

ハイブリッド天然物に学ぶ： 矢印は秘密の呪文？

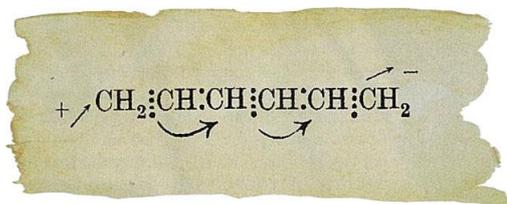
東京工業大学理工学研究科

鈴木 啓介

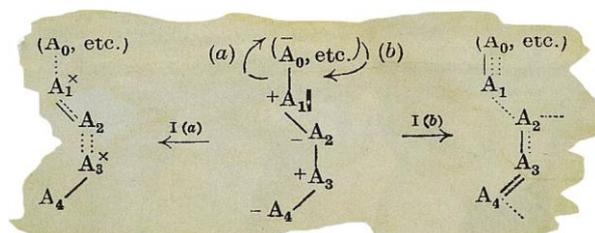
1. はじめに

学部時代の講義で、“有機化学を学ぶには、まず電子の流れを示す矢印を”と習ってから久しい。当時、ぎこちなく動かしていた矢印が、これほどおもしろく、分子のふるまいを理解したり、予測したりすることに力を貸してくれるものとは思ってもよらぬことであった。この矢印の起源は、1922年、RobinsonとLapworthに遡るとい¹。当時は矢印の意味自体に議論が集中したそうであるが、あたかも呪文のようなものであったろう。

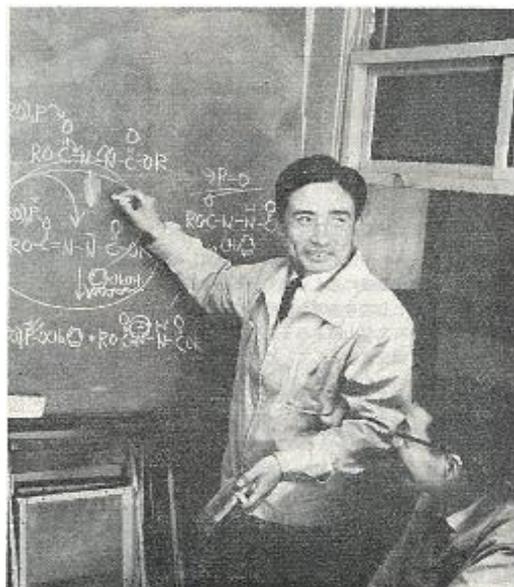
その矢印の呪術性(?)を一層高める役割を果たされたのが、恩師向山光昭先生であった²。下の写真は、それより少し前、東工大で新たな反応(後に光延反応と呼ばれることになる)を議論しておられる様子である。その後、東大に移って来られたが、筆者は学部3年生の講義、そして卒業研究(1977年秋)でご指導を仰ぐことになり、チョーク(もしくは黒々とした鉛筆で)を用いて矢印を素晴らしいスピードで動かされる様子を目撃し、ただただ圧倒されたのであった。ちなみに、チョークはまた別の目的にも用いられたという伝説もある。



Robinson の矢印 (1922)



Lapworth の矢印 (1922)



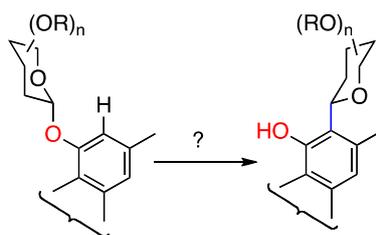
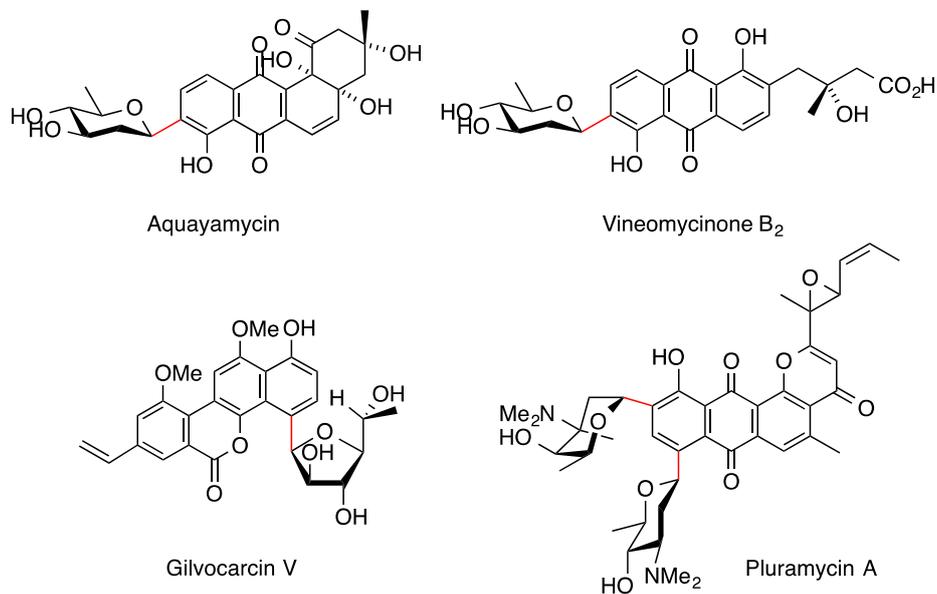
向山光昭先生、70年頃、東工大

