

ハイブリッド型生理活性天然有機化合物の合成戦略

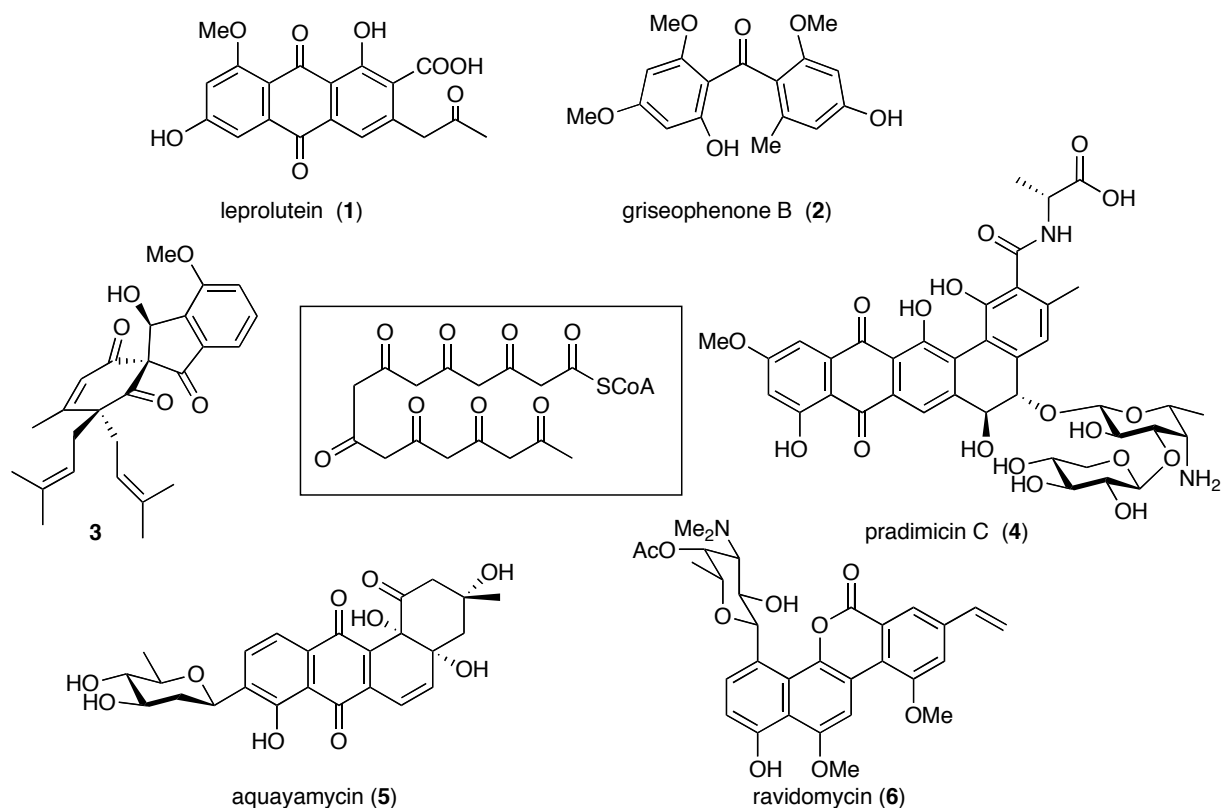
(東工大院理工、CREST-JST) 鈴木啓介

天然有機化合物は多様な分子構造の宝庫である。自然が産み出す、こうした分子多様性の起源を辿ると、主要な生合成経路の枠組みの中に様々な分岐点が存在することに気付く。例えば、生理活性物質の重要な供給源の一つ、ポリケチド生合成系からは、マクロリド類ならびに多環式芳香族という、見かけ上全く異なる化合物群への分岐経路がある。特に後者に着目すると、多くの酢酸単位の縮合で生成したポリケトメチレンが酵素の制御下に、特定のおりたたみ構造から脱水縮合を経て、例えば1のような多環式芳香族骨格が構築される。また、こうした環形成に加えて、酸化還元、脱炭酸、あるいは環開裂等の修飾過程が関与することにより、その多様性は一層増大する。

