

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名 「ハイブリッド型生理活性分子の高効率構築法の開発」

2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名(研究機関名・職名は研究参加期間終了時点)

研究代表者 鈴木 啓介 (東京工業大学大学院理工学研究科 教授)

主たる研究参加者

須貝 威 (慶應義塾大学理工学部 助教授)

3. 研究内容及び成果:

3-1. 研究の構想

本研究は、複雑で不安定な構造を有する標的化合物の合成に新たな方法論を確立すること、ならびにそれを機縁として、より一般的に多段階合成を新たな視点から見直そうとするものである。これまで、糖、テルペン、ペプチドなど、生合成経路を異にする構造類型に対して、それぞれに適應する合成手法や合成論理が個別に発展し、先鋭化してきた。しかし、合成の標的化合物がヘテロ原子を含むハイブリッド天然物複合構造を有する場合には、合成手法上互いに矛盾する場面も出現する。しかし、生命科学分野との関連において、これらの複合型化合物の潜在的な重要性を考慮すると、それらを自在に合成できる経路を開拓することは極めて意義深いことである。

本研究では、標的化合物に窒素やイオウ等のヘテロ原子が含まれるものを取り上げその合成手法、合成戦略を確立しようとするものである。標的分子が複合構造を有し、加えてヘテロ原子が含まれると、合成の難度は一層増大する。

そこで、研究の指針としてまず、よい活性化剤、触媒をさがすことを取り上げた。種々の含ヘテロ官能基があっても、基質分子の特定の部分を活性化することができる触媒や活性化剤を探索すればよい。そのためにこれまでの経験に基づき、種々の中心金属や配位子を持つルイス酸や錯体触媒を探索した。また、種々の官能基の存在下でも通用する、酵素などの生体触媒あるいは有機触媒の利用も検討した。

第二の指針として触媒を使用しない反応を探索した。これは第一の指針とは逆の発想で、触媒や活性化剤を用いない合成経路を開拓するというものである。出発物質にエネルギー状態の高いものを選び、適切に反応を設計することにより、分子が最終形に向けて、いわば自発的に分子変換が起こる系を追求するものである。これはベンザイン活性種から導かれるベンゾシクロブテン誘導体を活用して、特に多環性化合物の合成経路の開拓につながった。

3-2. 研究成果

3-2-1. アリールC-グリコシド型抗生物質の合成

芳香環骨格と糖とが直接結合した構造を有し、O-グリコシドとは異なり、生体内での加水分解による失活の可能性がないアリールC-グリコシド型抗生物質は、新たな生理活性化合物群として注目され、様々な合成研究が行われるようになってきたが、これらの合成において、解決されるべき最も基本的な二つの課題がある。すなわち、

(1) 糖と芳香族部分とをいかにつなぐか(アリールC-グリコシド形成反応)、

(2) 官能基を数多く有する多環性芳香族骨格をいかに効率よく構築するか、

の2点である。また、これ以外にも多くの問題点があり、アリールC-グリコシド系化合物を自在に合成するのは未だに困難であり、これらの生理活性物質を中心とした生命科学研究を展開する上での障害ともなってきた。

3-2-1-1. C-グリコシル化反応の展開

ルイス酸を用いたO→C-グリコシド転位反応を開発し天然物合成に活用した。ルイス酸としては、従来のものに加え、強力な反応性を有する4族元素カチオン錯体が有効であることが分かった。

3-2-1-2. アクアマイシンの全合成

アクアマイシンは、微生物由来のものとして最初に見出されたアリールC-グリコシドであり、またアンギュサイクリン系抗生物質を代表する化合物でもある。その特異な構造や生理活性によって、多くの研究者が盛んに全合成を試みたが、高度に酸素化された環の不安定性などに阻まれ、成功例はなかった。本研究において、その初の全合成を達成することができた。

3-2-1 3. ラビドマイシンの合成研究

芳香族骨格とアミノ糖を有する天然物ラビドマイシンは強力な抗腫瘍性を示す。しかし、このアミノ糖の存在によって、その合成は困難であった。鍵段階のベンザインの[2+4]環付加反応が、ベンザインの求電子反応性が極端に高いため、第3級アミノ基とも反応してしまうからである。したがって、アミノ基の導入を合成の最終段階に設定することが必要となった。また、パラジウム触媒を用いた閉環反応において、アミノ基の存在が触媒の失活を招くという問題もある。

