天然物化学その魅力と領域 前編

立体制御合成の奥義

磯部 稔

名古屋大学名誉教授・台湾國立清華大學教授

筆者の専門とする有機合成・天然物化学と隣接する化学と生物の領域は、分子・構造式・分子軌道からものを考える学問である。これを拡張して、現象的・動的な流れに比重を置く領域までの広範な学術を有機化学の守備範囲としている。筆者の学生時代（1960年代）には、化学と生物学・物理学との間には大きな隔壁があり、有機化学の定義も異なっていた。炭素化合物を取り扱うと定義され直した有機化学は、最も生物学に近く現在では両者は同じ土俵の問題までを取り扱っている。しかし分子の取り扱い手法が異なるため、歴史的には有機化学と生物化学との交流は少なくそれぞれの道を歩み独自の発展を遂げた。名古屋大学理学部では、生物化学の江上不二夫研究室から有機化学の平田義正が独立したのが1960年である。この天然物化学研究室からは、中西香爾（米国・コロンビア大学）・柿沢 寛（東京教育大学）・後藤俊夫（名大農）・山村庄助（慶応大学）・大橋 守（電通大）・山田静之・などの巨人が輩出された（いずれも当時の移動）。その後2008年に上村大輔を最後に理学部での天然物化学の幕を閉じた。後藤俊夫は1968年名大農学部・農芸化学科に転籍して生物有機化学研究室を創設し、筆者のルーツはその最初の卒論配属生であった。名古屋市郊外安城キャンパスから東山キャンパスへ移転した年で、時は高度成長期を迎えていた。農学部の有機化学系教授はほかに、宗像 桂（農薬化学）・並木満夫（農産製造学）・住友 宏（林産化学）・寺島典夫（森林化学）であった。数年かかって整備された後藤研初代スタッフは、助教授 岸 義人（その後ハーバード大学）・助手 岡田邦輔（名城大学）および磯部 稔（筆者）・教務員 近藤忠雄（名大）で、研究課題はカイコ休眠ホルモン・青色花色発現機構・海ホタル生物発光・天然物合成などであった。研究室を経た輩出学者は、近藤忠雄（名大）・鈴木喜隆（広島大）・中坪文明（京大）・中塚進一（岐阜大）・福山 透（米国ライス大学・東大）・今井邦夫（三重大）・飯尾英夫（阪市大）・星野 力（新潟大）・中村英士（名大・故人）・北村雅人（名大）・田村啓敏（愛媛大）・市川善康（高知大）・吉田久美（名大）・西川俊夫（名大）・上田実（東北大）などである。筆者は生物有機化学研究室で1975～1991年助教授、1991～2008年名大教授を務め定年退職した。2005～2009年は、名大高等研究院で特任教授を併任した。定年後は、台湾にある國立清華大學で研究を続けて

いる。この間2000年には日本農芸化学会賞「生物の信号伝達に関する生物有機化学的研究」を始めとして、1995年度有機合成化学協会賞、紫綬褒章（2008年5月）などを受賞した。本稿ではその後の展開を含めて、天然物化学・有機合成化学の立体化学・立体制御合成を中心に研究の流れを解説する。

立体制御合成

生理活性天然有機化合物を標的とした化学合成には、立体化学という重要な事柄がある。生物に作用することを意識して、アキラルなものから一方の鏡像体だけを選択的に合成するのが「不斉合成」である。さらに最終物質がキラルな天然物合成も「不斉全合成」と呼ぶ。今日、これには不斉触媒による研究が主流となっており、メガスケールでの工業的合成には不可欠な手法である。一方、多数の不斉炭素原子をもつ天然有機化合物や複雑な構造をもつ医薬品を合成標的分子とする多段階合成では、その過程でキラルな不斉中心を含む化合物と反応剤とが相互作用する。このために、簡単に合成できるものとそうでない相性の悪い組み合わせがでてくる。立体制御反応を分類すると、アキラルな基質に対して不斉中心をもつ試薬が働く場面を「試薬特異性制御」（エナンチオ制御あるいは試薬制御）と呼ぶ。一方、基質中に既存の不斉中心が支配して不斉誘導する場面を「基質特異性制御」（ジアステレオ制御あるいは基質制御）と呼ぶ。多不斉中心系化合物では、試薬支配か基質支配のいずれを優先させるかによって結果が異なってくるために、より複雑系の考察が必要となる。「立体制御」の言葉の意味は、ある反応でたまたま得られた高い「立体選択的」な結果に満足するだけでなく、その逆の立体選択的合成をも目指すことを含んでいる。したがって基質ごとに異なる反応の立体過程についての深い考察と、それを演繹する理解が求められ、学術的にも奥深く興味深い領域である。

まず多不斉中心をもつ化合物で不斉-不斉相互作用が重要であった例を、筆者らの研究のなかから紹介しよう。マリンガマイド類は海洋天然物として多数の類縁体が得られ、発見順に Mal-A, B, C, ..., X と命名されている (図1)。その24番目に相当する Malingamide X (1) は、アメフラシから10 mg 単離されたが、その後同種・同海域・同季節で採集した同材料からでも2度と同一化合物は得られない。この制約のため1 mgを用いた化学誘導を例外として、それ以外は試料保存のために回収可能な分析のみで構造研究をすることとした。7位の2級水酸基を (R)- および (S)-MTPA エステルとした改良 Mosher 法のため天然物各0.5 mgを使用して絶対立体配置を決定した。さらに不斉アルドール反応を駆使した化学合成による標品と比較することで、1~14位に存在する不

