THE CHEMICAL TIMES

2018 No.3(通巻249号)
ISSN 0285-2446

特集 天然物の全合成研究

● 有機触媒を用いた生物活性化合物の全合成 ―― 林 雄二郎 梅宮 茂伸 越野 晴太郎 02

● 分子内野崎-檜山-高井-岸反応を用いた天然物の全合成 ―― 高尾 賢一 12

● ジャガイモシストセンチュウふ化促進物質の化学合成 ―― 谷野 圭持 17

● 「きのこ」由来の天然物の合成 ―― 菅 敏幸 浅川 倫宏 稲井 誠 22

URL http://www.kanto.co.jp

KANTO CHEMICAL CO., INC.

有機触媒を用いた生物活性化合物の全合成

Total synthesis of biologically active molecules using organocatalyst

東北大学大学院理学研究科化学専攻 教授 **林 雄二郎**
Yujiro Hayashi (professor)
Department of Chemistry, Graduate School of Science, Tohoku University

東北大学大学院理学研究科化学専攻 助教 **梅宮 茂伸**
Shigenobu Umemiya (assistant professor)
Department of Chemistry, Graduate School of Science, Tohoku University

東北大学大学院理学研究科化学専攻 学生 **越野 晴太郎**
Seitaro Koshino (student)
Department of Chemistry, Graduate School of Science, Tohoku University

キーワード 全合成、有機触媒、天然物

01 始めに

天然物の全合成の役割は、天然からほとんど得られない化合物の供給であり、構造の確定である。また、全合成を利用し、より優れた活性を有する化合物を創製する事が可能となり、医薬農等の他分野に大きな影響を与える。また全合成の過程で新しい化学を見出す可能性もある。全合成においては、ただ単に化合物を合成するのではなく、如何に効率的に合成するかが重要である。効率的な合成であれば、量的な供給が可能となり、短期間で必要な化合物の全合成を達成する事ができる。

我々の研究室では天然物の全合成研究と並行して、有機触媒を用いた素反応の開発も行っている[1]。有機触媒は2000年にプロリンを用いる分子間アルドール反応が報告されてから[2]、急速に進展している研究領域である。一般に有機触媒は安価で毒性が低く、水や酸素に安定であり、厳密な酸素、水の除去が不要であるなどの実験操作上の利点を有するため、大量合成に向いた手法である。特に全合成初期の量上げの段階に威力を発揮する。我々は有機触媒として、ジフェニルプロリノールシリルエーテル**1**を開発し、多くの不斉触媒反応を開発してきた。開発した有機触媒反応を積極的に全合成に適用する事により、効率的な全合成を目指し、研究を行っている[3]。

ワンポット反応[4]は、文字通り一つの反応容器（ポット）で行う反応のことであり、複数の変換を行う場合、途中の生成物の単離・精製を行うことなく反応を連続的に行う手法である。反応を行うたびに、反応を停止し、分液し、精製し、次の反応に移る通常の反応に比べ、ワンポット反応は実験操作が簡略化され、物質を作るのに必要な総時間が短くなり、使用する溶媒量、廃棄物の量が削減される。有機合成化学上のメリットが大きいだけでなく、環境に対する負荷の軽減にも貢献する。有機触媒はポット反応にも適した触媒であり、有機触媒とポット合成を組み合わせた物質合成が近年報告されるようになった。我々は、有機触媒を用いたワンポット反応を研究しており、既にタミフルの3ポット合成[5]、2ポット合成[6]、ワンポット合成[7]を達成し、最近60分間でのワンポット合成[8]さらに、ワンフロー合成[9]を報告した。本総説では、重要な生物活性化合物であるプロスタグランジン、ステロイドの合成に関する、我々の研究成果を紹介する。

02 今回用いる有機触媒反応について

我々はプロリンから容易に合成する事のできる有機触媒ジフェニルプロリノールシリルエーテル**1**を開発した[10]。触媒**1**はアルデヒドおよびα,β-不飽和アルデヒドから光学活性なエナミン[11]（図1左）、イミニウムイオン[12]（図1右）を生成させる事ができ、これらを中間体とする多くの反応に有効に作用する。いずれの中間体においても、嵩高いジフェニルトリメチルシロキシメチル部位がエナミン、イミニウム塩の一方のエナンチオ面を効果的に遮蔽するために（図2）、エナミンの場合は求電子剤と、イミニウム塩の場合は求核剤と高い立体選択性で反応し、対応する化合物を良好な光学純度で与える。例えば、エナミンを中間体とする反応として、アルデヒドとニトロアルケンのマイケル反応にジフェニルプロリノールシリルエーテル**1**を作用させると、対応するマイケル付加体が非常に高い光学純度で得られる（図3）[10]。また、イミニウム塩を経由する反応として、ニトロアルカンとα,β-不飽和アルデヒドのマイケル反応にジフェニルプロリノールシリルエーテル**1**を作用させると、この場合にも高い光学純度を有するマイケル付加体を得る事ができる（図4）[13]。今回、これらの反応を鍵反応として、天然物の効率的な合成を行った。

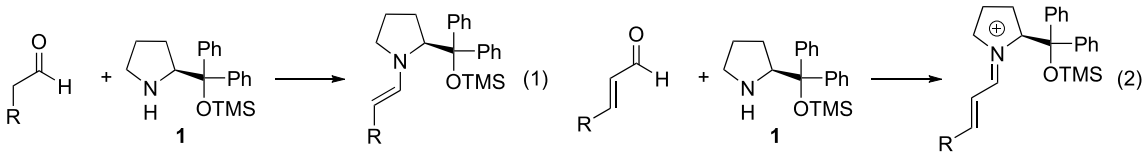


図1　各アルデヒドからのエナミン(左)とイミニウムイオン(右)の生成

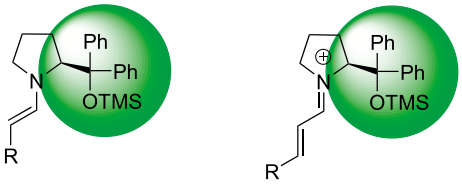


図2　ジフェニルトリメチルシロキシメチル部位の遮蔽効果

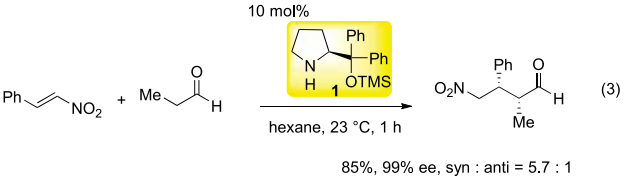


図3　ニトロアルケンとアルデヒドのマイケル反応

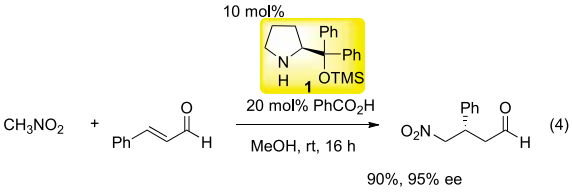


図4　ニトロアルカンとα,β-不飽和アルデヒドのマイケル反応

03 プロスタグランジンの合成

プロスタグランジンは僅かな量で様々な生理活性を示す重要な天然物である(図5)。構造的特徴として、官能基化された光学活性シクロペンタン環、α側鎖およびω側鎖を有している。プロスタグランジンの骨格をベースとした医薬品が世界中で開発されている。プロスタグランジンはこれまで多くの研究者によって全合成が達成されており、中でもCoreyらにより、Coreyラクトンを経由する様々なプロスタグランジン類を網羅的に合成できる優れた手法[14]が報告されているが、多段階合成であることから、より効率的な合成法の開発が望まれている。今回我々は、当研究室が開発した有機触媒であるジフェニルプロリノールシリルエーテル**1**を用いた不斉マイケル反応を鍵工程とするプロスタグランジンE_1メチルエステルとベラプロストの効率的な全合成を紹介する。

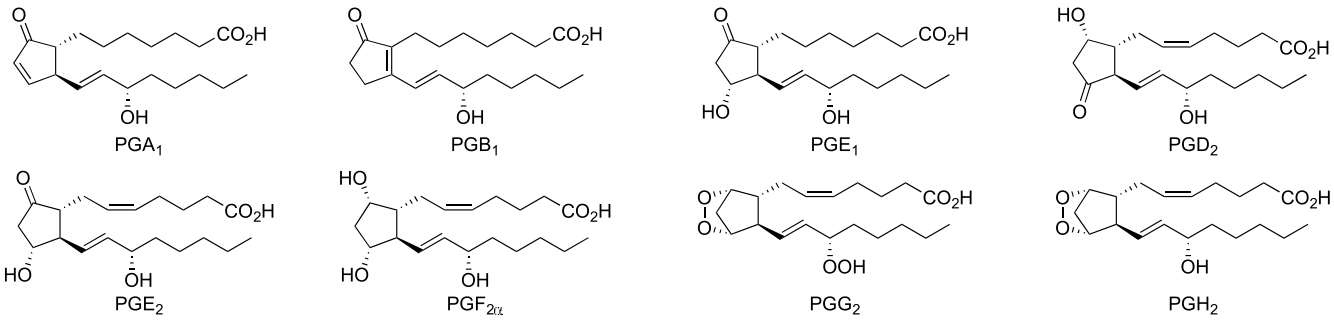


図5　プロスタグランジン類

3.1　プロスタグランジンE_1メチルエステル(**2**)の合成[15)]

プロスタグランジンE_1は血小板凝縮抑制活性を有する生理活性天然物であり、医薬品としても使用されている。合成において鍵となるのは、如何に効率的に光学活性3置換シクロペンタノン骨格を構築するかである。

図3に示したように、2005年に我々はジフェニルプロリノールシリルエーテル**1**を触媒とするアルデヒドとニトロアルケンのエナミンを中間体とする不斉マイケル反応を報告した[10)]。さらに、本反応においてアルデヒドにグルタルアルデヒド水和体を用いると不斉触媒マイケル反応に引き続き、分子内ヘンリー反応が連続的に進行し、形式的[4+2]付加環化反応が進行することにより光学活性シクロヘキサン誘導体が高い不斉収率で得られる事を見出していた(図6、7)[16)]。C5ユニットであるグルタルアルデヒドの代わりにC4ユニットであるスクシンアルデヒドを用いれば、形式的[3+2]付加環化反応が進行し、一挙にシクロペンタン骨格が構築できるものと考えた。

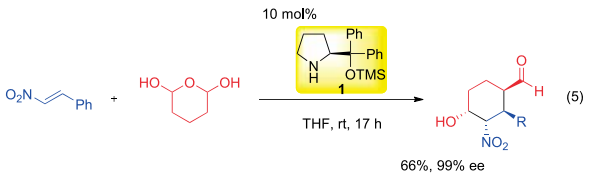


図6　不斉マイケル反応による光学活性シクロヘキサン誘導体の合成

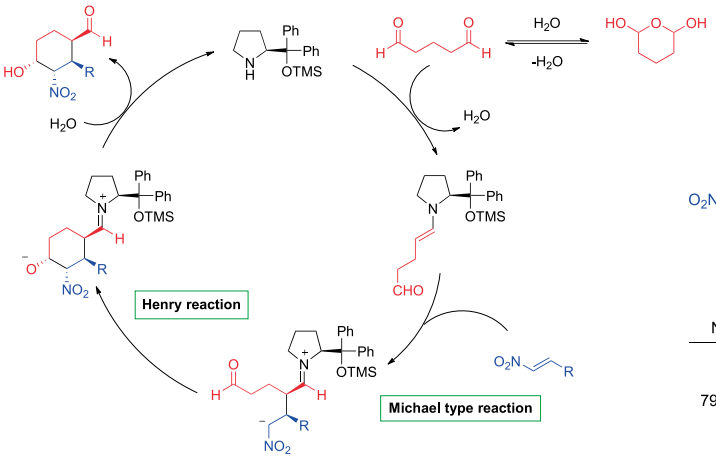


図7　形式的[4+2]付加環化反応のメカニズム

モデル基質としてニトロアルケン**3**を用い、形式的[3+2]付加環化反応の検討を行った(図8)。ジフェニルプロリノールシリルエーテル**ent-1**及び*p*-ニトロフェノール存在下、**3**に対しスクシンアルデヒド**4**を作用させると、不斉マイケル反応が進行した。続く分子内ヘンリー反応をジイソプロピルエチルアミンの添加により完結させ、アルデヒド**5**を得た。**5**を対応するニトロアルケン**7**へと誘導したところ、3置換シクロペンテンが*cis*:*trans* = 93:7、不斉収率94%eeと高ジアステレオかつ高エナンチオ選択的に得られた。なお、本形式的[3+2]付加環化反応は広い一般性を有することを明らかにした[17)]。

モデル化合物での検討に成功したため、シクロオクテンから3段階で容易に合成可能なニトロアルケン**8**とスクシンアルデヒド**4**とのジフェニルプロリノールシリルエーテル**ent-1**を用いた形式的[3+2]付加環化反応を行った。反応はすみやかに進行し、反応後、同一容器内でHorner-Wadsworth-Emmons反応を行い、プロスタグランジンに必要な全炭素が導入された鍵中間体**9**を収率81%で得た(図9)。(-)-Diisopinocampheylborane chlorideを用いて**9**のC15位カルボニル基をジアステレオ選択的に還元し(dr = 96:4)、アリルアルコール**10**とした。酸性の活性アルミナ存在下、加温する事により脱水反応が進行し、アリルアルコール部位を保護することなく、ニトロアルケン**11**を収率75%で得た。なお、C15位の水酸基は最後まで保護することなく全合成を行う事ができた。また、C8-C12に関して、*cis*:*trans* = 93:7、cis体の不斉収率が94% eeであった。

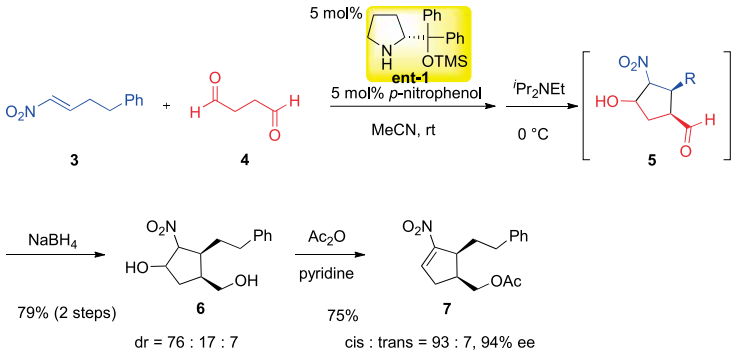


図8　シクロペンテン骨格のモデル合成

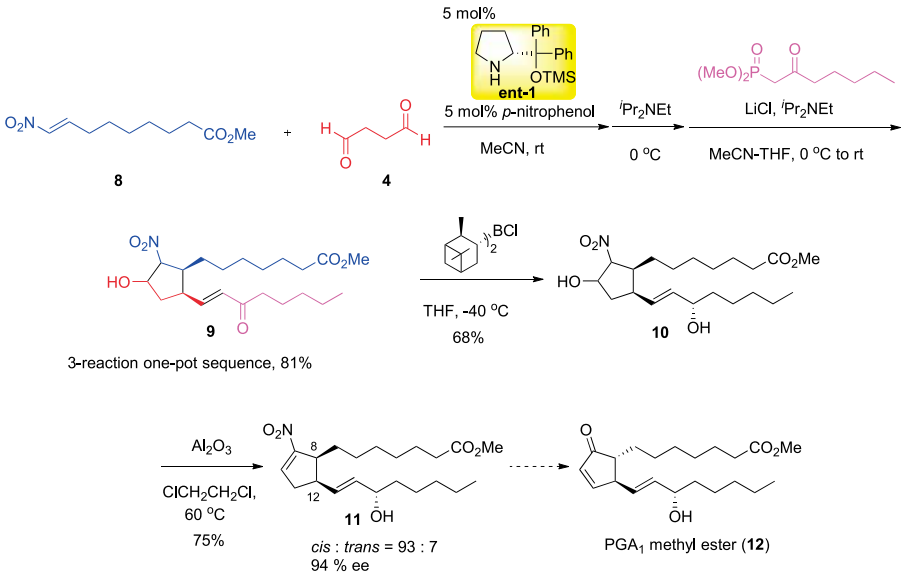


図9　ニトロアルケン**11**の合成

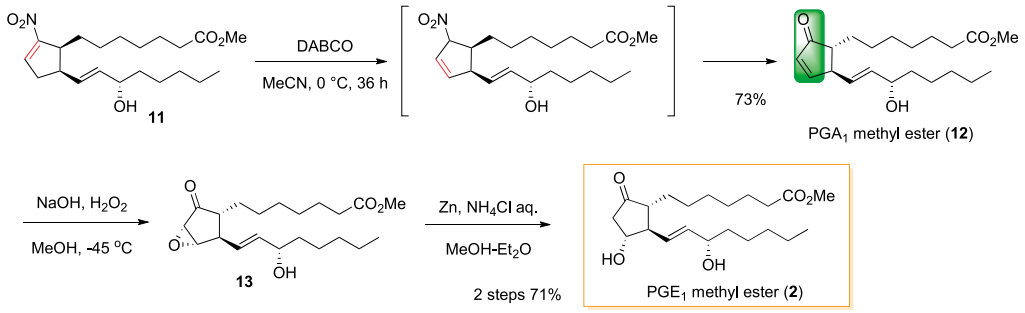


図10　PGA₁メチルエステル(**12**)とPGE₁メチルエステル(**2**)の合成

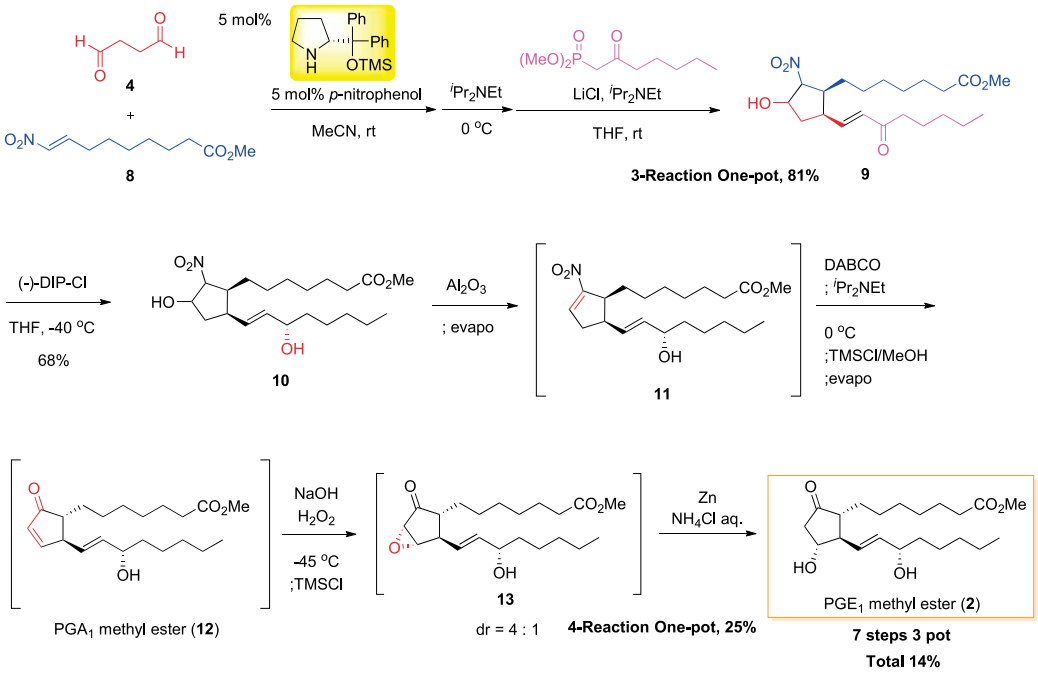


図11　PGE₁メチルエステル(**2**)の3ポット合成

11のニトロアルケン部位の二重結合を塩基により異性化し、アリルニトロ化合物とした後、Nef反応を行うことでPGA₁ メチルエステル**12**が合成できると考えた。**11**に求核的な塩基であるDABCOを作用させたところ、ニトロアルケンの二重結合が異性化したアリルニトロ化合物と、予期せぬ事に形式的にNef反応が進行した目的の**12**が少量ながら得られた。目的の**12**は、興味深いことに、酸による後処理を行っていないにも関わらず生成した。反応の最適化を行った結果、0℃で反応を行う事により、PGA₁ メチルエステル**12**を収率よく合成する事ができた。さらに、**12**のシクロペンテノン部位にエポキシ化を行いエポキシド**13**としたのち、亜鉛を用いた**13**の還元的開環反応により、プロスタグランジンE₁メチルエステル**2**を二段階収率71%で得た(図10)。

各反応の最適化が完了したので、次にワンポット反応に展開した(図11)。**10**の脱水反応完結後、溶媒をアセトニトリルに変え、DABCOを用いてニトロアルケン**11**を**12**へと変換し、TMSClとメタノールを加えて系内で中和を行ったのち、溶媒を減圧留去した。メタノールを加え過酸化水素によるエポキシ化を行った後、TMSClを加えて系内で中和を行った。続いて亜鉛を加えてエポキシド**13**を還元的に開環させ、**10**から**2**をワンポット、収率25%で得た。それぞれの反応後、反応を水系のクエンチをする事なく、反応系に適切な反応試剤を加える事で、同一容器内での変換反応を連続的に行う事ができた。本合成法ではニトロアルケン**8**から7段階、3ポット、総収率14%でPGE₁メチルエステル**2**を得ることができた。

なお、ニトロアルケンからα,β-不飽和ケトンへの変換は、詳細な反応機構の解析から、溶存酸素が反応に関与する酸化的なNef反応である事が明らかになった。ニトロアルケンの代わりにニトロアルカンを用いると、対応するケトンが得られた(図12)。ケトン生成の反応機構を図13に示す。ニトロアルカンに塩基を作用させると、ニトロナートが生成する。ニトロナートから酸素への一電子移動（SET）が起こり、ラジカルのカップリング反応が進行し、ジオキシランが生成する。ジオキシランはさらに系中に存在するニトロナートと反応し、ケトンを与える。最終的には2分子のニトロアルカンと一分子の酸素が反応し、2分子のケトンが生成する。反応の詳細については原著を参考されたい[18]。

