

## 研究課題別評価

### 1 研究課題名:

次世代型天然物合成を目指した基礎的研究

### 2 研究者氏名: 西川俊夫

グループメンバー: 辻本 恭 (研究期間 H15.4~H18.3)

### 3 研究のねらい:

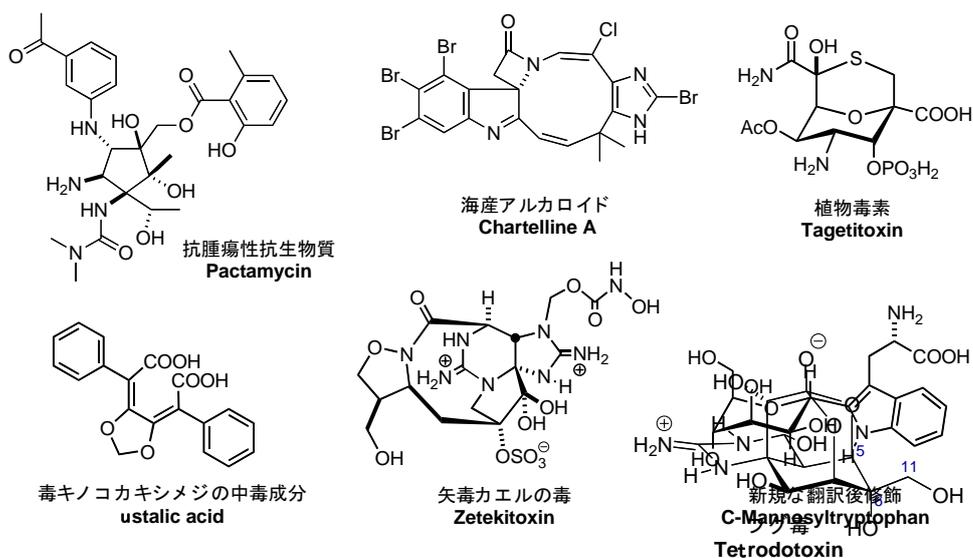
天然からはごく僅かしか得られない有用な生理活性を示す天然有機化合物(天然物)を完全化学合成で供給する事は、有機合成化学の責務である。しかしその多くは複雑な構造をもっているため、精密有機合成反応が発展した現在でも、完全化学合成による供給は極めて困難な状況にある。本研究では、天然物合成への社会的期待に応えられるような真に効率の良い合成を実現するために必要な解決策を見出す事を目的としている。具体的には、比較的分子量が小さい(500 前後)多環多官能性の天然物を選び、実際に全合成に挑戦しつつこの問題を解決する。最終的なゴールは、20-25 段階で数百ミリグラムから1グラム程度の最終生成物を合成できるルートの確立である。

### 4 研究成果:

#### 多官能性・多環性天然物の全合成

本研究で全合成研究を開始した天然物の合成の進捗状況の概要を以下に記す。Pactamycin の合成では、nitron とアセチレンの分子内[2+3]環化付加反応とアジリジン形成を伴う環縮小によって、シクロペンタン誘導体を合成した。この化合物は pactamycin のシクロペンタン環上の官能基導入に必要な手がかりをすべて持っている。Chartelline の合成では、モデル実験でアミド窒素上での求核置換反応によってβ-ラクタム環を形成できることを示し、この反応を活用して chartelline の重要な官能基インドレニン-スピロβ-ラクタムが一段階で構築できる反応を確立した。現在、それを渡環反応に展開して全合成を検討中である。Tagetitoxin、zetekitoxin は、最終年度にその合成をスタートしたため、まだ発表できる段階に至っていない。しかし、Tagetitoxin の合成では、6-臭化-1,6-アンヒドロ糖を使ったヘキソースの1,6位への同時に炭素鎖を導入する反応を見いだした。一方 zetekitoxin の合成では、グアニジンを含んだ3環性部分と2置換イソオキサゾリジン部分に分けて研究を展開しているが、後者に関しては NMR、MS 解析から推定された zetekitoxin の化学構造を合成化学的に検証しつつ合成を進めている。Ustalic acid は、簡単だが構造的に特徴ある化合物で、ごく最近対応するジメチルエステルの合成に成功した。C-Mannosyltryptophan の合成は本研究以前に報告しているが、短段階合成を目指した研究途上で Pd 触媒による内部アセチレンと *o*-ヨウダニリンの heteroannulation (Larock のインドール合成法) が異常な位置選択性を発現することを見いだした。その原因を解明する一連の実験から、ある特定のトリメチルシリルアセチレンを使うとケイ素-メチル炭素間の結合が切断される反応を見だし、その一般性を検討中である。

