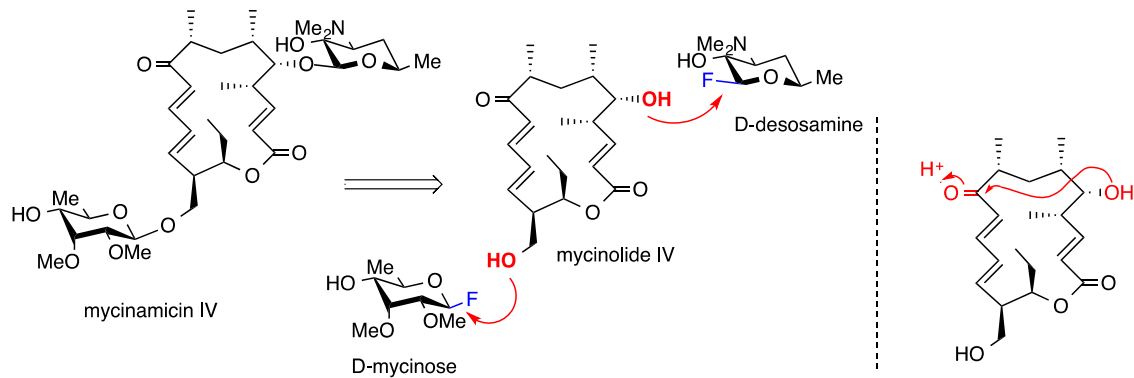


有機合成：一度やったらやめられない

東京工業大学理工学研究科 鈴木 啓介

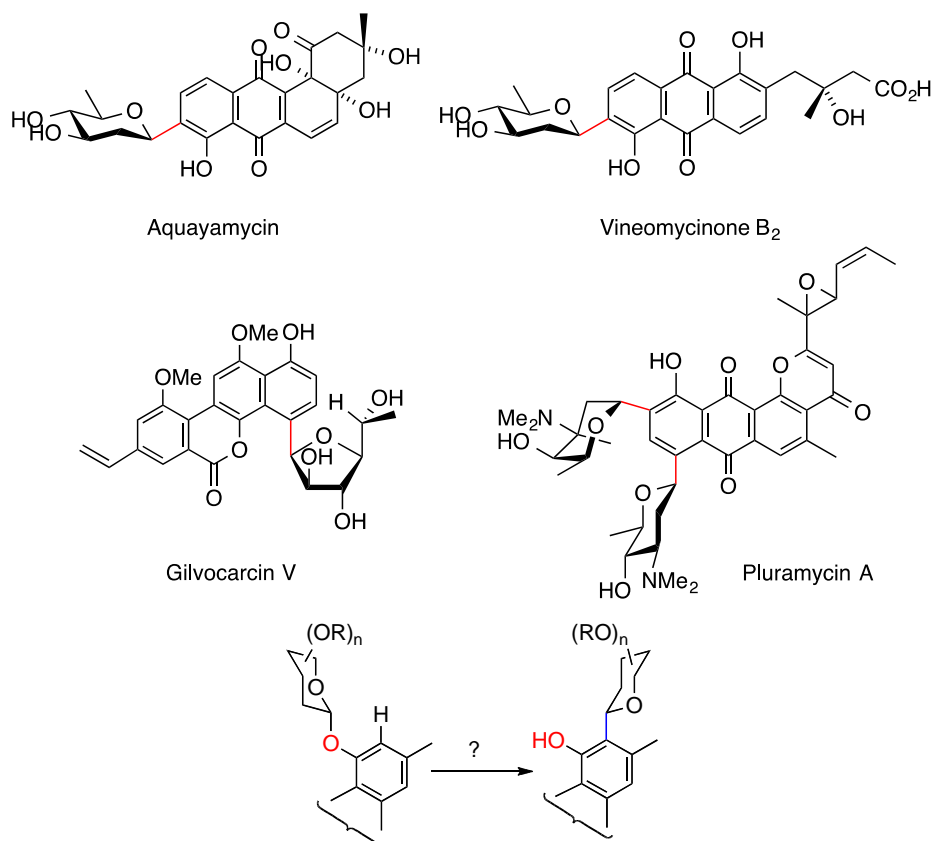
1. はじめに 約4半世紀前、私達はマクロライドの全合成を目指していた。二つの糖を導入するために、フッ化糖を用いたグリコシル化反応（向山-正田法）¹を試みた。通常は安定な C-F 結合が特別なルイス酸（ $\text{SnCl}_2\text{-AgClO}_4$ ）では強く活性化されることに基づいた方法である。しかし、ことは容易でなく、グリコシル化の条件でアグリコンがすぐ分解してしまった。苦心惨憺の末、活性化剤としてハフノセン錯体を見出し、ようやく全合成に至った²。



