三環性海洋アルカロイドの 全合成

樹林 千尋*
青柳 榮
阿部 秀樹

Total Synthesis of Tricyclic Marine Alkaloids

Chihiro Kibayashi*, Sakae Aoyagi, and Hideki Abe

The purpose of this review is to describe some of our achievements in the total synthesis of the tricyclic marine alkaloids isolated from the ascidians such as fascicularin, lepadiformine, and cylindricine C. The first total synthesis of (±)-fascicularin and (±)-lepadiformine was accomplished employing a stereocontrolled intramolecular hetero-Diels-Alder reaction of an *N*-acylnitroso moiety to an exocyclic diene. The synthesis of natural (−)-enantiomer of lepadiformine was then undertaken using a highly efficient protocol involving a new variant of an *N*-acyliminium ion-initiated intramolecular spirocyclization. These syntheses of lepadiformine led to revision of the published structure of the natural product, formerly assigned incorrectly, and established its absolute stereochemistry to be 2*R*,5*S*,10*S*,13*S*. The developed strategy based on the spirocyclization was also applied to the total synthesis of (+)-cylindricine C and (−)-fascicularin. The ability of fascicularin to damage DNA by acting as an alkylating agent was investigated.

Key words: total synthesis, tricyclic marine alkaloids, lepadiformine, fascicularin, cylindricine C, acyl-nitroso compounds, hetero-Diels-Alder reaction, azaspirocyclization, fascicularin-DNA adduct, DNA-alkylating aziridinium ion

はじめに

1994年11月、筆者らは、新着のテトラヘドロンレターズ誌上に発表された奇妙な構造式を持つ天然物に関する報告を目にした。この天然物は、Biardら¹⁾により地中海チュニジア沖で採取されたホヤ *Clavelina lepadiformis* からKBヒト腫瘍細胞に対して中程度の細胞増殖抑制活性を示すアルカロイドとして単離され、レバジホルミンと名付けられた。レバジホルミンの構造解析は¹Hおよび¹³C NMRスペクトルを中心とする各種スペクトルによって行われ、アザスピロ環を含むユニークな三環性構造1(図1)が提出された。注目すべきは、この提出式においてアミノアルコール部分が双性イオンとして表記されていることであり、筆者らは前例のないこの奇異な構造に対し一見して疑念を抱いた。しかし、Biardらはこの双性イオン構造に対して「非常に興味ある構造」と強調し、この構造が生物活性発現に関与することを示唆していた。レバジホルミンは、その後Djibouti付近で採取されたホヤ *C. moluccensis* から単離され、上記腫瘍細胞増殖抑制活性のほか抗不整脈作用や血圧降下

作用等心臓血管系への作用が確認されている²⁾。

レバジホルミンの発見と前後してBlackmanら³⁾によりタスマニア沖で採取されたホヤ *C. cylindrica* から単離されたシリンドリシンA-K(6a–6k)も、レバジホルミン提出式1と同様にスピロ環状アミンを含有する特徴的な三環性骨格を有している。さらに、1997年SmithKline Beecham社のグループ⁴⁾によりミクロネシア海域で採取されたホヤ *Nephteis fascicularis* から単離されたファシクラリン(5)も、上記レバジホルミンおよびシリンドリシンアルカロイドの基本骨格であるピロロキノリン骨格と類似のピリドキノリン骨格を有しており、これら一群のホヤ由来の天然物は三環性海洋アルカロイドとして新しいアルカロイドグループを形成する(図1)。

上述のように、筆者らはBiardらによって提出された双性イオン構造1に疑問を持ったので、その正否を明らかにするために1の合成を行った。その結果、提出式1は誤りであり、また双性イオンとしても存在しないことが明らかになった。さらに筆者らはレバジホルミンの全合成研究を進めた結果、レバジホルミンのA/B環はシリンドリシンアルカロイド6a–6kのような*cis*-1-アザデカリンではなく、ファシクラリン(5)と同じ*trans*-1-アザデカリンであることが判明し、レバジホルミンおよびファシクラリンの初の全合成を達成するとともにレバ

* 日本薬科大学薬品反応化学分野

* Nihon Pharmaceutical University

Fig. 1 Tricyclic marine alkaloids isolated from the ascidians.

ジホルミンの構造を2式のように訂正した。

さらに筆者らはレパジホルミンの合成研究の過程で、スピロ環状アミンを含む三環性骨格を立体選択的に構築するための有力な方法を見出し、この方法を用いてレパジホルミン(2)の光学活性体の効率的な全合成を達成するとともに天然物の絶対配置を2*R*,5*S*,10*S*,13*S*と決定した。レパジホルミンの構造が筆者らによって確定された後、ごく最近になって*C. moluccensis*からレパジホルミン関連アルカロイドとしてレパジホルミンB(3)およびレパジホルミンC(4)が発見され、レパジホルミンという従来の呼称はレパジホルミンAに変更することが提唱されている⁵⁾。

さらに筆者らは、上記スピロ環化反応を共通の手段として他の三環性アルカロイドの合成に応用展開することを試み、ファシクラリン(5)およびシリンドリシンC(6c)の光学活性体の全合成にも成功した。本稿では、筆者らが行ったこれらのアルカロイド合成の経過とレパジホルミンの構造決定について述べる。また、ファシクラリンの腫瘍細胞増殖阻害活性の作用機構について行った

最近の研究の成果についても触れたい。

1. (±)-ファシクラリンおよび(±)-レパジホルミンの合成

ヒドロキサム酸7の酸化により生成するアシルニトロソ化合物8は単離不能な不安定中間体であるが、強力なジェノフィル活性を有しており、ジエンと容易にヘテロ Diels-Alder(D-A)反応を起こして1,2-オキサジン9を与える(式1)⁶⁾。本反応を分子内反応として行くと、1回の反応操作でヘテロ環の構築および炭素骨格への窒素および酸素官能基の立体選択的導入が可能となる。筆者らは本反応の有用性に着目し、これまで本反応を利用したアルカロイド合成を広く行ってきた^{7,8)}。上述のように、筆者らはレパジホルミン提出式1に疑問を持ったので、提出式の正否を確かめるために1の合成を行うこととし、その鍵段階としてアシルニトロソ化合物の分子内ヘテロ D-A 反応の利用を考慮した。

1.1 分子内アシルニトロソ Diels-Alder 反応を利用する三環性1,2-オキサジンの立体選択的構築^{9,10)}

1の合成は、スキーム1に示すようにヒドロキサム酸10の酸化によって生じるアシルニトロソ化合物11の分子内[4+2]環化付加反応を経由する経路を想定した。この際、1のA/B環に相当する*cis*-1-アザデカリン骨格を構築するためには、アシルニトロソ環化付加反応がコンホマー11Aを経由するシン面付加反応として進行し、A/B シス付加体12aが立体選択的に生成しなければならない。しかしこの環化付加反応は、コンホマー11Bを経由するアンチ面付加反応として進行しA/B トランス付加体12bを与える可能性もある。12bはA/B環が*trans*-1-アザデカリンであるファシクラリン(5)の合成中間体に相当する。11のようなシクロヘキサン環外に共役二重結合を有するアシルニトロソ化合物の分子内[4+2]環化付加反応は四級中心の構築を伴うが、このようなアシルニトロソ環化付加反応は前例がなく、また、その立体選択性も不明であったので初めに本反応について検討することにした。

