

## 協会賞(学術的なもの)

桑原 重文氏 (東北大学大学院農学研究科・教授)



### (業績)「顕著な生物活性を有する特異構造天然有機化合物の全合成研究」

桑原重文氏は、医薬や農業への応用展開が期待できる顕著な生物活性をもちながら、入手が困難なため研究が滞っている微量天然有機化合物を主な対象として全合成研究を展開し、合成標的の構造的特徴に対する深い洞察に基づく柔軟で簡潔な合成経路をデザインして、数多くの全合成を達成した。天然物の立体化学を含めた構造解明を成し遂げた研究も多数含まれる。また、合成標品は生物学者に積極的に提供され、関連領域の基礎および応用研究の進展にも貢献している。以下に代表的研究業績について述べる。

#### 1. フェロモンおよびアレロケミカルの全合成

ワモンゴキブリの性フェロモンであるペリプラノン類の合成研究を行い、7年余りに及んだペリプラノン-Aの構造論争に終止符を打つとともに、他のペリプラノン類の網羅的合成も達成して国内外の生物学者に提供した。その他、貯穀害虫、柑橘害虫、カメムシなどのフェロモンの合成と立体化学決定を行い、立体化学とフェロモン活性との関係に新知見を加えた。また、植物病原菌のエリシター、植物着生放線菌が生産する植物成長促進物質、植物の昆虫摂食阻害物質など、数多くのアレロケミカルの合成にも成功した。

#### 2. 複素環構造をもつ生物活性天然物の全合成

バチルス属等の細菌によって生産され、抗潰瘍、抗菌、除草などの多様な生物活性を示すアミクマシン型天然物の全合成研究では、L-アスパラギン酸保護体からアミクマシンCに至る高収率・短工程合成経路を確立し、それを起点として、他のアミクマシン類、バシロサルシン類、ヘチアマシン類など、種々のアミクマシン型天然物の網羅的合成に成功した。特異な含窒素複素環構造をもつバシロサルシン類の全合成では、生成物の熱力学的安定性の考察に基づく立体収束的合成を実現した。また、ヘチアマシン類等の立体化学の決定も同時に行った。麦角菌等のカビが生産するインドールジテルペン類の全合成研究では、最大の難関であったCDE環部の立体選択的構築を、シクロプロピルケトンの還元的開環により達成した。また、スティルカップリングと2価パラジウムによる酸化的環化を経る簡便なインドール環構築法を開拓した。パスバリニンの全合成では、セレン化学を用いる第三級ヒドロキシ基の立体選択的導入法も開発

した。ツル植物に含まれる細胞毒性物質ディオコレチンズAの全合成では、綿密な逆合成解析に基づくカスケード反応を設計して、極めて短工程・高収率の合成を実現した。

#### 3. ストロファステロール類の網羅的全合成

新規な転位型ステロイド骨格をもつ、キノコの内因性子実体形成誘導物質ストロファステロール類の網羅的全合成を達成した。ストロファステロールAおよびBについては、アシラジカル付加環化を経て調製したシクロペンテン誘導体に対する立体分岐型還元を鍵工程として、エピマーの関係にある両者を作り分ける合成経路を開拓した。ストロファステロールC~Fの全合成では、ニトリルオキシド中間体の1,3-双極子付加を利用することで、本化合物群に特徴的な孤立5員環の構築と側鎖への酸素官能基導入を同時に行うことに成功した。また、合成化学的手法によりストロファステロールDの立体化学を決定した。

#### 4. アミコラマイシンの全合成

特異なハイブリッド構造をもつ放線菌由来広域抗生物質アミコラマイシンの全合成を達成した。トランス-デカリン環部の構築では、テトラエナール型前駆体のヒドロキシ基を無保護とすることで、分子内Diels-Alder反応が極めて高いエンド・エクアトリアル選択性で進行することを見出し、エクアトリアルヒドロキシ基をもつトランス-デカリン系の効率的構築を実現した。また、二環性N-グリコシドのアノマー混合物をN-アシル化すると、立体収束的な反応が起こって、 $\alpha$ -アノマーが単一異性体として生ずることを見出し、アミコラマイシンの簡潔で立体選択的な全合成を達成した。

以上、桑原重文氏の合成研究は、複雑な構造をもつ分子を簡潔かつ精密に作るための深い洞察と創意工夫に富み、天然物の合成デザインに斬新な切り口を与えている。また、合成標品の積極的な提供を通して、関連研究領域の進展にも寄与している。よって、同氏の業績は有機合成化学協会賞に相応しいものと認める。

[略歴] 昭和57年 東京大学大学院農学系研究科修士課程修了(昭和61年農学博士取得)

現在 東北大学大学院農学研究科 教授