さらに、互いに生合成起源の異なる部分同士が複合化することも、多様性の創出に一役買っている。例えば、上述のポリケチド系骨格がイソプレノイド、糖質などと複合化すると、下図 3-6 に見られるようなハイブリッド構造が出現する。重要なことは、こうした化合物に特有の生理活性が複合構造にして初めて発現することである。

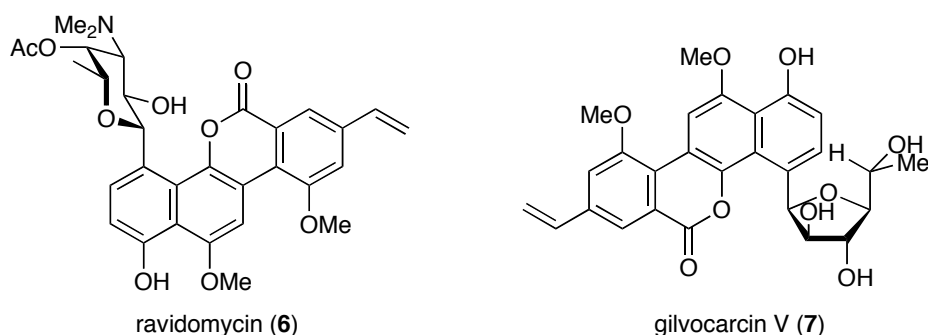
一方、このようなハイブリッド型化合物を合成的な観点から眺めると、各部分構造に関する標準的な合成手法や論理が矛盾する場面も多く、通常は意識しないような合成化学的問題にしばしば直面させられる。

そこで、本研究はこうした ”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の開拓を目標としている。



2-1. 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

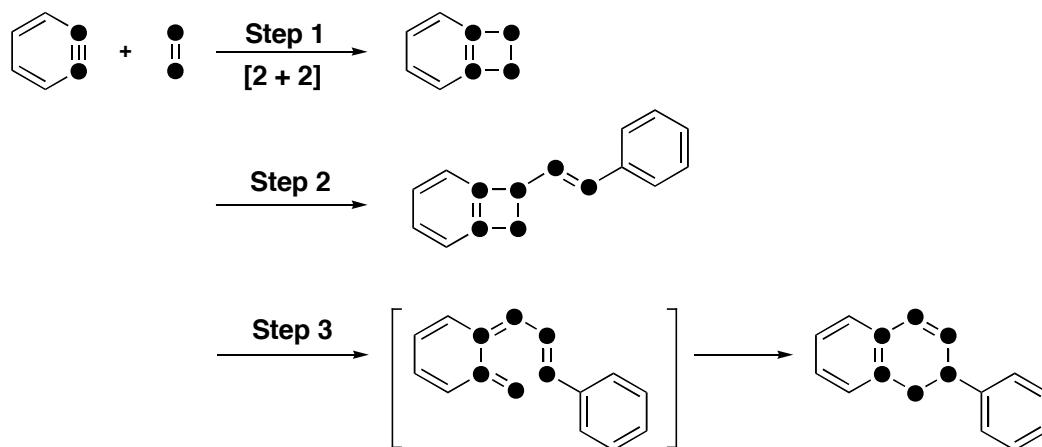
ラビドマイシン (6) は、芳香環と糖とが直接結合した、いわゆるアリールC-グリコシドの一種であり、先に我々が合成したギルボカルシンV (7)¹⁾ のアミノ糖同族体である。この化合物 6 にあっては、抗腫瘍性が 7 よりも一層増大しているが、これはアミノ糖の存在によるものとされている。しかし、このアミノ糖の存在によって、その合成をより困難なものとなる。先に我々は、7 の合成経路を基本的に踏襲し、初めて 6 の全合成に成功した²⁾。しかし、危惧されたとおりアミノ基の存在ゆえの問題により、その合成は多段階を要した。



