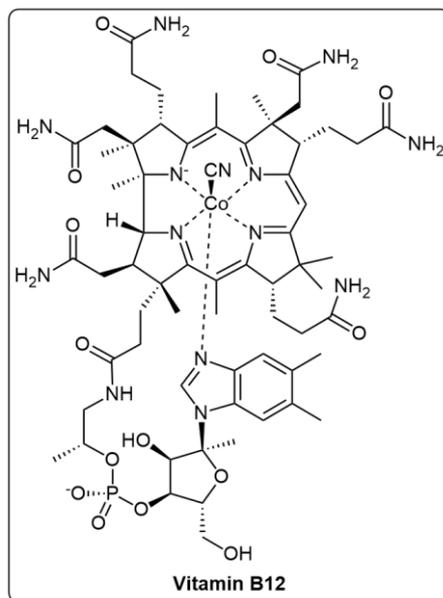
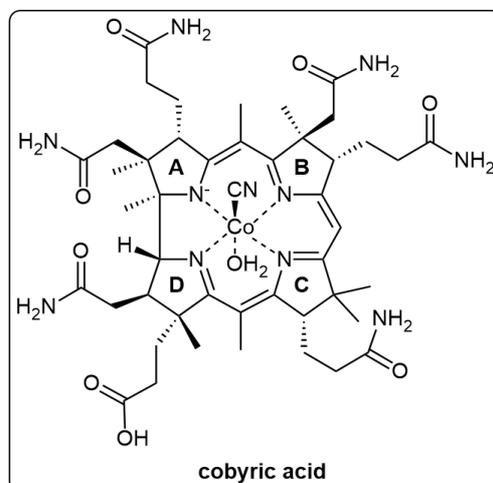


問題.30 ビタミンB<sub>12</sub>に関する研究vitamin B12 : ビタミンB<sub>12</sub>

ビタミンB<sub>12</sub>は、コバラミンとも呼ばれ、代謝に関与する水溶性ビタミンの一種である。ビタミンの中で構造が最も複雑であり、人間にとって、動物由来の食品またはサプリメントから摂取しなければならない唯一のビタミンでもある。ビタミンB<sub>12</sub>の構造は、ヘムに含まれるポルフィリン環に似たコリン環が基本骨格となっている。生化学的には、コバルト中心は2電子および1電子の還元プロセスに関与し、+1、+2、+3の酸化状態の間を行き来するため、ビタミンB<sub>12</sub>は様々な化学反応に関与している。この分子の完全な化学構造は、1956年にドロシー・ホジキン (Dorothy Hodgkin) によって結晶学的データに基づいて決定された。この研究および結晶学への貢献により、彼女は1964年にノーベル化学賞を受賞した。ビタミンB<sub>12</sub>の直接的・間接的な研究に関して、これまでに5人がノーベル賞を受賞している。



