

戦略的創造研究推進事業
発展研究 (SORST)

研究終了報告書

研究課題
「ハイブリッド天然物をモチーフとする
分子多様性」

研究期間：平成 16 年 11 月 1 日～平成 22 年 3 月 31 日

研究代表者氏名：鈴木啓介
(東京工業大学大学院理工学研究科、教授)

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. 研究実施の概要

天然由来の有機化合物は多様な分子構造の宝庫であるが、その多様性の起源は主要な生合成経路（糖、アミノ酸、テルペン）に付随した酸化還元などの修飾過程やオリゴマー化などに加え、生合成の異なる化合物同士の複合化にある。我々は複合構造を有する天然有機化合物を**ハイブリッド天然物**と名付け、その複合構造に期待される特有な生理活性を視野に入れつつ、合成研究を展開してきた（CREST 研究（H 11 年 11 月–H 16 年 10 月））。

本発展研究では、上記の基礎研究の成果をもとに、本質的に合成に困難が伴う複合構造の構築に関連し、ハイブリッド天然物の中でも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目標とし、その直截的な構築法の開発について研究してきた。さらに、開発した新規合成法を多面的に活用し、ハイブリッド型分子系に関連して、力強く、柔軟な有機合成プロセスを開拓し、これを多様な化合物の自在構築、ならびにそれらの物性、生理活性の調査につなげるための素地とすべく検討を加えた結果、主として以下の項目に成果をあげることができた。

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

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。そして実際に、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）を構築することができた。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。

なお、これら一連の研究に端を発し、構造論的に興味を持たれ、また、機能性材料の合成素子としても期待されるポリシクロブタベンゼンの効率的で実用的な合成プロセスの構築を行った。これらひずみ化合物独特の多様な反応性や物性についても明らかになってきている。

3. 研究構想

ハイブリッド合成グループ

CREST 研究（基礎研究）の成果をもとに、本発展研究では以下の 3 点を集中的に検討する。すなわち、基礎研究で開発した合成法を多面的に活用し、ハイブリッド型分子系に関連して、(1) 力強く、柔軟な有機合成プロセスの開拓、(2) 化合物ライブラリーの構築、(3) 物性ならびに生理活性の調査、の 3 つの観点から検討を加える。

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う。既に開発した基礎反応を縦横に展開し、生理活性の期待される多様な分子構造（天然型・非天然型）を構築し、生理活性試験あるいは物性測定に供していく。

1) 力強く、柔軟なハイブリッド分子の有機合成プロセス

まず、**ハイブリッド分子の自在合成**を可能にするために、**合成プロセスの先鋭化**をめざす。その目標は、天然の生理活性分子の“手の込んだ構造”同士を組み合わせるモジュール型合成である。そのためには保護基を用いない合成法など、従来にはない有機合成の方法論の開拓が必要であり、そのために生体触媒（酵素等）や有機触媒の利用を図る。こうしたハードルをクリアしてモジュール型合成が可能になれば、通常は別物とされる、多様性指向の合成（diversity-oriented synthesis）と、標的指向の合成（target-oriented synthesis）が止揚された形となりうる。

2) ハイブリッド天然物のライブラリー構築

生命活動の本質を分子レベルに理解するためには、“鍵と鍵穴”にも喩えられる受容体タンパクと小分子との相互作用に関し、“鍵の候補”を数多く用意し、適合性を試す必要がある。近年登場したコンビナトリアル合成とハイスループットスクリーニングは、多数のサンプル調製と活性評価の迅速化を革新したが、最近ではやや沈静化しつつある。その理由の一つは、ライブラリーが実は作りやすい構造類型の周辺に偏在し、真に新しい化学構造の創出には寄与していないため、との指摘がある。

何億年にもわたる分子進化を経て、天然生体物質の構造には何らかの生化学的意義が賦与されている可能性もある。そこで、新たなアプローチとして **natural product-like** (S. L. Schreiber, *Science*, 2000) あるいは **natural product hybrid** (L. F. Tietze, *Angew. Chem.*, 2003) などが提案されているが、いずれも自然から提供された多様な分子構造を組み合わせることにより、生化学的意義を持つと期待される分子複合系を新たに創出しようとするもので、まさに我々の方向性と軌を一にするものである。

3) ハイブリッド天然物の超分子化学的な展開

分子レベルから見た生命活動は、多様な生体分子の織りなす超分子的な相互作用の総和であると見なせる。その一例として、古くから“鍵と鍵穴”にも喩えられてきたタンパク（鍵穴）と小分子（鍵）との相互作用がある。本研究で得られるハイブリッド化合物も、自己組織化あるいは受容体との相互作用など、超分子化学的な視点から興味あるものが多い。

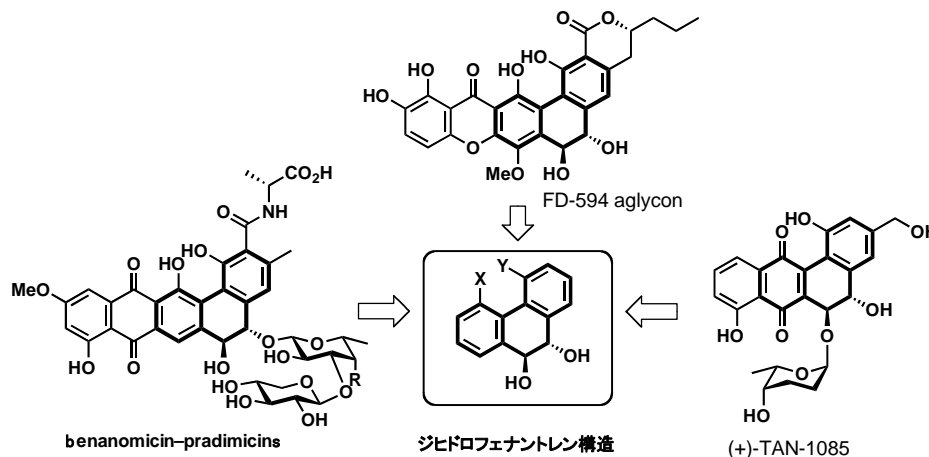
生体触媒グループ

酸素・窒素などを含み、純粋な鏡像体を微生物酵素により調製、ハイブリッド天然物の合成化学研究に有効な素材や手法を提供できるよう、東工大鈴木グループと協力しつつ研究を推進する。新手法・研究分野として、三つの項目を重視している。1) 酵素・微生物による反応（温和な反応条件、高い選択性）と、化学合成（幅広い応用性）双方の長所を活かし、一連の合成経路を合理的に設計する。2) あらゆる分野の研究者や技術者にとって簡便に利用できるものとする。3) 生成物の純度などを一定にしうる、補助的手段をもあわせて開発する。

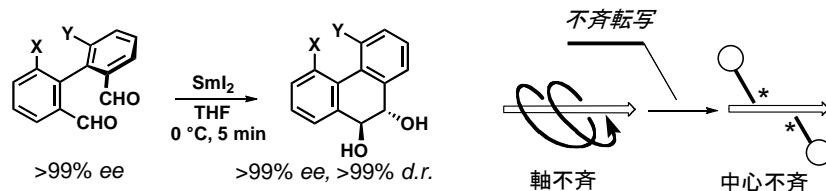
(1) ベナノミシン- プラジミシン類、TAN-1085、FD-594 の合成研究

複雑な多環芳香族骨格を有する天然物の中には、骨格の一部が「脱芳香化」した構造を有するものがある。その特異な構造には何らかの生化学的意義が賦与されている場合がある。事実、これらの中には重要な生理活性を示すものが多い。例えば、ベナノミシン系抗生物質は、HIV 表層に提示される糖タンパク (gp120) の糖鎖と特異的に結合し、ヒト免疫細胞への感染を強く阻害する。また、TAN-1085 は血管新生阻害作用、FD-594 は顕著な抗腫瘍性を示す。これらはいずれも母核となる多環式芳香族骨格の一部に脱芳香化された構造を共有している。より具体的には、ジヒドロフェナントレンジオール骨格に共通性がある (下図)。この特異な構造は多くの研究者の興味を惹き、これまでにその合成が試みられてきたが、最終化合物に到達した例はなかった。

それらの合成の難しさは、脱芳香化部分の骨格構築とその立体制御に集約される。すなわち、芳香族と非芳香族とが混在するデリケートな構造にあつては、酸化や芳香化、あるいは多量化等を起こしやすいため、それらの潜在的分解経路をいかに回避し、目的の骨格を構築するかが鍵となる。また、その立体制御に関しては、不斉を誘起するための足掛かりに乏しい構造にどのようにして不斉要素を導入するかが課題となる。

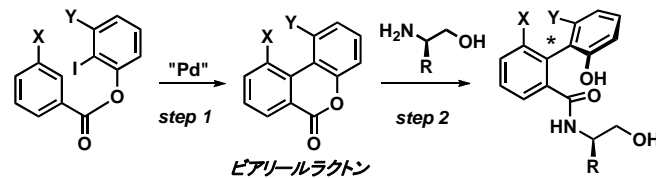


これらの問題に対し、低原子価の金属塩 (特に SmI_2) を用いたビアリールジアルデヒドのピナコール環化反応が、一つの解決法となることを見出した (下図)。本反応は立体選択的に進行し、トランス配置のジオール誘導体を収率良く与える (ジアステレオ制御)。また、光学的に安定な軸不斉化合物を用いると「軸性キラリティー」の不斉情報が、新たに生じる「中心性キラリティー」へと転写され、環化体が立体特異的に得られる (エナンチオ制御)。



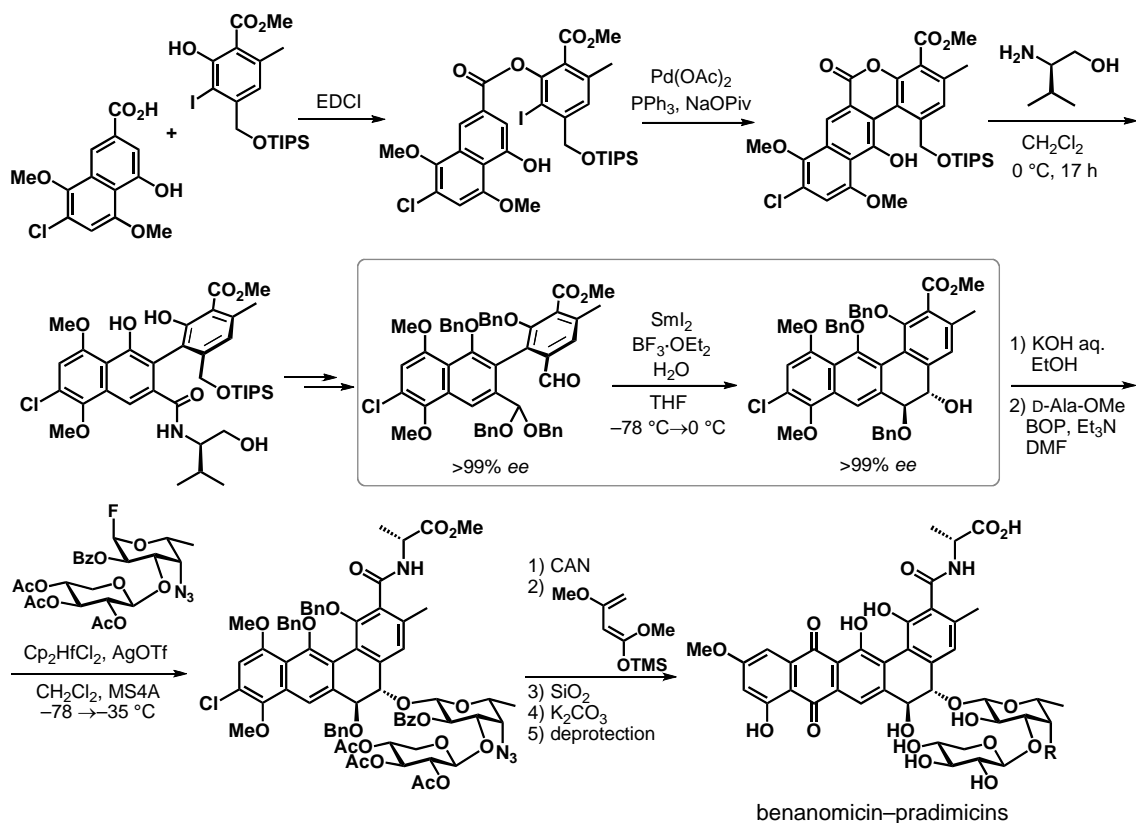
式1. ビアリールジアルデヒドのピナコール環化反応

なお、不斉全合成に向けては、環化前駆体の軸不斉を制御する必要があるが、この点に関し、本研究では2通りの実践的アプローチを確立することができた(A法, B法)。まず、ベナノミシン類およびFD-594の合成においては、1) Pd触媒を用いた分子内反応によるビアリアルラクトンの形成と、2) アミノアルコールを用いたアトロプ選択的なラクトン環の開環反応を一連のプロセスとする光学活性ビアリアルルの効率的合成法を開発した(A法)。



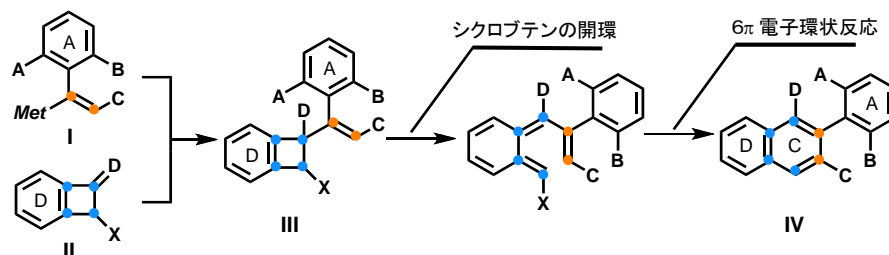
A法: アミノアルコールを用いたビアリアルラクトンの立体選択的開環反応

実際にこの方法を利用し、各標的化合物の母核部分を立体選択的に構築することに成功した。特にベナノミシン-プラジミシン類に関しては、困難が予想された糖、アミノ酸の導入に関しても集中的に検討し、最終的に3種の類縁体 [ベナノミシン A (R=OH) および B (R=NH₂), プラジミシン A (R=NHMe)] の初の全合成を達成した (Scheme 1)。

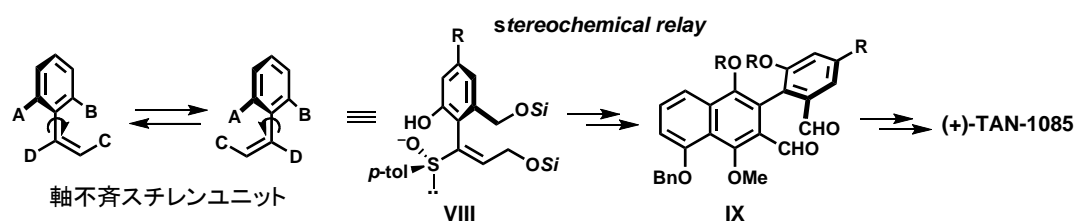
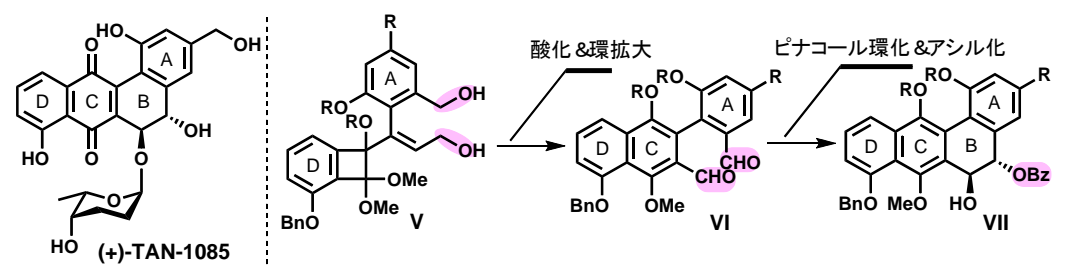


