

3. ハイブリッド型生理活性分子の高効率構築法の開発

(東工大院理工、CREST-JST) 鈴木啓介

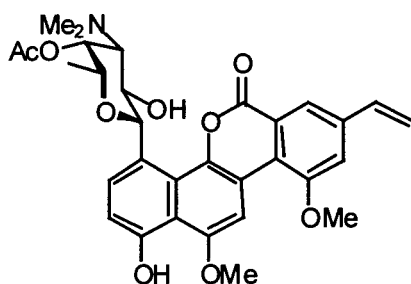
[1] 研究の目標

天然有機化合物の中には、糖タンパク質や糖脂質のように生合成起源の異なる部分が共存した構造が見られる。それらに特有の生物活性は複数の部分がそろってはじめて発揮されることが多い。また、このような化合物を合成しようとする際には、各部分構造に特有の合成手法や論理が矛盾する場面も多く、通常意識しないような合成化学的問題の宝庫でもある。本プロジェクトは、こうした”ハイブリッド天然物”の中でもヘテロ原子を含むものを合成目標として取り上げ、その直截的な合成法を開拓することを目標とする。

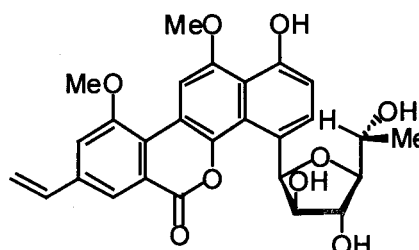
[2] 研究の内容

1. アリールC-グリコシド型抗生物質ラビドマイシンの合成研究

ラビドマイシン (1) は、ポリケチドと糖から成る、いわゆるアリールC-グリコシドの一種である。これは先に我々が合成したギルボカルシンV (2)¹⁾のアミノ糖同族体である。このアミノ糖の存在は抗腫瘍性を増強するが、同時に合成的な困難を倍加させる。先頃、我々は2の合成経路を基本的に踏襲し、1の初の全合成に成功したが²⁾、危惧されたとおりアミノ基の存在ゆえの問題が数々生じ、合成経路は多段階を要することとなった。

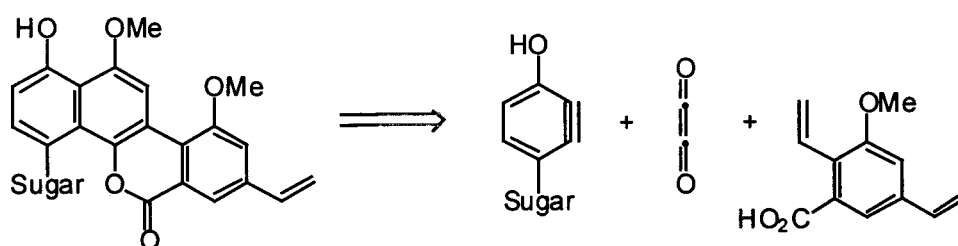


ラビドマイシン (1)



ギルボカルシンV (2)

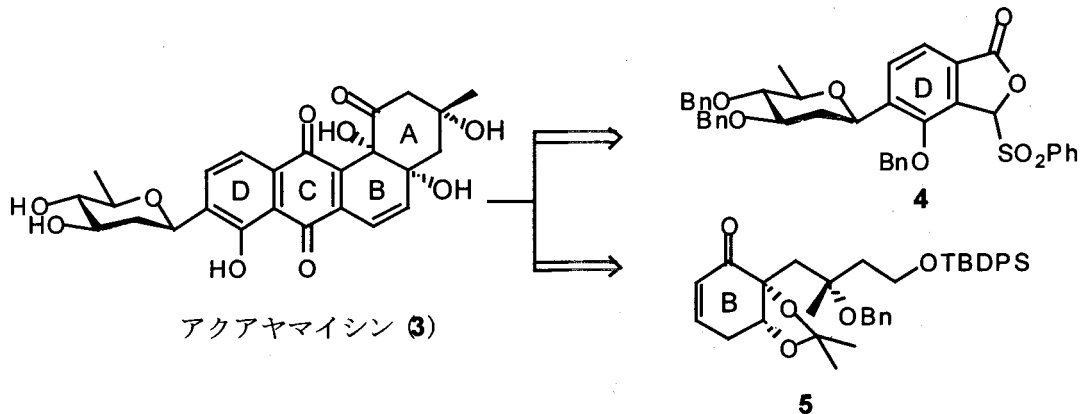
そこで、この1の多核芳香族骨格の直截的な構築法を開発すべく、現在[2+2+2]アプローチと名付けた方法を検討している。その基礎はアルコキシベンザインとケテンシリルアセタールの位置選択的[2+2]環付加反応で容易に得られるベンゾシクロブテン類を利用することにある³⁾。以下に形式的な逆合成を示したが、これに関してこれまでにいくつかの有用な知見を得ており⁴⁾、それらを活用した合成法の完成を目指している。



