総 合 論 文

多不斉中心生理活性物質の立体制御合成研究

磯 部 稔*

Stereocontrolled Synthesis of Multi-Functional Bioactive Compounds

Minoru ISOBE*

Synthetic strategy and concept of multi-step synthesis of biologically important compounds are discussed with special reference under stereochemical control. A-strain in cyclic exo-olefin was expanded to acyclic cases to allow high stereoselectivity in conjugate addition, epoxidation, etc. A special synthetic methodology named heteroconjugate addition has been improved in various aspects (i) preparation of heteroolefin, (ii) diastereo-switching of *syn* or *anti* product, (iii) enantio-switching of D or L from D-sugar analog and (iv) coupling with other fragments in the total syntheses of maytansinoids, okadaic acid, tautomycin, etc. Recent advances on sugar acetylene chemistry are also introduced to use the corresponding biscobalthexacarbonyl complexes and Nicholas type reaction for medium-size ether ring formation. These syntheses request multiple organic reactions such as carbanions, carbenium cations, organometallic reagents, heteroatom chemistry for bond formation in good harmony with functional group preparation of the target natural products.

Key words: Stereocontrolled synthesis, Substrate control (Diastereo-selection), Reagent control (Enantio-selection), Vernolepin, Maytansine, Okadaic acid, Tautomycin prostaglandin, Prelog-Djerassi lactone, Lampteroflavin, Endiayne, Heteroconjugate addition, Nicholas reaction, Sugar acetylene, Acetylene biscobalthexacarbonyl complex, A-Strain (Allylic strain), C-Glycosidation, α Chelation and β chelation, Switching diastereoselectivity, Switching enantioselectivity.

この課題で1995年度の有機合成化学協会賞をいただき、あらためて受賞の対象となった内容を総合論文として書く機会をいただいた。多面的な見方のある有機合成化学について、私達の立場からこれまでの研究の流れ・最近の方向と将来の動向をまとめてみたい。

官能基が多く不斉中心の多い化合物を目的とする化学合成には、反応性・選択性・大量反応の実用性などの要素とともに、合成の流れとしての合理性が求められる。各単独の反応段階が進むのみならず、前段階の終了形が次段階の準備につながるような流れをつくり、多段階合成の無駄を省くと、便利な(直截的な)合成方法論すなわち

多段階合成の概念が完成する。

化学合成の目的は多面的である。生理活性物質合成の動機は、生物系が造り上げる美しい分子を自分も作ってみたいという衝動であろう。研究の目的は、その合成の中で化学の根本原理を追求することにある。さらにその合成を通して化学に貢献するだけでなく、生物学に発展させられるかという可能性を求めることも重要である。後者については一朝一夕にはいかないが、私達の研究室でも最近になってようやく、自分の研究の中で化学合成を生物活性発現機構の研究に活用することができるようになってきた。生物との対応を化合物を通して行うと(生物との対話では多くの語彙が必要)多数の化合物が必要となり、それを満足する合成概念が必要となってくる。目標化合物を、一定時間に計画どおり、必要な量と質を合成する実力が要求される。これについては別の機会にまとめてみたい。生物を素材とする化学は、構造生

1995年度有機合成化学協会賞受賞

* 名古屋大学農学部 ( )

* Faculty of Agriculture, Nagoya University ( )

