特異な構造を持つ γ -ラクタム型天然有機化合物の全合成

高尾 賢一
青木 伸也
只野 金一*

Total Synthesis of Structurally Unique γ -Lactam Natural Products

Ken-ichi Takao, Shin-ya Aoki, and Kin-ichi Tadano*

Over the past three decades, a variety of highly functionalized γ -lactam or spiro-heterocyclic γ -lactam natural products have been isolated. These compounds have attracted considerable attention due to their structural uniqueness as well as interesting biological activities. Thus, numerous synthetic organic chemists have established new methodologies for access to the γ -lactam-type compounds. In this review, we summarize completed total syntheses of natural products containing a γ -lactam structure, such as (–)-PI-091, (+)-epolactaene, lucilactaene, (–)-pramanicin, (–)-pseurotin A, (–)-pseurotin F₂, (+)-synerazol, and (–)-azaspirene.

Key words: natural product synthesis, total synthesis, bioactivities, γ -lactam, spiro-heterocycles, asymmetric synthesis, stereoselective synthesis

はじめに

人類の健康に多大な貢献をしている抗生物質の主流をなすのが、 β -ラクタム系抗生物質である。これに対し近年、 γ -ラクタム構造およびスピロ構造の1つに γ -ラクタム環を含む天然有機化合物が注目を集めている。これら γ -ラクタム型化合物は、構造の特異性だけでなく生物活性の面においても興味深い特徴を有していることが明らかになってきており、合成研究も盛んに行われている。本総説では、それら一群の特異な構造を有する γ -ラクタム型化合物を紹介し、国内外で実施されてきたこれらの化合物の全合成に関する報告を総括的に記述する。なお誌面の都合もあり、紹介を割愛させていただいた化合物がある点をご容赦願いたい。大村らによって見出されたラクタシスチン¹⁾に関しては、すでに優れた総説があるのでそちらを参照されたい²⁾。

1. 多官能性 γ -ラクタム型化合物

1.1 構造と生物活性

(–)-PI-091 1 は、1990 年に大正製薬の研究グループにより *Paecilomyces* sp. F-3430 菌株から単離・構造決定された血小板凝集抑制作用を示す化合物である(図1)³⁾。 α 位に長鎖アシル基、 γ 位にアルキル基およびア

ルコキシル基によって置換された α,β -不飽和- γ -ラクタム構造を有している。(+)–エポラクタエン 2 は、1995 年に長田らにより *Penicillium* sp. BM 1689-P の培養液から単離・構造決定された⁴⁾。構造上の特徴を 1 と比較してみると、 γ -ラクタム環内にエポキシ環が存在すること、 γ 位の置換基がメチル基であること、および α 位の側鎖として共役オレフィン部位が存在することなどの違いはあるが、基本構造は類似している。なお、1 は γ 位のキラル中心による約 1 : 1 のジアステレオマー混合物で単離されたのに対し、2 は約 5 : 1 のアノマー混合物として存在している。当初、2 はヒトの神経芽腫 SH-SY 5 Y 細胞に対して神経突起伸長作用を示す物質として見出されており、長田らによって 2 をリード化合物とした類縁体合成ならびに構造活性相関の研究も行われている⁵⁾。後に、坂口らによって DNA ポリメラーゼおよびトポイソメラーゼ II の阻害活性⁶⁾、池北らによってアポトーシス誘引作用⁷⁾、長田らによって Hsp 60 (熱ショックタンパク質 60) のシャペロン活性阻害を有することも明らかとなった⁸⁾。2001 年、長田らは 2 と同様の骨格を持つシラクタエン 3 を *Fusarium* sp. RK 97-94 の培養液から単離・構造決定した⁹⁾。その比旋光度は 2 種の溶媒中(メタノールおよびクロロホルム)にて 0 (ゼロ) と観測されており、3 がラセミ体である可能性を示していた。シラクタエン 3 は、がん抑制遺伝子である p 53 変異株ヒト肺がん細胞の細胞周期を G 1 期で停止させる新規化合物であり、制がん剤のリード化合物として期待されている。一方、(–)-プラマニシン 4 は 1994 年

* 慶應義塾大学理工学部応用化学科

* Department of Applied Chemistry, Keio University

に Merck の研究グループにより *Stagonospora* sp. MF 5868 から抗菌活性物質として見出された γ -ラクタム型化合物である¹⁰⁾。その生成に関する研究は Harrison らによって精力的に行われ¹¹⁾、さらには 4 の内皮細胞依存性血管緊張低下作用が Kwan らにより報告された¹²⁾、アポトーシス誘引作用が Basaga らにより報告された¹³⁾。

これら一群の化合物は、いずれも脂溶性の側鎖を持つ γ -ラクタム構造を共通の骨格として有しているが、それらが示す生物活性は多様である。

Fig. 1 Structures of (-)-PI-091, (+)-epolactaene, lucilactaene, and (-)-pramanicin.