そこで、この 6 の多環性芳香族骨格をより直截に構築することを志向し、[2+2]アプローチという、3段階から成る合成経路を新たに検討することとした。すなわち、以下に骨子を示したが、(1)ベンザインとの[2+2]環化付加反応によりベンゾシクロブテンを得る、(2)スチリル基の2炭素を導入後に、(3)連続的な電子環状反応によりフェニル(ジヒドロ)ナフタレン骨格に至る、ものである。

ポイントは、オレフィン成分としてケテンシリルアセタールを用い、アルコキシベンザインとの位置選択的な[2+2]環化付加反応により、酸化度の高いベンゾシクロブテノン³⁾を入手できるようになったことにある。これにより全体の変換反応を効率的に、しかも多くの官能基を有する反応基質について行うことも可能になった⁴⁾。こうして得られるフェニルナフタレン構造は、様々な多環式化合物に共通した構造モチーフであるため、この骨格構築法は多方面で幅広い応用が期待される。実際、血管新生阻害物質 TAN-1085 の初の合成にも力強く機能した⁵⁾。

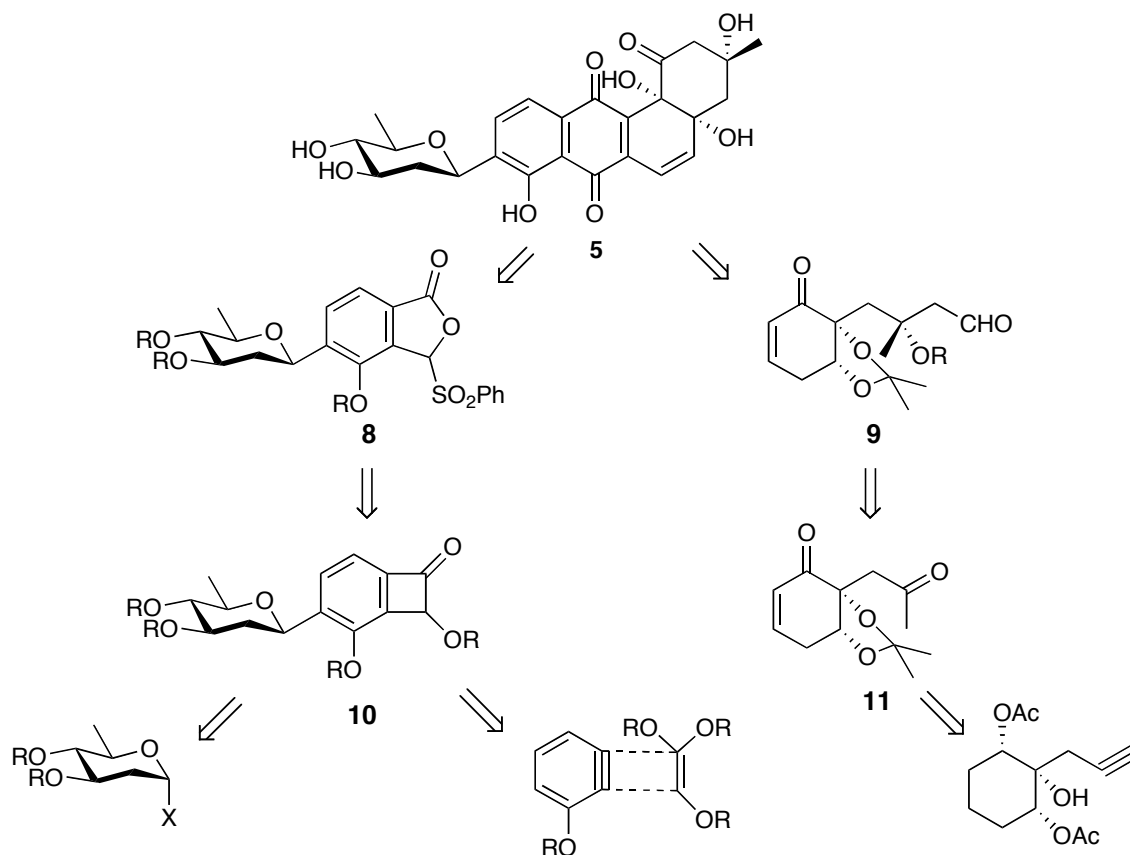
なお、ラビドマイシンの合成に関連した研究から、C-グリコシル化反応におけるルイス酸触媒として Sc(OTf)₃ の特段に優れた活性が明らかになった⁶⁾。



