

「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目標とし、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12年度は、以下の6項目について研究を行った。

- (1) アクアヤマイシンの全合成
- (2) ラビドマイシンの改良合成経路の開拓
- (3) プラジミシン - ベナノミシン系抗生物質の合成研究
- (4) ポリフェノール系化合物の合成研究
- (5) グループ選択的ヒドロアルミニウム化反応
- (6) 新しい不斉素子としてのフェナントレンジオール類の開発

2. 研究実施内容

- (1) アクアヤマイシンの全合成

アリールC-グリコシド系抗生物質のうちで最も典型的で、重要な位置を占めるアクアヤマイシンの初の全合成に成功した。この全合成は、以前報告したアリールC-グリコシド化反応(O-C-グリコシド転位反応)を活用して糖と芳香族部分の結合をまず生成させ、これを手がかりとしてベンザイン-オレフィン[2+2]環化付加反応、位置選択的Baeyer-Villiger反応、ピナコール環化反応等を駆使し、完成に至ったものである。なお、C環部に相当する合成単位については、メソ型シクロヘキサントリオール誘導体の酵素的加水分解を用い、これを光学的に純粋に得ることに成功した。

- (2) ラビドマイシンの改良合成

先にラビドマイシンの初の全合成に成功し、その絶対立体配置の確定、相対立

体配置の訂正を行ったが、その合成経路自体はアミノ糖の存在ゆえに多段階を要した。これを根本的に解決するため、その芳香族骨格部分の短段階合成について検討を加えた結果、ベンゾシクロブランの誘導体にスチリル基を導入し、熱的な環拡大反応を起こさせることに成功し、ルート開拓に大きく前進した。なお、この関連でオキシアニオン促進型の環拡大反応についても並行して検討したところ、予期せぬ異性体生成反応を発見し、精査の結果、その機構を解明することに成功した。また、当該化合物の糖質部分の合成も確立したので、この知見をもとに全合成を検討する段階に至った。

(3) プラジミシン - ベナノミシン系抗生物質の合成研究

先にピナコール型の環化反応を活用して合成に成功したアグリコン部分に対し糖を導入する検討を行っている。問題は大きく分けて二つあり

- i) 糖供子体、糖受容体ともに多官能性である中でのグリコシル化反応をいかに行うか、
- ii) 糖受容体となる5環性化合物のジオールにいか位置選択的にグリコシル化するか

これらのうち、前者についてはアジド糖を含む二糖供与体としてフッ化糖を調製し、これをジルコノセン、あるいはハフノセン錯体を用いる活性化条件に付すことにより、十分目的を達成できることが分った。実際、この方法を適用することによりプラジミシンCの初の全合成に成功した。しかし、後者の問題については、正にこの全合成の実行の中でも直面するところとなり、糖の導入位置についてはほとんど選択性がないことが判明した。この問題について、種々検討した結果、最近ジアルデヒドの選択的保護体としてのアセタール - アルデヒドについてルイス酸条件下でセミピナコール環化反応が収率よく、しかも立体選択的に進行することを見出し、その解決に向けて大きく前進した。また、アグリコン部の絶対立体化学を制御することについても、不斉開環反応を中心に検討している。

(4) ポリフェノール系化合物の合成研究

カテキン類等のフラボノイドを構成要素とするいわゆるポリフェノール系化合物には重要な生理活性を有するものが多く、多方面で注目されている。しかし、天然からは酸化度や分子量の異なる複雑な混合物が得られ、個々の生理活性が必ずしも明らかにされないまま、実用に供されていることも少なくない。本研究では、こうした化合物の選択的合成法の開発の観点から、