1.2 PI-091 の全合成

只野らは、糖質由来の化合物を出発物質に用いることにより、光学活性体として(-)-PI-091 1 の全合成を達成し、不明であったその絶対立体化学を決定した(スキーム 1)¹⁴⁾。すなわち、D-グルコースから容易に得られる化合物 5 から、アルデヒド 6 を経て Wittig 増炭反応などによりデカノン 7 へと誘導した。さらに、速度論支配によって、3-メチル-2-ブタノンから発生させたエノラートとのアルドール反応によって 8 を得、分子内ケタール化と続く脱水反応によってフラン 9 とした。フラン環の α 位にトリメチルシリル基を導入した 10 を基質に用いて高圧水銀ランプによる光化学的一重項酸素酸化反応を行ったところ、 γ -ヒドロキシ- γ -ラク톤の形成が効率よく進行し、11 が高収率で得られた。最後に γ -ラク톤環を液体アンモニアを用いて γ -ラクタム環へと変換し、天然型エナンチオマー 1 の全合成を完成させた。

岩澤らは、Fischer 型カルベン錯体への有機金属試剤の付加反応を利用する新規な炭素骨格形成反応を開発し、これを(-)-PI-091 1 の全合成に応用した(スキーム 2)¹⁵⁾。モリブデンを中心金属に持つカルベン錯体 12 にアセチリド 13 を付加させ、引き続きトシリソシア

Scheme 1 Total synthesis of (-)-PI-091 by Tadano and co-workers.

ナートを作用させたところ、*O*-環化体 14 を主成分とする環化体の混合物が得られた。これをルイス酸で処理し、*N*-環化体 15 に収率よく異性化させた。側鎖のオレフィンに対して Sharpless 不斉ジヒドロキシル化を行い、*N,O*-アセタール部位によるジアステレオマー 16a および 16b をそれぞれ高い光学純度で得た。このようにして得られた両ジアステレオマーのトシル基を還元的に除去し、二級水酸基を酸化することで 1 に変換した(天然物は約 1:1 のジアステレオマー混合物である)。極めて短い工程数での全合成達成である。

1.3 エポラクタエンの全合成

(+)-エポラクタエン 2 は、ほぼ同時期に 2 つの研究

Scheme 2 Total synthesis of (-)-PI-091 by Iwasawa and Maeyama.

グループによってその最初の全合成が達成され、不明であった絶対立体化学が明らかとなった。林および奈良坂は、2が有する共役トリエン部の立体選択的構築から合成を開始した(スキーム3)¹⁶⁾。テトラヒドロピラノール17から、Wittig反応およびHorner-Emmons反応によって増炭し、(E,E)-ジエン18を得た。これを速度論的脱プロトン化、続くアセトアルデヒドとのアルドール縮合によって(E,E,E)-トリエン19に導いた。再度 Horner-Emmons 反応を行い、E-選択的に二重結合を構築してβ-ケトアミド20を合成した。酸触媒による20とD-(+)-乳酸由来のアルデヒド21との Knoevenagel 縮合は、中程度の収率ではあるが目的とする22を与えた。構造中に5つの炭素-炭素二重結合を持つ22の化学選択的エポキシ化は、トリチルヒドロペルオキシドを用いて達成され、3:1のジアステレオマー比で23が得られた。脱保護の後にメジャー体を分離し、酸化を施すことで2の全合成を達成した。その後、林らは20のβ-ケトアミドをβ-ケトニトリルにすることで Knoevenagel 縮合の収率を、22の水酸基の保護基をトリエチルシリル基にすることで、エポキシ化の立体選択性を大幅に改善した合成経路を報告している¹⁷⁾。

Scheme 3 Total synthesis of (+)-epolactaene by Hayashi and Narasaka.

一方、古源らは収束的なアプローチによって(+)-エポラクタエン2の全合成に成功した(スキーム4)¹⁸⁾。彼らはマロン酸エステルとα-アルコキシアルデヒドを用いた立体選択的アルドール反応について検討を行い、塩化亜鉛の添加が高い選択性をもたらすことを見出した。この反応条件をD-(+)-乳酸から得られるアルデヒド24

に対して施し、9:1の立体選択性で25を得た。エポキシ環を構築して26とし、ギ酸で処理することでジアステレオ特異的にγ-ラクトン27へと変換した。カルボン酸をWeinrebアミドに変換した後、アンモニアを作用させるとラクトンが開環したアミド28が得られた。これにアルケニルリチウム29を作用させて(E)-α,β-エノン部を構築し、続いて酸化することでアルデヒド30とした。Stilleカップリングを用いて別途調製した(E,E)-ジエン-イリド31とアルデヒド30のWittig反応は、10:1という高いE-選択性で目的の32を与えた。最後にγ-ラクタム環を構築し、2へと導いた。

Scheme 4 Total synthesis of (+)-epolactaene by Kogen and co-workers.