2-2. アクアマイシンの全合成

アリール C-グリコシド類の合成に関しては、これ以外にもアクアマイシン (5) の初の全合成に成功した⁷⁾。この化合物は、初めて見出された微生物起源のアリール C-グリコシドであり、またアンギュサイクリン系抗生物質の代表的な構造として、その合成が盛んに試みられてきた。しかし、高度に酸素化された AB 環部の不安定性に阻まれ、合成の成功例はなかったものである。幸いにも本プロジェクト研究を通じ、その初の全合成を達成することができた。ポイント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 **8** 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^{7a)}
- (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^{7b, 7d)}
- (3) BCD 環部の構築：Hauser 反応
- (4) 分子内ピナコール環化反応に基づく A 環部の形成^{7c)}

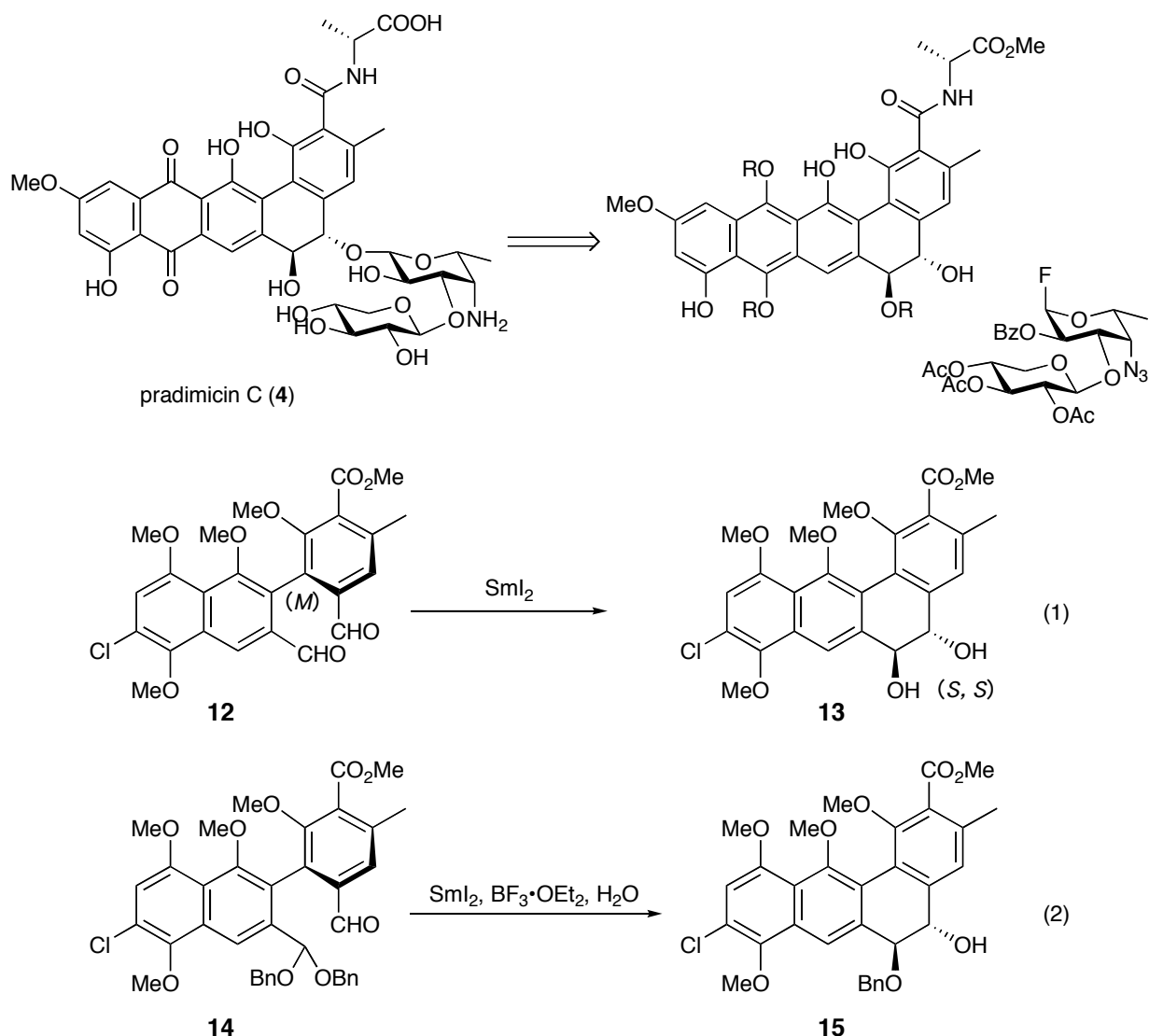


2-3. プラジミシン類、ベナノミシン類の合成研究

プラジミシン類、ベナノミシン類は、抗真菌性ならびに抗 HIV 活性を有する化合物群である。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。