構造の複雑な天然有機化合物の全合成研究を行う中で、目的化合物への直截的な合成ルートを合理的に確立することが大切である。我々は新しい合成標的化合物を選ぶときに、既成の方法では達成できないようなその時代に最も困難な問題を設定し、新しい合成概念を設計し、立体化学制御合成の研究を進めてきた。例えばセスキテルペンのパーノレピン合成では、共役付加反応・A張力(allylic strain)による熱力学解析・分子内共役ヒドリド還元など独特の合理的な逆合成解析に基づく全合成を完成させた。メイタンシンの合成では、糖質のテトラヒドロピラン環から延長した炭素鎖上に100%完全な *syn* 不斉誘導とそれに続く炭素鎖延長という全く新しい概念を打ち立てた。エポキシ化反応では基質制御(dia stereotopic)と反応剤制御(enantiotopic)との区別を利用し、さらに遠隔不斉誘導の助けを借りて全合成を達成した。これは完全に基質選択的な鎖状不斉制御に基づく概念で、この主張のためにラセミ型での立体制御合成も行っている。オキサ酸合成では、*syn*, *anti* のジアステレオマーのどちらも自由に合成できる概念をこれに追加し、鎖状での不斉制御法を確立した。トートマイシン合成では、D-糖から出発してもエナンチオマーのどちらも切り替えて合成できるという新しい方法論を展開し全合成を完成させた。最近では糖質アセチレンをコバルト錯体として、エピ化したり中員環の開環反応に利用するなどの新しい合成方法論も開発中である。多種の天然物の立体制御合成も行っている。これらについて以下に説明する。

1. 細胞増殖制御物質の合成

バーノレピンは喉頭癌細胞抑制活性をもつビス- α -メチレンセスキテルペンラクトンである。全合成は、図1

の逆合成解析に基づいて行った^{1,2)}。通常は酸素官能基をカルボニルと考察する概念に対して、基本となる1,7-1,5-ジカルボニル系の逆合成を考察(図の中の+)した。A 張力はエキソオレフィンでは α -置換基がアキシアルとなることを利用すると、図2の中間体ではアリル位の水酸基はアキシアルとなるので、水素化ホウ素試薬で6員環の反応系を作り分子内共役付加によって α 面からヒドリド還元した。シスデカリンは2種類のコンフォメーションをとり反応制御の予想が困難なため、シクロプロパン環を結び固定することで解決した。シクロプロパンをスルフィドアニオンによる開環付加反応(図

Fig.2 Reduction by intramolecular conjugate addition of hydride.

Fig.3 Conjugate addition of sulfide to cyclopropane carboxylate.

Fig.4 [2.3] Sigmatropic rearrangement of allyl sulfoxide.

Fig.1 Retrosynthetic analysis of sesquiterpene antitumor agent, vernolepin.

3)と続く酸化によってアリルスルフォキシドに導き³⁾, 次いで[2.3]シグマトロピー転位(図4)によって水酸基導入を果たした。シス-オキサシクロデカリンの合成には分子内共役付加を利用した。

次いで、強力な抗ガン活性物質・アンサマクロラクタム・メイタンシン類の全合成を完成した。メイタンシノールのラセミ合成は、含まれる7個の不斉炭素原子すべてをいわゆる substrate control (diastereotopic control)で全合成を達成した^{4,5)}。マクロ環を閉環する前に鎖上の不斉炭素原子を鎖状のまま立体化学を作りあげたこの方法は、鎖状立体制御の先駆的な時期における代表例であった。

(±) and (-)-maytansinol

鎖状の化合物の立体化学制御は、 sp^2 面の区別によることが多いので前節で述べたA張力をもとに図5のように考えた。シクロヘキサン環を切断しアリル位の炭素原子をC・O・H3種類の元素を持つ不斉炭素とする。オレフィンに対する相対立体配置はアキシアルとエクアトリアルという2種類のみではなく、 360° の2面角すべてを考慮する。結論はやはりC-Cが同一面にくる場合がエネルギーが最も高く、C-Hが面に近い場合のコンフォメーションが最も安定で、反応の遷移状態においてもこれが成り立てば立体制御につながると考えた。安定配座では酸素原子が常に面の一方に在るので金属キレートアンカーとすれば、反応剤を一面から優先して攻撃させることができる⁶⁾。

これを原理としてヘテロ共役付加反応と名付けた新しい合成方法論を確立した(図5, 6)⁷⁾。これは硫黄原子・ケイ素原子を化学合成に積極的に活用したもので、鎖状

のA張力(acyclic allylic strain)を活用した炭素-炭素結合形成と同時にほぼ完全な *syn* 立体選択性を達成し、ヘテロ原子団を次の炭素-炭素結合形成やその後の脱離基として多重に有効利用する一連の反応から構成される方法論(概念)である。光学活性体の合成には、キラルな2級アルコールを用いるか、糖質をキラルプールとしてテトラヒドロピラン環を利用すれば良い。後者では糖質のC-6位側から延長した炭素鎖上に不斉中心を誘導するのみならず、炭素源としても糖質を活用できる。これは糖質の不斉炭素をキラル素子としてではなく、環の外部に不斉誘導する方法論として重要である。