小林らは、α,β-エポキシ-γ-ラクトン33から誘導されたオキシラニルアニオンを利用して、(+)-エポラクタエン2の全合成を行った(スキーム5)¹⁹⁾。このようなアニオンは橋頭位に局在化していると考えられるが、その有機合成反応への応用は未開拓であった。アルデヒドとのアルドール反応を検討した結果、エポキシラクトンからアニオンを発生させてから、いったんシリル基で捕捉した後に、フッ化物イオンを作用させることで反応が進行することを見出した。すなわち、リチウムジイソプロピルアミドおよび塩化トリメチルシリルの溶液中に、低温下、L-キシロースから調製されたエポキシラクトン33の溶液を滴下することで、シリル化された34を得た。一方、1,4-ブタンジオールから得られるアルデヒド35のWittig反応はE-選択的にエンイン36を与えた。高立体選択的なアルキンへのカルボ金属化を経て、ヨウ

化ジエニル 37 を得た。ビニルスズ 38 とヨウ化ジエニル 37 は Stille カップリングにより連結され、トリエン 39 へと変換された。さらに、安定イリドによる *E*-選択的な Wittig 反応などによって 40 に導いた。そしてシリル化されたエポキシラクトン 34 とアルデヒド 40 を混合し、フッ化テトラブチルアンモニウムにて処理すると、目的とするアルドール生成物 41 が得られた。二級水酸基の酸化、ついで γ -ラクトン環から γ -ラクタム環への変換を行い、2 の全合成を完成させた。その後、小林らは安価な L-(−)-乳酸を出発原料に用いて合成中間体 34 を合成し、より汎用性の高い 2 の合成経路を開発した²⁰⁾。これにより、種々の構造活性相関を目的とした研究が可能となった²¹⁾。

Scheme 5 Total synthesis of (+)-epolactaene by Kobayashi and co-workers.

最近、根岸らは、自らが開発した有機金属を用いた合成反応をポリエン側鎖の構築に駆使した(+)-エポラクタエン 2 の全合成を報告した(スキーム 6)²²⁾。合成の終盤では小林らの方法¹⁹⁾を用いることとし、その合成中間体となる 40 および 34 の立体選択的な合成を行った。プロパルギルアルコールから得られるヨウ化ビニル 42 に対し、パラジウム触媒による有機亜鉛試剤とのカップリング反応を施し 43 を得た。アルキンへのヒドロジルコニウム化を経てヨウ化ビニル 44 へと変換した後、再びパラジウム触媒によるカップリング反応によってエンイ

ン 45 を得た。アルキンへのジルコニウム触媒によるカルボアルミニウム化、続くヨウ素化によって 45 をヨウ化ジエニル 46 に導き、さらに 47 とのパラジウム触媒によるクロスカップリングを行い、テトラエン 48 を合成した。これをアルデヒド 40 へと変換した。一方の合成中間体である 34 の合成は、光学活性なプロパルギルアルコール誘導体 49 のチタニウム触媒によるトランス選択的なヒドロマグネシウム化、続くカルボキシル化およびラクトン化によって α,β -不飽和- γ -ラクトン 50 を得、これをエポキシ化することで効率的に行われた。このようにして得られた 40 および 34 から、小林らの方法に従い 2 を導いた。

Scheme 6 Total synthesis of (+)-epolactaene by Tan and Negishi.

1.4 ルシラクタエンの全合成

林らは、ヘミアミナルの保護基を新規に開発することにより、ルシラクタエン 3 の光学活性体としての全合成に成功した(スキーム 7)²³⁾。本研究の前に林らは、大正製薬のグループによって単離された同様の骨格を有する化合物(+)-NG-391 55²⁴⁾の全合成を、エポラクタエン 2 の全合成で開発した方法論¹⁷⁾を用いて達成している²⁵⁾。すなわち、共役ペンタエンを有する β -ケトニトリル 51 と L-(−)-リンゴ酸由来のアルデヒド 52 との *E*-選択的な Knoevenagel 縮合、続くジアステレオ選択的なエポキシ化により 53 を得た。 γ -ラクトン環を構築して 54 とし、 γ -ラクタム環への変換を経て 55 に導いた。次に、55 から 3 へのアプローチを試みた。ヘミアミナル部をメチルエーテルとし、さらに窒素原子と水