環化付加反応に用いるヒドロキサム酸の合成は次のように行った(スキーム2)。ケトン13のHorner-Emmons反応により*E/Z*比13:1で得られた不飽和ニトリル14をDIBALHで還元して不飽和アルデヒド15とし、再びHorner-Emmons反応、次いでDIBALH還元を行ったのち*E/Z*異性体を分離して(1*E*,3*E*)-ジェノール16を

得た。16をアルデヒド17を経てエステル18に変換後、ヒドロキシルアミンで処理してヒドロキサム酸19とした。

アシルニトロソ化合物はソルボリシスを受けて直ちに分解する不安定な中間体であるため、アシルニトロソD-A反応は通常無水条件下で行われる。そこで、常法に従いクロロホルム中0℃で19を過ヨウ素酸テトラプロピルアンモニウム(Pr_4NIO_4)を用いて酸化すると、アシルニトロソ化合物20の生成を経て[4+2]環化付加反応が進行し、合計収率58%で環化付加生成体が得られ

た(表1, エントリー1)。しかし、A/Bトランス付加体21とA/Bシス付加体22の生成比は2.1:1であり、レバジホルミン提出式1よりもファシクラリン5に対応する立体配置を持つA/Bトランス異性体の生成が優先することがわかった。

上述のようにアシルニトロソ化合物は水中で不安定であるが、以前、筆者らは本反応を分子内反応として水系溶媒中で行ったところ、極めて強力なジエノフィル活性

Table 1 Intramolecular Diels-Alder reaction of the *N*-acylnitroso compound^a.

Entry	Periodate	Solvent	21:22 ^b	Yield (%) ^c
1	Pr_4NIO_4	CHCl_3	2.1:1	58
2	Pr_4NIO_4	$\text{H}_2\text{O}-\text{MeOH}$ (5:1)	4.5:1	80
3	Bu_4NIO_4	$\text{H}_2\text{O}-\text{MeOH}$ (5:1)	4.5:1	84
4	Bu_4NIO_4	$\text{H}_2\text{O}-\text{DMF}$ (5:1)	4.7:1	75
5	Bu_4NIO_4	$\text{H}_2\text{O}-\text{DMSO}$ (5:1)	4.8:1	77

^a All reactions were carried out by treatment of the hydroxamic acid 19 with the periodate at 0 °C for 30–45 min. ^b The ratios were determined by HPLC analysis. ^c Isolated combined yields.

を有するアシルニトロソ化合物の環化付加反応は分解反応に優先して0℃で速やかに進行し、短時間(5分以内)で完了することを認めた¹¹⁾。また水系溶媒中では基質の疎水性基が疎水空間内圧縮効果¹²⁾を受けることにより、有機溶媒中の反応と比べて、収率および立体選択性が顕著に向上することを見出した。この知見に基づき、ヒドロキサム酸 19 の過ヨウ素酸酸化を水系溶媒中で行ったところ、期待どおり収率およびアンチ面選択性がともに明らかに向上し(表 1, エントリー 2-5), 水-ジメチルスルホキシド(DMSO)中 Bu_4NIO_4 を用いた場合には, 4.8:1(収率 77%)の比率でトランス付加体 21 が主生成体として得られた(エントリー 5)。

このように, アシルニトロソ D-A 反応はアンチ面選択的に進行することが判明したが, その理由は, 本環化反応が相対的に安定なエンド-アンチ遷移状態配座 20A (図 2) を経由して進行する経路 a がエネルギー的に有利であるためと考えられる。これに対して, エンド-シン配座 20B および 20C を経由する経路 b および c は, いずれもシクロヘキサン環とアシルニトロソ側鎖間の立体的反発のため不利となるのであろう。

Fig. 2

レバジホルミン提出式 1 の A/B 環に相当する *cis*-1-アザデカリン骨格を構築するためには, シン面選択的アシルニトロソ D-A 反応を行う必要がある。上述のように, アシルニトロソ化合物 20 の [4+2] 環化付加反応においては, A/B トランス付加体を与えるエンド-アンチ遷移状態配座 20A が最も安定であると考えられるが, 筆者らは, 20A の配座エネルギーを高めて相対的に不安定化させることができれば環化付加反応の立体選択性が逆転し望むシン面選択性が得られるのではないかと考えた。そこで, シクロヘキサン環外ジェンの 1 位に立体的にかさ高い置換基を導入すればアシルニトロソ側鎖間に

1,3-allylic strain¹³⁾が生じるため, エンド-アンチ遷移状態配座 23B (図 3) はエネルギー的に不利になり, エンド-シン配座 23A が相対的に有利となって経路 a を経由する A/B シス付加体 24 の生成が優先すると予測した。このような予測に基づき, アシルニトロソ化合物の環外ジェンに導入する置換基として十分なかさ高さを持ち導入が容易でしかも後の工程で除去可能な臭素を選び, アシルニトロソ化合物の前駆体となるプロモジェンヒドロキサム酸 31 の合成を次のように行った。

Fig. 3

ケトン 26 の Horner-Emmons 反応により, *E/Z* 比 16:1 で得られた不飽和ニトリルを DIBALH 還元により不飽和アルデヒド 27 とし, 臭素付加の後ピリジンによる脱離反応を行って *E/Z* 比 1:1.4 でプロミド 28 を得た。次いで Horner-Emmons 反応, DIBALH 還元, アルケン異性体の分離を経て (1*Z*,3*E*)-ジェノール 29 を得, 相間移動触媒の存在下アルコールをベンジル化して保護した後カルボン酸 30 へ導き, さらにヒドロキサム酸 31 へ誘導した(スキーム 3)。

31 をクロロホルム中室温で Pr_4NIO_4 によって酸化すると, 上述の経路 a (図 3) を経由する環化付加反応が進行し, 予想どおり A/B シス付加体 33 が優先的に生成することがわかった(スキーム 4)。しかしその選択性は 2.6:1 と低く, 環化生成体の合計収率はわずか 8% に過ぎなかった。また, 反応温度を上げたり水系溶媒を用いたりした場合も分解反応が起こるのみで環化生成体は得られなかった。このように D-A 反応が進行しにくいのは, アシルニトロソ化合物 32 のジェン部に存在する電子吸引性のブロム原子がドナー成分(HOMO)としての活性を著しく低下させているため, いったん生成した 32 は環化を受けにくく分解反応の進行が優先するためと考えられる。この問題の解決策として, 筆者らは次の方法を考慮した。すなわち, アシルニトロソ化合物に対