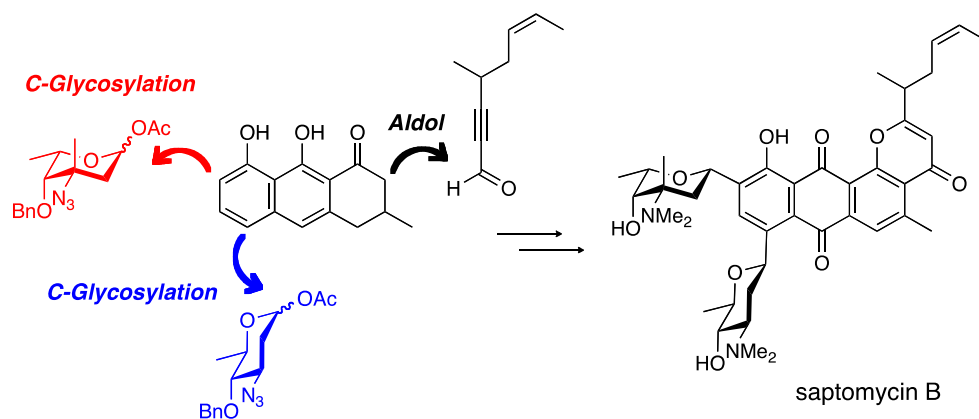
“この大変さは何だったのだろうか？”と省みると、標的分子が複合構造であることに思いあたった。たとえば、標的が糖タンパクだとしよう。そこでは糖の合成法とタンパク質の合成法とが仲良く働いてくれるとは限らない。すなわち、複合構造の標的には高次の問題が浮上するだろう。全合成はよく登山にたとえられるが、私達はあえて登攀困難な山（ハイブリッド天然物）を目指し、ルートを探索し、遭遇する問題に取り組むことにした。以下はその経緯である³。



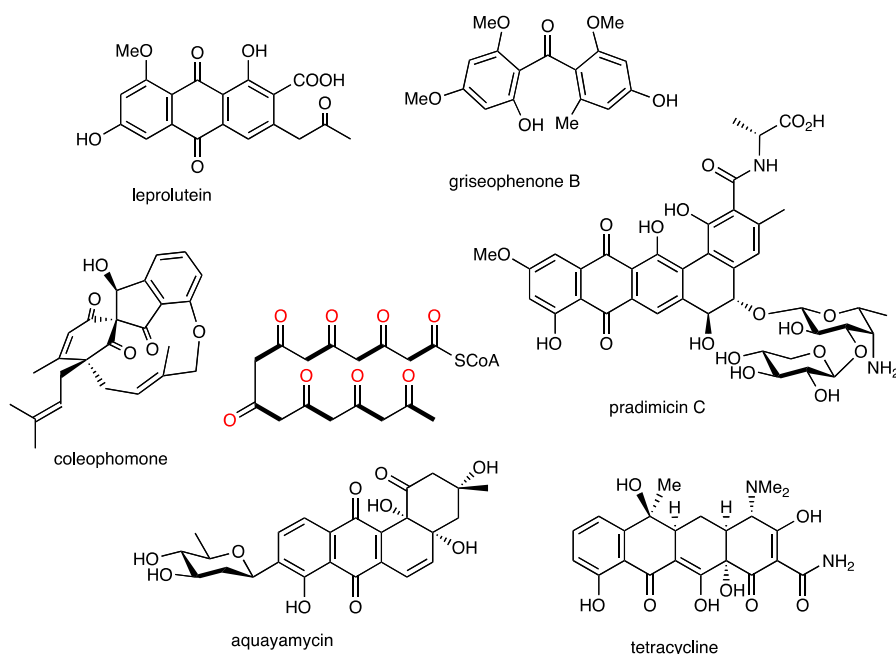
2. アリール C-グリコシド系抗生物質の合成 1970 年のアクアマイシンの登場以降⁴、この複合構造の天然物は増え続けている。一つの課題は糖と芳香環との結合形成であるが、生合成仮説から問題解決の道が開けた。すなわち、ベンズアントリン B という天然物では同じ糖が O-グリコシド、C-グリコシドとして芳香環に結合しており、もしかしたら生合成では糖が O-グリコシド経路で導入されているのでは? と考えた⁵。このヒントから種々のアリール C-グリコシドの選択的構築への道が開けた⁶。