cobylic acid : コビリン酸

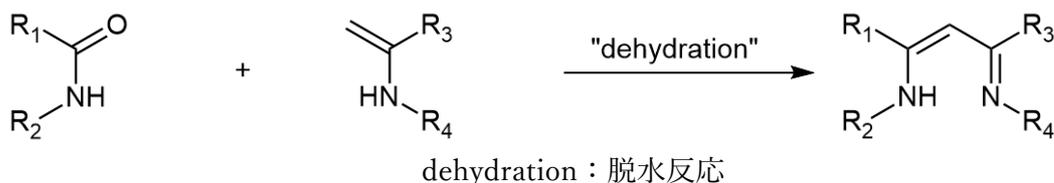
## 問題.30 ビタミンB<sub>12</sub>に関する研究

ビタミンB<sub>12</sub>の最初の全合成は、1973年にハーバード大学のロバート・バーンズ・ウッドワード (Robert Burns Woodward) のグループとスイス連邦工科大学チューリッヒ校 (チューリッヒ工科大学: ETH) のアルバート・エッセンモーザー (Albert Eschenmoser) のグループにより共同で達成され、今でも有機合成の古典的偉業の1つとなっている。1960年にETHのグループが研究を開始し、その後1961年にハーバード大学でも開始され、1965年以降は共同で進められた。この共同研究には、数か国から集まった91人の博士研究員と12人の博士課程の学生が参画した。その過程で、彼らは驚異的な合成を達成しただけでなく、その後発展するいくつもの新分野を開拓した。ウッドワード-ホフマン則は、その中でも最も有名なものであろう。さらに、1972年以降も散発的な合成研究は行われているものの、エッセンモーザーとウッドワードの合成は、現在でも完成した唯一の (形式的な) 全合成である。

### エッセンモーザーの sulfide contraction

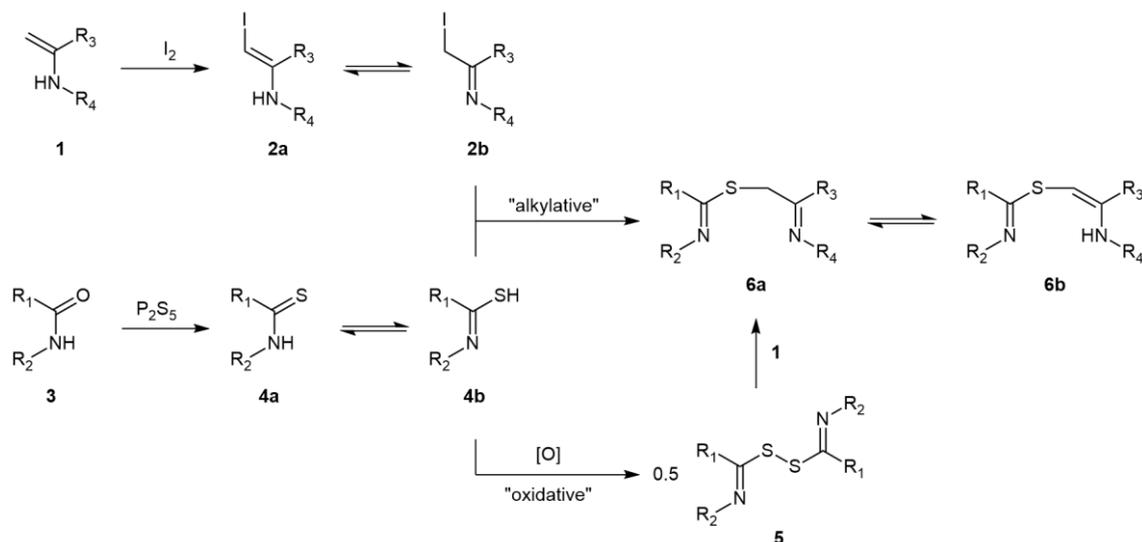
(訳注: sulfide contractionには定着した日本語訳がないため原文のまま表記する。以下の説明にあるように、スルフィドから硫黄原子を除去して結合を“収縮” (contract) させる反応を指す)

ETHのエッセンモーザーのグループは、B/C環フラグメント (訳注: コビリル酸の構造式中で各5員環に振ってあるA/B/C/Dの記号に対応する) の構築の際に、5員環フラグメントどうしを炭素で連結する次のような仮想的な反応を想定した。



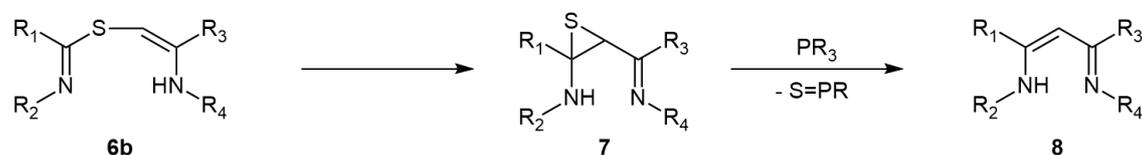
アミドとエナミンはそれ自体ではこのようには反応しないが、研究者たちは、全体として同じ変換になるような方法を考案した。