Scheme 3

Scheme 4

して強力なジエン成分として働く 9,10-ジメチルアントラセン¹⁴⁾によって短寿命の 32 を安定な [4+2] 環化付加体 35 として捕捉し、高温条件を適用すればレトロアシルニトロソ D-A 反応によって再生した 32 が分解反応に先んじて速やかに分子内環化付加を受け、所望の [4+2] 環化付加体を与えるものと考えられる。そこで、31 を 9,10-ジメチルアントラセンの存在下室温で過ヨウ素酸酸化を行うと容易に分子間 D-A 反応が進行し、安定な結晶性化合物として [4+2] 環化付加体 35 が好収率で得られた。次に 35 をベンゼン中加熱還流すると、期待どおりレトロ D-A 反応によって再生したブロムアシルニトロソ化合物 32 の分子内 [4+2] 環化付加反応が進行し、シス付加体 33 とトランス付加体 34 の 5.5 : 1 混合物が合計収率 75% で得られた (スキーム 4)。

1.2 (±)-ファシクラリンの合成¹⁰⁾

以上の検討結果から、環外ジエンを有するアシルニトロソ化合物の分子内 D-A 反応はジエン上の臭素置換の有無によりその立体経路を制御することが可能であることが判明し、[4+2] 環化付加体である三環性 1,2-オキサジンをトランスおよびシス異性体 (21 および 33) として立体選択的に合成する方法を確立することができた。前にも述べたように、21 および 33 の A/B 環の立体配置は、それぞれファシクラリン (5) およびレバジホルミン提出式 1 の A/B 環の立体配置に対応している。そこで、21 を利用して未だ全合成が行われていないファシクラリンの合成を行うこととした。

21 のオレフィン二重結合を水素化して 36 とし、後の工程を考慮してアルコール保護基を MOM 基からベンジル基に変え 37 とした (スキーム 5)。37 の N-O 結合をナトリウムアマルガムによって還元的に切断してアミノアルコール 38 とし、水酸基を TBDPS 基で保護、次いで脱ベンジル化後第一級アルコールをトシル化して 39 へ導き、水素化ナトリウムで処理すると開環反応が進行しほぼ定量的な収率で三環性ラクタム 40 を与えた。40 のラクタム環の還元的開環については種々検討した結果、 $\text{BH}_3 \cdot \text{NH}_3$ とブチルリチウムより調製したリチウムアミドトリヒドロボラート (LiNH_2BH_3)^{15,16)} の使用が有効であった。本法によって高収率で得られたアミノアルコールはアミノ基を Cbz 基で保護して 41 とした。

41 の第一級アルコールを Swern 酸化によってアルデヒドとし、Grignard 反応を行ってヘキシル基を導入後 PCC 酸化によりケトン 42 とした (スキーム 6)。42 をパラジウム触媒を用いて水素化すると、脱 Cbz 化後イミニウムイオン 43 の生成を経て還元的アミノ化が進行し、三環性アミン 44 および 45 が 1.3 : 1 の比率で生成したが、ファシクラリンの合成に必要な α -ヘキシル体 45 はマイナー成績体であった。なお、 β -ヘキシル体 44 は分子力場計算 (CACH 4.0 MM2) の結果からその安定配座は 44B であることが示唆された。

以上の結果から、上記還元的アミノ化反応においては、イミニウム中間体への上面からの水素付加は立体的

ケトン 42 のシリル基を除去し光延反応を経て β -アルコール 47 へ導き、エタノール中パラジウム触媒を用いる水素化を行った。しかしこの場合も期待したシン付加は起こらず、下面からの水素付加(アンチ付加)が優先し β -ヘキシル体 50 と α -ヘキシル体 49 の 1.7 : 1 混合物が得られるにとどまった(表 2, エントリー 1)。さらに、溶媒を酢酸エチルに変えた場合も 1.3 : 1 とアンチ付加がわずかに優先した(エントリー 2)。これらの結果から、酸素原子を含む極性溶媒を用いた場合には、溶媒の酸素原子がパラジウム触媒に競合的に配位するため基質分子の水酸基のパラジウムへの配位が阻害され、期待したシン付加が起こりにくくなったものと考えられた。そこで、酸素原子を含まない無極性溶媒中での水素化反応を検討した。その結果、ベンゼン中の反応では選択性が

Table 2 Cyclization of 47 via intramolecular reductive amination.

Entry	Solvent	49:50 ^a	Yield (%) ^b
1	EtOH	1:1.7	63
2	AcOEt	1:1.3	66
3	benzene	3.4:1	65
4	cyclohexane	5.2:1	62

^aThe ratios were based on the isolated products. ^bIsolated combined yields.

に不利であると考えられる。従って、所望の α -ヘキシル体を主成績体として得るためには上面からの水素付加を有利に導く方策を講じる必要がある。筆者らはそのような立体制御法として、3 位に β -水酸基を持つイミニウムイオン 48 を用いれば、水酸基の触媒への配位効果¹⁷⁾によって水素付加が水酸基がある β 面で起こり(シン付加)、ファシクラリンの合成に必要な α -ヘキシル体 49 が得られるものと予想した(スキーム 7)。そこで上記

予想どおりシン付加に逆転し、3.4:1の比で所望の α -ヘキシル体 **49** が主成績体として得られることが判明した(エントリー 3)。さらに、ベンゼンよりも極性の低いシクロヘキサン中ではより高いシン選択性(5.2:1)が得られた(エントリー 4)。なお、 β -ヘキシル体 **50** の立体配座については、ヘキシル基がアキシアル配位をとる全いす形配座 **50B** は不安定であると予想される。分子力場計算の結果もこれを裏づけており **50B** が **50A** よりも約 2.0 kJ/mol 不安定であることが示された。

このようにして、立体的に不利なイミニウム中間体の上面からの水素付加を可能にする立体制御法を見出し、所望の **49** を得ることができた。ファシクラリン(**5**)の全合成は **49** へのチオシアナート基の導入によって完成する。そこで、種々の条件下チオシアニル化^{18,19)}を試みたが、主として脱離反応が起こり、チオシアニル基の導入は極めて難航した。光延反応条件下 **49** にチオシアン酸のベンゼン溶液²⁰⁾を反応させた場合も脱離成績体 **51** (54%)が主成績体であったが、イソチオシアナート **52** (2%)の生成を伴い、20%という低収率ながら目的とする(±)-ファシクラリン[(±)-**5**]が得られた(スキーム 7)。合成完成後、Faulkner 教授から天然物の ¹H および ¹³C NMR スペクトルを送っていただき合成品のスペクトルと比較の結果、両者は完全に一致することが確認された。これによりファシクラリンの最初の全合成を達成するとともに天然物の構造を確定することができた。ファシクラリンはその後 Funk ら²¹⁾によってもラセミ体の全合成が行われたが、この合成においてもチオシアニル化の段階は極めて低収率(12%)であり、チオシアニル基の導入はファシクラリン合成における大きな課題として残された。

