β-ラクタム環構築における異なる金属種を用いる 立体化学のスイッチング

藤 澤 有*・清 水 真*

Switching of the Stereochemistry by the Use of Different Metal Enolate Species for the Construction of β-Lactam Rings

Tamotsu FUJISAWA* and Makoto SHIMIZU*

The importance of the stereodivergent synthesis of both enantiomers of β-lactams is ever increasing in connection with the structure-activity relationship study and the development of new derivatives in the β-lactam antibiotics. In this account stereocontrol at the C-3 and C-4 carbons of β-lactams using metal ester enolate-imine condensation reactions is discussed. The addition of an achiral ester enolate with a chiral imine possessing a dioxolane ring derived from (2*S*, 3*S*)-1,4-dimethoxy-2,3-butanediol as a chiral auxiliary is presented, in which 4-monosubstituted, 3,4-disubstituted, and 3,3,4-trisubstituted β-lactams are prepared in a highly stereodivergent manner simply by switching metal ester enolate species. The application to the stereoselective synthesis of 1β-methylcarbapenem from 4-monosubstituted β-lactam is conducted by the use of selective hydrogenation reaction as a crucial step. The addition of an achiral ester enolate with a chiral imine having an auxiliary derived from phenylglycine at the nitrogen and the reaction of a chiral ester possessing aryl-sulfinyl group as an auxiliary at the α-position to the carbonyl with an achiral imine are also described for the stereodivergent synthesis of each of β-lactams from a single chiral source.

Key words : β-Lactam ; Chiral imine ; Ester enolate ; Diastereofacial selectivity ; Chelation ; Non-chelation.

1. はじめに

ペニシリン1やセファロsporin2に代表されるβ-ラクタム系抗生物質は強力な抗菌活性を発現するものが数多くあり、その細部にわたる作用機作の研究のため、あるいは構造活性相関および新規類縁体開発のため新しい反応や合成ルートが次々と開発されている。また最近ではより強力な抗菌活性を有するクラブラン酸3やモノバクタム4、チエナマイシン5、PS-56、カルベチマイシンA7、イソセフェム8、あるいはβ-ラクタマーゼ阻害作用を有する1β-メチルカルバペネム9やハロペニシラン酸10類が開発されており、それらの化合物ではβ-ラクタム環の3,4位の立体化学が生理活性の発現と

強い関わりがあることが認識されている。したがってペニシリン1をはじめとするβ-ラクタム系抗生物質の合成には1に示すようにβ-ラクタム環の3,4位の立体化学の制御が重要である^{1)*}。また立体選択的に合成したβ-ラクタム環を開環させたβ-アミノ酸は抗腫瘍活性を有するタキソールのC-13側鎖11にも用いられている²⁾。

β-ラクタム系抗生物質の合成において光学活性アミノ化合物は有用な合成中間体である。従来の光学活性アミノ酸類を得る手法には光学分割法や、また光学活性イミノ化合物への求核付加反応による合成手法がある。しかしながらこれらの手法では、用いる不斉源が一方の対掌体しか入手できない場合には得られる生成物の立体化学も一方の対掌体のみに限られ、他方の対掌体が必要な場合には種々の困難が生じる。

* 三重大学工学部分子素材工学科 ()

* Department of Chemistry for Materials, Mie University ()

*¹⁾ ナンバリングはβ-ラクタムの場合はアゼチジノン骨格の順位、またチエナマイシンに関してはペネム骨格の命名法に従った。

Fig. 1

金属分子固有の配位機能を利用した高度に選択性を制御する不斉合成手法は種々報告されているが、その金属の配位構造の違いに由来する異なったジアステレオ面選択性を利用すれば同一の出発物質から数種のジアステレオマーを与える反応場を形成できる³⁾。すなわち金属はそれぞれ固有の配位数を取り、さらにその配位力もヘテロ原子の種類によって異なるためそれが可能な反応場を設定することにより反応面を限定することが可能である。ここではこのような配位場を提供できる金属分子の構造、不斉誘起に寄与する金属とヘテロ原子の組み合わせを用いた各種の金属エノラートとイミンの反応をとりあげ紹介したい。すなわちイミノ基近傍に不斉源を有する光学活性イミノ化合物とアキラルなエステルエノラートとの反応およびエステルのアルコキシ部位あるいはカルボニル基の α 位に不斉源を有する光学活性エステルエノラートとアキラルなイミンとの反応にしばり立体化学の任意制御について紹介する。またこれらの反応における立体制御因子の解析、および高度に立体制御を行える反応系の設計について述べる。