研究対象とした天然物の構造

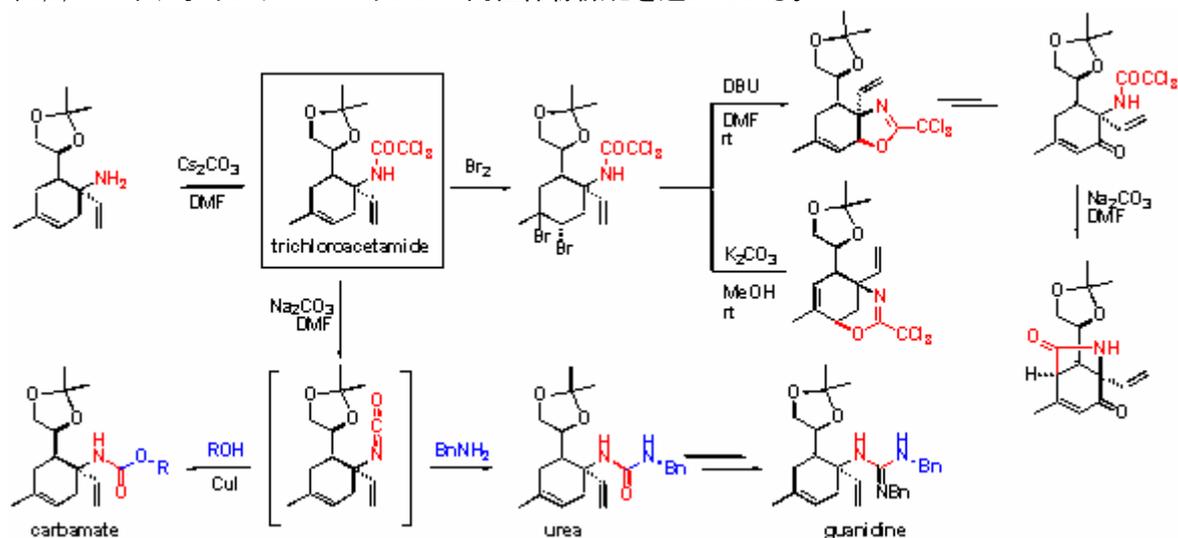


#### 単段階合成への挑戦

フグ毒テトロドキシンの効率的な全合成(第2世代)に成功した。70 工程近くかかった第1世代の全合成の教訓を生かし、本合成の後半では保護基をできるだけ使わない合成ル

ートの開拓に力を注いだ。期待したほどの工程数の短縮化は実現しなかったものの、様々なルートを検討した結

果、第1世代の全合成の約半分の工程数で全合成が可能になった。このルートでは、ヘキサオール、アミノトリオールなど通常の全合成の中間体としては考えられない高極性、水溶性中間体を経由している事が特徴である。また、この全合成研究では、アミノ基の保護基として使われているトリクロロアセトアミドの多機能性の拡大を合わせて検討した。下のスキームに我々がこれまでに見いだしたトリクロロアセトアミドを活用した反応をまとめた。いくつかの反応は、合成研究途上で偶然見つかった副反応をきっかけして開発したものだが、複雑な天然物の全合成研究は新しい反応を発見する一つの契機になることを実感した。なおこれらの反応を積極的に合成ルートに組み込む事で、様々なテトロドトキシン類縁体の効率的な合成が可能になった。現在、11-デオキシテトロドトキシン、5,6,11-トリデオキシテトロドトキシンの同位体標識化を進めている。



