

すべては全合成から始まる

早稲田大学 竜田邦明

天然生理活性物質（天然物）の全合成においては、目的の天然物を合成するための計画・戦略をたて糸とすると、自分自身が多種多様な全合成によって体得した独自の知見がよこ糸である。それらをいかに織り込むかが重要になる。全合成に着手する前に熟考した計画・戦略は「アート」でも、実験中は「格闘技」そのもので、その上、完成した全合成は、また「個」の昇華した「アート」でなければならない。

しかも、実験は得意技だけでは戦えないので、持てる力をすべて出し切る総合格闘技であると言える。

全合成の目的は、有機合成化学の新しい概念や方法論を創出することにあるが、さらに、世界初の全合成は、その天然物の絶対構造と生理活性を確証することに重要な意義がある。したがって、立体配置が確定されている糖質を原料に用いて合成することが最適であると考えた。結果として、糖質を用いて 65 種の天然物を全合成し、それらの絶対構造を確定した。

これまで 102 種の天然物の全合成を達成したが、そのうち 96 種については世界最初の全合成である。中でも、四大抗生物質群（図 1）と称されるアミノグリコシド系、マクロライド系、テトラサイクリン系およびβ-ラクタム（ペニシリン）系抗生物質の代表物質の全合成をはじめ、興味のある生理活性を有する天然物の全合成と創薬研究を行ってきた。その結果、いくつかの医薬品（制がん剤、抗糖尿病薬など）を実用化することもできた¹⁾。

また、独自の骨格転位反応（図 2）により天然物の全合成のみならず、セフェム系抗生物質（ファーストシン）の側鎖部分の工業的合成法も開発した。

したがって、全合成は最終地点ではなく、学際領域を広く活性化することから、つぎの科学への出発点であるという概念を例証してきた。すなわち、“すべては全合成から始まる”。

今回は、多様な天然物の全合成について述べるが、**cochleamycin A** および **tetrodecamycin**（図 3）の最初の全合成も紹介する。いずれも最も簡単な糖質であるブテノライドを不斉炭素源として達成された。前者は合成が困難とされる 10 員環を含んでいるが、2 回の 10 員環形成を経て全合成された。