Scheme 1. ベナノミシン- プラジミシン類の全合成経路

一方、TAN-1085 の合成研究では、これとは別の有効な方法を見出した (B法)。これはスチレン誘導体 **I** とベンゾシクロブテン誘導体 **II** とを結合して得られる合成中間体 **III** を熱的条件下に付し、1) シクロブテン環の回転選択的な開環反応と、2) 6π 系の電子環状反応、とを連続的に進行させ、フェニルナフタレン骨格 **IV** を一挙に構築するというものである。



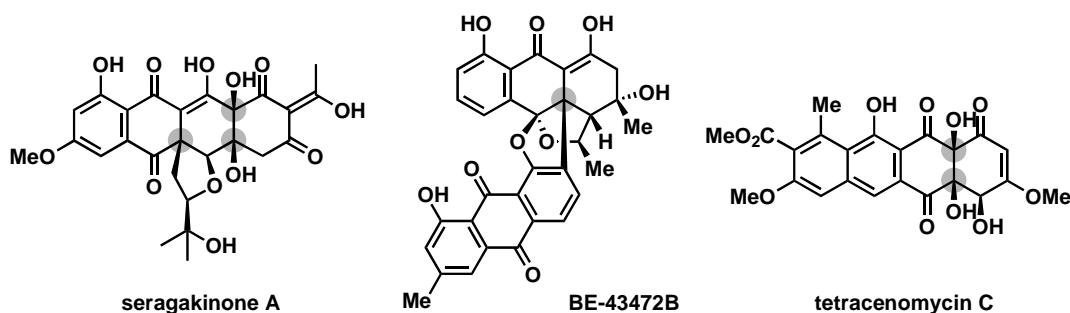
本法の利点は、遷移金属触媒等を利用して芳香環同士を結合する従来の手法では合成が困難な立体的に込み合ったビアリール誘導体も容易に得られる点にある。実際にこの手法を用い、標的化合物の母核部の効率的な合成に成功した。なお、この研究の途上、合成効率の大幅な向上に繋がるいくつかの有用な知見を得た。第一に、環拡大反応の基質となる **V** のアルコール部分を酸化すると、単にアルコールが対応するアルデヒドに変換されるだけでなく、鍵となる環拡大反応も同時に進行し、対応するジアルデヒド **VI** が一挙に得られることを見出した。第二に、 SmI_2 を用いたピナコール環化反応を水で停止せず、反応系中にアシル化剤を直接加えると位置選択的なアシル化が進行し、一方が区別されたトランスジオール **VII** が選択的に得られることを見出した。これにより、合成終盤における位置選択的グリコシル化が可能になった。



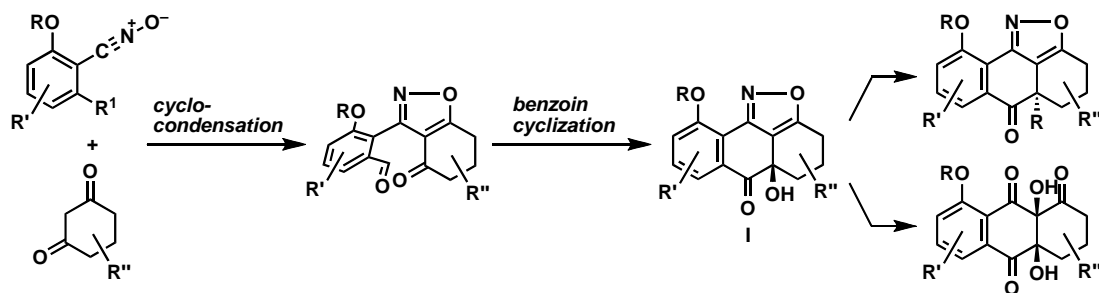
また、本合成のもう一つの重要なポイントは、上記の変換プロセスが不斉合成経路の開拓に利用できた点にある。すなわち、「軸不斉スチレン」ともいべき新たなキラル素子を設計、合成しそれを利用した。実際に光学的に純粋な軸不斉スチレン **VIII** を調製し、それを用いて合成を進めたところ、鏡像体過剰率をほとんど損なうことなく、ジアルデヒド **IX** へ導くことができた。そしてそれらの知見を生かし、最終的に TAN-1085 の不斉全合成を達成した。

(2) 核間位に置換基を有する多環式天然有機化合物の合成法

先述の通り、ポリケチド生成経路由来の生理活性化合物には、多環式芳香族骨格の完成後に脱芳香化を伴う酸化が進むことにより、きわめて複雑な多環式構造に至ったものがある。芳香族ポリケチドと呼ばれるこのような天然物の合成では、脱芳香化によって生じた不斉中心の立体制御が必要であり、その中でも核間位への置換基導入は重要な問題である。

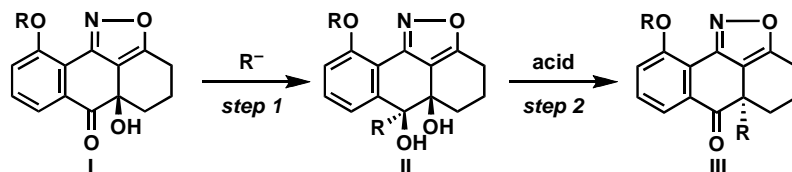


この問題に対し、一つの解決策となり得る合成アプローチの開発に取り組んだ。すなわち、ニトリルオキシドと 1,3-ジケトンとの縮合環化反応、ならびにアゾリウム塩を触媒とする分子内不斉ベンゾイン生成反応によって得られる多環性 α -ケトール **I** を基盤とし、これを経由して核間置換基の導入を実現するものである。具体的には (1) 核間位への炭素置換基の立体選択的導入、と (2) 核間 *cis*-ジオールの立体選択的導入、の開発に成功した。鍵中間体として適切に官能基を備えた α -ケトール **I** を設計すれば、この手法を様々な芳香族ポリケチド合成に援用できるものと期待している。

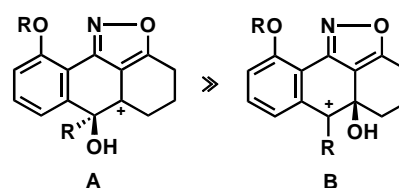


・核間位への炭素置換基の立体選択的導入

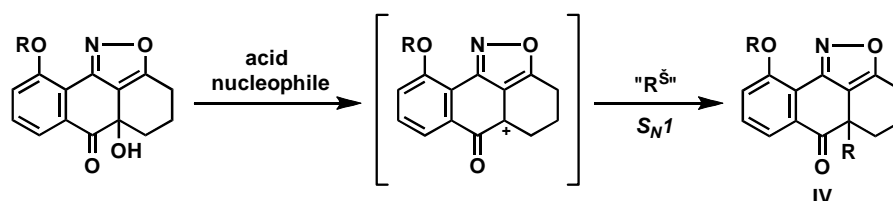
まず、光学活性ケトール **I** への核間炭素置換基の導入に関し、ピナコール転位反応を基盤とする手法を開発した。すなわち、ジアステレオ選択的求核付加反応 (step 1) と、位置選択的かつ立体特異的な 1,2-転位反応 (step 2) の二段階から成るプロセスであり、これにより核間位に第 4 級不斉炭素をもつ中間体 **III** を光学活性体として合成できるようになった。



ポイントは、非対称ジオール **II** から発生する可能性のある二種類のカチオン (**A**、**B**) のうち **A** のみが発生することであり、このことはイソオキサゾール環に特有の隣接位のカチオンを強力に安定化する効果を強く印象づけた。そこで、この効果を利用すれば **I** に対して S_N1



反応で核間置換基を直接導入することも可能ではないかと考え、検討した結果、これを実現できることが分った。すなわち、求核剤の共存下、 α -ケトール **I** に酸を作用させると、 S_N1 反応が速やかに進行し、ケトン **IV** が得られた。この核間置換基の一段階導入法は、求核剤の適用範囲も広く有用である。また、本質的に不利なケトンの α 位において S_N1 型の反応が起こることは、イソオキサゾールの強力なカチオン安定化効果を再認識させるものである。

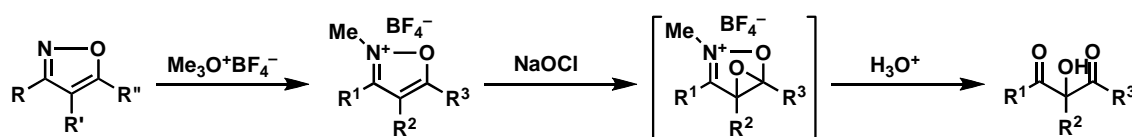


現在、上記の多環骨格構築法ならびに核間置換基導入法を活用し、海洋天然物セラガキノン **A** ならびに BE-43472B の合成を鋭意検討中である。

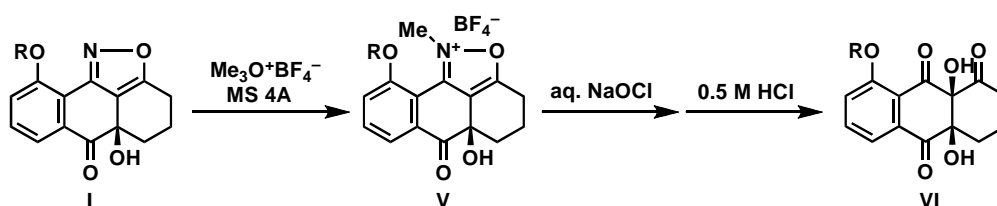
・イソオキサゾリウム塩のエポキシ化反応による核間水酸基の立体選択的導入

さらに、鍵中間体 **I** を活用する核間位の *cis*-ジオール構造の構築を検討した。すなわち、イソオキサゾールを酸化的に変換し、2-ヒドロキシ-1,3-ジケトンへ導く手法の開発である。問題は、イソオキサゾールは様々な反応条件に安定であり、その変換反応の例が事実上、N-O 結合の還元的切断に限られることであった。

一方、イソオキサゾリウム塩が 1,4-付加反応を受けることに着目した検討から、イソオキサゾールの環内窒素をメチル化した後、NaOCl を用いる求核的エポキシ化反応と加水分解により、2-ヒドロキシ-1,3-ジケトンが収率よく得られることを明らかにした。

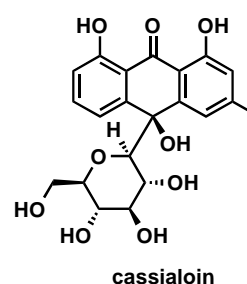


この手法は多環性イソオキサゾール **I** にも適用できることが分った。すなわち、**I** に Meerwein 反応剤を作用させることによって N-メチル化し、イソオキサゾリウム塩 **V** を得た後、NaOCl 水溶液を作用させると立体選択的に核間水酸基が導入され、*cis*-ジオール **VI** を単一異性体として与えた。



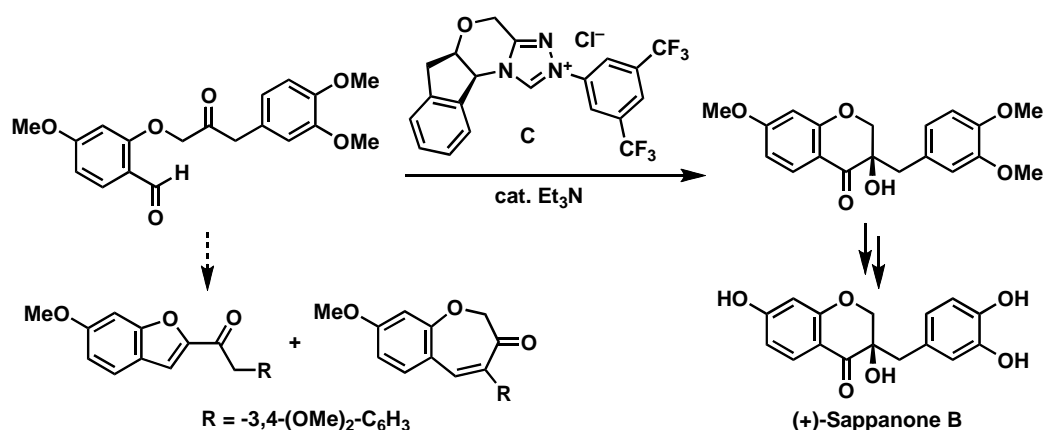
・ Cassialoin の全合成

アントロン C-グリコシド類は、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であるが、多くの場合、その立体化学は未確定である。そこで、その代表的化合物であるカシアロインの合成を検討した結果、先のベンゾイン生成反応により得られる第三級 α -ケトール **I** が糖の立体選択的導入の鍵中間体となることを見出し、これを基盤とした全合成に成功するとともに、未確定であった立体化学を決定した。



・ Sappanone B の全合成

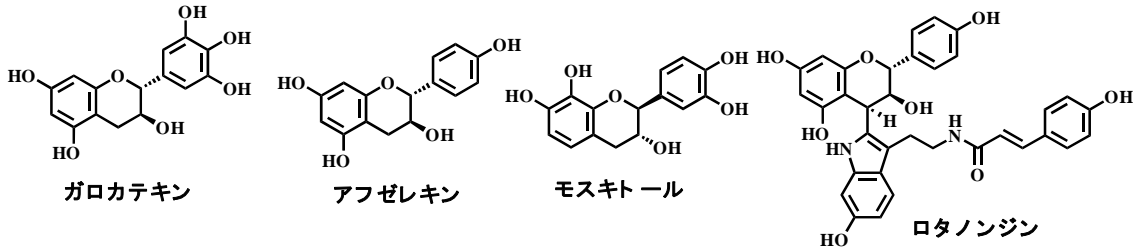
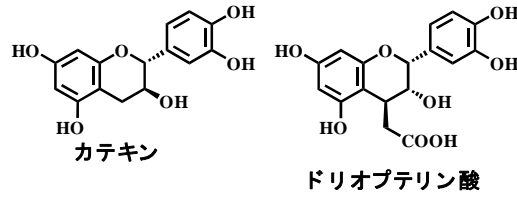
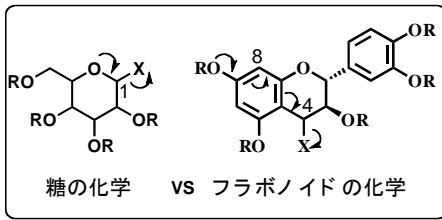
先に述べたケトンとアルデヒドの間のベンゾイン環化反応は、環状 α -ケトールをモチーフとする様々な天然物の合成に応用することができる。実際、本反応を鍵反応として活用し、ホモイソフラバノン型天然物 **sappanone B** の合成を達成した。また、その合成研究を通じて明らかとなった問題を契機とし、触媒前駆体の改良を行った。すなわち、Rovis 触媒の *N*-アリール基に電子求引性基を導入した改良触媒 **C** を用いることにより、競合する分子内アルドール反応を抑制することに成功した。



