「分子複合系の構築と機能」
平成11年度採択研究代表者

鈴木　啓介

（東京工業大学大学院理工学研究科　教授）

「ハイブリッド型生理活性分子の高効率構築法の開発」

１．研究実施の概要

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るが、それらの生理活性はその特有な複合構造に由来することが多い。しかし、こうした分子は既存の合成法の単なる組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る。したがって、そうした複合構造を自在に構築できるようにする高次の有機合成化学の登場が望まれている。この観点から、本研究はハイブリッド型化合物の合成研究を大題目とし、具体的目標として芳香族- 糖- ヘテロ原子の三要素から成る複合型分子を扱うものである。基本戦略はひずみ環化合物の特性や新しいルイ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検討することにある。

平成11年度の研究では芳香族およびアミノ糖の構成要素から成ると言う点で共通した二つの標的分子、ラビドマイシン（抗腫瘍性抗生物質）ならびにプラジミシン類（抗ウィルス性抗生物質）の合成研究を行った。これに関連して、特にヘテロ原子の存在下でも通用する合成反応の開拓を目指し、ベンゾシクロブテン誘導体に潜在する種々の反応性を活かした多環式の芳香族化合物や脂環式化合物の合成法を検討した。また、12年度以降に取り組む新たな合成標的を念頭に置き、新しいグループ選択的な反応についても研究した。

２．研究実施内容

上述のように天然由来の生理活性分子には、しばしばハイブリッド構造が見られる。こうした複合型分子を合成しようとすると、ともすれば既存の合成法の組合わせでは効率が低かったり、あるいは達成できない場合すらある。これが従来にない高次の合成法の登場が必要とされる所以である。この観点から、本研究は、ハイブリッド型化合物の中でも、芳香族- 糖- ヘテロ原子の三要素を含むものを具体的な標的とし､その合成研究の中で直面する問題の解決を目指す。その基本戦略としては、ひずみ環化合物等を含む様々な手段を積極的に利用し、新反応や新合成法の開拓を検討する。

本研究で扱う分子は主としては生命科学領域と関連があり、タンパク、核酸、糖

質等との相互作用を基調とした生理活性化合物の柔軟な合成経路を開拓することは意義深い。たとえば天然の生合成系が産生しない分子、換言すれば合成を通じてしか得られない分子の供給は、新たな生理活性化合物の発見、創製に寄与しうる。実際、リード化合物の合成的最適化を通し、天然物を越える機能の分子が見出された例は過去にも多い。

さて本研究では糖、芳香族、ヘテロ原子の三要素から成る複合型天然物についてターゲットとして採り上げる訳であるが、従来、我々は糖- 芳香族の二元複合系については研究実績がある。本研究ではさらにヘテロ原子を含む標的化合物を選ぶことによって、格段に難度の高い問題を扱うこととなる。端的な例を挙げれば、ルイス酸や遷移金属触媒などもこうしたヘテロ官能基の存在下では失活してしまいかねない。

本年度の研究では、こうした問題の解決に向け基礎的知見の蓄積に努めた。すなわち、ルイス塩基部持つ化合物にも適用できる合成反応の開発を主眼として、以下の３項目について検討を加えた。

⑴　ベンザインーオレフィン[２＋２]環付加反応、

⑵　多官能性のベンゾシクロブテン類、

⑶　不斉配位子となりうるフェナントレンジオール類の合成

上記項目１はα- アルコキシベンザインとケテンシリルアセタールとの位置選択的環付加反応が円滑に進むことを明らかにしたものである。この反応は低温下、極めて速やかに進むので、ヘテロ官能基の存在下でも行える可能性があり、今後検討を加える予定である。また、この反応で得られる高ひずみ化合物ベンゾシクロブテン類の利用について検討した結果、ベンゾシクロブテノンに対してアニオン型でビニル基、ジエニル基などを導入することにより、環拡大反応につなげて多環型芳香族化合物の新規合成法を開発することができた。今後、この反応についてもヘテロ官能基の存在下で反応を検討したいと考えている。また、最近、プラジマイシン系抗生物質の合成途上において見だした見出した光学活性ジオールの合成をもとに、触媒的不斉合成への利用が期待される新規ホスフィン配位子の合成を行った。

３．主な研究成果の発表（論文発表）

○S. Futagami, Y. Ohashi, K. Imura, T. Hosoya, K. Ohmori, T. Matsumoto, and K. Suzuki, Total Synthesis of Ravidomycin: Revision of Absolute and Relative Stereochemistry, *Tetrahedron Lett*., 41, 1063-1067 (2000).

○T. Hosoya, T. Hamura, Y. Kuriyama, M. Miyamoto, T. Matsumoto, and K. Suzuki, Silicon-Directed Regioselective [2+2] Cycloaddition of a-Alkoxybenzyne and Ketene Silyl Acetals, *Synlett*, 2000, 520-522.

○S. Yamanoi, T. Matsumoto, and K. Suzuki, Reaction of 1-Iodoalkynes with

Allylzirconiums: Generation of Alkylidene Carbenoid via Allylmetallation, Tetrahedron Lett., 40, 2793-2796 (1999).

○K. Ohmori, M. Kitamura, and K. Suzuki, From Axial Chirality to Central Chiralities: Pinacol Cyclization of 2,2'-Biaryldicarbaldehyde en route to trans-9,10-Dihydrophenathren-9,10-diol Substructure of Pradimicin-Benanomicin Antibiotics, Angew. Chem., Int. Ed., Engl., 38, 1226-1229 (1999).

○M. Kitamura, K. Ohmori, T. Kawase, and K. Suzuki, Total Synthesis of Pradimicinone, the Common Aglycon of the Pradimicin-Benanomicin Antibiotics, Angew. Chem., Int. Ed., Engl., 38, 1229-1232 (1999).

○M. Kitamura, K. Ohmori, and K. Suzuki, Divergent Behavior of Cobalt-Complexed Enynyl Compounds Having a Leaving Group, Tetrahedron Lett., 40, 4563-4566 (1999).

○S. Yamanoi, H. Ohrui, K. Seki, T. Matsumoto, and K. Suzuki, Alkylzirconation of 1-Alkynes Catalyzed by Triphenylcarbenium Tetrakis(pentafluoro)borate, Tetrahedron Lett., 40, 8407-8410 (1999).