酸基を保護して 56 とした後、ヨウ化サマリウムにてエポキシドを還元して 57 を得た。すべての保護基をトリフルオロ酢酸によって除去したところ、オキシ Michael 反応も進行して標的分子である 3 が得られてきた。しかしながら、得られた 3 は完全にラセミ体であり、おそらく中間体 58 もしくは 59 を経て 3 が生成したものと思われる。ラセミ化が進行しない反応条件の探索の結果、ヘミアミナル部の保護基を中性条件下にて除去可能なフェニルセレンルエチル基に変えることで、光学活性体として 3 が得られることを見出した。中間体 60 を経て合成された 3 は右旋性を示したことから、天然から単離された 3 はラセミ体であることを証明した。

Scheme 7 Total synthesis of lucilactaene by Hayashi and co-workers.

Coleman らは、両端が異なる金属で置換された 1,3-ブタジエン誘導体を用いた連続クロスカップリング反応を鍵として、ルシラクタエン 3 の収束的な全合成を達成した(スキーム 8)²⁶⁾。マレイン酸イミド誘導体 61 にアリルインジウムを作用させ、位置選択的にアリル化された 62 を得た。末端ビニル基を水酸基に変換して得られる 63 から銅アート錯体を調製し、酸塩化物 64 とカップリングすることで 65 を得た。Coleman らは、両末端がスズおよびホウ素にて置換されているジエン 66 を合成

し、Stille/鈴木-宮浦カップリングを連続的に行うことで様々なポリエン誘導体が短工程にて得られることを報告している²⁷⁾。以降はその方法に従って合成が進められた。すなわち、66 とヨウ化ジエニル 67 の化学選択的な Stille カップリングは、収率よくテトラエン 68 を与えた。続いて、得られた 68 と臭化ビニル 65 の鈴木-宮浦カップリングによって、標的化合物の全炭素骨格を有する 69 へと変換された。最後に、69 から脱保護の条件下、オキシ Michael 反応も進行させ 3 に導いた。

Scheme 8 Total synthesis of lucilactaene by Coleman and co-workers.

1.5 プラマニシンの全合成

Barrett らはキラル全合成を通じて、不明であったプラマニシン 4 の側鎖エポキシ環の相対立体化学および絶対立体化学を決定した(スキーム 9)²⁸⁾。L-グルタミン酸から得られる α,β-不飽和-γ-ラクタム 70 に対しアミノシリル亜鉛アート錯体を共役付加させ、生じたエノラートを光学活性なアルデヒド 71 にて捕捉した後、シリルアミンをエタノリシスすることによりワンポットにて 72 を得た。1段階目の共役付加反応、ならびに 2段階目のアルドール反応、いずれの工程においても高い立体選択性を示した。水酸基を酸化し、得られたジカルボニル化合物をニッケル触媒下、ジメチルジオキシランにて酸化すると、単一化合物としてヒドロキシケトン 73 が得られた。シラン 73 の Fleming-玉尾酸化は、ケイ素-炭素結合を立体特異的に酸素-炭素結合に変換し 74 を与えた。化合物 74 の保護基を除去することで得られた最終

生成物は、天然物と同様のスペクトルを示したが、比旋光度の符号は反対の+を示す非天然型エナンチオマー *ent*-4 であった。また、アルデヒド 71 のエナンチオマーを用いて同様のルートで合成を行ったところ、4 とは異なるスペクトルを示す化合物(すなわちジアステレオマー)が得られることも確認された。これにより、4 の完全な立体化学が決定された。

Scheme 9 Total synthesis of (+)-pramanicin by Barrett and co-workers.

只野らは、出発物質にD-キシロース由来の化合物を用いて天然型(−)-プラマニシン 4 の全合成を達成した(スキーム 10)²⁹⁾。5-デオキシ- α -D-キシロフラノース誘導体 75 の3位水酸基の酸化と、続く Grignard 反応は、高立体選択的に 76 を与えた。アルデヒド 77 に変換の後、1,3-ジチアン由来のアニオンの求核攻撃は α -キレーション支配による遷移状態を経由して進行し、78 が単一のジアステレオマーとして得られた。ジチアン部をアルコキシメチル基に変換し、さらにビニル基をオゾン分解することでアルデヒド 79 としたところ、テトラヒドロフラン環の形成が起こり γ -ラクトール 80 を得た。 γ -ラクタム環の構築は、アミド-メシラート体 81 の分子内 S_N2 置換反応により行った。酸素アニオンの攻撃による γ -ラクトン体の生成も伴ったが、非プロトン性溶媒中、水素化ナトリウムで処理することで、望む *N*-環化体が優先して得られた。ついでメトキシメチル基を脱保護して 82 とし、メチルケトン 83 へと誘導した。ケトン 83 と別途調製した光学活性なアルデヒド 84 とのアルドール縮合によって天然物の全炭素骨格を構築し、最後にシリル基の脱保護によって 4 の全合成を完了した。

Scheme 10 Total synthesis of (−)-pramanicin by Tadano and co-workers.