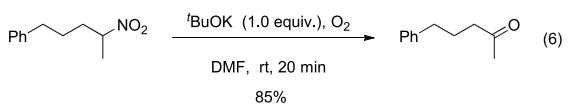


図12　Nef反応によるニトロアルカンのケトンへの変換

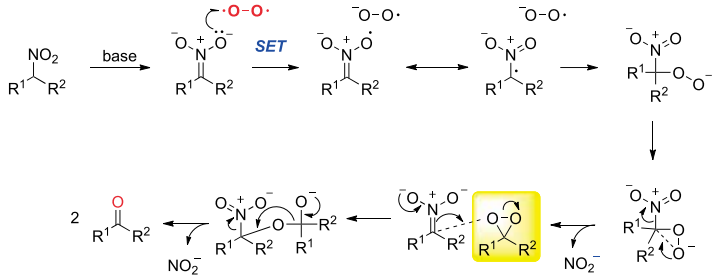


図13　酸素分子を用いたNef反応のメカニズム

3.2　ベラプロストの合成[19]

ベラプロストは東レ㈱により開発された肺高血圧治療薬で、4つの異性体**14**-**17**の混合物として市販されている（図14)[20]。医薬品として最も効果が高い異性体は**14**であるため、その立体選択的合成法の開発が望まれている。ベラプロストは特徴的な3環性骨格を有しており、この部位を如何に効率的に合成するか、またω鎖の不斉点を如何に制御するかが課題である。ベラプロストはプロスタグランジンのα鎖に芳香環を有していると見なす事ができるが、Coreyラクトンからの誘導は困難である。PGE_1メチルエステルの合成で開発した形式的[3+2]付加環化反応を利用すれば、シクロペンタン骨格に容易に芳香環を導入できると考えた。逆合成を図15に示す。

ベラプロスト**14**は3環性部位**18**と側鎖**19**からHorner-Wadsworth-Emmons反応で合成でき、**18**のベンゾフラン環はアルコール**20**から分子内S_NAr反応により構築できると考えた。**20**はスクシンアルデヒド **4**とニトロアルケン**21**からジフェニルプロリノールシリルエーテル**1**を用いた不斉触媒反応を鍵反応とする形式的[3+2]付加環化反応により構築できる。側鎖のHorner-Wadsworth-Emmons反応試剤**19**の不斉点は、図4で説明したニトロメタンとα,β-不飽和アルデヒドとのジフェニルプロリノールシリルエーテル**1**を用いた不斉触媒マイケル反応[13]により構築できるものと考えた。

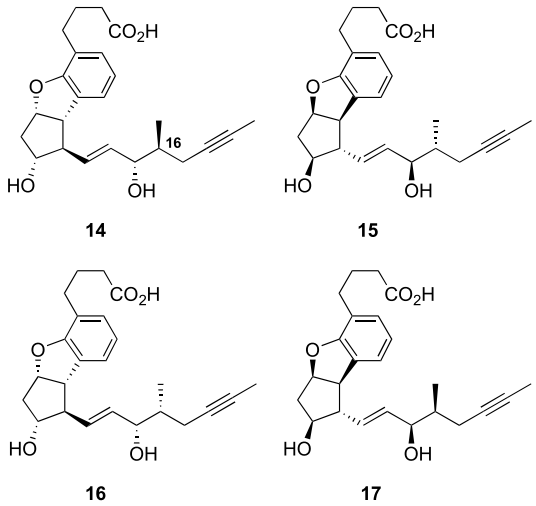


図14　ベラプロストの構造

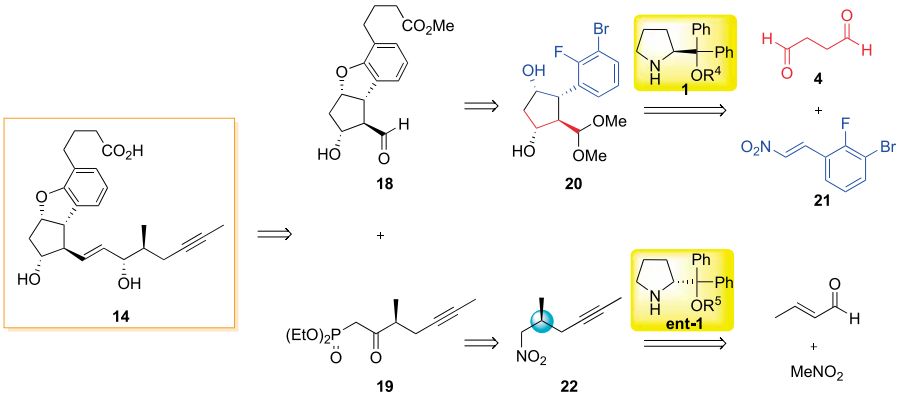


図15　ベラプロスト(**14**)の逆合成解析

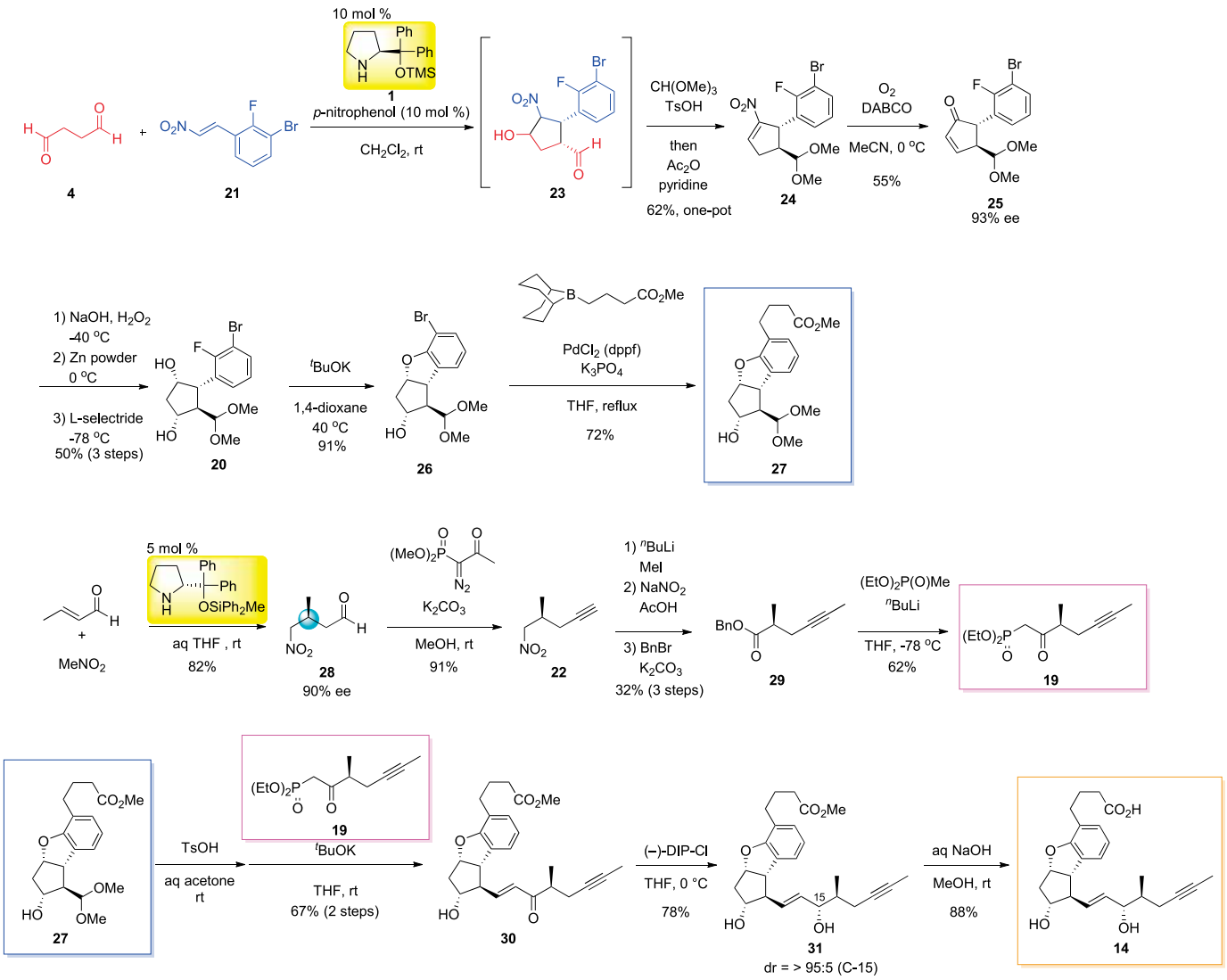


図16　ベラプロスト(**14**)の合成

図16に示したようにスクシンアルデヒド**4**とニトロスチレン誘導体**21**との反応は予期したように進行し、アセタール化後、脱水反応までワンポットで行い、シクロペンテン誘導体**24**を62%で得た。我々が開発した酸素を用いるNef反応により、シクロペンテノン**25**を55%で得た。なお、光学純度は93%eeであった。立体選択的なエポキシ化、エポキシドの還元的開環、ケトンのジアステレオ選択的還元によりジオール**20**を合成した。分子内S_NAr反応は高収率で進行し、3環性骨格**26**を良好な収率で構築した。鈴木カップリング反応で芳香環上に置換基を導入し**27**を合成した。

ω鎖の合成の最初の反応はニトロメタンとクロトンアルデヒドとのジフェニルプロリノールシリルエーテルを用いた不斉マイケル反応である。マイケル体**28**は90%eeで得られ、大平-Bestmann試薬を作用させる事により、アルキン**22**に導き、一炭素増炭し、Nef反応によりカルボン酸に導き、エステル化により、ベンジルエステル**29**を得た。クライゼン縮合によりHorner-Wadsworth-Emmons試剤**19**を簡便に、高い光学純度(90%ee) で合成する事ができた。

27と**19**の合成ができたので、カップリング反応を行った。**27**を酸処理する事によりアルデヒドに導き、**19**とのHorner-Wadsworth-Emmons反応により、全ての炭素を導入した**30**を得た。ケトンのジアステレオ選択的還元を行い、エステルの加水分解により、ベラプロスト**14**を合成する事ができた。本合成は、骨格となるシクロペンタン環および側鎖の不斉点の構築に、不斉有機触媒反応を用いる事により、従来法に比べ遥かに効率的に光学活性体の合成を行う事ができた。

04 エストラジオールメチルエーテルの合成[21)]

ステロイドは天然に広く存在し、多様かつ強力な生物活性を有する化合物群の一つである。その構造的特徴として、A,B,C,D環と呼ばれる剛直な四環性骨格と、それに付随する多数の不斉点、ならびに橋頭位の不斉4級炭素があげられる。これらを如何に構築するかがステロイド合成の鍵であり、これまで多くの合成法が報告されてきた。しかし、官能基と不斉中心が高度に密集したステロイド骨格の効率的な合成法の開発は、未だに有機合成化学における重要な課題である。一方、エストラジオールは女性ホルモンであるエストロゲンの一種であり、多くの誘導体が医薬品として用いられている重要な化合物である。今回、有機触媒を用いた効率的なステロイド骨格構築法を開発し、その手法をエストラジオールの少ないポット数での合成に展開した。我々の戦略は、一挙にステロイドのA, C, D 環を有する鍵中間体を合成し、B環の構築によりエストラジオールの合成を行うというものである。

1971年に、Hoffmann-La RocheのHajosとParrish、またSchering AGのEder, Sauer, Wiechertは独立にプロリンを用いたトリケトンの分子内アルドール縮合により、ステロイドのC,D環のエナンチオ選択的な合成に成功した(図17)[22,23)]。この反応は、有機触媒の先駆けとなる歴史的な反応でもある。一方我々は、式4に示したようにジフェニルプロリノールシリルエーテル**1**を触媒とするニトロアルカンとα,β-不飽和アルデヒドとの不斉触媒マイケル反応を見出していた[13)]。この2つの反応を背景として、我々は以下の着想を得た(図18)。すなわち、ジケトン部位を有するニトロアルカン**32**とα,β-不飽和アルデヒド**33**を作用させると、式4と同様の不斉マイケル反応が進行し、光学活性なエナミンが生成することが期待される。もしも、連続的に分子内アルドール反応が進行し、その際に立体が制御されれば、ステロイドのA, C, D環を有する化合物**35**が一挙に得られると想定した。反応が円滑に進行するか、5つの連続する不斉点の立体選択性は高いか、望みの立体を有する化合物が得られるか、等の問題点が考えられた。

鍵反応であるドミノ型形式的付加環化反応の条件検討を、シンナムアルデヒドをモデル基質として行った。条件検討の結果、ニトロアルカン**32**とシンナムアルデヒドをジフェニルプロリノールシリルエーテル**1**、安息香酸と3当量の水存在下で反応させたところ、高収率かつほぼ完璧なエナンチオ及びジアステレオ選択性で目的のビシクロ化合物**37**を得た(図19)。NMRより、**37**の相対立体配置が天然のステロイドと一致する事を確認した (図20)。なお、種々の置換された芳香環をβ位に有するα,β-不飽和アルデヒドにおいても高い収率、立体選択性で反応が進行し、本反応が広い一般性を有することが明らかになった(図21)。

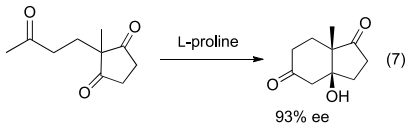


図17　トリケトンの分子内アルドール縮合によるステロイドC,D環のエナンチオ選択的合成

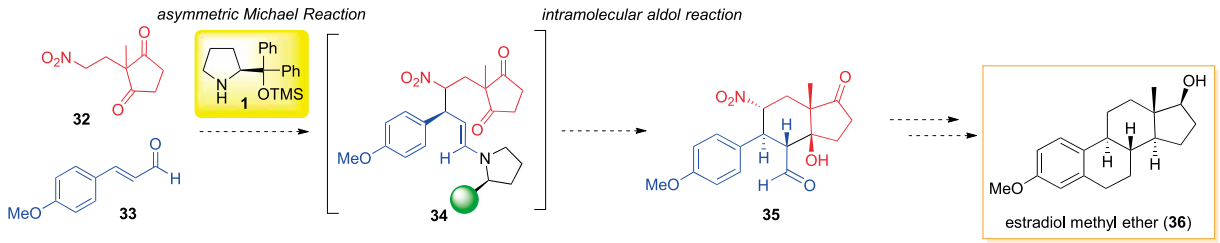


図18　エストラジオールメチルエーテル(**36**)の合成設計

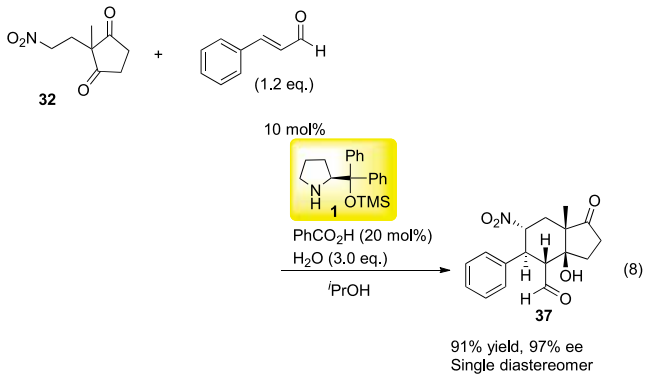


図19　モデル基質を用いたビシクロ化合物**37**の合成

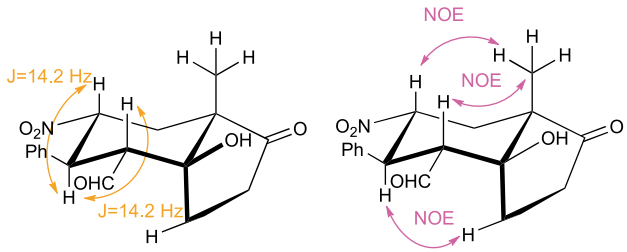


図20　ビシクロ化合物**37**の構造

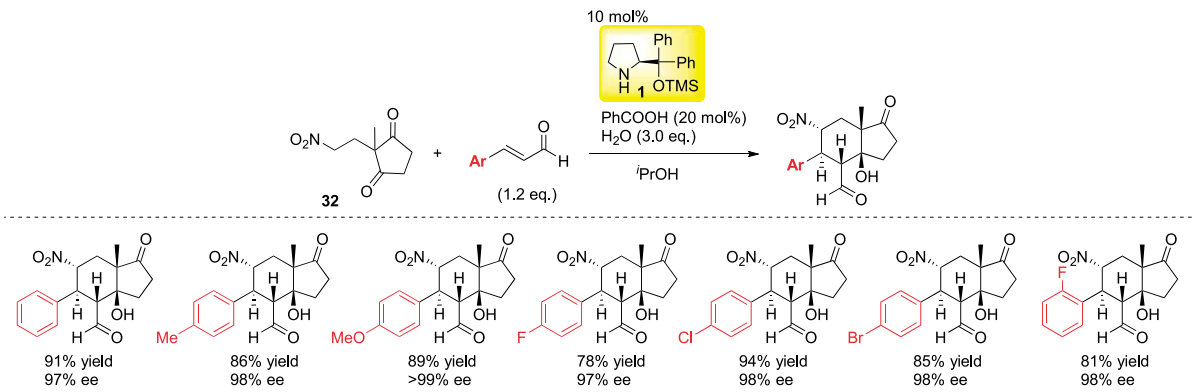


図21　マイケル/アルドールドミノ反応の基質一般性

A, C, D 環を有する化合物**35**が得られたので、エストラジオールメチルエーテル(**36**)の全合成研究を進めた。以下、行うことは(1)一炭素増炭し、B環を構築すること、(2)ニトロ基を水素に置換すること、(3)14位水酸基を除去し、α面からHを導入すること、等である。まず一炭素増炭について検討した。**35**のアルデヒドは立体的に込み合っているために、反応性に乏しかったが、KCNとはすみやかに反応し、シアノヒドリンを与えた。ここにエストラジオールメチルエーテルの全炭素を導入した。生成するシアノヒドリンのキサンタートによる保護を行なったのち、塩化チオニルを用いて脱水反応を進行させ化合物**39**を単一のジアステレオマーとして得た。また、ニトロアルカン**32**からの3ステップの反応はワンポットで行うことができ、78%の収率で化合物**39**をワンポットで合成することができた (図22)。

続いて、化合物のニトロ基とキサンタートをラジカル条件(*n*-Bu_3SnH, cat. AIBN)にて還元した。二つの官能基を一挙に還元することが可能であり、また段階的に還元を行うよりも収率が改善されること、オイルバスで加温するよりもマイクロウェーブ照射下200℃で反応を行うと、最も収率よく化合物**41**が得られることを見出した。これはニトロ基の還元に200℃程度の高温が必要であり、またできるだけ素早く反応系を加熱する必要があるためである。

次に、得られた化合物**41**の二重結合の立体選択的な還元を試みた。様々な条件を検討したが、目的のα還元体でなく、β還元体**42**のみが得られた。この理由を、基質のα面の立体障害がβ面よりも大きく、β面への触媒の接近が優先したためと推察し、β面の立体障害を大きくすることで還元の立体選択性を逆転させることを試みた。化合物**41**に対し、ケトンのα面からの立体選択的な還元によりβアルコールが得られれば、水酸基を大きな保護基でβ面を遮蔽する事により、還元はα面から進行すると考えた。

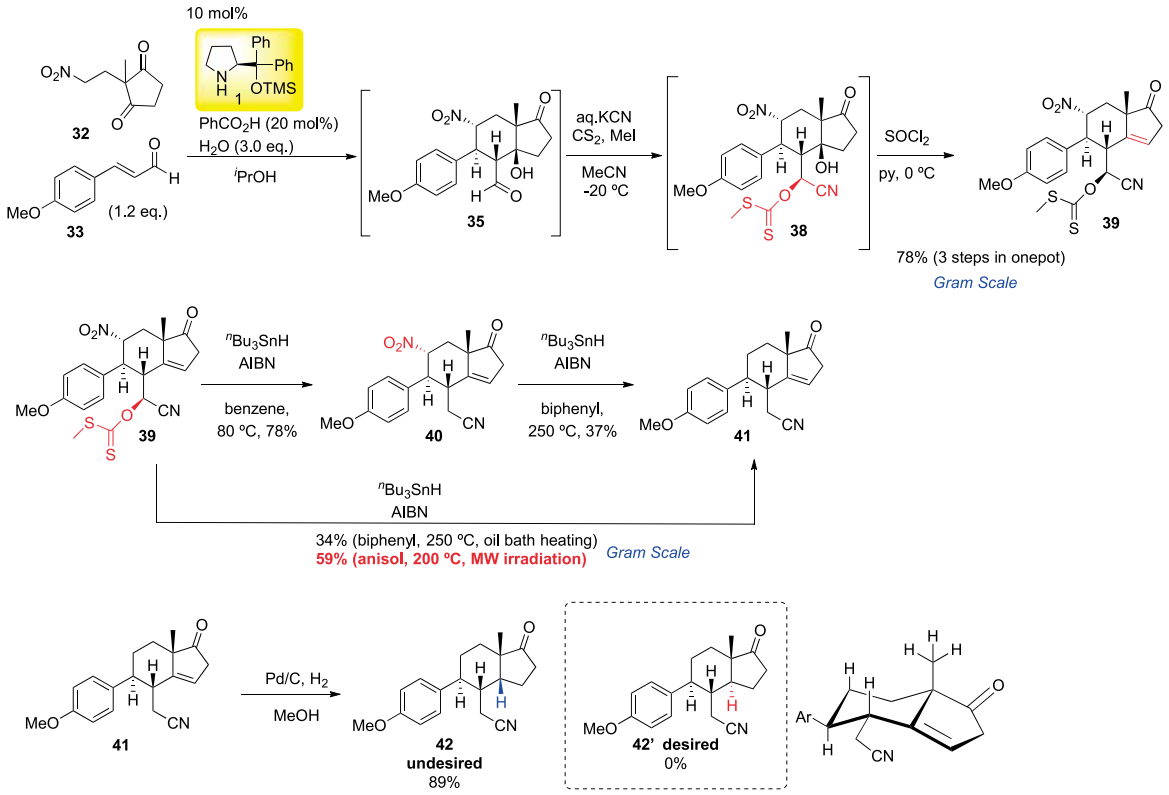


図22　中間体**42**の合成

化合物**41**に対し、$LiBHEt_3$によりケトンの立体選択的な還元を行い、得られたアルコールをTIPS基で保護し、シリルエーテル**44**を得た(図23)。ニトリルのDIBALによる半還元によってアルデヒド**45**とし、Pinnick-Kraus酸化によりカルボン酸**46**に導いた。水素添加を行うと予期したようにα面から選択的に水素が付加し、目的の還元体**47**が良好な収率で得られた。**47**に対し塩化オキサリルを作用させ酸クロリドへと変換したのち、塩化アルミニウムを作用させたところ、分子内フリーデル・クラフツ アシル化反応がすみやかに進行し、B環が閉環することで目的の化合物**48**が得られた。最後に**48**のベンジル位のカルボニル基を加水素分解することで、エストラジオールメチルエーテル(**36**)を得る事ができた。

