

希少・複雑天然物の大量合成可能な短工程合成による天然物を 超える生物活性創出

Practical synthesis of rare and structurally complex natural products and the development of the molecules with better biological functions

課題番号：19H05630

林 雄二郎 (HAYASHI Yujiro)

東北大学・大学院理学研究科・教授



研究の概要

複雑骨格を有する化合物の短段階合成は未解決の挑戦的課題である。筆者は、革新的触媒である有機触媒を開発し、ポットエコノミーという概念を提唱している。大量合成可能な有機触媒反応と迅速合成を可能とするポットエコノミーを組み合わせ、複雑な骨格のため未開拓な希少天然物群を、短段階で合成する。

研究分野：有機化学

キーワード：有機合成化学、全合成、有機触媒、不斉合成、ワンポット反応

1. 研究開始当初の背景

天然物は機能の宝庫である。天然物を基にして優れた医薬品が開発されてきた。比較的構造が簡単な天然物に対して多くの成功例がある。しかし、入手困難で、複雑な骨格を有する天然物、特に分子量が500以上の中分子天然物の科学は、未開拓のままである。希少・複雑な骨格を有する生物活性天然物を、大量合成可能な手法で、短段階で合成できれば、誘導体合成への道が拓け、優れた医薬品の創出に繋がり、新しい科学を切り開くことができる。

2. 研究の目的

短段階合成は現在の天然物合成の潮流の一つであるが、複雑骨格を有する化合物の大量合成可能な手法での短段階合成は未解決の挑戦的課題である。独自の方法論でこの難問に挑む。筆者は、革新的触媒である有機触媒を開発し、多くの実用的・大量合成可能な不斉触媒反応を見出した。また複数の反応を同一反応容器で行う、ポットエコノミーという独自の概念を提唱している。そこで、大量合成可能な有機触媒反応と迅速合成を可能とするポットエコノミーを組み合わせれば、複雑な骨格のため未開拓な希少天然物群を、短段階で大量合成可能と考えた。さらに、合成中間体を用いて、種々の誘導体を作成し、天

然物を超える生物活性を有する人工有機化合物を創出する事を目的とする。

3. 研究の方法

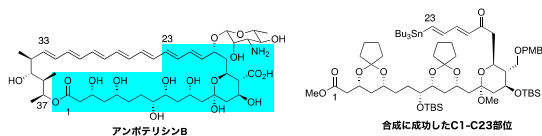
有機触媒には水、酸素を完全に除去する必要がない、生成物に金属が残留する恐れがない、触媒が安価等の利点があり、有機触媒は大量合成に適した触媒である。筆者がこれまで見出した有機触媒を用いて、また、筆者の提唱しているポットエコノミーの概念に基づいて、全合成を行う。目的とする化合物は、強力な生物活性を有する天然物であり、多くの不斉炭素を有し、構造が複雑で、合成が困難な化合物である。具体的にはアンボテリシンB、アンフィジノライドN、プロスタグランジン等である。

4. これまでの成果

4.1 アンボテリシンB

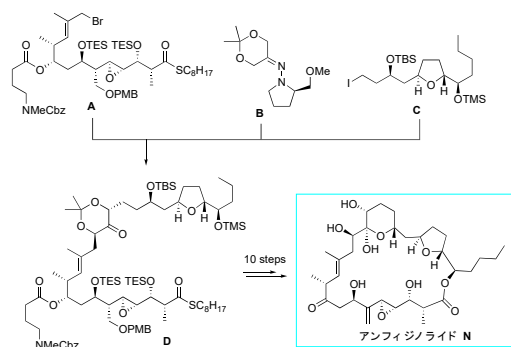
アンボテリシンBは38員環ポリエンマクロリドで、強力な抗真菌剤である。真菌細胞膜と反応し殺菌作用を示す一方、動物細胞膜とも親和性を有することから重篤な副作用を引き起こす場合がある。活性と毒性の量的な違いが少なく、安全性の高い類縁体の創製が望まれている。多くの不斉点を有し、その立体制御は困難な課題である。我々は、独自に開発した diarylprolinol 触媒がアルデヒド

／アルデヒド間のクロスアールドール反応に適した触媒であることを見出している。今回、この触媒を用いた不斉触媒アールドール反応を基盤として、立体選択的な反応を駆使して、効率的アンボテリシンの合成に挑戦した。その結果、これまでのところ、合成の困難な多くの不斉炭素を有するポリオール部位を含む C1-C23 部位の立体選択的構築に成功した。