2. スピロ環状構造を有する γ -ラクタム型化合物

2.1 構造と生物活性

(−)-シューロチン A 85 は、1976 年に Tamm らにより *Pseudeurotium ovalis* STOLK の培地から単離された天然有機化合物である(図 2)³⁰⁾。その 12, 13 位-ジプロモ誘導体を用いた X 線結晶構造解析により、絶対立体化学を含めた完全な立体構造が明らかにされた。1981 年には同種の培地から Tamm らにより、4 種類の構造類縁体、シューロチン B, C, D および E が³¹⁾、さらには 1993 年に 2 つの研究グループにより *Aspergillus fumigatus* から (−)-シューロチン F₂ (8-O-デメチルシューロチン A) 86 も単離された³²⁾。これらはいずれも特異な 1-オキサ-7-アザスピロ[4.4]ノネン-4, 6-ジオン骨格を基本構造としている。日本化薬の研究グループによって 85 がラット褐色腫細胞(PC 12 細胞)に対して神経突起誘導活性を示すことが報告され³³⁾、生物学的にも注目を集めた。一方、三共の研究グループは 1991 年に抗菌活性を有する化合物として、(+)-シネラゾール 87 を *Aspergillus fumigatus* から単離・構造決定した³⁴⁾。側鎖に存在するエポキシ環以外は、85 と同様の構造を有している。シネラゾール 87 の絶対立体化学は、五十嵐らによって後に決定された³⁵⁾。(−)-アザスピレン 88 は、掛谷および長田らによって *Neosartorya* sp. から 2002 年に単離された³⁶⁾。中心骨格は 85 と同じであるが、側鎖に酸化度が異なる構造、すなわち (*E,E*)-ヘキサ

ジェニル基およびベンジル基を有している。また、88は血管内皮増殖因子が誘導する内皮細胞の遊走を抑制することで、血管新生阻害活性を示すことが見出されている。

(-) - シューロチン A 85 の生合成研究は Tamm らにより詳細に行われ、85 の炭素骨格は 1 分子のプロピオニル-CoA をスターターとして、4 分子のマロニル-CoA、1 分子の L-フェニルアラニン、そして 2 分子の L-メチオニンが順次縮合して形成されていることが解明された³⁷⁾。(+) - シネラゾール 87 や (-) - アザスピレン 88 も同様の経路を経て生合成されていると考えられている。

Fig. 2 Structures of (-)-pseurotin A, (-)-pseurotin F₂, (+)-synerazol, and (-)-azaspirene.

2.2 シューロチン、シネラゾール、アザスピレンの全合成

1990 年代にシューロチン類の合成研究が Tamm らによって報告されているが、全合成には至っていなかった³⁸⁾。スピロ環状構造を有する γ -ラクタム型化合物の全合成は、2000 年代に入ってから 2 つのグループによって相次いで達成された。林らは、(-) - アザスピレン 88 の不斉全合成に成功し、その絶対構造を明らかにした(スキーム 11)³⁹⁾。2-ペンテン酸メチル 89 に対し Sharpless 不斉ジヒドロキシル化反応を行い、生成したジオールをイソプロピリデン化することで、高い光学純度のアセトニド 90 を得た。エステル 90 からシリルケテンアセタールを誘導し、アルデヒド 91 との向山アルドール反応を検討した結果、臭化マグネシウムを添加することで、高立体選択的に望む 92 が得られることを見出した。これをアミド 93 に変換し、再結晶によってほぼ光学的に純粋な化合物とした。水素化ナトリウムにて 93 を処理すると、分子内でアミドのアルキンへの付加が起こり、 γ -ラクタム 94 が得られた。エチルケトン 95 へと変換した後、ヘプタジエナール 96 とのアルドール反応と続く酸化反応を行ったところ、生成した 1,3-ジ

ケトン 97 は、分取薄層クロマトグラフィーによる精製過程において一部がスピロ化合物 98 へと変換された。得られた 97 と 98 の混合物にトリル酸を作用させると、完全に 1-オキサ-7-アザスピロ[4.4]ノネン-4,6-ジオン骨格に収束し、かつベンジリデン部の水和が進行し単一異性体として 99 が得られた。最後に、シリル基の脱保護によって 88 の合成を完了した。この最後の 2 工程の順序が重要であり、すなわち 98 に対してシリル基の脱保護の後に酸性条件にて水和反応を行うと、レトロアルドール反応を経たラセミ化が進行してしまうことも示された。

Scheme 11 Total synthesis of (-)-azaspirene by Hayashi and co-workers.