ラセミ合成で、アクロレインの2量体を出発原料として、Peterson オレフィン化反応などによりヘテロオレフィンを合成し、ヘテロ共役付加鎖状不斉誘導反応により(糖質番号の6位に)*syn*-Me基を、さらにスルホンカルバニオンを利用して炭素鎖の伸延を果たした。

エポキシドについても同様の原理で β 位の酸素原子をアンカーとして、同じ原料から α, β のどちらのエポキシドも合成可能な条件を見つけた⁸⁾。図7にあるように、オレフィンの面は安定配座ではアリル位のHが面内にありMe側と β -oxy-C側とに2分されるので、キレーション面は後者の側に固定される。したがってMCPBAによる酸化では図7中のように表面から水素結合によって α のエポキシドのみを与える。 β のエポキシドのみをつくるのは容易ではなかったが、ラセミ型の合成を進めている時に(将来の光学活性体合成に向けての練習のつもりでSharplessの不斉エポキシ化を検討している際に不斉源である酒石酸エステルを除いた)TBHP, Ti(OiPr)₄の条件で裏側から酸化された β エポキシドのみが得られることがわかった。これはSharplessの不斉エポキシ化の際の substrate (diastereotopic) control と reagent (enantiotopic) control の違いとして見つかっただけでなく最初の kinetic resolution の例ともなった⁹⁾。

光学活性体については、D-マンノースを出発原料とする⁹⁾、図8のようにテトラヒドロピラン環上の官能基

Fig.5 Acyclic Allylic Strain (AAS), relative orientation of substituted olefin and allylic stereogenic center.

Fig. 6 Retrosynthetic analysis of racemic antitumor agent, maytansinol.

Fig. 7 Diastereomeric switching in epoxidation through β -chelation.

Fig. 8 Retrosynthetic analysis of (-)-maytansinol.

化以外にはほとんどルートの変更なしにラセミ型と同じようにメイタンシノールの全合成を達成した¹⁰⁾。

2. タンパク脱リン酸酵素阻害物質の合成

食中毒(下痢性貝毒)の原因物質として同定されたオカダ酸は、分子量 804 のポリエーテルである。ヘテロ共付加反応の概念を展開し“*syn-anti*選択性切り替え”という新課題を含ませた。オカダ酸合成のためには、セグメント A および C の中にそれぞれ *anti* 選択と *syn* 選択の必要な部位を含むので、これを統一的な方法論で合成することとした。各セグメントのカップリングにはスルホンカルバニオンを利用するのはいうまでもない。

syn, *anti* を切り替える 4 通りの方法を開発した。もともとの α キレーションに対して、 β 位の炭素上にアンカーの酸素原子をおく β キレーション法・主炭素鎖の交換・Mitsunobu 反応による立体反転・立体電子制御などのうちいずれかを用いれば、*syn/anti* ジアステレオマーのいずれをも自由に選択して合成できるという方法を完成した。Prelog-Djerassi lactic acid(後述)を試金石として合成する中でこの方法論を実現した。

オカダ酸はスピロ環構造が 3 個あり、炭素鎖でつながった構造をしている。図 9 の 3 セグメント ABC を考える。セグメント C には *syn*-Me が含まれメイタンシン合成と似た方法が利用できる。セグメント A には *anti*-Me が含まれるのでジアステレオスイッチングする必要がある。図 10 のように、糖質 4 位の水酸基と優先的にキレートさせ、環の中のエーテ

Fig.9 Retrosynthetic segments A, B and C of okadaic acid.