問題.30 ビタミンB<sub>12</sub>に関する研究



alkylative : アルキル化反応、oxidative : 酸化反応

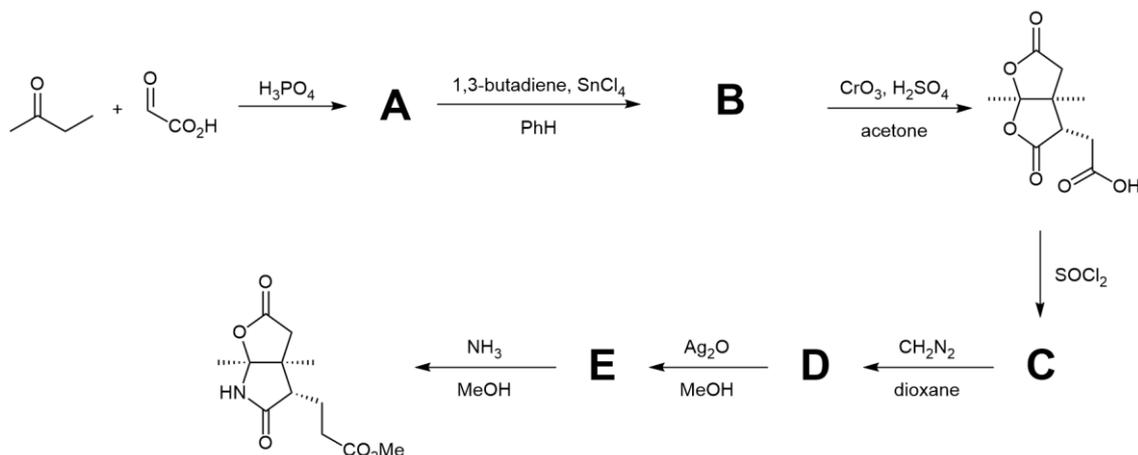
まずアミド**3**をより反応性の高いチオアミド**4a**に変換し、次に**2b**によるアルキル化によって、もしくは酸化により**5**を経て**6a**を得る。互変異性の後、リン試薬で硫黄を引き抜くことで目的生成物**8**が得られる。