斉炭素原子5個の相対および絶対立体配置を決定した。一方、アミド結合から左のカルボン酸部分 (Lyngbic acid) 7'-位には、遠隔不斉中心が存在するためその構造決定は困難であった。結論を先にいえば、7'-(R) および -(S) いずれの合成標品2とカップリングした両全合成試料 (7'-位についての両ジアステレオマー) のいずれもが天然物1の600 MHz NMRを含めたデータが一致した。旋光度は小さいために決定打とはならなかった⁽¹⁾。全合成でNMRが一致するだけでは、構造が同じであるとはいえないケースがあるということだ。ではどうするのか。

この遠隔位立体構造決定の問題を解決するために、キラルな溶質を含む溶媒 (chiral solvation method) で ¹H NMR を比較する手法を検討した。TFAE [2,2,2-trifluoromethyl-1-(9-anthryl)ethanol, Pirkle's alcohol]⁽²⁾を用いた測定結果から $\Delta\delta_{R-S} = -0.011$ ppm 値は負となるため、また他の Mal 類縁体の例を参考に仮に7'-Sと考えた。後日、全合成途中のキ

図1 ■ Malingamide X, 構造決定と全合成, 特に遠隔位立体不斉

図2 ■ Malyngamide X (左) と Isomalyngamide A の TFAEキラル溶媒測定の実例

ラルな標品各種を用いた検証実験からP法には例外があることがわかり、さらに検討を続けた。すなわち同一絶対立体配置をもつ**3a**と**4a**が「負」で**5a**の符号が「正」と逆を示した。いうまでもなく**3b**と**4b**は「正」で**5b**の符号が「負」となった。Pirkle法の想定しない遠隔位の酸素原子が関与していることとなる。そこで、単に $\Delta\delta_{R-S}$ 値の正か負かで決めるのではなく、より類似した合成キラル標品を用いてキラル溶質濃度・試料温度変化などを連続的に測定して化学シフト値の変化傾向を読むことで絶対立体配置を確定することができた。すなわち天然物に相当する合成標品2種類を用いた図2のNMRのように、キラル溶媒測定例で、Mal-Xは7'Rと結論した。念のためMal-Xと、絶対立体配置が7'Sと化学的に証明されているiso-Mal-A (Nagaiから借用)ともこの手法で比較して、両者の7'の絶対立体配置が逆であることも確認しこの手法の妥当性を得ている。

天然物の立体化学を決定した後の全合成研究では、より効率的なアルドール反応で合成した右側部分に、Lyngbic acid 7'Rおよび7'Sをそれぞれカップリングした両ジアステレオマーのMal-Xを全合成して、これらの遠隔位立体化学を含めたすべての絶対立体配置を確認したことはいうまでもない⁽³⁾。

キラル子相互作用の原理

上の構造決定の例のように不斉中心炭素原子が近接している場面では、それらが相互作用して個々の分子特有の構造を形成する。同様な原理は、有機合成においても分子間相互作用に反映しているわけで、いわゆる試薬・基質立体制御の考え方の原理となっている。したがって試薬制御を試みても、基質制御が優先するために一般的には必ずしも必要なものだけが得られるとは限らない。理解できない時点では、反応結果だけを取り上げてmatching/mis-matchingと呼ぶこともある。分子-分子だけでなく溶媒・溶質を含めた溶液中の全分子構造を理解し、できる限りその制御因子を解析して、要・不要にかかわらずいずれの異性体をも合成できるようにすることが「立体制御」である。幸運に恵まれた「立体選択」とは区別されている。

具体的で重要な立体制御の一つに sp^2 面区別が挙げられよう。例が古くて恐縮だが、バーノレピン(7)の全合成に筆者の立体制御原理の原点があるので簡単に紹介する。前駆体となるオレフィンあるいはカルボニルの sp^2 面が不斉炭素原子に隣接する場合、その相対空間配列を解析し反応遷移状態における貢献度を立体的・電子的に考察する。たとえば、メチルシクロヘキサンの立体配座(空間配列)については、1,3-ジアキシャル相互作用により室温ではメチル基が95%エクアトリアルを占めることは常識である。しかしエキソオレフィンに隣接する図3のような系(8, 9 R=Me)では、アリル張力により環上のメチル基は逆にアキシャル8が85%を占める。これはエクアトリアル9では、オレフィン置換基メチ

図3 ■ バーノレピン合成で学ぶ A-strain による空間配列

図4 ■ 共役ヒドリド還元による立体化学制御

立体電子効果(上)とキレーション効果(下)。

ルと同一平面となり大きなA-張力が働くためである。

図3でR=OHとしても優先空間配列は同じ8型であるから、 sp^2 面は極性面と疎水性面とに2分される。水酸基はキレーションにより反応剤を呼び込むため反応速度論支配による生成物を増す効果がある。一方、この効果は極性溶媒では打ち消されて小さくなり、Felkin則が有効な面(分極するC→Oの反対側)から求核剤が攻撃する。このようにキレーション効果と立体電子効果とは、一般的に逆のジアステレオマー生成物を与えることとなる。