ル酸素原子とのキレーションに打ち勝つにはどうすればよいだろうか？我々はヘテロ共役付加反応の α キレーションでは、アルキルリチウムと比べて Grignard 試薬は 100 倍反応が遅いことを知っていたので、4-位のアルコキシドに MeMgBr を用いる組み合わせを考えつくことに時間はかからなかった¹¹⁾。

セグメント C-B のカップリング、Julia 反応、C-1 のカルボン酸合成、脱保護をして、オカダ酸の全合成を達成した(図 11)^{12,13)}。

オカダ酸の全合成終了後、重大な生物学的な意義がわかってきた。名古屋大学医学部の Takai により強いタンパク脱リン酸酵素阻害活性が報告され、さらに東北大

Fig.10 Diastereomeric switching in heteroconjugate addition (old method) sp^2 face selection via α -chelation or β -chelation.

学農学部 of Yasumoto ら、ハワイ大学の Hokama とも共同してスピロ末端側がシガトキシンのスピロ末端側をハブテンとして相互に共通の識別部位をもつことが明らかになった¹⁴⁾。この際、BC セグメントを利用したが、大型有機分子の合成中間体を免疫学的に活用するという意義を見いだした。筆者は 1981 年、アイオワ州立大学での客員教授滞在の帰路、ハワイ大学に Scheuer を訪問し、シガトキシンの研究の進捗状況を教えていただいた。その折、“シガトキシンにはオカダ酸との間に免疫抗体の交差反応があるから構造的にも類似性があるに違いない”，という言葉がきっかけになって始めた合成研究の

Fig.11 Coupling between segments through sulfone carbanion of heteroconjugate addition strategy (+)-tautomicin.

“結び”のようなことになった。意外な方向に展開するものである。

このような背景で次の合成目標を考えていたところ、理研の Isono, Ubukata らが新タンパク脱リン酸酵素阻害活性物質としてトートマイシンを報告した。これを合成課題にするだけでなくその後の生物有機化学的な研究を進展させる素材にしたいと考えた¹⁵⁾。

トートマイシンはスピロ型構造部分を持ち、オキサゲ酸と同程度の分子サイズである。両者のセグメント C のスピロ部分は類似しているが、絶対立体配置は逆であって擬鏡像体の関係(図 12: R と R' が異なる置換基)である。トートマイシン合成の課題として“糖質から両鏡像体のいずれをも合成する”新方法論を確立し実践することを目指した¹⁶⁾。

Fig. 12 *Pseudo-enantiomer*

実際、図 13, 14 のように糖質の C-1 位にいわゆるヘテロオレフィンを合成することができれば、エナンチオマー切り替え合成が可能となるものと考えた。

糖質に C グルコシル化反応によりフェニルチオアセチレンを導入し、これをヒドロシリル化する方法を考えた¹⁷⁾。図 15 のように、2-アセトキシグルコアルにフェニルチオトリメチルシリルアセチレンを Lewis 酸存在下

Fig. 15 C-Glycosidation by silylacetylenes.

Fig. 13 Diastereomeric switching in heteroconjugate addition (new method 1).

Fig. 14 Diastereomeric switching in heteroconjugate addition (new method 2).

に反応させると α 型の糖アセチレンのみが選択的に得られる。フェニルチオアセチレンは、トリエチルシランと塩化白金酸ナトリウム触媒によりヒドロシリル化し、これをスルホンに酸化すれば α 型のヘテロオレフィンを C-1 位に作ることができる¹⁸⁾。図 16 で糖アセチレンは、ビスコバルトオクタカルボニル試薬によってビスコバルトヘキサカルボニル錯体となり、Nicolas 反応で 6 員環エーテルを一旦開環して閉じなおすことにより β

Fig. 16 Epimerization of sugar acetylene via cobalt hexacarbonyl complex.

Fig. 17 Example of diastereo-switching via α - or β -chelation.

