

科学研究費助成事業（特別推進研究）公表用資料  
〔研究進捗評価用〕

平成23年度採択分

平成26年4月1日現在

研究課題名（和文） **高度に酸化された複雑な構造を有する  
生理活性天然有機化合物の合成法の開拓研究**  
研究課題名（英文） **Studies on the Synthesis of Highly  
Oxidized Complex Natural Products of  
Biological Significance**

研究代表者

**鈴木 啓介** (SUZUKI KEISUKE)

東京工業大学・大学院理工学研究科・教授



研究の概要：本研究では、既存の手法では達成が困難な生理活性有機化合物を標的として高度に酸化された複雑な構造を有する天然有機化合物を取り上げ、その合成的諸問題の解決を通じて精密有機合成化学の進歩に寄与するとともに、新規有用分子構造の創出と基盤を開拓し、特に生命科学分野への貢献を志向する。

研究分野：有機合成化学、天然物合成

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：有機合成化学、高選択的有機反応、天然有機化合物、全合成

### 1. 研究開始時の背景

有機合成化学は、有用分子の効率的かつ量的な供給を通じ、生命科学を含め、物質関連科学技術の幅広い分野を支える基盤である。その水準は、近年、多様な遷移金属触媒の登場、理論、計算機科学の進歩、分離分析技術、プロセス化学等、周辺技術の進展に支えられ、十分に発展し尽くしたとの見方もある。しかし、合成効率や環境調和性の視点、あるいは合成標的の構造的事情次第では、未だ有機合成化学自体の発展が強く求められる場面があることは論を待たない。

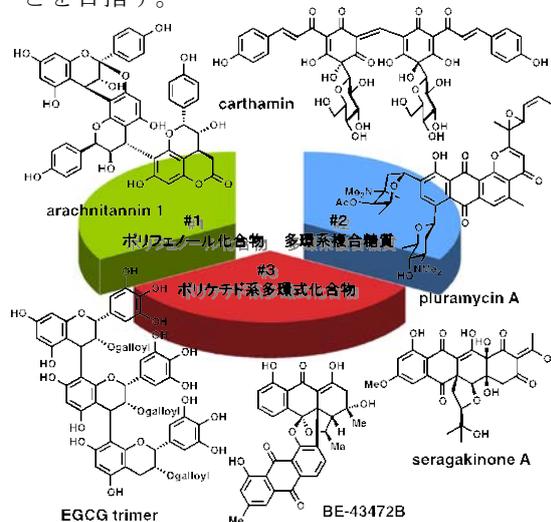
### 2. 研究の目的

本研究では、まさに有機合成化学の先鋭的発展なくしては取り扱うことのできない“タフな合成標的”として、高度に酸化された複雑な構造を有する天然有機化合物を取り上げる。すなわち、ポリケチド経路をはじめとして、天然の生合成に由来する化合物の中には、未踏峰のように合成を拒み続けているかのような構造があり、しかも重要な生理活性がそうした構造ゆえのことであることも多い。本研究は、既存の手法では達成が困難な生理活性有機化合物を標的とした合成研究を行い、合成的諸問題の解決を通じて精密有機合成化学の進歩に寄与するとともに、新規有用分子構造の創出と基盤を開拓し、特に生命科学分野への貢献を志向するものである。