2. アクアヤマシンの全合成

アリール *C*-グリコシド類の合成に関しては、このほかアクアヤマシン (3) の初の全合成に成功した。このアンギュサイクリン類を代表する化合物の合成は盛んに試みられてきたが、高度に酸素官能基化された AB 環部の不安定性に阻まれ、これまで成功例はなかった。我々の合成の要点は、以下の通りである。

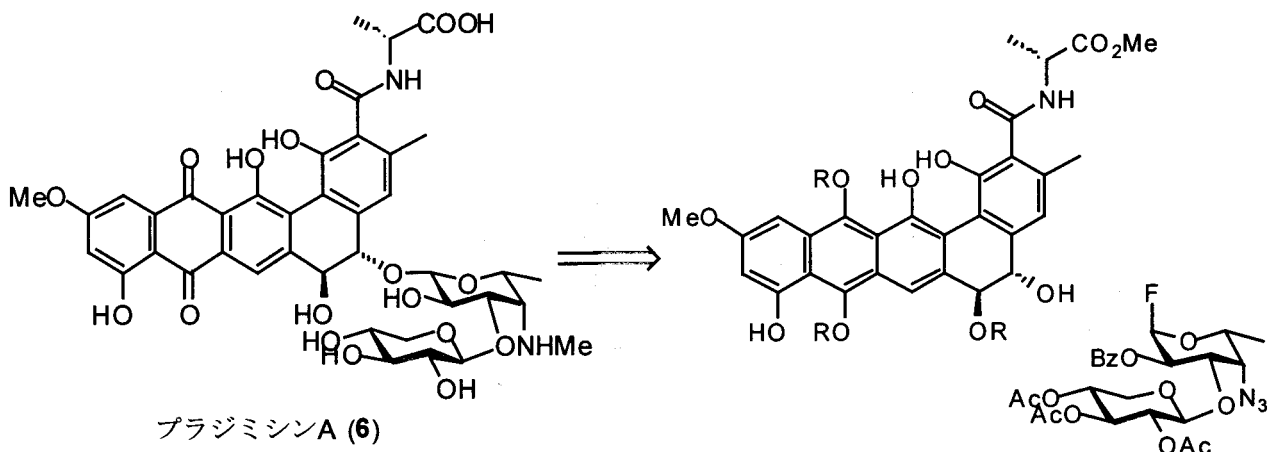
- (1) 糖を備えた 3-フェニルスルホニルフタリド誘導体 4 の合成：上述の [2+2] 環化付加反応で得られるベンゾシクロブテンの位置選択的酸化^{5a)}
- (2) AB 環部合成単位の合成：酵素的非対称化と立体選択的有機金属付加^{5b, 5d)}
- (3) BCD 環部の構築：Hauser 反応を経由
- (4) 分子内ピナコール環化反応に基づく A 環部の形成^{5c)}



3. プラジミシン、ベナノミシン類の合成研究

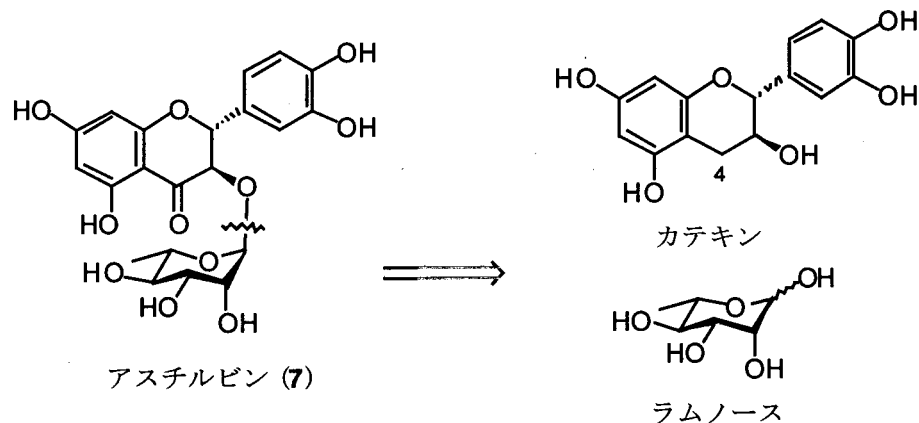
プラジミシン類、ベナノミシン類は、抗真菌性、抗 HIV 活性を示す化合物群である。これらは 5 環性芳香族骨格にアミノ酸と糖鎖が結合した特徴的な構造を有し、また特定の糖鎖と相互作用する点でも興味深い。