たとえば、10aのメターノール溶媒による水素化ホウ素ナトリウム還元では、Felkin則による立体電子制御が優先するため全く逆の非天然型立体異性体11のみを与える。必要な天然型を作るには、アキシャル水酸基2個とホウ素試薬が形成する10bのような分子内共役ヒドリド還元の場合を創出することにより、反応面を逆転した還元体12だけを作ることができた。両ジアステレオマー合成の良い例である。図4のように局所的な空間配列が分子全体の環境で異なってくることは一般性がある。抗がん剤バーノレピン(7)全合成の研究過程で勉強した収穫である^(4~9)。この全合成を終えたとき、そこで勉強したことを次に鎖状立体制御に展開したいと考えメイタンシン合成に移った。

鎖状立体制御

抗ガン活性物質・メイタンシン(16)全合成を目的として、その中核手法とすべき方法論開発に挑んだ。この19員環アンサマクロリドの合成には、閉環前駆体(セコ酸)ま

図5 ■ アンサマクロリドメイタンシン合成のための鎖状A-張力による立体制御概念

図6 ■ 二量化アクロレインからヘテロ共役付加反応による基質立体制御合成

図7 ■ ヘテロ共役付加反応によるメイタンシンの逆合成解析

では鎖状分子を取り扱うこととなるので鎖状立体制御系を開発することを必要とした⁽¹⁰⁾。すなわち、アリル位水酸基によるオレフィンの sp^2 面区別反応において、ヘテロ原子を含む新概念「ヘテロ共役付加反応」を開発した。これには立体制御系における正確な空間配列解析が前提である^{*1}。

鎖状系反応設計では、環状化合物について考えてきた13のような系から環を除去し、A-張力効果を14のような非環

状化合物にあてはめて15を選択的に得るという構想で進めた。この空間配列14でキレーション制御 (chelation control) による「疑似分子内的な反応加速」が得られるか、あるいは反応溶媒の極性を変えることによりキレーション要素を打ち消すことで逆選択性となると考えられる立体電子制御 (stereoelectronic control) 反応を実現できるかどうかを考えた。ここではさらに電子吸引性シリルスルフォニルオレフィン14を採用して、その sp^2 面と隣接する鎖状不斉アリル炭素原子にC・O・Hの異なる3種の原子を (いわゆる2級水酸基) を設計した。その相対空間配列は不斉炭素原子とオレフィン面の相対角度 (360度) をその数だけ考察せねばならないが、原理的には環状系で2個のコンフォメーションを考察したことに似ている (図5)。

まずラセミ型出発原料から基質制御による合成を計画した。工業原料としてキログラム単位で入手できた二量化アクロレイン17を出発材料に選び、18のようなラセミ化合物に

^{*1}1980年代では計算機によるコンフォメーション予測は当時の日本ではまだ普及していなかったもので、紙と鉛筆で考察した。1990年待望のミニスーパーコンが使用できるようになりそれまでの考え方が妥当であること、さらに定量的な予想が的中することに感激したものである。2000年代から化合物の空間配列解析は、パソコンでも簡単に計算できるようになった。しかし反応の選択性を予測するには、より高速の計算機を用いたほうが良い。基底状態の空間配列割合を計算したうえで、反応遷移状態や反応速度論と熱力学を総合的に考察することが肝要である。

図8 ■ ラセミ型基質 25 のエポキシ化の基質制御と試薬制御による速度論的光学分割

図9 ■ メイタンシノールの基質制御によるラセミ型およびキラル全合成

誘導した。このシリルスルフォニルオレフィン **18** の空間配列は、**19** に示すような鎖状アリル張力 (Acyclic Allylic Strain; AAS) のためにアリル位炭素原子の最小置換基である水素原子がほぼ sp^2 平面内にある。したがってこの面は酸素原子の多いキレーション側と、その反対の立体電子制御側とに2分される。実際に、THF 中で $MeLi \cdot LiBr$ を作用させると **20** のようにキレーションの働いた100% *syn* 異性体のみの生成物を得た。(ここで *anti* 体 **21** は全く生成しないが、その生成法については後に述べる。) ヘテロ原子団を用いたこの鎖状不斉立体制御法「ヘテロ共役付加反応」は、もくろみどおり標的化合物メイタンシン分子の右半球の多不斉炭素部分の合成にうまく適用した^(11~14)。

ラセミ型メイタンシン **16** の全合成を7個不斉炭素原子すべてについて基質誘導制御によって完成した^(11, 15, 16)。共通する sp^2 面の立体制御原理として、図8の3置換オレフィンの

場合には、鎖状 A-strain 効果によりアリル位の空間配列が規制される。天然型はメチル基側からエポキシ化させた **27** が必要である。ホモアリル位の酸素原子は面の下側に位置するために、mCPBA によるエポキシ化は、実際にはキレーション側で起き基質制御により *anti* エポキシド生成物 **28** を与える。