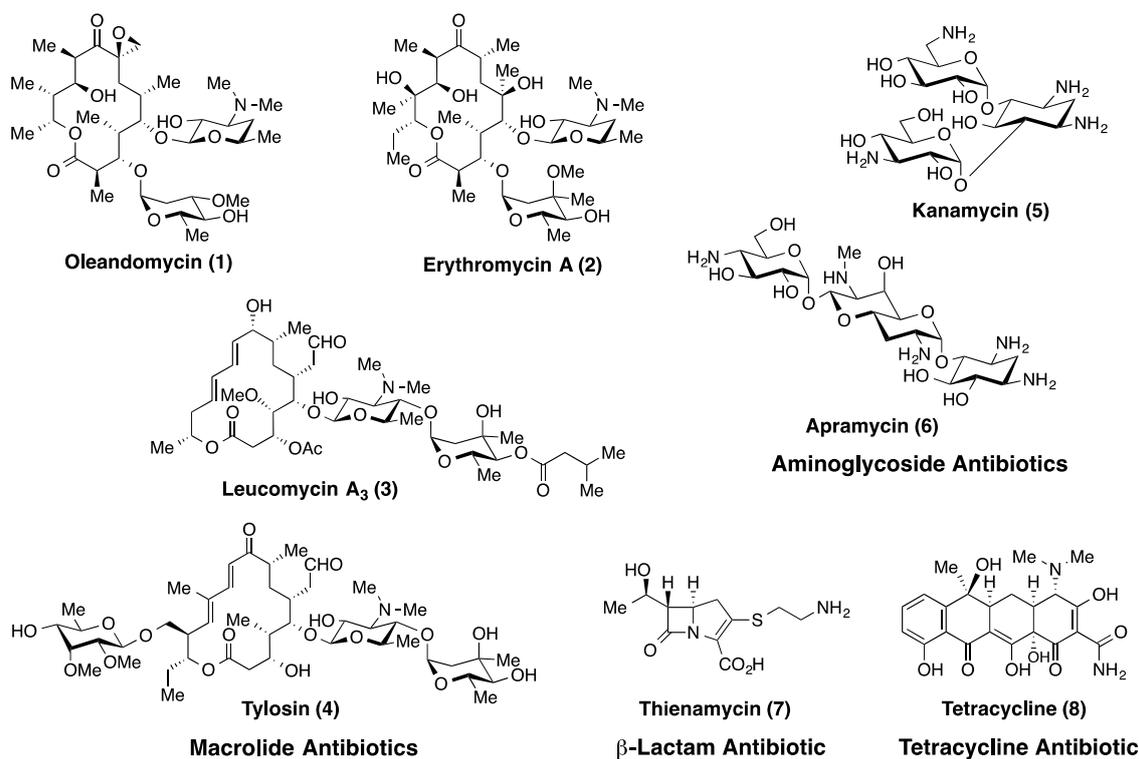


Figure 1 Representatives of Big Four Antibiotics.

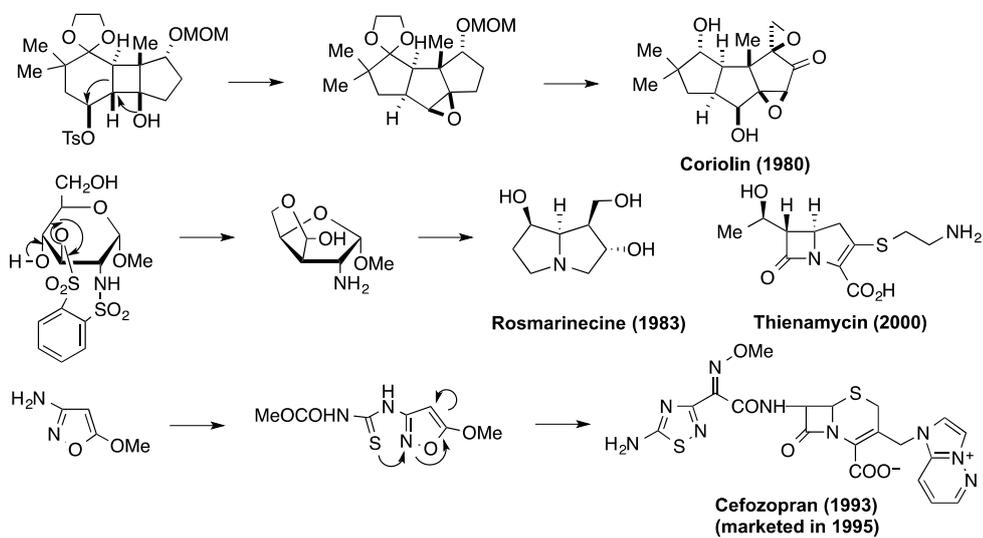


Figure 2 Developments of Skeletal Rearrangements

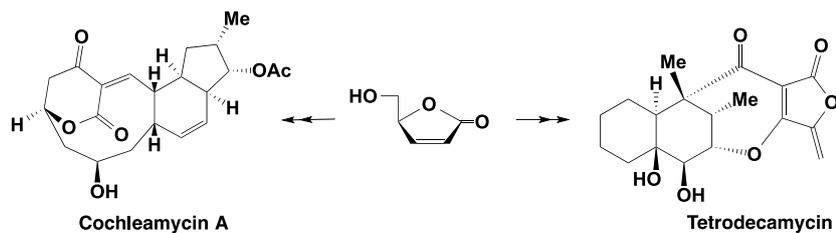


Figure 3 Total Synthesis of Cochleamycin A and Tetrodecamycin from Butenolide

最近、筆者の研究室で完成した **hibarimicinone** (図 8 : **50**)²⁾の全合成は、筆者にとって 102 個目の天然物の全合成であり、集大成であった。そこで、**hibarimicinone** (**50**)の全合成を例にして、それまでに得た知見の有用性と重要性を中心に、たて糸とよこ糸の妙を示したい。

Hibarimicinone (**50**)の構造的特徴から、筆者らが完成した **tetracycline** (**8**)の全合成 (図 4) に用いられた方法論が多く組み込まれているが、その基盤は多様である。