合成的問題のひとつは、曲がった 5 環性骨格に存在するジオールの構築にある。先に、分子内ピナコール環化反応を利用した立体選択的、立体特異的なジオールの生成が可能であることを見出し^{6a)}、これを利用してアグリコン(プラジミシノン)の合成を達成した^{6b)}。糖導入による全合成の完成に向けた問題として、(1) 糖供与体の合成とその反応性⁷⁾、(2) アジド基のモノメチルアミノ基への簡便な変換法⁸⁾、などについて検討し、好結果を得ている。これまでに標的の一つプラジミシンCについては合成を完成したが⁹⁾、現在、糖導入の位置選択性を確保できる合成経路の開拓に向け、鋭意検討を進めている。

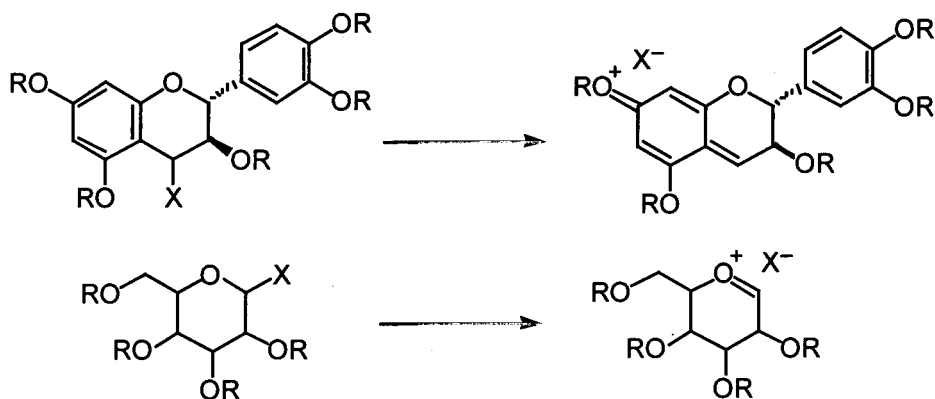


4. ポリフェノール類の合成

ポリフェノール類には抗酸化作用等がよく知られているが、最近、新しい生理活性が見出されつつある。我々は、漢方成分として知られたフラボン配糖体アスチルビン (7) の合成研究を通じ、ポリフェノール類の合成に縁を得た。入手容易なカテキンから出発し、その C(4) 位の酸化度を上げつつ、適切な段階で糖を導入することを種々検討した結果、糖の導入は C(4) 位の酸化度の低い状態でのみ可能なことが分った。実際、ハフニウム反応剤を用いて糖の導入を行った後、C(4) 位の酸化度を上げる経路で7の初の全合成を達成できた¹⁰⁾。



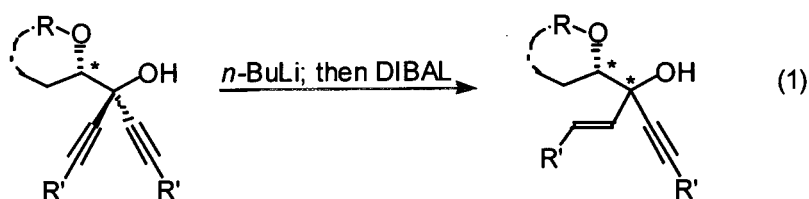
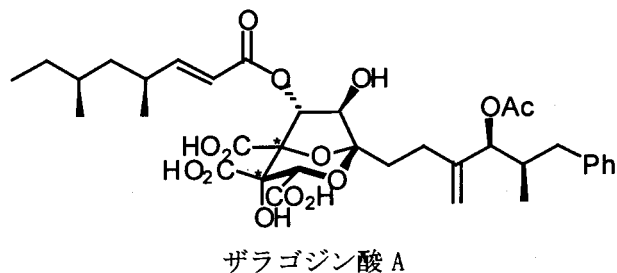
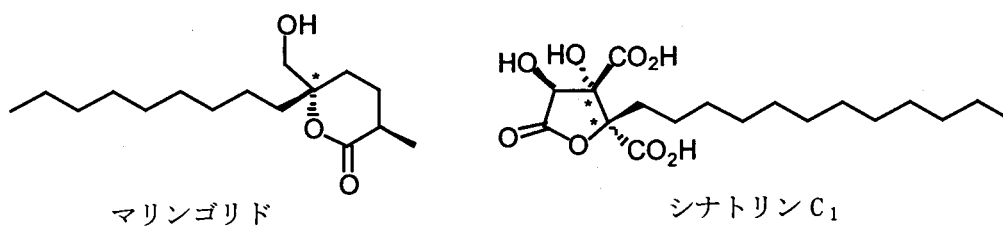
この合成から認識したことは、ポリフェノール類の合成化学には未解決の問題が多いことである。そこで我々はフラボノイド単位上 C(4) 位での結合生成に注目した。これを自在にまた立体制御して行うことは、各種フラボノイド関連化合物の合成における基本的課題であるからである。下図に示すフラボンの化学と糖の化学との類似性、すなわち、フラボン骨格の C4 位を糖の 1 位に類比させた実験を通じ、有望な知見を得た¹¹⁾。