只野らは、D-グルコースから 2 つのセグメント 106 および 107 を合成し、これらを連結することで (-) - シューロチン A 85 のエナンチオ特異的全合成を達成した(スキーム 12)⁴⁰⁾。D-グルコースより得られる 100 の 3 位水酸基を酸化した後、Grignard 反応にてビニル基を導入したところ、標的化合物のスピロ炭素原子に相当するキラル中心が高立体選択的に構築され、101 を得た。アルデヒド 102 に導いた後、銅塩存在下、ベンジル Grignard 試剤で処理することで高ジアステレオ選択的

に付加体 103 が得られた。ついでアルデヒド 104 を経て γ -ラクツールを構築することで 105 とし、保護基の変換および酸化反応によりエチルケトン 106 へと導いた。D-グルコースから別途調製したアルデヒド 107 とケトン 106 のアルドール反応は、塩基としてカリウムヘキサメチルジシラジドを用いることで速やかに進行した。続いて三級水酸基の保護基(トリエチルシリル基)のみを選択的に除去した後、アルドール反応によって生じた水酸基を酸化すると、分子内でヘミアセタール化が進行し 108 が得られた。新たに生じた三級水酸基はピリジン中塩化チオニルにて容易に脱離し、1-オキサ-7-アザスピロ[4.4]ノネン-4,6-ジオン骨格を有する 109 が得られた⁴¹⁾。 γ -ラクトン環を γ -ラクタム環に変換して 110 とし、弱酸性条件にて処理することでエナミド 111 を得た。この 111 の酸化の検討を行ったところ、メタクロロ過安息香酸を用いた場合に、選択的にベンジリデン部が酸化を受け、ジオール体を得られることを見出した。得られたジオール体を酸化反応によりベンゾイル 112 とした後、メトキシメチル基を除去することで(-)-シューロチン F₂ 86 の全合成が達成された。さらに、メタノール中、カンファスルホン酸にて処理し(-)-シューロチン A 85 の全合成も完了した。

只野らは、(-)-アザスピレン 88 の全合成にも同様の合成経路によって成功している(スキーム 13)⁴⁰⁾。エチルケトン 106 から発生させたエノラートに対し、臭化リチウム存在下、ヘプタジエナール 96 を反応させることでアルドール付加体を得られた。ついで選択的な三級水酸基の保護基の除去により 113 へと変換し、前述と同様な工程によって 115 へと導いた。最後に、酸性条件にてメトキシメチル基を除去することで、標的化合物である 88 を天然型エナンチオマーとして得た。

林らは、(-)-アザスピレン 88 の合成に用いた鍵中間体 95 から(-)-シューロチン A 85 および(+)-シネラゾール 87 の全合成を行った(スキーム 14)^{42,43)}。ケトン 95 とアルデヒド 116 とのアルドール反応は、アルドール付加体 117 を与えた。続く酸化および薄層クロマトグラフィーによる精製を繰り返すことでスピロ化合物 118 を得た。ベンジリデン部だけの化学選択的な酸化は、ジメチルジオキシランによって達成され、ジオール 119 が単一異性体として得られた。ベンジル位水酸基の酸化と続くシリル基の脱保護によって 120 とし、メタノール中塩化アセチルにて処理することで、(-)-シューロチン F₂ 86 および(-)-シューロチン A 85 がそれぞれ得られた。主生成物として得られた 86 は、同様の条件による操作によって 85 へと変換された。さらに、(+)-シネラゾール 87 の全合成がケトン 95 とアルデヒド 121 とのアルドール反応から達成されている。

Scheme 12 Total syntheses of (-)-pseurotins A and F₂ by Tadano and co-workers.

Scheme 13 Total synthesis of (-)-azaspirene by Tadano and co-workers.

以上、興味深い生物活性を有する γ -ラクタム型化合物の全合成について紹介した。いずれの合成においても、有機合成化学者が特異な γ -ラクタム構造を有する天然有機化合物に対し、それぞれ個性的な手法でアプローチしてきたことがわかる。天然物合成において、今後もますます独創的な方法論の開発がなされていくことを期待したい。