2. 酒石酸由来の不斉源を有する光学活性イミンとエステルエノラートによる β -ラクタム環の構築

カルボニル化合物への求核付加反応では、カルボニル基近傍にヘテロ原子を有する化合物の場合一般にヘテロ原子とカルボニル基の両方にルイス酸等の金属が配位し

てキレートを形成し付加反応が進行するキレーションコントロールとそのようなキレートの形成の起こらないノンキレーションコントロールの2つの概念に基づく立体化学の制御法が両ジアステレオマーの作り分けの上で最も広く受け入れられている手法の1つである^{3a)}。イミンへの付加反応でも同様にイミノ基の α 位に不斉点を有する α -アルコキシイミンに対する有機金属試薬の付加反応においてキレーション生成物とノンキレーション生成物を有機金属試薬を選択することによりそれぞれ得ることができる^{3b)}。イミン-エステルエノラート法による β -ラクタム環合成はGilman, Speeterらにより報告されて以来⁴⁾、この手法が一段階で β -ラクタム環を構築でき、エノラートの立体化学が β -ラクタム環の3, 4位の立体化学に反映し、その制御しきわめて有用であるため広く研究されてきた⁵⁾。不斉合成への応用もされつつあるが3, 4位の立体化学を制御しつつ β -ラクタム環の両鏡像体を得ることは困難であった⁶⁾。

基質となる光学活性イミンについて従来のカルボニル基あるいはイミノ基へのジアステレオ面選択的求核付加反応における選択性のスイッチングを考察することにより、求核攻撃を受ける炭素から β 位と ϵ 位にヘテロ原子を導入した基質を用いれば選択性の逆転が可能であると予想できる³⁾。そこで酒石酸から誘導できる不斉源としてC₂対象のジオキソラン環を有するイミン12に着目した。光学活性イミン12は(2S, 3S)-1,4-ジメトキシ-2,3-ブタンジオールと2,2-ジメトキシプロパノールを

縮合し、得られたアルコールを Swern 酸化によりアルデヒドとし、さらに *p*-アニシジンと縮合することにより、良好な収率で合成することができる。イミン 12 の MM2 計算による安定配座解析の結果、イミノ基と隣接する炭素-炭素結合を 360 度回転させたときの構造の安定性については、A, B の二種類の安定コンホマーがありそのエネルギー差は 0.1 kcal/mol 程であることがわかった*2。すなわち金属種によっては A, B 両方のコ

ンホマーの関与を考慮する必要がある。イミンがもし A のような状態で存在するならばノンキレーションの場合には立体的に空いている上から金属エノラートが攻撃できるとし、またヘテロ原子にキレーションして反応するとすれば逆のジアステレオ面選択性も期待できる。

まず α -ジ置換酢酸エノラートであるイソ酪酸エチルのエノラート 13 を用い β -ラクタムの 4 位の立体制御について検討した⁷⁾。すなわち Li エノラートを調製し、さらに光学活性イミン 12 を加え反応温度を徐々に室温まで昇温させた後、常法により処理すれば、生成物として (4*S*)- β -ラクタム 14 を 99:1 以上の選択比で得ることができる。一方、Li エノラートを ClTi(O^{*i*}Pr)₃ により金属交換して Ti エノラートを調製し⁸⁾同様の反応に用いることによりジアステレオ選択性の逆転した (4*R*)- β -ラクタム 14 を選択比 96:4 で得ることができる。エス

Fig.2

テルのカルボニル基の α 位の置換基の立体的かさ高さが 4 位の選択性に及ぼす影響については、シクロヘキサンカルボン酸エチル、2-エチルブタン酸エチル、2,2-ジエトキシ酢酸エチルなどを用いて反応を行うことにより検討した。いずれの場合も良好な収率で Li エノラートの場合は (4*S*)- β -ラクタム 14 をまた Ti エノラートを用いた場合は (4*R*)- β -ラクタム 14 を選択的に作り分けることが可能である。

このイミンへのエステルエノラートの付加反応における不斉源の置換基についてかさ高さおよびヘテロ原子の立体選択性への影響を調べるため、メトキシメチル基を各種の置換基に変換した光学活性ジオキソラン環をもつイミンを用いて同様にエステルエノラートとの反応を検討した。まず、1,3-ジオキソラン上の置換基をメトキシメチル基から立体障害の小さいメチル基に換えて反応を

*2 安定配座のエネルギー計算は CAChe[®] を用いた。

行った場合 Li エノラートでは立体選択性の低下がみられるものの(4*S*)- β -ラクタムを、また Ti エノラートを用いた場合には(4*R*)- β -ラクタムを与え、4位の立体配置は逆転する。