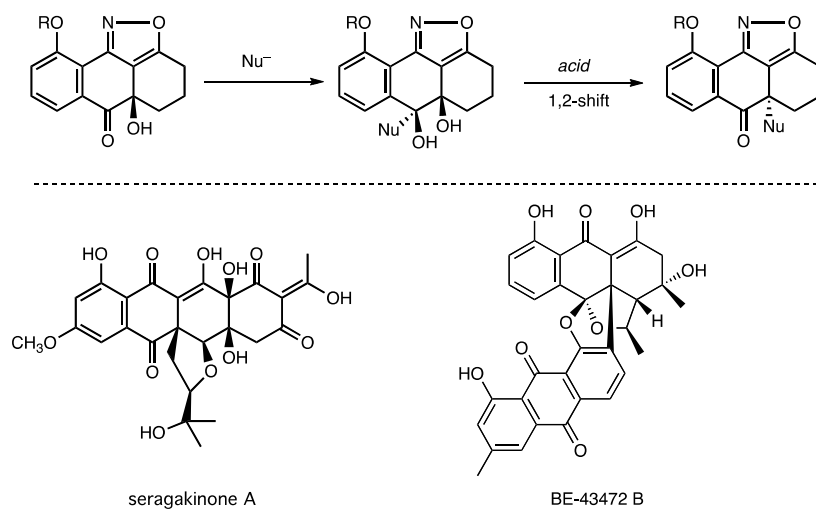
さらに、最近、ビスC-グリコシド構造を有するプルラマイシン系化合物の一つ、サプトマイシン B の全合成経路を開拓することができたので紹介する⁷。

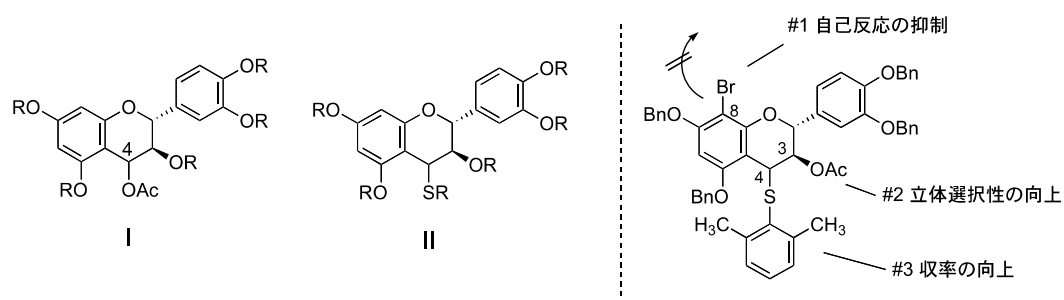
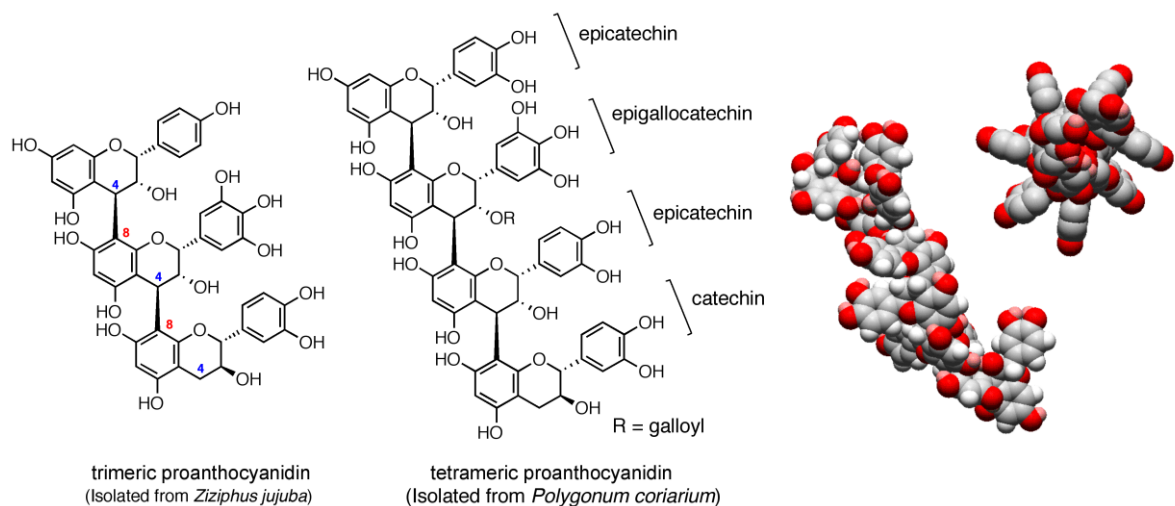