型へ反転させた¹⁹⁾。 α -C グリコシド型と β -C グリコシド型双方のヘテロオレフィンを合成でき、エナンチオスイッチングの基質合成法を確立した。ジアステレオマー切り替え合成についても、2 位水酸基を利用してヘテロ共役付加反応による自由度を獲得すること(両エナンチオマーで *syn-anti* を制御する方法図 17)も完成した²⁰⁾。これらの方法論を開発しつつ、トートマイシンの全合成の研究を進め、逆合成(図 18)により、3 セグメント ABC に分割し、これに従って全合成を終えた²¹⁾。

Fig. 18 Retrosynthetic analysis of tautomycin.

3. 多様な生理活性物質の合成

1968 年の抗生物質グリフォリン合成では²²⁾, リチオ化した保護オルシノールと臭化ファルネシルのカップリングでカルバニオン利用の先駆的時代の合成を行った(図 19)。当時は *n*-BuLi も自作する時代であった。

1973~5 年米国ニューヨーク市にあるコロンビア大学 Stork 研留学中には, プロスタグランジン F2 α を合成した。シクロペンテノン誘導体に β 鎖を共役付加しその中

間体エノラートを無水ホルムアルデヒドで反応速度論支配下に補足する方法で 7 段階全合成を達成した(図 20)^{23,24)}。

Prelog-Djerassi ラクトンは, ヘテロ共役付加反応の後ヘテロ原子団を Sila-Pummerer 反応でカルボン酸へ変換する方法で合成した(図 21)²⁵⁾。

月夜茸の生物発光素子ランプテロフラビンでは, リピル基の末端に D-リボースが α 結合した構造を決定し, 酸・塩基・還元条件のいずれにも不安定な化合物合成の

Fig. 19 Synthesis of grifolin, antibiotic from *Basidiomycete*.

Fig. 20 Prostaglandin F2 α via conjugate addition.

Fig. 21 Synthesis of Prelog-Djerassi lactonic acid via heteroconjugate addition and Sila-Pummerer reaction.

Fig. 22 Structure and synthesis of lampteroflavin, a fluorescent component in luminous mushroom; synthesis of an alkaloid and an enediyne.

最終脱保護段階を溶解度の差を利用して克服した²⁶⁾。アルカロイドのアロヨヒンバンは、キラルシクロヘキセンの合成例で²⁷⁾、この方法を基盤にフグ毒テトロドトキシン類似物の合成を行った²⁸⁾。また、DNA切断活性を持つエンジン系抗生物質ダイネミシンのモデル化合物を合成した(いずれも図22)^{29,30)}。

最近、36員環デブシペプチド構造をもつ嘔吐毒セレウライドの一次構造決定・高次構造決定を行い、カリウムイオン選択的なイオノフォアであることを見つけさらにその化学合成も完成させた(図23)³¹⁾。

Fig. 23 Structure and higher structure of cereulide, an emetic toxin from *Bacillus cereus*.

4. 立体制御合成方法論の開発

目的化合物の多段階全合成を行う一方、標的指向合成に必要な方法論や概念を発展させてきた。トリアルキル亜鉛錯体による共役付加³²⁾、鎖状不斉制御⁷⁾、ヘテロ共役

付加反応^{33,34)}、両ジアステレオ選択性切り替法³⁵⁾、両エナンチオ選択性切り替法など合成方法論²⁰⁾の開発にも力を入れてきた。

最近、シリルアセチレンによるCグリコシル化とその結果得られる糖アセチレンの合成化学を展開し^{36,37)}、三重結合のビスコバルトヘキサカルボニル錯体を用いた中員環エーテル合成法を開発し³⁸⁾、シガトキシンなど複雑な構造の天然有機化合物合成を目指して方法論開発も行っている(図24)^{39,40)}。

図25の例では2-アセトキシグルカルから出発してオキシペンを合成した。多不斉炭素系鎖状化合物の合成原料としても面白い。

図26のエーテル環形成反応では、グルカルへのC-グリコシル化反応により得られる糖アセチレンビスコバルトヘキサカルボニル錯体を用いる。酸触媒によって6員環エーテルを開き、生ずるアリルカチオンが二重結合のシス・トランス異性化のために逆反応が停止するので、アセチレンの反対側にある水酸基が求核剤となって中員環エーテルを形成する。生成物のコバルト錯体は、ロジウム触媒下高圧水素添加条件で脱錯体化できる^{41,42)}。

中員環の閉環反応は、一般にはトランスアニユラー相相互作用やエントロピー的な理由で反応は一般に困難であるとされている(図27左)。しかし天然の化合物は生合成的にもエーテル環を閉環していると思われるので、それに似たより直截的な方法を開発することとした。

図27右にあるように、アセチレンコバルト錯体のプ

Fig. 24 Partial synthesis of ciguatoxin.