試薬制御により Sharpless の不斉エポキシ化^(17, 18) をラセミ型の **25** に試みたところ、得られたエポキシドはいずれも同じ相対配置 **27** および **27b** であり、反応の遅い原料は光学活性 **25b** であった⁽¹⁹⁾。ここでは反応速度論的光学分割が起きた。重要なことは mCPBA とは逆の *syn* エポキシドが基質制御で得られたことである。その理由はプロポキシチタンがキレーション側を強く塞いだためと考えている。実際にラセミ型では Sharpless 不斉エポキシ化条件から不斉源となる酒石酸を除外することで、逆の基質制御生成物を得ることができ

た。これで両ジアステレオマーエポキシドの基質制御による合成が可能となった⁽²¹⁾。

図9にメイタンシノールの全合成について、17から出発したラセミ型30から、およびD-マンノース29から出発した不斉全合成の鍵分子31から、それぞれのスキームを示す。最終段階に近いエポキシアルデヒドへのアルドール反応でも、基質制御について特筆すべきことが起きた。すなわち単純なエポキシアルデヒドのモデルでは高い選択性が認められないにもかかわらず、本番化合物の多不斉中心アルデヒド34についてはほぼ単一の天然型アルドール35が得られた。同じ不斉炭素群（5位と6位）が3位の高立体選択に寄与したことは、結果を知った後から理解したことではある。光学活性体31については、29のテトラヒドロピラン環から31を合成し、その後の化学をラセミ系になぞらえることができたの

で、天然鏡像体合成については試薬制御も利用することによってむしろ比較的容易にメイタンシノール36の不斉合成にも成功した^(16, 20, 21)。

テトロドトキシンの合成

フグ毒テトロドトキシシン37合成の鍵反応としてきたOverman転移においても重要な役割を果たしてきた環状アリル張力に話を戻そう。シクロヘキサン環にエキソシスアリルアルコールイミデート38について40ではなく選択的に39とすることを考えてみよう。A-張力のために置換基Rはアキシャルで、[3,3]シグマトロピー転移の遷移状態での空間配列は41でなく42に近い形となる。一般に窒素原子がより込み

図10 ■ フグ毒テトロドトキシンの構造と鍵反応のOverman転移反応の空間配列解析

図11 ■ テトロドトキシシン合成におけるキラルシクロヘキサン環の3合成方略

図12 ■ テトロドトキシンの世界最初の不斉全合成ルート⁽³⁴⁾

合った位置へ平衡転移することは熱力学的に困難で、Overman自身も環内オレフィンにおいては転移は完結しないと報告している。しかし、反応前の空間配列はA-strainのため反応遷移状態**42**と近いだけでなく、転移後には**43**のようにジアキシャル置換が直ちにジエカトリアル**44**となりさらにビニル基とアミド基の自由回転が逆平衡の機会を二重に抑制する。これによれば転移生成物を得ることができるはずであると考えた⁽²²⁾。実際にこの3級炭素原子へのアミノ基導入法はうまく進行し、筆者らの完成したフグ毒テトロドトキシンのうちで、第2全合成ルートの鍵反応として重要な位置を占めている^(23, 24)。

テトロドトキシンはキラルなシクロヘキサン環をもつので、その母核構築に利用する反応によって合成ルートは大きく変わってくる。レボグルコセノン**45**をDienophileとする分子間Diels-Alder環化付加によりシクロヘキセン**46**合成を出発点として、そこから上述のOverman転移で窒素原子を導入する第1ルートは、始めの着想から全合成のみならずアナログ合成などを含めて多彩な面を示している^(25~30)。

電子環状反応でヘリセン**49**からキラルシクロヘキサジエン**50**に誘導する第2ルートは官能基導入は素早くて悪くない^(31~33)。Claisen転移(**51**→**52**)と指向アルドール反応でキラルシクロヘキセノン**53**を合成するルート(第3ルート)も、スタートは遅かったが最初のTTX不斉全合成の完成に至った⁽³⁴⁾。第二のルートは未完成だが、第三ルートでは窒素原子の導入のために当初もくろんだOverman転移が進行せず(その理由はいまだよくわからないが)、やむなくカルバメート**54**による共役付加反応によった。そこで**56**の5位水酸基を用いて分子内共役付加**57**により窒素原子導入**58**、カルバメート環の加水分解**59**、エポキシ化(**60**)とアルデヒドエノールによる開環付加**61**、酸化、グアニジン化、側鎖グリコールの酸化的アミナル閉環**63**、脱保護などにより

(-)-テトロドトキシン**37**の世界初の不斉全合成を達成した⁽³⁴⁾。

第3ルートによるTTXの最初の全合成⁽³⁴⁾を発表した2003年、Stanford大のDuBoisらはTTXのシクロヘキセン、窒素原子導入の両方の課題に対していずれもC-H活性化反応を活用して、見事な全合成を達成した⁽³⁵⁾。筆者らの第1ルートによるOverman転移を経た2番目のTTX全合成も2004年に完成した。さらにSatoらは、グルコースから出発して、Ferrier反応やニトロアルドール反応により、また窒素原子はアジドの導入によりシクロヘキシルアミン骨格を合成し、第4のTTX全合成を達成した^(36, 37)。