もう一つ、当時の個人的なエピソード。当時、向山先生はゼロから1を産み出す新反応開発こそ価値が高く、合成は1を10にする、応用に過ぎないと仰っていた。その中で、ひそかに“ヤミ実験”で小さな天然物合成をやろうとしていた。しかし、ある日、ついに本業(不斉合成)で報告することがなくなり、白状せざるを得なくなった。そこで頂いたおことは、“まだやってたのか!?”

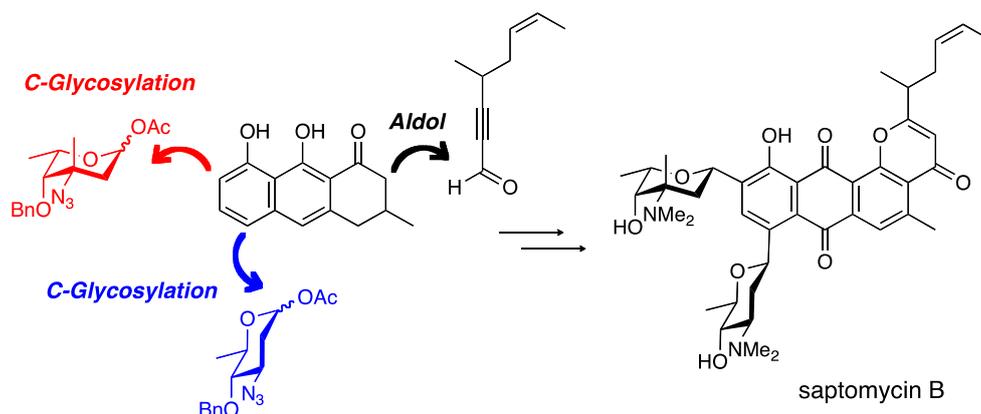
しかし、幸か不幸か、それ以来、あこがれの天然物合成を今日までずっと続けることになった。本講演では、これまでの経緯をお話しさせて頂きたい³。



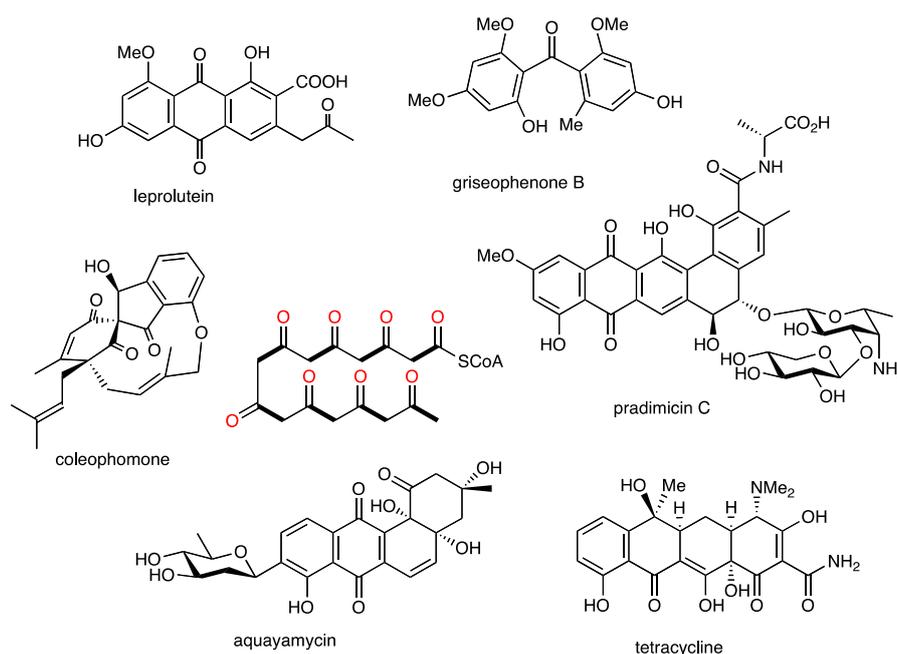
2. アリール *C*-グリコシド系抗生物質の合成 1970 年のアクアマイシンの登場以降⁴、この複合構造の天然物は増え続けている。一つの課題は糖と芳香環との結合形成であるが、生合成仮説から問題解決の道が開けた。すなわち、ベンズアントリン B という天然物では同じ糖が *O*-グリコシド、*C*-グリコシドとして芳香環に結合しており、もしかしたら生合成では糖が *O*-グリコシド経路で導入されているのでは？と考えた⁵。このヒントから種々のアリール *C*-グリコシドの選択的構築への道が開けた⁶。



