

## 研究課題別 事後評価結果

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. 研究内容および成果：

天然由来の有機化合物は多様な分子構造を持つが、その多様性の起源は糖、アミノ酸、テルペンなどの生合成経路に付随する化学変換やオリゴマー化、さらには生合成の異なる化合物同士との複合化にある。この複合構造を有する天然有機化合物群を「ハイブリッド天然物」と名づけ、その複合構造に由来する生理活性を視野に入れながら合成研究を実施してきた。本研究では、これらハイブリッド天然物の中でとくに合成が難しいとされていた芳香族や糖質さらにはポリフェノール構造を含むものを合成標的とし、その直截的な構築法を研究した。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。研究は主として東京工業大学・鈴木グループが担い、合成に有用な酵素や関連素材の提供は慶應義塾大学・須貝グループが行った。種々の生理活性物質の全合成や中間体の取得、さらにはそれらの合成に関する独創的な方法が編み出された。以下に得られた成果についてまとめる。

(1) ポリケチドを含むハイブリッド化合物の合成

ポリケチド系骨格がイソプレノイドや糖質などと複合化したハイブリッド化合物は、その複合化に伴って特有の生理活性がある。それぞれの分子構造を俯瞰すると、その骨格の一部が脱芳香化した構造(ジヒドロフェナントレン構造)を有するものが多い。この構造の構築と立体制御には  $\text{SmI}_2$  を用いたビアリアルジアルデヒドのピナコール環化反応が有効であることを見出した。この反応は立体選択的に進むと同時に、エナンチオ制御も可能になる。この方法を駆使して、抗 HIV 剤として有用なベナノミシンープラジミシンの全合成が達成できた。また、血管新生阻害作用をもつ TAN-1085 については、その光学純度を高めるために「軸不斉スチレン」ユニットを開発してその全合成を達成した。新しい不斉誘起法として利用できる。

またポリケチドの合成に重要な核間への置換基導入法についても種々検討し、不斉ベンゾイン生成反応やイソオキサゾール活用反応などを見出し、カシアロイン(止瀉作用)、サツパノン B(キサンチンオキシダーゼ阻害活性)等の全合成につなげた。

(2) ポリフェノールを含むハイブリッド化合物の合成

植物由来の天然物として一大化合物群をなすフラボノイドは健康維持効果のある物質としてよく知られているが、ポリフェノールとして一括され個々の化学的挙動が不明のことが多い。本研究ではこの種の化合物合成の指針として提唱したフラボノイドー糖アナロジーを軸とし効率的な合成

経路の開拓を図った。その結果、糖鎖化学の「オルトゴナル合成法」を応用して、カテキンオリゴマーの2量体から12量体を収率よく合成する方法を確立した。また置換様式の異なるカテキン類についても合成方法が確立できた。それら分子の構造と生理活性の関係が見極められれば単一分子の合成方法として活用が見込める。

### (3) アリールーCグリコシド類の合成

プルマイシン類は、ピラノアントラキノ骨格をアグリコンとし、これに2種のアミノ糖がCグリコシド結合した化合物群であり、有用な生理活性を示すものの糖鎖導入が困難で全合成は未踏である。本研究では、すでに基礎研究で見出していたO→Cグリコシド転位反応におけるSc塩の極めて高い触媒活性を活用し、糖鎖導入を検討したところ2重グリコシド化反応が可能であることが分かった。現在アグリコン骨格の構築をすすめている。

また、プロジェクト全体として出発原料として用いる光学活性体の供給には共同研究者による加水分解酵素(エポキシヒドロラーゼ)や還元酵素の成果を活用しており、ハイブリッド化合物の合成戦略として、有機化学/酵素反応法の相補的組み合わせが実った。

## 4. 事後評価結果

### 4-1 外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況

期間中の外部発表、特許等の実績を示す。

発表論文(邦文) 1件/(英文) 60件

口頭発表(国内) 226件/(海外) 65件

特許出願(国内) 1件/(海外) 1件

膨大な生理活性天然物の中で、合成困難なハイブリッド型天然物を選び、その効率的合成の方法論の開拓と、有用な天然物の全合成とを目指し、いくつかの斬新な合成法の開発とその新手法を駆使して今まで合成されなかった生理活性ハイブリッド化合物の全合成に成功した。とくに、Cグリコシドの転位による形成反応、ベンザインを利用した縮合環の構築、不斉ピナコールカップリングやニトリルオキシドの不斉ベンゾイン縮合など、有機分子の特徴を活かした合成方法は極めてオリジナリティーが高い。また単なる有機合成だけでなく、生体触媒反応グループと相補的に仕事をすすめ、結果的に研究の効率が上がったことも特筆される。また研究期間中に得られた優れた方法論や全合成に関する成果についてはタイムリーに論文発表され、今後の本研究分野での研究指針として世界の研究陣をリードするものと考えられる。

### 4-2 成果の科学技術への貢献

研究代表者が自身によるプレゼンテーションで言及した「つくりやすいものを数多くつくる」という発想ではなく、「つくりにくくても、つくりたいものをつくる」というコンセプトが本研究において見事に達成されている。今後の科学技術の世界にあっては「真似ができない技術」が最終的に評価されると考えると、研究代表者の示した足跡は非常に意味がある。すぐに役立つものを追いかける

風潮に流されずに、地道に成果を積み上げる姿勢が頼もしい。一方、本研究における天然物の合成法の開拓から得られた成果は医薬開発における化合物ライブラリーとスクリーニングに、またボトムアップ型材料開発へも適用が期待される。

#### 4-3 その他の特記事項(受賞等)

鈴木 啓介 平成 18 年 文部科学大臣表彰科学技術賞

平成 20 年 フンボルト賞

平成 20 年 日本化学会賞