標的物指向全合成

一般に合成方法論の基本的な原理を確立したうえでその応用展開を目的として適切な標的化合物を設定することがある。この際、「標的指向合成 target oriented synthesis」に対して概念が異なるので、目的物質は合成方法論に対する「試金石」と位置づけられよう。ヘテロ共役付加反応について、合成方法論としての有効性を問う試金石として、Prelog-Djerassi lactonic acid **67**とその異性体**71**の合成を試みた。ヘテロオレフィンにメチルリチウムを付加して得られるカルバニオン中間体**65**はさらに反応性をもつので、たとえばこれをセレネニル化し、**66**のS, Si, Seの3元素の結合した炭素原子をsila-Pummerer転移反応でカルボン酸とすれば**67**が得られる。この方法論は上で示したヘテロ共役付加反応の多様性求核剤の一つとして、付加後に官能基変換が可能なビニルリチウムを選び**68**とし、*syn*付加後にスルフォニル基を還元し**70**、ビニル基をオゾン酸化してカルボン酸とするとanti型のPrelog-Djerassi lactonic acid 異性体**71**が得られ

図13 ■ ヘテロ共役付加反応における求核剤の多様性と、官能基交換による *syn/anti* ジアステレオマーの作り分けによる Prelog-Djerassi lactonic acid の合成

図14 ■ ヘテロ共役付加中間体のエポキシド開環によるシクロブタン合成⁽⁴³⁾

る^(38~40)。

ヘテロ共役付加反応の中間体アニオンからシクロブタンの合成

話は変わるが、上述のヘテロ共役付加直後に発生する同種のカルバニオンを用いてさらに次段階のC-C結合形成に活用することを考えてみる。同一分子中にエポキシド**71**を設定して、これに中間体アニオンを作用させ *exo*-型付加開環することにより、たとえば図14のようなシクロブタン環**74**を形成する立体選択的の反応を設計した。実際にこの考え方は、鎖状でも環状でも立体選択的に2個の炭素-炭素結合を形成するだけでなく、張力のかかったキラルな4員環を合成できる。この方法によってシクロブタン環をもつ各種の化合物合成ができるようになった^(41~43)。

立体制御のスイッチング

話が少し前後するが、オカダ酸**75**の全合成研究を始める

においては、メイタンシン**16**の全合成で確立したヘテロ共役付加反応と一連の概念を展開して、いっそうの合成手法の新規性・化合物の生物学的な意義・有機化学的意義について総合的に考察した。最長合成段階が100段を超過すると推定される多段階全合成研究では、大型分子の合成を最後まで完遂するだけの力量をもつ方法論を確立することができるかどうか、新しい化学を発展させられるかなどの課題を追い求めた。合成標的としたオカダ酸分子**75**をABCの3セグメント(**76**, **77**, **78**)に逆合成した(図15)。セグメントAとBはさらに各2個のサブセグメント(**79**~**82**)に分割し、それぞれをキラルに合成した^(44~48)。全合成には、Cセグメント→Bセグメントとカップリングし、最後にそれをAセグメントとカップリングする方針とした。

オカダ酸のセグメントCのC29位に見られる不斉炭素原子では、C30位から完全 *syn* 選択性として得られるはずである。ヘテロ共役付加反応により、これをメチル基導入の選択性を切り替えて逆に100% *anti*型として状況の近いセグメントAのC13位の不斉導入に適用するためにはどうすれば良いか、という課題設定をした⁽⁴⁹⁾。上述のPD合成例のように間接的な数とおりの *syn/anti* 切り替え合成はできた。さらに原

図15 ■ オカダ酸の合成計画

理的には、キレーション効果が打ち消されるような高い極性溶媒を用いることにより、立体電子効果で主生成物の選択性は実際に *anti* 型に逆転させることができた。さらにこれとは別に *anti* 選択的付加は、 β 位にキレーションするアルコシンドを設置することにより果たすことができた⁽⁵⁰⁾。標的指向合成では、これらの操作が余計な段階とならないよう合成段階に組み込まねばならないので、方法論研究だけでは終了しない高次の実用性が求められる。

ヘテロ共役付加反応後、鍵となるスルフォニル基をセグメント間カップリング (78 と 77, 76 と 77) に活用する場合を考えてみる^(51, 52)。活性種であるカルバニオンは有機合成には欠かせない技術である。しかし世界的に見ると有機合成実験室の湿度差によって影響を受けやすいため、実用性の利便性に違いがあり、時には合成ルートの変更が必要となる場合さえある。たとえば、北米などの乾燥地にある実験室では無水反応は試薬をほぼ計算当量用いれば完結する。ところが、雨期や夏の日本、台湾・タイなどの亜熱帯地域にある高湿度期のラボでは反応は計算量どおりでは行かない。1.5 当量あるいは 2～3 倍当量の無水試薬を用いなければ (特殊な装置を用いない限り実験規模が 100 mg 量以下では) 反応は完結しない。段階数は増すが過剰量のスルフォニル- α -カルバニオンを発生させれば回収可能な Grignard 相当試薬に替わる求核剤となる。多段階合成では、パイロット試行反応によって化合物を消費することが多いので、回収の可否を考慮するとい