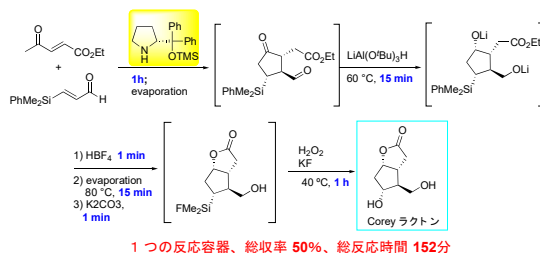
4.2 アンフィジノライド N

アンフィジノライド N は渦鞭毛藻から単離された強力な抗腫瘍活性を持つ天然物であり、抗癌剤の新規リード化合物として世界的に注目を集めている。多くの不斉炭素を有し、また酸に不安定なエポキシアルケン部位のため、その合成は困難が予想される。いくつかのグループが合成を検討しているが、未だ全合成は達成されていない。我々の開発した diarylprolinol を用いる大量合成容易なアールドール反応を基盤として C1-C13 部位に相当する **A** を立体選択的に合成し、他のユニット (**B**, **C**) との連結を行い、マクロラクトン化、不安定なエポキシアルケン部位の導入、穏やかな条件下での脱保護等の多くのステップを注意深く行い、ごく微量ながら提案されている構造の化合物の合成に成功した。



4.3 プロスタグランジン

プロスタグランジン (PG) は生体内で多彩な作用を示し、多くの医薬品が知られているが、まだまだ未解明な化合物群である。Corey ラクトンはプロスタグランジン合成の重要な合成中間体であり、多くの市販プロスタグランジン医薬品はこの Corey ラクトンから製造されている。我々の開発した触媒を用い、ドミノ マイケル/マイケル反応により、一挙に置換シクロプロペンタン骨格を構築し、全部の反応を 1 つの反応容器で、さらにわずか 152 分で行うことに成功した。総収率も 5 段階で 50% と驚異的な値である。従来法に比べて遥かに効率的な合成を達成した。



5. 今後の計画

アンボテリシン B に関しては、C33-C37 と C24-C32 のポリエンの部分の構築を行い、糖の導入により、全合成を達成し、誘導体合成を通じて、優れた活性を有する化合物を見出す。アンフィジノライド N に関しては、合成化合物を元に、文献値との比較から真の構造を推定する。新たな推定構造の全合成を検討し、その真の立体を決定後、各種誘導体の合成を行う。プロスタグランジンの優れた活性を有する化合物の開発の検討を行う。ステロイド化合物の合成に着手する。なお、それぞれの合成において、できる限りポット反応を多用し、効率的な合成法の確立を目指す。また、時間に関しても最適化を行い、タイムエコノミーの概念に即した全合成を目指す。

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

- Y. Hayashi, Time and Pot Economy in Total Synthesis, *Acc. Chem. Res.* **54**, 1385-1398 (2021).
- S. Koshino, S. Hattori, S. Hasegawa, N. Haraguchi, T. Yamamoto, M. Suginome, Y. Uozumi, Y. Hayashi, Amphiphilic immobilized diphenylprolinol alkyl ether catalyst on PS-PEG resin, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **94**, 790-797 (2021).
- Y. Hayashi, Time Economy in Total Synthesis, *J. Org. Chem.* **86**, 1-23 (2021).
- N. Umekubo, Y. Hayashi, Pot-Economical Total Synthesis of Clinprost, *Org. Lett.* **22**, 9365-9370 (2020).
- N. Umekubo, T. Terunuma, E. Kwon, Y. Hayashi, Evidence for an enolate mechanism in the asymmetric Michael reaction of α,β -unsaturated aldehydes and ketones via a hybrid system of two secondary amine catalysts, *Chem. Sci.* **11**, 11293-11297 (2020).
- N. Umekubo, Y. Suga, Y. Hayashi, Pot and time economies in the total synthesis of Corey lactone, *Chem. Sci.* **11**, 1205-1209 (2020).

受賞

2020 年度 有機合成化学協会 協会賞 (学術的) 「実用的有機触媒反応の開発および生物活性化合物の短工程合成への展開」

7. ホームページ等

<http://www.ykbsc.chem.tohoku.ac.jp/>