一方、メチル基より立体障害の大きいフェニル基を導入した場合ではジアステレオ面選択性の逆転は起こらず金属種に関係なく4位が*R*体の β -ラクタムが得られる。さらに1,3-ジオキソラン上の置換基に含まれるヘテロ原子を酸素原子から硫黄原子に換えた場合には Ti エノラートとの反応ではやはり高い*R*選択性を示すが、 Li エノラートを用いたときには選択性は失われる。この結果より Li エノラートの場合1,3-ジオキソラン上の酸素原子が選択性の発現に必要であり酸素に配位して反応が進行するのに対して、 Ti エノラートを用いた場合においてはどのような置換基を導入しても高い*R*選択性を示すことからこれらの置換基をかさ高いものとして認識していることを示す。すなわち、遷移状態はアルドル反応の6員環遷移状態⁹⁾と同じように6員環椅子型を通ることで説明することができる。 Li エノラートを用いた場合にはリチウムはイミノ窒素とメトキシメチル基上の酸素原子と置換基上の酸素原子に配位してエノラートが紙面の裏側に位置して6員環の椅子型遷移状態を取り反応が進行し、*S*体を与えるのに対し、 Ti エノラートを用いる場合においてチタンは配位せずに立体障害のより少ない手前側から攻撃し、椅子型の6員環遷移状態を取り反応が進行していると思われる。

3位が無置換の β -ラクタム類はクラブラン酸等の抗生物質の合成中間体として、あるいは3位に選択的に置換基導入が可能であるため β -ラクタム抗生物質の合成シントンとしてきわめて有用である¹⁰⁾。しかし上述の光学活性イミンに対する求核剤として酢酸エチルエステルエノラートを用いた場合 Ti エノラートでは*S*体の β -

Fig. 3

ラクタム *S*-14 が99：1以上の選択比で得られ、 Li エノラートを用いた場合と同じジアステレオ選択性を示す。そこで立体的によりかさ高い酢酸 *t*-ブチルエステルエノラートを用い光学活性イミン 12 との反応を行い、 β -アミノエステル 3 *S*-15、3 *R*-15 の作り分けを検討した。 Li あるいは Ti エノラートを反応させた場合には両者ともに3*S*- β -アミノエステル 15 が選択比99：1以上で得られるが、このエステルを $\text{KN}(\text{TMS})_2$ により K エノラートとした後 ZnCl_2 との金属交換より Zn エノラート¹¹⁾に変え反応を行うことにより3位の立体化学の逆転した

R	S		R	
	Li	[DME]	$\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_3$	[Et ₂ O]
CH_2OMe	99	1	4	96
$\text{CH}_2\text{-H}$	79	21	7	93
Ph	8	92	11	89
CH_2SMe	44	56	8	92

3*R*- β -アミノエステル 15 をジアステレオ選択比92：8で優先的に得ることができる。なお Ti あるいは Zn エノラートの場合は反応温度にかかわらず β -アミノエステルが選択的に得られるが、 Li エノラートの場合は反応温度を室温付近まで上昇させると付加体の β -アミノエ

Fig. 4

ステルに対しさらに Li エノラートの Claisen 型の縮合反応が進行した δ -アミノ- β -ケトエステルが生成する。この場合も 5 位の異性化は全く進行せず 3 *S*- δ -アミノ- β -ケトエステルのみが得られる。立体選択的に得られた β -アミノエステル 15 はトリフルオロ酢酸で *t*-Bu エステルを加水分解した後、大野らの方法¹²⁾に従い $(\text{PyS})_2\text{-Ph}_3\text{P}$ を用い環化させることによりそれぞれ 4 *S*-および 4 *R*- β -ラクタム 16 に 4 位の立体化学を損なうことなく良好な収率で変換することができる¹³⁾。 α, α -ジ置換エステルエノラートの場合とは異なり、Li と Ti エノラートとともに *S* 体を与えること、またエステル部をかさ高くしたときに選択性があがることなどにより、舟型の 6 員環遷移状態を経ているものと思われる。すなわち α 位に置換基がないため舟型でも立体障害が起こらず、さらに Ti の場合には結合距離が長く、*t*-Bu 基が外側に張り出すためメトキシ基とのキレーションを組み安定になるものと思われる。一方、Zn エノラートの場合には Zn は直線構造のため配位力が弱く、したがって立体的にすいている手前側からやはり舟型の遷移状態を経て進行し、*R* 体 that 得られるものと考えられる。

β -ラクタム系抗生物質の中でも、近年強い β -ラクタマーゼ阻害作用を有するカルバペネムが注目されているが、 β -ラクタム環の 3, 4 位にトランスの置換基を有する 1 β -メチルカルバペネム 9 は従来のチエナマイシン 5 や、イミペネムなどよりも抗菌活性が強く、化学的にもまた、加水分解酵素に対する安定性も高く、水に対する溶解性も良好なことから幅広く研究されている¹⁴⁾。しかしその合成法の多くは β -ラクタム環の 4 位のアセチル基を Baeyer-Villiger 反応などにより脱離基であるア