II. フラバン系ポリフェノール類の合成研究

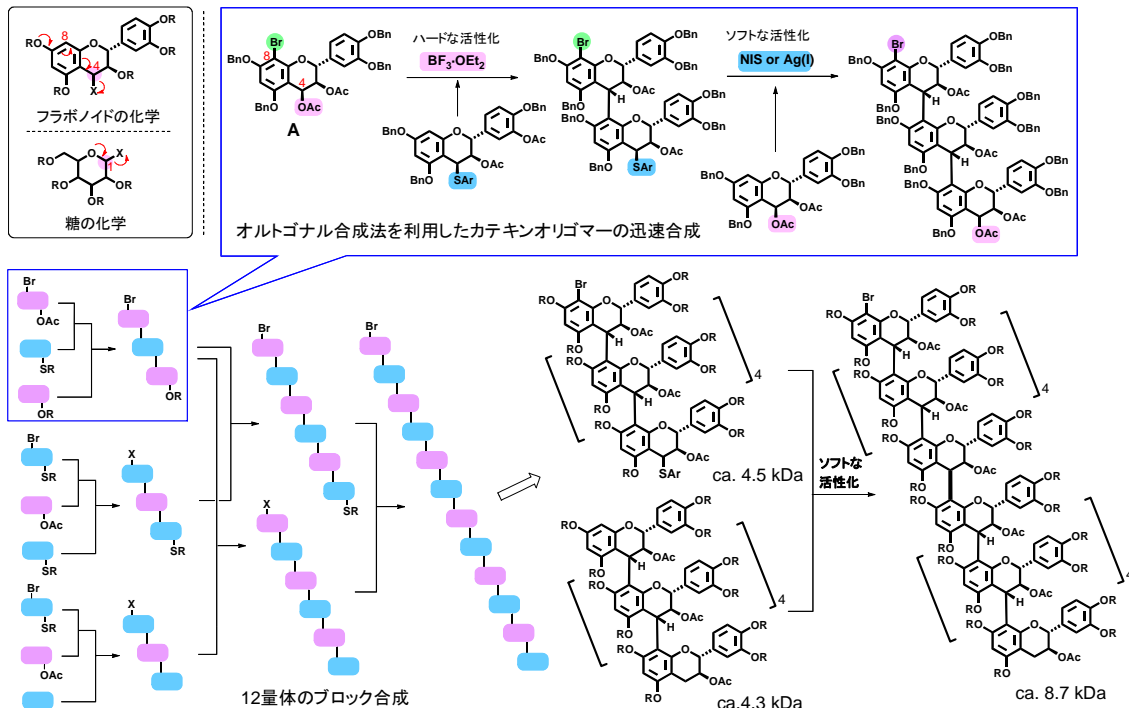
植物由来の天然物として一大化合物群を成すフラボノイドは、健康維持効果のある物質としてよく知られているが、これらは構造の似通った類縁体の混合物(いわゆる“ポリフェノール”)として扱われることが多い。そのため、個々の純粋な化合物の化学的振舞いが明らかにされた例は僅かである。

本研究においては、「糖とフラボノイドの類似性」に注目した。具体的には、糖のアノマー位とフラバン骨格の C4 位における反応性の類似性を生かし、各種の炭素求核剤やヘテロ求核剤をカテキン単位に導入する手法を確立した。そして実際に、ロタノンジンやプロシアニジン **C₂** の合成に成功した。



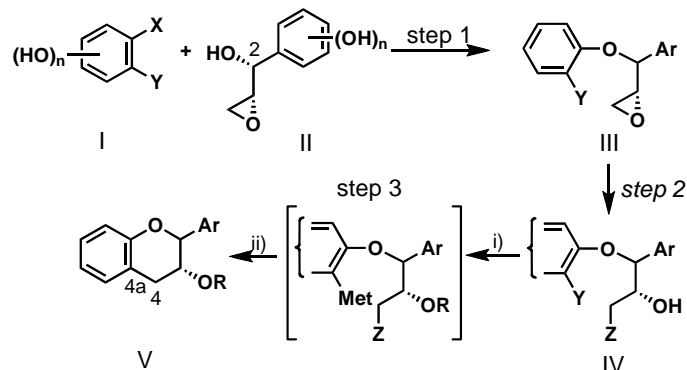
さらに、それらの知見を活かし、最近注目されているカテキンオリゴマーの合成に取り組んだ。このタイプの化合物は特にその重合度が高いものの生理活性に興味を持たれているが、オリゴマー構造の構築には、やはり糖鎖化学における概念である、「オルトゴナル合成法」が有効であった。

すなわち、種類の異なる脱離基 (OAc, SAR) をフラバン骨格の 4 位に導入し、それらをハード/ソフトの概念に基づいて選択的に活性化し、他方と反応させることにより、ユニットを逐次的に伸長する方法が有用であった。ここで重要な点は、本質的に求核的部分と求電子部分を併せ持つカテキンユニット **A** の C8 位に臭素を保護基として導入し、その求核性を抑えた点にある。これにより、**A** の自己反応が抑制され、等モル量の反応においても交差化合物が収率良く得られるようになり、合成効率が飛躍的に向上した。また最近、この方法を生かして 12 量体のブロック合成に成功した。この合成の最終工程においては、分子量が 4 kDa を超えるユニット同士のカップリングに成功している。このようなサイズの分子を高度に制御し結合させた例はこれまでなく、合成化学的に興味を持たれる。



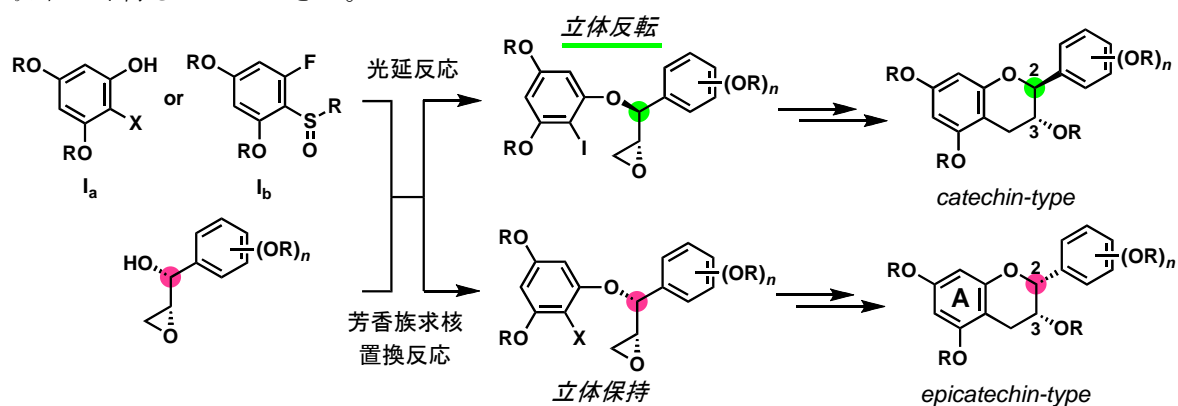
なお、天然には水酸基の数や置換位置、あるいは立体化学の異なる様々なカテキン類縁体が存在する。近年こうした化合物、有用な各種生理活性を示すことが明らかとなり、注目されている。しかし、一般にこうしたポリフェノール類は、単離、精製が容易ではないため、純度よく天然から得られることは希である。しかも、これらフラバン類の立体選択的な合成例もほとんどなく、未だ効率的な合成法が確立されていない。そこで本研究では、これらの一般的合成法の開発を行った。

合成戦略を立案する上で3つの骨子を考慮した。まず第一に、2つの合成単位 **I** および **II** を想定し、これらの中で C-O 結合を行うこととした。ここで、S_N2 型の反応を行えば 2,3-トランス型 (カテキン型) に、また S_NAr 型の反応を行えば 2,3-シス型 (エピカテキン型) の合成中間体 **III** が得られる。続いて、Baldwin 則では不利とされる (6-endo-tet) 型の閉環を避け、オキシラン **III** を開環して (6-exo-tet) 環閉環によるピラン環構築を行うべく、ハロヒドリン **IV** へと変換することとした。そして最後にアリールアニオンの発生させ、分子内求核置換反応を行うことによりピラン環を構築することとした。

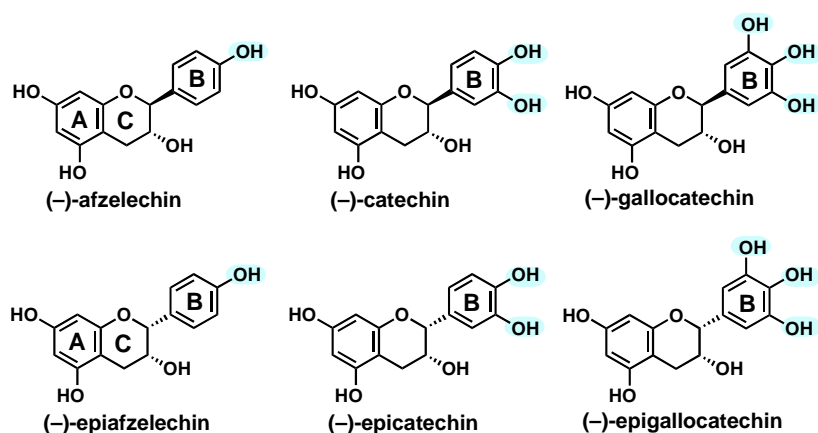


種々検討した結果、カテキン型の立体異性体 (2,3-トランス型) の出発化合物としてヨードフェノール **I a** を、またエピカテキン型 (2,3-シス型) の立体異性体の合成に向けては、フルオロスルフィニルベンゼン **I b** を用いると好結果が得られることを見出した。

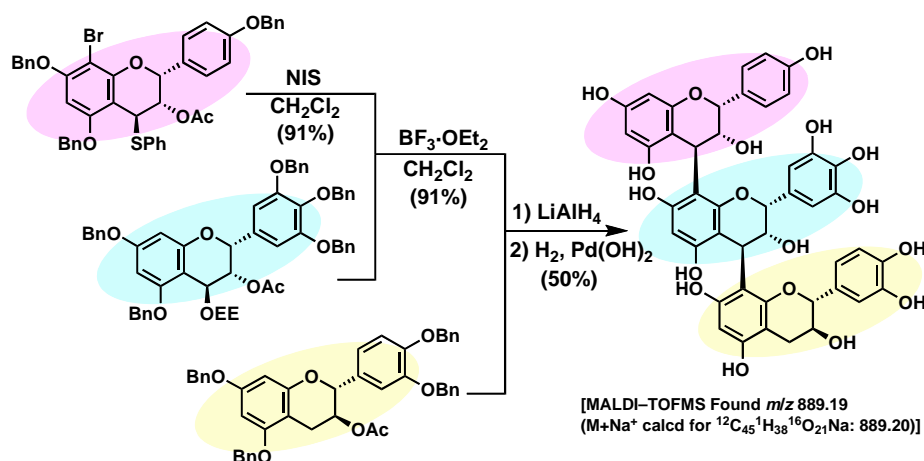
合成終盤の環化反応 (step 3) については、ハロゲン-メタルあるいはスルフィニル-メタル交換反応によるアニオン種の発生、続く分子内求核置換反応により、対応するピラン誘導体を収率よく得ることができた。



実際にこの方法を用いアフゼレキン、カテキン、ガロガテキンおよびエピアフゼレキン、エピカテキン、エピガロカテキン等の各種類縁体の立体選択的合成に成功した。

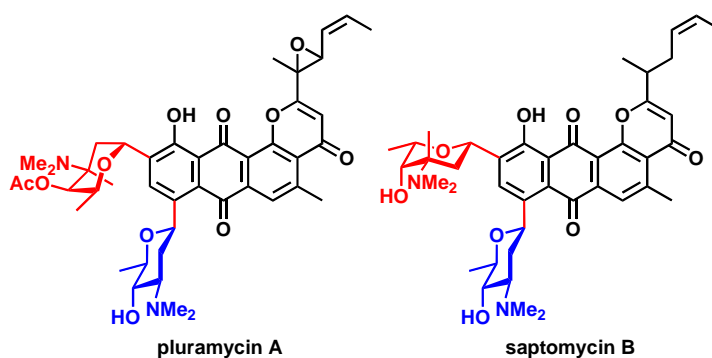


さらにこの知見を活かし、異なるモノマーユニットから構成されるヘテロオリゴマー（アカナツメ *Ziziphus jujuba* より単離された天然物）の合成にもはじめて成功した。



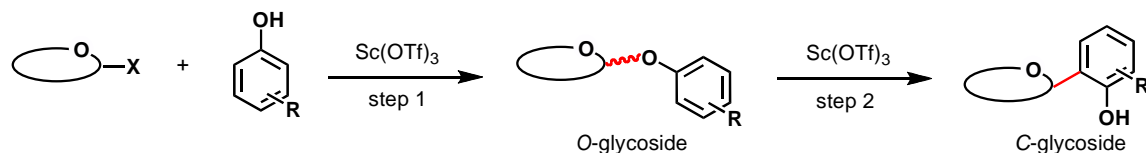
III. アリール-ビス-C-グリコシドの合成研究

プルマイシン類は、ピラノアントラキノン骨格をアグリコンとし、L-バンコサミン、D-アンゴロサミンの2種の糖がC-グリコシド結合した構造（ビス-C-グリコシド構造）を持つ化合物群である。これらの化合物はDNAとの相互作用を通じ、高い抗腫瘍活性を示す。したがって、こうした構造的特徴と生化学的重要性とから、プルマイシン類は魅力的な標的化合物であるが、これまでアグリコン部位のみの合成は数多く報告されているものの、糖部位を含めた全合成は未踏である。その理由の一つはビス-C-グリコシド構造の導入に有効な手法が欠如していることに起因

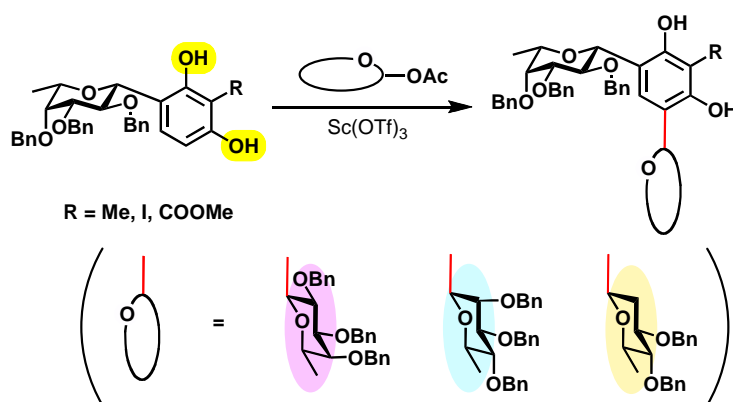


する。

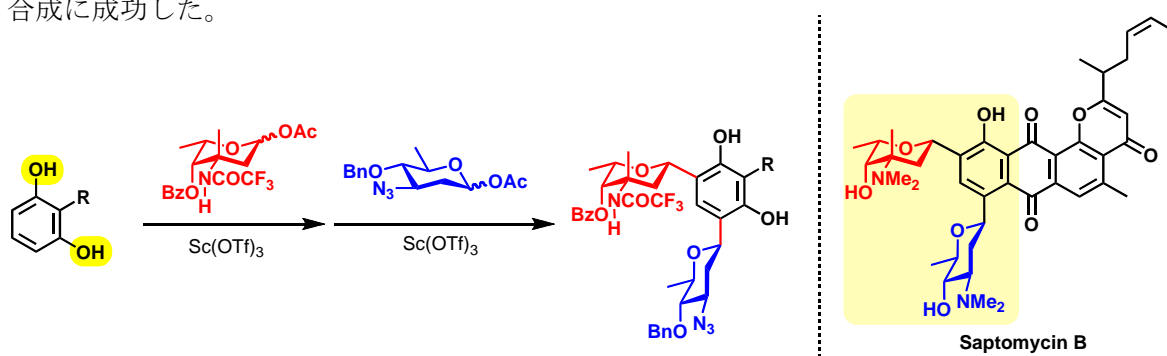
一方、我々はすでに $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ の極めて高い触媒活性を活用した *C*-グリコシル化反応を開発している。すなわち、無保護のフェノールと糖供与体とをルイス酸条件下で反応させると、まず、*O*-グリコシドが生成し、系内での糖の転位により *C*-グリコシドを与えるものである。本手法は一つの糖を導入するためには有効であるが、ビス-*C*-グリコシドの合成への適用可能性は未知であった。