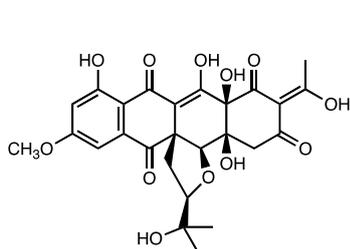
さらに、最近、ビス C-グリコシド構造を有するプルマイシン系化合物の一つ、サプトマイシン B の全合成経路を開拓することができたので紹介する⁷。



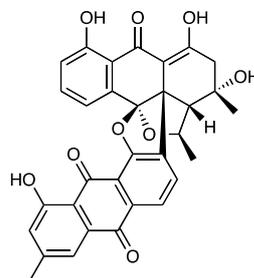
3. 多環式ポリケチド化合物 ポリケチド II 型経路は、多くの酢酸単位からポリケトメチレン鎖が生成し、酵素の制御下における脱水縮合により多環骨格を生成する。様々な修飾過程が付随し、さらに糖質やテルペン等など生合成起源の異なる分子骨格との複合化で、一段と多様性が増す。



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。

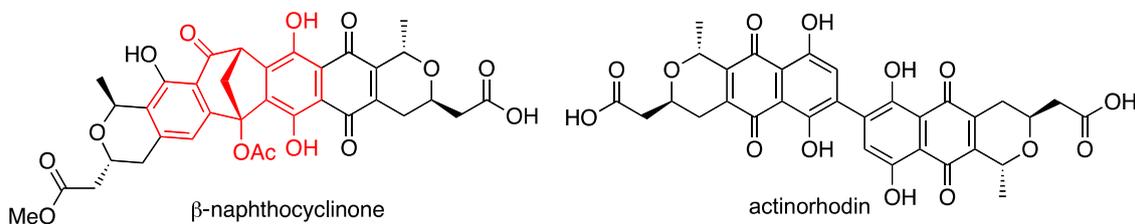


seragakinone A



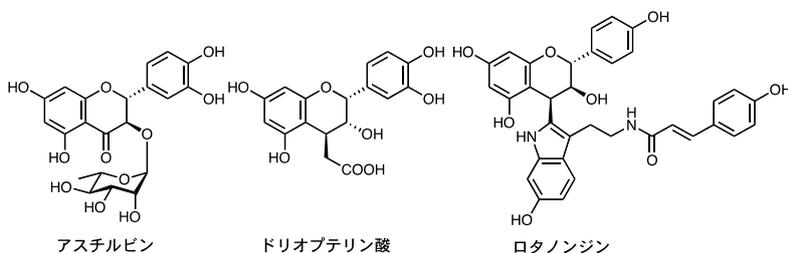
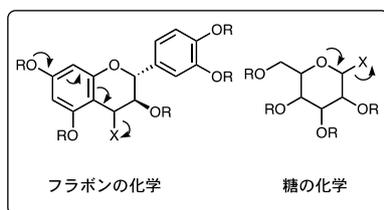
BE-43472 B