う選択枝は捨てられない。事実セグメント A のスルフォニルカルバニオンとセグメント BC のアルデヒドとのカップリングには、1.2 当量以上 (10 ミリグラムのパイロット実験では 2 等量) 必要である。その後 Julia 反応でトランスオレフィンとし、過剰酸化を回避する条件を工夫して α -オキシカルボン酸とし、最後に脱保護をしてオカダ酸の全合成を終えた^(53, 54)。1986 年であった。その後第 2 のオカダ酸全合成が発表されるまでには 12 年の歳月があった。英国の Ley の立体電子効果を駆使した全合成は 1998 年に、また米国の Forsyth らの全合成も同年に、および 2011 年にはアセチレンに金触媒を用いた改良合成も発表された。Ley はさらにフローケミストリーによる全合成を現在試みていることから、オカダ酸は合成手法や概念を試す意味でも試金石という時代となってきた。

エナンチオスイッチングによる両鏡像体合成

立体制御合成方法論をより一般性の高いものとするためには、ジアステレオ選択的であるのみならずエナンチオ選択的であることが望ましい。すなわち同じ (似たような) 出発原料から両鏡像体を合成できればなお良いと考えられる。例えば D-グルコースから出発してヘテロ共役付加反応により両鏡像体の合成法を考案してみよう。具体的には天然物合成を意

図16 ■ オカダ酸とトートマイシンジカルボン酸のエナンチオ切り替え全合成

図17 ■ D-Glucoseから出発して両ジアステレオマーと両鏡像体合成する新手法

図18 ■ 両鏡像体合成の例

識しながら、同じくタンパク質脱リン酸酵素阻害作用を示すトートマイシンをオカダ酸と比較してみる。セグメントCのスピロ環付近(○の中)を見ると、極めて似た構造であるが鏡像体関係であることに気づく。

D-グルコースから得られる84から出発して両鏡像体の合成を目的とする新手法を示す。シリルアセチレンによるC-アルキニル化物85が100% α-アキシアルとなること、さらにこれをアセチレンコバルト錯体86を用いて β-エクアトリアル87に異性化した。ビニルスルホンをもアノマー位に設計する原理を用いて、それぞれ88と89のような α-または β-キレーションによるジアステレオ切り替えヘテロ共付加反応を開発し、4種類の異性体90～93を作り分ける両鏡像体合

成への道を拓いた。

実際にこの方法で95と97の両鏡像体をD-グルコースから合成して、さらにそれらを用いてトートマイシンジカルボン酸83とオカダ酸75のハイブリッド分子合成を2種類のジアステレオマー100と101として完成した⁽⁵⁵⁾。右端部分は100がトートマイシンと同じ絶対立体配置をもち、101はオカダ酸75型である。これらのタンパク質脱リン酸酵素阻害作用は、それぞれ1型と2型に阻害選択性が逆転した。すなわち、C-セグメントの絶対立体配置がフォスファターゼ阻害の選択型を決定していることが明らかとなった⁽⁵⁶⁾。

阻害機構に関する知見をこのような非天然物の設計と化学合成により得ることは、他の手法からはできないこの分野へ

図19 ■ オカダ酸型C-セグメントをもつトートマイシンジカルボン酸のハイブリッド分子およびヘプタノールTTMDAの合成

の独特の貢献といえよう。天然物全合成後の余力がなければ達成できない事柄でもある。トートマイシンの全合成研究を始める前には、その立体化学を決定するために化学合成によって部分合成標品を比較するという段階から貢献することができた⁽⁵⁷⁾。その情報をもとに全合成⁽⁵⁸⁾と改良全合成を達成した^(59, 60)。

タンパク質脱リン酸酵素との相互作用研究を意識した研究として⁽⁶¹⁾、計算機化学と600 MHz NMRとを連携させたオカダ酸の分子形状解析や⁽⁶²⁾、100% ¹³Cを4カ所の炭素原子にラベルしたトートマイシン分子を全合成法で調整しタンパク質脱リン酸酵素タンパク質との相互作用をNMRで測定したり⁽⁶³⁾、タンパク質脱リン酸酵素阻害活性をホタルルシフェリン-リン酸エステルを合成して、これを基質として放射性同位元素を用いないアトモル (10^{-15} mol) 以下の超微量活性測定法を開発した^(64~66)。また光親和性標識に替わる部位特異的酸化修飾法についても、天然物に銅触媒リガンドを設置する原理で検討を続けている^(67~78)。詳細は紙面の都合で割愛する。(つづく)