エッシェンモーザー-sulfide contractionは、ビタミンB<sub>12</sub>の大環状構造の構築に極めて重要な役割を果たした。

## 問題.30 ビタミンB<sub>12</sub>に関する研究

A/B環フラグメントは以下のステップで合成された（問題30.1～30.6では生成物の立体化学は考えなくてよい）。

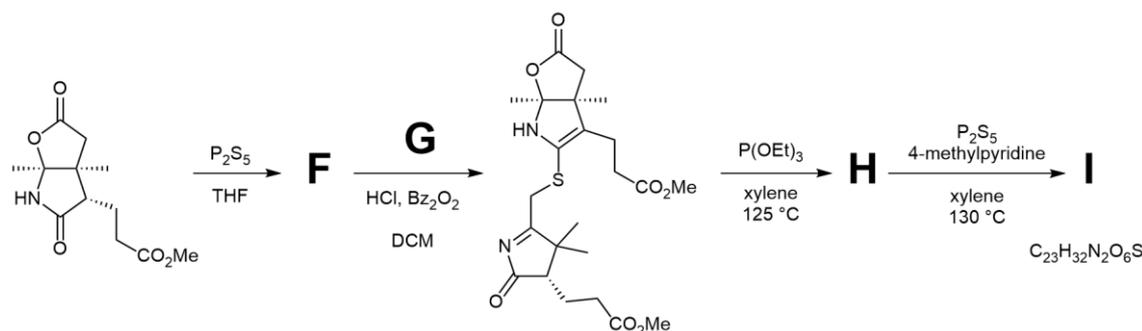


1,3-butadiene : 1,3-ブタジエン、acetone : アセトン、dioxane : ジオキサン

30.1 中間体AからEの構造を示せ（ヒント：Bから次の中間体への変換は、オゾン分解と続く酸化的後処理など別の条件でも可能）。

30.2 AからBが得られる反応名を答えよ。また、この反応におけるSnCl<sub>4</sub>の役割を説明せよ。

その後、エッシェンモーザー-sulfide contractionを利用して、IのA/B環部の構築を完了した。

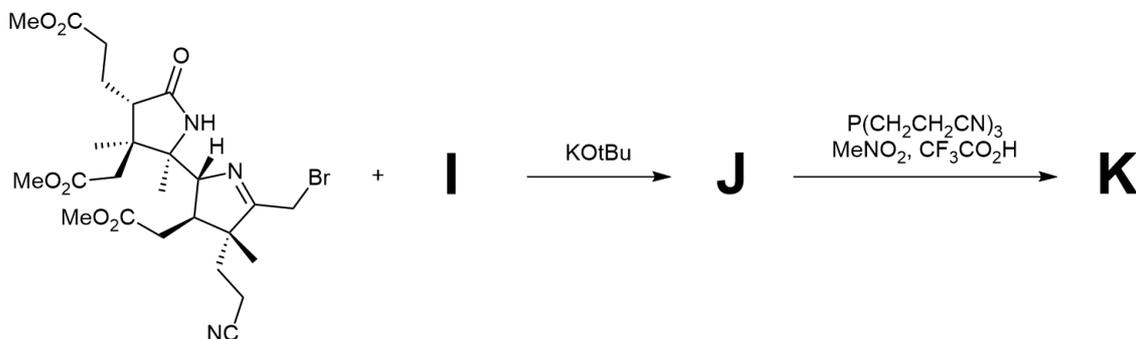


xylene : キシレン、4-methylpyridine : 4-メチルピリジン

30.3 FからIの構造を答えよ。

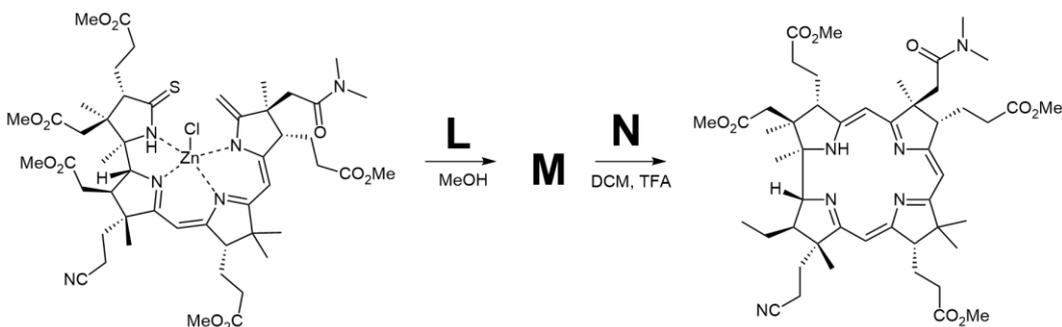
## 問題.30 ビタミンB<sub>12</sub>に関する研究

同様にしてC/D環部を含むフラグメントを構築した後、両フラグメントを連結した。



30.4 中間体JとKの構造を答えよ。

閉環後の最終中間体はコビリル酸に容易に変換できる。そこからビタミンB<sub>12</sub>への変換は分解反応の研究によって既に知られていたため、これで全合成が完了した。閉環反応の合成ステップを以下に示す。