トリクロロアセトアミドの多機能性

## 5 自己評価:

本研究で新たに合成を始めた天然物は、未だ全合成が報告されていないものばかりで、3年間のプロジェクトにしては、多くの天然物の合成に手を出しすぎた感がある。危惧されたとおり、どれもまだ完成していないが、それぞれ特徴ある合成ルートの開拓ができつつあるので、完成すれば全合成としての国際的な評価にも十分耐えうるものになると考えている。一方、天然物の全合成の意義を示し、周辺領域への波及効果を認識してもらうためには、完全化学合成でしか入手できない化合物を使った実験によって重要な課題を解くことにあると考えている。その意味では、全合成が完成してからが正念場ともいえ、そのためにも短工程化への挑戦を続ける必要がある。

天然物は多様な化学構造を有しているため、それらの全合成を効率化する一般的な方法を提案することは容易でない。この課題に対して、テトロドトキシンの合成では積極的に保護基の問題を取り上げ、トリクロロアセトアミドの多機能性を拡大できた。しかし、このような多機能性をもった保護基は他にはなかなか見いだせそうもない。一方、典型的な多官能性天然物であるテトロドトキシンの合成では、極性官能基をほとんど保護していない中間体を利用して全合成を行った。中間体が DMF, DMSO 等に可溶であれば無保護でいろいろな反応が可能であること実感できた。反応性の面では予想以上のメリットもあり、多官能性化合物の合成において半ば常識化している保護基の問題を考え直す契機になった。

ふぐ毒テトロドトキシンは、我々が第1世代の全合成を完成させた頃から、世界的にこの化合物の全合成を狙った研究が目立って増えてきており、とくに J. Du Bois らの C-H 活性化を使った全合成 (2003) には、少なからず衝撃を受けた。C-H 活性化が多官能性天然物を効率的に合成するための有効な手段なるとうすうす感じていたからである。第2世代の全合成をつかえば同位体標識体の合成的供給は十分可能だと考えているが、目標として掲げた25工程にはほど遠い。「ふぐ毒の謎」を解くためには様々な誘導体の供給が必要不可欠で、さらなる短工程化を検討中である。しかし、一般に有毒物質として知られている化合物の合成を効率化することは、社会的にはなかなか受け入れがたいかもしれない。今後の標的分子の設定には、この点の配慮が必要であることを痛切に感じた。

## 6 研究総括の見解:

次世代天然物合成を、必要な物質を必要なだけ合成するという、当然の枠をはめて展開した。フグ毒テトロドトキシンの短縮合成を完成させた。そのとき保護基の役割について深く研究し、特にトリクロロアセトアミド基の多機能性を明らかにした。天然物合成のフロンティアを開く研究として、国内外を先導する成果を挙げた点、高く評価される。

## 7 主な論文等:

論文(計 12 件)

1. Ohyabu, N.; Nishikawa, T.; Isobe, M. The First Asymmetric Total Synthesis of Tetrodotoxin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 8798–8805.
2. Nishikawa, T.; Urabe, D.; Yoshida, K.; Iwabuchi, T.; Asai, M.; Isobe, M. Stereocontrolled Synthesis of 8,11-Dideoxytetrodotoxin, Unnatural Analog of Puffer Fish Toxin. *Chem. Euro. J.*, **2004**, *10*, 452–462.
3. Nishikawa, T.; Urabe, D.; Isobe, M. An efficient total synthesis of optically active tetrodotoxin. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 4782–4785.
4. Nishikawa, T.; Kajii, S.; Isobe, M. Novel Synthesis of Bromoindolenine with Spiro- $\beta$ -lactam in Chartelline. *Synlett*, **2004**, 2025–2027.
5. Tsujimoto, T.; Nishikawa, T.; Urabe, D.; Isobe, M. Synthesis of Functionalized Cyclopentane for Pactamycin, A potent Antitumor Antibiotic, *Synlett* **2005**, 433–436.

受賞、

Synlett Assistant Professor Award 2004