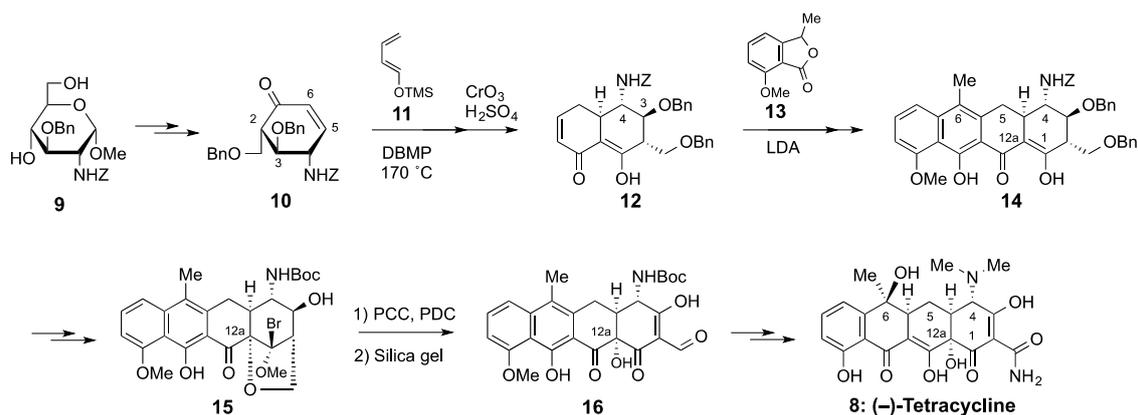


Figure 4 Total synthesis of natural (-)-tetracycline.

Tetracycline (**8**)の全合成で用いられた光学活性なシクロヘキセノン **10** と **O-TMS** ブタジエン **11** との **Diels-Alder** 反応、生じたデカリン **12** へのイソベンゾフラン **13** の **Michael-Dieckmann** 反応などが **hibarimicinone** (**50**)でも基本的に鍵となっている。以前から、シクロヘキセノン類、すなわちカルバ糖質 (図 5) である **KD16-U1** (**17**)、**validamine** (**19**)、**valienamine** (**20**) などを合成する方法論を確立していた。特に、**KD16-U1** (**17**)は、筆者が独自に開発したケミカルスクリーニング法によって¹⁾、放線菌の培養液から単離し構造決定したものである。培養のできる有機合成化学者がいてもいいだろうと思っていたが、その際に学んだ単離、精製、構造解析の技術は合成化学でも役に立った。約 20 種類の新規物質を単離し、構造決定したが、そのうち、いくつかは酵素阻害物質 (試薬) として市販されている。**KD16-U1**(**17**)の類縁体の **glyoxalase inhibitor** (**18**) も含めすべて、筆者の研究室で全合成されたが、ここでは、**KD16-U1** (**17**)の合成法を応用した **pyralomicin 1c** (**28**)の全合成を示しておく。

Hibarimicinone (**50**)の全合成に用いられたセグメントの一つであるデカリン **36** は、上記と同様の方法によって合成された光学活性なシクロヘキセノン **30** が鍵物質である (図 6)。**Diels-Alder** 反応によってシス-デカリン **31** を得た後、酸化し、ヨウ化サマリウムで還元的に脱スルホニル化して得られる中間体のサマリウムエノラート **32** を立体選択的に酸化した。C-14 位に 3 級水酸基が立体

選択的に導入されたアルコール **33** が得られた。このシリルジエノールエーテル体 **34** にアリル基を導入し、目的のセグメント **36** に導いた。

