

「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発を検討することにある。

平成14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発
3. プラジミシン-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

#### 生体触媒反応グループ

1. プロリン等環状アミノ酸の酵素光学分割
2. 酵母還元を用いた、キラル分子内アセタール類の合成と生成物の応用
3. 生物基質調製に有用な、芳香族・脂肪族化合物の溶解金属還元反応の開発

### 2. 研究実施内容

#### ハイブリッド合成グループ

以下の6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

先に最も典型的で、重要なアリーールC-グリコシド系抗生物質であるアクアヤマイシンの初の全合成に成功したが、本年度の研究では、その鍵段階の一つであるアリーールC-グリコ

シド化反応 ( $O \rightarrow C$ -グリコシド転位反応) に関し、ルイス酸の再検討を行い、有用な知見を得た。

#### (2) ラビドマイシンの改良合成

本プロジェクトの早期に完成したアミノ糖を含むアリールC-グリコシド系抗生物質、ラビドマイシンの効率化を目指し、アミノ糖の存在下で通用する、その芳香族骨格部分の短段階合成を検討した。ベンゾシクロブテンの誘導体にスチリル基を導入し、その熱的な環拡大反応により、高効率合成法を確立した。また、オキシアニオン促進型の環拡大反応を検討した結果、異性体生成反応を見出し、その機構解明にも成功した。

#### (3) プラジミシン- ベナノミシン系抗生物質の合成研究

ピナコール型の環化反応を活用し、アグリコン部分の合成に成功したが、ここから全合成に向けては問題がある。5環性ジオールの擬似C<sub>2</sub>対称性の問題に取り組む必要がある。検討の結果、分子内にアセタールとアルデヒドを併せ持った反応基質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た。特にここにおいては適切なプロトン供与体の存在が必須であることも判明し、再現性よくジオールの非対称化を行える条件を確立した。

#### (4) ポリフェノール系化合物の合成研究

カテキン骨格を構成要素とするポリフェノール系化合物の合成研究にも進展があった。すなわち、本研究では、近年、様々な生理活性が注目され始めた複合型ポリフェノール化合物の選択的合成法に関し、a) カテキンおよびエピカテキン誘導体の立体選択的結合形成反応、b) 選択的オリゴマー化、c) インドール類との複合化反応の三点を検討し、有望な結果を得ることができた。

#### (5) グループ選択的ヒドロアルミニウム化反応

分子内に不斉点を有するビスアルキニルアルコールのグループ選択的ヒドロアルミニウム化反応のscope and limitationの解明、ならびに天然物合成への展開について検討した。選択性を説明するオクタントモデルに基づき、種々のビスアルキニルアルコール誘導体の反応を試みた結果、本反応が広範な反応基質に適用できることを見出した。また、高度に酸素官能基化されたクエン酸構造を有する天然有機化合物の合成に本反応を適用した。

#### (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行った。芳香族クロロオキシムと1, 3ジケトンのエノラートとの反応は、位置選択的に進行し縮合環化生成物が得られることを見出した。この反応は機構的に興味深いばかりでなく、ポリケチド合成素子の選択的保護体が得られる点で合成化学的な有用性がある。また、活性種と目されるニトリルオキシドが、場合によっては安定に単離でき、しかも上述の縮合環化反応に効果的に利用できることも明らかにした。

#### 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。

D-プロリン（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結果、*C. antarctica*リパーゼが良好な結果を与えた。また、プロテアーゼを用いた反応では、アイソザイム間で鏡像体選択性が異なることも分った。得られたD-プロリン誘導体からRAMPの重要中間体を不斉合成した。

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、2位にアルケニル基等を持つ1,3-ジケトンには合成が困難なため、反応基質としては用いられていない。本研究では、生成物の持つ含ヘテロキラル素子としての有用性に着目し、それらの間接的構築法を試みた。すなわち、1,3-ジケトンにエノン共役付加させて得た環状トリケトンを酵母 *T. delbrueckii* による還元で光学的に純粋に得られるヘミアセタール生成物を2-アルケニル置換体に変換するアプローチである。検討の結果、アルコキシラジカルの $\cdot$ -開裂を基調とした変換によってこの目的を達成できることが分った。

エチレンジアミン-THF中でリチウム金属を用いた、アニソール類の迅速な脱メチル化法を開発した。この一電子還元が始まる芳香族ラジカルとメチルアニオンへの開裂反応は、ベンジルエーテル類、中でも $m$ -キシリルメチル保護基の除去に有効である。アリルアルコールやプロパルギルアルコールのベンジル保護体の反応に関し、興味ある有用な知見を得た。

### 3. 研究実施体制

#### ハイブリッド合成グループ

- ① 研究分担グループ長：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：
  - (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
  - (3) プラジミシン-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

#### 生体触媒反応グループ

- ① 研究分担グループ長：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
  - (1) プロリン等環状アミノ酸の酵素光学分割
  - (2) 酵母還元を用いた、キラル分子内アセタール類の合成と生成物の応用
  - (3) 生物基質調製に有用な、芳香族・脂肪族化合物の溶解金属還元反応の開発