Fig. 25 Synthesis of oxepane via Nicholas reaction.

Fig. 26 Ring re-cyclization at propargylic position via acetylene biscobalthexacarbonyl complex involving judicious *cis/trans* isomerization of olefin.

Fig. 27 Medium size ring-cyclization strategy via biscobalthexacarbonyl complexes.

Fig. 28 An example in bicyclic compound for 9 membered ring cyclization.

ロバルギル位のカチオンがNicholas反応として知られるが、これはアセチレンを内角約140°で折り曲げるのみならず、隣接するシスオレフィンをも内に曲げ込む効果を持つと考えられる。実際に最も合成しにくい9員環についてこの考え方を当てはめると、図28のように収率よく閉環する⁴³⁾。

シガトキシンのABCフラグメント(図24)合成にこれを応用した。未定のシガトキシンの絶対立体配置のいずれにも対応できるようにした。

ここでとりあげた合成方法論は、特定の目標化合物のために考え始めたもので、それぞれ当初の目的を達成しているものである⁴⁴⁾。一般性も広く様々な化合物合成に利用可能と考えている。今後の一層の発展を期待したい。

謝辞 平成8年2月有機合成化学協会賞を賜り、本協

会前東海支部長岡田鉦彦先生、東京理科大学教授森謙治先生、名古屋大学教授野依良治先生はじめ関係諸先生には大変お世話になりました。恩師故後藤俊夫教授、Gilbert Stork教授には永年にわたってご指導いただきました。名古屋大学農学部生物有機化学研究室市川善康助教授をはじめ研究室の皆さん、卒業生の皆さん、共同研究でお世話になった方々に心よりお礼申し上げます。文部省科学研究費・日本学術振興会・日立国際奨学財団・内藤記念財団・医薬資源財団・小野薬品・サントリー・三共・花王・萬有製薬・三和化学研究所をはじめとしてたくさんの財政的など援助をいただきました。厚く御礼申し上げます。

(平成8年8月28日入手)