1.3 (±)-レバジホルミン提出式の合成^{9,10)}

前にも述べたように、プロモアシルニトロソ化合物 **32** の[4+2]環化付加反応によって立体選択的に得られたオキサジノラクトム **33** の A/B 環とレバジホルミン提出式 **1** の A/B 環は、ともに *cis*-1-アザデカリン骨格であるので、**33** は **1** の合成前駆体として利用できると考えられる。そこで、当初の目的であったレバジホルミン提出式の正否を確かめるために、**33** から出発する **1** の合成を行うこととした。

32 の[4+2]環化付加反応によって得られた A/B シスおよび A/B トランスオキサジノラクトム **33** と **34** の 5.5:1 混合物は分離困難であったので、混合物のまま水素化を行った後分離し、ナトリウムアマルガムにより N-O 結合開裂を行いジオールラクトム **53** を得た(スキーム 8)。**53** をエポキシド **54** に変換後水素化ナトリウムで処理すると、ラクトム窒素によるエポキシ環への 5-*exo* 攻撃²²⁾により分子内閉環反応が進行し三環性ラク

Scheme 8

タムが生成した。生成物の水酸基を MOM 基で保護して **55** とし、 LiNH_2BH_3 によってラクタム環(B 環)の還元的開環を行った後アミノ基を保護してアザスピロデカン **56** を得た。

上記 **56** をヘキシルケトン **57** に変換した後水素化を行うと、Cbz 基の除去とともに還元的アミノ化が起こり、三環性アミン **59** が単一異性体として生成した(スキーム 9)。本反応における高立体選択性は、イミニウム中間体 **58** において A 環による立体障害のため β 側からの水素付加が阻止され、 α 側からの付加が一方向的に起こることによって発現すると説明できる。**59** の立体配座は、初めに水素の α -付加によって生じた舟形ピペリジン配座 **59A** が反転し安定ないす形配座 **59B** として存在すると考えられる。また、ヘキシル側鎖が所望の β 配置を持つことは、¹H NMR スペクトル NOE 測定実験によって確認された。アキシアルヘキシル基を持つ **59B** は一見不安定であり、*cis*-A/B 環の反転によりヘキシル基がエクアトリアル位を占める **59C** の方が安定と思える。しかし Weinreb ら²³⁾は三環性アミン **59** と同じ立体配置を持つレバジホルミン提出式 **1** の配座解析の結果、**1** はアキシアルヘキシル配座で存在すると述べており、この配座解析の結果に従えば **59C** は C 9 と C 14 間の 1,3-ジアキシアル相互作用により **59B** よりも不安定であると考えられる。最後に、**59** の MOM を除去することにより三環性アミノアルコール **60** を得た。

このようにして、レバジホルミン提出式 **1** と同じ立体配置を持つ **60** が合成できたので、**60** の ¹H および ¹³C NMR スペクトルを Biard 教授より恵与された天然レバジホルミンのスペクトルと比較したところ、両者のスペクトルは明らかに異なることが確認された。また、合成した **60** は双性イオン構造をとっていないことが明らか

Scheme 9

になった。これらの事実は、Biard らによりレバジホルミンに対して提出された1式が誤りであることを示しており、筆者らが1式に対して抱いた当初の疑問を裏付ける結果になった。また筆者らによる60の合成の完成直前にWeinrebら²³⁾も60の合成を達成し、筆者らの得た結論と同様に提出式は誤りであり訂正の必要があると述べている。さらにPearsonら²⁴⁾は、60と同じcis-1-アザデカリンA/B環を持つ異性体として三環性アミノアルコール61-63(図4)のラセミ体合成を行い、天然レバジホルミンと比較の結果、いずれの異性体もレバジホルミンと一致しないことを報告している。

Fig. 4 The cis-1-azadecalin A/B ring fusion series of the tricyclic aminoalcohols.

これらの結果は、レバジホルミンのA/B環はtrans-1-アザデカリンであることを示唆しているが、さ

Fig. 5 The trans-1-azadecalin A/B ring fusion series of the tricyclic aminoalcohols with the C14-hydroxymethyl and the C9-ring methylene groups in the cis relationship.

らにBiardら¹⁾によりレバジホルミンのH9とH14間にNOEの存在が指摘されていることから、レバジホルミンの構造(相対配置)は、このような構造条件を満たす64か2(図5)のいずれかであろうと推定した。

1.4 (±)-レバジホルミンの合成および提出式の訂正¹⁰⁾

上述の推定に従い、初めに三環性アミノアルコール64の合成を行うこととした。前述の三環性オキサジン36をN-O結合の還元的開裂、次いで第二級アルコールのメシル化によってメシラート65に変換し、塩基処理を行って閉環し三環性ラクタム66に導いた(スキーム10)。次いでラクタム環の還元的開環、N-Cbz化、第一級アルコールのSwern酸化を経てアルデヒド67を得、Grignard反応を行うとα-およびβ-アルコール68aおよび68bの混合物が2.0:1の比で得られた。なお、マイナー成績体68bは光延反応を経て水酸基の立体配置を反転することにより、68aに変換することができる(67からの合計収率81%)。

Scheme 10

上記68aと68bの2.0:1混合物を酸化してアミノケ

トン 69 とし、分子内還元的アミノ化によって単一立体異性体として生成した環化成績体の脱保護を行い、三環性アミノアルコール 64 を得た(スキーム 11)。しかし、合成した 64 の ^1H および ^{13}C NMR スペクトルは上記 60 の場合と同様にレパジホルミンのスペクトルと異なっており、64 もレパジホルミンの構造として該当しないことが判明した。

Scheme 11

上記の検討結果から、レパジホルミンの構造としてはもう一方の推定式 2 が最も可能性が高いと思われる。そこで、上述の α -アミノアルコール 68a より出発する 2 の合成を以下のように行った。すなわち 68a の Cbz 基を除去してアミノアルコール 70 とし、トリフェニルホスフィンおよび四臭化炭素を用いて立体配置反転を伴う分子内環化²⁵⁾を行うと三環性アミン 71 が得られた。これを塩酸により脱保護して目的とするアミノアルコール 2 を得た(スキーム 12)。しかし期待に反して 2 の NMR スペクトルもレパジホルミンのスペクトルとは一致しないことがわかった。結局、これまでの検討結果からは、レパジホルミンに可能な 8 つの相対配置のすべてがレパジホルミンの構造に該当しないことになり、レパジホルミンの構造解明は迷宮に入り込んでしまった。

