

「単一分子・原子レベルの反応制御」  
平成9年度採択研究代表者

平間 正博

(東北大学大学院理学研究科 教授)

## 「超天然物の反応制御と分子設計」

### 1. 研究実施の概要

本研究は、精密化・高速化された有機合成化学を機軸に、物理有機化学、コンピューターと、分子生物学、構造生物学の進歩を合わせて、蛋白質複合体に焦点を置き、その三次元構造と機能発現の反応原理を解明する。そして、原子レベルの反応制御によって、天然物の機能を越える次世代の機能性分子や蛋白複合系超天然物の合理的分子設計を目指す。

### 2. 研究実施内容

X線やNMRの進歩によって、生体高分子の構造と分子認識を原子レベルで解析する仕事も、我々有機化学者の守備範囲になりつつある。一方、21世紀の有機化学は、自然や生命の仕組みを、分子を基礎にした分子集合体の科学として総合的に理解する方向に向かうことは間違いない。本研究は、精密化・高速化された有機合成化学を機軸に、物理有機化学、コンピューターと、分子生物学、構造生物学の進歩を併せて、蛋白質複合体に焦点を置き、その三次元構造と機能発現の反応原理を解明する。そして、原子レベルの反応制御によって、天然物の機能を越える次世代の機能性分子や蛋白複合系超天然物の合理的分子設計を可能にする。即ち、ピラジカルを発生してDNAを切断する低分子とそれを安定化して運ぶ蛋白質複合型抗癌抗生物質や、イオンチャネル蛋白質に結合して猛烈な神経毒性を発揮する天然物の蛋白複合体の立体構造と機能発現原理を明らかにする。更に、天然物の機能を越えるラジカル発生分子や蛋白複合体を化学合成する新しい方法論を開拓して、機能性材料や医療応用への可能性を探る。主要な研究項目は次の5項目であり、

- (1) 1,4-ピラジカル活性種を安定化する蛋白質複合系の原理とデザイン
- (2) 新しい集積型ポリ-1,4-ピラジカルの設計と反応制御
- (3) 神経毒ポリエーテルのイオンチャネル阻害の原理と修復
- (4) 人工ハプテンによるシガトキシン特異的抗体の創出
- (5) 微量海産生理活性分子、骨そしょう薬ノルゾアンタミン及び抗癌剤ハロモンの不斉合成法と作用機能

これらの研究を通じて、自然を原子レベルと同時に分子集合体で理解する超天然

物化学を創始し、機能性材料や医療応用への可能性を探る。

本研究は、東北大学大学院理学研究科の平間・大石・野田・大栗による「化学合成グループ」をコア研究室として、東北大学反応化学研究所の秋山による「ESRグループ」、東北大学医学部の水柿・富岡による「抗体遺伝子グループ」、筑波大学先端学際領域研究センターの田中による「タンパク構造グループ」、東北大学農学部の佐竹による「チャンネルグループ」の協力を得て、有機的に研究を進めている。

### 3 . 主な研究成果の発表 (論文発表)

K. Takahashi, M. Hagiwara, S. Ashizawa, and M. Hirama, Concise Synthesis of the Naphthoate Component of N1999-A2. *Synlett*, 71-72 (1999).

T. Kaneko, M. Takahashi, and M. Hirama, Photochemical Cycloaromatization of Nonbenzenoid Eneidyne. *Angew. Chem. Internat. Ed. Engl.*, 38, 1267-1268 (1999).

T. Kaneko, M. Takahashi, and M. Hirama, Benzannulation Alters the Rate Limiting Step in Eneidyne Cycloaromatization. *Tetrahedron Lett.*, 40, 2015-2018 (1999).

G. Hirai, H. Oguri, and M. Hirama, Synthetic Study of Zoanthamine Alkaloids: The C-ring Model Possessing Three Consecutive Quaternary Carbons. *Chemistry Lett.*, 141-142 (1999).

K. Kano, H. Kamo, S. Negi, T. Kitae, R. Takaoka, M. Yamaguchi, H. Okubo, and M. Hirama, Chiral recognition of an anionic tetrahelicene by native cyclodextrins. Enantioselectivity dominated by location of a hydrophilic group of the guest in a cyclodextrin cavity. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 15-21 (1999).