そこで、二つの水酸基を持つフェノール誘導体へ応用し、二つの糖を導入することを検討した。その結果、レゾルシノールの両方の水酸基を無保護にした場合に反応が円滑に進行し、目的のビス-*C*-グリコシドが得られることが分った。さらに、この手法は様々な糖誘導体にも、また、芳香環上にヨウ素やメチルエステルが導入されたフェノール誘導体についても適用できる。これらは、今後、アグリコン部位の完成に向けた足がかりを提供するものである。



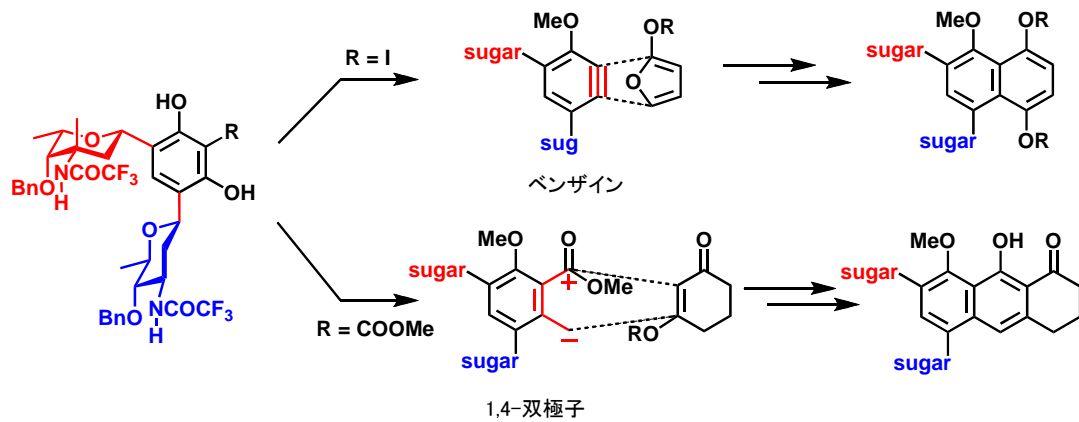
こうして確立したビス-*C*-グリコシド構築法を利用し、プルマイシン類の部分構造となるビス-*C*-グリコシドの合成を検討した。これまで利用してきた中性糖とは異なり、これら2種の糖はともにアミノ糖であり、アミノ基部分がルイス酸に配位することでグリコシル化反応の反応効率が低下することが懸念されたが、反応は円滑に進行し、目的のビス-*C*-グリコシドの合成に成功した。



こうしてビス-*C*-グリコシド構造の構築についてプルマイシン類合成の基盤となる手法を開発することができた。本手法は導入する糖と芳香環上の置換基を変えることで、さまざまな構造をもつビス-*C*-グリコシド合成に応用可能である。この結果は、プルマイシン類の天然および非天然類縁体の合成への道を切り開くものである。

残る問題は、糖部分の共存下でのアグリコン部の構築である。本研究では、二通りの骨格構築法について検討した。すなわち、ベンザインを鍵化学種として利用する方法および、*o*-トルイルエステルの1,4-双極子としての性質を利用する方法である。どちらの手法も糖を持た

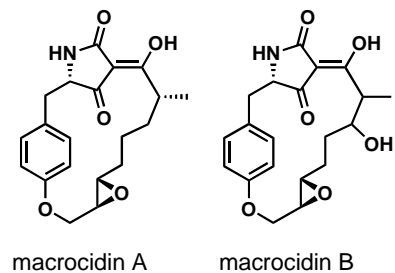
ない場合には問題なく骨格構築が可能なので、これらが糖部分の存在下でも適用できるか否か、その整合性が全合成へ向けた課題である。現在、合成したビス-C-グリコシドを利用したプルマイシン類の合成を検討中である。



IV. その他の関連する研究成果

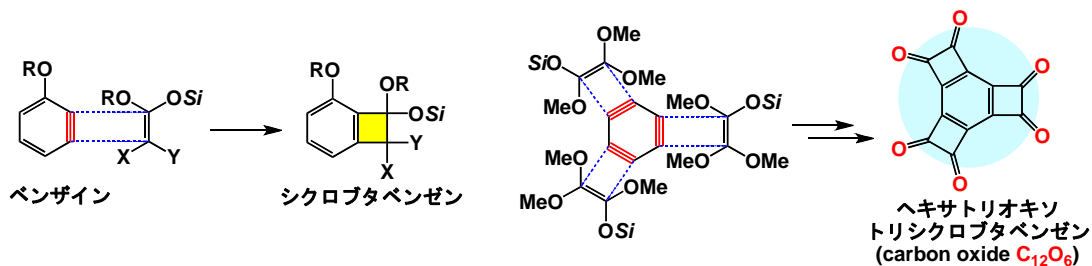
(1) マクロシジンAの全合成研究

マクロシジン類は、西洋トゲアザミの寄生菌 *Phoma macrostoma* の培養液から単離された化合物であり、2002年に Graupner らにより構造決定され、双子葉類に対し選択的な除草作用を示すことから、新たな農薬のリード化合物として期待されている。構造的には、18員環マクロラクタムにベンゼン環とヘテロ環（テトラミン酸）とを併せ持つハイブリッド型天然物であり、合成化学的にも興味深いが、これまで合成の報告例はない。本研究においては、この化合物の合成研究を行った結果、三置換オレフィンの不斉水素化、ケテン種を利用したマクロラクタム化、続く Dieckmann 縮合を鍵として、マクロシジンAの初の全合成を達成した。



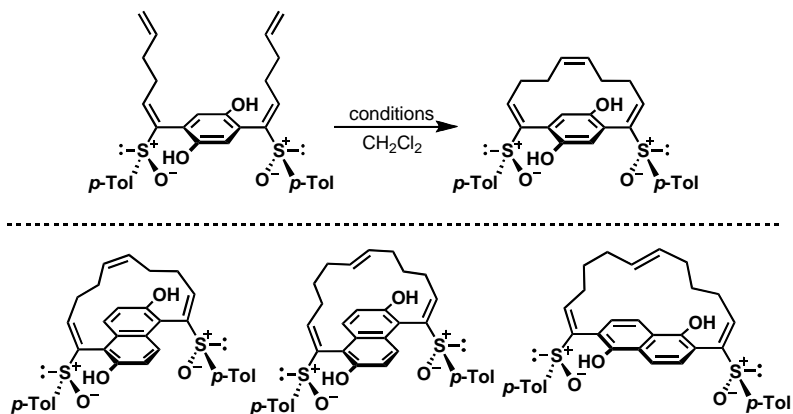
(2) ポリシクロブタベンゼンの合成

結合交替などの観点から、構造論的に古くから注目されてきたジシクロブタベンゼンおよびトリシクロブタベンゼンの合成を行った。これらの高ひずみ化合物の合成については、無置換体はもとより、官能基化されたものの方法はなかったが、先に開発したベンザインとケテンシリルアセタールとの [2+2] 環化付加反応を反復利用し、その合成を可能にした。こうした研究の中で、シクロブタベンザインの環化付加反応において高い位置選択性が見られるという興味ある知見を得たほか、X線構造解析により、いくつかのジ-、トリシクロブタベンゼンについて、ベンゼン環や4員環構造にかなり変形が見られることも明らかにした。また、ヘキサオキソトリシクロブタベンゼンの合成に初めて成功し、新たな“carbon oxide”として構造化学的観点からも、炭素材料の前駆体としても注目されている。



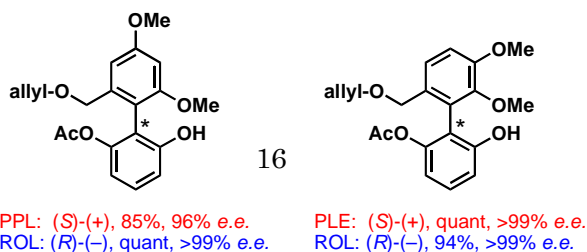
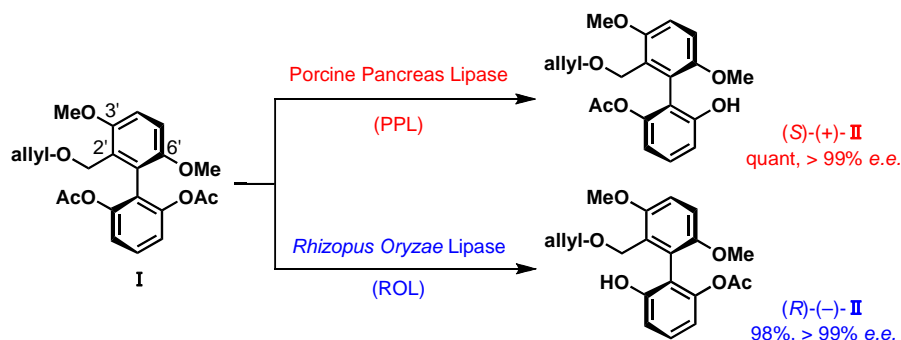
(3) 光学活性シクロファン の立体選択的合成法の開発

軸不斉を持つビフェニル誘導体や、広義には面不斉を有するシクロファン等のように、単結合の回転束縛に起因して生じる配座異性体を「アトロプ異性体」と呼ぶ。これらの立体化学的な特性は、これまでもキラル合成素子あるいは配位子として多くの不斉反応に利用されてきた。しかし、その光学活性体の供給法は専ら光学分割に頼っていたため、これらの不斉を制御する一般的手法の開発が求められていた。本研究では先に述べたスチレン誘導体の軸不斉制御法を応用し、C₂対称型のキラルシクロファンのアトロプ選択的な合成法を開発した。



(4) 光学活性軸不斉ビフェニル合成法の開発

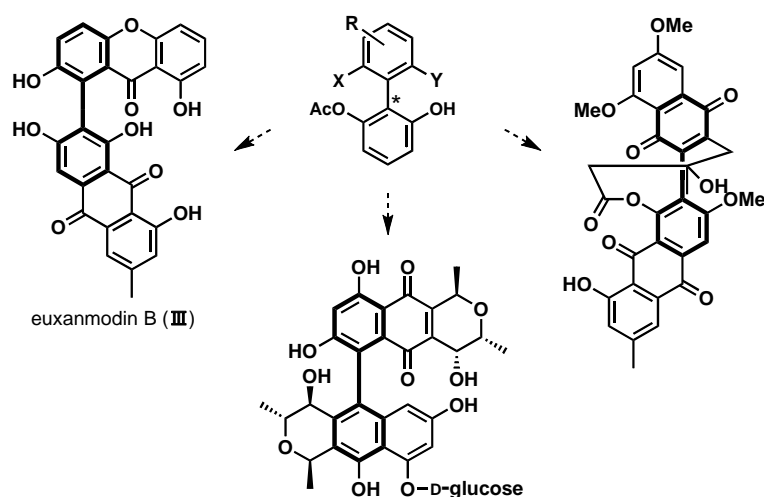
生体触媒を利用した光学活性軸不斉ビフェニルの有用な合成法を開発した。すなわち、 σ 対称性をもつアキラルなビフェニル-2,6-ジイル＝ジアセタート誘導体（例えば、化合物 **I**）に、適切な加水分解酵素を作用させるとエナンチオトピックな二つのアセタートのうちの一方が選択的に反応し、対応するモノアセタートが光学活性体として高い鏡像体過剰率で得られるものである。この手法は、オルト四置換ビフェニル誘導体の不斉合成法としては、高い立体選択性と合成効率（反応収率の高さ、基質合成の容易さ）とを兼ね備えた、初の例である。



得られる軸不斉ビフェニルは、どちらのベンゼン環にも、種々の化学変換や位置選択的な官能基導入の足掛かりとなる置換基を備えている。したがって、より複雑な構造をもつビアリール型化合物を合成するための中間体として有用であると期待できる。

そこで、下図に示すように、二つのクロモフォアが直接、炭素-炭素結合によって結ばれ、軸不斉をもつ天然物の合成法の開発に着手した。すなわち、このような化合物を合成するアプローチとして、上述の方法で合成した光学活性な軸不斉ビフェニル化合物を利用し、それに対して環構造を融着させていく方法論を開発すべく研究を行った。

その結果、euxanmodin B (下図、化合物Ⅲ) の、アントラキノンとキサントンからなる基本骨格を構築することに成功し、現在、全合成の達成に向け検討を進めている。



(2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

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、多元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。

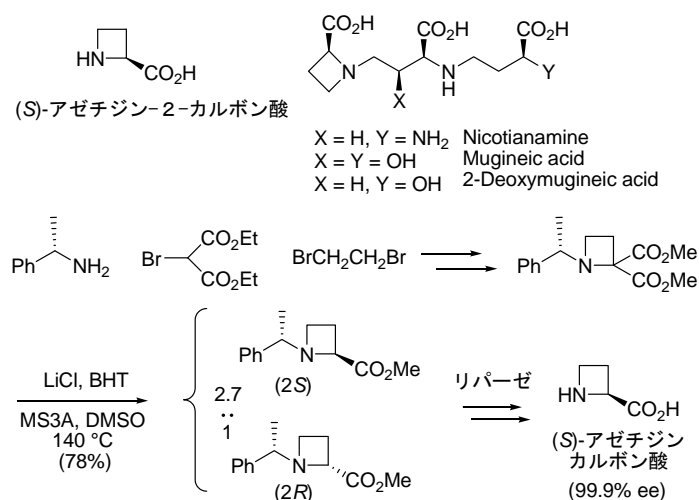
4. 2 “生体触媒を活用する含ヘテロキラル素子の合成（生体触媒反応グループ）”

(1) 実施の内容

合成化学と微生物・酵素を相補的・相乗的に組み合わせ、目的物へ向けたよりよいアプローチを探索した。

1) (*S*)-*N*-保護-アゼチジン-2-カルボン酸の新規合成法開発

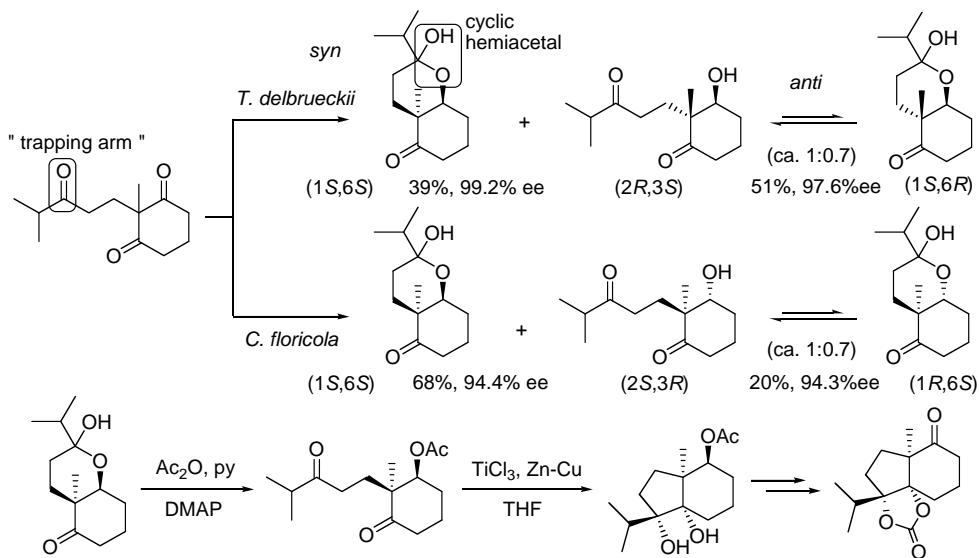
ムギネ酸類は、アルカリ性土壌中で鉄と強くキレート形成、イネ科植物の鉄吸収を促進し、小麦等の食料増産の切り札である。その中核的構成成分である(*S*)-アゼチジン-2-カルボン酸は天然に存在せず、含ヘテロキラル素子としての有用性、大量調製・農薬への応用研究という視点から、安価な原料から簡単に合成するルートの開発が重要課題である。図示の