合成的には、曲がった 5 環性骨格に存在するジオールの構築が大きな課題である。これに関しては、立体選択的、立体特異的な分子内ピナコール環化反応 (式 1) を見出し^{8a)}、これをアグリコンの合成に利用した^{8b)}。さらに全合成に向け、(1) 糖供与体の合成と反応性^{9a)}、(2) アジド基のモノメチルアミノ基への簡便な変換法^{9b)}、などの基礎的知見を蓄積し、標的の一つプラジミシン C (4) の初の合成を完成した¹⁰⁾。しかし、糖の導入に際しては、ジオール部分の持つ擬 C₂ 対称性によって、ほとんど位置選択性がないことが分った。この問題の解決を検討した結果、最近、“セミ

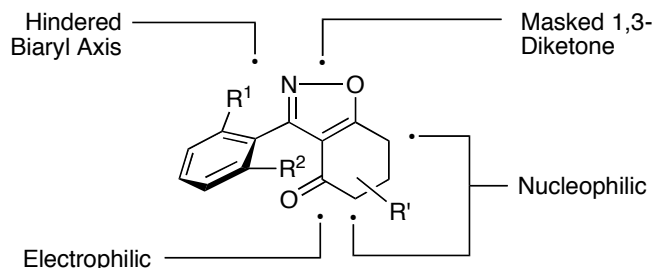
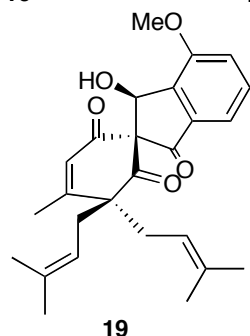
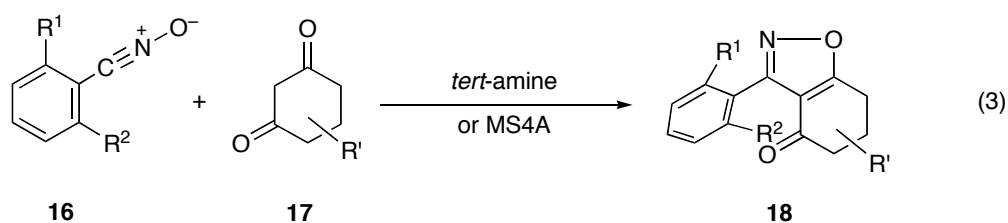
ピナコール生成反応”を開発することができた(式2)^{11a)}。すなわち、アルデヒドとアセタールとを併せ持つ反応基質 **14** に対し、ルイス酸と還元剤とを作用させると、対応するジオールモノエーテル **15** が収率よく、立体選択的に得られた。この反応は、当初、再現性に問題があったが、プロトン源の存在下で行うとよいことが分った^{11b)}。



