

「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13年度は、以下の8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. プラジミシンー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. 新しいポリケチド系化合物の合成法の開発
7. 酵素を用いる光学活性プロリン誘導体の合成
8. 生物触媒反応を基盤とする光学活性ニトリル類の合成と変換

### 2. 研究実施内容

#### (1) アクアヤマイシンの全合成

12年度に開発した全合成経路を基盤とし、これに詳細な検討を加えた。特に、AB 環部に相当する合成中間体および CD 環部に相当する合成中間体について、それぞれを容易に、十分量供給することが可能な合成法を確立することができた。これにより、より高次な構造を持つアクアヤマイシン型ハイブリッドを合成するための経路を開発する状況が整った。

#### (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。上記の合成経路は、この化合物の構造的モチーフであるアミノ糖の C-グリコシド形成を直接的に行うことを避けて、中性糖にて C-グリコシド化を行った後にアミノ基を導入するという“迂回型

の合成”であった。この点を根本的に解決するため、本年度の研究では、アミノ糖の C-グリコシド化の可能性を探った。基礎的なモデル実験を行ったが、現在の所良好な結果は得られていないため、14年度にはベンゾシクロブランの環拡大反応による芳香族骨格合成法に活路を見出し、ラビドマイシンの短段階全合成法を確立したい。

### (3) プラジミシンー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継続した。二つの問題に取り組んだ。

- ・ 多官能性の糖供与体、糖受容体のグリコシル化反応
- ・ 5環性の糖受容体の擬似 C<sub>2</sub> 対称型ジオールへの位置選択的なグリコシル化

前者については、12年度の研究で確立したアジド糖を含む二糖供与体のフッ化糖をジルコノセン、あるいは hafnium 錯体により活性化する方法により、十分目的を達成できることを確認した。これによりプラジミシン C の初の全合成に成功したが、それによって後者の問題が正に露呈され、糖の導入位置の制御は困難であることが判明した。種々検討の結果、ジアルデヒドではなく、アセタールアルデヒドをルイス酸条件下で還元すると、“セミピナコール環化反応”が収率よく、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。

### (4) ポリフェノール系化合物の合成研究

いわゆるポリフェノール系化合物には、カテキン類等のフラボノイドを構成要素とするものを始め、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、天然からは分子量や酸化度の異なる複雑な混合物が得られ、個別の生理活性が明らかにされないまま、実用されていることも少なくない。13年度の研究では、こうした化合物の選択的合成法に関し、

- i) カテキン、およびエピカテキン誘導体の結合形成反応における立体選択性
- ii) 選択的オリゴマー化

の二点に焦点を当て検討を継続的に行った。その結果、C(4)位における求核剤導入法を確立するとともに、オリゴマー合成における選択的活性化の可能な合成素子を開発することができた。

### (5) グループ選択的ヒドロアルミニウム化反応

先に12年度の研究では、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が、13年度の研究ではさらにその scope and limitation を明らかにすべく、選択性の起源を説明するモデルとして提案したオクタントモデルに基づいて、種々の構造のビスアルキニルアルコール誘導体の反応と選択性の関係を調べた。その結果、本反応がかなり広範な反応基質に適用でき、しかも1, 2-不斉誘導ばかりでなく、1, 3-不斉誘導にも効力を発揮することを見出した。

### (6) 新しいポリケチド系化合物の合成法の開発

芳香族天然有機化合物の生合成を意識し、新しいポリケチド型化合物の合成法の開拓研究を開始した。本年度得られた知見としては、サリチルアルデヒドのクロロオキシムを1, 3ジケトンのエノラートと反応させることで、位置選択的にマスクされたポリケチド合成素子が得られることがある。

#### (7) 酵素を用いる光学活性プロリン誘導体の合成

アミノ-2-メトキシメチルピロリジンは、キラル補助剤として不斉合成に広く用いられる化合物である。しかし、R 体(RAMP)の出発原料となる非天然型 D-プロリンの直接的な発酵生産法は知られていない。ラセミ体のプロリンを出発原料とし、ヒドラジノ基の前駆体であるカルバミルアミノ基を導入した中間体に対し、鍵段階として酵素加水分解を用いる光学分割を経る、RAMP の合成を計画した。環内窒素原子にカルバミル基を導入したプロリンエステル、プロリノールエステルを基質としたところ、それぞれサブチリシン由来のプロテアーゼ(E=11)、リパーゼ(E=3-5)が鏡像選択的な加水分解能を示した。

#### (8) 生物触媒反応を基盤とする光学活性ニトリル類の合成と変換

光学活性な 2-アリアル酢酸は芳香環を含む生理化成天然物を合成するための有用な出発化合物である。生物触媒を利用した反応を効率的に用い、光学活性 2-ナフチル酢酸の合成を行った。本合成経路においては、リパーゼを用いた光学分割、光学活性シアノヒドリンを温和な条件下水和する鍵反応、さらにカルボン酸エステルの加水分解の各段階を微生物酵素触媒にて行った。いずれも、鏡像体選択性、中性、温和な条件下の官能基変換という特性が活かされている。これに、化学的手法をも相補的に用い、基質シアノヒドリンアセタートの簡便合成法、アミドから  $\alpha$ -メトキシエステルの高効率変換も確立した。