### 4. 主な研究成果の発表（論文発表および特許出願）

#### (1) 論文（原著論文）発表

- 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 Dienylbenzocyclobutenes, *Chem. Lett.*, **2002**, 280– 281.
- T. Hamura, M. Miyamoto, K. Imura, T. Matsumoto, and K. Suzuki, Stereochemical Anomaly in the Thermal Conversion of 7,8-Dioxy-7-alkenylbenzocyclobutenes to Dihydronaphthalenes, *Org. Lett.*, **4**, 1675– 1678 (2002).
- T. Hamura, M. Kakinuma, S. Tsuji, T. Matsumoto, and K. Suzuki, Synthesis of Functionalized Cyclobutene Derivatives via Site-selective  $S_N2'$  Reaction of Dichlorocyclobutenes, *Chem. Lett.*, **2002**, 746– 747.
- T. Hamura, S. Tsuji, T. Matsumoto, and K. Suzuki, Single-Step Synthesis of Cyclooctadienone Derivatives by Reaction of Cyclobutenones with Dienyllithium, *Chem. Lett.*, **2002**, 748– 749.
- T. Hamura, T. Hosoya, H. Yamaguchi, Y. Kuriyama, M. Tanabe, M. Miyamoto, Y. Yasui, T. Matsumoto, and K. Suzuki, Facile Access to Versatile Polyaromatic Building Blocks: Selectively Protected Benzocyclobutenedione Derivatives via Regioselective [2+2] Cycloaddition of Benzyne and Ketene Silyl Acetal, *Helv. Chim. Acta*, **85**, 3589– 3604 (2002).
- T. Shinohara and K. Suzuki, Pinacol Rearrangement of Heterocycles, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 6937– 6940 (2002).
- K. Ohmori, M. Kitamura, Y. Ishikawa, H. Kato, M. Oorui, and K. Suzuki, Semi-Pinacol Strategy for Constructing B-Ring of Pradimicin– Benanomycin Antibiotics, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 7023– 7026 (2002).
- K. Ohmori, N. Ushimaru, and K. Suzuki, Stereoselective Substitution of Flavan Skeleton: Synthesis of Dryopteris Acid, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 7753– 7756 (2002).
- T. Hamura, N. Kawano, S. Tsuji, T. Matsumoto, and K. Suzuki, Single-Step Synthesis of Cyclooctadienone Derivatives by Reaction of Alkenylcyclobutenones with Alkenyllithiums, Enhanced Reactivity of  $8\pi$

Cyclization by Acetylating the Intermediary Lithium Tetraenolate, *Chem. Lett.*, **2002**, 1042– 1043.

- T. Hamura, M. Morita, T. Matsumoto, and K. Suzuki, Synthesis of Functionalized Biaryl Compounds via Ring Expansion of Alkenylcyclobutenones, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 167– 170 (2003).
- T. Shinohara and K. Suzuki, Facile One-pot Procedure for Et<sub>3</sub>Al-promoted Asymmetric Pinacol-type Rearrangement, *Synthesis*, 141– 146 (2003).
- J. W. Bode, Y. Hachisu, T. Matsuura, and K. Suzuki, Facile Construction and Divergent Transformation of Polycyclic Isoxazoles: Direct Access to Polyketide Architectures, *Org. Lett.*, **5**, 391– 394 (2003).
- J. W. Bode, H. Uekusa, and K. Suzuki, Isoxazole→Benzisoxazole Rearrangement Promoted Cascade Reactions Affording Stereodefined Polycycles, *Org. Lett.*, **5**, 395– 398 (2003).
- J. W. Bode, Y. Hachisu, T. Matsuura, and K. Suzuki, Amine-Promoted Cyclocondensation of Highly Substituted Aromatic Nitrile Oxides with Diketones, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 3555– 3558 (2003).
- J. W. Bode and K. Suzuki, Structural Incongruities of Coleophomone Natural Products: Insights by Total Synthesis of a Semi-Synthetic Derivative, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 3559– 3563 (2003).
- Y. Tokuda, Y. Takahashi, K. Matoishi, Y. Ito, and T. Sugai, Expedient Route to GlcNAc-Cbz-Asn by Chemo-enzymatic Synthesis, *Synlett*, 57– 60 (2002).
- M. Kimura, A. Kuboki, and T. Sugai: Chemo-enzymatic Synthesis of Enantiomerically Pure (*R*)-2-Naphthylmethoxyacetic acid; *Tetrahedron: Asymmetry*, **13**, 1059– 1068 (2002).
- K. Fuhshuku and T. Sugai, Access to Enantiomerically Pure Intermediates of Geosmin Synthesis Starting from (4*aS*, 8*S*)-4, 4*a*, 5, 6, 7, 8-Hexahydro-4*a*, 8-dimethylnaphthalen-2(3*H*)-one; *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **66**, 2267– 2272 (2002).
- Y. Einaga, T. Yamamoto, T. Sugai, and O. Sato, Reversible Photo-controllable Magnetic Vesicles Consisting of Azobenzene, *Chem. Mater.*, **14**, 4846– 4850 (2002).
- Y. Einaga, M. Taguchi, G. Li, T. Akitsu, G. Gu, T. Sugai, and O. Sato, Magnetization Increase of Iron Oxide by Photoinduced Aggregation of Spiropyran, *Chem. Mater.*, **15**, 8– 10 (2003).
- F. Doi, T. Ogamino, T. Sugai, and S. Nishiyama, Synthesis of Bioactive Sesquiterpene Heliannuol E Involving a Ring-expansion Reaction of Spirodienones, *Synlett*, 411– 413 (2003).

- M. Kurokawa, T. Shindo, M. Suzuki, N. Nakajima, K. Ishihara, and T. Sugai, Enzyme-catalyzed Enantiomeric Resolution of *N*-Boc-proline as the Key-step in an Expeditious Route toward RAMP, *Tetrahedron: Asymmetry*, **14**, 1323- 1333 (2003).

(2) 特許出願

H14年度特許出願件数：2件（研究期間累積件数：5件）

海外出願件数：2件