セトキシ基に変換後、置換反応により側鎖の導入を行っている。そこで 3 位に置換基を持たない β -ラクタム化合物 *S*-16 を出発物質として用い、4-アセチル- β -ラクタムを経由する 1 β -メチルカルバペネム合成中間体の新規合成法として、ジエニルエステルの位置および立体選択的水素添加反応により高立体選択的に 1 位のメチル基の立体化学を制御することを検討した¹⁵⁾。1 β -メチルカルバペネムの 1 位のメチル基の立体化学を制御する主な手法として立体選択的水素添加による方法がある。しかしながら従来高い選択性を得るためには側鎖を環状に固定化しその後水素添加する¹⁶⁾、または二重不斉誘導を行う必要があった¹⁷⁾。

一方、ジエニルエステルを用いることにより 2 つの二重結合とエステルのカルボニル基の共役系を利用してこれらの置換基を同一平面に固定化することにより立体選択的水素添加の選択性の向上が可能であり、またこの反応で得られる α, β -不飽和エステルから 1 β -メチルカルバペネムの有用な合成中間体である β -ケトエステル体へ容易に誘導できる。前述したようにして得られた β -ラクタム *S*-16 の 3 位をトランス選択的にアセチル化し、アセチル誘導体を DIBAL を用い還元すると、*R* 体のヒドロキシエチル- β -ラクタム 17 を優先的に得ることができる。次に不斉源の除去、さらに水酸基の TBDMS 基による保護を経て、得られる 18 のアセチル基へプロピオール酸エチルを付加し、水酸基をアセチル化してアセタート 19 へと誘導できる。次にアセタート 19 を Pd 触媒存在下、ギ酸を用いた水素化分解によりジエニルエステルへと変換し、*p*-メトキシフェニル基を除去してジエニルエステル 20 が高収率で得られる。得

られたジエニルエステル 20 を、触媒として 5 % Pd/C を 1 mol % 用い反応を行うことにより、1 位のメチル基の立体化学を 99 : 1 以上というきわめて高い選択比で β-面に制御することができ、対応する α,β-不飽和エステルが得られる。末端二重結合のみを高立体選択的に水素添加することにより得られた α,β-不飽和エステルをメタノール中 2 N-HCl で処理を行い TBDMS 基を除去し、Pd 酸化により対応する β-ケトエステル 22 へと誘導することができる¹⁸⁾。この β-ケトエステル体は 1β-メチルカルババネムの有用な中間体として知られている¹⁴⁾。

最近の β-ラクタム系抗生物質は PS-56 や PS-6 に見られるように 3 位にアルキル等の置換基を有する。イミン-エステルエノラート法による 3,4-ジ置換 β-ラクタム合成における立体化学はエノラートの立体化学により大きく影響されることが報告されているが、各異性体のそれぞれの選択的合成には至っていない¹⁹⁾。イミン 12 への α 位にアルキル置換基を有する酢酸エステルエノラートの反応を検討したところ、プロピオン酸 t-ブチルあるいは酪酸 t-ブチルエステルエノラートと光学活性イミン 12 との反応では付加体である β-アミノエステル 23 が得られるが、これは t-ブチルエステルの加水分解と向山らの方法²⁰⁾による環化により β-ラクタム 24 に誘導することができる。Ti エノラートの場合はトランス体の (3*R*, 4*S*)-24 (R=Me or Et) のみが選択的に得られ、Li エノラートの場合はシス体の (3*S*, 4*S*)-24 (R=

Me or Et) が優先的に得られる。一方金属種として Zn を用いた場合には、シス体の (3*R*, 4*R*)-24 (R=Me or Et) を優先的に得ることができる。得られたシス体の (3*S*, 4*S*)-24 (R=Me) および (3*R*, 4*R*)-24 (R=Me) は塩基で処理することによりほぼ完全にトランス体の (3*R*, 4*S*)-24 (R=Me) および (3*S*, 4*R*)-24 (R=Me) に変換することができ、同一の出発物質から 4 つのジアステレオマーを任意に合成することができたことになる。この反応においては先述した酢酸 t-ブチルの場合と同様の遷移状態をとり、Ti エノラートの場合には *E*-エノラートを經て、また Li および Zn エノラートの場合には *Z*-エノラートを經て、舟型の 6 員環遷移状態を通るためそれぞれ異なったジアステレオマーを与えたものと思われる。なお酪酸 t-ブチルの Ti エノラートの付加反応から同様に選択的に得られる β-ラクタム (3*R*, 4*S*)-24 (R=Et) を加水分解しキラルなジオキソラン環を除去した後、Baeyer-Villiger 酸化により 4-アセトキシ誘導体に変換し、さらにアニシル基を酸化的に除去することによりカルババネム抗生物質である PS-5 の合成中間体 26 に光学純度を損なうことなく誘導できる²¹⁾。

β-ラクタム系抗生物質にはペニシリン 1 やセファロスポリン 2 等のように 3 位が窒素原子で置換された基本骨格を有する化合物が多数ある^{11,22)}。N 置換グリシンエステル Zn エノラートとイミンを用いる 3-アミノ-β-ラクタムの 3, 4 位の立体制御は van Koten らにより研究され窒素原子上の置換基のかさ高さが金属エノラートの