- i) カテキン誘導体における立体選択的結合形成、
- ii) 選択的オリゴマー化

の二点に焦点を当て検討を開始した。その結果、カテキンC(4)位における求核剤導入、ならびに選択的活性化のオリゴマー合成における合成素子の開発に有用な

知見が得られた。

(5) グループ選択的ヒドロアルミニウム化反応

光学活性な天然有機化合物の中には、鍵構造として不斉な第三級アルコールを含むものが少なからず存在する。我々のグループでは、先に分子内に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 - イン型代第三級アルコールが高選択的に得られることを明らかにした。本年度の研究ではその選択性の起源について検討し、種々の挙動をうまく説明できるモデル（オクタントモデル）を提案するとともに、選択性を向上させる方法を見出した。また、生成物は各種天然物の合成上有用な要素を備えており、その応用としての天然物合成を企画している。本年度の研究では比較的簡単な化合物であるマリangoリドの不斉合成への応用を行った。

(6) 新しい不斉素子としてのフェナントレンジオール類

上述のプラジミシン系抗生物質の合成途上、その鍵工程としてビアリアルジアルデヒドのピナコール型環化反応が高立体選択的、かつ立体特異的に進行し、ビアリアル軸不斉を中心不斉へと転写できることを明らかにしたこの知見を光学活性ピナトールから容易に得られるジアルデヒドに適用すると、やはり単一生成物としてトランス型フェナントレンジオール誘導体が得られることが分った。この化合物は二つの極限型立体配座を有し、それぞれに興味ある不斉場を提供し得ることから、その立体化学的挙動を基礎的なところから検討した。

3 . 主な研究成果の発表（論文発表）

H. Kato, K. Ohmori, K. Suzuki, Thermodynamic and Kinetic Properties of *trans*-3,4,5,6-Tetramethyl-9,10-dihydroxy-9,10-dihydrophenanthrene : Pseudo-Rotational Barriers around Biphenyl Axis, *Chirality*, 12, 548-550 (2000)

K. Ohmori, H. Ohru, K. Suzuki, First Total Synthesis of Astilbin, A Biologically Active Glycosyl Flavonoid isolated from Chinese Folk Medicine, *Tetrahedron Lett.*, 41, 5537-5541 (2000)

H. Kato, K. Ohmori, K. Suzuki, Glycosylation Study on Pradimicin-Benanomicin Antibiotics, *Tetrahedron Lett.*, 41, 6827-6832 (2000)

K. Suzuki, Synthetic Study of Hybrid Natural Products, Ravidomycin, *Pure Appl. Chem.*, 1783-1786 (2000)

T. Matsumoto, H. Yamaguchi, T. Hamura, M. Tanabe, Y. Kuriyama, K. Suzuki, Synthestic Study of Aquayamycin. Part 1: Synthesis of 3-(Phenylsulfonyl) phthalides Possessing a β -C-Olivoside, *Tetrahedron Lett.*, 41, 8383-8387 (2000)

H. Yamaguchi, T. Konegawa, M. Tanabe, T. Nakamura, T. Matsumoto, K.

Suzuki, Synthestic Study of Aquayamycin. Part 2 : Synthesis of the AB Ring Fragment, *Tetrahedron Lett.*, 41, 8389-8392 (2000)

T. Matsumoto, H. Yamaguchi, M. Tanabe, Y. Yasui, K. Suzuki Synthestic Study of Aquayamycin. Part 3 : First Total Synthesis, *Tetrahedron Lett.*, 41, 8393-8396 (2000)

S. Yamanoi, K. Seki, T. Matsumoto, K. Suzuki Alkylzirconation, *J. Organomet. Chem.*, 624, 143-150 (2001)

H. Kato, K. Ohmori, K. Suzuki Convenient Procedure for One-Pot Conversion of Azides to *N*-Monomethylamines, *Synlett*, 2001, *in press*.

K. Ohmori, T. Suzuki, K. Taya, T. Ohta, D. Tanabe, K. Suzuki Group-selective Hydroalumination of Bis-Alkynyl Alcohols, *Org. Lett.*, 3, 1057-1060 (2001)

T. Suzuki, K. Ohmori, K. Suzuki Synthesis of (-)-Malyngolide via Group-Hydralumination of Bis-Alkynyl Alcohols, *Org. Lett.*, *in press*.