エステルにリパーゼを作用させると(*S*)-体が優先して加水分解される。しかし、ラセミ体で前駆体を合成すると50%を捨てることになり非効率なので、不斉 Krapcho 反応で比率を偏らせた生成物を混合物のまま酵素加水分解するという新手法を確立した。

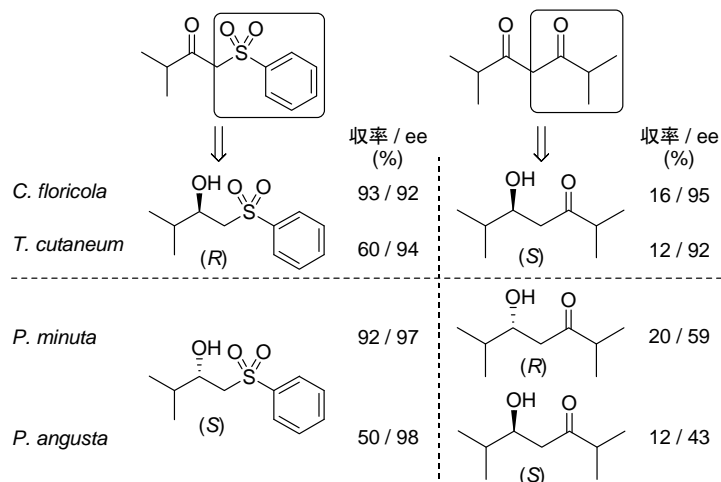
2) 微生物不斉還元により生じる光学活性環状ヘミアセタール類から出発する、二環性炭素骨格を有するヘテロキラル素子の合成研究

2,2-非対称ジ置換-1,3-ジケトン還元する場合、複数の還元酵素が菌体内に含まれ、それぞれ相反する立体選択性を示すと、生成物は *syn* 体と *anti* 体のジアステレオマー混合物になり、両者の分離は非常に困難である。この問題点を解決する方法として、次のような遠隔位にカルボニル基を有する側鎖 “trapping arm” を導入するという分子設計を試みた。ジケトンの *T. delbrueckii* による還元では、*syn* 体は純粋な環状ヘミアセタールとして得られる。一方、*anti* 体は鎖状ヒドロキシケトンとの約 1:0.7 の平衡混合物となり、クロマトグラフィーにより両ジアステレオマーを容易に分離することができた。一方、同じ基質に対し前述の酵母 *C. floricola* では、第四級不斉中心に関しては同一の配置を持つジアステレオマー混合物が生成したが、この場合も両者の分離は容易であった。得られた光学活性体から、分子内ピナコール生成反応を鍵段階とし、さまざまな天然物の合成中間体として有用なテトラヒドロインドノン類を合成することができた。



3) 立体的に混み合ったカルボニル基の不斉還元をマーカーとした微生物酵母菌株の探索とその応用

立体障害の大きいカルボニル化合物を不斉還元できる微生物は重要である。カルボニル基に近接したイソプロピル基、フェニルスルホニル基という大きな置換基を導入した化合物をモデル基質として、酵母をスクリーニングし *R* 体のアルコール、*S* 体のアルコールをそれぞれ与える計 4 菌株を選抜し、それらの基質特異性について検討した。フェニルスルホニル基を、イソ

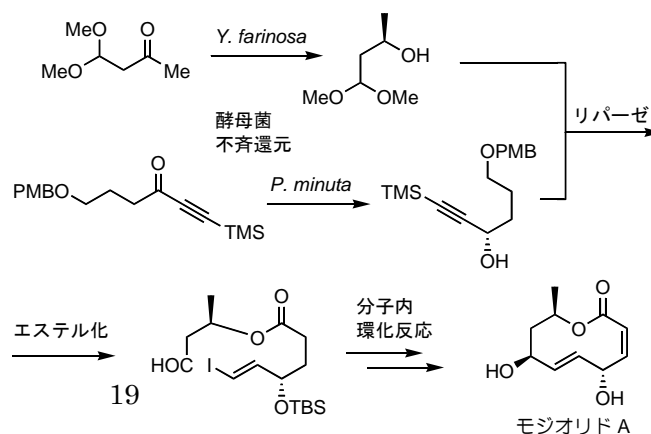


プロピルカルボニル基で置き換えたかたちの対称ジケトンを経験したとき、3 菌株でフェニルスルホニル基の場合と同じ傾向の立体選択性が観測されたが、*P. angusta* では逆であった。この時、生成物はヒドロキシケトンであり、さらに還元が進行したジオールの生成は確認されなかった。

このようにして選抜した酵母菌株のうち、*P. minuta* を天然生物活性物質合成、モジオリド A の全合成に応用した。

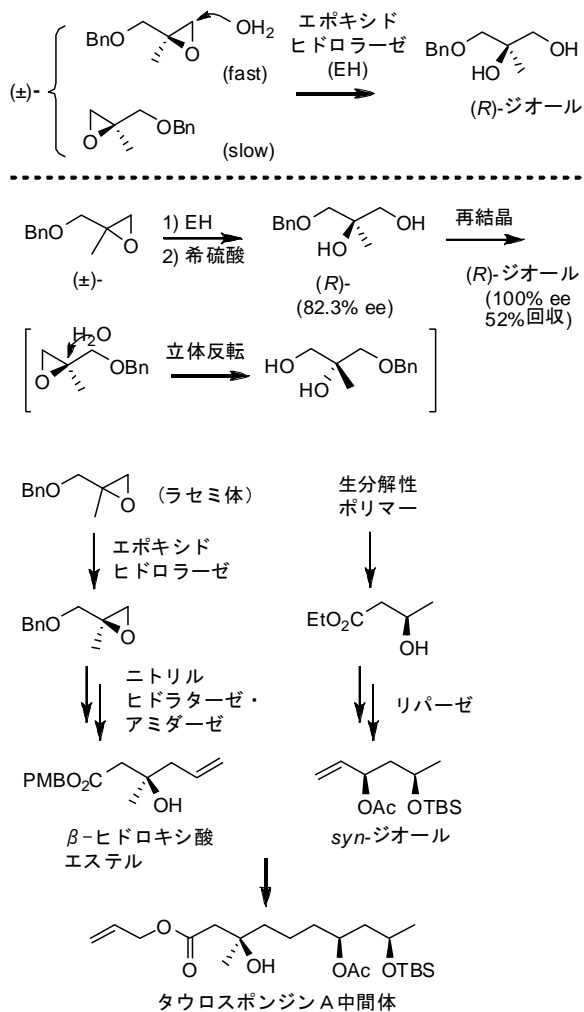
4) 第三級アルコールを有するキラル素子の新合成法と生物活性物質合成への応用

枯草菌により大量発現させたエポキシドヒドロラーゼを、ラセミ体エポキシドに作用させると、(*R*)-ジオールが生じ、対掌体エポ



キシドも回収された。鏡像体選択比 E=73 と高い値を示し、従来知られていた *Rhodococcus* 由来の酵素を大幅に凌駕した。反応混合物をそのまま希硫酸で処理すると、残存エポキシドが立体反転を伴いながら開環、結局(R)-ジオールに収束した。ここから、温度コントロール条件下再結晶し、ジオールを純粋な鏡像体として得た。このものは2-メチル-1,2,3-プロパントリオールをベンジル保護基で非対称化した化合物であり、各種天然物、材料合成などの原料として有用であり、以下のように展開した。

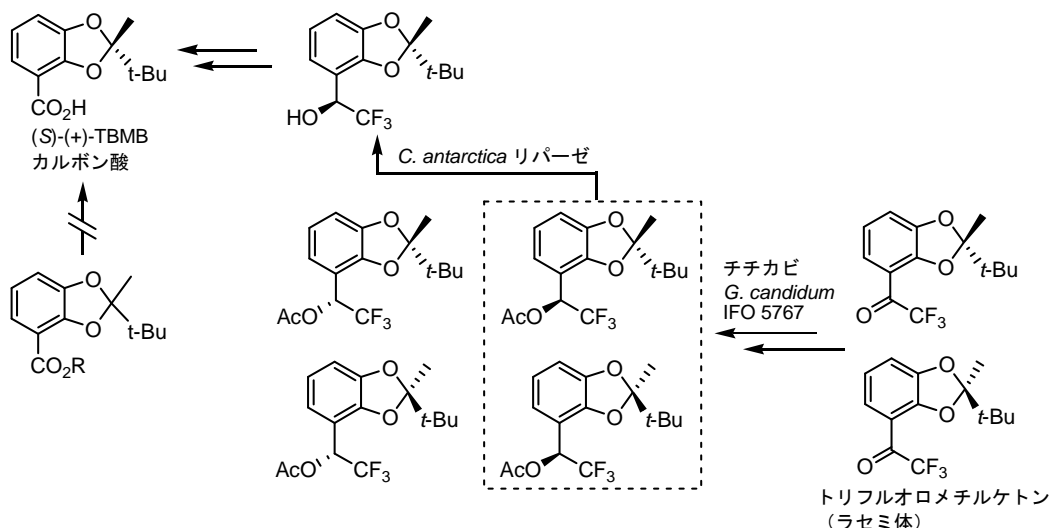
右図に示す β-位に第三級アルコール、末端オレフィンを含むヒドロキシ酸エステルの光学活性体は、各種生物活性物質のよい合成原料として期待される。このものの出発原料となる光学活性エポキシドは、上述の枯草菌エポキシドヒドロラーゼを活用して調製した。ビニル基を導入後、一炭素増炭して β-ヒドロキシニトリルとし、温和な条件下加水分解が進行する放線菌ニトリルヒドラーゼ、アミダーゼを作用させ、光学純度を損なうことなく前述のヒドロキシエステルとした。さらに、酵素触媒を用いて別途調製した *syn*-ジオールセグメントをクロスカップリングによって組み合わせ、タウロスポンジン A の形式全合成へと応用した。



5) 環状アセタール系キラル素子の微生物・酵素合成

TBMB カルボン酸は、東北大学の犬類らによって設計・合成された強い蛍光を有するキラル誘導試薬であり、効果的なラセミ体分割手法の開発が望まれている。

ところがこの化合物に特有な、官能基から離れて独立したアセタール部位に存在する不斉中心の分割は容易でなく、例えばエステルの酵素加水分解を試みても、アセタール部位の立体障害のため反応は非常に遅い。基質・酵素の組み合わせをさまざまに検討した結果、リパーゼの一種が図に示すトリフルオロメチルアセタールの4種の立体異性体のうち、1つのみを加水分解するという興味深い知見が得られた。しかしそのままでは依然として、純粋な鏡像異性体としては片方しか得られてこない。この問題の解決には、スクリーニングで選抜した、微生物の還元酵素が有効なことを見出した。トリフルオロメチルケトンの微生物不斉還元 (*Geotrichum candidum*) によって、図の右側に示す2種類の異性体が圧倒的に優先して得られるようになり、ラセミ体出発原料に含まれる両鏡像体の有効利用を可能にした。

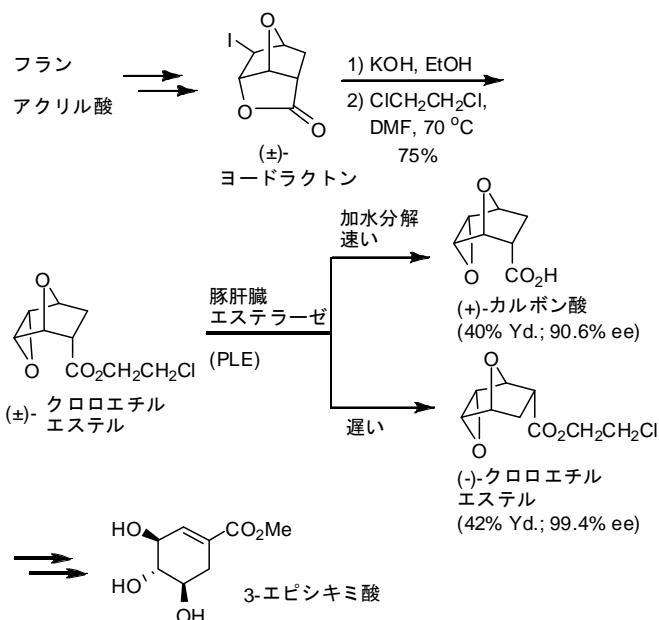


6) 高度に水酸化された脂環式キラル素子の新合成法の開発

高度に水酸化されたシクロヘキサン環を有する天然物やカルバ糖の合成原料として有用な *endo*-三環性エポキシカルボン酸は、これまで効率のよい光学活性体調製法が知られていなかったが、本研究、すなわち対応するラセミ体 2-クロロエチルエステルを豚肝臓エステラーゼ (PLE)を用いた加水分解する速度論的光学分割によって、両鏡像体とも簡便に得る方法を確立した。酵素加水分解後、水相の pH を適切に調節して有機溶媒により抽出するのみで、カラムクロマトグラフィーを用いることなく分離できるという点で実用性が高い。

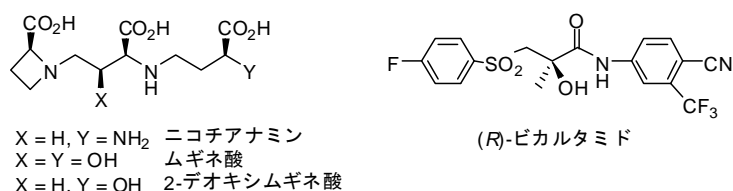
本研究の特徴は、エステル部位として 2-クロロエチル基 *E* value=116 を選抜した点にある。本基質は電子求引性の塩素原子を導入することにより反応性が向上している。さらに、PLE によって優先的に加水分解される “fast isomer” に関し、2-クロロエチル基が、これまでに Jones らによって提唱されてきた本酵素の活性中心の「疎水性ポケット」とうまく相互作用するような形をとり、その結果反応が著しく加速したものと考察した。

上記の PLE を用いた分割を 3-エピシキミ酸合成の鍵段階として応用した。フランとアクリル酸から Diels-Alder 反応、ヨードラクトン化により大量調製可能なラセミ体ヨードラクトンを加水分解、アルキル化して酵素反応基質(±)-エステルとした。最後の段階は徹底的な条件検討により、高価な 2-ヨード-1-クロロエタンに替え、安価な 1,2-ジクロロエタンをアルキル化剤として利用できるようになった。酵素反応で光学活性体としたのち、β-脱離、位置・立体選択的エポキシド開環を経て 3-エピシキミ酸へと誘導した。これまで、天然のシキミ酸から出発し、多数の工程を経て調製されてきた 3-エピシキミ酸を、Diels-Alder 付加体から大量に合成可能な新しいルート開拓に成功した。