文 献

- 1) M. Isobe, H. Iio, T. Kawai, T. Goto, *Tetrahedron Lett.*, 1977, 703

- 2) (a) M. Isobe, H. Iio, T. Kawai, T. Goto, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 1940 (1978); (b) H. Iio, M. Isobe, T. Kawai, T. Goto, *Tetrahedron*, **35**, 941 (1979); (c) *idem*, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 6076 (1979)
- 3) M. Isobe, H. Iio, M. Kitamura, T. Goto, *Chem. Lett.*, **1978**, 541
- 4) (a) M. Isobe, M. Kitamura, T. Goto, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 239 (1981); (b) *idem*, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 4997 (1982); (c) *idem*, *Chem. Lett.*, **1982**, 1907
- 5) (a) M. Kitamura, M. Isobe, Y. Ichikawa, T. Goto, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 3252 (1984); (b) *idem*, *J. Org. Chem.*, **49**, 3517 (1984)
- 6) M. Isobe, M. Kitamura, T. Goto, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 4727 (1980)
- 7) M. Isobe, M. Kitamura, T. Goto, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 3465
- 8) M. Isobe, M. Kitamura, S. Mio, T. Goto, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 221 (1982)
- 9) M. Isobe, Y. Ichikawa, M. Kitamura, T. Goto, *Chem. Lett.*, **1981**, 457
- 10) M. Kitamura, M. Isobe, Y. Ichikawa, T. Goto, *Am. Chem. Soc.*, **106**, 3252 (1984)
- 11) M. Isobe, Y. Funabashi, Y. Ichikawa, S. Mio, T. Goto, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 2021 (1984)
- 12) M. Isobe, Y. Ichikawa, T. Goto, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 963 (1986)
- 13) M. Isobe, Y. Ichikawa, D-L. Bai, H. Masaki, T. Goto, *Tetrahedron*, **43**, 4767 (1987)
- 14) Y. Hokama, T.W.P. Hong, M. Isobe, Y. Ichikawa, T. Yasumoto, *J. Clin. Lab. Anal.*, **6**, 54 (1992)
- 15) M. Ubukata, X-C. Cheng, M. Isobe, K. Isono, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1993**, 617
- 16) Y. Jiang, Y. Ichikawa, M. Isobe, *Tetrahedron*, submitted.
- 17) M. Isobe, Y-M. Jiang, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 567 (1995)
- 18) M. Isobe, Y. Hirose, K. Shimokawa, T. Nishikawa, T. Goto, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 5499 (1990)
- 19) S. Tanaka, M. Isobe, *Tetrahedron*, **50**, 5633 (1994)
- 20) Y. Jiang, M. Isobe, *Tetrahedron*, **52**(8), 2877 (1996)
- 21) Y. Ichikawa, K. Tsuboi, Y. Jiang, A. Naganawa, M. Isobe, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 7101 (1995)
- 22) M. Isobe, T. Goto, *Tetrahedron*, **24**, 945 (1968)
- 23) G. Stork, M. Isobe, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 4745 (1975)
- 24) G. Stork, M. Isobe, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 6260 (1975)
- 25) M. Isobe, Y. Ichikawa, T. Goto, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 4287 (1981)
- 26) H. Takahashi, M. Isobe, T. Goto, *Tetrahedron*, **47**, 6215 (1991)
- 27) M. Isobe, N. Fukami, T. Goto, *Chem. Lett.*, **1985**, 71
- 28) M. Isobe, T. Nishikawa, S. Pikul, T. Goto, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 6485 (1987)
- 29) T. Nishikawa, A. Ino, M. Isobe, T. Goto, *Chem. Lett.*, **1991**, 1271
- 30) T. Nishikawa, M. Yoshikai, K. Obi, T. Kawai, R. Unno, T. Jomori, M. Isobe, *Tetrahedron*, **51**, 9339 (1995)
- 31) M. Isobe, T. Ishikawa, S. Suwan, N. Agata, M. Ohta, *Bio. Med. Chem. Lett.*, **5**, 2855 (1995)
- 32) M. Isobe, S. Kondo, N. Nagasawa, T. Goto, *Chem. Lett.*, **1977**, 679
- 33) M. Isobe, *Perspectives in the Organic Chem. of Sulfur*, Ed. by B. Zwanenburg, A.J.H. Klunder, "New Synthetic Methods Using Vinyl Sulfones...Developments in Heteroconjugate Addition" *Studies in Organic Chem.*, **1987**, 28, 209-229 Elsevier Science Publishers.
- 34) (a) M. Isobe, M. Kitamura, T. Goto, *Chem. Lett.*, **1980**, 331; (b) M. Isobe, J. Obeyama, Y. Funabashi, T. Goto, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 4773 (1988); (c) A. Herunsalee, M. Isobe, Y. Fukuda, T. Goto, *Synlett*, **1990**, 701; (d) M. Isobe, T. Goto, *Tetrahedron*, **47**, 3727 (1991)
- 35) M. Isobe, Y. Ichikawa, Y. Funabashi, S. Mio, T. Goto, *Tetrahedron*, **42**, 2863 (1986)
- 36) T. Tsukiyama, M. Isobe, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 7911 (1992)
- 37) T. Tsukiyama, S.C. Peters, M. Isobe, *Synlett*, **1993**, 413
- 38) (a) S. Tanaka, T. Tsukiyama, M. Isobe, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 5757 (1993); (b) S. Tanaka, M. Isobe, *idib.*, **35**, 7801 (1994); (c) S. Tanaka, M. Isobe, *Synthesis*, **1995**, 859
- 39) S. Hosokawa, M. Isobe, *Synlett*, **1995**, 1179
- 40) S. Hosokawa, M. Isobe, *Synlett*, **1996**, 351
- 41) M. Isobe, C. Yenjai, S. Tanaka, *Synlett*, **1994**, 916
- 42) S. Tanaka, N. Tatsuta, O. Yamashita, M. Isobe, *Tetrahedron*, **50**, 12883 (1994)
- 43) M. Isobe, S. Hosokawa, K. Kira, *Chem. Lett.*, **1996**, 473
- 44) その他関連する総説; (a) M. Isobe, *Ansamacrolides "Recent Progress in the Chemical Synthesis of Antibiotics"* Ed. by G. Lucacs, M. Ohno,