Scheme 12

ところで、Biard らによって単離された天然レパジホルミンは油状物であったため、X線結晶構造解析による構造決定は不可能であった。そのため結晶性誘導体の調

製が種々試みられたが、いずれも不成功に終わっている^{24,26)}。筆者らがラセミ体として合成した上記遊離塩基 2 も油状物であり、その塩酸塩も天然物と同様に油状物であると思われたが、2 のメタノール性塩酸溶液を濃縮乾固したところ塩酸塩が固化することがわかった。さらに、この塩酸塩の ^1H および ^{13}C NMR スペクトルを Biard 教授から恵与されたレパジホルミン天然標品のスペクトルと比較したところ、両者は完全に一致することが確認された。この想定外の発見が突破口となりレパジホルミンの構造解明において手詰まりであった状況が一挙に開かれ、レパジホルミンの正しい構造は 2 式で示されることが明らかになった。また 2 は双性イオン構造をとっていないことが確認された。以上の結果から、Biard らが構造決定に用いた天然サンプルは塩酸塩であったにもかかわらずこれを遊離塩基として取り扱ったために、誤った双性イオン構造 1 が導かれたものと推定される。事実、彼らは天然物の分離精製の最終段階でメタノール-1 N 塩酸 (99:1) 溶液を蒸発乾固することによってレパジホルミンを得ており、単離された天然標品は実際には塩酸塩であったと思われる。

筆者らの合成した上記 2 の塩酸塩は、エーテルから再結晶すると単結晶が得られたので X 線結晶構造解析(図 6)を行い、2 式によって示されるレパジホルミンの相対配置を最終的に確定した。また、この X 線結晶構造解析の結果からレパジホルミンの B 環は、ヘキシル側鎖がアキシアル配座を避け、安定なエクアトリアル配座を占めるのに都合のよいねじれ舟形配座をとっていることが明らかになった。

このように天然物が結晶化しない場合でもラセミ体が結晶化し X 線結晶構造解析が可能になることがあり、筆者らはラセミ体供給手段としての有機合成の重要性を認識した。

Fig. 6 The X-ray structure (Chem 3 D representation) of synthetic (±)-lepadiformine hydrochloride [(±)-2·HCl].

レパジホルミンに対して提出された構造式が誤りであることが指摘されて以来、いくつかのグループが構造解明を目指していたが、筆者らの研究によってレパジホルミンの構造が初めて明らかになり、提出式 1 に対する当初の疑問は解決した。筆者らが提出したねじれ舟形 B 環を含む構造式 2 はレパジホルミンを特徴づける立体構造

式として広く認識され、本式の発表後、いくつかの研究グループによって行われたレバジホルミンのラセミ体合成²⁷⁾、および後述の光学活性体合成のいずれの報告論文中でもこの立体構造式が採用されている。

2. アザスピロ環化反応を共通鍵反応とする(−)-レバジホルミン、(+)-シリンドリシン C、(−)-ファシクラリンの合成

2.1 (6*S*)-1-アザスピロデカン骨格の構築^{28,29)}

上述のように、筆者らはヘテロ D-A 反応を共通の鍵反応として用いることにより、ファシクラリン(5)およびレバジホルミン(2)の最初のラセミ体合成を達成した。天然物であるこれらのアルカロイドや他のシリンドリシンアルカロイド 6a-k は純粋なエナンチオマーであると考えられるが、ファシクラリンとシリンドリシンアルカロイドについては旋光度の記載がなく、また奇妙なことにレバジホルミンは旋光度ゼロと報告されている。また、これらの天然物はいずれも絶対配置は未決定であり、ファシクラリンとレバジホルミンについては光学活性体の合成は行われていなかった。筆者らは、これらの三環性アルカロイドの光学活性体合成を簡便かつ効率的に行うための方法論として、三環性骨格に共通するアザスピロ環(A/C環)を共通の手法で構築するための鍵反応の開発を意図して以下の研究を行った。

(*S*)-*N*-Boc ピロリドン 72³⁰⁾と共役ジエンを有する Grignard 試薬の反応によりケトン 74 を得、これをトルエン-THF(95:5)中 0℃で2時間ギ酸によって処理すると、アシルイミニウムイオン 75 を生成後 3' 位における C-O 結合形成とスピロ環化が1段階で達成され、76 を好収率(88%)で与えた(スキーム 13)。この際、3' 位へのホルモキシ基導入においてはβ-ホルマートの生成が優先するがその選択性は 1.6:1 と低かった。しかし、スピロ環化反応は5位のベンジルオキシメチル基による立体障害を避け、空間的に空いているアゾメチン基のβ側で進行し、完全な立体選択性で(6*S*)-1-アザスピロ[4.5]デカン骨格が構築されることがわかった。Speckamp ら³¹⁾によって開発された非共役オレフィン-アシルイミニウムイオンのスピロ環化反応は、通常、反応完結に長時間を要し、内部オレフィンを持つ 77 の 6-*exo-trig* 型²²⁾反応によるアザスピロデカン骨格 79 の構築では 42℃で14日間もの反応時間を要する(式 2)^{31c)}。これに対して、共役オレフィン-アシルイミニウムイオン 75 の 6-*exo-trig* 型スピロ環化反応は極めてスムーズに進行し、反応時間ははるかに短く 0℃で2時間以内に完了する。しかし、非共役オレフィン 81 を室温で1時間ギ酸で処理した場合は、このような環化反応は進行せず環状イミン 82 を与えるのみであったことから、スピ

ロ環化反応の進行には共役二重結合の存在が必須であることがわかった。75 のスピロ環化はカチオン性の6員環いす形遷移状態を経由して進行すると考えられるが²⁸⁾、共役二重結合はこの遷移状態においてアリル型カチオンを形成することによって遷移状態の安定化に寄与し、環化を促進するのであろう。

2.2 (−)-レバジホルミンの合成^{28,29)}

こうして得たアザスピロ体 76 を加水分解してアリルアルコールとし、さらに酸化してエノン 83 に導いた(スキーム 14)。83 は(*S*)-BINALH で還元すると高ジアステレオ選択的(97% de)に(*S*)-アリルアルコール 84 を与えた。84 の二重結合を水素化後 Boc 基を除去してアミノアルコール 85 とし、前述(1.4)の開環反応(70 → 71)の場合と同様にトリフェニルホスフィンおよび四臭化炭素で処理して三環性アミンに導き、最後に水素化によ

て脱ベンジル化を行うと(−)-レパジホルミン[(−)-2]が得られた。

合成品は遊離塩基で $[\alpha]_D -15.0$ (MeOH)を示し、また前述のラセミ体の場合と異なりガム状物質として得られた塩酸塩は $[\alpha]_D +2.6$ (CHCl₃)を示した。しかし、前述のように天然レパジホルミンの旋光度はゼロと報告されているため、旋光度の比較からレパジホルミンの絶対配置を決定することはできなかった。そこで、Biard 教授から恵与された塩酸塩と考えられる前記の天然標品を遊離塩基に変換し、キラル HPLC 上合成品と比較したところ両者は完全に一致することが確認され²⁸⁾、レパジホルミンの絶対配置は(−)-2 式で示されるように 2*R*,5*S*,10*S*,13*S* であることが明らかになった。一方、筆者らがレパジホルミンの訂正式 2 を発表後 Weinreb ら³²⁾もレパジホルミンの光学活性体合成を目指していたが、筆者らとはほぼ同時期に(−)-2 の合成に成功し、Mosher 法により天然物の絶対配置を決定し筆者らと同じ結論を得ている。