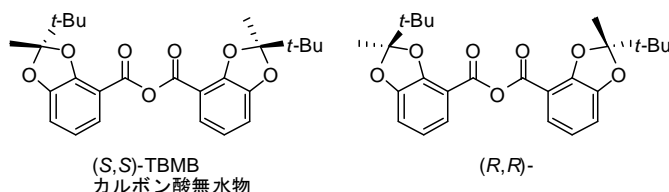


(2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

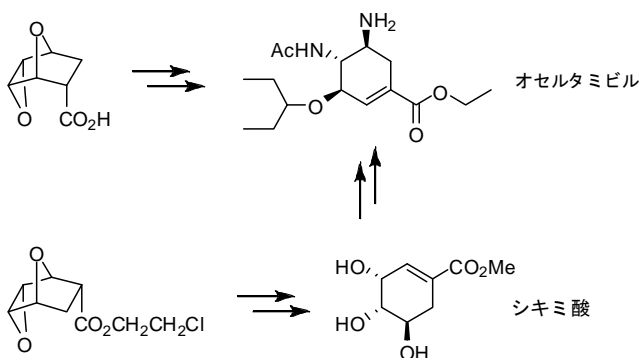
1) に示すアゼチジンカルボン酸は、前述のようにムギネ酸類の原料として、イネ科植物の鉄吸収促進を通じ小麦等の食料増産の切り札として今後有望である。4) で解説したエポキシドヒドロラーゼを活用したキラル原料からは、抗男性ホルモン作用を持つ(R)-ビカルタミドの合成へ応用した。5) で開発した、アセタール部位に特異的な不斉中心を持つカルボン酸は、



ホモ酸無水物へと変換した新しい化合物、TBMBCA へと展開した。純粋な鏡像体を大量かつ迅速に供給できるようになったので、今後、アルコールやアミンの光学分割剤として、分析レベルから



調製レベルへの拡大が可能と思われる。6) の脂環式キラルカルボン酸素子は、ラセミ体の光学分割ではあるものの、官能基変換を通じ両鏡像体ともオセルタミビルの活性型鏡像異性体へと変換可能であり、社会的にも大きな成果と言える。



5. 類似研究の国内外の研究動向・状況と本研究課題の位置づけ

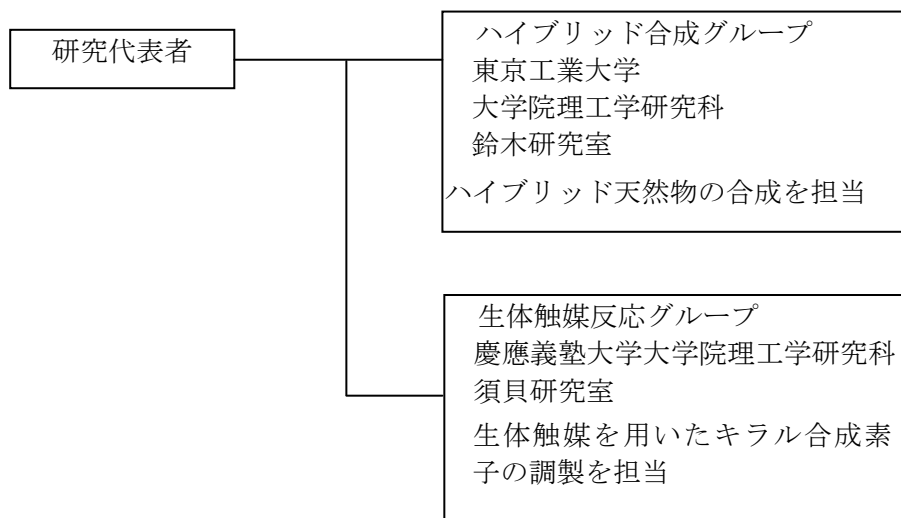
多様な分子構造の組み合わせによるハイブリッド分子の構築は、生化学的に意義を持つと期待される分子複合系を創出する方法として提案され、これまでにいくつかの報告例がある。しかし、これらはいずれも単純な構造を持つ合成単位の組み合わせに過ぎない。これは、手込んだ構造モチーフ（多環式芳香族、糖、テルペン、アミノ酸など）を自在に合成する方法と、これらの複雑な構造を持つ有機分子同士を組み合わせる合成方法論の欠如に他ならない。

我々は、これらの合成的問題に関連し、高ひずみ化合物、ルイス酸などの反応性化学種、あるいは生体触媒・有機触媒などを駆使し、新反応や新合成法の開拓を行い、これを多様なハイブリッド化合物の自在合成に展開し、実際に生理活性の期待されるいくつかの分子構造の構築に成功している。ハイブリッド型生理活性分子は、その生理活性が特有な複合構造に由来することが多いことを鑑みれば、これら一連の研究の推進は有機合成化学の発展への寄与のみならず、生命科学・物質科学等、さまざまな関連領域への波及効果が期待できる。これらの特徴を兼ね備えた研究は有機合成上新しく、国内外を通じて例を見ない。

生体触媒反応グループに関しては、加水分解酵素（リパーゼ、エポキシドヒドロラーゼ）、還元酵素（酵母培養全菌体）を用いる研究については、標的および化学合成と組み合わせるアプローチは非常に独自性が高く、国内外で生体触媒を用いた物質変換を試みているグループの追随を許さない成果が得られている。

6. 研究実施体制

(1) 体制



(2) メンバー表

①ハイブリッド合成グループ (テーマ別)

氏名	所属	役職	研究項目	参加時期
鈴木 啓介	東京工業大学大学院理工学研究科	教授	研究総括	平成 16 年 11 月～最終時
大森 建	東京工業大学大学院理工学研究科	准教授	糖鎖認識化合物の合成 ポリフェノール類の合成	平成 16 年 11 月～最終時
安藤 吉勇	東京工業大学大学院理工学研究科	助教	アリール- <i>C</i> グリコシド型天然物の合成	平成 20 年 9 月～最終時
瀧川 紘	東京工業大学大学院理工学研究科	助教	有機触媒を用いる新規合成手法の開発	平成 21 年 4 月～最終時
松本 隆司	東京薬科大学薬学部	准教授	糖質合成の新手法 酵素触媒を利用する立体選択的合成法 含窒素化合物の新合成手法	平成 16 年 11 月～最終時
羽村 季之	関西学院大学理工学部	准教授	芳香族合成の新手法	平成 16 年 11 月～最終時
細谷 孝充	東京医科歯科大学大学院疾患生命科学部	教授	標的タンパク質探索プローブの合成	平成 18 年 4 月～最終時
平松 俊行	東京工業大学大学院生命理工学研究科	JST 研究員	生物機能分子の設計と合成	平成 18 年 4 月～平成 20 年 3 月
朱 常瑩	東京工業大学大学院理工学研究科	JST 研究員	高次構造を有するハイブリッド型天然物の合成	平成 19 年 4 月～平成 20 年 3 月
細谷 礼子	東京工業大学大学院生命理工学研究科	JST 研究補助員	研究データ収集・解析	平成 18 年 5 月～平成 21 年 3 月

荘野 智宏	東京工業大学大学院理工学研究科	産学官連携研究員	生理活性フラボノイドの合成研究	平成 20 年 4 月～最終時
高橋 治子	東京工業大学大学院理工学研究科	産学官連携研究員	生理活性フラボノイドの構造解析	平成 21 年 1 月～最終時
有沢 哲	東京工業大学大学院理工学研究科	博士課程学生	多置換芳香環の合成法の開発	平成 16 年 11 月～平成 20 年 3 月
樋口 岳	東京工業大学大学院理工学研究科	博士課程学生	カテキン類の効率合成	平成 18 年 4 月～平成 20 年 3 月
波多腰 友希	東京工業大学大学院理工学研究科	博士課程学生	カテキンオリゴマーの合成化学	平成 16 年 11 月～平成 21 年 3 月
斧田 敏雄	東京工業大学大学院理工学研究科	博士課程学生	アルカロイド類の合成研究	平成 16 年 11 月～平成 21 年 3 月
奥山 久美	東京工業大学大学院理工学研究科	博士課程学生	生体触媒を用いる光学活性化化合物の合成	平成 16 年 11 月～平成 21 年 3 月
吉成 友博	東京工業大学大学院理工学研究科	博士課程学生	オリゴ糖の合成研究	平成 16 年 11 月～最終時
篠崎 真也	東京工業大学大学院理工学研究科	博士課程学生	縮合芳香環の合成法の開発	平成 18 年 4 月～最終時
重田 雅之	東京工業大学大学院理工学研究科	博士課程学生	プルラマイシン類の合成研究	平成 18 年 4 月～最終時
竹田 恵	東京工業大学大学院理工学研究科	修士課程学生	ポリフェノール化合物の合成研究	平成 18 年 4 月～平成 20 年 3 月
高橋 伸幸	東京工業大学大学院理工学研究科	博士課程学生	芳香族合成の新手法	平成 18 年 4 月～最終時
疋田 克善	東京工業大学大学院理工学研究科	博士課程学生	ポリケチド型天然物の新合成手法	平成 18 年 4 月～最終時
井上 敦	東京工業大学大学院生命理工学研究科	修士課程学生	光応答性分子ライブラリーの構築	平成 18 年 4 月～最終時
山岸 玄	東京工業大学大学院生命理工学研究科	修士課程学生	生体内可視化 PET プローブ前駆体の合成	平成 18 年 4 月～最終時
高田 晃臣	東京工業大学大学院理工学研究科	博士課程学生	ポリケチド型天然物の新合成手法	平成 20 年 5 月～最終時
徐 ハ	東京工業大学大学院理工学研究科	博士課程学生	多置換ベンゼンの選択的合成法の開発	平成 20 年 4 月～最終時
矢野 貴久	東京工業大学大学院理工学研究科	博士課程学生	ポリフェノール類の合成	平成 20 年 4 月～最終時
福井 伸明	東京工業大学大学院理工学研究科	博士課程学生	縮合芳香環の合成法の開発	平成 20 年 4 月～最終時

望月 裕太	東京工業大学大学院理工学研究科	修士課程学生	多官能性環状化合物の合成	平成 20 年 4 月～最終時
山口 悟	東京工業大学大学院理工学研究科	修士課程学生	多環式芳香族の合成研究	平成 20 年 4 月～最終時
滝口 大夢	東京工業大学大学院理工学研究科	修士課程学生	光学活性シクロファンの合成	平成 20 年 4 月～最終時
山下 裕	東京工業大学大学院理工学研究科	修士課程学生	ポリケチド型天然物の合成研究	平成 20 年 4 月～最終時
板倉 良平	東京工業大学大学院理工学研究科	修士課程学生	生体触媒を用いる光学活性化化合物の合成	平成 20 年 4 月～最終時
上村 春樹	東京工業大学大学院理工学研究科	修士課程学生	スピロ型天然物の新合成手法	平成 20 年 4 月～最終時
北村 圭	東京工業大学大学院理工学研究科	修士課程学生	アリール C-グリコシド型天然物の合成	平成 20 年 4 月～最終時
Hsu Day-Shin	東京工業大学大学院理工学研究科	JST 研究員	アミノ糖類の合成研究	平成 16 年 11 月～平成 17 年 11 月
松橋 美奈子	東京工業大学大学院理工学研究科	JST 研究補助員	研究チーム事務	平成 16 年 11 月～平成 18 年 3 月
邊 玲美	東京工業大学大学院理工学研究科	博士課程学生	ラビドマイシンの全合成	平成 16 年 11 月～平成 17 年 3 月
蓮 芳文	東京工業大学大学院理工学研究科	博士課程学生	ポリケチド型天然物の新合成手法	平成 16 年 11 月～平成 17 年 3 月
畠山 恵介	東京工業大学大学院理工学研究科	博士課程学生	ポリフェノール系化合物の合成研究	平成 16 年 11 月～平成 17 年 3 月
指宿 洋介	東京工業大学大学院理工学研究科	博士課程学生	芳香族合成の新手法	平成 16 年 11 月～平成 18 年 3 月
田宮 実	東京工業大学大学院理工学研究科	博士課程学生	糖鎖認識化合物の合成研究	平成 16 年 11 月～平成 18 年 3 月
鈴木 武明	東京工業大学大学院理工学研究科	博士課程学生	多環式芳香族の合成研究	平成 16 年 11 月～平成 18 年 3 月
森 啓二	東京工業大学大学院理工学研究科	博士課程学生	抗生物質 TAN-1085 の全合成	平成 16 年 11 月～平成 18 年 3 月
瀧川 紘	東京工業大学大学院理工学研究科	博士課程学生	有機触媒を用いる不斉反応の開発	平成 16 年 11 月～平成 18 年 3 月
増尾 律己	東京工業大学大学院理工学研究科	博士課程学生	抗生物質 FD-594 の合成	平成 16 年 11 月～平成 19 年 3 月
岩田 伸	東京工業大学大学院理工学研究科	博士課程学生	小員環化合物の新規合成法	平成 16 年 11 月～平成 19 年 3 月

里 和彦	東京工業大学大学院理工学研究科	修士課程学生	計算化学的手法による反応解析	平成16年11月～平成17年3月
渡邊 ゆきえ	東京工業大学大学院理工学研究科	修士課程学生	プルマイシン類の合成研究	平成17年4月～平成18年3月
田中 悠也	東京工業大学大学院理工学研究科	修士課程学生	抗生物質 TAN-1085 の合成研究	平成18年4月～平成19年3月
片岡 紘子	東京工業大学大学院理工学研究科	修士課程学生	生理活性ピアリアル類の合成研究	平成18年4月～平成19年3月
吉田 早紀	東京工業大学大学院理工学研究科	修士課程学生	抗生物質 FD-594 の合成研究	平成18年4月～平成19年3月
山口 亮	東京工業大学大学院理工学研究科	修士課程学生	芳香族ポリケチドの合成	平成18年4月～平成19年3月

②生体触媒反応グループ

氏名	所属	役職	研究項目	参加時期
須貝 威	慶應義塾大学薬学部	教授	生体触媒、化学的官能基変換を相補的に用いる含ヘテロ化合物の合成	平成16年11月～最終時
庄司 満	慶應義塾大学薬学部	准教授	生体触媒を活用する含ヘテロ原子生物活性物質の合成	平成21年4月～最終時
稲見 圭子	慶應義塾大学薬学部	専任講師	生体触媒、化学的官能基変換を相補的に用いる含ヘテロ化合物の合成	平成20年4月～平成20年9月
東 利則	慶應義塾大学薬学部	助教	生体触媒、化学的官能基変換を相補的に用いる含ヘテロ化合物の合成	平成20年4月～最終時
藤枝 茂雄	慶應義塾大学大学院理工学研究科	修士課程学生	酵母還元を用いる光学活性分子内ヘミアセタール合成	平成16年11月～平成17年3月
浅野 正義	慶應義塾大学大学院理工学研究科	修士課程学生	α カルバミルオキシ酸エステルの酵素光学分割	平成16年11月～平成19年3月
松田 将明	慶應義塾大学大学院理工学研究科	修士課程学生	立体的に込んだカルボニル基を不斉還元可能な菌株の検索	平成16年11月～平成19年3月
永井 康仁	慶應義塾大学大学院理工学研究科	修士課程学生	酵母還元を用いる光学活性分子内ヘミアセタール合成	平成17年4月～平成20年3月
藤野 彩	慶應義塾大学大学院理工学研究科	修士課程学生	環状炭酸エステル類およびオキサゾリジノン類の光学活性体合成	平成17年4月～平成20年3月
平岡 千尋	慶應義塾大学大学院理工学研究科	修士課程学生	2-シアノ置換基を有する環状1,3-ジケトンの酵母還元	平成17年4月～平成20年3月