立体化学を規制し 3, 4 位の立体制御が可能であることが報告されている²³⁾。イミン 12 を用いる本方法では選択性の制御にはかさ高い保護基を有する *N,N*-ジベンジルグリシンの *t*-ブチルエステルエノラートを用いることにより、選択的にトランス体の (3*R*, 4*S*)-27 および (3*S*, 4*R*)-27 を合成することができる²⁴⁾。

すなわち、Ti エノラートをイミン 12 と反応させると

(3*R*, 4*S*)-27 のみが選択的に 78% の収率で生成する。ZnCl エノラートの場合はジアステレオ選択性が完全に逆転し、トランス体の (3*S*, 4*R*)-27 のみが得られる。この反応ではエノラートの立体化学はかさ高いジベンジルアミノ基のため *E* 体が生成し、3,4-トランス-β-ラクタムのみが得られる。一方、3,4-シス構造をもつ β-ラクタム環はケテン-イミン法を用いることにより選択的に合成できることが知られている²⁵⁾。

3-スルフェニル-β-ラクタムはカルベチマイシン A 7 等の 3,4-シスの置換基を有する β-ラクタムの選択的合成に用いられており、また硫黄官能基の特異的反応性を利用して種々の官能基変換が可能である²⁶⁾。α-スルフェニル酢酸エステルエノラートを用いれば 3-スルフェニル-β-ラクタムが合成できる²⁷⁾。この反応では硫黄の置換基効果が大きく、立体的にかさ高い α-*t*-ブチルチオあるいは α-フェニルチオエステルを用いた場合には Ti エノラートは選択的に (3*R*, 4*R*)-28 を与えるが Li および Zn エノラートでは選択性を示さない。一方分子内キレーションが可能である α-メチルチオ誘導体を用いた場合は Ti エノラートと Zn エノラートでジアステレオ選択性の逆転がみられ、(3*R*, 4*R*)-28 および (3*R*, 4*S*)-28 をそれぞれ作り分けることができる。これらの結果から Zn エノラートの場合の 4 位の立体反転には *Z*-エノラートが必要であることが考えられる。すなわち立体的にかさ高い *t*-ブチルあるいはフェニルチオ誘導体の場合はエノラートの金属が硫黄原子と配位することができずに *E*-エノラートが生成するのに対し、立体的に小

さいメチルチオ基の場合は *Z*-エノラートが生成し (3*R*, 4*S*)-28 が得られるものと考えられる。得られたシス (3*R*, 4*S*)-28 は *t*-BuOK で異性化させることにより定量的にトランス (3*S*, 4*S*)-28 に変換することができる。

3-アルコキシ-β-ラクタムは2-イソセフェム 8 や2-オキサイソセフェム等の酸素官能基を有する β-ラクタム系抗生物質の合成中間体として、また最近では抗腫瘍活性を有するタキソールの C-13 側鎖 11 合成の鍵化合物として利用されている^{2,28)}。α-アルコキシ酢酸エステルエノラートの場合も硫黄と同様に酸素の置換基の立体選択性への影響が大きいことが知られている。α-メトキシおよびベンジルオキシ誘導体ではあまりよい選択性を示さないが、フェノキシおよび *t*-ブトキシ誘導体は用いる金属種を Ti および Zn と使い分けることにより (3*R*, 4*R*)-29 および (3*R*, 4*S*)-29 をそれぞれ優先的に得ることができる²⁹⁾。なお Zn エノラートあるいは α-フェノキシ誘導体の Li エノラートでは付加体の β-アミノエステルが得られるが、加水分解、環化を行うことにより β-ラクタムに導くことができる。

3 位にハロゲンの置換したペニシラン酸 10 類は β-ラクタマーゼ阻害剤として知られており³⁰⁾、また各種の β-ラクタム抗生物質類の前駆体としても期待できる化合物であるが、従来イミン-エステルエノラートの縮合により得られた 3-ハロ-β-ラクタムはフッ素誘導体としては 3 位がジ置換のもののみが報告されている。α-ハロ酢酸エステルエノラートを用いる反応では、エノラートの金属種を選択することにより β-ラクタムあるいは

アジリジンが生成する経路を任意に制御することができる³¹⁾。すなわちクロロおよびフルオロ酢酸 *t*-ブチルエステルの Ti エノラートの場合は β-ラクタム (3*R*, 4*R*)-30 のみが高収率で得られる。一方クロロあるいはプロモ酢酸 *t*-ブチルの Li あるいは Zn エノラートを用いた場合にはアジリジンが選択的に得られ、Li エノラートの場合は (2*R*, 3*S*)-31 が選択的に生成し、Zn エノラートでは (2*S*, 3*R*)-31 のみを得ることができる。これは