Scheme 14

筆者らによる天然型レパジホルミン[(−)-2]の全合成は、アザスピロ環化反応を鍵段階として極めて効率的に行われ、既知化合物である(*S*)-*N*-Boc ピロリドン 72²⁹⁾より 9 工程、通算収率 31% で達成された。レパジホルミンの全合成は筆者らが行ったもの以外にこれまでラセミ体合成²⁷⁾が 3 例、光学活性体合成³²⁾が 1 例報告されているが、これらの中で上述の筆者らによる光学活性体合成は画期的といえる最短の工程と最高の収率で達成された。

2.3 (+)-シンドリシン C の合成³⁰⁾

上記スピロ環化反応は、1 段階で 1-アザスピロデカン骨格の構築と同時に側鎖 3' 位への酸素官能基の導入によってアザ三環性骨格構築の足がかりを与える点の特徴としており、この反応はレパジホルミン以外の他の三環性海洋アルカロイドの効率的合成にも応用できると考え

られる。そこで、本反応によって得られたアザスピロホルマート 76 を共通鍵中間体として利用するシンドリシン C (6c) の合成を行うことを計画し、以下の検討を行った。

76 より 3 工程で導かれた上記(*S*)-アリルアルコール 84 の *m*-クロロ過安息香酸によるエポキシ化を行うと、3'β-水酸基の関与により β-エポキシド 86 が優先的に得られた(66% de) (スキーム 15)。次いで、 $LiAlH_4$ 還元を行うとエポキシドの位置選択的開環が起こり、1,3-ジオール 87 が生成した。87 のメシル化は、立体障害を避けた 3'-OH で起こり位置選択的にメシレート 88 を与えた。88 の *N*-Boc 保護基を除去後、室温で炭酸水素ナトリウム飽和水溶液中に放置すると、立体配置反転を伴っ

Scheme 15

Fig. 7 The energy minimized structure of 90 and 91 (CACH 4.0 MM 2 calculation).

て直ちに閉環し三環性アミノアルコール **89** が生成した。**89** の Swern 酸化によって得られたケトン **90** は分子力場計算の結果, *trans*-1-アザデカリン骨格中の B 環が舟形である配座が安定配座であることがわかった (図 7)。さらに, *cis*-1-アザデカリン骨格を持つ三環性ケトン **91** は **90** の C5 エピマーに相当し, **90** よりも 5.5 kJ/mol 安定であることが計算によって示された。この計算結果から **90** は容易に **91** にエピ化することが予想されたので, **90** を室温で炭酸カリウム水溶液によって処理すると C5 不斉中心は完全なエピ化を受け **91** に変換された。最後に水素化を行ってベンジル保護基を除去することにより, (+)-シンドリシン C [(+)-**6c**] の全合成が達成された³³⁾。

2.4 (–)-ファシクラリンの合成²⁹⁾

上述の(–)-レパジホルミンおよび(+)-シンドリシン C の合成によって, アザスピロ環化反応は三環性アルカロイドを構築するための共通鍵反応として利用できることが判明した。ファシクラリンの光学活性体の合成は報告されていなかったため, 筆者らはさらにこの反応の適用範囲を広げ, ファシクラリンの最初の光学活性体合成に応用することとした。

上述のレパジホルミンの合成において, 不飽和ケトン **83** を (S)-BINALH によって還元するとエナンチオ選択的に (S)-アリアルアルコール **84** を生成することがすでに判明しているため, ファシクラリンの合成に必要な (R)-アリアルアルコール **92** は **83** を (R)-BINALH で還元することによって合成した (スキーム 16)。92 の二重結合を白金触媒を用いて水素化後, Boc 基を除去してアミノアルコール **93** とし脱水閉環を行うと三環性アミン **94** が得られた。**94** の水素化によりベンジル保護基を除去して得られたアルコール **95** を光延反応条件下チオシアネートアニオンで処理すると, チオシアネート **96** とともに (–)-ファシクラリン [(–)-**5**] が 1 : 1 の比率で生成した (合計収率 94%)。この反応では, 生成したチオシアネート **96** の一部が反応条件下 (ジクロロメタン, 室温, 15 分), 環拡大反応を受けてファシクラリンに変換されたと考えられる。このような環拡大反応として, シンドリシン A (**6a**) およびシンドリシン B (**6b**) は, それぞれの溶液を放置すると互いに異性化して同じ **6a** および **6b** の 3 : 2 平衡混合物となることが知られており, この相互変換はアジリジウム中間体 **98** を経由して起こると考えられている (式 3)^{3a)}。上記 (–)-ファシクラリンの生成も, **96** より *in situ* に生じたアジリジウムイオン **97** にチオシアネートイオンが求核攻撃し環拡大が起こった結果であると考えられる。そこで, **96** をアセトニトリル中室温で 3 日間放置したところ, 予想どおり環拡大反応が起こり, 収率 91% で (–)-ファシクラリン

に変換された (スキーム 16)。この結果, アミノアルコール **95** から (–)-ファシクラリンへの変換における合計収率は 90% となり, 前章 (1.2) で述べたアミノアルコール **49** のチオシアニル化反応による (±)-ファシクラリンへの変換収率 (20%) と比べて劇的な収率向上を達成することができた。鍵反応であるスピロ環化反応とこの環拡大反応の利用により (–)-ファシクラリン合成の収率は, 筆者ら (前述) および Funk ら²¹⁾ によって行われた (±)-ファシクラリン合成の収率 [それぞれ 0.9% (29 工程) および 2.4% (15 工程)] と比べて飛躍的な向上を遂げ, 既知の (S)-ラクタム **72** から出発して 11 工程, 通算収率 28% で全合成が完成した。

Scheme 16

筆者らが合成した(−)-ファシクラリン[(−)-5]は $[\alpha]_D-4.4$ (MeOH)を示したが、ファシクラリンの旋光度は文献⁴⁾に記載がなく、また天然品のストックがないため(−)-5の合成によって絶対配置を決定することはできなかった。しかし、この合成によって(−)-5の旋光度を明らかにすることができたので、今後天然アルカロイドが再度単離され旋光度が測定されることによって絶対配置が決定されることを期待したい。

3. ファシクラリンによる DNA 損傷の機構³⁴⁾

ファシクラリン(5)は Vero 細胞に対し細胞毒性($IC_{50}=14 \mu\text{g/mL}$)を示す。DNA 二重鎖の切断修復能力を欠く酵母菌株がファシクラリンに対して高い感受性を示すことから、ファシクラリンの細胞毒性はファシクラリンが DNA の損傷を誘導することによって、発現することが示唆されていた⁴⁾。このような DNA の損傷は、ファシクラリンが DNA のアルキル化剤として働くことによって起こると考えられる。そこでファシクラリンのアルキル化機構を明らかにする目的で以下の実験を行った。

筆者らが合成した前記(±)-ファシクラリンを pH 7 の緩衝液中 5'-³²P 標識 DNA と反応させた後、熱処理を行うことによりグアニンのアルキル化生成体 100 の生成が確認された(スキーム 17)。100 の生成は、ファシクラリンから生成したアジリジニウム中間体 97 を経由するものと考えられる。97 は高活性な DNA アルキル化剤であり、グアニンの 7 位窒素原子による求核攻撃を受けてファシクラリン-DNA 付加体 99 を生じ、さらに熱処理によって DNA がはずれ 100 を与える。ファシクラリンからグアニン付加体 99 への変換反応における中間体 97 は、前述(2.4)のチオシアナート 96 から(−)-ファシクラリンへの環拡大反応における中間体と同一物であり、両反応は 97 の生成を介して互いに逆反応の関係にあることは興味深い。

Scheme 17 DNA damage by fascicularin.

