

「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15年度、ハイブリッド合成グループならびに生体触媒反応グループは以下の研究を行った。

ハイブリッド合成グループ

1. アリールC-グリコシド類の合成
2. プラジミシン、ベナノミシン系抗生物質の合成
3. 新しいポリケチド系化合物の合成法の開発
4. ポリフェノール系化合物の合成研究

生体触媒反応グループ

1. インドリンカルボン酸等環状アミノ酸の酵素光学分割
2. 酵母還元を用いた、4級不斉中心を有する環状化合物の光学活性体合成
3. 立体障害の非常に大きいカルボニル化合物の不斉還元を可能にする、微生物菌株の探索

2. 研究実施内容

ハイブリッド合成グループ

以下の4項目について研究を行った。

1. アリールC-グリコシド類の合成

ラビドマイシンは、芳香環と糖とが直接結合した、いわゆるアリール C-グリコシドの一種であり、先に我々が合成した抗腫瘍性化合物ギルボカルシンVのアミノ糖同族体である。このアミノ糖を有する化合物は、ギルボカルシンVと比べて強力な活性を示すが、同時にその合成ははるかにむずかしくなる。先に我々は、ギルボカルシンの合成経路を基本的に踏襲し、初めてラビドマイシンの全合成に成功したが、危惧されたとおりアミノ基の存在ゆえに、その合成は多段階を要した。

そこで、このラビドマイシンの多環性芳香族骨格をより直截的に構築することをめざし、[2+2+2]アプローチという、3段階から成る合成経路を新たに開発した。すなわち、(1) ベンザインとの[2+2]環化付加反応によりベンゾシクロブテンを得る、(2) スチリル基の2炭素を導入後に、(3) 連続的な電子環状反応によりフェニル(ジヒドロ)ナフタレン骨格に至る、ものである。

その要点は、オレフィン成分としてケテンシリルアセタールを用い、アルコキシベンザインとの位置選択的な[2+2]環化付加反応により、酸化度の高いベンゾシクロブテノンを手に入れるようになったことにある。これにより全体の変換反応を効率的に、しかも多くの官能基を有する反応基質について行うことも可能になった。こうして得られるフェニルナフタレン構造は、様々な多環式化合物に共通した構造モチーフであり、この骨格構築法は多方面で幅広い応用が期待される。実際、血管新生阻害物質TAN-1085の初の合成にも力強く機能した。

なお、ラビドマイシンの合成に関連した研究から、C-グリコシル化反応におけるルイス酸触媒としてSc(OTf)₃の特段に優れた活性が明らかになった。

2 プラジミシン、ベナノミシン系抗生物質の合成

プラジミシン類、ベナノミシン類は、抗真菌性ならびに抗HIV活性を有する化合物群である。これらは5環性芳香族骨格にアミノ酸と糖鎖が結合した特徴的な構造を有し、また、Ca²⁺イオンの存在下クラスター構造をとって、AIDSウィルスの表層糖鎖と相互作用するという特異な性質を有する点でも興味深い。

合成的には、曲がった5環性骨格に存在するジオールの構築が大きな課題であったが、立体選択的、立体特異的なピナコール環化反応を見出し、これを利用してアグリコンの合成に成功した。さらに全合成に向け、(1) 糖供与体の合成と反応、(2) アジド基のモノメチルアミノ基への簡便な変換法、などの基礎的知見を蓄積し、標的の一つプラジミシンCの初の全合成を完成した。

しかし、糖の導入に際しては、ジオール部分の持つ擬C₂対称性によって、ほとんど位置選択性がないことが分った。この問題の解決を検討した結果、最近、セミピナコール環化反応を開発することができた。すなわち、アルデヒドとアセタールとを併せ持つ反応基質に対し、ルイス酸と還元剤とを作用させると、対応するジオールモノエーテルが収率よく、立体選択的に得られた。この反応は、当初、再現性に問題があったが、プロトン源の存在下で行うとよいことが分った。

3 新しいポリケチド系化合物の合成法の開発

以上に紹介した天然有機化合物に共通する多環式構造は、総じてポリケチド生合成経路に由来すると見なすことができる。言い換えれば、こうした多様なポリケチド構造の共通前駆体を何らかの方法で合成できれば、天然物に限らず、有用化合物の創出に向けた道が開けるものと期待される。