Li や Zn のエステルエノラートの場合には中間に生じる窒素アニオンがより強い求核性と、立体障害のより小さい環境にあるためカルボニル炭素ではなく、Darzen 反応タイプにハロゲンのついた炭素を攻撃してアジリジンを与えたものと思われる。これらの α-モノ置換酢酸エステルエノラートを用いる β-ラクタム合成の選択性に

変えると、ジアステレオ面選択性の逆転は起こらずいずれのルイス酸でも3R体が優先して得られる。またモルホルル部位を酸素を含まないピペリジニル基に変えるとジアステレオ面選択性の逆転は起こるものの選択性の低下がみられる。これらの結果からジアステレオ面選択性の逆転はルイス酸の種類によりイミノ基の立体化学が逆転するためと考えると合理的に説明できる³⁶⁾。

上述したようにイミノ基の近傍に不斉源を有する光学活性イミンへのエステルエノラートの付加反応では用いるエノラート金属種を適切に選択することにより生成するβ-ラクタムの3,4位の立体化学を任意に制御することができる。この概念をもとにエステルのアルコキシル部位に不斉源を有するエノラート³⁷⁾を用いても同様に金属の配位を適切に利用することによりジアステレオ面選択性の逆転ができる³⁸⁾。

5. おわりに

最近、不斉合成反応の分野の発達は目覚ましく新しい試薬や反応が次々に見いだされているが、キラリティーと機能性、生理活性の関連から2つのエナンチオマーを任意に作り分ける必要性は高まっている。上述したように光学活性イミンへのエステルエノラートの付加反応において不斉源に含まれるヘテロ原子の金属への配位状態を考慮して基質を分子設計し、さらにエノラート金属固有の配位機能を利用することにより、ジアステレオ面選択性を制御し、同一の光学活性イミンからα-ヘテロ置換β-ラクタムの異なる絶対構造を有するそれぞれの異

性体を任意に合成する手法は、有機および無機試薬の複合的な相互作用を解明し高度な選択性の制御に活用することができ、複数の不斉点を有する生理活性化合物等の選択的合成にきわめて有効な手法であり、今後さらに発展するものと期待できる。

(平成7年1月9日受理)

文 献

- 1) 平井功一, 有合化, 38, 97 (1980); 平井功一, 有合化, 50, 112 (1992); W. Durckheimer, J. Blumback, R. Lattrell, K.H. Scheunemann, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 24, 180 (1985); "Chemistry and Biology of β-Lactam Antibiotics", ed by R.B. Morin, M. Gorman, Academic Press, New York, (1982), Vols. 1-3; T. Kametani, K. Fukumoto, M. Ihara, *Heterocycles*, 17, 463 (1982)
- 2) I. Ojima, I. Habus, M. Zhao, M. Zucco, Y.H. Park, C.M. Sun, T. Brigaud, *Tetrahedron*, 48, 6985 (1992)
- 3) (a) 藤澤 有, 宇梶 裕, 有合化, 47, 186 (1989); 藤澤 有, 宇梶 裕, *Organometallic News*, 1990, 178; (b) 藤澤 有, 清水 真, *ファルマシア*, 29, 476 (1993)
- 4) H. Gilman, M. Speeter, *J. Am. Chem. Soc.*, 65, 2250 (1943)
- 5) For review: D.J. Hart, D.-C. Ha, *Chem. Rev.*, 89, 1447 (1989)
- 6) P. Andreoli, L. Billi, G. Cainelli, M. Panunzio, E. Bandini, G. Martelli, G. Spunta, *Tetrahedron*, 47, 9061 (1991); C. Palomo, F.P. Cossio, C. Cuevis,