### 3. 研究実施体制

#### (1) ハイブリッド合成グループ

##### ① 研究者

鈴木 啓介      東京工業大学大学院理工学研究科      教授

##### ② 研究項目

ハイブリッド型生理活性分子の合成のための新手法の開発、全合成を担当

#### (2) 生体触媒反応グループ

##### ① 研究者

須貝 威      慶応義塾大学理工学部      助教授

##### ② 研究項目

生体触媒を活用する含ヘテロキラル素子の合成を担当

### 4. 研究成果の発表

#### (1) 論文発表

- S. Yamanoi, K. Seki, T. Matsumoto, and K. Suzuki, Alkylzirconation of 1-Alkynes Catalyzed by Triphenylcarbenium Tetrakis(pentafluoro)borate, *J. Organomet. Chem.*, **624**, 143-150 (2001).
- H. Kato, K. Ohmori, and K. Suzuki, Convenient Procedure for One-Pot Conversion of Azides to *N*-Monomethylamines, *Synlett*, **2001**, 1003-1005.

- K. Ohmori, T. Suzuki, K. Taya, T. Ohta, D. Tanabe, and K. Suzuki, Group-selective Hydroalumination of Bis-Alkynyl Alcohols, *Org. Lett.*, **3**, 1057-1060 (2001).
- T. Suzuki, K. Ohmori, and K. Suzuki, Synthesis of (-)-Malyngolide via Group-Selective Hydralumination of Bis-Alkynyl Alcohols, *Org. Lett.*, **3**, 1741-1744 (2001).
- T. Matsumoto, T. Konegawa, H. Yamaguchi, T. Nakamura, T. Sugai, and K. Suzuki, Lipase-Catalyzed Asymmetrization of Diacetate of *Meso*-2-(2-Propynyl)cyclohexane-1,2,3-triol toward the Total Synthesis of Aquayamycin, *Synlett*, **2001**, 1650-1652.
- T. Matsumoto, T. Konegawa, T. Nakamura, and K. Suzuki, Facile and Highly Enantioselective Synthesis of Axially Chiral Biaryls by Enzymatic Desymmetrization, *Synlett*, **2002**, 122-124.
- K. Ohmori, Y. Hachisu, T. Suzuki, and K. Suzuki, Group-Selective Hydroalumination of Bis-Alkynyl Alcohols: Further Scope, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 1031-1034 (2002).
- T. Hamura, M. Miyamoto, T. Matsumoto, and K. Suzuki, Synthesis of Hindered 1-Arylnaphthalene Derivatives via Ring Expansion of Benzocyclobutenones, *Org. Lett.*, **4**, 229-232 (2002).
- T. Hamura, S. Tsuji, T. Matsumoto, and K. Suzuki, Synthesis of Benzocyclooctene Derivatives via Thermal Ring Expansion of Dienylzocyclobutenes, *Chem Lett.*, **2002**, 280-281.
- M. Suzuki, C. Nagasawa, T. Sugai: Synthesis of Indanoxazolidinone based on the Lipase-catalyzed Resolution of the Corresponding *N*-Carbamylamino Derivative; *Tetrahedron*, **57**, 4841-4848 (2001).
- T. Akeboshi, Y. Ohtsuka, T. Ishihara, T. Sugai: Chemo-enzymatic Approach toward the Pure Enantiomers of 2-Methyl-1,3-Propanediol Mono *p*-Methoxybenzyl Ether; *Adv. Synth. Catal.*, **343**, 624-637 (2001).
- Y. Tokuda, Y. Takahashi, K. Matoishi, Y. Ito, T. Sugai: Expeditious Route to GlcNAc-Cbz-Asn by Chemo-enzymatic Synthesis; *Synlett*, 57-60 (2002).

【 著作 】

- K. Suzuki, L. Hintermann, and S. Yamanoi, Cationic Zirconocene Species in Organic Synthesis, in "Titanium and Zirconium in Organic Synthesis", I. Marek Ed., Chapter 8, pp. 282-318, Wiley-VCH (2002).
  - 鈴木 麻珠三、須貝 威:微生物・酵素を利用した不斉合成と官能基変換:新開一郎監修、「キラル医薬中間体のプロセス技術－開発・製造とアウトソーシングの動向(第3章第5節)」、pp.182-208、技術情報社 (2001).
  - T. Sugai, T. Kajimoto: "Synthesis of Biologically Relevant Monosaccharides", in "Glycoscience: Chemistry and Chemical Biology", B. O. Fraser-Reid, K. Tatsuta, J. Thiem eds., pp. 907-1021, Springer-Verlag GmbH, Berlin Heidelberg New York (2001).
- (2) 特許出願件数(H13年度):3件