最近、我々はニトリルオキシドと1, 3-ジケトンとの縮合環化反応を開発した。すなわち、ニトリルオキシドの前駆体となるクロロオキシムを、アミン塩基あるいはアルコキシドの存在下で1, 3-ジケトンと反応させると、対応する縮合環化生成物が高収率で得られることを見出した。興味深いことに、両オルト位が置換されたベンズアルデヒドのクロロオキシムは不安定であり、むしろニトリルオキシドが安定に単離されることが分った。この化合物も同様な縮合環化反応を起こし、イソオキサゾールを与える。この環化体は種々の変換に供せるため、ポリケチド合成単位として合成的に大きな有用性が期待できる。実際、これを利用し、イソプレンとポリケチドとのハイブリッド構造を有する天然物の構造確定に合成的に寄与することができた。

また、多環式骨格の構築に関しては、チアゾリウム塩を触媒とするベンゾイン生成反応の有用性が明らかになってきた。さらに最近では、このベンゾイン生成反応に光学活性触媒を用いると、高いエナンチオ選択性で目的物が得られることも分った。以上の反応はいわゆる有機分子触媒を用いたものである。

4 ポリフェノール系化合物の合成研究

天然から得られるポリフェノール類は骨格や酸化度の変化による多種多様な一大化合物群を成しており、未知の有用な生理活性の発見も期待される。我々は漢方成分であるフラボン配糖体アスチルビンの合成研究を機として、ポリフェノール類の合成に縁を得た。ここで認識したことは、この種の化合物の合成化学には未解決の問題が多いこと、また、特にフラボノイド骨格C(4)位の反応性がこの種の化合物群に特有の多様性の起源となっている、ということである。もし、この位置で自在に結合形成ができれば、カテキンオリゴマーをはじめ、関連した多様な生理活性物質の合成への道が開けるものと期待している。

最近、フラボノイドの合成化学と糖の合成化学との類似性に着目し、これをガイドとした研究を開始し、既にいくつかの有望な知見を得ている。また、このフラボン骨格の活性化にもカチオン型ジルコノセン反応剤が高い触媒活性を示すことが分った。

生体触媒反応グループ

当グループは、生体触媒を活用する含ヘテロキラル素子の合成を担当した。

- (1) D-*N*-Boc-インドリン-2-カルボン酸（非天然型鏡像体）の含ヘテロキラル素子としての有用性に着目し、加水分解酵素の鏡像体区別能を利用した不斉合成法について検討した。リパーゼ、プロテアーゼ、アミダーゼなど、さまざまな酵素を比較し、加水分解による速度論的光学分割を試みた。
- (2) 酵母による環状1, 3-ジオンの還元は不斉合成に有用であるが、カルボニル基の還元

関する面選択性は一般的に良好なものの、2位に異なる2種類の置換基を導入した基質を還元する場合に生じるエナンチオ場選択性については低い場合がしばしばあり、生じるジアステレオ混合物が分離困難なことから、含ヘテロキラル素子としての有用性が高いものの、それらの有効利用は困難とされてきた。そこで、2位の置換基の一方として「捕捉腕」、すなわち酵母還元で生じるヒドロキシケトンへヘミアセタールとしてトラップするようなカルボニル基を別途有する基質を設計、合成し酵母還元に供した。この方法により、生じるジアステレオ混合物は容易に分離できるようになり、4級不斉中心を持ち、各種テルペノイド合成に有用な光学的に純粋な化合物の調製に成功した。

- (3) 上述の酵母を用いる不斉還元は、光学活性アルコールの調製法として魅力的だが、カルボニル基周辺の立体障害の非常に大きい化合物に対しては、パン酵母を始めとする市販の微生物菌体、酵素標品のいずれも無力であり、より基質特異性および触媒活性の高い微生物菌株が必要である。この目的のため、ヘテロ原子を導入したイソプロピル（フェニルスルホニル）メチルケトンという化合物を調製、これをモデル基質として酵母菌株をスクリーニングした。その結果、相補的な面選択性を有する *Trichosporon cutaneum* と *Pichia minuta* という菌を見出し、アルコールの両鏡像体合成への糸口をつかんだ。

3. 研究実施体制

ハイブリッド合成グループ

東京工業大学 大学院理工学研究科 化学専攻 (鈴木啓介)

研究実施項目：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

概要：天然由来のハイブリッド型生理活性分子の特有の生理活性は、その複合型構造にして初めて発現するものであることが多い。ここでは、生理活性の観点から重要なものが少なくない、糖芳香族、ヘテロ原子の三要素から成るハイブリッド型天然物を標的化合物として取りあげて合成研究を展開し、そこで直面する問題の解決を目指す。究極的には、天然の生合成系が産生しない分子の合成的供給により、新たな生理活性化合物の発見、創製に寄与することを目的とする。