3. 多環式ポリケチド化合物 ポリケチド II 型経路は、多くの酢酸単位からポリケトメチレン鎖が生成し、酵素の制御下における脱水縮合により多環骨格を生成する。様々な修飾過程が付随し、さらに糖質やテルペン等など生合成起源の異なる分子骨格との複合化で、一段と多様性が増す。

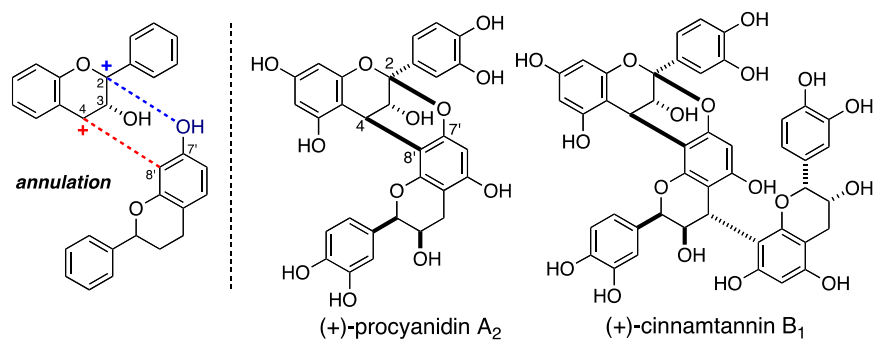


最近、私達はイソオキサゾールを利用し、一般的な合成経路を探ってきた結果、光学活性トリアゾリウム塩触媒を用いる不斉ベンゾイン環化反応により、高い鏡像体過剰率で環状ケトールを得た後⁸、イソオキサゾールの隣接位にカチオンが生じやすいことを利用し、位置選択的かつ立体特異的な1, 2転位反応により、核間置換基を立体選択的に導入することが可能になった⁹。これらの知見を活用し、海洋天然物セラガキノン A¹⁰ならびに抗生物質 BE-43472B¹¹の全合成を達成した。





なお、天然にはより酸化の進んだオリゴマーも存在する。たとえば、procyanidin A₂あるいは cinnamtannin B₁は上部に位置するカテキン骨格の2位がさらに酸化され、それに下部のカテキン単位のフェールが関与し特徴的なビスクロアセタール構造を形成している。これらの化合物群には通常の種類体にはない興味深い生理作用が認められたが、合成例は皆無である。我々は、フラバン単位のジカチオン等価体を設計・合成し、これを求電子成分とする「カテキンアヌレーション」法を開拓した。これにより両化合物の初の合成に成功した¹⁷。



<参考文献>

1. S. Shoda, Y. Murai, T. Mukaiyama: *Chem. Lett.*, **1981**, 431.
2. T. Matsumoto, H. Maeta, K. Suzuki, G. Tsuchihashi, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 3575 (1988).
3. 総説: K. Suzuki, *Chem. Rec.*, **10**, 291 (2010).