エストラジオールメチルエーテル(**36**)の合成を行う事ができたが、より効率的な全合成を目指し、ポットエコノミーの観点から、反応の最適化を行った(図24)。その結果、化合物**45**から**46**におけるPinnick-Kraus酸化において、酸化剤が次の反応を阻害する事が明らかになり、反応後にアセトアルデヒドを加え酸化剤を処理することで、次の還元条件をワンポットで行えることを見出した。なお、この時に生成する酢酸は次の水素添加の活性化剤としても作用する。また、化合物**47**から**48**のフリーデル・クラフツ アシル化反応後にメタノールを加えることにより、メタノールが塩化アルミニウムと反応し塩化水素が発生し、シリル基の脱保護が同一容器内で進行した。さらにベンジルケトンの加水素分解もワンポットでの連続反応に組み込むことができた。その結果、Pinnick-Kraus酸化からベンジルケトンの加水素分解までの6反応をワンポットで行うことで、総収率が各段階を単離した場合よりも向上した。

最終的に市販の原料より5ポット、総収率15%にてエストラ

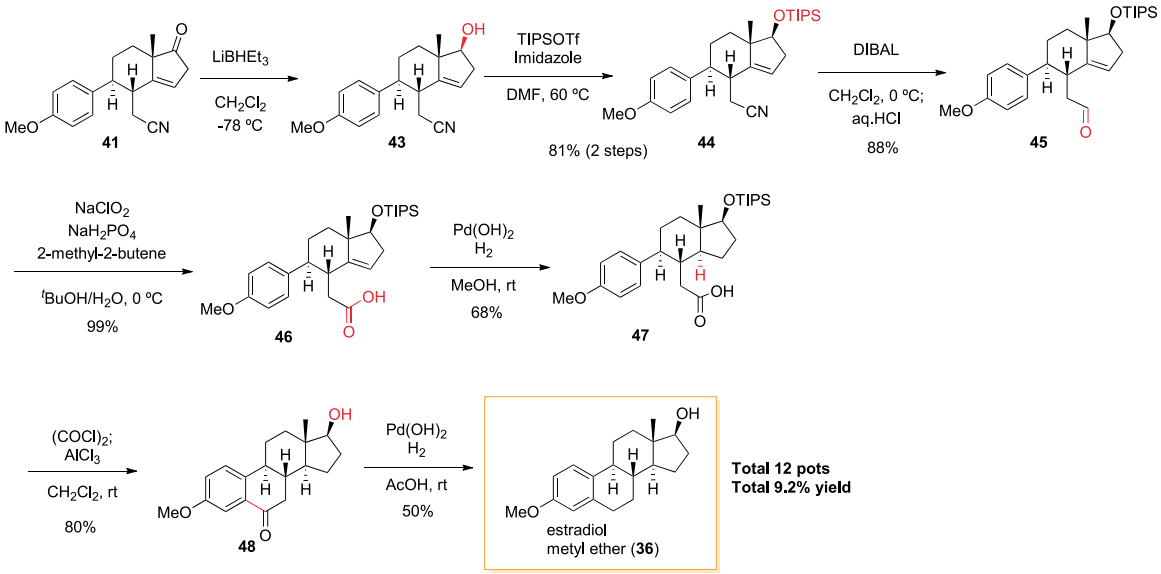


図23　化合物**41**からのエストラジオールメチルエーテル(**36**)の合成

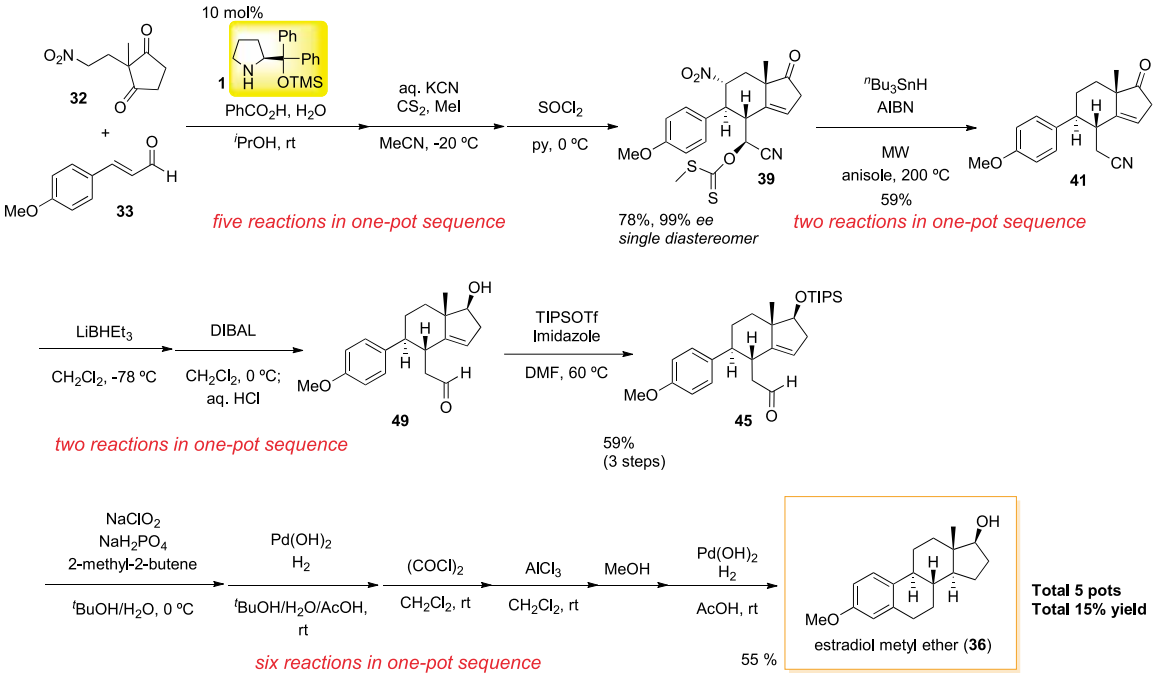


図24. エストラジオールメチルエーテル(**36**)の5ポット合成

ジオールメチルエーテル（**36**）の全合成を達成することができた。本手法はこれまで報告された当化合物の合成法の中で、最少ポットでの不斉合成法である。また、本合成の中間体**35**はいくつかの官能基を有していることから、これまでの手法では合成できない類縁体への展開が可能であると考えられる。

05 まとめ

我々の研究室で行ってきた天然物の合成の中からプロスタグランジンおよびエストラジオールメチルエーテルを紹介した。共に強力な生物活性を有する化合物であり、既に全合成は報告されている。有機触媒という新しい合成手法を取り入れる事により、これまでとは異なる全合成研究が展開できる。特に有機触媒とポット反応を組み合わせる事により、簡便にかつ効率的に全合成を行う事ができる。有機触媒を用いた種々の不斉触媒反応が開発されており、これらをうまく利用する事により、これまで以上に簡便に物質合成が効率的に行えるようになっている。今後、ますます有機触媒を用いた全合成が増えていくと思われる。

今回紙面の都合で紹介できなかったが、我々が達成した有機触媒を用いた天然物の全合成として、インフルエンザ治療薬タミフルのワンポット合成[8]、DPP4阻害剤であるABT-341のワンポット合成[24]、GABA 作動薬のBaclofenのワンポット合成[25]、Horsfiline, Coerulescineの3ポット合成[26]、Amphidinolide Nの7,10-エピマーの合成[27,28]、Fumagillol,[29] Ovalicin,[29] Panepophenanthrin,[30] Cytotrienin A,[31] ent-Convolutamydine,[32] RQN-18690A[33] 等が挙げられる。それぞれ、どのように有機触媒を全合成に用いているか、参考にしていただければと思う。

参考文献

1) 日本化学会編, 有機分子触媒の化学 (化学同人, 京都, 2016).
2) B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **122**(10), 2395-2396 (2000).
3) H. Gotoh, Y. Hayashi, in *Diarylprolinol Silyl Ethers, Development and Application as Organocatalysts. in Sustainable Catalysis*, P. J. Dunn, K. K. Hii, M. J. Krische, M. T. Williams, Eds. (John Wiley & Sons, New Jersey, 2013), pp. 287-316.
4) Y. Hayashi, *Chem. Sci.* **7**(2), 866-880 (2016).
5) H. Ishikawa, T. Suzuki, Y. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **48**(7), 1304-1307 (2009).
6) H. Ishikawa, T. Suzuki, H. Orita, T. Uchimaru, Y. Hayashi, *Chem. Eur. J.* **16**(42), 12616-12626 (2010).
7) T. Mukaiyama, H. Ishikawa, H. Koshino, Y. Hayashi, *Chem. Eur. J.* **19**(52), 17789-17800 (2013).
8) Y. Hayashi, S. Ogasawara, *Org. Lett.* **18**(14), 3426-3429 (2016).
9) S. Ogasawara, Y. Hayashi, *Synthesis* **49**(02), 424-428 (2017).
10) Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi, M. Shoji, *Angew. Chem. Int. Ed.* **44**(27), 4212-4215 (2005).
11) H. Gotoh, T. Uchimaru, Y. Hayashi, *Chem. Eur. J.* **21**(35), 12337-12346 (2015).
12) Y. Hayashi, D. Okamura, T. Yamazaki, Y. Ameda, H. Gotoh, S. Tsuzuki, T. Uchimaru, D. Seebach, *Chem. Eur. J.* **20**(51), 17077-17088 (2014).
13) H. Gotoh, H. Ishikawa, Y. Hayashi, *Org. Lett.* **9**(25), 5307-5309 (2007).
14) E. J. Corey, X. M. Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis*, (Wiley, New York, 1995).
15) Y. Hayashi, S. Umemiya, *Angew. Chem. Int. Ed.* **52**(12), 3450-3452 (2013).
16) Y. Hayashi, T. Okano, S. Aratake, D. Hazelard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **46**(26), 4922-4925 (2007).
17) S. Umemiya, Y. Hayashi, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**(20), 4320-4324 (2015).
18) S. Umemiya, K. Nishino, I. Sato, Y. Hayashi, *Chem. Eur. J.* **20**(48), 15753-15759 (2014).
19) S. Umemiya, D. Sakamoto, G. Kawauchi, Y. Hayashi, *Org. Lett.* **19**(5), 1112-1115 (2017).
20) K. Ohno, H. Nishiyama, H. Nagase, K. Matsumoto, M. Ishikawa, *Tetrahedron Lett.* **31**(31), 4489-4492 (1990).
21) Y. Hayashi, S. Koshino, K. Ojima, E. Kwon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **56**(39), 11812-11815 (2017).
22) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **39**(12), 1615-1621 (1974).
23) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **10**(7), 496-497 (1971).
24) H. Ishikawa, M. Honma, Y. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **50**(12), 2824-2827 (2011).
25) Y. Hayashi, D. Sakamoto, D. Okamura, *Org. Lett.* **18**(1), 4-7 (2016).
26) T. Mukaiyama, K. Ogata, I. Sato, Y. Hayashi, *Chem. Eur. J.* **20**(42), 13583-13588 (2014).
27) K. Ochiai, K. Kuppusamy, Y. Yasui, T. Okano, Y. Matsumoto, N. R. Gupta, Y. Takahashi, T. Kubota, J. Kobayashi, Y. Hayashi, *Chem. Eur. J.* **22**(10), 3282-3286 (2016).
28) K. Ochiai, S. Kuppusamy, Y. Yasui, K. Harada, N. R. Gupta, Y. Takahashi, T. Kubota, J. Kobayashi, Y. Hayashi, *Chem. Eur. J.* **22**(10), 3287-3291 (2016).
29) J. Yamaguchi, M. Toyoshima, M. Shoji, H. Kakeya, H. Osada, Y. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **45**(5), 789-793 (2006).
30) M. Matsuzawa, H. Kakeya, J. Yamaguichi, M. Shoji, R. Onose, H. Osada, Y. Hayashi, *Chem Asian. J* **1**(6), 845-851 (2006).
31) Y. Hayashi, M. Shoji, H. Ishikawa, J. Yamaguchi, T. Tamura, H. Imai, Y. Nishigaya, K. Takabe, H. Kakeya, H. Osada, *Angew. Chem. Int. Ed.* **47**(35), 6657-6660 (2008).
32) T. Itoh, H. Ishikawa, Y. Hayashi, *Org. Lett.* **11**(17), 3854-3857 (2009).
33) Y. Matsumoto, K. Hibino, M. Yonaga, H. Kakeya, Y. Hayashi, *Org. Lett.* **18**(14), 3382-3385 (2016).

分子内野崎-檜山-高井-岸反応を用いた天然物の全合成

Total Synthesis of Natural Products Using the Intramolecular Nozaki–Hiyama–Takai–Kishi Reaction

慶應義塾大学理工学部 教授　**高尾 賢一**
Ken-ichi Takao, PhD (Professor)
Faculty of Science and Technology, Keio University

キーワード　天然物の全合成、中員環形成、有機クロム反応剤

01 はじめに

天然物を全合成するための合成戦略を立てるときに、研究者は鍵となる反応を考える。天然物合成にとって、「何を作るか」はその研究の本質を決めると言っても過言ではないが、「どのようにして作るか」も重要極まりない。標的として選んだ分子の構造をじっと眺めながら、逆合成解析ではどこで結合切断するか、合成計画ではそれをどのような反応を用いて結合形成するか、熟考することになる。その答えは千差万別で、それぞれの研究者がどのような研究を行ってきたかによっても大きく左右される。私達の研究グループは、中員環を有する天然物の全合成に興味を持ち、合成研究を展開してきた。中員環形成は、渡環相互作用などにより困難を伴うことが多く、だからこそ研究テーマに相応しい。十数年ほど前、本研究に取り組んでいた私達は、ひとつの反応に救われた。それが「野崎-檜山-高井-岸反応（NHTK反応）」である[1)-4)]。本反応は、ハロゲン化ビニルまたはハロゲン化アリールと塩化クロム(II)との反応により有機クロム(III)反応剤が生成し、アルデヒドと官能基選択的に反応して対応するアリルアルコールを与えるものである[2)]。後になって、痕跡量のニッケル塩が炭素−クロム結合の形成を触媒的に促進していることが見出された[3),4)]。温和な条件下で炭素−炭素結合形成を官能基選択的に達成できることから、本反応は強力な合成法のひとつとなり、複雑な構造を有する様々な天然物の全合成に応用されてきた[5)]。筆者が相模中央化学研究所に勤めていたときは、隣の研究室の檜山爲次郎先生（京都大学名誉教授、中央大学教授）には大変お世話になった。さらに、本反応の発見物語を髙井和彦先生（岡山大学教授）の講演で拝聴する機会があったので、チャンスがあればこの魅力的なNHTK反応にチャレンジしたいと考えていた。本稿では、私達が中員環形成のために鍵として分子内NHTK反応を用いて達成した3つの天然物の全合成について紹介する。

02 ペスタロチオプシンAの全合成[6),7)]

ペスタロチオプシンA（**1**）は、セイヨウイチイに寄生する微生物が産生する二次代謝産物として、1996年に菅原らにより単離されたカリオフィレン型セスキテルペノイドである（図1）[8)]。その構造は高度に酸素官能基化されており、新規な三環性骨格を有している。私達は、(1) 高度に歪んだトランスオレフィンを含む9員環骨格の効率的な構築法、(2) 多置換シクロブタン化合物の不斉合成法、の開発を主要テーマと設定し**1**の全合成研究に着手した。カリオフィレンの全合成と言えば、Coreyらによるグロブ開裂や[9)]、大塚／大石らによる環縮小反応がよく知られている[10)]。本研究では、直接的な閉環反応による9員環形成に的を絞り検討を行った。しかしながら、図1に示したように、種々の閉環反応を試しても不成功に終わり、時間と労力を費やすのみであった（青色で示した結合形成）。ある時、**1**の構造にひとつのヒドロキシ基を加えて分子内NHTK反応を利用する案が浮かんだ（赤色で示した結合形成）。この合成戦略のみが、現在のところ本天然物を合成することのできる唯一の方法である。

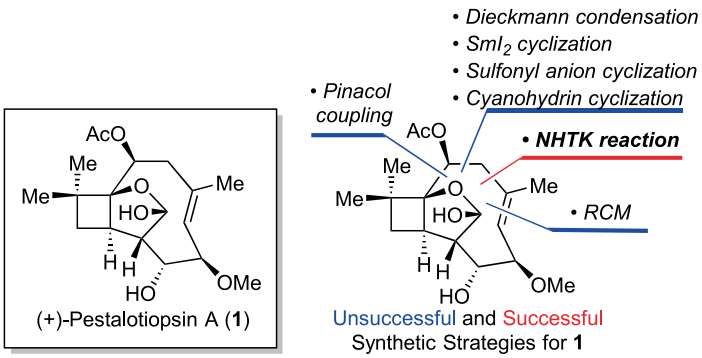


図1　ペスタロチオプシンAの構造と合成戦略

本合成は、シクロブタン化合物の不斉合成から開始した（図2）。この不斉合成法は、**1**の全合成のために開発した方法である。プロピオル酸にOppolzerのカンファースルタムを装着した**2**とケテンアセタール**3**との[2+2]環化付加反応により、シクロブテン体**4**を得た。L-セレクトリドによる**4**の1,4-還元、続くプロトン化は高い立体選択性にて進行し、シクロブタン体**5**をほぼ単一のジアステレオマーとして与えた。ついで不斉補助基を還元的に除去することで、適切に官能基化されたシクロブタン化合物**6**が高い光学純度（>95% ee）で合成された。本合成法は、マルチグラムスケールにおいても効率良く進行した。

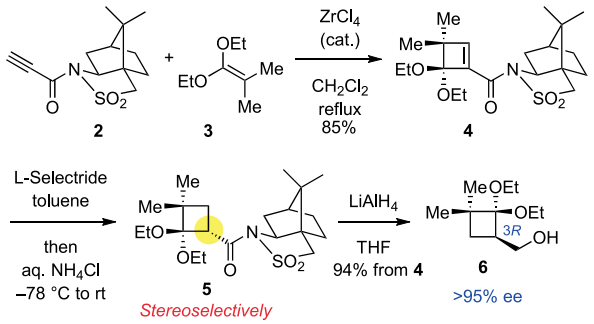


図2　シクロブタン化合物の不斉合成

シクロブタン化合物**6**より二環性ラクトン**7**に変換し、別途合成したアルデヒド**8**とアルドール反応を行った（図3）。反応は*anti*-付加体**9**を優先して与え、二連続不斉中心を望む立体化学にて構築できた。さらなる3工程にてヨウ化アルケニル–アルデヒド**10**へと誘導した。これを基質とした分子内NHTK反応はすみやかに進行し、92%の高収率で閉環体**11**を単一のジアステレオマーとして得た。それまでの不成功の結果に鑑みると、トランスオレフィンを含む9員環骨格の構築が収率92%というのは、驚異的な数字である。

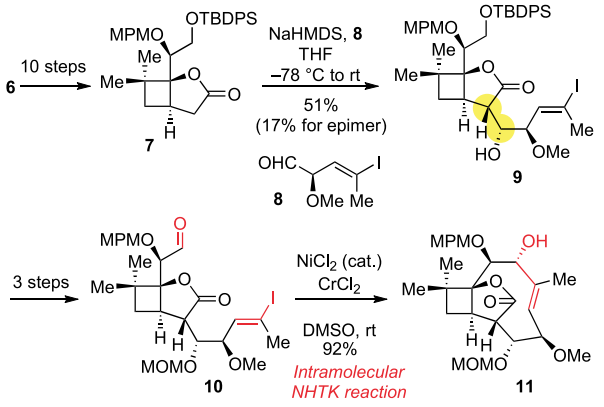


図3　分子内NHTK反応による9員環の構築

次の課題は、NHTK反応により生じた化合物**11**に存在するヒドロキシ基の除去であった。Bartonラジカル脱酸素化条件に付したところ、*E*-三置換オレフィン部が*Z*-オレフィンへと完全に異性化してしまった。一方、最終工程においてメトキシメチル（MOM）基の効果的な脱保護も困難であることが判明した。これらの問題は以下のようにして解決された（図4）。MOM基をトリエチルシリル（TES）基に付け替え、メシラートとした**12**に対し、パラジウム触媒存在下$NaBH_4$で処理すると、*Z*-オレフィンへの異性化を伴うことなくデオキシ体**13**が収率良く得られた。最後に温和な条件により脱保護し、ペスタロチオプシンA（**1**）の全合成を達成した。この研究成果を私達が論文発表した直後に、C5–C6結合を分子内NHTK反応によって形成する**1**の合成研究がProcterらによって報告された[11]。しかしながら、全合成には至っていなかった。一見するとヒドロキシ基の除去を必要としないProcterらの合成経路のほうが合理的に思えるが、実際には何かしらの障壁に行く手を阻まれたようである。このように、実際に実験をしてみると予想もしなかった問題に突き当たることも多く、全合成は苦難の連続である。