松田 晶子	慶應義塾大学大学院理工学研究科	修士課程学生	ヘテロ環を有し、立体的に込んだカルボニル基の不斉還元	平成 18 年 4 月～ 平成 20 年 3 月
木内 俊之	慶應義塾大学理工学部	学部学生	光学活性含窒素環状ヒドロキシケトンの合成	平成 18 年 4 月～ 平成 19 年 3 月
濱田 学	慶應義塾大学大学院理工学研究科	博士課程学生	ヘテロ環を有し、立体的に込んだエステル類の鏡像選択的加水分解を基盤とする光学活性物質の合成	平成 19 年 4 月～ 最終時
阿部 智香	慶應義塾大学大学院理工学研究科	修士課程学生	ヘテロ環を有し、立体的に込んだカルボニル基の不斉還元を基盤とする光学活性物質の合成	平成 18 年 4 月～ 平成 21 年 3 月
橘田 和憲	慶應義塾大学大学院理工学研究科	修士課程学生	エポキシドに対する求核攻撃を基盤とする酵素-化学複合合成	平成 18 年 4 月～ 平成 21 年 3 月
辰巳 裕紀	慶應義塾大学大学院薬学研究科薬学専攻	修士課程学生	多価フェノール類の微生物・酵素変換を基盤とする生物活性物質の合成	平成 20 年 4 月～ 平成 21 年 3 月
中込 温子	慶應義塾大学大学院薬学研究科薬学専攻	修士課程学生	エポキシドヒドロラーゼを活用する有用物質の酵素-化学複合合成	平成 20 年 4 月～ 平成 21 年 3 月
伊藤 節	慶應義塾大学大学院薬学研究科薬学専攻	修士課程学生	酵素触媒を活用する配糖化	平成 20 年 4 月～ 最終時
植村 公一	慶應義塾大学大学院薬学研究科薬学専攻	修士課程学生	ヘテロ環を有し、酵素を用いた遠隔位の立体化学認識を基盤とする生物活性物質の合成	平成 20 年 4 月～ 最終時
坂本 真希	慶應義塾大学大学院薬学研究科薬学専攻	修士課程学生	エポキシドヒドロラーゼを活用する有用物質の酵素-化学複合合成	平成 20 年 4 月～ 最終時
北村 有里夏	慶應義塾大学大学院理工学研究科基礎理工学専攻	修士課程学生	多価フェノール類の微生物・酵素変換を基盤とする生物活性物質の合成	平成 20 年 4 月～ 最終時
長本 雅司	慶應義塾大学大学院理工学研究科基礎理工学専攻	修士課程学生	酵素の基質となる含窒素化合物の合成	平成 20 年 4 月～ 平成 21 年 3 月
井波 義和	慶應義塾大学大学院薬学研究科薬学専攻	修士課程学生	生体触媒を活用する含ヘテロ原子生物活性物質の合成	平成 20 年 4 月～ 最終時
植田 裕二	慶應義塾大学大学院薬学研究科薬学専攻	修士課程学生	糖質に関連する酵素触媒変換反応の検討	平成 20 年 4 月～ 最終時
新津 幸洋	慶應義塾大学大学院薬学研究科薬学専攻	修士課程学生	ヘテロ環を有し、立体的に込んだエステル類の鏡像選択的加水分解を基盤とする光学活性物質の合成	平成 20 年 4 月～ 最終時
大橋 乃梨子	慶應義塾大学薬学部薬学科	学部学生	エポキシドヒドロラーゼを活用する有用物質の酵素-化学複合合成	平成 20 年 4 月～ 平成 21 年 3 月
桂山 曜	慶應義塾大学薬学部薬学科	学部学生	ヘテロ環を有し、立体的に込んだエステル類の鏡像選択的加水分解を基盤とする光学活性物質の合成	平成 20 年 4 月～ 平成 21 年 3 月

小崎 悠香	慶應義塾大学薬学部薬学科	学部学生	多価フェノール類の微生物・酵素変換を基盤とする生物活性物質の合成	平成 20 年 4 月～ 平成 21 年 3 月
野口 敦子	慶應義塾大学薬学部薬学科	学部学生	ヘテロ環を有し、立体的に込んだエステル類の鏡像選択的加水分解を基盤とする光学活性物質の合成	平成 20 年 4 月～ 平成 21 年 3 月
栗原 徹	慶應義塾大学薬学部薬学科	学部学生	多価フェノール類の微生物・酵素変換を基盤とする生物活性物質の合成	平成 21 年 4 月～ 最終時
清水 賢一	慶應義塾大学薬学部薬学科	学部学生	エポキシドヒドロラーゼを活用する有用物質の酵素-化学複合合成	平成 21 年 4 月～ 平成 21 年 10 月

7. 研究期間中の主な活動

(1) ワークショップ・シンポジウム等

年月日	名称	場所	参加人数	概要
09/09/17 09/09/19	グループセミナー	熱海ニュー フジヤホテル	32	中間発表会を行い、活発な 討議を行った。
08/12/26	有機合成力研究会	JST 発展 研究事務所	11	有機合成化学の今後の発 展を図る目的で討議した
08/10/23 08/10/25	グループセミナー	日本ゼオン 一碧荘	30	中間発表会を行い、活発な 討議を行った。
06/09/28- 06/09/30	グループセミナー	富士箱根ラ ンド	32	中間発表会を行い、活発な 討議を行った。
06/03/07- 06/03/09	グループセミナー	日本ゼオン 一碧荘	33	研究発表会を行い、活発な 討議を行った。
04/10/21- 04/10/23	グループセミナー	日本ゼオン 一碧荘	30	中間発表会を行い、活発な 討議を行った。

(2) 招聘した研究者等 該当ありません。

氏名 (所属、役職)	招聘の目的	滞在先	滞在期間

8. 発展研究による主な研究成果

(1) 論文発表 (英文論文 60 件 邦文論文 1 件)

ハイブリッド合成グループ (原著論文; 英文論文 49 件 邦文論文 0 件)

1. Cationic Zirconocene- or Hafnocene-Based Lewis Acids in Organic Synthesis: Glycoside-Flavonoid Analogy, *Tetrahedron*, **60**, 1365–1373 (2004), by K. Ohmori, K. Hatakeyama, H. Ohrui, and K. Suzuki. doi:10.1016/j.tet.2003.08.076
2. Sc(OTf)₃ as an Efficient Catalyst for Aryl C-Glycoside Synthesis, *Synlett*, 225–230 (2004), by A. Ben, T. Yamauchi, T. Matsumoto, and K. Suzuki. doi:10.1055/s-2003-44988
3. A Novel Approach to Erythrinan Alkaloids by Utilizing Substituted Biphenyl as Building Block, *Synlett*, 615–618, (2004), by Y. Yasui, Y. Koga, K. Suzuki, and T. Matsumoto. doi: 10.1055/s-2004-817753
4. Transmission of Axial Chirality to Spiro Center Chirality, Enabling Enantiospecific Access to Erythrinan Alkaloids, *Synlett*, 618–622, (2004) by Y. Yasui, K. Suzuki, and T. Matsumoto. doi: 10.1055/s-2004-817754
5. Concise Total Synthesis and Structural Assignment of (+)-TAN-1085, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **43**, 3167–3171 (2004), by K. Ohmori, K. Mori, Y. Ishikawa, H. Tsuruta, and K. Suzuki. doi: 10.1002/anie.200453801
6. Concise Three-Component Synthesis of Defucogilvocarcin M, *Org. Lett.*, **6**, 2503–2505 (2004), by I. Takemura, K. Imura, T. Matsumoto, and K. Suzuki. doi: 10.1021/ol049261u

7. Thiazolium Ylide Catalyzed Intramolecular Benzoin-Forming Reactions: Substrate Scope, *Adv. Synth. Catalysis*, **346**, 1097–1100 (2004), by Y. Hachisu, J. W. Bode, and K. Suzuki. doi:10.1002/adsc.200404092
8. Oligomeric Catechins: Enabling Synthetic Strategy via Orthogonal Activation and C(8)-Protection, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **101**, 12002–12007 (2004), by K. Ohmori, N. Ushimaru, and K. Suzuki. doi: 10.1073/pnas.0401651101
9. Efficient Synthetic Route to Ravidosamine Derivatives, *Synlett*, 801–804 (2005), by D.-S. Hsu, T. Matsumoto, and K. Suzuki. doi: 10.1055/s-2005-864792
10. Synthesis of *rac*-Lotthanongine, Novel Natural Product with Flavane–Indole Hybrid Structure, *Synlett*, 1311–1315 (2005) by K. Hatakeyama, K. Ohmori, and K. Suzuki. doi: 10.1055/s-2005-868485
11. Regio- and Stereo-Controlled Total Synthesis of Benanomycin B, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **44**, 3871–3875 (2005), by K. Ohmori, M. Tamiya, M. Kitamura, H. Kato, M. Oorui, and K. Suzuki. doi: 10.1002/anie.200501210
12. Bis-C-Glycosylation of Resorcinol Derivatives by an O→C-Glycoside Rearrangement, *Synlett*, 399–402 (2006), by T. Yamauchi, Y. Watanabe, K. Suzuki, and T. Matsumoto. doi: 10.1055/s-2006-932463
13. Synthesis of L-Vancosamine Derivatives from Methyl α -D-Mannopyranoside, *Synlett*, 469–471 (2006), by D.-S. Hsu, T. Matsumoto, and K. Suzuki. doi: 10.1055/s-2006-926231
14. Sc(OTf)₃-catalyzed C-Glycosylation of β -Diketones. A Facile Access to Useful Precursors of Heteroaromatic C-Glycosides, *Heterocycles*, **66**, 153–160 (2006), by T. Yamauchi, M. Shigeta, T. Matsumoto, and K. Suzuki. doi: 10.3987/COM-05-S(K)65
- 15. Catalytic, Enantioselective Aldehyde–Ketone Acyloin Cyclizations, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**, 3492–3494 (2006), by H. Takikawa, Y. Hachisu, J. W. Bode, and K. Suzuki. doi: 10.1002/anie.200600268
16. Poly-oxygenated Tricyclobutabenzene via Repeated [2+2] Cycloaddition of Benzyne and Ketene Silyl Acetal, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 3534–3535 (2006), by T. Hamura, Y. Ibusuki, H. Uekusa, T. Matsumoto, and K. Suzuki. doi: 10.1021/ja0602647
17. Peri-selectivity in Thermolysis of Acyloxybenzocyclobutenes Possessing α,β -Unsaturated Carbonyl Group: Synthesis of 2-Benzoxin Derivatives, *Chem. Lett.*, **35**, 730–731 (2006), by T. Hamura, N. Kawano, T. Matsumoto, and K. Suzuki. doi: 10.1246/cl.2006.730
18. Convergence in [2+2+2] Modular Synthesis of β -Phenyl-naphthalene Motif in Polyaromatic Natural Products, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 6673–6676 (2006), by I. Takemura, K. Imura, T. Matsumoto, and K. Suzuki. doi:10.1016/j.tetlet.2006.06.078
19. Impressive Changeover of the Reaction Course in Ring Enlargement of Vinylbenzocyclobutenol, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 6677–6679 (2006), by I. Takemura, K. Imura, T. Matsumoto, and K. Suzuki. doi:10.1016/j.tetlet.2006.06.079
20. Facile One-pot Synthesis of Resorcinol Bis-C-Glycosides Possessing Two Same Sugar Moieties, *Synthesis*, 2818–2824 (2006), by T. Yamauchi, Y. Watanabe, K. Suzuki, and T. Matsumoto. doi: 10.1055/s-2006-942526
21. Tandem Ring Expansion of Alkenylbenzocyclobutenol Derivatives into Substituted Naphthalenes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**, 6294–6296 (2006), by T. Hamura, T. Suzuki, T. Matsumoto, and K. Suzuki. doi: 10.1002/anie.200602428
22. Two-Directional Annelation: Dual Benzyne Cycloadditions Starting from Bis(sulfonyloxy)diodobenzene, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**, 6842–6844 (2006), by T. Hamura, T. Arisawa, T. Matsumoto, and K. Suzuki. doi: 10.1002/anie.200602539
23. General and Convenient Approach to Flavan-3-ols: Stereoselective Synthesis of (–)-Galocatechin, *Chem. Lett.*, **35**, 1006–1007 (2006), by T. Higuchi, K. Ohmori, and K. Suzuki. doi:10.1246/cl.2006.1006
24. Dodecamethoxy- and Hexa-oxo-tricyclobutabenzene: Synthesis and Characterization, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 10032–10033 (2006), by T. Hamura, Y. Ibusuki, H. Uekusa, T. Matsumoto, J. S. Siegel, K. K. Baldrige, and K. Suzuki. doi: 10.1021/ja064063e
25. Concise Synthesis of (+/–)- γ -Indomycinone, *Chem. Lett.*, **35**, 1016–1017 (2006), by D.-S. Hsu, T. Matsumoto, and K. Suzuki. doi:10.1246/cl.2006.1016
26. Preparation of Benzocyclobutenone Derivatives Based on Efficient Generation of Benzyne, *Org. Syn.*, **84**, 272–284 (2007), by S. Tsujiyama and K. Suzuki.
27. Two Isolable Conformers of Dihydropentahelicenediol Derivatives: Stereochemical Property and Its Utility for Asymmetric Reactions, *Chem. Lett.*, **36**, 328–329 (2007), by K. Ohmori, S. Furuya, S. Yamanoi, and K. Suzuki. doi: 10.1246/cl.2007.328