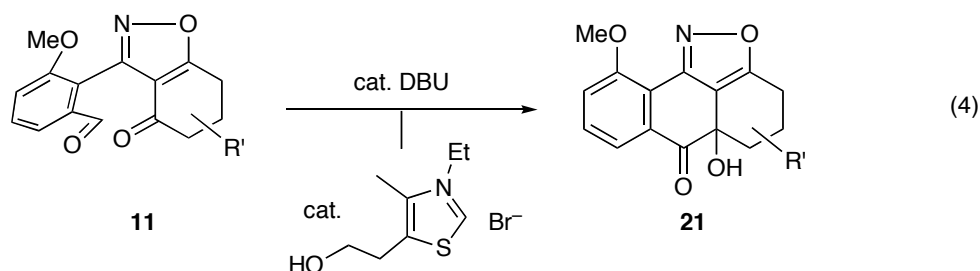
2-4. ポリケチド由来の構造の高効率構築

以上に登場した多環式構造は、総じてポリケチド由来と見なすことができる。言い換えれば、こうした多様な構造の共通前駆体を何らかの方法で合成できれば、天然物に限らず、有用化合物の創出に向けた道が開けるものと期待される。

最近、我々はニトリルオキシドと1,3-ジケトンとの縮合環化反応を開発した。すなわち、クロロオキシムと1,3-ジケトンとをアミン塩基あるいはアルコキシドの存在下で反応させると、対応する縮合環化生成物が高収率で得られる^{12a)}。興味深いことに、両オルト位が置換されたベンズアルデヒドのクロロオキシムは不安定であり、むしろ **16** のようなニトリルオキシドが安定に単離されることが分った^{12c)}。この化合物も同様な縮合環化反応を起こし、イソオキサゾール **18** を与える(式3)。この環化体 **18** は種々の変換に供せるため、ポリケチド合成単位として合成的に大きな有用性が期待できる。実際、これを利用し、天然物 **19** の構造確定に合成的に寄与することができた^{12c)}。

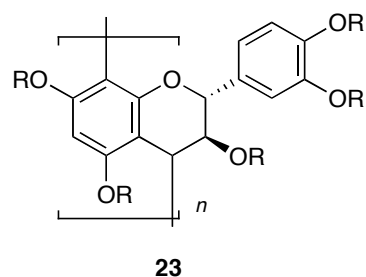
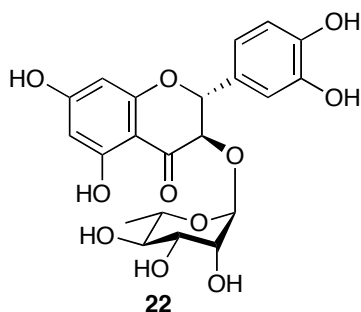