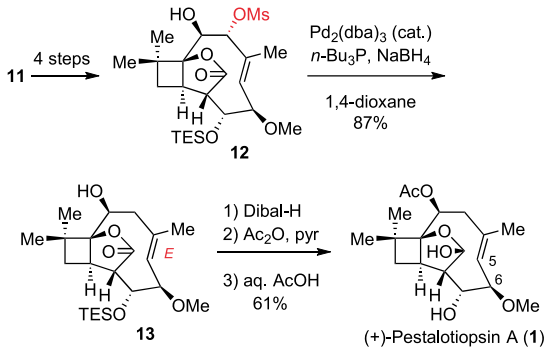


図4 ペスタロチオプシンAの全合成

03 シトスポロリドAの全合成[12]

シトスポロリドA（**14**）は、2010年にCheらによってチベット高原に生息する菌の培養液から単離された化合物である（図5）[13]。その後、2011年にGeorgeらによって構造が**14**のように訂正された[14]。その構造は、先例のない複雑な五環性骨格を有している。本天然物はともに単離されたカリオフィレン型セスキテルペノイドであるフスコアトロールA（**15**）と、CJ-12,373（**16**）由来の*o*-キノンメチド中間体**17**とのヘテロDiels–Alder反応によって生合成されていると考えられている。私達は、この生合成仮説に基づく**14**の全合成研究を行った。その目的は、全合成により**14**の構造を完全に確定することと、提唱されているヘテロDiels–Alder反応の妥当性を検証することである。そのためには、まず**15**と**16**を全合成しなければならない。そこで、**15**の合成に同族のペスタロチオプシンA（**1**）の合成経路を利用することとした。

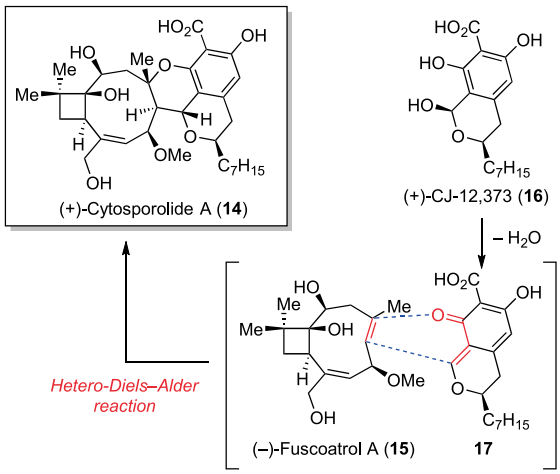


図5　シトスポロリドAの構造と生合成仮説

すなわち、分子内NHTK反応によって得られた**11**からデオキシ化を経て**18**へと誘導し、Dibal-H還元によってヘミアセタール**19**を得た（図6）。これを塩基で処理すると、ラクトールの開環、続くβ-脱離が進行し、*E*-選択的にα,β-不飽和アルデヒド**20**が得られた。最後にLuche還元によりフスコアトロールA（**15**）の全合成を完了した。化合物**15**は室温、重クロロホルム中あるいは重トルエン中で二つの配座異性体が観察され、メジャー体がβαコンホマーであることをNOE実験により決定した（βα:ββ = 3:1）。

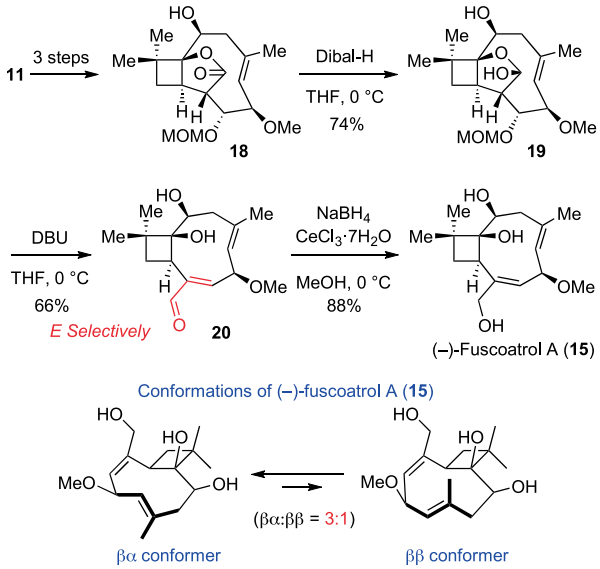


図6 フスコアトロールAの全合成と配座異性体

CJ-12,373（**16**）はオキサPictet-Spengler反応を鍵として合成したが、紙面の都合上、詳細は割愛させていただく。両セグメントが合成できたので、ヘテロDiels-Alder反応の検討を行った（図7）。その結果、反応が進行するためには**15**のヒドロキシ基を保護する必要があることが判明した。保護体**21**も**15**と同様に二つの配座異性体の存在が認められた（βα:ββ = 3:1）。この**21**と**16**をトルエン溶媒中、100 °Cにて加熱したところ、系内で**16**からo-キノンメチド中間体**17**が生成し、**21**とのヘテロDiels-Alder反応が官能基、位置、そして立体選択的に進行し、環化付加体**22**を単一の生成物として得た。本反応では、**21**のマイナー体であるββコンホマーが**17**の*Re*面から近づいて環化付加が進行したジアステレオマーのみが得られた。立体選択性発現の理由としては、**21**のメジャー体であるβαコンホマーにおいてメトキシ基が擬エクアトリアルに位置して立体障害となり**17**の接近を妨げたことと（ββコンホマーでは擬アキシアル）、**17**のアルキル側鎖（*n*-ヘプチル基）により*Si*面が立体的に遮蔽されたことが考えられた。最後に二つの保護基を除去し、シトスポロリドA（**14**）の全合成が達成された。このような大きなセグメント同士の反応が極めて高い選択性で進行することは非常に興味深い。本全合成は、生体内でも同様の反応が進行していることを強く示唆し、また、Georgeらの構造訂正を支持する確証を得た。

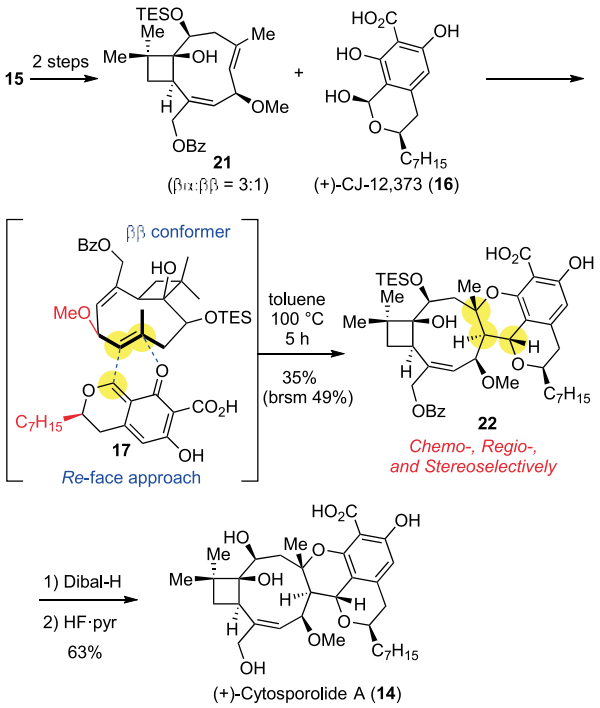


図7 シトスポロリドAの全合成

04 ビブサニンAの全合成[15)]

ビブサニンA（**23**）は、1980年に河津により魚毒植物のサンゴジュの葉から単離されたジテルペノイドである（図8）[16)]。その後、福山らによる精力的な研究によって数多くの同族天然物が単離され、それらの合成研究も活発に行われてきた[17)]。しかし、11員環ビブサンの全合成は、私達が**23**の全合成を達成するまで報告例はなかった。先例のない11員環ビブサン骨格の構築をどのように行うか、最初に思い浮かんだのが分子内NHTK反応であった。逆合成解析に示したように、本反応をアリル転位反応と組み合わせて用いることを計画した。すなわち、ヨウ化アルケニル-アルデヒド**24**の分子内NHTK反応で11員環を形成し、その後にアリル転位を施すことにより環内三置換オレフィンを構築する合成戦略である。その幾何異性は望みの*E*-体が優先されると予想した。さらに結合切断することにより、**24**をいずれもヨウ化アルケニルである上部フラグメント**25**と下部フラグメント**26**に分割した。

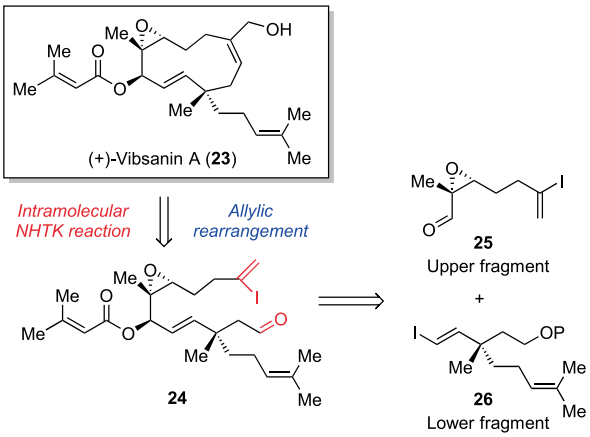


図8 ビブサニンAの構造と逆合成解析

下部フラグメント**26**は不斉四級炭素を含む。立体選択的な不斉四級炭素の構築も、有機合成化学において重要な研究テーマである。私達は、Barbier型アリル化反応を利用した方法を開発した（図9）[18]。すなわち、L-グリセルアルデヒド誘導体**27**とゲラニルクロリド**28**を基質に用い、水溶液中で亜鉛によるBarbier型アリル化反応を行うと、β-キレート制御された6員環遷移状態を経て進行し、ジアステレオ選択的にγ-付加体**29**が得られた。本反応は無水条件を必要とせず、大量スケールにおいても問題なく進行する。さらなる変換によりアルデヒド**30**に導き、高井-内本オレフィン化を行うことで下部フラグメント**26**を合成した。

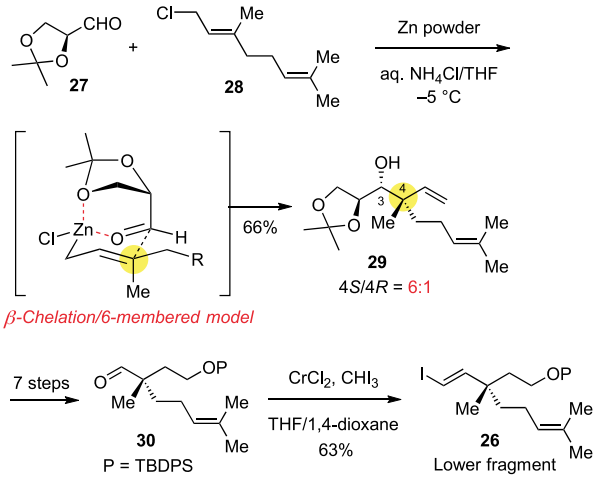


図9 Barbier型アリル化反応による不斉四級炭素の構築

現在では、ゲラニルボロネート**32**を用いたアリルホウ素化反応による不斉四級炭素の立体選択的構築法も見出している（図10）[19]。本反応では、Felkin–Anhモデルによって立体選択性が発現するので、Barbier型アリル化反応とは立体化学的に相補的な反応となる。Barbier型アリル化反応では望む4*S*体を得るためにはL-グリセルアルデヒド誘導体**27**を用いる必要があったが、アリルホウ素化反応の場合はより容易に合成可能なD-グリセルアルデヒド誘導体**31**から出発できた。本反応によって得られたアリル化体**33**より、下部フラグメント**26**への誘導も達成している。

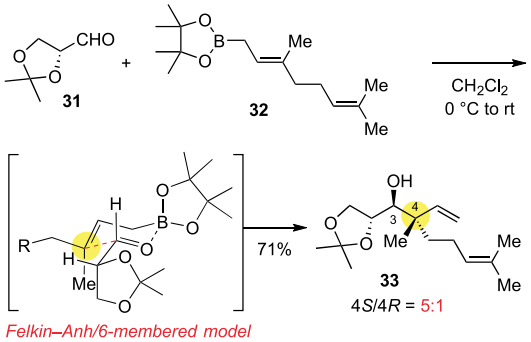


図10 アリルホウ素化反応による不斉四級炭素の構築

上部フラグメント**25**は、Sharpless不斉エポキシ化を用いて合成した。このようにして得られた両フラグメントのカップリングは、**26**をリチオ化した後、**25**と反応させることで行った（図11）。得られたメジャー体**34**のC7位は天然物とは逆の立体配置であったので、3-メチルクロトン酸と光延反応を行い、立体反転を伴ってエステル**35**に導いた。マイナー体の7-エピマーは、脱水縮合により立体保持で**35**へ誘導した。さらなる2工程にて基質**24**とし、分子内NHTK反応を行ったところ、速やかに11員環が形成され、環化体**36**を立体選択的に得た。少量スケールの検討において、試薬を大過剰量用いるとエポキシドが還元的に開環されてしまう副反応が観察されたが、当量を制御することにより環化体**36**のみを高収率（82%）で得ることができた。

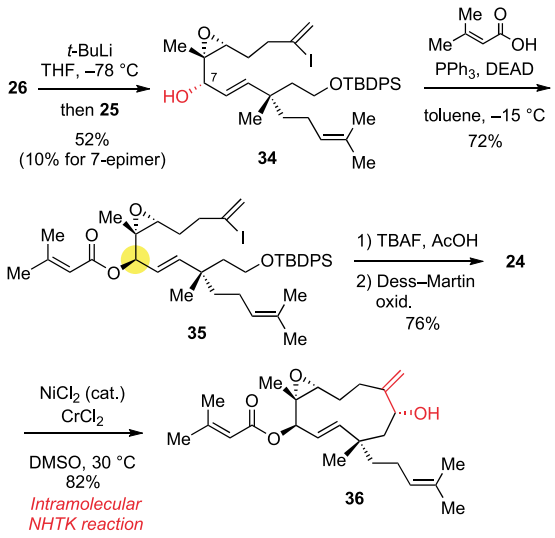


図11 分子内NHTK反応による11員環の構築

残された課題は、アリル転位による環内三置換オレフィンの構築である。分子内NHTK反応によって得られた環化体**36**に対して、*p*-ニトロ安息香酸との光延反応を行ったところ、期待した通りにS_N2'反応が優先的に進行し、*E*-選択的に**37**が得られた（図12）。最後に、官能基選択的なメタノリシスによりビブサニンA（**23**）の全合成を達成した。以上のように、分子内NHTK反応、続く光延反応により、**23**が有する11員環骨格を効率良く構築することに成功した。さらに本天然物の誘導体合成を行い、現在では生物系研究室（慶應義塾大学理工学部　清水史郎教授）との共同研究に発展している[20]。

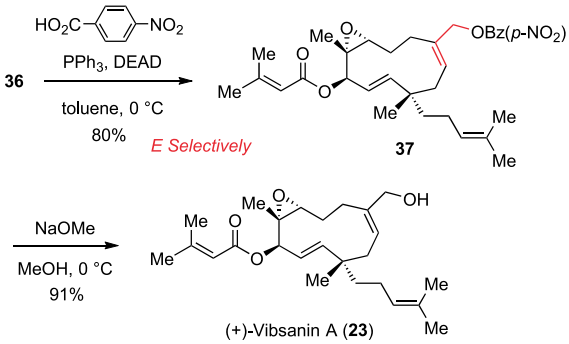


図12 ビブサニンAの全合成

05 おわりに

以上、本稿では分子内NHTK反応を鍵とした私達の天然物合成について述べた。ペスタロチオプシンA（**1**）の分子と格闘しているときに、9員環が巻いたときの感動は今でも忘れない。筆者にとってNHTK反応は、クロムが遠くにいるアルデヒドを探し出し、引っ張ってきてくれるようなイメージである。現在でも、本反応を鍵として用いた全合成を鋭意検討中である。

最後に、本稿で紹介した研究成果は、参考文献に記載された学生諸氏ならびに吉田圭佑博士（現　名城大学薬学部）の努力によって成し遂げられたものであり、心から感謝いたします。また、ご指導いただきました只野金一　慶應義塾大学名誉教授（現乙卯研究所研究顧問）に深く感謝いたします。

参考文献

1) Y. Okude, S. Hirano, T. Hiyama, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **99**(9), 3179-3181 (1977).
2) K. Takai, K. Kimura, T. Kuroda, T. Hiyama, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **24**(47), 5281-5284 (1983).
3) H. Jin, J. Uenishi, W. J. Christ, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **108**(18), 5644-5646 (1986).
4) K. Takai, M. Tagashira, T. Kuroda, K. Oshima, K. Utimoto, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **108**(19), 6048-6050 (1986).
5) A. Gil, F. Albericio, M. Álvarez, *Chem. Rev.* **117**(12), 8420-8446 (2017).
6) K. Takao, N. Hayakawa, R. Yamada, T. Yamaguchi, U. Morita, S. Kawasaki, K. Tadano, *Angew. Chem. Int. Ed.* **47**(18), 3426-3429 (2008).
7) K. Takao, N. Hayakawa, R. Yamada, T. Yamaguchi, H. Saegusa, M. Uchida, S. Samejima, K. Tadano, *J. Org. Chem.* **74**(17), 6452-6461 (2009).
8) M. Pulici, F. Sugawara, H. Koshino, J. Uzawa, S. Yoshida, E. Lobkovsky, J. Clardy, *J. Org. Chem.* **61**(6), 2122-2124 (1996).
9) E. J. Corey, R. B. Mitra, H. Uda, *J. Am. Chem. Soc.* **86**(3), 485-492 (1964).
10) Y. Ohtsuka, S. Niitsuma, H. Tadokoro, T. Hayashi, T. Oishi, *J. Org. Chem.* **49**(13), 2326-2332 (1984).
11) T. M. Baker, D. J. Edmonds, D. Hamilton, C. J. O'Brien, D. J. Procter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **47**(30), 5631-5633 (2008).
12) K. Takao, S. Noguchi, S. Sakamoto, M. Kimura, K. Yoshida, K. Tadano, *J. Am. Chem. Soc.* **137**(50), 15971-15977 (2015).
13) Y. Li, S. Niu, B. Sun, S. Liu, X. Liu, Y. Che, *Org. Lett.* **12**(14), 3144-3147 (2010).
14) J. T. J. Spence, J. H. George, *Org. Lett.* **13**(19), 5318-5321 (2011).
15) K. Takao, K. Tsunoda, T. Kurisu, A. Sakama, Y. Nishimura, K. Yoshida, K. Tadano, *Org. Lett.* **17**(3), 756-759 (2015).
16) K. Kawazu, *Agric. Biol. Chem.* **44**(6), 1367-1372 (1980).
17) Y. Fukuyama, M. Kubo, T. Esumi, K. Harada, H. Hioki, *Heterocycles* **81**(7), 1571-1602 (2010).
18) K. Takao, T. Miyashita, N. Akiyama, T. Kurisu, K. Tsunoda, K. Tadano, *Heterocycles* **86**(1), 147-153 (2012).
19) A. Sakama, Y. Nishimura, Y. Motohashi, K. Yoshida, K. Takao, *Tetrahedron* **72**(35), 5465-5471 (2016).
20) W. Matsuki, S. Miyazaki, K. Yoshida, A. Ogura, Y. Sasazawa, K. Takao, S. Simizu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **27**(19), 4536-4539 (2017).