文 献

- 6) Y. Mizushima, S. Kobayashi, K. Kuramochi, S. Nagata, F. Sugawara, K. Sakaguchi, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **273**, 784 (2000)
- 7) J. Nakai, K. Kawada, S. Nagata, K. Kuramochi, H. Uchiro, S. Kobayashi, M. Ikekita, *Biochim. Biophys. Acta*, **1581**, 1 (2002)
- 8) (a) Y. Nagumo, H. Kakeya, J. Yamaguchi, T. Uno, M. Shoji, Y. Hayashi, H. Osada, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **14**, 4425 (2004); (b) Y. Nagumo, H. Kakeya, M. Shoji, Y. Hayashi, N. Dohmae, H. Osada, *Biochem. J.*, **387**, 835 (2005)
- 9) H. Kakeya, S. Kageyama, L. Nie, R. Onose, G. Okada, T. Beppu, C. J. Norbury, H. Osada, *J. Antibiot.*, **54**, 850 (2001)
- 10) R. E. Schwartz, G. L. Helms, E. A. Bolessa, K. E. Wilson, R. A. Giacobbe, J. S. Tkacz, G. F. Bills, J. M. Liesch, D. L. Zink, J. E. Curotto, B. Pramanik, J. C. Onishi, *Tetrahedron*, **50**, 1675 (1994)
- 11) (a) P. H. M. Harrison, D. W. Hughes, R. W. Riddoch, *Chem. Commun.*, **1998**, 273; (b) P. Duspara, S. I. Jenkins, D. W. Hughes, P. H. M. Harrison, *ibid.*, **1998**, 2643; (c) P. H. M. Harrison, P. A. Duspara, S. I. Jenkins, S. A. Kassam, D. K. Liscombe, D. W. Hughes, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 4390
- 12) C.-Y. Kwan, P. H. M. Harrison, P. A. Duspara, E. E. Daniel, *Jpn. J. Pharmacol.*, **85**, 234 (2001)
- 13) O. Kutuk, A. Pedrech, P. Harrison, H. Basaga, *Apoptosis*, **10**, 597 (2005)
- 14) (a) R. Shiraki, A. Sumino, K. Tadano, S. Ogawa, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 5551 (1995); (b) *idem*, *J. Org. Chem.*, **61**, 2845 (1996)
- 15) (a) N. Iwasawa, K. Maeyama, *J. Org. Chem.*, **62**, 1918 (1997); (b) N. Iwasawa, *J. Synth. Org. Chem., Jpn.*, **56**, 413 (1998)
- 16) Y. Hayashi, K. Narasaka, *Chem. Lett.*, **1998**, 313
- 17) Y. Hayashi, J. Kanayama, J. Yamaguchi, M. Shoji, *J. Org. Chem.*, **67**, 9443 (2002)
- 18) (a) S. Marumoto, H. Kogen, S. Naruto, *J. Org. Chem.*, **63**, 2068 (1998); (b) *idem*, *Tetrahedron*, **55**, 7129 (1999); (c) S. Marumoto, H. Kogen, S. Naruto, *ibid.*, **55**, 7145 (1999); (d) M. Marumoto, H. Kogen, *J. Synth. Org. Chem., Jpn.*, **58**, 183 (2000)
- 19) (a) K. Kuramochi, H. Itaya, S. Nagata, K. Takao, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 7367 (1999); (b) K. Kuramochi, S. Nagata, H. Itaya, K. Takao, S. Kobayashi, *ibid.*, **40**, 7371 (1999)
- 20) K. Kuramochi, S. Nagata, H. Itaya, Y. Matsubara, T. Sunoki, H. Uchiro, K. Takao, S. Kobayashi, *Tetrahedron*, **59**, 9743 (2003)
- 21) (a) K. Kuramochi, Y. Mizushima, S. Nagata, F. Sugawara, K. Sakaguchi, S. Kobayashi, *Bioorg. Med. Chem.*, **12**, 1983 (2004); (b) K. Kuramochi, R. Matsui, Y. Matsubara, J. Nakai, T. Sunoki, S. Arai, S. Nagata, Y. Nagahara, Y. Mizushima, M. Ikekita, S. Kobayashi, *ibid.*, **14**, 2151 (2006)
- 22) Z. Tan, E. Negishi, *Org. Lett.*, **8**, 2783 (2006)
- 23) J. Yamaguchi, H. Kakeya, T. Uno, M. Shoji, H. Osada, Y. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **44**, 3110 (2005)
- 24) 菅原孝子, 篠永英樹, 志村洋史, 吉川玲子, 山本京子, 特開平 8-319289
- 25) Y. Hayashi, J. Yamaguchi, M. Shoji, *Tetrahedron*, **58**, 9839 (2002)
- 26) R. S. Coleman, M. C. Walczak, E. L. Campbell, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 16038 (2005)
- 27) R. S. Coleman, M. C. Walczak, *Org. Lett.*, **7**, 2289 (2005)
- 28) (a) A. G. M. Barrett, J. Head, M. L. Smith, N. S. Stock, *Chem. Commun.*, **1999**, 133; (b) A. G. M. Barrett, J. Head, M. L. Smith, N. S. Stock, A. J. P. White, D. J. Williams, *J. Org. Chem.*, **64**, 6005 (1999)
- 29) S. Aoki, T. Tsukude, Y. Miyazaki, K. Takao, K. Tadano, *Heterocycles*, **69**, 49 (2006)
- 30) (a) P. Bloch, C. Tamm, P. Bollinger, T. J. Petcher, H. P.