4. M. Sezaki, S. Kondo, K. Maeda, H. Umezawa, M. Ohno, *Tetrahedron*, **26**, 5171 (1970).
5. T. Matsumoto, M. Katsuki, K. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 6935 (1988).
6. Vineomycinone B₂: T. Matsumoto, M. Katsuki, H. Jona, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 6982 (1991).
Gilvocarcin M and V: T. Matsumoto, T. Hosoya, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 3568 (1992);
T. Hosoya, E. Takashiro, T. Matsumoto, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 1004 (1994).
Aquayamycin: T. Matsumoto, H. Yamaguchi, M. Tanabe, Y. Yasui, K. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 8393 (2000).
7. a) K. Kitamura, Y. Ando, T. Matsumoto, K. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **53**, 1258 (2014).
b) K. Kitamura, Y. Maezawa, Y. Ando, T. Matsumoto, K. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **53**, 1262 (2014).
8. a) Y. Hachisu, J. W. Bode, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 8432 (2003).
b) H. Takikawa, Y. Hachisu, J. W. Bode, K. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**, 3492 (2006).
9. a) K. Suzuki, H. Takikawa, Y. Hachisu, J. W. Bode, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **46**, 3252 (2007).
b) H. Takikawa, K. Hikita, K. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47**, 9887 (2008).
10. A. Takada, Y. Hashimoto, K. Hikita, H. Takikawa, K. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **50**, 2297 (2011).
11. Y. Yamashita, Y. Hirano, A. Takada, H. Takikawa, K. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **52**, 6658 (2013).
12. a) K. Ohmori, H. Ohnui, K. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 5537 (2000).
b) K. Ohmori, K. Hatakemaya, H. Ohnui, K. Suzuki, *Tetrahedron*, **60**, 1365 (2004).
13. 目 武雄、“有機合成反応の考え方”、化学総説、No. 19, pp 1-24 日本化学会編 (1978).
14. K. Ohmori, N. Ushimaru, K. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **43**, 7753 (2002).
15. K. Ohmori, N. Ushimaru, K. Suzuki, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **101**, 12002 (2004).
16. a) K. Ohmori, T. Shono, Y. Hatakoshi, T. Yano, K. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **50**, 4862 (2011).
b) T. Yano, K. Ohmori, H. Takahashi, T. Kusumi, K. Suzuki, *Org. Biol. Chem.*, **10**, 7685 (2012).
17. 伊藤勇次、未発表データ

5. あとがき 第 25 回の記念シンポジウムで講演をするという光栄な機会をお与え頂いたこと、上田実先生をはじめオーガナイザーの方々に感謝します。25 年の長きにわたり、地区シンポジウムをはじめとする活動を通じ、有機化学分野にエールを送り続けて下さった万有生命科学振興国際交流財団、ならびに当初からイニシアチブをとってこられた鈴木國夫氏に感謝と敬意を表します。

仙台には何かとご縁があり、かつてマクロライド合成の成果を天然物討論会で発表させて頂いたのも仙台であれば、天然物討論会第 50 回記念シンポジウム (村田道雄先生主催、以下に予稿添付) で話させて頂いたのも仙台にまつわる思い出です。“一度やったら…” というフザけた題名 (本人はいたって真剣) を使い始めたのもこの頃のことと思います。

天然物合成：一度やったらやめられない

1910 年、大先達、真島利行先生がチューリヒで撮られた写真を目にし、また 1964 年の IUPAC 京都伝説を耳にしてきた。単離、構造決定そして合成、天然物化学は“自然との対話から、その営みの秘密を垣間見る崇高な学問”、と仰ぎ見てきた。25 年ほど前に助手の職を得た演

者は、憧れの天然物合成の手習いを始めつつ、密かに究極の場、天然物討論会に一度でよいから登壇してみたいと思った。1986年、仙台でのおずおずとした発表で念願は果たされたが、それを機に“天然物の輪”の手荒い歓迎を受けることとなった。今回、奇しくも同じ地で後日談を話させて頂く。