- Tetrahedron Lett.*, **32**, 3109 (1991), Y. Kobayashi, Y. Takemoto, Y. Ito, S. Terashima, *ibid.*, **31**, 3031 (1990); M. Shibasaki, Y. Ishida, G. Iwasaki, T. Iimori, *J. Org. Chem.*, **52**, 3488 (1987); L.E. Overman, T. Osawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 1698 (1985); I. Ojima, S. Inaba, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 2077, 2081 (1980)
- 7) (a) T. Fujisawa, Y. Ukaji, T. Noro, K. Date, M. Shimizu, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 7563 (1991), (b) *idem*, *Tetrahedron*, **48**, 5629 (1992)
- 8) (a) M.T. Reetz, R. Peter, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 4691 (1981); (b) M.P. Bonner, E.R. Thornton, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 1299 (1991), (c) C. Siegel, E.R. Thornton, *ibid.*, **111**, 5722 (1989), (d) M. Nerz-Storme, E.R. Thornton, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 897 (1987)
- 9) D.A. Evans, J.V. Nelson, T.R. Taber, in "Topics in Stereochemistry", ed by N.L. Allinger, E.L. Eliel, S.H. Wilson, Wiley Interscience, New York, (1982), Vol.13, p.1
- 10) T.N. Salzmänn, R.W. Ratcliff, B.G. Christensen, F.A. Bouffard, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 6161 (1980); A.J.G. Baxter, K.H. Dickinson, P.M. Roberts, T.C. Smale, R. Southgate, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 236, H.R. Pfaendler, J. Gosteli, R.B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 2039 (1980)
- 11) F.H. van der Steen, J.T.B.H. Jastrzebski, G. van Koten, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 2467 (1988); F.H. van der Steen, H. Kleijn, J.T. B.H. Jastrzebski, G. van Koten, *J. Org. Chem.*, **56**, 5147 (1991), F.H. van der Steen, H. Kleijn, A.L. Spek, G. van Koten, *ibid.*, **56**, 5868 (1991).
- 12) M. Ohno, S. Kobayashi, T. Iimori, Y.-F. Wong, T. Izawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 2405 (1981)
- 13) M. Shimizu, Y. Ukaji, J. Tanizaki, T. Fujisawa, *Chem. Lett.*, **1992**, 1349
- 14) D.H. Shih, F. Baker, L. Cama, B.G. Christensen, *Heterocycles*, **21**, 29 (1980); Y. Nagao, T. Kumagai, S. Tamai, Y. Inoue, M. Shiro, *J. Org. Chem.*, **57**, 4232 (1992)
- 15) 藤澤 有, 早川隆一郎, 清水 真, 日本化学会第67春期年会, 東京, 1994, 2C 328
- 16) L.M. Fuentes, I. Shinkai, A. King, R. Purick, R.A. Reamer, S.M. Schmitt, L. Cama, B.G. Christensen, *J. Org. Chem.*, **52**, 2563 (1987), M.K. Gurjar, M.N. Bhanu, A. Bhanciar, M.N. Deshmukh, A.V.R. Rao, *Tetrahedron*, **47**, 7117 (1991)
- 17) M. Kitamura, K. Nagai, Y. Hsiao, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 549 (1990)
- 18) J. Tsuji, T. Yamanaka, *Tetrahedron Lett.*, **20**, 613 (1979)
- 19) 亀谷哲治, 井原正隆, 有合化, **38**, 1025 (1980); 渋谷雅之, 有合化, **41**, 62 (1983), T. Nagahara, T. Kametani, *Heterocycles*, **25**, 729 (1987), H. Fujioka, T. Yamanaka, N. Matsunaga, M. Fuji, Y. Kita, *Synlett*, **1992**, 35; R. Annunziata, M. Cinquini, F. Cozzi, P.G. Cozzi, *J. Org. Chem.*, **57**, 4155 (1992); C. Palomo, F.P. Cossio, J.M. Odiozola, M. Oiarbide, J.M. Ontoria, *ibid.*, **56**, 4418 (1991)
- 20) H. Huang, N. Iwasawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **1984**, 1465
- 21) T. Fujisawa, M. Ichikawa, Y. Ukaji, M. Shimizu, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 1307 (1993)
- 22) M.A. McGuire, L.S. Hegedus, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 5538 (1982); I. Ojima, I. Habus, *ibid.*, **31**, 4289 (1990), G. Cainelli, M. Panunzio, P. Andreoli, G. Martelli, G. Spunta, D. Giacomini, E. Bandini, *Pure & Appl. Chem.*, **62**, 605 (1990)
- 23) F.H. van der Steen, G. van Koten, *Tetrahedron*, **47**, 7503 (1991)
- 24) T. Fujisawa, K. Higuchi, M. Shimizu, *Synlett*, **1993**, 59
- 25) H. Staudinger, *Liebigs Ann. Chem.*, **51**, 365 (1907)
- 26) Y. Sugano, S. Naruto, *Chem. Lett.*, **1989**, 1331; D.-C. Ha, D.J. Hart, T.K. Yang, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 4819 (1984), D.J. Hart, K. Kanai, D.G. Thomas, T.K. Yang, *J. Org. Chem.*, **48**, 289 (1983); H. Natsugari, Y. Matsushita, N. Tamura, K. Yoshioka, M. Ochiai, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1983**, 403
- 27) T. Fujisawa, D. Satou, M. Shimizu, *BioMed. Chem. Lett.*, **3**, 2343 (1993)
- 28) I. Ojima, I. Habus, M. Zhao, G.I. Georg, L.R. Jayasinghe, *J. Org. Chem.*, **56**, 1681 (1991), G.I. Georg, Z.S. Cheruvallath, G.C.B. Harriman, M. Hepperle, H. Park, *BioMed. Chem. Lett.*, **3**, 2467 (1993), J. Kant, S. Huang, H. Wong, C. Fairchild, D. Vyas, V. Farina, *ibid.*, **3**, 2471 (1993), R.A. Holton, J.H. Liu, *ibid.*, **3**, 2475 (1993); I. Ojima, M. Zucco, O. Duclos, S.D. Kuduk, C.M. Sun, Y.H. Park, *ibid.*, **3**, 2479 (1993), M. Endo, R. Droghini, *ibid.*, **3**, 2483 (1993), D.H.R. Barton, J. Anaya, A. Gateau-Olesker, S.D. Gero, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 6641 (1992); 酒井平一, 有合化, **39**, 243 (1981); C. Palomo, J.M. Aizpurua, M.C. Lopez, N. Arrekoetxea, M. Oiarbide, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 6425 (1990), C. Palomo, F.P. Cossio, J.M. Ontoria, J.M. Odiozola, *ibid.*, **32**, 3105 (1991)
- 29) M. Shimizu, T. Ishida, T. Fujisawa, *Chem. Lett.*, **1994**, 1403