Springer-Verlag, Chapter 4, 1990, 103-134; (b) M. Isobe, T. Nishikawa, N. Yamamoto, T. Tsukiyama, A. Ino, T. Okita, *J. Heterocyclic Chem.*, **29**, 619 (1992); (c) M. Isobe, *High Control in Target-Oriented Synthesis Establishing Advanced Concepts and Methodologies. Yukigou-sei Kagaku Kyokai 50 Anniversary (Kagaku-*

Dojin Pub. Co.) 1992, 143-153; (d) M. Isobe, T. Nishikawa, *Synthetic Studies toward Ene-diyne Antitumor Antibiotics*, "Antibiotics and Antiviral Compounds" Ed. by Krohn, Kirst, Maag (VCH Verlagsgesellschaft mbH) 1993, 279-288; (e) M. Isobe, *Yuki Gousei Kagaku Kyokai Shi (J. Synth. Org. Chem. Jpn.)*, **11**, 968 (1994)

書 評

生体反応論—生体機能の有機化学

太田博道著

三共出版 A5判・273 ページ 定価 3,605 円

筆者が20年程昔米国に留学をしていた頃、酵素を有機合成に「積極的に」活用するアイデアとその成果がウィスコンシン大学の Charles Sih 教授の研究室から発表されていた。本書の著者もその当時より、「微生物」の有機合成への活用を意識して研究を開始されたとのことである。その後今日に至るまで精密有機合成化学を研究分野としている筆者にとっても、「生体触媒」(最近では微生物・酵素・植物培養細胞・触媒抗体等をまとめてこう呼ぶ)の利用を意識する機会がこれまで幾度もあった。そうした場合、いつも付きまとう思いは、知識の欠如や実験技術上の経験不足に基づく不安のみならず、「生き物」を使った化学反応の「結果の予測の難しさ」(あるいは、反応結果に対する理論づけのあいまいさ)に対する潜在的な不安であった。筆者と同じような思いを抱かれる有機合成化学者も少なくないと思う。しかし、本書を読むにしたがい、昨今の「生体触媒」の有機合成への活用が、精密有機合成化学の一手法としても十分に機能し得ること、またその機構の解明に関しても、もはや「摩訶不思議」の領域ではなくなっていることが再認識させら

れた。

本書の構成は、第1章～第4章として生体触媒(酵素)について、その基礎知識が生化学的立場から簡潔に述べられている。特に、第4章の「酵素による物質変換の有機反応論」においては、酵素反応と有機電子論で説明される事実以外の何物でもないことが詳述されている。第5章～第11章は、生体触媒が可能にする有機化学反応—加水分解、酸化、還元、炭素-炭素結合形成、等が豊富な実例を加えて述べられている。第11章の「生体触媒と有機溶媒」は、酵素反応を水溶液中での反応としかイメージできない有機合成化学者には「おのれの時代遅れ」を感じさせるであろう。最後に第12章として、「遺伝子工学」の現状と、萌芽的研究分野である「触媒抗体」についても触れられている。

本書の学術的書籍としての質の高さが、その「読み易さ」で倍増されている点を特に強調したい。この機会に有機合成化学を専門とされる研究者諸兄にも入門書としての、あるいは「生体触媒」の最新情報の提供の場としての、本書のご一読を是非お薦めしたい。(只野金一)