基本戦略としては、ひずみ環化合物の特性に始まり、酵素反応等まで視野に入れた多様な合成的機会を積極的に利用しながら、新規反応や新規合成法の開拓を検討する。

生体触媒反応グループ

慶応義塾大学 理工学部 化学科 (須貝威)

研究実施項目：生体触媒を活用する含ヘテロキラル素子の合成

概要：

ハイブリッド型化合物の合成に寄与する含ヘテロ光学活性中間体を、さまざまな動物由来の酵素、生体変換系を活用して調製する効果的手法を開発する。

4. 主な研究成果の発表（論文発表および特許出願）

(1) 論文発表

- Y. Hachisu, J. W. Bode, and K. Suzuki, Catalytic Intramolecular Crossed Aldehyde–Ketone Benzoin Reactions: A Novel Synthesis of Functionalized Preanthraquinones, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 8432–8433 (2003).
- T. Hamura, Y. Ibusuki, K. Sato, T. Matsumoto, Y. Osamura, and K. Suzuki, Strain-Induced Regioselectivities in Reactions of Benzyne Possessing Fused Four-Membered Ring, *Org. Lett.*, **5**, 3551–3554 (2003).
- T. Matsuura, J. Bode, Y. Hachisu, and K. Suzuki, Molecular Sieve (MS 4A) Promoted Cyclocondensation of Hindered, Aromatic Nitrile Oxides and Cyclic Diketones under Mild Conditions, *Synlett*, **2003**, 1746–1748.
- K. Ohmori, K. Hatakeyama, H. Ohruji, and K. Suzuki, Cationic Zirconocene- or Hafnocene-Based Lewis Acids in Organic Synthesis: Glycoside – Flavonoid Analogy, *Tetrahedron*, **60**, 1365–1373 (2004).
- A. Ben, T. Yamauchi, T. Matsumoto, and K. Suzuki, Sc(OTf)₃ as an Efficient Catalyst for Aryl C-Glycoside Synthesis, *Synlett*, **2004**, 225–230.
- K. Ohmori, K. Mori, Y. Ishikawa, H. Tsuruta, and K. Suzuki, Total Synthesis and Structural Assignment of (+)-TAN-1085, *Angew. Chem., Int. Ed.*, *in press*.
- Y. Yasui, Y. Koga, K. Suzuki, and T. Matsumoto, A Novel Approach to Erythrinan Alkaloids by Utilizing Substituted Biphenyl as Building Block, *SYNLETT*, **2004**, 615–618.
- Y. Yasui, K. Suzuki, and T. Matsumoto, Transmission of Axial Chirality to Spiro Center Chirality, Enabling Enantiospecific Access to Erythrinan Alkaloids, *SYNLETT*, **2004**, 619–622.
- F. Doi, T. Ogamino, T. Sugai, S. Nishiyama: Enantioselective Synthesis of Helianulol E; Structural Consideration of Natural Molecule; *Tetrahedron Lett.*, **44**, 4877–4880 (2003).
- K. Fuhshuku, M. Tomita, T. Sugai: Enantiomerically pure Octahydronaphthalenones and Octahydroindenone: Elaboration of Substrate Overcame the Specificity of Yeast-mediated Reduction; *Adv. Synth. Catal.*, **345**, 766–774 (2003).
- F. Doi, T. Ogamino, T. Sugai, S. Nishiyama: Synthetic Studies on Bioactive Natural Products Employing Electrochemical Methodology, Synthesis of Heliannulol E. *Proc. Electrochem. Soc. (Mechanistic and Synthetic Aspects of Organic and Biological Electrochemistry)*, 117–120 (2003).
- K. Fuhshuku, M. Tomita, T. Sugai: Unprecedented Chemo-enzymatic Synthesis

of Stereochemically Pure 3-Acetoxy-2-methyl-2-vinylcycloalkanones;
Tetrahedron Lett., **45**, 1763-1767 (2004).

- T. Shindo, Y. Fukuyama, T. Sugai: Scope and Limitation of Lithium-ethylenediamine/THF Mediated Cleavage at α -Position of Aromatics - Deprotection of Aryl Methyl Ethers and Benzyl Ethers under Mild Conditions; *Synthesis*, 692-700 (2004).

(2) 特許出願

H15年度特許出願件数：10件（CREST研究期間累積件数：18件）