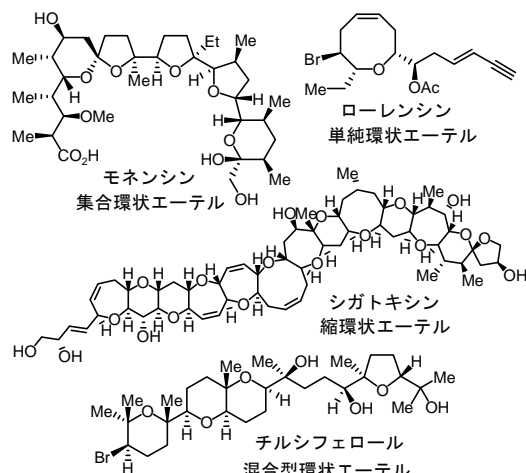


ディビジョン番号	7
ディビジョン名	天然物化学・生命科学

大項目	1. 理工系天然物化学
中項目	1-2. 天然有機化合物とそのモデル化合物の化学合成
小項目	1-2-18. 天然環状エーテル化合物の化学合成

<p>概要</p> <p>天然環状エーテルは、単純環状、集合環状、縮環状、縮環・集合環状の混合型に構造分類でき、それぞれ特異な生物活性を示すものが多い。現在これらの全合成が展開され、エーテル部の立体選択的合成、中員環の形成、多環連続構造の構築などの課題を克服しつつ、高い選択性・簡便性・効率性が追求されている。環状エーテル合成がバイオロジーとの連携により生命科学に展開する一方で、更なる成功には、合成力の一層の向上が鍵となる。</p>	 <p>ローレンシン 単純環状エーテル</p> <p>モノニンシン 集合環状エーテル</p> <p>シガトキシン 縮環状エーテル</p> <p>チルシフェロール 混合型環状エーテル</p>
<p>現状と最前線</p> <p>天然環状エーテル化合物は、1個の中員環のみまたはそれに5~6員環が付随する単純環状エーテル、5~6員環状エーテルが連なる集合環状エーテル、6~9員環エーテルが縮合した縮環状エーテル、および縮環・集合環状エーテルの混合型に構造分類される。また、これらの多くは顕著な生物活性を示す。これらの合成化学上の課題には、エーテル部の立体選択的合成、中員環の形成、多環連続構造の構築などが含まれ、高い選択性・簡便性・効率性を兼備した解決法の開拓に挑戦が続けられている。この挑戦は、合成化学発展の推進の他に、物質供給の立場でバイオロジーと連携し生物活性の謎を解明する事にも通じる。</p> <p>単純環状エーテルの合成では、紅藻ソゾ属産ローレンシンを対象とした正宗の最初のラセミ合成、村井のラクトンエノールトリフラート法による最初の不斉合成がリードした。最近では、新潟大の鈴木のエポキシドのエキソ開裂による類縁体の全合成や、Kimの最短ローレンシン合成が注目される。また、Grubbs触媒の開発以来、閉環オレフィンメタセシス(RCM)は中員環エーテル合成を席卷したが、メタセシス前駆体の非環状分岐エーテルの立体選択的構築が却って重要になった。Crimminsは不斉アリル化・アルドール反応によるエーテル合成とRCMの併用法でローレンシンと類縁化合物の全合成を達成した。</p> <p>集合環状エーテルでは、岸の放線菌産抗生動物薬のラサロシドやモノニンシンの全合成が先駆けで、類縁化合物を含めてStill、Ireland、Evans および米光の全合成が列記される。これら</p>	

全合成を経て、エポキシドのエキソ開裂、ハロ環化、ヘテロ共役付加などの環状エーテル合成法や、Ireland-Claisen 転位による集合環状エーテルの連結法も開拓された。また、紅藻産トリテルペンのテウリレンやニガキ科植物由来グラブスコールなども集合環状エーテルであり、白濱、Corey、森本の全合成（提出構造・改訂構造）がある。

縮環状エーテルでは、先駆的全合成に Nicolaou の渦鞭毛藻由来の赤潮毒ヘミブレベトキシシン B とブレベトキシシン A, B の例があり、エポキシドのエンド開裂による 6-7 員環エーテル構築、8 員環縮環部での収束的セグメント連結法などが開発された。その後日本では、山本・門田、中田、森、村井によりヘミブレベトキシシン B やブレベトキシシン B の全/形式合成が達成された。シガテラ毒のシガトキシシン類では平間の最初の全合成の他、磯部のコバルト錯体による独自合成法、橘・佐々木の交差カップリングによる収束合成法、村井・藤原の 6/7 縮環部連結合成が注目される。また、シガトキシシンの合成中間体の利用により天然シガトキシシンの免疫検出法の実用展開が可能になるなど、公衆衛生上意義深い研究に発展した。この他、ガンビエロール（佐々木、山本・門田）、ギムノシン A とブレベナール（佐々木）の全合成が特筆される。縮環状ポリエーテル合成では、日本は、収束合成、繰り返し合成、両方向伸張法などで世界水準の合成技術を持つ。米国では最近、ヘミブレベトキシシン B (Holton, Rainier) とガンビエロール (Rainier) の全合成が達成され、ブレベトキシシン A の合成 (Grimmins) が展開中である。

混合型ポリエーテルの全合成では、抗癌性化合物ハリコンドリシン B (岸)、プロテインホスファターゼ・キナーゼ作用性貝毒のオカダ酸（磯部）、および抗ウイルス・殺癌細胞活性を示すチルシフェロール・ベヌスタトリオール（白濱）などが特筆される。なお、米国ではハリコンドリシン B の部分合成化合物 (E-7389) (岸・エーザイ) が制癌剤として臨床試験の最終段階であり、全合成研究とバイオロジーの連携の賜物ともいえる。海外ではオカダ酸は Forsyth と Ley により、ベヌスタトリオールは Corey により全合成が達成された。

天然環状エーテル化合物の機能・活性を抽出する動きもあり、今後の一展開方向となろう。古くは Still の人工ポリエーテルイオノフォアや、最近の平間・大栗、村田・大石によるタンパク作用性人工縮環ポリエーテル分子はその好例である。

将来予測と方向性

- ・ 5 年後までに解決・実現が望まれる課題： 環状エーテル合成法の更なる多様化・効率化。例えば、酸素の求核性の向上を図る改良 Williamson 合成やオキシ水銀化に代わる多重結合への酸素付加反応、及び [X+Y] や [X+Y+Z] 型多成分連結反応等が検討されるべき。
- ・ 10 年後までに解決・実現が望まれる課題： 天然及び非天然型の単環状・縮環状・集合型環状エーテルを素材として供給可能な合成経路開発。環状エーテル分子科学として生命科学的に研究展開するためには、物質供給の面で合成のハードルをさらに下げることが急務である。

キーワード

環状エーテル、ポリエーテル、化学合成、酸素官能基

(執筆者： 藤原 憲秀)