- Weber, *Helv. Chim. Acta*, **59**, 133 (1976); (b) H. P. Weber, T. J. Petcher, P. Bloch, C. Tamm, *ibid.*, **59**, 137 (1976); (c) P. Bloch, C. Tamm, *ibid.*, **64**, 304 (1981)
- 31) W. Breitenstein, K. K. Chexal, P. Mohr, C. Tamm, *Helv. Chim. Acta*, **64**, 379 (1981)
- 32) (a) J. Wink, S. Grabley, M. Gareis, R. Thiericke, R. Kirsch, *Eur. Pat. Appl.*, EP 546474 (1993); (b) J. Wenke, H. Anke, O. Sterner, *Biosci. Biotech. Biochem.*, **57**, 961 (1993)
- 33) D. Komagata, S. Fujita, N. Yamashita, S. Saito, T. Morino, *J. Antibiot.*, **49**, 958 (1996)
- 34) O. Ando, H. Satake, M. Nakajima, A. Sato, T. Nakamura, T. Kinoshita, K. Furuya, T. Haneishi, *J. Antibiot.*, **44**, 382 (1991)
- 35) Y. Igarashi, Y. Yabuta, T. Furumai, *J. Antibiot.*, **57**, 537 (2004)
- 36) Y. Asami, H. Kakeya, R. Onose, A. Yoshida, H. Matsuzaki, H. Osada, *Org. Lett.*, **4**, 2845 (2002)
- 37) (a) P. Mohr, C. Tamm, *Tetrahedron*, **37**, 201 (1981); (b) C. Tamm, *Pure & Appl. Chem.*, **65**, 1309 (1993)
- 38) (a) M. Dolder, X. Shao, C. Tamm, *Helv. Chim. Acta*, **73**, 63 (1990); (b) X. Shao, M. Dolder, C. Tamm, *ibid.*, **73**, 483 (1990); (c) Z. Su, C. Tamm, *ibid.*, **78**, 1278 (1995); (d) *idem*, *Tetrahedron*, **51**, 11177 (1995)
- 39) Y. Hayashi, M. Shoji, J. Yamaguchi, K. Sato, S. Yamaguchi, T. Mukaiyama, K. Sakai, Y. Asami, H. Kakeya, H. Osada, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 12078 (2002)
- 40) (a) S. Aoki, T. Oi, K. Shimizu, R. Shiraki, K. Takao, K. Tadano, *Heterocycles*, **62**, 161 (2004); (b) *idem*, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **77**, 1703 (2004)
- 41) S. Aoki, T. Ohi, K. Shimizu, R. Shiraki, K. Takao, K. Tadano, *Heterocycles*, **58**, 57 (2002)
- 42) Y. Hayashi, M. Shoji, S. Yamaguchi, T. Mukaiyama, J. Yamaguchi, H. Kakeya, H. Osada, *Org. Lett.*, **5**, 2287 (2003)
- 43) Y. Hayashi, M. Shoji, T. Mukaiyama, H. Gotoh, S. Yamaguchi, M. Nakata, H. Kakeya, H. Osada, *J. Org. Chem.*, **70**, 5643 (2005)

PROFILE

高尾賢一 慶應義塾大学理工学部応用化学科・専任講師 博士(工学)

〔経歴〕1995年慶應義塾大学大学院理工学研究科応用化学専攻博士課程修了, 同年財団法人相模中央化学研究所研究員, 1996年東京理科大学薬学部助手, 1998年慶應義塾大学理工学部応用化学科助手, 2001年から現職。2005-06年米国スクリプス研究所フロリダ客員研究員。〔専門〕有機合成化学。〔連絡先〕e-mail: [REDACTED]

青木伸也 三井化学株式会社触媒科学研究所・研究員 博士(理学)

〔経歴〕2005年慶應義塾大学大学院理工学研究科基礎理工学専攻博士課程修了, 同年三井化学株式会社入社。2006年から現職。〔専門〕有機合成化学, 触媒化学。〔連絡先〕e-mail: [REDACTED]

只野金一 慶應義塾大学理工学部応用化学科・教授 工学博士

〔経歴〕1970年慶應義塾大学工学部応用化学科卒, 1973年同大学工学部応用化学科助手, 1975年同大学院工学研究科応用化学専攻博士課程修了, 1977-79年米国イリノイ大学博士研究員, 1988年慶應義塾大学理工学部応用化学科助教授, 1994年から現職。〔専門〕有機合成化学。〔連絡先〕e-mail: [REDACTED]