抗がん薬として臨床的に用いられるナイトロジェンマスタード 101 は最初に使用されたアルキル化剤として知られており、その DNA アルキル化能は分子内でアジリジニウムイオン 102 が形成されることによって生じる

(式 4)。また 101 と類似の構造を持つ抗がん薬であるメルファランやクロラムブシルも同様の機構によって DNA アルキル化を起こす。以上の研究によって、ファシクラリンはこれらの抗がん薬と同じく DNA アルキル化能を有するアジリジニウムイオンを生成する最初の天然物であることが明らかになった。

おわりに

冒頭に記したように、本研究はレバジホルミンと名付けられた新しい海洋アルカロイドに対して提出された構造(式 1)への疑問に端を発している。合成化学者なら誰でも思いつくことであろうが、筆者らも、1 の合成によってこの疑問が解けるのではないかと考え研究をスタートさせた。当初は、提出式 1 の合成を目指した研究であったが、その研究過程では必然的に 1 の基本骨格である 1-アザスピロ環を含む三環性骨格の立体選択的構築法の開発が必要となり、さらに開発された合成手法を他の三環性アルカロイドの合成に応用展開する方向へと研究対象が広がって行き、この研究に思わぬ深入りをするようになった。この研究で得られた成果のうち、特に共役ジエン-アシルイミニウムイオンスピロ環化反応を共通鍵反応とする合成戦略は、三環性海洋アルカロイドを効率的に入手するための実用性と汎用性を兼ね備えた最強の手段であると考えている。三環性海洋アルカロイドは構造のユニークさと抗腫瘍活性等の生物活性から最近急速に注目を集め出し、活発な全合成研究が進展しつつある。ごく最近、レバジホルミンの合成研究において筆者らと競合した Weinreb³⁵⁾によって、三環性海洋アルカロイドの全合成に関するタイムリーな総説も発表されている³⁶⁾。しかし、レバジホルミンの合成研究を開始した当時は三環性海洋アルカロイドの合成研究に携わるグループは少なく、筆者らはパイオニアとしての苦労と喜びを味わった。

かつて全合成は、天然物の構造決定のための花形ともいえる重要な手段であったが、近年の X 線結晶構造解析の普及や FT-NMR の出現により、今日では天然物の構造決定における全合成の意義は低下し、構造決定のための必須な手段ではないと見なされている。しかし、本稿で述べたレバジホルミンの場合に見られるように物理的構造解析手段には限界があり、誤った結論が導かれるこ

とがある。また、結晶化しない化合物に対してはX線結晶構造解析は無力であり構造や絶対配置をこれによって決めることはできない。今回の研究を通じて、全合成は天然物の構造決定における決定的な手段として、現在においても欠かすことのできない重要な研究対象であることを教えられた。本稿が、天然物化学における全合成の意義と偉力を改めて認識するための一助となれば幸いである。

(2007年2月5日受理)