また、最近、下図に示すようなポリケチド骨格が二量化した形の天然物について合成研究を行っているので、その経過についても紹介する。



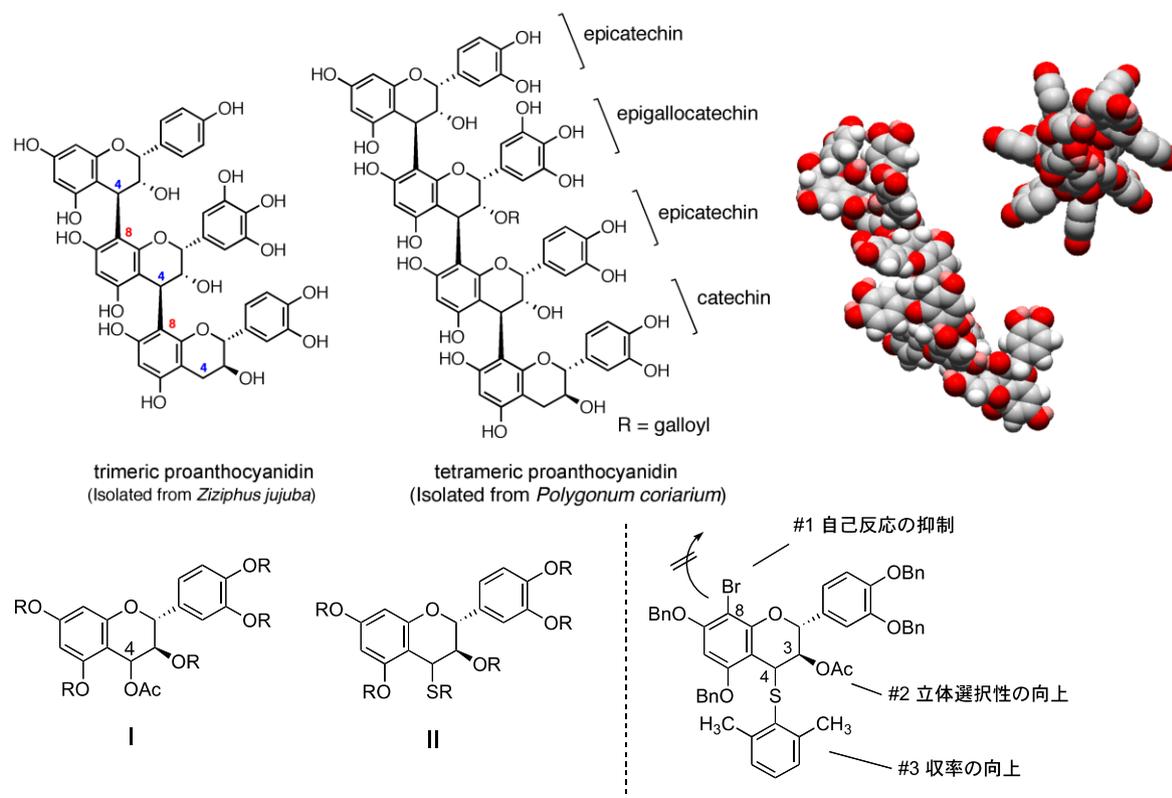
4. カテキン系ポリフェノール類の合成研究 最近、茶やワイン等に含まれるカテキン類の中に、定番とも言うべき抗酸化活性に加え、抗腫瘍活性等を示すものがあることが明らかにされている。しかし、通常、これらは分離困難な類縁体の混合物であり、個々の化合物の生理作用等が解明された例は限られている。私達はこれこそ有機合成の出番であると考えた。

きっかけは、漢方成分のフラボン配糖体（アスチルビン）であった^{1,2}。まさに糖とフラボノイドとのハイブリッドであるが、ある失敗実験から“糖の化学との類比”^{1,3}という指針を得た。すなわち、糖のアノマー位における反応性と、カテキンの C(4) 位における反応性との類似性に着目し、様々なフラボノイド誘導体の合成に活路が開けた^{1,4}。

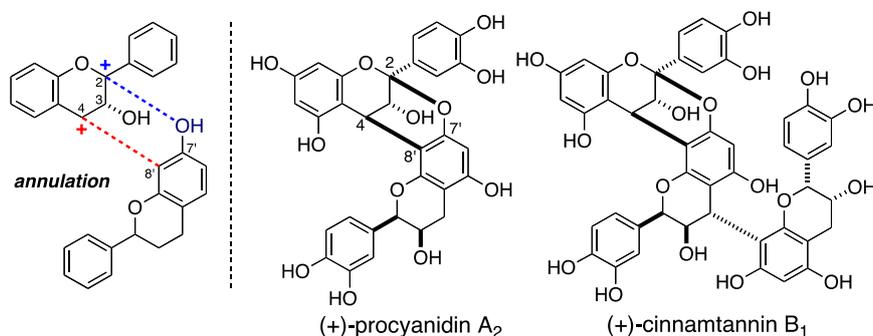


この指針は、多様なカテキンオリゴマーの合成においても効力を発揮した。先述の類比思考に基づき、糖鎖合成におけるオルトゴナル法の概念を援用した^{15, 16}。ここで求核成分の反応性を抑えるため、フラバン骨格の 8 位を臭素化するとよいことも分った。このように逐次活性化によるカテキン単位の伸長の基礎をもとに、高

次のオリゴマーの収束的な合成アプローチを開発した。講演では、カテキンモノマーの合成法の開発についても紹介する。



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シ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. D. O'Hagen, D. Lloyd, Chem. World, 2010, 54–56; www.chemistryworld.org.

2. 向山光昭、有機合成反応：新しい可能性を求めて、東京化学同人（1987）。
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. Ohruai, K. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 5537 (2000);) K. Ohmori, K. Hatakemaya, H. Ohruai, 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. Y.Ito, K. Ohmori, K. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **53**, 10129 (2014).