文献

- S. Suntornchashweij, K. Suwanborirux, K. Koga & M. Isobe: *Chem. Asian J.*, **2**, 114 (2007).
- W. H. Pirkle & C. W. Boeder: *J. Org. Chem.*, **42**, 3697 (1977).
- S. Suntornchashweij, K. Suwanborirux & M. Isobe: *Tetrahedron*, **63**, 3217 (2007).
- M. Isobe, H. Iio & T. Goto: *Agric. Biol. Chem.*, **43**, 2119 (1979).
- H. Iio, M. Isobe, T. Kawai & T. Goto: *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 6076 (1979).
- H. Iio, M. Isobe, T. Kawai & T. Goto: *Tetrahedron*, **35**, 941 (1979).
- M. Isobe, H. Iio, M. Kitamura & T. Goto: *Chem. Lett.*, **7**, 541 (1978).
- M. Isobe, H. Iio, T. Kawai & T. Goto: *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 1940 (1978).
- M. Isobe, H. Iio, T. Kawai & T. Goto: *Tetrahedron Lett.*, **18**, 703 (1977).
- M. Isobe, M. Kitamura & T. Goto: *Tetrahedron Lett.*, **20**, 3465 (1979).
- M. Isobe, M. Kitamura & T. Goto: *Tetrahedron Lett.*, **22**, 239 (1981).
- M. Isobe, Y. Ichikawa, M. Kitamura & T. Goto: *Chem. Lett.*, **10**, 457 (1981).
- M. Isobe, M. Kitamura & T. Goto: *Chem. Lett.*, **9**, 331 (1980).
- M. Isobe, M. Kitamura & T. Goto: *Tetrahedron Lett.*, **21**, 4727 (1980).
- M. Isobe, M. Kitamura & T. Goto: *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 4997 (1982).
- M. Isobe, M. Kitamura & T. Goto: *Chem. Lett.*, **11**, 1907 (1982).
- T. Katsuki & K. B. Sharpless: *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 5974 (1980).
- B. E. Rossiter, T. Katsuki & K. B. Sharpless: *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 464 (1981).
- M. Isobe, M. Kitamura, S. Mio & T. Goto: *Tetrahedron Lett.*, **23**, 221 (1982).
- M. Kitamura, M. Isobe, Y. Ichikawa & T. Goto: *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 3252 (1984).
- M. Kitamura, M. Isobe, Y. Ichikawa & T. Goto: *J. Org. Chem.*, **49**, 3517 (1984).
- M. Isobe, Y. Fukuda, T. Nishikawa, P. Chabert, T. Kawai & T. Goto: *Tetrahedron Lett.*, **31**, 3327 (1990).
- T. Nishikawa, D. Urabe & M. Isobe: *Angew. Chem. Int. Ed.*, **43**, 4782 (2004).
- D. Urabe, T. Nishikawa & M. Isobe: *Chem. Asian J.*, **1**, 125 (2006).
- T. Nishikawa, D. Urabe, K. Yoshida, T. Iwabuchi, M. Asai & M. Isobe: *Chem. Europ. J.*, **10**, 452 (2004).
- M. Yotsu-Yamashita, D. Urabe, M. Asai, T. Nishikawa & M. Isobe: *Toxicon*, **42**, 557 (2003).
- T. Nishikawa, D. Urabe, K. Yoshida, T. Iwabuchi, M. Asai & M. Isobe: *Pure Appl. Chem.*, **75**, 251 (2003).
- T. Nishikawa, D. Urabe, K. Yoshida, T. Iwabuchi, M. Asai & M. Isobe: *Organic Lett.*, **4**, 2679 (2002).
- T. Nishikawa, M. Asai & M. Isobe: *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 7847 (2002).
- T. Nishikawa, M. Asai, N. Ohyabu, N. Yamamoto & M. Isobe: *Angew. Chem. Int. Ed.*, **38**, 3081 (1999).
- M. Bamba, T. Nishikawa & M. Isobe: *Synlett*, **9**, 371 (1998).
- M. Bamba, T. Nishikawa & M. Isobe: *Tetrahedron*, **54**, 6639 (1998).