ジャガイモシストセンチュウふ化促進物質の化学合成

Chemical Synthesis of Hatch-Stimulating Agent of Potato Cyst Nematode

北海道大学　大学院理学研究院 教授　**谷野 圭持**
Keiji Tanino (Professor)
Faculty of Science, Hokkaido University

キーワード　全合成、炭素環、環化反応

01 シストセンチュウふ化促進物質の化学

1-1. ジャガイモシストセンチュウの生活史

ジャガイモシストセンチュウ(Potato Cyst Nematode:以下、PCNと略す)は、ジャガイモの根に寄生してその収穫に打撃を与える体長1ミリメートルほどの線虫である(図1，2)。その起源はジャガイモと同じく南米にあるが、PCNの生息域は国境や海洋を超えて拡大し続け、世界的な食料問題をもたらしている。PCNは、以下に述べる特殊な生活史を持つことから、その駆除は極めて困難な課題とされている。カイコの幼虫が桑の葉のみを摂食するように、PCNはジャガイモやトマトなどナス科植物にのみ寄生することができる。卵からふ化したPCNは寄主作物の根に体ごと侵入し、栄養を摂取して成長する。交尾を終えて体内に数百個の卵を内包したメスは、球状に膨れあがって根からはみ出し、やがて死んでミイラ状の殻(シスト)となる(図3)。収穫後の畑に残存したシストは，その硬い殻で乾燥・低温や殺虫剤から卵を保護し、寄主作物が植え付けられるまで10年以上も休眠状態を続ける。

図1(左)　PCNの拡大写真。本来は無色であるが、緑色に染色されている

図2(上)　PCNの被害を受けたジャガイモ。成長の途中で既に枯れ始めている

図3　ジャガイモの根からはみ出したPCNのシスト

1-2. シストセンチュウふ化促進物質の発見

休眠状態にあるシストセンチュウの卵は、寄主作物の根から分泌される特定の物質を感知してふ化する。この現象を初めて化学的に解明したのが、北海道大学理学部の正宗らである。彼らは、PCNの近縁種であるダイズシストセンチュウを研究対象とし、インゲン豆の乾燥根から得た抽出物を原材料として、ふ化促進物質を探索した[1]。最初に得られる抽出物は、多種類の有機化合物を含む混合物である。これをクロマトグラフィーで分離し、得られた画分の各々に対してふ化活性を測定する。活性を示した画分をさらに別種のクロマトグラフィーで分離し、各画分のふ化活性を測定する。このような作業を延々と繰り返した末に、100キログラム以上のインゲン豆の乾燥根から50マイクログラムの有機化合物が単離され、グリシノエクレピンAと命名された(図4:左)。そのふ化促進活性は極めて強力であり、水1ミリリットルあたり1ピコグラム(ドラム缶1杯の水に対して0.2マイクログラム)の低濃度で効果を示した。グリシノエクレピンAの分子構造を決定後[2]、同グループの村井らが最初の化学合成に成功し[3]、合成品が天然物と同等の活性を示すことを明らかにした。これら一連の研究は、自然科学研究の最高到達点の一つといえるものである。この先駆的研究に続いてPCNのふ化促進物質が探索された結果、1990年代に入ってオランダのMulderらによりジャガイモの水耕栽培液からソラノエクレピン

Aが発見された[4]。その分子構造はX線結晶解析によって決定され[5]、グリシノエクレピンAと共通する部分構造を含むものの、それより遥かに複雑なものであることが明らかとなった（図4：右）。特に、トランスヒドロインダン骨格上に4員環が架橋したトリシクロ[5.2.1.0^{1,6}]デカン骨格（図4に赤色で表示された部分）が特徴的である。

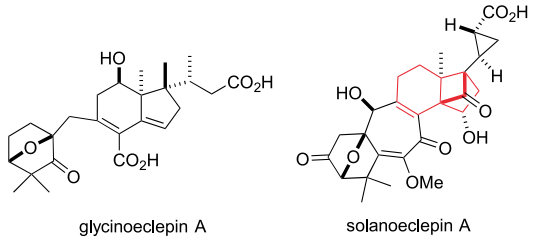


図4　グリシノエクレピンAとソラノエクレピンAの分子構造式

02 ソラノエクレピンAの全合成研究

2-1. シクロペンテンアヌレーション法の開発

この特徴的なトリシクロ[5.2.1.0^{1,6}]デカン骨格をいかにして構築するかが、ソラノエクレピンAの全合成上の最重要課題となる。筆者らが本研究に着手した時点で、ソラノエクレピンAの全合成は達成されておらず、分子内光[2+2]付加環化反応によるモデル合成が報告されているのみであった。これに対して筆者らは、Storkにより開発されたエポキシニトリルの分子内環化反応[6]を基軸とする合成戦略を立案した。すなわち、エポキシドとシアノ基を合わせ持つトランスヒドロインダン誘導体に塩基を作用させて、4員環を構築する計画である（図5）。

筆者らはまず、以下のシクロペンテンアヌレーション法を開発し、双環性エノン**1**の大量供給法を確立した（図6）[7]。すなわち、エノールエーテル部位を有するニトリル**2**から調製したアニオンとエノン**3**の共役付加反応を行い、生じたエノラートを無水酢酸で捕捉してエノールエステル**4**を合成する。次に、**4**を希塩酸と共に加熱すると、エノールエーテル部位の加水分解および分子内アルドール縮合が連続的に進行し、双環性エノンが得られる。環化体は、メチル基とシアノ基に関するジアステレオマー**1a**および**1b**の混合物であるが、Luche還元を経て酢酸エステルに変換し、この時点で再結晶を行うことで、単一のジアステレオマー***rac*-5**を得ることができた。次いで、リパーゼによる速度論的光学分割に付して、ソラノエクレピンAの鍵中間体**(+)-5**が10グラムスケールで供給可能となった。

2-2. エポキシニトリルの環化反応を鍵とする分子右側骨格の構築

次なる課題は、ヒドロインダン骨格の核間位への立体選択的なビニル基の導入である。最初に、ジアゾエステル**6**の分子内シクロプロパン化反応と、3員環開裂を伴う環化体**7**へのアルコキシド導入を立案したが、**6**の環化反応は全く進行しなかった（図7：上段）。さらに、検討を尽くしてシクロプロパン構築を試みた結果、エノン**1a**に共役付加反応によりビニル基を導入し、生じたエノールシリルエーテル**8**をスルフェニル化する方法を見出した（図7：下段）。なお、ビニル基の共役付加は、メチル基およびシアノ基との立体反発を避けてβ面から選択的に進行している。最終的に、**9**から先の変換には成功しなかったものの、ビニル基の共役付加体**8**が問題解決の決定的なヒントを与えることとなった。すなわち、ビニル基をこの位置に導入しておき、これを1,2-転位によって核間位に移動させるという戦略である。

まず、**(+)-5**の酸素官能基を3工程でトランスポジションし、エノン**10**を合成した（図8）。ビニルセリウム試薬との付加反応はβ面から進行し、生じた3級アルコールの環内アルケンを立体選択的に酸化してエポキシアルコール**11**とした。セミピナコール転位反応は、2,6-ルチジンおよびTMSOTfの存在下で円滑に進行し、one-potでのシリル基除去を経て、目的のトランスビシクロ骨格を有するケトン**12**の合成に成功した。次いで、ケトンの還元、水酸基の保護、および*m*CPBA酸化を経てエポキシニトリル**13**に変換し、LDAを作用させて分子内環化反応を行った。反応は極めて円滑に進行し、one-potでのシリル化を経て

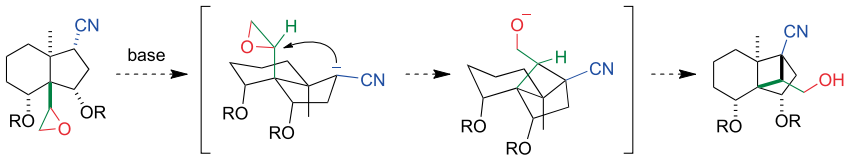


図5　エポキシニトリルの分子内環化によるトリシクロ[5.2.1.0^{1,6}]デカン骨格の構築

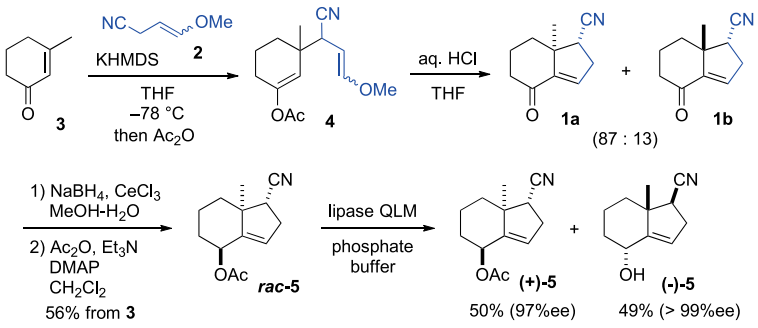


図6　シクロペンテンアヌレーションによるヒドロインダン骨格の構築

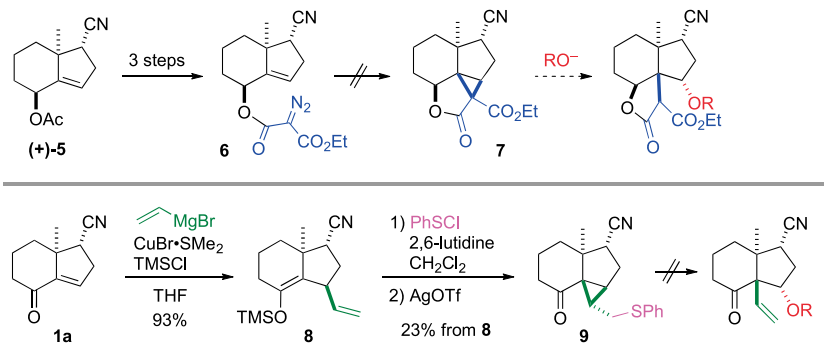


図7　シクロプロパンを経由するトランスヒドロインダン骨格構築の検討

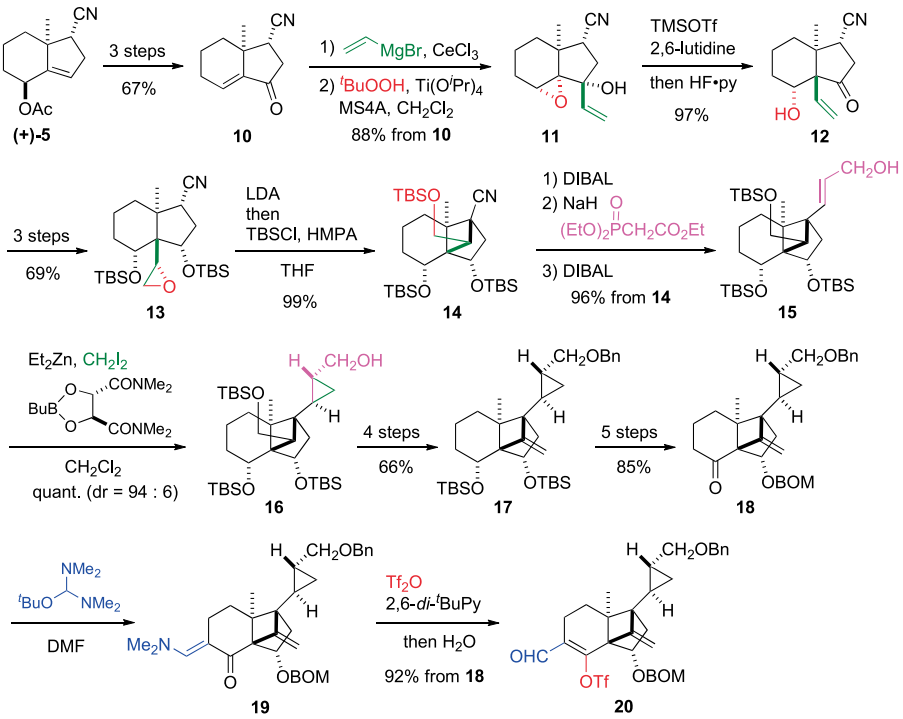


図8　ソラノエクレピンAの分子右側骨格の構築

望みの4-exo環化体**14**がほぼ定量的に得られた。ニトリル部位をDIBAL還元してアルデヒドとし、Honor-Emmons反応を経てアリルアルコール**15**に変換した。シクロプロパンの立体選択的構築には、光学活性ホウ素試薬存在下でSimmons-Smith反応を行うCharette法[8]が有効であった。4員環上の1級アルコール部位にGrieco-西沢法[9]を適用してアルケン**17**に導き、5工程で6員環上のシロキシ基をケトンに、5員環上のシリル基をベンジルオキシメチル（BOM）基に各々変換した。ケトン**18**とBredereck試薬の縮合反応で合成したエナミン**19**にトリフルオロメタンスルホン酸無水物を作用させた後、加水分解して、右側セグメント**20**の合成を完了した。

2-3. 分子内Diels-Alder反応による分子左側骨格の構築

後半の課題は、分子左側の6-7縮環骨格の構築である。渡環エーテルを有する6員環の構築には、フラン誘導体の分子内Diels-Alder反応を適用することとし、フラン誘導体**21**から調製したアニオンとアルデヒド**20**の付加反応を行った（図9）。フラン環上のシリル基除去と水酸基の保護を経て得た中間体**22**は、8:1のジアステレオマー混合物であり、主生成物のC19位の立体配置は天然物と逆のα配置であることが判明した。ここで重要な点は、分子右側の縮環骨格の立体化学がアルデヒドの反応面に影響を与え、遠隔不斉制御が認められたことである。これにより、C19位の立体配置を利用した、分子内Diels-Alder反応における反応面の制御が可能となった。

クロスカップリングによるエノン側鎖の導入に際してminorジアステレオマー由来の成分は失われ、環化前駆体**23**がやや低収率で得られた。分子内Diels-Alder反応は、エーテル中で塩化ジメチルアルミニウムを作用させることで円滑に進行し、望みの立体異性体**24**が選択的に生成した。エノールエーテル部位を加水分解してジケトン**25**に導き、C19位水酸基をケトンに酸化した。さらに、2段階の酸化反応を経てエノン**26**に変換後、C19位の立体選択的還元を試みたところ、通常の還元条件ではC19位水酸基はα配置となってしまい、他のケトンの還元が同時に進行した。唯一、DIBAL還元で目的のβ配置を有する化合物が部分的に生じたものの、左側6員環ケトンが還元されており、他の異性体との分離困難な混合物を与える結果となった。しかし幸いなことに、これらの混合物をIBXにより穏やかな条件で酸化すると6員環のアルコールが選択的にケトンに変換されることを見出した。これにより、目的物**27**が単離可能（**26**から43%）となった上に、副生物をまとめてDMP酸化することで、貴重な原料**26**を50%回収することができた。

2-4. 不斉全合成の完成とPCNのふ化活性試験

最後の課題は、4員環上のメチレン基のケトンへの酸化、保護基の除去、および側鎖上の1級アルコールのカルボン酸への酸化である（図10）。まず、アルコール**27**のC19位をTMS基で保護した後、エキソメチレン基をオスミウム酸化してジオール**28**に変換した。過ヨウ素酸酸化を経て得たケトン**29**のベンジル基とベンジルオキシメチル基を同時に除去し、生成物を過剰量のTMSClでシリル化した後、少量の水を加えて撹拌すると、最も空いた1級シリルエーテルのみが加水分解されてアルコール**30**を与えた。DMP酸化とPinnick酸化を行い、得られたカルボン酸**31**の立体構造をX線結晶解析により確認した後、酸性条件下でTMS基を除去してソラノエクレピンAの初の不斉全合成を完了した[10]。

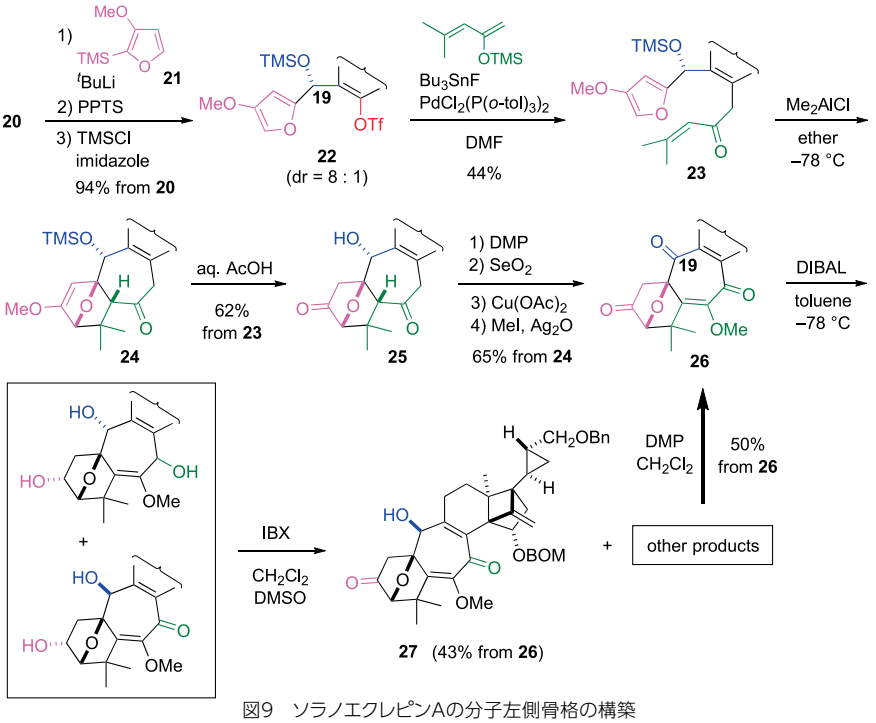


図9　ソラノエクレピンAの分子左側骨格の構築

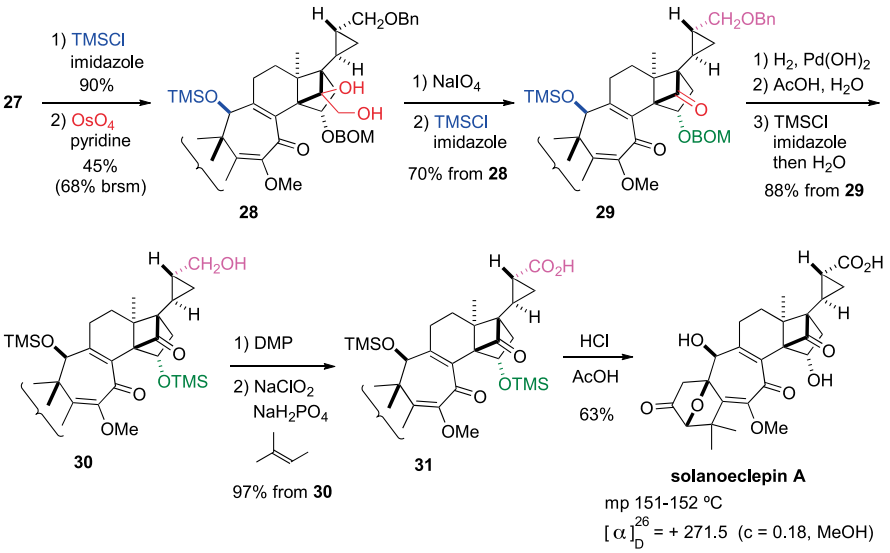


図10　ソラノエクレピンAの不斉全合成

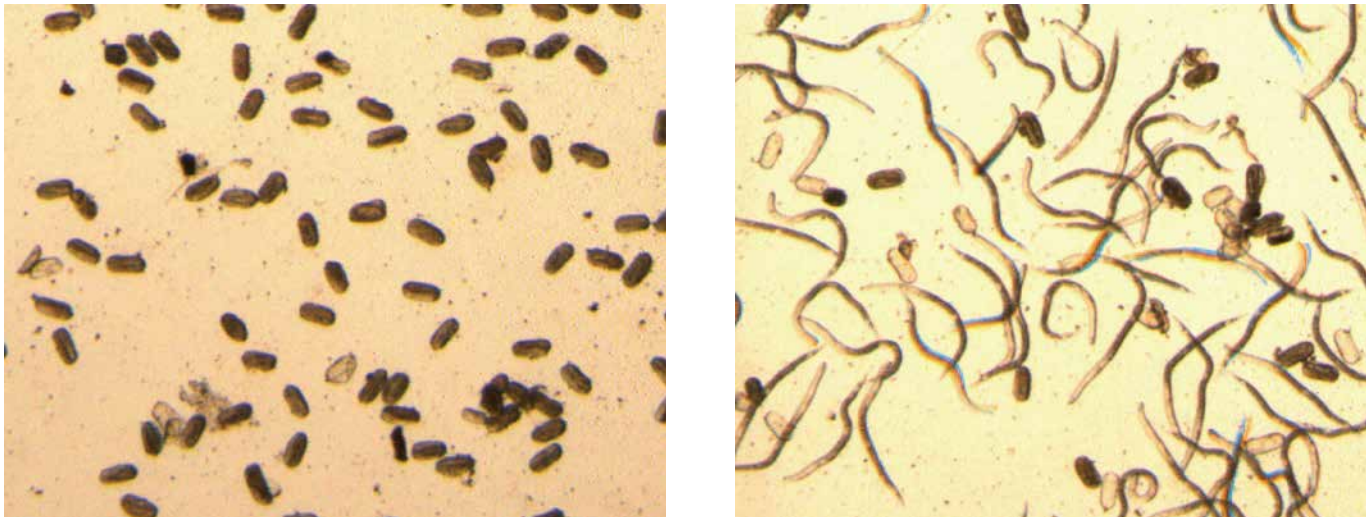


図11　PCNふ化活性試験の顕微鏡写真。左:培養開始時。右:培養3週間後

通常の天然物合成では、合成品の融点や旋光度を天然物の文献値と比較するが、ソラノエクレピンAは微量しか単離されていないため、これらの物性値は未知であった。そこで、合成品の生物活性試験をもって全合成の証明に代えることとし、日本に数人しかいないシストセンチュウ専門家が所属する、農研機構の北海道農業研究センターに共同研究を依頼した。休眠状態にあるシストを水中で注意深く破り、内包された数百個のPCN卵を懸濁状態とした後、合成品の希薄水溶液を加えて3週間培養を行う。この実験の結果、合成品は1×10^{-9} g/mLという低濃度で顕著なふ化促進活性を示すことが証明された(図11)。

03 終わりに

このように、筆者らはソラノエクレピンAの世界初の不斉全合成に成功した。この成果は学術的な高評価を得たのみならず、予想を超える社会的意義を持つことが明らかとなった。すなわち、本研究が2011年にNature Chemistry誌に掲載されると、朝日、毎日、日本経済新聞などに報道されて広く反響を巻き起こした。直後から、農業関係の専門紙誌や北海道内の農業団体からの問い合わせが相次ぎ、PCNによる被害の深刻さを筆者に実感させることとなった。

PCNはナス科植物以外に寄生することはできないため、他の作物を栽培中の畑にふ化促進物質を散布すれば、騙されてふ化した幼虫はやがて餓死するしかない。北海道農業研究センターの奈良部博士らは、この環境調和型シストセンチュウ駆除法を以前から検討しており、ふ化促進物質としてトマトの水耕栽培液を用いた実験においてその有効性が確認されている[11]。この背景と筆者らの合成研究を核として、平成24年度から農林水産省のレギュラトリーサイエンス新技術開発事業「ジャガイモシストセンチュウの根絶を目指した防除技術の開発と防除モデルの策定」が実施された。さらに現在、革新的技術開発・緊急展開事業(うち先導プロジェクト)として「ジャガイモシロシストセンチュウ等に対する革新的な新規作用機構の線虫剤開発」を推進中である。日本が世界を先導してきた天然物化学と天然物合成が、実社会に貢献する日が来ることを強く願っている。

謝辞

ソラノエクレピンAの全合成研究において、開始時からご指導を賜りました北海道大学名誉教授の宮下正昭先生に感謝致します。また、北海道大学の大学院生として実験を担当してくれた遠又慶英博士、高橋基将博士、戸倉弘嗣氏、合成品のふ化活性試験を担当して頂いた北海道農業研究センターの奈良部孝博士と植原健人博士に御礼申し上げます。

参考文献

1) T. Masamune, M. Anetai, M. Takasugi, N. Katsui, *Nature* **297**(5866), 495-496 (1982).
2) A. Fukuzawa, A. Furusaki, M. Ikura, T. Masamune, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **4**, 222-224 (1985).
3) A. Murai, N. Tanimoto, N. Sakamoto, T. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **110**(6), 1985-1986 (1988).
4) J. G. Mulder, P. Diepenhorst, P. Plieger I. E. M. Brüggemann-Rotgans, PCT Int. Appl. WO 9302083, (1992).
5) H. Schenk, R. A. J. Driessen, R. de Gelder, K. Goubitz, H. Nieboer, I. E. M. Brüggemann-Rotgans, P. Diepenhorst, *Croat Chem Acta* **72**(2-3), 593-606 (1999).
6) G. Stork, J. F. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* **96**(16), 5270-5272 (1974).
7) K. Tanino, Y. Tomata, Y. Shiina, M. Miyashita, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**(2), 328-334 (2006).
8) A. B. Charette, H. Juteau, H. Lebel, C. Molinaro, *J. Am. Chem. Soc.* **120**(46), 11943-11952 (1998).
9) P. A. Grieco, S. Gilman, M. Nishizawa, *J. Org. Chem.* **41**(8), 1485-1486 (1976).
10) K. Tanino, M. Takahashi, Y. Tomata, H. Tokura, T. Uehara, T. Narabu, M. Miyashita, *Nat Chem* **3**(6), 484-488 (2011).
11) 奈良部孝, 農業および園芸 **83**(5), 595-600 (2008).