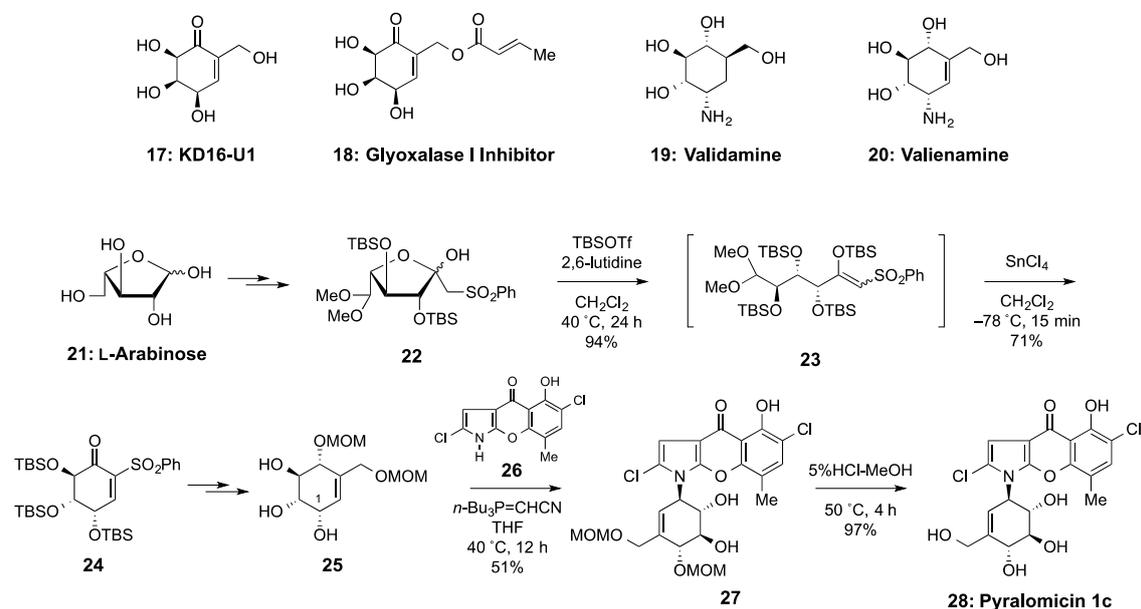


Figure 5 Total syntheses of natural carbasugars and pyralomicin 1c.

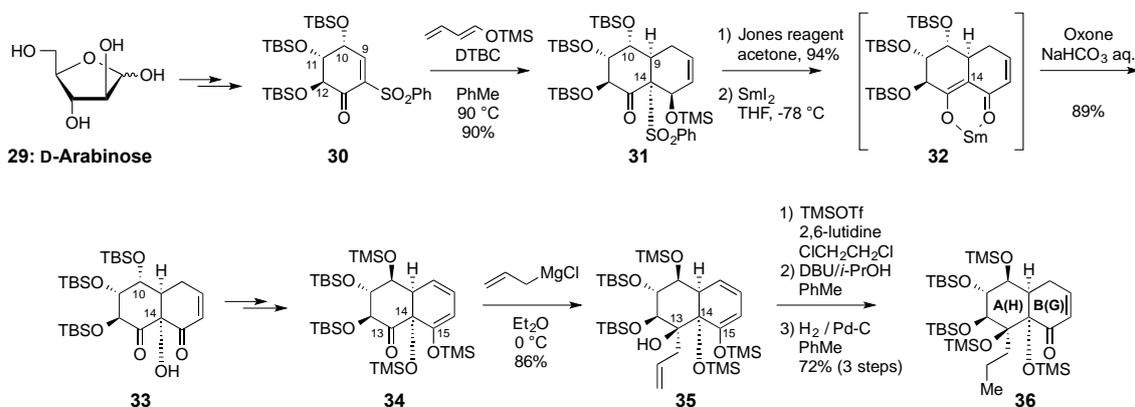


Figure 6 Synthesis of AB and GH segments of hibarimicinone.

Hibarimicinone (**50**)は、片方のテトラサイクリン部分にのみ酸化状態の高いジヒドロキシナフトキノン構造 (CD 環) とエーテル架橋構造 (AB 環) を有しており、左右非対称であるので、高次に酸化された tetracycline の pseudo dimer (8 環式構造) に相当する。したがって、その非対称な構造を構築するためにビス-ベンゾチオラクトン **44** において (図 7)、片方にのみ BuO 基を導入して、もう一方のセグメント **45** を得た。すなわち、この非対称性が hibarimicinone (**50**)の非対称性に反映する。それまで用いてきた普通のラクトンより、チオラク