28. Stereoselective Access to Functionalized Dihydrophenathrenes via Reductive Cyclization of Biraryl Ene-Aldehydes, *Synlett*, 780–784 (2007), by M. Tamiya, C. Jäger, K. Ohmori, and K. Suzuki. doi: 10.1055/s-2007-970771
29. Mukaiyama Aldol Reaction of Ester Acceptors: Organoaluminums Catalyze Nucleophilic Addition of Ketene Silyl Acetals, *Chem. Lett.*, **36**, 538–539 (2007), by S. Iwata, T. Hamura, T. Matsumoto, and K. Suzuki. doi:10.1246/cl.2007.538
30. Synthesis of Highly Functionalized Isoxazoles via Base-promoted Cyclocondensation of Stable Nitrile Oxides with Active Methylene Compounds, *Synlett*, 2252–2256 (2007), by H. Takikawa, K. Hikita, and K. Suzuki. doi: 10.1055/s-2007-985561
- 31. General Synthetic Route to Benanomicin–Pradimicin Antibiotics, *Chem. Eur. J.*, **13**, 9791–9823 (2007), by M. Tamiya, K. Ohmori, M. Kitamura, T. Arai, H. Kato, M. Oorui, and K. Suzuki. doi: 10.1002/chem.200700863
- 32. Modified Chiral Triazolium Salts for Enantioselective Benzoin Cyclization of Enolizable Keto-aldehydes: Synthesis of (+)-Sappanone B, *Org. Lett.*, **9**, 2713–2716 (2007), by H. Takikawa and K. Suzuki. doi: 10.1021/ol070929p
33. Isoxazole-Directed Pinacol Rearrangement: Stereocontrolled Approach to Angular Stereogenic Centers, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **46**, 3252–3254 (2007), by K. Suzuki, H. Takikawa, Y. Hachisu, J. W. Bode. doi: 10.1002/anie.200605138
34. Total Synthesis and Structure Assignment of the Anthrone C-Glycoside Cassialoin, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47**, 1084–1087 (2008), by Y. Koyama, R. Yamaguchi, and K. Suzuki. doi: 10.1002/anie.200704625
35. Ring Selectivity: Successive Ring Expansion of Two Benzocyclobutenes for Divergent Access to Angular and Linear Benzanthraquinone, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47**, 2248–2252 (2008), T. Suzuki, T. Hamura, and K. Suzuki. doi: 10.1002/anie.200705630
36. Synthesis and Stereochemical Assignment of Angucycline Antibiotic, PD-116740, *Chem. Lett.*, **37**, 470–471 (2008), by K. Mori, Y. Tanaka, K. Ohmori, and K. Suzuki. doi: 10.1246/cl.2008.470
37. Linearly Fused Dicyclobutabenzenes via Dual, Regioselective Cycloadditions of 1,4-Benzdiyne Equivalent and Ketene Silyl Acetals, *Synlett*, 1179–1184 (2008), by T. Arisawa, T. Hamura, H. Uekusa, T. Matsumoto, K. Suzuki. doi: 10.1055/s-2008-1072729
38. 2,5-Dihydroxyterephthalates, 2,5-Dichloro-1,4-benzoquinone-3,6-dicarboxylates, and Polymorphic 2,5-Dichloro-3,6-dihydroxyterephthalates, *Synthesis*, 2303–2306 (2008), by L. Hintermann, and K. Suzuki. doi: 10.1055/s-2008-1067145
39. Formation of α -Hydroxy- β -diketones through Hydroxylation of Isoxazolium Salts: Stereoselective Approach to Angular *cis*-Diol in Polycyclic System, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47**, 7446–7449 (2008), by H. Takikawa, A. Takada, K. Hikita, and K. Suzuki. doi: 10.1002/anie.200801586
40. Isoxazole-Assisted Direct Substitution of Hydroxy Group in α -Ketols: Stereocontrolled Introduction of Angular Substituents in Polycyclic System, *Angew. Chem. Int. Ed.* **47**, 9887–9890 (2008), by H. Takikawa, K. Hikita and K. Suzuki. doi: 10.1002/anie.200801577
41. Solvent-Controlled Leaving-Group Selectivity in Aromatic Nucleophilic Substitution, *Org. Lett.*, **10**, 4859–4862 (2008), by L. Hintermann, R. Masuo, and K. Suzuki. doi: 10.1021/ol801962a
42. Enantio-divergent Synthesis of Tetra-Ortho-Substituted Biphenyls by Enzymatic Desymmetrization, *Synlett*, 941–944 (2009) by K. Okuyama, K. Shingubara, S. Tsujiyama, K. Suzuki, and T. Matsumoto. doi: 10.1055/s-0028-1088215
43. First Total Synthesis of (+)-11-Hydroxyerythratidine, *Synlett*, 1041–1046 (2009) by T. Onoda, Y. Takikawa, T. Fujimoto, Y. Yasui, K. Suzuki, and T. Matsumoto. doi: 10.1055/s-0028-1088157
- 44. First Stereoselective Total Synthesis of FD-594 Aglycon, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **48**, 3462–3465 (2009) by R. Masuo, L. Hintermann, Saki Yoshida, K. Ohmori, and K. Suzuki. doi: 10.1002/anie.200806338
- 45. Stereochemical Relay via Axially Chiral Styrenes: Asymmetric Synthesis of the Antibiotic TAN-1085, *Angew. Chem. Int. Ed.* **48**, 5633–5637 (2009), by K. Mori, K. Ohmori, and K. Suzuki. doi: 10.1002/anie.200901968
46. Hydrogen-Bond Control in Axially Chiral Styrenes: Selective Synthesis of Enantiomerically Pure C2-Symmetric Paracyclophanes, *Angew. Chem. Int. Ed.* **48**, 5638–5641 (2009), by K. Mori, K. Ohmori, and K. Suzuki. doi: 10.1002/anie.200901974

47. Stereocontrolled Synthesis of (-)-Afzelechin: General Route to Catechin-Class Polyphenols by Solving S_N2 vs S_N1 Problem, *Chem. Lett.*, **38**, 934–935 (2009), by K. Ohmori, M. Takeda, T. Higuchi, T. Shono, and K. Suzuki. doi:10.1246/cl.2009.934
48. Total Synthesis and Absolute Configuration of Macrocidin A, a Cyclophane Tetramic Acid Natural Product, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **49**, 881–885 (2010), by T. Yoshinari, M. G. Schrems, A. Pfaltz, K. Suzuki. doi: 10.1002/anie.200906362
49. Hexaradialenes via Successive Ring Openings of Trisalkoxytricyclobutabenzenes: Synthesis and Characterization, *Angew. Chem. Int. Ed.*, *in press*, by S. Shinozaki, T. Hamura, Y. Ibusuki, K. Fujii, H. Uekusa, and K. Suzuki. doi: 10.1002/anie.200907305

ハイブリッド合成グループ (総説など ; 英文論文 0 件 邦文論文 4 件)

1. 進化を続ける有機触媒、化学フロンティア 2 1、136–149 (2009)、鈴木啓介・瀧川紘
2. 天然有機化合物の合成戦略、現代化学への入門 1 0、(2007)、鈴木啓介
3. 糖化合物の周辺に学んだ有機合成化学、有機合成化学協会誌、65, 175–182 (2007)、鈴木啓介
4. 有機分子触媒の新展開、243–258 (2006)、鈴木啓介・瀧川紘
5. ハイブリッド型天然物の合成研究、化学と生物、**44**, 135–141 (2006)、鈴木啓介

生体触媒反応グループ (原著論文 ; 英文論文 11 件 邦文論文 0 件)

1. Chemo-enzymatic Short-step Total Synthesis of Symbioramide, *Tetrahedron Lett.***46**, 3291-3295 (2005), by T. Takamami, H. Tokoro, D. Kato, S. Nishiyama, T. Sugai. doi:10.1016/j.tetlet.2005.03.093
2. Chemo-enzymatic Route to Both Enantiomers of 1-Isopropyl-3a-methyloctahydroinden-4-one Derivative, a Synthetic Intermediate for Sesqui- and Diterpenoids; *Adv. Synth. Catal.* **347**, 1099-1109 (2005), by S. Fujieda, M. Tomita, K. Fuhshuku, S. Ohba, S. Nishiyama, T. Sugai. doi: 10.1002/adsc.200505034
3. An Efficient Route to (S)-Azetidine-2-carboxylic Acid: *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **69**, 1892-1987 (2005), by Y. Futamura, M. Kurokawa, R. Obata, S. Nishiyama, T. Sugai. doi:10.1271/bbb.69.1892
4. An Expeditious Chemo-enzymatic Synthesis of Dihydronorcapsaisin β -D-Glucopyranoside; *Science and Technology of Advanced Materials*, **7**, 197-201 (2006), by I. Sultana, M. Shimamoto, R. Obata, S. Nishiyama, T. Sugai. doi: 10.1016/j.stam.2005.10.005
5. Screening, Substrate Specificity and Stereoselectivity of Yeast strains, Which Reduce Sterically Hindered Isopropyl Ketones; *Tetrahedron: Asymmetry*, **17**, 3357-3368 (2006), by C. Hiraoka, M. Matsuda, Y. Suzuki, S. Fujieda, M. Tomita, K. Fuhshuku, R. Obata, S. Nishiyama, T. Sugai. doi:10.1016/j.tetasy.2006.12.013
6. *Bacillus subtilis* Epoxide Hydrolase-catalyzed Preparation of Enantiopure 2-Methylpropane-1,2,3-triol Monobenzyl Ether and its Application to Expeditious Synthesis of (R)-Bicalutamide; *Tetrahedron Lett.*, **48**, 979-983 (2007), by A. Fujino, M. Asano, H. Yamaguchi, N. Shirasaka, A. Sakoda, M. Ikunaka, R. Obata, S. Nishiyama, T. Sugai. doi:10.1016/j.tetlet.2006.12.011
7. First total synthesis of modiolide A, based on the whole-cell yeast-catalyzed asymmetric reduction of a propargyl ketone; *Tetrahedron*, **63**, 8752-8760 (2007), by M. Matsuda, T. Yamazaki, K. Fuhshuku, T. Sugai. doi:10.1016/j.tet.2007.06.038
8. Chemoenzymatic Approach to Enantiomerically Pure (R)-3-Hydroxy-3-methyl-4-pentenoic Acid Ester and Its Application to Formal Total Synthesis of Taurospongins A, *Adv. Synth. Catal.* **358**, 1712-1716 (2008), by A. Fujino and T. Sugai. doi: 10.1002/adsc.200800191

9. Regio- and chemoselective manipulation under mild conditions on glucosamine derivatives for oligosaccharide synthesis and its application towards *N*-acetyl-D-lactosamine and Lewis X trisaccharide, *Tetrahedron*, **64**, 9599-9606 (2008), by Y. Nagai, N. Ito, I. Sultana, and T. Sugai. doi:10.1016/j.tet.2008.07.048
10. A Short-step Chemo-enzymatic Synthesis of a Precursor for L-Nucleosides from D-Lyxose; *J. Mol. Catal. B: Enz.*, **59**, 197-200 (2009), by K. Kitsuda, J. Calveras, Y. Nagai, T. Higashi, T. Sugai. doi:10.1016/j.molcatb.2009.02.014
11. Enzyme-catalyzed enantiomeric resolution of 3,8-dioxatricyclo[3.2.1.0^{2,4}]octane-6-carboxylic esters and the application to the synthesis of 3-epishikimic acid; *Tetrahedron: Asymmetry* **20**, 2105-2111 (2009), M. Hamada, Y. Inami, Y. Nagai, T. Higashi, M. Shoji, S. Ogawa, K. Umezawa, T. Sugai. doi:10.1016/j.tetasy.2009.07.049

生体触媒反応グループ（総説など：英文論文 0 件 邦文論文 6 件）

1. 生命分子の変化をつかさどるタンパク触媒－酵素－触媒のしくみ、鏡像異性とのかわりから物質合成まで；*化学と教育*、**53**, 436-439 (2005)、須貝 威、浅野正義.
2. 物質合成の設計図にブレークスルーを：酵素触媒の活躍と未来；*バイオインダストリー*、**23**, 5-6 (2006)、須貝 威.
3. 酵素・微生物触媒反応を基盤とする有用物質合成への展開；*有機合成化学協会誌*、**64**, 664-676 (2006)、富宿賢一、西山 繁、須貝 威.
4. 酵素光学分割を基盤とする、光学活性アミノ酸・アミノアルコール調製に向けたプロセス開発；*ケミカルエンジニアリング*、**51**, 691-696 (2006)、須貝 威、富宿賢一、小島りか、西山 繁.
5. プロセス化学の新潮流－酵素触媒と化学合成をいかに相乗的に活用するか－；*バイオインダストリー*、**26**, 14-20 (2009)、東 利則、須貝 威、濱田 学、梅澤一夫.
6. 位置・立体選択的反応を鍵段階とする酵素－化学複合合成法の開発；正田晋一郎、稲津敏行編、「複合糖質の化学と最新応用技術」、pp. 73-82、シーエムシー (2009)、橘田和憲、濱田 学、梅澤一夫、東 利則、須貝 威.

(2) 口頭発表

① 学会

国内 226 件, 海外 65 件

② その他

国内 10 件, 海外 0 件

(3) 特許出願 (SORST 研究の成果に関わる特許 (出願人が JST 以外のものを含む))

	件数
国内出願	1
海外出願	1
計	2

(4) その他特記事項

ハイブリッド合成グループ

井上研究奨励賞 (平成 22 年)：瀧川 紘

「イソオキサゾールの特性を利用したポリケチド由来の多環性化合物の合成研究」

日本化学会賞（平成20年）：鈴木啓介
「高次構造を有する有機分子の効率的構築法に関する研究」

フンボルト賞（平成20年）：鈴木啓介

東工大挑戦的研究賞（平成20年）：大森 建
「フラボノイド系ポリフェノールの合成法と機能解析に関する研究」

Merck-Banyu Lectureship Award（平成20年）：大森 建
「多環芳香族骨格をモチーフとする生理活性天然物の全合成研究」

日本化学会第88春季年会「学生講演賞」（平成20年）：鈴木武明
「ビス-ベンゾシクロブテン誘導体の環選択的反応と多環式化合物合成への応用」

日本化学会第88春季年会「学生講演賞」（平成20年）：樋口 岳
「カテキン類の汎用的合成法の開発」

文部科学大臣表彰科学技術賞（平成18年）：鈴木 啓介
「ハイブリッド構造を有する生理活性天然有機化合物の合成研究」

日本化学会進歩賞（平成18年度）：羽村 季之
「シクロブテンを中心とする歪み化合物の合成、反応と構造化学に関する研究」

IUPAC Poster Prize (25th IUPAC International Conference, Jul 2006) :大森 建
「Convergent Strategy to Oligocatechins based on the Flavonoid-Sugar Analogy」

若手講演賞（第51回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2006年6月）：奥山 久美
「酵素触媒を用いるオルト四置換軸不斉ビフェニルのエナンチオ選択的合成」

若手講演賞（第51回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2006年6月）：有澤 哲
「ベンザインの連続型環付加反応の開発」

学生講演賞（日本化学会第86春季年会、2006年3月）：森 啓二
「抗生物質 TAN-1085 の不斉全合成：軸不斉スチレンを利用する不斉合成へのアプローチ」

学生講演賞（日本化学会第86春季年会、2006年3月）：瀧川 紘
「核間位に連続不斉中心を有する多環性化合物の選択的合成法」

若手講演賞（第49回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2005年5月）：鈴木 武明
「ビスベンゾシクロブテン誘導体の逐次活性化による多官能性アントラキノン誘導体の合成」

生体触媒反応グループ

優秀ポスター発表表彰（第9回生体触媒化学びわ湖シンポジウム、2006年1月）：平岡 千尋、
「立体障害の大きいカルボニル化合物の微生物不斉還元：基質特異性および立体選択性」

最優秀ポスター発表表彰（第10回生体触媒化学シンポジウム、2006年12月）：藤野 彩、「エ
ポキシドヒドロラーゼによる光学分割を用いた(*R*)-体ビカルタミドの合成」

最優秀ポスター発表表彰（第11回生体触媒化学シンポジウム、2008年1月）：阿部 智香、「芳
香族ケトンの微生物不斉還元を鍵段階とする、TBMBカルボン酸の光学分割」

優秀ポスター発表表彰（第11回生体触媒化学シンポジウム、2008年1月）：濱田 学、「加水

分解酵素を利用するカルバ糖関連化合物の光学分割」

優秀ポスター発表表彰（第12回生体触媒化学シンポジウム、2008年12月）：阿部 智香、「含フッ素芳香族化合物の不斉還元・速度論的光学分割に関する検討」

最優秀ポスター発表表彰（第13回生体触媒化学シンポジウム、2009年12月）：濱田 学、「リパーゼを用いた環状ポリオール的位置・立体選択的アシル化」

9. 結び

ハイブリッド合成グループ

天然物合成は、歴史的に糖質、テルペンなど、生合成類型ごとに発展してきたが、これらが同一分子内に複合化した“ハイブリッド型”化合物が合成標的となると、個別の合成手法や合成論理に矛盾が生ずる。我々はこのような矛盾に着目し、ハイブリッド型化合物の高効率構築法の開拓を目指した新反応や新合成法の創製研究を行ってきた。その結果、こうした複合型分子の構築を通じ、高次の有機合成化学の開拓に大きな地歩を築くことができた。

本研究を通じて開発された新たな合成反応（*tactics*）や合成論理（*strategy*）は、学術的、そして産業的發展に直接貢献することができる。本研究のアプローチは有機合成に立脚した基礎研究であり、特異な機能を有する高次構造を創出する基盤技術として、生命科学やマテリアル科学、ナノ科学などの分野にも新鮮な知識を提供するものである。

生体触媒反応グループ

本研究費にもとづく研究遂行を通じ、国内外の多くのグループと切磋琢磨、あるいは貴重な討論助言を受け、国際レベルで確固たる地位を築きつつあり、2010年12月に予定されている環太平洋化学会議、生体触媒化学セッションにおいても、グループリーダー、須貝は招待講演者として招聘されている。大学、公的研究機関をはじめ、企業に到る多くの研究グループから、利害関係抜きに、有機合成プロセスに微生物・酵素触媒を使うなら、ここに相談すればうまく行く、との評判をいただくようになった。研究成果は大学院学生を中心とするメンバーの精力的な実験の賜物であり、卒業生はさまざまな分野・職種で活躍している。