「きのこ」由来の天然物の合成

Synthetic studies of mushroom chemicals

静岡県立大学薬学部薬学科 教授　**菅 敏幸**
Toshiyuki Kan (Professor)
School of pharmaceutical sciences, University of Shizuoka

東海大学 創造科学技術研究機構 特任准教授　**浅川 倫宏**
Tomohiro Asakawa (Specially Appointed Associate Professor)
Tokai University Institute of Innovative Science and Technology

静岡県立大学 薬学部薬学科 講師　**稲井 誠**
Makoto Inai (Assistant Professor)
School of pharmaceutical sciences, University of Shizuoka

キーワード　きのこ、天然物合成、Ns-strategy、フェアリーリング、濱島触媒

01 はじめに

著者は、学生時代より魅力溢れる天然物の全合成をテーマとして研究を続ける幸運に恵まれてきた。また、2005年に独立して研究テーマを選定できる自由を得たにも拘らず、ポリシーもなく「縁のある(頼まれる?)天然物」の合成に追われている。しかし、最近の我々の研究を振り返ってみると、なぜか「きのこ」由来の化合物に取り組む機会が多くなっていることに気づいた。著者の恩師の松本毅先生と白濱晴久先生はキノコを出発点とする天然物科学者である。残念なことに、著者のような素行と出来の良くない学生は研究室のメインストリームの化合物に触れることは許されなかった。そのため、いつのまにか「きのこ」は憧れの天然物になっていたようである。本論文では恩師や先輩たちへの感謝の気持ちを込めて、我々が静岡にて展開してきたキノコ由来の天然物の合成研究を紹介したい(図1)。

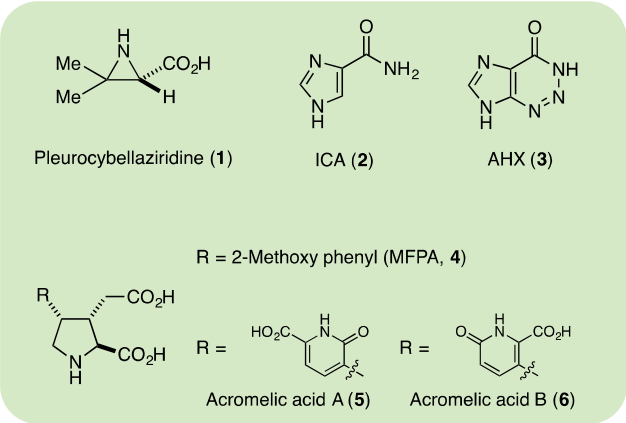


図1　著者らが静岡にて合成したキノコ由来の天然物の一部

02 スギヒラタケの不安定なアミノ酸

静岡に赴任以来、同郷(釧路出身)で北海道大学の先輩でもある静岡大学の河岸洋和教授が見出した化合物を合成する(させられる)機会に恵まれている。結果、すべては「全合成から始まる」を実感することができている。

まず依頼されたのは、スギヒラタケの毒成分であるアジリジンカルボン酸の合成である[1-5]。東北地方のスギやマツの倒木や古株に生息するスギヒラタケは、別名Angel's Wingと呼ばれる美しいキノコである(図2, 写真)。美味であることから広く食用とされてきたが、2004年に突然17名の死者を出す戦後最大の食中毒事件を引き起こした。当時、多くのワイドショーやニュースにてキノコ研究の大家としてインタビューを受ける河岸教授を「大変そうだな」と他人ごととして見ていた。いくつかの高分子化合物が毒物質として有力視されたが決定的ではなく、厚生労働省の調査班は原因不明と結論付けた。しかし、河岸教授はこの生命現象の鍵化合物は低分子化合物であると信じ、研究を継続していた。その結果、多くの新規低分子化合物が単離・構造決定され、その多くは、図2に示した**7**のように共通のβ-ヒドロキシバリン構造を有していた。さらに、α-ヒドロキシ-β-バリン**8**も単離されたことから、河岸教授はアジリジンカルボン酸**1**の存在を予測した。すなわち、**7**はアジリジンのβ位へ、**8**はα位への求核攻撃が進行した化合物であると考えると、これら類縁化合物の存在は納得できる。スギヒラダケの毒成分として**1**の存在を信じて疑わない河岸教授は、静岡に着任して間もない著者にこの仮想天然物の合成を依頼(強制)してきた。誰が考えても不安定でしかも天然からは単離もされていない**1**を「合成せよ!!」とは非常な無理難題だった。しかし、北海道大学の後輩には先輩に「ノー」と言うことが許されなかった。研究

の開始当初には合成に困難が予想されたが、一方で我々のNs-strategy[6-8]の有用性を立証できるうれしいプロジェクトともなった。

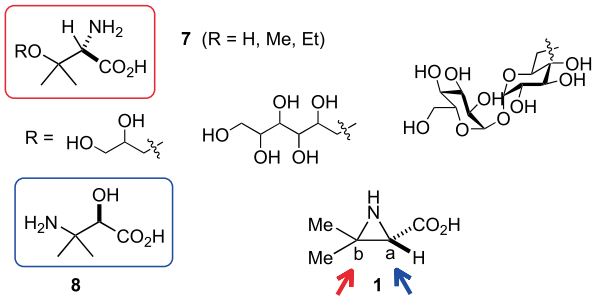


図2　スギヒラダケ(Angel's Wing)の写真と単離された化合物.

1のアジリジン環の不安定性を考えると、三員環構築には光延反応が有効であると考えた。さらに2つのメチル基はGrignard試薬により導入することにした。図3に示したように、セリンより容易に得られるアミノアルコール**9**の光延反応を試みた。窒素原子をCbz基にて保護したアミノアルコール**9a**の反応は進行しなかったが、Ns（2-nitrobenzenesulfonyl）アミド**9b**では光延反応が進行してアジリジン**10**が得られた。ところが、**10**に対してNs基の脱保護条件である塩基存在下でのPhSH処理を行うと、アジリジン環α位への求核攻撃が進行し開環体**11**が得られた。しかし、このネガティブな結果は大きなチャンスを与えてくれた。我々は、Ns基よりも安定性は劣るが、穏和な求核剤である*n*-プロピルアミンにて脱保護可能なDNs（2,4-dinitrobenzensulfonyl）基の開発にも成功していた。そこで、DNs基を用いる活性化と脱保護のNs-strategyにより、環化とアジリジン環を損なわない脱保護が可能になると考えた。

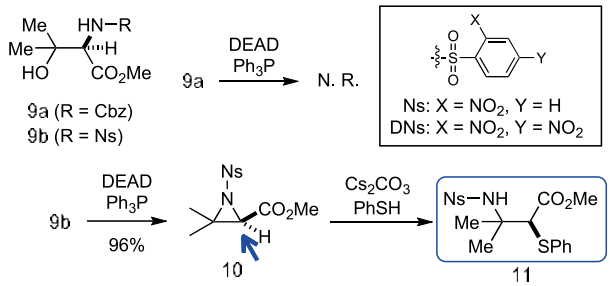


図3　化合物**1**のアジリジン環構築検討.

図4に示したように、エステル**12**に過剰量のMeMgBrを作用させてジメチルアルコールとした。アセトニドの除去後、**13**の第一級アルコールをTENPO酸化によりカルボン酸に変換し、**14a**のメチルエステル化とBoc基からDNs基への変換を行うことで**14c**とした。得られた**14c**に通常の光延反応の条件であるDEADとPh_3Pを作用させたところ、アジリジン環形成が進行した。さらに、*n*-プロピルアミンを作用させることで、Meisenheimer複合体の形成を経た脱保護反応が円滑に進行し、アジリジンの分解を伴わずにアジリジンエステル**15**が得られた。また、**15**は予想通り不安定であり、カラムクロマトグラフィーによる精製や濃縮過程にて分解を伴った。しかし、**15**はスギヒラダケ中のアジリジンカルボン酸**1**の存在証明に重要な化合物となった。当時、当研究室の助教であった脇本敏幸博士（現、北海道大学大学院薬学研究院・教授）が、河岸研究室の冷蔵庫に保管してあった2004年に採集されたスギヒラタケの凍結乾燥体のメタノール抽出液をジアゾメタンで処理し、その溶液を薄層クロマトグラフィーにて分析したところ、別途著者が合成したメチルエステル**15**と同じRfにスポットを確認できた。さらに、慎重な濃縮とシリカゲルクロマトグラフィーによる精製を繰り返したところ合成標品と完全に^{1}H NMRスペクトルが一致する物質を得て、アジリジンカルボン酸**1**がスギヒラタケに存在することを証明した。すなわち、河岸教授が夢に描いていた化合物は現実に存在することを、我々の合成化学により明らかにできた。

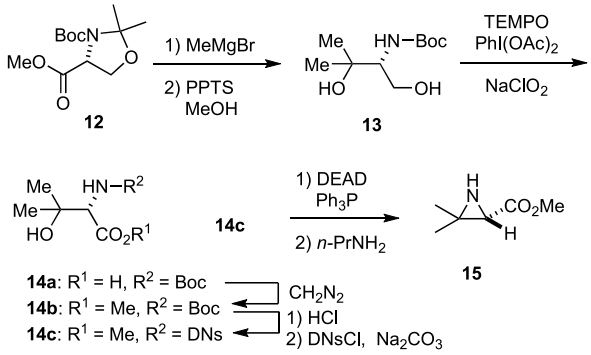


図4　メチルエステル誘導体**15**の合成.

次に、アジリジンカルボン酸**1**の絶対配置の決定と毒本体であることの証明のため、中性条件にて脱保護可能なDpm（ジフェニルメチル）エステル体**19**の合成を開始した。図5に示したように、メチルエステル**15**の合成と同様の方法にて、D体のセリンより調製したエステル**16**を出発原料とすることで*S*体の**1**を合成した。まず、カルボン酸**16**をDpmエステルとして保護した後、DNs基を導入した。立体障害の大きな**17**の光延反応では、**14c**とは異なり通常のDEADでは困難を伴ったが、DIADに変更することで反応が円滑に進行し**18**が得られた。さらに、**18**に*n*-プロピルアミンを作用させることでDNs基の脱保護は円滑に進行した。また、立体障害の大きなDpmエステル**19**のアジリジン環は、対応するメチルエステル**15**と比較して安定であった。そのため、天然物の熱安定性等存在確認実験は、ジフェニルジアゾメタン処理したエステルのHPLC分析にて実施された。さらに、水素添加条件にて**19**のジフェニルメチルエステルの脱保護を行い、**1**を初めて結晶として得た。また、合成品と天

然物から誘導した**19**の旋光度の比較により、天然物の絶対配置を*S*と決定した。

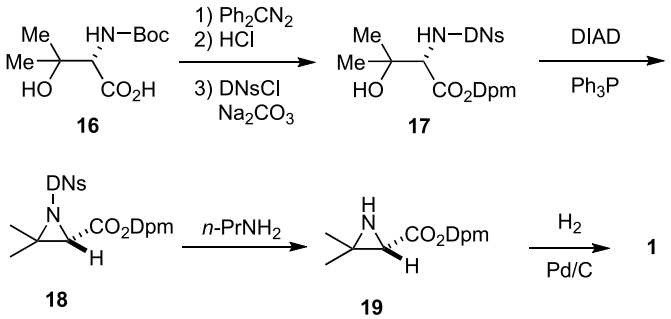


図5　化合物**1**のエナンチオ選択的合成

また、驚いたことに、合成した**1**は結晶状態での冷蔵保存にお いて半年以上安定であったが、溶液中では分解が観測された。D_2O中における**1**の^{1}H NMRの測定結果から、時間経過に伴いアセトンとグリシンへの分解を確認した（図6）。このように、結晶状態では安定な天然物が水溶液中では不安定なことが単離・構造決定を困難にしてきたと考えている。さらに、山梨大学の長井薫准教授がオリゴデンドロサイトにおける細胞死活性を測定したところ、メチルエステル**15**には活性はなかったがカルボン酸**1**には強力な活性が観測された（図7）。現在でも、河岸研究室にて詳細な生物活性解明の研究が継続されている。このプロジェクトを通して、我々が天然物と呼んでいる化合物は、幸運にも安定で単離・構造決定できた化合物だけであるということを再確認させられた。さらに、自然界には単離・構造決定に耐えられない短寿命の魅力的な化合物が存在することを示唆しており、天然物には無限の可能性があることも教えてくれた。

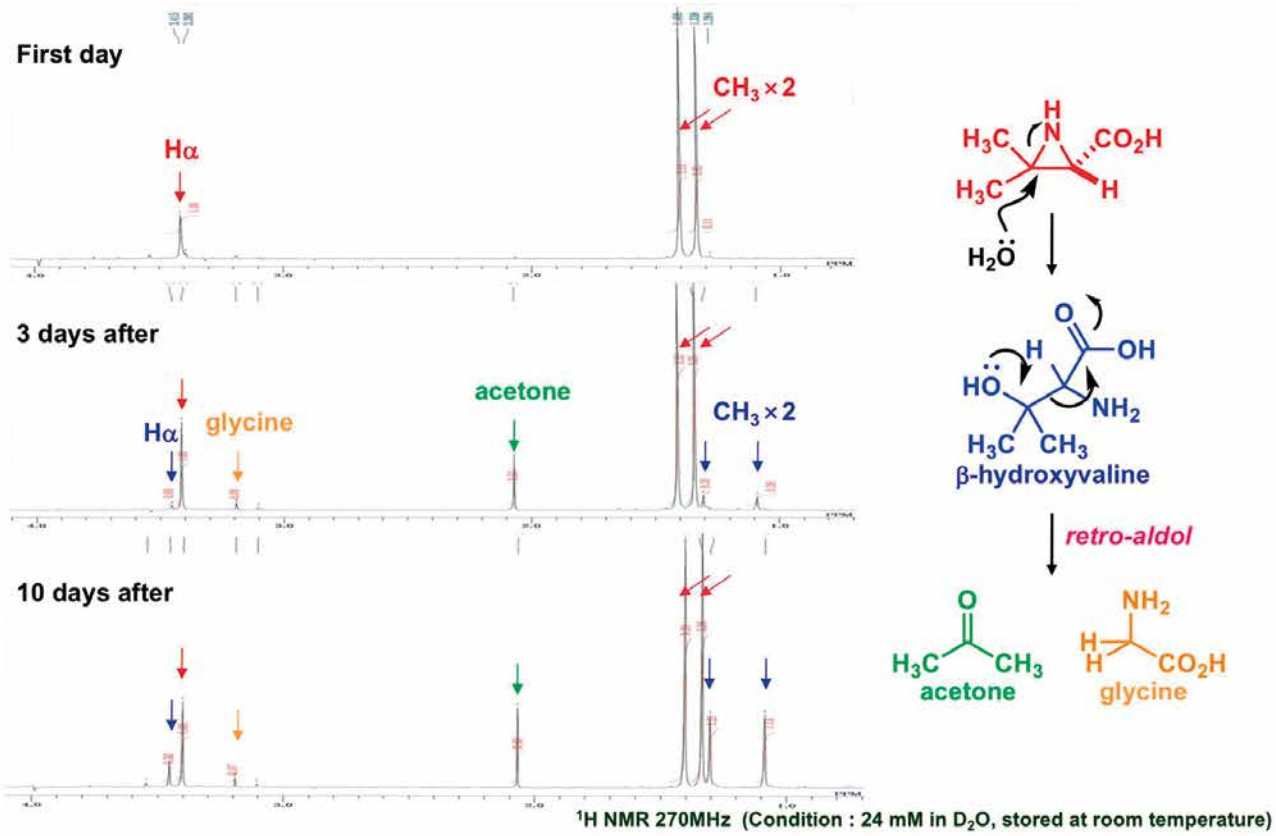


図6　重水中のアジリジンカルボン酸**1**の安定性

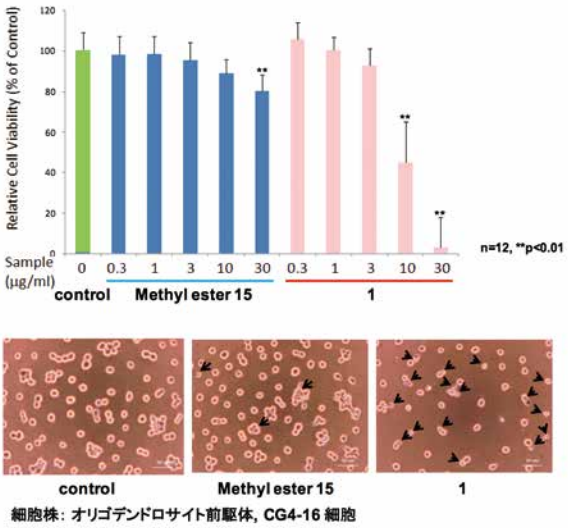


図7　アジリジンカルボン酸**1**の毒性評価

03 天使の輪を惹起する「フェアリー化合物」の合成

フェアリーリング（Fairy rings）現象とは芝が円状に繁茂する現象（図8）で、ゴルフ場などでよく見ることができる。西洋の伝説では、妖精「フェアリー」が輪を作りその中で踊ると伝えられていた。この自然現象は19世紀以前から知られていたが、原因については不明のままであった。河岸教授が、自身の宿舎前の芝生にフェアリーリング現象を発見した際、芝生の繁茂後に円状にコムラサキシメジが現れることを発見した。そのため、このキノコが原因物質を産生すると考え、コムラサキシメジの菌糸体を培養したところ、ICA（**2**: imidazolecarboamido）とAHX（**3**: azahipoxanthine）が含有されていることを見出し、単離・構造決定に成功した[9]。また、**3**は芝に投与すると濃度依存的に成長を促進することも明らかにした（図9）。そして、**3**の酸化代謝物のAOH（**22**）の単離・構造決定にも成功し、**3**よりも強い成長促進活性を有することを明らかにした[10]。我々の報告を紹介したNature誌がこれら植物成長化合物を「フェアリー化合物（FCs:Fairy Chemicals）」と名付けて紹介した[11]ことから、これを慣用名として使用している。さらに、静岡大学のグループはFCsが芝生だけでなく、様々な植作物の成長も促進することを明らかにした。FCs投与後の成長制御の分子機構を解明するために植物の遺伝子解析（DNAマイクロアレイ、RT-PCRなど）を検討した結果、FCsは植物に様々なストレス（高温，低温，塩，乾燥など）に対する耐性を与え、結果的に成長を促すと結論付けた。河岸教授と著者の故郷（釧路）は、夏でも低温のため稲作が不可能な日本には珍しい地域である。今後、「フェアリー化合物」が、釧路の大地でもコシヒカリの生産を可能にすると夢を見ている。

さらに、河岸教授は、寒冷地だけでなく広大な砂漠でも作物の栽培が可能になれば、将来迎える世界の食料危機からの救済や二酸化炭素削減などが実現できると、大きな野望を抱いていた。河岸教授の野望実現のためには、農場（圃場）での試験が必要となる。そのため、静岡大学の藤枝圃場での試験（畑に撒く）を可能にする、大量スケール（100グラム以上）での合成という無理難題をまた押し付けてきた。そこで、文献既知化合物の**22**のプロセス合成可能な改良合成法を開発し、図10に示したルートにて**22**の大量生産を可能とした。

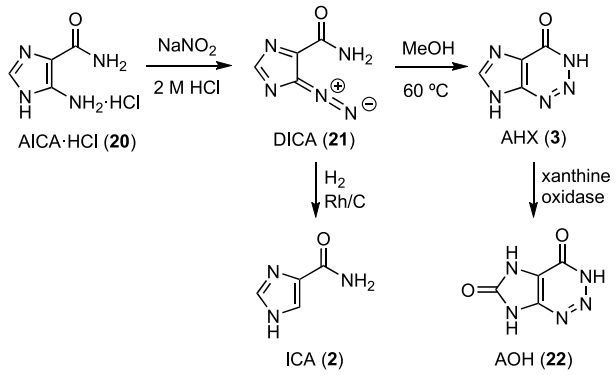


図10　FCs**2**および**22**の実用的な合成

図10に示したように、安価なAICA 塩酸塩（**20**: aminoimidazole carboxamide hydrochloride）に塩酸酸性条件下亜硝酸ナトリウム加えることでジアゾ化反応が進行し、DICA（**21**: diazoimidazole carboxamide）が得られた。続いて、**21**を精製することなくメタノール中で加熱することで、アミド窒素からの分子内環化反応が進行しAHX（**3**）が得られた。一方、DICA**21**のRh/C触媒存在下での水素添加反応により、窒素の脱離とプロトン化が進行しICA（**2**）が得られた。これら一連の反応は結晶化による精製が可能であり、一切のカラムクロマトグラフィーを必要としなかった。そのため、ウシオケミックス社の御前崎工場では、我々のルートを基にして100グラム以上での製造と静岡大学への無償供給を実施している。また、**3**から**22**への変換は高価なキサンチンオキシターゼによる酸化を実施していたが、静岡大学の徳山真治准教授のグループでは安価に変換可能な微生物菌体を天然より発見し、実用生産を実現している[12]。

