

研究課題別 中間評価結果

1. 研究課題名:ハイブリッド天然物をモチーフとする分子多様性

2. 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)

3. 研究概要

本研究は、これまでの研究成果をもとに、芳香族や糖質さらにはポリフェノール構造を含むハイブリッド化合物の合成を目標とし、全合成に困難が伴う複合構造の構築に関連し、その直接的な構築法を研究している。さらに、開発した新規合成法を多面的に活用し、これを多様な化合物の自在構築に生かすとともに、それら化合物の物性、生理活性の調査につなげるための素地とすべく検討している。

具体的な対象化合物としては、ポリケチド由来の多環式芳香族骨格、カテキン類を中心とするポリフェノール骨格に着目し、それらが他の構造モチーフ(糖、テルペン、アミノ酸など)とハイブリッド化した形の分子を取り扱った。その結果、生理活性の期待されるいくつかの分子構造(天然型・非天然型)を構築することが出来た。また、それらを可能にする基盤技術の一つとして、酵素・微生物を利用する変換反応について新機軸の開拓を手掛け、特に有用な光学活性合成素子の簡便供給法の開発に成果を得た。

以下、現在までの研究進捗状況と成果をまとめる。

1)ポリフェノールを含むハイブリッド化合物

カテキン、エピカテキン等のフラボノイド系ポリフェノールといったこの種の化合物の合成化学的指針として提唱したフラボノイドー糖アナロジーを機軸として、効率的な合成経路の開拓を図った。その結果、特にカテキンオリゴマーの合成に進展があり、2量体から12量体のレベルにおいては高い信頼性をもって縮合が行える条件を確立した。さらに、保護基の除去に関しても集中的に検討し、再現性良く目的物を得る方法を確立することが出来た。課題であった最終物の精製に関しても有効な方法を見出し、これまで得ることが難しかった高純度のカテキンオリゴマー(2~6量体)を単離することに成功した。また、並行してフラボノイド単量体の自在合成法の開拓にも取り組み、これまでに置換様式の異なる様々なカテキン類縁体の合成にも成功した。本法は従来法よりもはるかに効率性に優れたフラボノイド合成法として利用価値が高い。

2)ポリケチドを含むハイブリッド化合物

ポリケチド生合成経路の基礎反応を見直した結果、不斉ベンゾイン生成反応ならびに立体特異的ピナコール転位反応を経由する核間置換基の導入法を確立することに成功した。また、これに際し光学活性トリアゾリウム塩が不斉有機触媒として有効に機能することを見出し、これらの反応の開発を通じてホモイソフラボノイド類(サツパノン B)の不斉合成を達成するとともに、抗腫瘍性化合物である BE-43472 やセラガキノン A の合成に向けても鋭

意検討中である。

さらに、血管新生阻害物質 TAN-1085 については初の全合成を達成し、本研究の合成化学的目標として掲げた“自在な分子変換”の一つの実例にもなった。ここでは、軸不斉ステレンを合成素子とする新たな様式の不斉誘起法を開発したことになる。

3) 含糖質型ハイブリッド化合物

アントロン骨格の C10 位に糖が直接結合した構造を持つ 生理活性天然物、アントロン C-グリコシド類の代表的化合物であるアシアロインの合成を検討した結果、ベンゾイン生成反応により得られる第三級 α -ケトールが糖の立体選択的導入の鍵中間体となることを見出し、これをもとに全合成に成功し、未確定であった立体化学を決定した。この知見を用いることで新規分子ライブラリーの構築が可能になる。

また、基礎研究で見出した O→C-グリコシド転位反応におけるスカンジウム塩の極めて高い触媒活性を活用し、糖質導入を検討した結果、ベンゼンジオール誘導体の二重 C-グリコシド化反応は、かなり広範な糖質誘導体合成に適用可能であることが分かった。

4) 生体触媒反応の開発

ハイブリッド天然物の合成化学研究に利用する素材や手法を提供出来るよう、酸素・窒素などヘテロ原子を含む純粋なキラル化合物を、合成化学/微生物酵素法を相補的に組み合わせ検討した。この結果、加水分解酵素(エポキシドヒドラーゼ)、還元酵素(酵母培養全菌体)の新機能を見出している。特にエポキシドヒドラーゼによって得られてくる第三級アルコール型ヘテロキラル素子は、ハイブリッド型天然物合成への応用を図る予定である。

4. 中間評価結果

4-1. 研究の進捗状況と今後の見込み

ハイブリッド天然物のライブラリー構築、ハイブリッド天然物の超分子化学的展開、ハイブリッド分子の自在な合成、生体触媒を用いる含ヘテロキラル素子の合成を目標に掲げ、合成化学色の強い研究を実に真摯に行って、ユニークで高い水準の成果を得ている。天然物からは単離出来ない生理活性の期待される分子構造をもつ一連の物質を高純度で得る等、合成の手法と経路の開発に関する進捗は良好であると言える。今後は実的な応用に結びつけるための研究対象の選択を行い、残された期間に優れた成果の創出に結びつけて欲しい。

4-2. 研究成果の現状と今後の見込み

研究代表者はペプチドや核酸等の繰返し構造を有する物質ではなく、また、これまで有効な合成法のない特異的骨格構造に注目し、それらの合成のための新たな方法論の案出・蓄積とその応用による実際のハイブリッド型天然物(主に二次代謝物)の合成・ライブラリー化に挑んでいる。本研究テーマは、生物学的観点からは、新規の疾患遺伝子および標的タンパク質の発見に対応し、それらのレギュレーションを実現するための低分子化合物の探索を意味するものであり、創薬

研究の重要な第一歩と位置づけられる。具体的には、ポリフェノールを含むハイブリッド化合物、ポリケチドを含むハイブリッド化合物、含糖質型ハイブリッド化合物の合成方法論の構築に向けた研究が順調に進行しており、それらの中には、カテキンオリゴマーやその人工類縁体の合成、ベンザイン-ピナコールアプローチおよびニトリルオキシド-ベンゾインアプローチによる共役+多環式化合物の合成が含まれる。さらに、化学合成にとどまらず酵素触媒を活用した光学活性ビアールの高効率合成も面白い。新しい生理活性物質を見出すための合成基盤が整いつつあるといえる。

4-3. 総合的評価

本研究成果は、この分野において方法論の面で独自性があり、世界的にも高いレベルにある。これまでに得られた知見を活用することで、高次の分子複合系の化学へ展開出来るものと思われる。ハイブリッド型天然物の自在合成が可能になれば、生化学的意義の高い新規分子ライブラリーが構築可能である。本研究により得られた方法論は、今後、医薬品の全合成など生命科学分野へのアプローチのみならず、ターゲットを絞ることによりナノ材料科学へも適用出来るものとして評価出来る。

また本研究は、適切な合成反応(tactics)と合成戦略(strategy)が身についていれば、多面的な要素から成る複雑な分子構造でも化学からのアプローチが出来るという夢を後進に与えることが出来るといえる。