トンの方が反応性が高いことと、反応によって生じるチオールを *S*-メチル化することにより反応を促進させることができ、さらに、芳香化が容易であるからである。すなわち、*S*-メチル化が問題の **double tandem Michael-Dieckmann** 反応の **driving force** である。

ビス-ベンゾチオラクトン **45** の合成は、フェノール **40** の酸化的カップリングによって行われたが、酸化的二量化は **ES-242** 類 (図7: **37 & 38**) の全合成において十分に条件検討を行った経験があり、その際 **atropisomer** を含むすべての異性体を合成した結果、興味ある活性も見いだした (講演で言及する)。

フェノール **40** の場合には、トリフルオロ酢酸銀が有効であった。つぎに、ビス-ベンゾチオラクトン **42** のラセミ分割が問題であったが、担当した院生のひらめきにより、光学的に純粋なモノ-*O*-カンファニルエステル **43** (**O-R***) を単離することができた。筆者が **R.B.Woodward** 教授 (Harvard 大学) のポストク時代に、(-)-camphanic chloride の合成開発に関与したので、これはアルコールの分割剤としては優先順位の高い試薬でもあった。

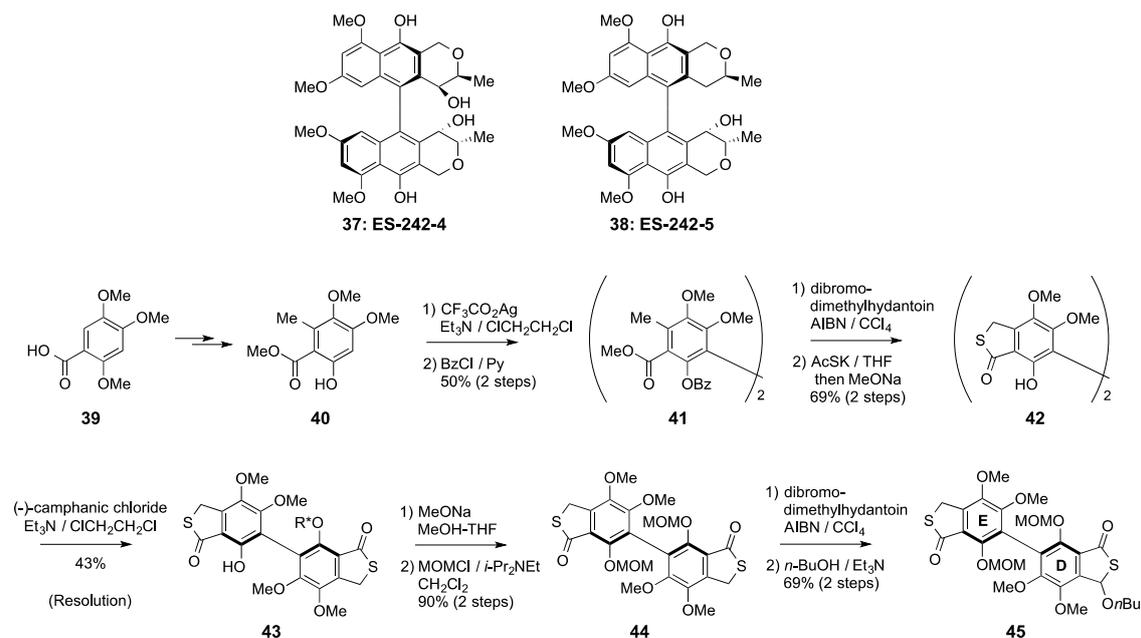


Figure 7 Structures of ES-242-4s, and Synthesis of DE segment of hibarimicinone.