5. グループ選択的ヒドロアルミニウム化反応¹²⁾

天然有機化合物の中には、次ページに示すように第三級不斉点を含むものが少なくない。我々は、最近、第三級アルコールの新しい立体選択的合成法として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について研究を行った (式1)。種々検討の結果、この反応で高いグループ選択性が発現するには、以下の三つの要素が必要であることが判明した。(1) 第三級アルコールの隣りにアルコキシ基が存在すること、(2) このアルコキシ基が嵩高い方がよい、(3) 還元剤の対カチオンとしてはリチウムがよい。これらの知見をもとにグループ選択モデルを提案した^{12a)}。この反応は様々なビスアルキニルアルコール類へ適用でき、それぞれについて高度な選択性が発現することが分った^{12c)}。

現在、この反応を用いた天然物合成を研究している^{12b)}。



文献

- 1) T. Matsumoto, T. Hosoya, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 3568 (1992); T. Hosoya, E. Takashiro, T. Matsumoto, K. Suzuki, *ibid.*, **116**, 1004 (1994).
- 2) S. Futagami, Y. Ohashi, K. Imura, T. Hosoya, K. Ohmori, T. Matsumoto, K. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 1063 (2000).
- 3) T. Hosoya, T. Hasegawa, Y. Kuriyama, T. Matsumoto, K. Suzuki, *Synlett*, **1995**, 177; T. Hosoya, T. Hamura, Y. Kuriyama, M. Miyamoto, T. Matsumoto, K. Suzuki, *ibid.*, **2000**, 520.
- 4) T. Matsumoto, T. Hamura, M. Miyamoto, K. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 4853 (1998).
- 5) a) T. Matsumoto, H. Yamaguchi, T. Hamura, M. Tanabe, Y. Kuriyama, K. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 8383 (2000); b) H. Yamaguchi, T. Konegawa, M. Tanabe, T. Nakamura, T. Matsumoto, K. Suzuki, *ibid.*, **41**, 8389 (2000); c) T. Matsumoto, H. Yamaguchi, M. Tanabe, Y. Yasui, K. Suzuki, *ibid.*, **41**, 8393 (2000); d) T. Matsumoto, T. Konegawa, H. Yamaguchi, T. Nakamura, T. Sugai, K. Suzuki, *Synlett*, *in press*.
- 6) a) K. Ohmori, M. Kitamura, K. Suzuki, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **38**, 1226 (1999); b) M. Kitamura, K. Ohmori, T. Kawase, K. Suzuki, *ibid.*, **38**, 1229 (1999).
- 7) H. Kato, K. Ohmori, K. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 6827 (2000).
- 8) H. Kato, K. Ohmori, K. Suzuki, *Synlett*, **2001**, 1003.
- 9) Unpublished.
- 10) K. Ohmori, H. Ohrai, K. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 5537 (2000).
- 11) Unpublished.
- 12) a) K. Ohmori, T. Suzuki, K. Taya, T. Ohta, D. Tanabe, K. Suzuki, *Org. Lett.*, **3**, 1057 (2001); b) T. Suzuki, K. Ohmori, K. Suzuki, *ibid.*, **3**, 1741 (2001); c) K. Ohmori, Y. Hachisu, T. Suzuki, K. Suzuki, *submitted*.