

令和元年度有機合成化学奨励賞

京都大学大学院薬学研究科・講師 瀧川 紘 氏

Hiroshi Takikawa

(業績) 「高反応性化学種を鍵とする新合成戦略に基づく複雑な多環式天然物の全合成」



天然からは、高度に官能基化された多環式骨格を有する化合物が数多く見出されている。その中には未踏峰のように合成を拒み続けている複雑な構造があり、そのような構造にこそ重要な生化学的意義が埋め込まれていることも少なくない。こうした既存の手法では合成困難な天然有機化合物を標的とする場合、斬新かつ実用的な骨格構築反応の開発が求められる。瀧川氏は、高反応性化学種に立脚したアプローチを基盤に、合成経路の合理的設計と必要な新規反応開発に取り組み、複雑な多環式天然物の全合成を成し遂げてきた。以下に代表的な業績の概要について示す。

1. 核間 *cis*-ジオール構造を有するプレオスプジオンとテトラセノマイシンC・Xの全合成

酸化的に脱芳香化された多環式構造を有する天然物は古くから数多く知られていたが、そうした化合物に特徴的な核間位の *cis*-ジオール構造の構築が困難であったことから、その全合成は看過されていた。瀧川氏は、独自に開発した多環式イソオキサゾール中間体に潜在する反応性を引き出し、核間 *cis*-ジオール構造の立体選択的構築法を開発した。すなわち、まず、イソオキサゾールを *N*-メチル化によって求電子性の高いオニウム塩に変換すれば、求核的エポキシ化反応によって4位にヒドロキシ基を導入できることを見出した。さらに、この手法で核間 *cis*-ジオール構造を構築できることを実証し、これを用いて抗腫瘍性物質プレオスプジオンの提唱構造と3位エピ体の合成を達成した。続いて同氏は、より合成難易度の高い標的として、直線型4環性骨格を特徴とするテトラセノマイシンCならびにXを選び、それらの不斉全合成も達成した。このとき、1,4-ベンズジイン等価体を活用した連続環化付加反応による多環式骨格の迅速構築のほか、酸化的に除去可能な新規環状アセタールや重ベンジル基など、保護基の戦略的活用も決め手になった。

2. 核間炭素置換基を有するセラガキノンAとBE-43472Bの全合成

ポリケチド由来の多環式天然物の中には生合成経路を異にするユニットが複合化し、核間位に炭素置換基を有するものがある。しかし、核間位における

炭素-炭素結合形成は周辺の立体障害に妨げられるため、しばしば困難を伴う。

瀧川氏はこの課題に対し、イソオキサゾールのカチオン安定化効果を巧みに活用した1,2-転位反応を開発し、核間置換基の立体選択的導入への活路を見出した。さらに、この反応を組み込んだ合理的な合成経路の設計に基づき、イソプレノイドを含む5環性ポリケチド天然物セラガキノンAと、ユニークな3次元構造を有するビスアントラキノン型抗生物質BE-43472Bの不斉全合成を成し遂げた。後者の合成では、脱離しやすい3位水酸基の立体選択的導入に困難を極めたが、最終的にブROMホルミルオキシ化と還元を鍵とする手法によって解決した。

3. ビシクロ構造を有するアクレモキサントンAの全合成研究

抗生物質アクレモキサントンAは、アントラキノンとキサントンとが2カ所で連結した複雑なビシクロ構造を有している。瀧川氏は、橋頭位アニオンを活用した高効率的な炭素-炭素結合形成、ならびにニトリルオキシドの環化付加反応を基盤とした本化合物の効率的な骨格構築に成功した。さらにその過程で、除去可能なシリレン基を連結基として用いたベンザインとシクロヘキサジエンの分子内環化付加反応によるビシクロ[2.2.2]ノナジエン骨格の構築法を開発した。本手法は、クロロシリル基を有する新規ベンザイン前駆体を活用した迅速な前駆体合成、ならびに分子内反応の特性を活かした高いペリ選択性と位置特異性、を特徴とする。

以上のように瀧川氏は、高次多環式天然物の合成研究を通じて高反応性化学種を基盤とした新しい方法論を提示するとともに、実際に数々の複雑な標的化合物の全合成を達成した。これらの研究業績は、関連分野の発展にも大きく貢献し、国内外から高い評価を受けている。よって同氏の業績は有機合成化学奨励賞に値するものと認め、ここに選定した次第である。

[略歴] 平成20年 東京工業大学大学院理工学研究科 博士課程修了

現在 京都大学大学院薬学研究科 講師