文 献

- 1) J. F. Biard, S. Guyot, C. Roussakis, J. F. Verbist, J. Vercauteren, J. F. Weber, K. Boukef, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 2691 (1994)
- 2) M. Jugé, N. Grimaud, J. F. Biard, M. P. Sauviat, M. Nabil, J. F. Verbist, J. Y. Petit, *Toxicon*, **39**, 1231 (2001)
- 3) (a) A. J. Blackman, C. Li, D. C. R. Hockless, B. W. Skelton, A. H. White, *Tetrahedron*, **49**, 8645 (1993); (b) C. Li, A. J. Blackman, *Aust. J. Chem.*, **47**, 1355 (1994); (c) *idem, ibid.*, **48**, 955 (1995)
- 4) A. D. Patil, A. J. Freyer, R. Reichwein, B. Cartre, L. B. Killmer, L. Faucette, R. K. Johnson, D. J. Faulkner, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 363 (1997)
- 5) M. P. Sauviat, J. Vercauteren, N. Grimaud, M. Jugé, M. Nabil, J. Y. Petit, J. F. Biard, *J. Nat. Prod.*, **69**, 558 (2006)
- 6) アシルニトロソ化合物の Diels-Alder 反応に関する総説: (a) G. W. Kirby, *Chem. Soc. Rev.*, **6**, 1 (1977); (b) S. M. Weinreb, R. P. Staib, *Tetrahedron*, **38**, 3087 (1982); (c) J. Streith, A. Defoin, *Synthesis*, **1994**, 1107
- 7) 総説: C. Kibayashi, S. Aoyagi, *Synlett*, **1995**, 873
- 8) (a) M. Naruse, S. Aoyagi, C. Kibayashi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 1113; (b) S. Aoyagi, R. Tanaka, M. Naruse, C. Kibayashi, *J. Org. Chem.*, **63**, 8397 (1999); (c) T. Ozawa, S. Aoyagi, C. Kibayashi, *Org. Lett.*, **2**, 2955 (2000); (d) *idem, ibid.*, **66**, 3338 (2001); (e) T. Sato, S. Aoyagi, C. Kibayashi, *Org. Lett.*, **5**, 3839 (2003)
- 9) H. Abe, S. Aoyagi, C. Kibayashi, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 1223 (2000)
- 10) H. Abe, S. Aoyagi, C. Kibayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 4583 (2000)
- 11) M. Naruse, S. Aoyagi, C. Kibayashi, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 9213 (1994)
- 12) R. Breslow, *Acc. Chem. Res.*, **24**, 159 (1991)
- 13) (a) F. Johnson, *Chem. Rev.*, **68**, 375 (1968); (b) R. W. Hoffmann, *ibid.*, **89**, 1841 (1989)
- 14) (a) G. W. Kirby, J. G. Sweeny, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1973**, 704; (b) J. E. T. Corrie, G. W. Kirby, R. P. Sharma, *ibid.*, **1975**, 915; (c) G. E. Keck, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 4767
- 15) A. G. Myers, B. H. Yang, D. J. Kopecky, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 3623 (1996)
- 16) LiNH_2BH_3 によるラクタム環開環反応の応用例: 文献 8b
- 17) 「有機反応におけるヘテロ原子の配位効果」に関する総説: A. H. Hoveyda, D. A. Evans, G. C. Fu, *Chem. Rev.*, **93**, 1307 (1993)
- 18) Y. Tamura, T. Kawasaki, M. Adachi, M. Tanio, Y. Kita, *Tetrahedron Lett.*, **50**, 4417 (1977)
- 19) J. Burski, J. Kieszkowski, J. Michalski, J. Pakulski, A. Skowronska, *Tetrahedron*, **39**, 4175 (1983)
- 20) (a) H. Loibner, E. Zbiral, *Helv. Chim. Acta*, **59**, 2100 (1976); (b) H.-R. Sliwska, S. Liaaen-Jensen, *Tetrahedron: Asymmetry*, **4**, 361 (1993)
- 21) J. -H. Maeng, R. L. Funk, *Org. Lett.*, **4**, 331 (2002)
- 22) J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 734
- 23) (a) K. M. Werner, J. M. De los Santos, S. M. Weinreb, M. Shang, *J. Org. Chem.*, **64**, 686 (1999); (b) *idem, ibid.*, **64**, 4865 (1999)
- 24) (a) W. H. Pearson, N. S. Barta, J. W. Kampf, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 3369 (1997); (b) W. H. Pearson, Y. Ren, *J. Org. Chem.*, **64**, 688 (1999)
- 25) Y. Shishido, C. Kibayashi, *J. Org. Chem.*, **57**, 2876 (1992)
- 26) W. H. Pearson 教授よりの書簡
- 27) (±)-レバジホルミンの全合成: (a) P. Sun, C. Sun, S. M. Weinreb, *Org. Lett.*, **3**, 3507 (2001); (b) T. J. Greshock, R. L. Funk, *ibid.*, **3**, 3511 (2001); (c) P. Sun, C. Sun, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.*, **67**, 4337 (2002); (d) P. Schär, P. Renaud, *Org. Lett.*, **8**, 1569 (2006)
- 28) H. Abe, S. Aoyagi, C. Kibayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **41**, 3017 (2002)
- 29) H. Abe, S. Aoyagi, C. Kibayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 1473 (2005)
- 30) (a) T. Katoh, Y. Nagata, Y. Kobayashi, K. Arai, J. Minami, S. Terashima, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 5743 (1993); (b) *idem, Tetrahedron*, **50**, 6221 (1994)
- 31) (a) H. E. Schoemaker, W. N. Speckamp, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 1515; (b) *idem, ibid.*, **1978**, 4841; (c) H. E. Schoemaker, W. N. Speckamp, *Tetrahedron*, **36**, 951 (1980)
- 32) P. Sun, S. Sun, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.*, **67**, 4337 (2002)
- 33) シリンドリシナルカロイドの全合成: (±)-シリンドリシン A, B: (a) J. F. Liu, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.*, **64**, 8263 (1999); (±)-シリンドリシン A, D, E: (b) B. B. Snider, T. Liu, *ibid.*, **62**, 5630 (1997); (−)-シリンドリシン C: (c) G. A. Molander, M. Rönn, *ibid.*, **64**, 5183 (1999); (d) S. Canesi, D. Bouchu, M. A. Ciufolini, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **43**, 4336 (2004); (e) J. J. Swidorski, J. Wang, R. P. Hsung, *Org. Lett.*, **8**, 777 (2006); (f) M. A. Ciufolini, S. Canesi, M. Ousmer, N. A. Braun, *Tetrahedron*, **62**, 5318 (2006); (+)-シリンドリシン C: (g) J. Liu, R. P. Hsung, S. D. Peters, *Org. Lett.*, **6**, 3989 (2004); (h) T. Arai, H. Abe, S. Aoyagi, C. Kibayashi, *Tetrahedron Lett.*, **45**, 5921 (2004); (i) J. Liu, J. J. Swidorski, S. D. Peters, R. P. Hsung, *J. Org. Chem.*, **70**, 3898 (2005); (j) T. Shibuguchi, H. Mihara, A. Kuramochi, S. Sakuraba, T. Ohshima, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**, 4635 (2006); (+)-シリンドリシン C, D, E: (k) B. M. Trost, M. T. Rudd, *Org. Lett.*, **5**, 4599 (2003)
- 34) S. Dutta, H. Abe, S. Aoyagi, C. Kibayashi, K. S. Gates, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 15004 (2005)
- 35) S. M. Weinreb, *Chem. Rev.*, **106**, 2531 (2006)
- 36) 文献 35 以外の三環性海洋アルカロイドに関する総説: (a) S. M. Weinreb, *Acc. Chem. Res.*, **36**, 59 (2003); (b) C. Kibayashi, S. Aoyagi, H. Abe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **76**, 2059 (2003)

PROFILE

樹林千尋 日本薬科大学・教授

〔経歴〕 1965 年東北大学大学院薬学研究科修士課程修了, 1965 年東京薬科大学助手, 1970 年薬学博士(東北大学・亀谷哲治教授), 1971 年米国ペンシルバニア大学ジェーマンタウン研究所研究員, 1975 年東京薬科大学助教授, 1987 年東京薬科大学教授, 1993 年宮田専治学術振興会学術賞, 2005 年日本薬学会学会賞, 2005 年東京薬科大学名誉教授, 同年より現職。〔専門〕 有機合成化学。〔連絡先〕 e-mail: [REDACTED]

青柳 榮 東京薬科大学薬学部・准教授

〔経歴〕 1975 年東京薬科大学大学院博士課程修了, 薬学博士, 1976 年わかもと製薬株式会社入社, 1980 年米国コーネル大学博士研究員, 1981 年日本レダリー(現ワイス)株式会社入社, 1989 年東京薬科大学講師, 1994 年より現職。〔専門〕 天然物合成化学。〔連絡先〕 e-mail: [REDACTED]

阿部秀樹 東北薬科大学・講師

〔経歴〕 2000 年東京薬科大学大学院薬学専攻博士後期課程修了, 博士(薬学), 同年同大学薬学部助手, 2006 年より現職。〔専門〕 有機合成化学。〔連絡先〕 e-mail: [REDACTED]

有機合成化学協会誌掲載『新しい合成』アーカイブズ CD 実費配布 !!

有機合成化学協会誌 Vol. 57 (1999) ~ Vol. 62 (2004) に掲載された新しい合成 1800 件の抄録データを電子アーカイブズにまとめたものです。各レコードは、CambridgeSoft 社のホームページから無料でダウンロードできる ChemFinder Net により、閲覧・検索ができます。テキスト検索だけに限らず、部分構造式による反応検索ができることが最大の特徴です。なお、OS は Windows XP または Windows 2000 に限定されます (Mac では使えません)。

本会会員 (法人会員の社員も含みます) のみの実費 (400 円・送料込み) 配布となります。ご希望の会員は、400 円分の切手同封の上、事務局宛郵便にてお申し込み下さい。