- 30) M.J. Loosemore, R.F. Pratt, *J. Org. Chem.*, **43**, 3611 (1978); J.E.G. Kemp, M.D. Closier, S. Narayanaswami, M.H. Stefaniak, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 2991 (1980); R.A. Volkmann, R.D. Carroll, R.B. Drolett, M.L. Elliot, B.S. Moore, *J. Org. Chem.*, **47**, 3344 (1982); J.A. Aimetti, E.S. Hamanaka, D.A. Johnson, M.S. Kellogg, *Tetrahedron Lett.*, **20**, 4631 (1979); E.G. Mata, O.A. Mascaretti, *ibid.*, **30**, 3905 (1989); F. DiNinno, T.R. Beatti, B.G. Christensen, *J. Org. Chem.*, **42**, 2960 (1977), E.L. Setti, O.A. Mascaretti, *J. Chem. Soc. Perkin Trans., I*, **1988**, 2059; E.G. Mata, E.L. Setti, O.A. Mascaretti, *J. Org. Chem.*, **55**, 3674 (1990); K. Araki, J.A. Wichtowski, J.T. Welch, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 5461 (1991); T. Taguchi, O. Kitagawa, Y. Suda, S. Ohkawa, A. Hashimoto, Y. Iitake, Y. Kobayashi, *ibid.*, **29**, 5291 (1988); T. Fuchigami, S. Narizuka, A. Konno, *J. Org. Chem.*, **57**, 3755 (1992)
- 31) T. Fujisawa, R. Hayakawa, M. Shimizu, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 7903 (1992)
- 32) G. Cainelli, M. Panunzio, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 121 (1991)
- 33) G. Solladié, in "Asymmetric Synthesis", ed by J.D. Morrison (1983), Vol.2, p.157; A.J. Walker, *Tetrahedron Asym.*, **3**, 961 (1992); 小杉紘史, 有合化, **45**, 472 (1987); 小泉 徹, 有合化, **44**, 576 (1986)
- 34) M. Shimizu, Y. Kooriyama, T. Fujisawa, *Chem. Lett.*, **1994**, 2419
- 35) I. Ojima, S. Inaba, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 2081 (1980); K. Hattori, H. Yamamoto, *Tetrahedron*, **50**, 2785 (1994); C. Gennari, G. Schimperna, I. Venturini, *ibid.*, **44**, 4221 (1988)
- 36) 清水 真, 久米耕二, 藤澤 有, 日本化学会第67春季年会, 東京, 1994, 3C 343
- 37) I. Ojima, I. Habus, M. Zhas, *J. Org. Chem.*, **56**, 1681 (1991); D.J. Hart, C.S. Lee, W.H. Pirkle, M.H. Hyun, A. Tsipouras, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 6054 (1986); C. Gluchowski, L. Cooper, D.E. Bergbreiter, M. Newcomb, *J. Org. Chem.*, **45**, 3413 (1980)
- 38) M. Shimizu, Y. Teramoto, T. Fujisawa, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 729 (1995)

第53巻第7号 予定

巻 頭 言

自然の摂理と有機合成化学.....平岡 哲夫

総説および総合論文

キノコ毒を出発点として天然物有機化学の多面的展開.....白濱 晴久
 アリトリフルオロシランによる位置選択的かつ立体選択的なアリルカップリング反応.....畠中 康夫
 シアノヒドリンを用いるリグナン類の立体選択的合成.....大水 博ら
 プロスタグランジン骨格合成の新展開.....高橋 孝志ら
 含リン脱離基を基盤とする高選択的グリコシル化反応.....橋本 俊一ら
 含窒素芳香族複素環 N-オキシド-ルテニウムポルフィリン触媒系による多様な高効率酸化反応.....樋口 恒彦

ラウンジ

有機金属化学の黎明期.....萩原 信衛

ケミカルス覚え書き

3,4,5-トリメトキシベンズアルデヒド.....細井 俊幸

十字路

興奮性アミノ酸.....白濱 晴久
 MM2 遷移状態モデル.....高橋 孝志
⁴C₁ 配座と ¹C₄ 配座.....橋本 俊一
 Ru ポルフィリン.....樋口 恒彦

REVINDEX, 新しい合成ほか