30.5 条件LおよびNとして適切なものを提案せよ。また中間体Mの構造を描け。

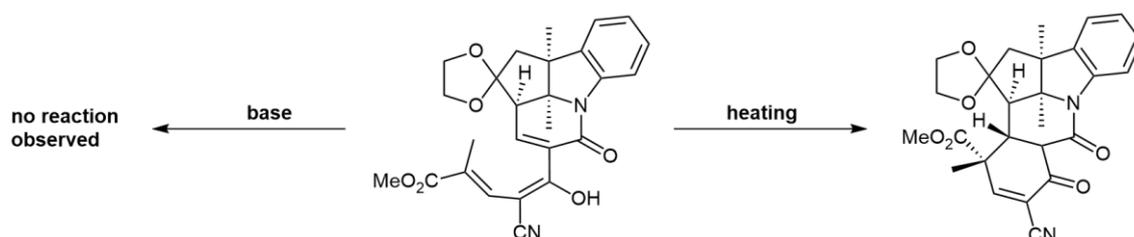
30.6 条件LにおいてZnCl<sub>2</sub>の役割を述べよ。

問題.30 ビタミンB<sub>12</sub>に関する研究

## フロンティア分子軌道

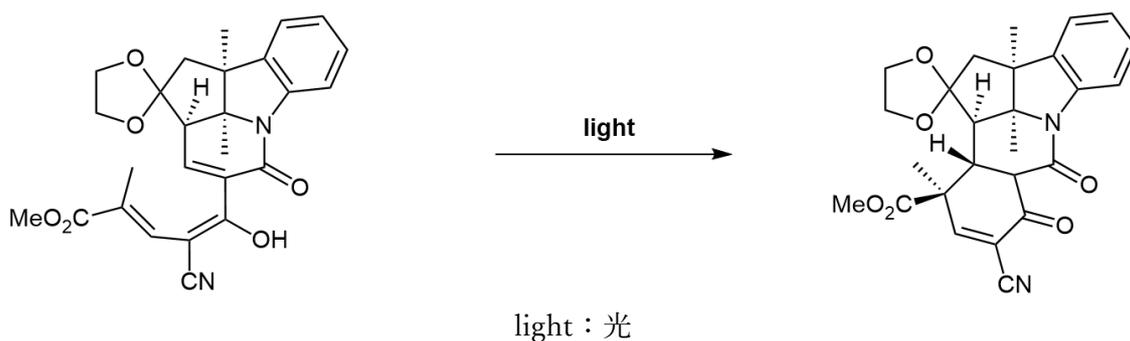
ハーバード大学のウッドワードのグループは、コビリン酸の環構築において別のルートを検討していた際、A環部を合成するために次のようなマイケル反応を試みた。しかし、塩基性条件下では反応は全く進行しなかった。

この化合物（訳注：スキーム中央の出発物質）の融点を測定しようとしたところ、目的の結合形成が観測されたが、新たに生成した四級炭素は目的とは異なる立体化学となっていた。



base : 塩基、heating : 加熱、no reaction observed : 反応は何も起こらなかった

ウッドワードはこう言っている。「しかし研究が進むにつれて、立体化学に関する予想がまったくの間違いであったことが明らかになってきた。本当にジレンマに陥っていた。最先端の理論に照らしてこの状況を非常に注意深く分析したにもかかわらず、全然違う結論に達してしまった。私は愕然とした」。明らかに、当時の理論は実験結果を合理的に説明するためには十分でなかった。さらにやっかいなことに、光照射下では逆のジアステレオマーのみが生成した。



これらの観測結果を合理的に説明するために、ウッドワードはロアルド・ホフマン (Roald Hoffmann) とともにウッドワード-ホフマン則を開発した。似たような方法として、福井謙一が独自に開発した、いわゆるフロンティア分子軌道 (FMO) 理論があり、こちらのほうがより使い勝手がよい。

## 問題.30 ビタミンB<sub>12</sub>に関する研究

- 30.7 上記のモデル反応として(2*E*,4*Z*,6*E*)-オクタ-2,4,6-トリエンのフロンティア軌道を描け。
- 30.8 反応が進行するには、軌道が同位相のローブどうして重なる必要がある。このことから、上記の熱反応で生成したジアステレオマーを説明せよ。また、この反応が逆旋的か同旋的か述べよ。
- 30.9 電子環状反応で熱と光を用いた場合に生成物の立体化学が異なる理由を、フロンティア軌道理論を用いて説明せよ。