図8　静岡県立大学に発生したフェアリーリング（2016年11月に稲井誠が撮影）

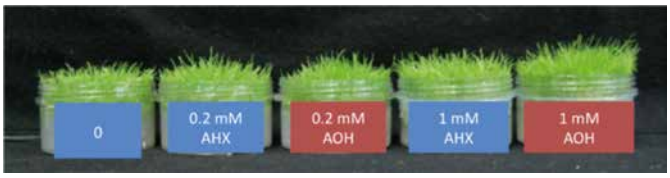


図9　FCs 投与による芝の育成への影響

次の河岸教授からの無理難問は、^{13}Cラベルされたフェアリー化合物の合成である。生合成経路の確定と微量分析法の確立のため、三炭素のイミダゾール環へ二つ^{13}Cを導入した化合物が要求された。通常、イミダゾールは安価なため合成例は少ないが、我々はイミダゾール合成から開始した[13]。図11に示したルートにて、入手可能な^{13}Cシアン化ナトリウムと^{13}Cオルトギ酸トリエチルを炭素源としてイミダゾール環合成を行った。まず、ブロモ酢酸**23**と^{13}Cシアン化ナトリウムを反応させた後、酸性条件下でエチルエステル**24**に変換した。続いて、活性エステル**24**に酢酸存在下亜硝酸ナトリウムを作用させると、ニトロソ中間体を経由したオキシム導入反応が円滑に進行した。得られた**25**を水素添加反応によりアミンへと還元した後、エチルエステルのアンモノリシスにより環化前駆体のα-アミノニトリル**26**を合成した。^{13}Cオルトギ酸トリエチル**30**とモノメチル尿素**31**から得られる**27**に**26**を酢酸存在下作用させると、第1級アミンからイミドへの付加の後、カルバミン酸の脱離とアミノ基の環化が進行してイミダゾール**28**が得られた。続いて、**28**のメチルカルボアミドの加水分解により^{13}CダブルラベルAICA（**29**）を合成した。その後、ジアゾ化反応によるDICA中間体を経由した$^{13}C_2$-ICA（**32**）、$^{13}C_2$-AHX（**33**）への変換は非標識化合物の合成と同様の方法にて行った。現在、河岸研究室では、これら^{13}Cダブルラベル化合物による「フェアリー化合物」の生合成経路の解明が進められ、重要な知見が得られている。さらに、^{13}Cダブルラベル化合物を標品とすることで、高感度LC-MSによる微量分析法も確立した。

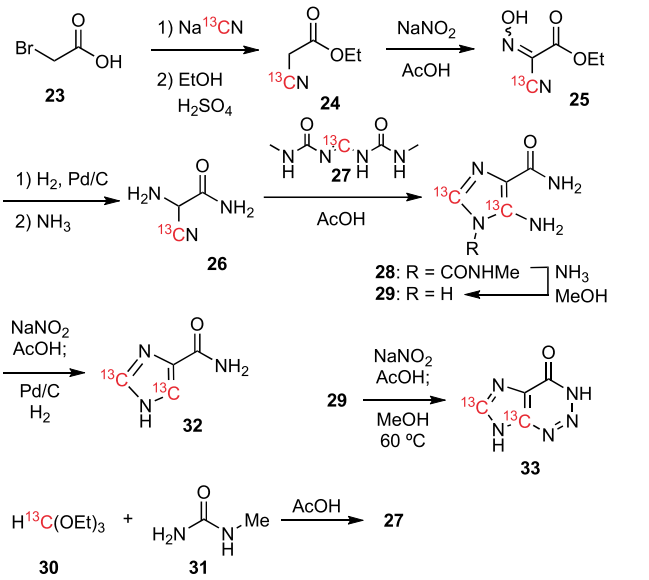


図11　^{13}CダブルラベルFCs**32**および**33**の合成

「フェアリー化合物」のAHX(**3**)やICA(**2**)が核酸前駆体のヒポキサンチンと類似構造を有するため、河岸教授は同様のプリン代謝に関わる新しい経路にて生合成されると推測していた。そこで、生合成中間体としてAHX(**3**)やICA(**2**)のリボシドやリボチド化合物の存在を推測して、また単離もしていない化合物の合成を強要してきた。当初、**2**や**3**のイミダゾール環の窒素原子への直接的なリボシル化を検討したが、不思議なことに反応は一切進行しなかった。そこで、安価なイノシン**34**からの変換を試みることにした。イノシン**34**の2位の炭素原子の除去は、既知反応の改良により可能となった。図12に示したように、イノシンのリボースの水酸基をTBS基にて保護した後、**36**の1位窒素原子に2,4−ジニトロフェニル基（Ar-）を導入した。このように、電子求引性の置換基を導入することで**36**の2位へのエチレンジアミンの攻撃が進行して、ジヒドロイミダゾール**37**の脱離を伴い**38**が得られた。文献既知の方法[14]では、本反応をDMF中で行うとジヒドロイミダゾールとジニトロフェニル基の脱離が一挙に進行することが報告されていた。しかし、我々は反応をTHF中で行うことで芳香環（Ar-）が保持された**38**が得られることを見出した。続いて、酸性条件での**38**の一級水酸基のTBS基の選択的な除去と、酢酸存在下の亜硝酸ナトリウムとの反応によりAHX形成が進行した。この酸性条件での窒素原子導入を伴う環化反応では、電子求引性の芳香環（Ar-）を有さない場合にはリボースの加水分解が進行したため、THF中でのエチレンジアミン処理の発見が有効となった。続いて、**40**にDMF中エチレンジアミンを作用させると、ジニトロフェニル基の除去が進行し**41**が得られた。**41**のTBS基をTBAFにより除去することでAHXリボシド(**43**)の合成が可能となった。一方、リボチドの合成にはリン酸エステルの導入が必須となる。そこで、**40**の一級水酸基にホスホロアミダイト試薬を用いて3価のリン原子を導入した後、TBHPにより5価のリン酸に酸化した。続いて、TBS基とベンジル基を順次脱保護することでAHXリボチド(**42**)を合成した。これら合成した**43**と**42**を指標とすることで、AHXリボシドやリボチドも天然に存在することが確認された。

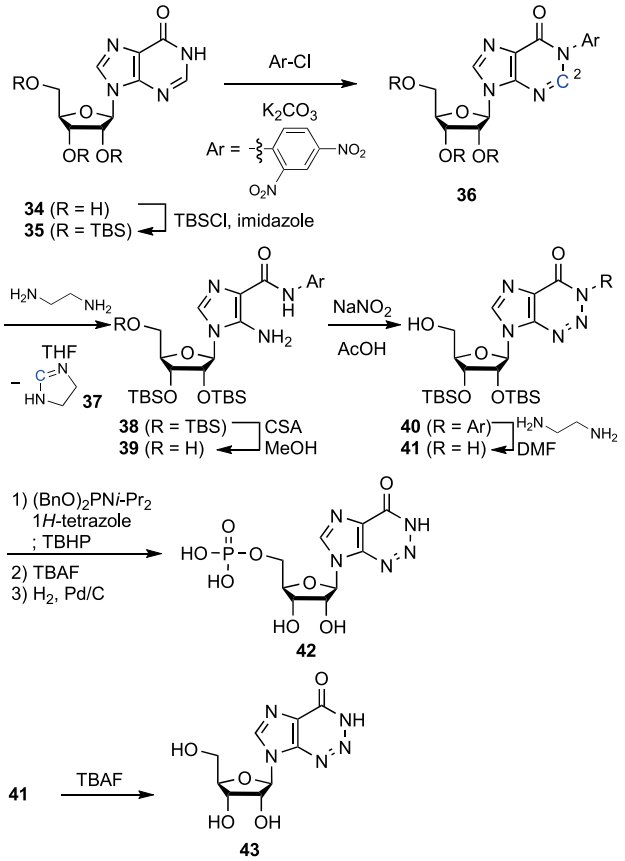


図12　リボシド**43**およびリボチド**42**の合成

次に、フェアリー化合物の生物活性の発現の詳細を明らかにするために、AHXプローブ分子の合成を試みた。また、当研究室での知見[15-19]を基にして、プローブ合成ではアジドとアセチレンのHuisgen反応を利用することにした。AHXリボシド**40**の一

級水酸基にリンカーのアルキルハライドとのアルキル化によるエーテル結合の形成を試みたが反応性が低かった。そこで、反応性を向上させたハライド**44**を反応させることにした(図13)。前述のアルコール**40**とハライド**44**との反応は*i*-Pr_2NEt存在下円滑に進行し、**45**が得られた。続いてジニトロフェニル基とTBS基の除去を行い、プローブ前駆体**47**を合成した。**47**とビオチンとTokyoGreen (TG) を導入したプロパルギルアミド**48**および**49**をHuisgen反応の条件に付すことで、水酸基を保護することなく連結反応が進行しプローブ**50**と**51**が得られた。
現在、静岡大学の河岸グループと宇都宮大学の鈴木智大准教授(元河岸研究室所属)の下にてプローブ分子を用いたケミカルバイオロジー研究が展開されている。

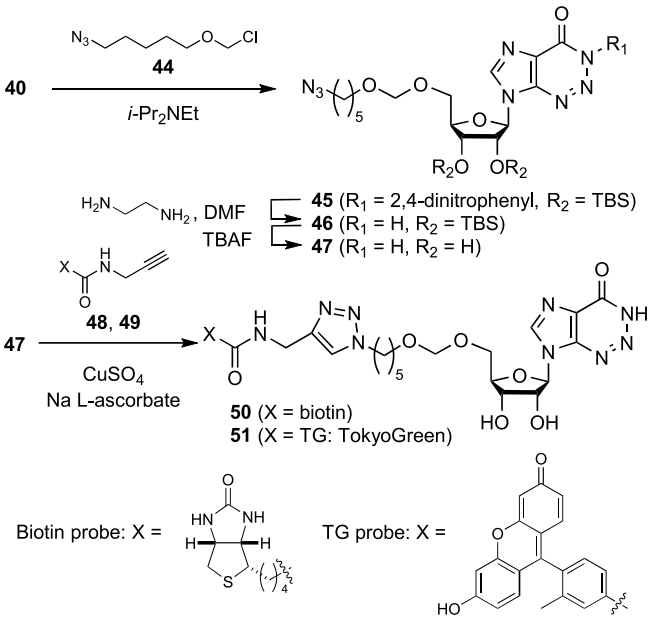


図13　AHXリボチドプローブ**50**および**51**の合成

04 ドクササコ由来カイノイドの合成

北海道大学の学生時代より、恩師松本先生と白濱先生らのアクロメリン酸A (**5**)とB (**6**)は、一門の注目とプレッシャーの大きなプロジェクトであったが、著者は静岡での独立を機会に研究に着手した。日本中に広く生息するドクササコは誤って食すると、手や足などの抹消部分が火傷をおこしたように腫れ上がり、その症状が一週間以上続くドクキノコである(図14, 15)。

図14　ドクササコ(富山大学 紺野教授より)

また、長期に渡る症状のため二次的な因子により死に至るケースも報告されている。このドクキノコは古くから知られていたが21世紀を迎えた現在でも中毒症状の報告が存在する。

図15　ドクササコを食した人の手(北海道大学 白濱名誉教授より)

1980年代に、松本・白濱研究室では17 kgのドクササコから100 μgと70 μgのアクロメリン酸A(**5**)とB(**6**)を単離した[20]。現在のようにHPLCの進歩していない当時、最後はペーパークロマトグラフィーで精製したと聞いている。単離精製だけでも驚きであるが、クライオプローブやESI-Massのない時代には、我々には信じられない伝説の構造決定が達成された。当時、北海道大学理学部に導入されたばかりの500MHzのNMRを一週間独占することで一次元^{1}H NMRがやっと測定できた。その^{1}H NMRスペクトルの松本先生の神がかり的な解析と生合成の考察のみにより構造決定を行ったとも聞いた。そして、1986年に紺野勝弘先輩(富山大学教授)と橋本貴美子先輩(東京農業大学教授)による全合成の達成により構造が確定した[21-23]。当時、松本研究室の4年生としてその瞬間を垣間見たことが、著者が天然物化学を志すきっかけにもなっている。その後、白濱研究室では詳細な構造活性相関研究に展開し、堀川学博士(現在:サントリー生物有機化学研究所)の合成したMFPA(**4**)がカイノイド最強の活性を有することを明らかにした[24-25]。しかし、カイノイドの中でカイニン酸の合成は非常に多くの報告があるが、強い活性を有するMFPA(**4**)とアクロメリン酸A(**5**)とB(**6**)の合成の報告例は殆ど存在しなかった。そこで、一門の不肖の弟子として、まず**4**の合成研究に着手した。

4-1. MFPA(4)の短段階合成

最強のカイノイドMFPA(**4**)の合成[26]では、当時の准教授である濱島義隆博士(現、本学薬学部・教授)が開発したニッケル触媒**52**[27]によるニトロオレフィンに対するMichael反応が鍵反応として大活躍をしてくれた。図16に示したように、*o*-アニスアルデヒドとニトロメタンから得られるニトロオレフィン**53**とケトグルタル酸エステル**54**の付加反応が1 mol %の**52**存在下円滑に進行して、**56**が高い*syn*選択性と光学純度にて得られた。本反応では、α-ケトエステルの2つのカルボニル基にNiが配位しながらエノール化するため*Z*-エノラート**55**が形成する。さらに、ニトロ基の酸素原子も触媒**52**のNiに配位しながら**55**に示した遷移状態を経由して反応が進行するため、高い*syn*選択性

で**56**が得られたと考えている。これにより、カイノイド3、4位の立体化学の制御が高い光学純度にて可能となった。引き続き、**56**にラネーニッケル存在下高圧水素添加反応を行うと、ニトロ基の還元により生じた**57**のアミノ基と分子内のケトンとの脱水反応にてイミン**58**が形成され、続く還元的アミノ化反応の進行によりピロリジン**59**が得られた。この還元反応では、3、4位の嵩高いアルキル置換基を避けるようにβ面からの水素付加が進行し、**59**が単一化合物として得られた。また、**59**の2位の立体化学の反転は塩基性条件での異性化により可能となった。すなわち、**59**にBoc基を導入後、*t*-BuOKを作用させることで熱力学的に安定なβ体への異性化が進行し**60**が得られた。最後に、TFAを作用させてBoc基と*t*-Bu基を同時に除去し、MFPA(**4**)の合成を6段階・総収率62%で成功した。また、共同研究の北海道大学の酒井隆一教授らのグループにて、合成したMFPA(**4**)のマウスに対する致死量を確認したところ、KA(カイニン酸)を遥かに凌ぐ活性を有していた(KA: ED_{50} = 0.28 nmol/mouse, MFPA: ED_{50} = 0.046 nmol/mouse)。さらに、サントリー生命化学財団の島本啓子博士により**4**のイオンチャンネル型グルタミン酸受容体との親和性を測定したところ、KAとは強力にAMPAには弱く結合した。

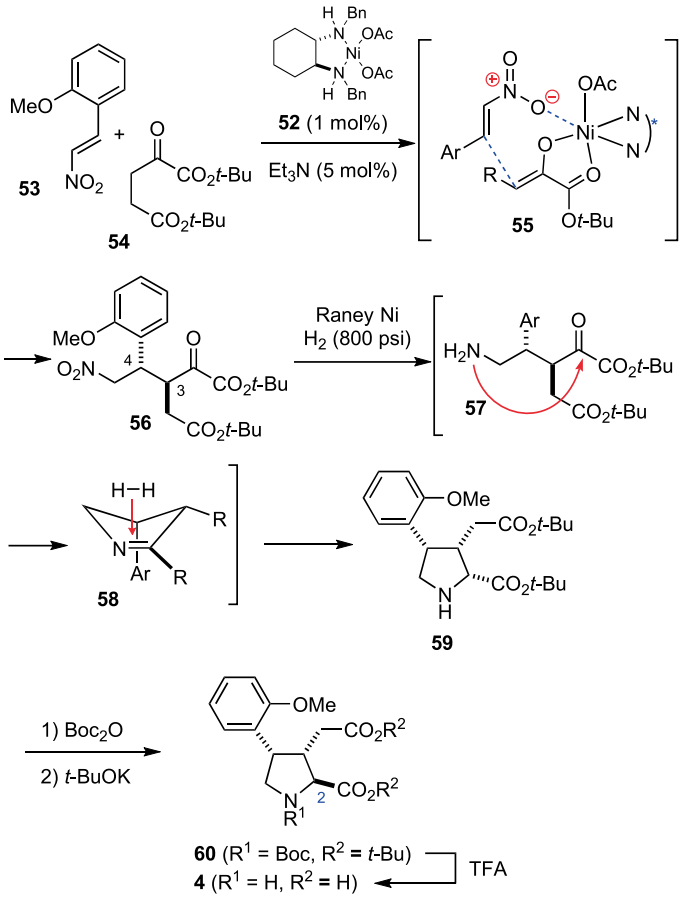


図16. MFPA(**4**)の短段階合成

さらに、本合成ルートは効率的に**4**が得られることから、プローブ分子合成への展開も可能であった。我々の研究室では、生物活性を有する化合物の芳香環にリンカーを導入して末端の反応性の高いアミノ基にプローブユニットを導入する方法にて、広範なケミカルバイオロジー研究に展開してきており、今回のカイノイドでも同様の展開が可能となった。すなわち、**59**に硝酸銀存在下ヨウ素を作用させると、メトキシ基のパラ位への位置選択的なヨウ素化が進行し、続くプロパルギルアルコールとの園頭反応により側鎖を導入し**61**を合成した(図17)。さらに、**61**の末端の一級水酸基のメシル化後、アジド基を導入した。このアジド基を利用したクリック反応による官能基化も可能であるが、今回は水素添加反応によりアジドとアセチレンの還元を行い**62**とした。このアミノ基には様々なプローブユニットの導入も可能であるが、今回は当研究室において実績を有する蛍光プローブのTGを導入した。MOM基で保護されたTGカルボン酸 (**63**) を縮合後、TFAによりMOM基、Boc基と*t*-Bu基を同時に脱保護することで、MFPA蛍光プローブ**64**を合成した。また、共同研究を行っている本学の南彰講師と鈴木隆教授のグループにより**64**の海馬への移行も確認されている。

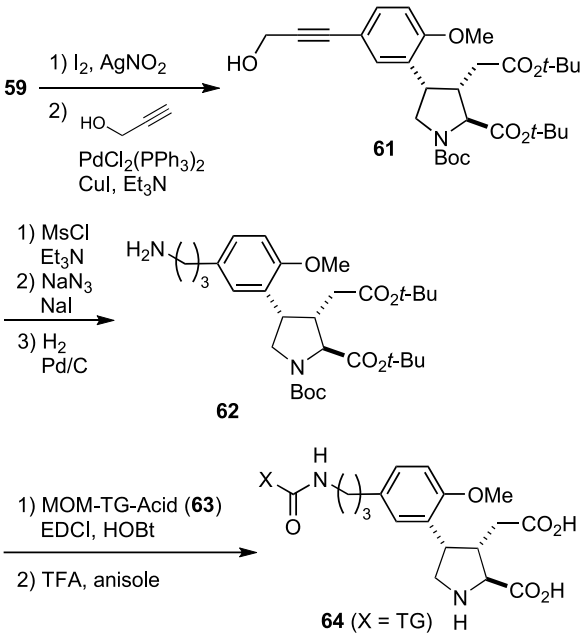


図17　MFPA蛍光プローブ(**64**)への変換

4-2　アクロメリン酸の合成

前述のようにMFPAの実用的な合成と蛍光プローブへの展開に成功したが、天然物そのものの合成に挑戦しなくては許されることはなかった。実は、このプロジェクトはサントリー生物有機化学研究所時代の上司の大船泰史先生(大阪市立大学名誉教授)から「アクロ(メリン酸類)をグラムで合成しなさい!」との発言(命令?)で始めることになっていた。これも無理難題であったが、北海道大学松本・白濱一門の総帥からの無理難題にも「ノー」ということは後輩である著者には当然許されなかった。1980年代後半から1990年代にかけての白濱グループの詳細なカイノイド誘導体とグルタミン酸受容体(GluR)との構造活性相関研究により、世間ではカイノイドはやり尽くされた研究と勘違いをされていた。しかし、当時は4種類しか知られていなかったGluRであるが、現在では 20 種類以上が知られており、それらの記憶、学習、痛みなどの疾患との関連も明らかにされつつある。しかし、天然からアクロメリン酸は極微量にしか単離できないことや、白濱研究室によってやり尽くされた研究と思われていたことから、レセプターレベルでの詳細な研究は皆無であった。我々は、MFPA合成にて濱島触媒によるニトロオレフィンへの付加と還元的環化を鍵反応とすることで、効率的なカイノイドのピロリジン環の構築が可能であることを明らかに

した。そこで、希少天然物のアクロメリン酸合成では、効率的ピリドン環合成により全合成が可能になると考えた。アクロメリン酸A(**5**)とB(**6**)の違いはピリドン環の置換様式である。反応性の高いピリドン骨格をメトキシピコリン酸エステル**65**と**66**として合成することを想定すると、合成中間体は対称なジクロロピリジン(**67**)を出発原料とすることで効率的な合成が可能になると考えた。