さらに、分子内ベンゾイン生成反応を見出し（式 4）、多環式構造を有する天然物のさらに進んだ合成中間体を立体選択的に合成する道が開けた^{12e)}。

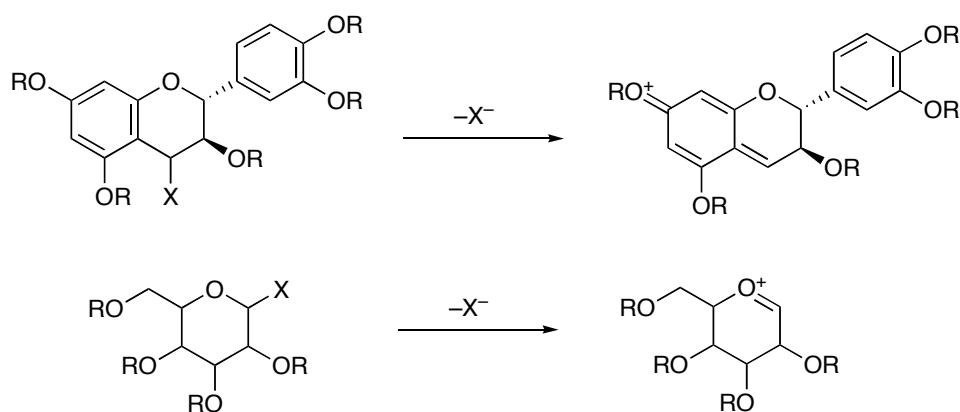


2-5. ポリフェノール類の合成

ポリフェノール類は骨格や酸化度の変化による多種多様な一大化合物群を成しており、未知の有用な生理活性の発見も期待される。我々は漢方成分であるフラボン配糖体アスチルビン（**22**）の合成研究を機として、ポリフェノール類の合成に縁を得た^{13a)}。ここで認識したことは、この種の化合物の合成化学には未解決の問題が多いこと、また、特にフラボノイド骨格 C(4) 位がその多様性の鍵を握っている、ということである。仮に、この位置で自在に結合形成ができれば、カテキンオリゴマー**23**をはじめ、関連した多様な生理活性物質の合成への道が開けるものと期待した。



最近、下図のようにフラボンの合成化学と糖の合成化学との類似性をガイドとした研究を開始し、既にいくつかの有望な知見を得ている^{13b)}。また、このフラボン骨格の活性化にもカチオン型ジルコノセン反応剤が高い触媒活性を示すことが分った^{13c)}。



結語：ハイブリッド型天然有機化合物の合成を通じ、いくつかの新しい合成手法、合成戦略を開拓することができた。これらの知見は生理活性天然物の合成に限らず、各種類縁化合物の合成や機能性分子の合成に有用性が期待できるものである¹⁴⁾。

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) a) T. Hosoya, T. Hasegawa, Y. Kuriyama, T. Matsumoto, K. Suzuki, *Synlett*, **1995**, 177; b) T. Hosoya, T. Hamura, Y. Kuriyama, M. Miyamoto, T. Matsumoto, K. Suzuki, *ibid.*, **2000**, 520; c) T. Hamura, T. Hosoya, H. Yamaguchi, Y. Kuriyama, M. Tanabe, M. Miyamoto, Y. Yasui, T. Matsumoto, K. Suzuki, *Helv. Chim. Acta*, **85**, 3589 (2002).
- 4) T. Matsumoto, T. Hamura, M. Miyamoto, K. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 4853 (1998).
- 5) K. Ohmori, K. Mori, Y. Ishikawa, H. Tsuruta, K. Suzuki, *submitted*.
- 6) A. Ben, T. Yamauchi, T. Matsumoto, K. Suzuki, *Synlett*, **2004**, 225.
- 7) 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*, **2001**, 1650.
- 8) 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).
- 9) a) H. Kato, K. Ohmori, K. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 6827 (2000); b) H. Kato, K. Ohmori, K. Suzuki, *Synlett*, **2001**, 1003.
- 10) M. Kitamura, unpublished results.
- 11) a) K. Ohmori, M. Kitamura, Y. Ishikawa, H. Kato, M. Oorui, K. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 7023 (2002); b) M. Tamiya, unpublished results.
- 12) a) J. W. Bode, Y. Hachisu, T. Matsuura, K. Suzuki, *Org. Lett.*, **5**, 391 (2003); b) J. W. Bode, H. Uekusa, K. Suzuki, *ibid.*, **5**, 395 (2003); c) J. W. Bode, Y. Hachisu, T. Matsuura, K. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 3555 (2003); d) J. W. Bode, K. Suzuki, *ibid.*, **44**, 3559 (2003); e) Y. Hachisu, J. W. Bode, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 8432 (2003); f) T. Matsuura, J. Bode, Y. Hachisu, K. Suzuki, *Synlett*, **2003**, 1746.
- 13) a) K. Ohmori, H. Ohruai, K. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 5537 (2000); b) K. Ohmori, N. Ushimaru, K. Suzuki, *ibid.*, **43**, 7753 (2002); c) K. Ohmori, K. Hatakeyama, H. Ohruai, K. Suzuki, *Tetrahedron*, **43**, 1365 (2004).
- 14) T. Hamura, Y. Ibusuki, K. Sato, T. Matsumoto, Y. Osamura, K. Suzuki, *Org. Lett.*, **5**, 3551 (2003).