H. Oguri, S. Sasaki, S. Hishiyama, T. Oishi, M. Hirama, T. Tumuraya, Y. Tomioka, and M. Mizugaki, Designed Hapten Aimed at Anti-ciguatoxin Monoclonal Antibody: Synthesis, Immunization and Discrimination of the C2 Configuration. *Synthesis, Special Issue*, 1431-1436 (1999).

A. Ishiwata, S. Sakamoto, T. Noda, and M. Hirama, Synthetic Study of Pinnatoxin A: Intramolecular Diels-Alder Approach to the AG-ring. *Synlett*, 692-694 (1999).

A. Nitta, T. Noda, and M. Hirama, Synthetic Study of Pinnatoxin A: Intramolecular Alkylation Approach to the G-ring. *Synlett*, 695-696 (1999).

I. Sato, T. Kikuchi, and M. Hirama, Synthetic Study of C-1027 Chromophore: Enantioselective Synthesis of  $\beta$ -Tyrosine Moiety and Effective Aryl Ether Formation. *Chemistry Lett.*, 511-512 (1999).

T. Oishi, M. Maruyama, M. Shoji, K. Maeda, N. Kumahara, S. Tanaka, and M. Hirama, Enantioselective Synthesis of the Medium Ring Ethers, Tetrahydrooxepin, Oxocane and Hexahydrooxonin, of Ciguatoxin. Extensive Ring-Expansion and Chemoenzymatic Desymmetrization Strategy. *Tetrahedron*, 55, 7471-7498 (1999).

K. Maeda, T. Oishi, H. Oguri, and M. Hirama, Convergent Synthesis of the ABCDE Ring Framework of Ciguatoxin. *Chem. Commun.*, 1063-1064 (1999).

M. J. Lear and M. Hirama, Convenient Route to Derivatives of the 2-Deoxysugar Subunits of the Kedarcidin Chromophore: L-Mycarose and L-Kedarcidin. *Tetrahedron Lett.*, 40, 4897-4900 (1999).

H. Uehara, T. Oishi, K. Yoshikawa, K. Machida, and M. Hirama, The Absolute Configuration and Total Synthesis of Korormicin. *Tetrahedron Lett.*, 40, 8641-8644 (1999).

I. Sato, Y. Akahori, T. Sasaki, T. Kikuchi, and M. Hirama, Synthetic Study of C-1027 Chromophore. Highly Stereoselective Glycosylation. *Chemistry Lett.*, 867-868 (1999).

H. Oguri, S. Sasaki, T. Oishi, and M. Hirama, Expedient Tandem-Metathesis Route to the AB-ring Fragment of Ciguatoxin. *Tetrahedron Lett.*, 40, 5405-5408 (1999).

S. Koseki, Y. Fujimura, and M. Hirama, Benzannelation Effect on Ene-yne Cycloaromatization: An ab Initio Molecular Orbital Study. *J. Phys. Chem.*, 103, 7672-7605 (1999)

F. Yoshimura, S. Kawata, and M. Hirama, Synthetic Study of Kedarcidin Chromophore: Atropselective Construction of the Ansamacrolide. *Tetrahedron Lett.*, 40, 8281-8285 (1999).

T. Oishi, Y. Nagumo, M. Shoji, J. -Y. Le Brazidec, H. Uehara, and M. Hirama, Convergent Synthesis of the IJKLM Ring Fragment of Ciguatoxin CTX3C. *Chem. Commun.*, 2035-2036 (1999).

H. Oguri, S. Tanaka, T. Oishi, and M. Hirama, A Very Short Route to the Functionalized A-ring Moiety of Ciguatoxin. *Tetrahedron Lett.*, 41, 975-978 (2000)

M. Hirama, K. Akiyama, T. Tanaka, T. Noda, K. Iida, I. Sato, R. Hanaishi, S. Fukuda-Ishisaka, M. Ishiguro, T. Otani, and J. E. Leet, Paramagnetic Ene-yne Antitumor Antibiotic C-1027: Spin Identification and Characterization of Radical Species. *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 720-721 (2000).