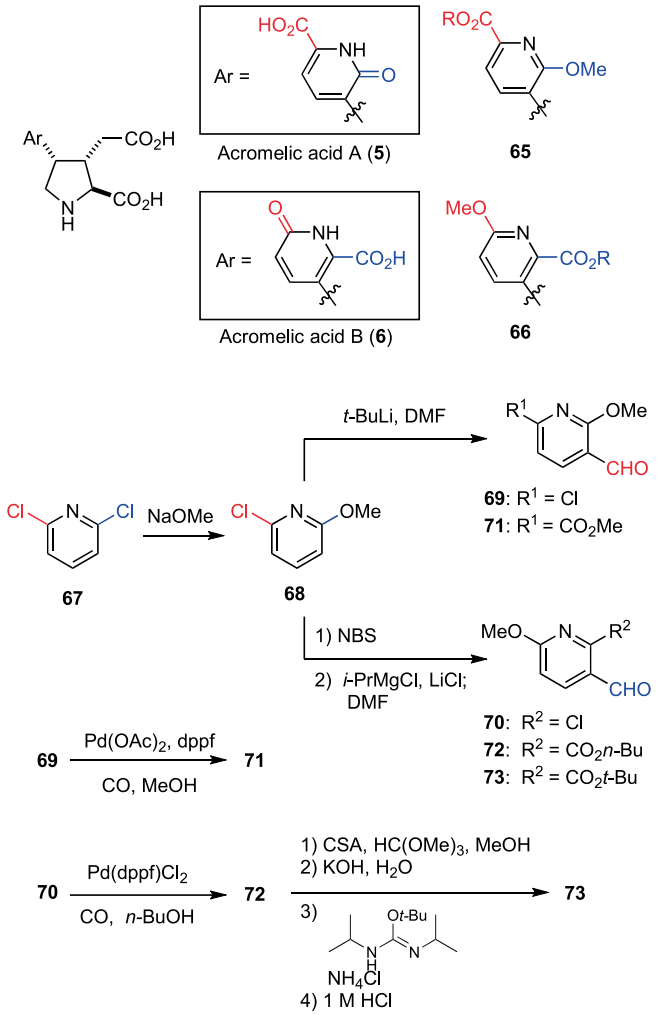


図18　アルデヒド**71**および**73**の位置選択的合成

図18に示したように、対称な **67** にNaOMe を作用させると、モノ選択的な芳香族求核置換反応が進行し**68** が単一化合物として得られた。本芳香族求核置換反応では、**67**と **68**では電子求引性の塩素原子の反応性が大きく異なっていたため、**68**に対する過剰な置換反応は進行しなかった。さらに、このメトキシピリジン**68**の5位もしくは3位に選択的な反応により両中間体の合成が可能となった。すなわち、アクロメリン酸Aを目指した合成では、*t*-BuLiにより**68**のメトキシ基のオルト位を選択的にリチオ化し、DMF 処理することでアルデヒドを導入し**69**を合成した。一方、アクロメリン酸Bを目指した合成では、**68**にNBS を作用させることでメトキシ基のパラ位を選択的な求電子置換反応によりブロモ化した。続く *i*-PrMgCl による臭素との金属交換反応と DMF 処理によりアルデヒド**70**を得た。このように、メトキシピリジン**68**にオルトリチオ化と求電子置換反応を使い分けることで、アルデヒド**69**と**70**を位置選択的に合成した。続いて、**69**の塩素原子に対するPd 触媒を用いたカルボニル化反応により6位にエステル基を導入し、**71** を位置選択的に合成した。一方、立体障害の大きな**70**へのカルボニル化反応による*t*-Buエステル化は進行しなかったため、*n*-Buエステル**72**として合成した。**72**に対するHenry反応はニトロアルドールで生成するアルコールからのラクトン化と脱離、ニトロメタンの付加が進行したため、**72**を*t*-Buエステル**73**へと変換した。図19に示したように得られたアルデヒド**71**と**73**はニトロメタンとのHenry反応後、MsCl と Et_3N を作用させた脱水反応によりニトロオレフィン**74**と**75**得た。

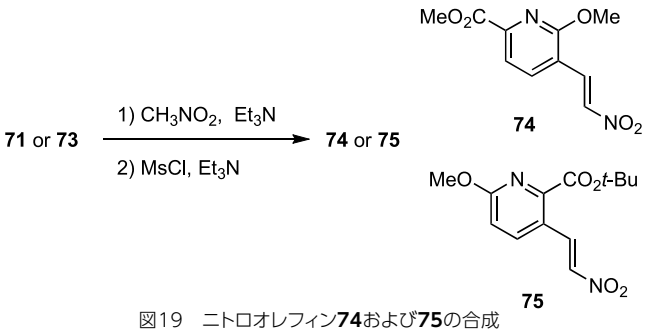


図19　ニトロオレフィン**74**および**75**の合成

さらに、図20に示したルートにてアクロメリン酸A(**5**)のピロリジン環を構築した。前述の MFPA合成の方法と同様に、ケトエステル **76**の **74**への不斉共役付加反応は5 mol %の濱島触媒**52**存在下にて円滑に進行して、高いエナンチオならびにジアステレオ選択性にて **77** が得られた。通常、ピリジンのような複素環は遷移金属触媒の配位子として働くことも多くエナンチオ選択性の低下を招く場合があるが、本反応はアルコール中でも進行するため触媒が被毒されることはなかった。ニトロケトン**77**にRaney Ni存在下での水素添加反応を行い、ニトロ基の還元、生じたアミノ基とカルボニル基の環化、さらに生じたイミン中間体への還元的アミノ化が一挙に進行し、**78**を合成した。当初、*t*-Buエステルの選択的除去を計画していたが、酸性条件ではDpmエステルが先に除去された。そのため、水素添加反応にてDpm基の除去の後、酸性条件にてメチルエステルへと

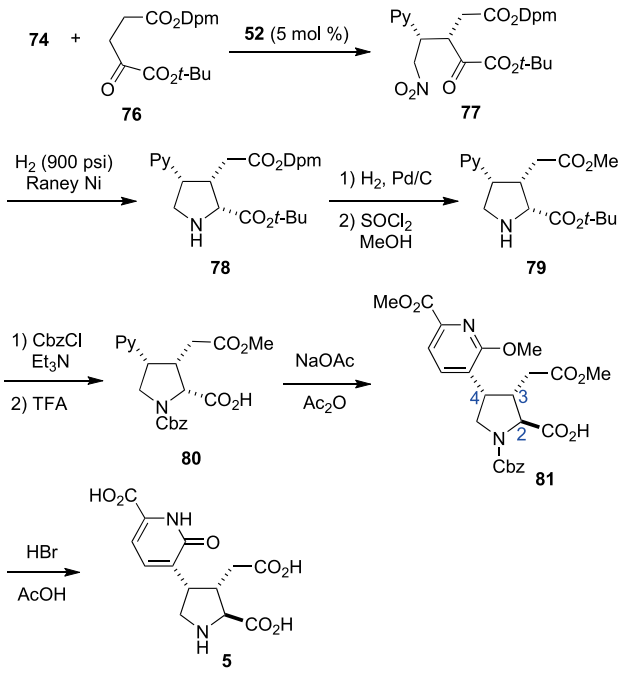


図20　アクロメリン酸A(**5**)の全合成

変換した。次の異性化では、ピロリジン窒素にCbz基を導入した後、MFPA合成と同様に*t*-BuOK作用させたところ、強塩基条件ではピリジン環の分解が観測された。そこで、TFAにより*t*-Buエステルを除去しカルボン酸**80**とした後、活性エステルへと変換した。すなわち、**80**の2位のカルボン酸にNaOAcとAc_2Oを作用させて酸無水物とすることで、NaOAcによるα位の水素の脱プロトン化とプロトン化が可能となり、穏和な条件にて異性化が可能となった。最後に、**81**にHBr /AcOHを作用させることで、すべてのメチル基とCbz基の脱保護を一挙に行った。さらに、水からの再結晶を行い**5**の全合成を達成した[28]。

図21に示したように、アクロメリン酸B(**6**)の合成も濱島触媒**52**による共役付加を鍵段階として行った。しかし、ニトロオレフィン**75**は**74**と比較してピリジン6位の*t*-Buエステルの立体障害のため反応性に乏しかったため、ケトグルタル酸誘導体**76**では満足のいく結果が得られなかった。しかし、ケトエステルを**82**に変更したところ反応は円滑に進行し**83**が得られた。続く還元的環化反応では**83**は**77**と比較して環化後の還元時の立体選択性が低く、望みの**84a**と異性体の**84b**が3:2の比で得られた。**84b**は分離後、*t*-BuOKを作用させることで望みの**84a**へと異性化が進行した。この際、**78**で見られた塩基性条件でのピリジン環の分解は観測されなかった。続いて、**84a**のPMB基を除去後、第一級アルコールからカルボン酸への酸化を$PhI(OAc)_2$存在下の岩渕触媒(AZADO)により一段階にて行い**85**を合成した。最後に、アクロメリン酸A(**5**)の時と同様に、HBr/AcOHの条件にてメチル基、*t*-Bu基、Cbz基の脱保護を一段階にて達成した。最後に、水からの再結晶によりアクロメリン酸B(**6**)の全合成に成功した。

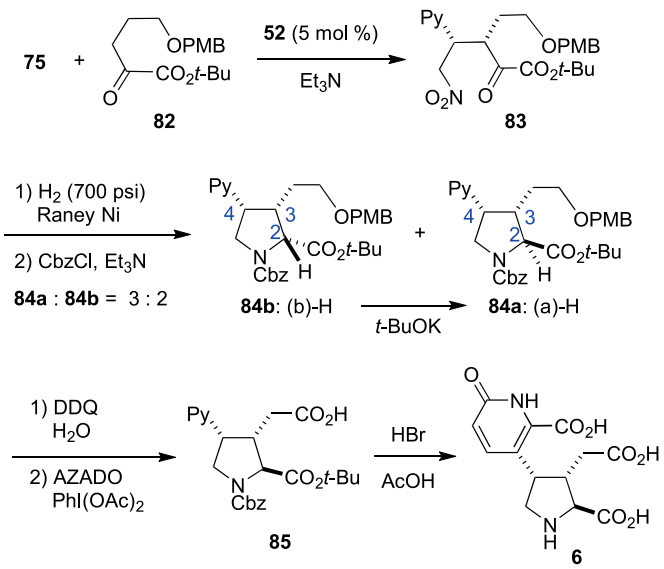


図21　アクロメリン酸B(**6**)の全合成

本合成では、同じ対称なジクロロピリジン**67**の位置選択的官能基化反応よりアクロメリン酸A(**5**)は13段階36%、アクロメリン酸B(**6**)は17段階7%の収率にて全合成を達成した。また、本合成ルートは煩雑な反応や精製操作を必要としなかったためグラムスケールでの供給も可能となった。実際、静岡県立大学の医薬品製造化学教室の冷蔵庫には数グラムの**81**と**85**を保有している。また、アクロメリン酸の全合成により博士(薬学)を取得した大内仁志博士は現在当研究室の助教であり、**81**と**85**から天然物への変換は容易に可能である。さらに、合成した**5**と**6**を標品としたLC-MSによる微量分析法の確立にも成功し、衛生化学分野に貢献することができた[29]。現在、試薬としての販売を検討中である。今後、多くのグルタメート研究者のお役に立つ事ができれば望外の喜びである。また、本合成の詳報は大村先生のノーベル賞受賞記念のCPBにて報告できた[30]。その論文の脚注に、"Dedicated to the memory of Dr. Takeshi Matsumoto, a close colleague of Dr. Ōmura ."と入れて、松本先生の「対象を崩した美学」を実現した論文にて報告ができたことは不肖の弟子にとっては最高の喜びとなった。

05 おわりに

本稿では、当研究室におけるキノコ由来の天然物の合成研究における最近の成果について紹介させて頂いた。「きのこ」は学生時代から憧れていた天然物であったが、すべて「縁のある」化合物を合成することができた。昔は、「モノトリ」(単離・構造決定)と「ものづくり」(全合成)は同じ研究室で行われていたが、研究手法の高度化に伴って別々の研究室で行うことが多くなっている。しかし、両者が車の両輪となることで、天然物化学を出発とするサイエンスの研究が推進されることは間違いない。また、著者は研究での「エトバスノイエス」との出会いだけでなく、ヒトとの触れ合いが楽しくて天然物化学の研究を続けている。

06 謝辞

本文中にも記載しましたが、スギヒラタケとフェアリー化合物のプロジェクトは静岡大学グリーン科学技術研究所の河岸洋和教授との共同研究です。このような素晴らしい天然物研究の機会をいただいた河岸先輩を初めとする元助教で現在宇都宮大学バイオサイエンス教育研究センターの鈴木智大准教授と静岡大学農学部の崔宰熏助教に感謝申し上げます。また、不安定なスギヒラの毒の単離は元スタッフの脇本敏幸博士(現北海道大学薬学研究院教授)の卓越した「技」により可能となりました。カイノイドの合成は当研究室の元准教授で現静岡県立大学薬学部教授の濱島義隆博士との共同研究です。濱島触媒の大活躍によりアクロメリン酸の実用的な合成が可能になりました。また、合成したMFPAの活性評価は公益財団法人サントリー生命化学財団の島本啓子博士と北海道大学大学院水産科学研究院の酒井隆一教授によって行われました。ご尽力に感謝いたします。さらに、本稿で紹介した合成はすべて静岡県立大学薬学部医薬品製造化学教室にて達成されたものであり、教室に所属したすべての学生とスタッフの努力の賜物であります。研究室の全てのメンバーにも御礼申し上げます。研究費として、農林水産省と独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構 生物系特定産業技術研究支援センター(生研センター)「レギュラトリーサイエンス新技術開発事業」「イノベーション創出基礎的研究推進事業」、文部科学省創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業とAMED創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業, 科研費(基盤B 17H03973, 23390007、新学術領域24102525、26102736、16H01160、17H06402)の支援を受けました。最後に、「きのこ」の天然物研究に叱咤激励をいただいた恩師白濱晴久先生(北海道大学名誉教授)にも感謝申し上げます。

参考文献

1) T. Suzuki, Y. Amano, M. Fujita, Y. Kobayashi, H. Dohra, H. Hirai, T. Murata, T. Usui, T. Morita, H. Kawagishi, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **73**(3), 702-709 (2009).

2) T. Kawaguchi, T. Suzuki, Y. Kobayashi, S. Kodani, H. Hirai, K. Nagai, H. Kawagishi, *Tetrahedron* **66**(2), 504-507 (2010).

3) T. Wakimoto, T. Asakawa, S. Akahoshi, T. Suzuki, K. Nagai, K. Kawagishi, T. Kan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **50**(5), p. 1168-1170 (2011).

4) 河岸洋和, 菅敏幸, 化学と生物 **51**(3), 134-137 (2013).

5) 菅敏幸, 河岸洋和, MEDCHEM NEWS, **23**(2), 11-15 (2013).

6) T. Kan, T. Fukuyama, *J Syn Org Chem Jpn*, **59**(8), 779-789. (2001)

7) T. Kan, T. Fukuyama, *Chem. Commun.* **4**, 353-359 (2004).

8) T. Fukuyama, M. Cheung, C. –K. Jow, Y. Hidai, T. Kan, T. *Tetrahedron Lett*. **38**(33), 5831-5834 (1997).

9) J. –H. Choi, K. Fushimi, N. Abe, H. Tanaka, S. Maeda, A. Morita, M. Hara, R. Motohashi, J. Matsunaga, Y. Eguchi, N. Ishigaki, D. Hashizume, H. Koshino, H. Kawagishi, *Chembiochem* **11**(10), 1373-1377 (2010).

10) J. –H. Choi, T. Ohnishi, Y. Yamakawa, S. Takeda, S. Sekiguchi, W. Maruyama, K. Yamashita, T. Suzuki, A. Morita, T. Ikka, R. Motohashi, Y. Kiriiwa, H. Tobina, T. Asai, S. Tokuyama, H. Hirai, N. Yasuda, K. Noguchi, T. Asakawa, S. Sugiyama, T. Kan, H. Kawagishi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **53**(6), 1552-1555 (2014).

11) A. Mitchinson, *Nature* **505**(7483), 298 (2014). ; *C&E News*, 2014, vol. 92, p. 25.

12) J. –H. Choi, A. Kikuchi, P. Pumkaeo, H. Hirai, S. Tokuyama, H. Kawagishi, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **80**(10), 2045-2050 (2016).

13) K. Ikeuchi, R. Fujii, S. Sugiyama, T. Asakawa, M. Inai, Y. Hamashima, J. -H. Choi, T. Suzuki, H. Kawagishi, T. Kan, *Org. Biomol. Chem.* **12**(23), 3813-3815 (2014).

14) L. D. Napoli, A. Messere, D. Montesarchio, G. Piccialli, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **14**, 2079-2082 (1997).

15) A. Hiza, T. Tsukaguchi, T. Ogawa, M. Inai, T. Asakawa, Y. Hamashima, T. Kan, *Heterocycles* **88**(2), 1371-1396 (2014).

16) T. Asakawa, A. Hiza, M. Nakayama, M. Inai, D. Oyama, H. Koide, K. Shimizu, T. Wakimoto, N. Harada, H. Tsukada, N. Oku, T. Kan, *Chem. Commun.* **47**(10), 2868-2870 (2011).

17) T. Furuta, M. Nakayama, H. Suzuki, H. Tajimi, M. Inai, H. Nukaya, T. Wakimoto, T. Kan, *Org. Lett.* **11**(11), 2233-2236 (2009).

18) H. Fuwa, Y. Takahashi, Y. Konno, N. Watanabe, H. Miyashita, M. Sasaki, H. Natsugari, T. Kan, T. Fukuyama, T. Tomita, T. Iwatsubo, *ACS Chem. Biol.* **2**(6), 408-418 (2007).

19) T. Kan, Y. Kita, Y. Morohashi, Y. Tominari, S. Hosoda, T. Tomita, H. Natsugari, T. Iwatsubo, T. Fukuyama, *Org. Lett.* **9**(11), 2055-2058 (2007).

20) K. Konno, H. Shirahama, T. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.* **24**(9), 939-942 (1983).

21) K. Konno, K. Hashimoto, Y. Ohfune, H. Shirahama, T. Matsumoto, *Tetrahedron Lett*. **27**(5), 607-610 (1986).

22) K. Hashimoto, K. Konno, H. Shirahama, T. Matsumoto, *Chem. Lett*. **15**(8), 1399-1400 (1986).

23) K. Konno, K. Hashimoto, Y. Ohfune, H. Shirahama, T. Matsumoto, *J. Am. Chem. Soc*. 110(14), 4807-4815 (1988).

24) M. Horikawa, H. Shirahama, *Synlett* **1996**(01), 95-96 (1996).

25) K. Hashimoto, H. Shirahama, *Tetrahedron Lett.* **32**(23), 2625-2628(1991).

26) S. Sasaki, H. Suzuki, H. Ouchi, T. Asakawa, M. Inai, R. Sakai, K. Shimamoto, Y. Hamashima, T. Kan, *Org. Lett.* **16**(2), 564-567 (2014).

27) A. Nakamura, S. Lectard, D. Hashizume, Y. Hamashima, M. Sodeoka, *J. Am. Chem. Soc.* **132**(12), 4036-4037 (2010).

28) H. Ouchi, A. Asahina, T. Asakawa, M. Inai, Y. Hamashima, T. Kan, *Org. Lett.* **16**(7), 1980-1983 (2014).

29) N. Yoshioka, H. Ouchi, T. Kan, M. Yoshida, M. Nomura, *Food Hygiene and Safety Science* **58**(5), 241-245 (2017).

30) M. Inai, H. Ouchi, A. Asahina, T. Asakawa, Y. Hamashima, T. Kan, *Chem. Pharm. Bull.* **64**(7), 723-732 (2016).

キーワード解説

有機触媒

遷移金属の特性を利用した触媒が有機合成分野で多用されているのに対し、金属を含まず有機化合物のみで構成されている触媒。金属の使用は、時に価格・毒性・残留などの問題をもたらすが、本触媒ではその懸念がなく、加えて特徴的な触媒活性を示すことが期待される。

有機クロム反応剤

クロムは電気陰性度1.6とマグネシウム(1.2)などに比べると大きく、本反応剤の求核性は有機マグネシウムほど強くない。そのため、温和な条件でケトン基などの共存下でアルデヒド基と選択的に反応する特徴があり、この特性から複雑な天然物の合成に用いられている。

Ns-Strategy

2-ニトロベンゼンスルホニル(Ns)基は、温和な条件で脱保護が可能なアミノ基の保護基であるばかりでなく、アミノ基の活性化基としても作用する。この特性を利用したNs-strategyは、2級アミンを構築する有力な手法として各種化合物の合成に多用されている。

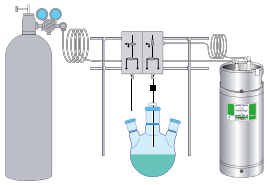
脱水溶媒 -Super²-

Cica Kanto Reagents

脱水溶媒 -Super² plus-

水分濃度保証： 1 ppm以下
酸素濃度保証： 1 ppm以下
充填ガス　　： アルゴンガス

ガス圧送式特殊 SUS 容器で提供



製品番号	製品名	包装
40500-84	トルエン（脱水）-Super² plus- New 規格値 水分 ： 1 ppm以下 溶存酸素： 1 ppm以下	8 kg
40500-67		15 kg

本製品の価格および詳細につきましては、お近くの販売店または営業所までお問い合わせください

本特集号の企画にあたり、弊社の技術顧問である早稲田大学 栄誉フェロー 竜田邦明 名誉教授に監修、ご協力賜りました。この場をお借りし、厚く御礼申し上げます。

※無断転載および複製を禁じます。

関東化学株式会社

〒103-0022 東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号
室町東三井ビルディング
電話(03)6214-1090　FAX(03)3241-1047
HP　http://www.kanto.co.jp/times/
E-mail：chemiti-info@gms.kanto.co.jp　編集責任者：猪瀬真人

平成 30 年 7 月発行