- 33) M. Bamba, T. Nishikawa & M. Isobe : *Tetrahedron Lett.*, **37**, 8199 (1996).
- 34) N. Ohyabu, T. Nishikawa & M. Isobe : *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 8798 (2003).
- 35) A. Hinman & J. duBois : *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 11510 (2003).
- 36) K.-i. Sato, S. Akai, H. Shoji, N. Sugita, S. Yoshida, Y. Nagai, K. Suzuki, Y. Nakamura, Y. Kajihara, M. Funabashi & J. Yoshimura : *J. Org. Chem.*, **73**, 1234 (2008).
- 37) S. Akai, H. Seki, N. Sugita, T. Kogure, N. Nishizawa, K. Suzuki, Y. Nakamura, Y. Kajihara, J. Yoshimura & K.-i. Sato : *Bul. Chem. Soc. Jpn.*, **83**, 279 (2010).
- 38) M. Isobe, Y. Ichikawa & T. Goto : *Tetrahedron Lett.*, **22**, 4287 (1981).
- 39) M. Isobe, Y. Ichikawa, Y. Funabashi, S. Mio & T. Goto : *Tetrahedron*, **42**, 2863 (1986).
- 40) M. Isobe, Y. Funabashi, Y. Ichikawa, S. Mio & T. Goto : *Tetrahedron Lett.*, **25**, 2021 (1984).
- 41) K.-W. Tsao & M. Isobe : *Organic Lett.*, **12**, 5338 (2010).
- 42) M. Adachi, E. Yamauchi, T. Komada & M. Isobe : *Synlett*, **20**, 1157 (2009).
- 43) M. Isobe, S. Niyomchon, C.-Y. Cheng & A. Hasakunpaisarn : *Tetrahedron Lett.*, **52**, 1847 (2011).
- 44) M. Isobe, Y. Ichikawa & T. Goto : *Tetrahedron Lett.*, **26**, 5199 (1985).
- 45) M. Isobe, Y. Ichikawa, D. Bai & T. Goto : *Tetrahedron Lett.*, **26**, 5203 (1985).
- 46) Y. Ichikawa, M. Isobe & T. Goto : *Agric. Biol. Chem.*, **52**, 975 (1998).
- 47) M. Isobe, Y. Ichikawa, H. Masaki & T. Goto : *Tetrahedron Lett.*, **25**, 3607 (1984).
- 48) Y. Ichikawa, M. Isobe & T. Goto : *Tetrahedron Lett.*, **25**, 5049 (1984).
- 49) Y. Ichikawa, M. Isobe, D. Bai & T. Goto : *Tetrahedron*, **43**, 4737 (1987).
- 50) M. Isobe : Perspectives in the Organic Chemistry of Sulfur, ed. by B. Zwanenburg, A. J. H. Klunder, "New Synthetic Methods Using Vinyl Sulfones — Developments in Heteroconjugate Addition," Vol. 28, 1987, p. 209.
- 51) Y. Ichikawa, M. Isobe, H. Masaki, T. Kawai, T. Goto & C. Katayama : *Tetrahedron*, **43**, 4759 (1987).
- 52) Y. Ichikawa, M. Isobe & T. Goto : *Tetrahedron*, **43**, 4749 (1987).
- 53) M. Isobe, Y. Ichikawa & T. Goto : *Tetrahedron Lett.*, **27**, 963 (1986).
- 54) M. Isobe, Y. Ichikawa, D. Bai, H. Masaki & T. Goto : *Tetrahedron*, **43**, 4767 (1987).
- 55) K. Tsuboi, Y. Ichikawa & M. Isobe : *Synlett*, **8**, 713 (1997).
- 56) A. Takai, K. Sasaki, H. Nagai, G. Mieskes, M. Isobe, K. Isono & T. Yasumoto : *Biochemical J.*, **306**, 657 (1995).
- 57) M. Ubukata, X. C. Cheng, M. Isobe & K. Isono : *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, Org. Bio-Org. Chem.*, **1993**, 617 (1995).
- 58) Y. Ichikawa, K. Tsuboi, Y. Jiang, A. Naganawa & M. Isobe : *Tetrahedron Lett.*, **36**, 7101 (1995).
- 59) K. Tsuboi, Y. Ichikawa, A. Naganawa, M. Isobe, M. Ubukata & K. Isono : *Tetrahedron*, **53**, 5083 (1997).
- 60) K. Tsuboi, Y. Ichikawa, Y. Jiang, A. Naganawa & M. Isobe : *Tetrahedron*, **53**, 5123 (1997).
- 61) A. Takai, K. Tsuboi, M. Koyasu & M. Isobe : *Biochemical J.*, **350**, 81 (2000).
- 62) Y. Sugiyama, I. I. Ohtani, M. Isobe, A. Takai, M. Ubukata & K. Isono : *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **6**, 3 (1996).
- 63) M. Isobe, M. Kurono, K. Tsuboi & A. Takai : *Chem. Asian J.*, **2**, 377 (2007).
- 64) Y. Sugiyama, K. Fujimoto, I. I. Ohtani, A. Takai & M. Isobe : *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **60**, 1260 (1996).
- 65) Y. Sugiyama, I. I. Ohtani, Y. Ichikawa, M. Isobe & A. Takai : *37th Tennen Yuki Kagobutsu Toronkai Koen Yoshishu*, 553 (1995).
- 66) M. Isobe, Y. Sugiyama, T. Ito, I. I. Ohtani, Y. Toya, Y. Nishigohri & A. Takai : *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **59**, 2235 (1995).
- 67) M. Kurono, A. Shimomura & M. Isobe : *Tetrahedron*, **60**, 1773 (2004).
- 68) M. Kurono & M. Isobe : *Chem. Lett.*, **33**, 452 (2004).
- 69) M. Kurono & M. Isobe : *Tetrahedron*, **59**, 9609 (2003).
- 70) M. O. Sydnes, A. Miyazaki, M. Isobe, H. Ohinata, M. Miyazu & A. Takai : *Tetrahedron*, **66**, 1735 (2010).
- 71) M. O. Sydnes & M. Isobe : *Chem. Asian J.*, **5**, 410 (2010).
- 72) M. O. Sydnes, M. Kuse, I. Doi & M. Isobe : *Tetrahedron*, **65**, 3863 (2009).
- 73) A. Miyazaki, M. O. Sydnes, M. Isobe, H. Ohinata, M. Miyazu & A. Takai : *Bioorg. Med. Chem.*, **17**, 7978 (2009).
- 74) M. O. Sydnes, M. Kuse, M. Kurono, A. Shimomura, H. Ohinata, A. Takai & M. Isobe : *Bioorg. Med. Chem.*, **16**, 1747 (2008).
- 75) M. O. Sydnes, M. Kuse & M. Isobe : *Tetrahedron*, **64**, 6406 (2008).
- 76) M. O. Sydnes & M. Isobe : *Tetrahedron Lett.*, **49**, 1199 (2008).
- 77) M. O. Sydnes, I. Doi, A. Ohishi, M. Kuse & M. Isobe : *Chem. Asian J.*, **3**, 102 (2008).
- 78) M. O. Sydnes & M. Isobe : *Tetrahedron*, **63**, 2593 (2007).