そこで、この多環式芳香族骨格を構築するのに窒素官能基が存在しても直截的に行うことができるような、[2+2+2]型の合成経路を検討し、ラビドマイシンのアグリコンに相当するデフコギルポカルシンMの短段階合成を達成した。

3-2-1-4. ラビドサミンの合成

ラビドマイシンの合成に関連し、その構成糖ラビドサミンの効率的合成経路を開拓した。

3-2-2. プラジミシン、ペナノミシン類の合成研究

プラジミシン類ならびにペナノミシン類は、1990年頃に相次いで発見された抗生物質群である。これらは5環性芳香族骨格にアミノ酸と二糖が結合した特徴的な構造を有している。生理活性の上では、真菌あるいはAIDSウイルスに対する阻害作用が顕著である。このものは、特徴的なそれぞれベンジル位にあるトランスジオール構造を有している。セミピナコール転移を活用して立体選択的合成を達成した。

3-2-3. ポリケチド由来の多官能性多環構造の構築

一般的な見地から多環式構造の新規構築法に焦点を当てて検討を加えた。すなわち[2+2+2]環形成からピナコール型閉環反応、およびベンゾニトリルオキシド環化縮合反応からベンゾイン環化反応である。特に後者では、多環式化合物の効率的構築に関し、新たに有望な方法論を開発することができた。

3-2-4. ポリフェノール類の合成

天然由来のポリフェノール類にはよく知られた抗酸化作用のみならず、新たに他の有用な生理活性も種々見出されつつある。本研究では漢方成分として知られたフラボン配糖体アスチルピンの合成研究を契機として、ポリフェノール類の合成を検討した。

3-2-5. グループ選択的ヒドロアルミニウム化反応

不斉点を有するビスアルキニルアルコールに対してヒドロアルミニウム化反応を行うと、適切な条件下では、完璧なグループ選択性で反応が進行し、エンイン型第三級アルコールが高選択的に得られること、および、その反応機構を明らかにした。

3-2-6. ヘテロ環の立体特異的1,2-転位反応

インドールやフランなどのヘテロ芳香環基がルイス酸を用いるピナコール型1,2-転位反応良好な転位基としてふるまい、速やかに、立体特異的な転位反応を起こすことを見出した。

3-2-7. ポリシクロブタベンゼン誘導体の合成

ベンザインとケテンシリルアセタールとの[2+2]環化付加反応が広範な反応基質に有効であることが分かった。

4. 事後評価結果

4-1. 外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況

グループ全体として海外48件の論文発表を行った。招待講演は国内37件、海外22件、口頭発表、ポスター発表は内容的に重複しているものを除き、国内87件、海外7件である。特許出願は国内13件、海外5件であった。

4-2. 成果の戦略目標・科学技術への貢献

天然由来の生理活性分子の中にはハイブリッド構造(生合成系を異にする複数のユニットから成る分子構造)を持つものがよく見られ、それらの生理活性がその特異な複合構造に由来することが多い。このような分子は既存の合成法の単なる組み合わせではうまく合成できないことも多く、関連領域の進歩の妨げとなっていた。この観点から、本研究ではハイブリッド型化合物の合成研究を目標とし、ひずみ環化合物の特性や新しいイレース酸の創製などを基盤として、新反応や新合成法の開拓を行った。その結果、アリアルC-グリコシド型抗生物質、ポリフェノール類、ポリシクロブタベンゼン誘導体の合成や、ブラジミシン、ベナノミシン類の合成研究を行い、ポリケチド由来の多官能性多環構造の構築を研究し、天然物構築に必須の反応である、グループ選択的ヒドロアルミニウム化反応やヘテロ環の立体特異的1,2-転位反応を精査し多彩な成果を上げた。これらはグループの他の研究ともあわせ、我が国の有機合成化学の極めて高い水準を示すものであり、当初の戦略目標を達成し科学技術の進歩に大いに貢献したといえる。

4 - 3 . その他の特記事項(受賞歴など)

鈴木啓介研究代表者は「生理活性天然物の合成を目指す合成戦略の立案とその実践」により2003年度有機合成化学協会賞を受賞した。また、本研究課題は平成16年度戦略的創造研究推進事業継続研究課題に採択された。