用な本となろう。

(厚東伸佑)