鍵であるセグメント **36** と **45** の **double tandem Michael-Dieckmann** 反応 (図8) は、左右同時に起こさせる必要があり、事実同時に起こさせることに成功したが、その予備実験を行った博士および修士院生の観察力の勝利である。BuO基を含むベンゾチオラクトン (**45** の右部分) と置換基のないベンゾチオラクトン (左部分) をそれぞれ単独で、NaHMDS の存在下、デカリン **36** と反応させた結果、置換基のないベンゾチオラクトンは THF 中において速やかに高収率で

目的物を与えるのに対し、BuO基を含む方はトルエン中で同様に効率よく反応した。また、ピリジンは、特にBuO基を含むベンゾチオラク톤の自己縮合を抑制することも見いだした。その結果、反応溶媒としてTHF-トルエン-ピリジンの混合溶媒を用い、さらに、ヨウ化メチルを加えて、生じるチオールをメチル化することにより、反応を進行させた。上述の driving force である。

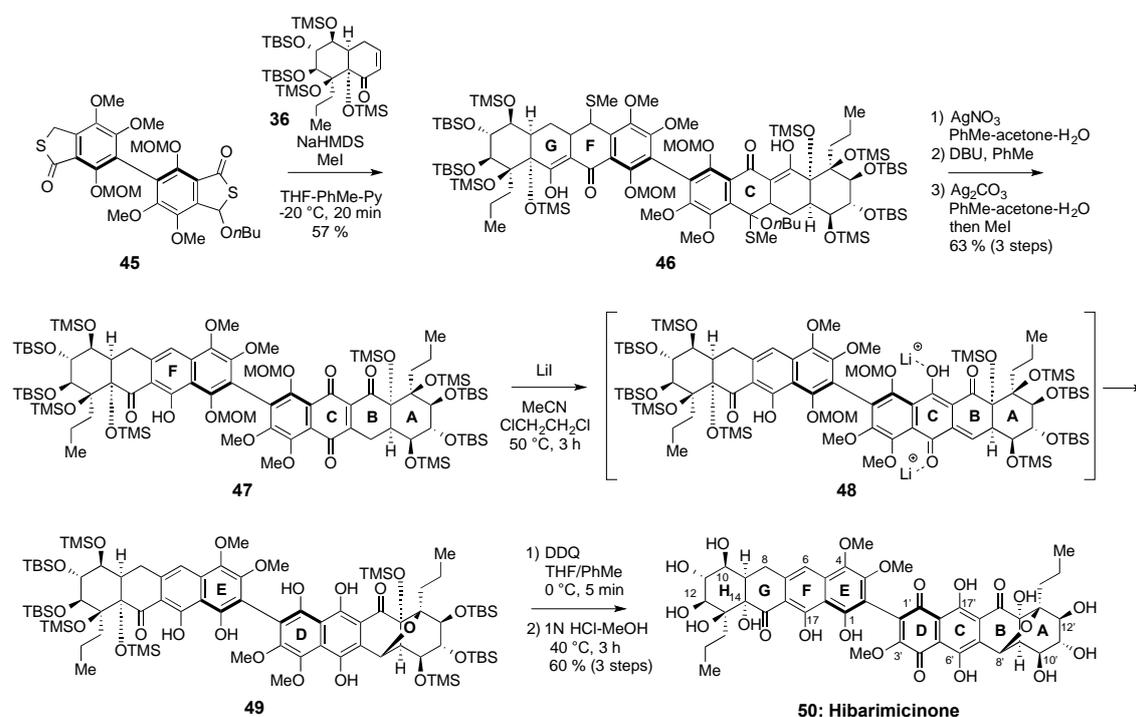


Figure 8 Total synthesis of hibarimicinone.

得られた tetracycline pseudo dimer **46** は、脱アセタール、異性化、酸化および芳香化を経て **47** に導かれた。これをヨウ化リチウムと処理すると、中間体の不飽和ケトン **48** への分子内 Michael 型共役付加反応を経てエーテル架橋 **49** が形成された。さらに、酸化と塩酸処理による保護基の除去と異性化を経て、最終的に hibarimicinone (**50**) の全合成を達成した。最終工程の塩酸処理中における、反応液のオレンジ色から赤色への変化が合成の完成を明確に示した。有機合成化学が驚異的に進歩した現代でも、理論より現場の実験力が成否の鍵を握っている。そして、その蓄積に裏打ちされたよこ糸が大切である。いつの世も同じであり、研究に王道はない。だから実験・研究は楽しい。

〈参考文献〉

1. K. Tatsuta, *J. Antibiot.*, **66**, 107-129 (2013). (著者の特集号)
2. 竜田邦明, *有合成*, **71**, 846-850 (2013).