### 3. 研究の方法

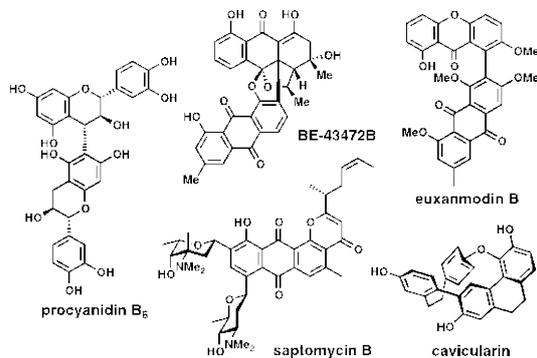
本研究では、対象構造の構築に関し、幹が

太く、また立体化学的にも疑問の余地のない“堅牢な合成経路”を開拓すべく、これまで我々が開発し、培ってきた合成の方法論を多面的に活用するとともに、それぞれの標的化合物に特有な問題を十分把握し、それに応じて新たな反応開拓にも取り組む。さらにそれらを総合して、力強く、柔軟な有機合成プロセスの確立を行うとともに、対象化合物の挙動に十分注意を払いながら、必要に応じて分離・分析法の確立を手掛ける。具体的には、1) ポリフェノール化合物、2) 多環系複合糖質、3) ポリケチド系多環式化合物、の3つの化合物群を対象化合物とするグループに分かれ、これらの合成経路を開拓することにより、その構造、機能解析への道を開くことを目指す。



#### 4. これまでの成果

これまでに各々の標的化合物の合成を行うための方法論を独自に開拓し、それを活かした天然物合成を実践した。以下、実際に合成を達成した標的化合物を一部、列挙する。



##### (1) ポリフェノール化合物

一般にカテキンオリゴマーはそのフラバン骨格の4位と8位で結合しているが、まれに procyanidin B<sub>6</sub> のように4位と6位で結合したものもあり、このような類縁体の選択的合成例はない。最近、我々はこの異常な位置での結合形成を可能とする方法論を見出し、それぞれの合成法を利用して数種のカテキンオリゴマーの選択的合成に成功した。

##### (2) 多環系複合糖質

プルマイシン類は、芳香族ポリケチド由来の四環骨格に対して二つのアミノ糖が C-グリコシド結合したユニークな構造をもつ抗腫瘍性抗生物質である。我々は、以前より検討を重ねてきた O→C-グリコシド転位反応をビス-C-グリコシド構造の構築に援用し、類縁体の一つであるサプトマイシン B の初の全合成を達成した。

##### (3) ポリケチド系多環式化合物

我々はキサントンとアントラキノンを構成されるピアリアル構造を有する Euxanmodin B の合成に成功した。鍵となった手法は、酵素触媒を用いる不斉非対称化反応、電子環状反応によるアントラキノ骨格の形成、分子内 S<sub>N</sub>Ar 反応によるキサントン骨格の形成、である。

さらに、独自に開発したベンゾイン環化ならびにピナコール転位を基盤とする多環骨格構築法を活用し、特異なビスアントラキノンを有する抗生物質 BE-43472B の全合成を達成した。このものはヒト腫瘍細胞に対する増殖阻害活性のほか、MRSA などの多剤耐性菌に対する強力な殺菌活性を示すことが知られている。

##### (4) ビスビベンジル類

コケ類より単離されたりカルジン C は、ビスビベンジル構造を有する大環状化合物であり、4つのベンゼン環を含む、特徴的なひずんだ 18 員環を有している。我々はポリフェノールの合成研究において見出されたス

ルフィニル基の特性を活用し、迅速かつ効率的なりカルジン C の全合成を達成した。

##### 5. 今後の計画

本研究計画の策定時に掲げた3つの化合物群（ポリケチド系多環式化合物、ポリフェノール化合物、多環系複合糖質）の合成経路開拓に関し、引き続き検討していく。このとき、これまでに我々の開発した「ベンザインの化学」「ニトリルオキシドの化学とベンゾイン生成反応」「C-グリコシド構築法」「ポリフェノール合成法」などの知見を集約し、縦横に駆使することによって発展的展開を図る。

また、研究の途上で遭遇した問題への取り組みの中で研究開始当初想定した以上の進展があったことにより、これまで解決が困難であった合成的および分析化学的問題に対して独自の解決法を新たに開拓できた。今後はこれらの基礎的な知見を、応用可能な次元へと引き上げる。

##### 6. これまでの発表論文等（受賞等も含む）

（研究代表者は二重線、研究分担者は一重下線、連携研究者は点線）

(1) K. Kitamura, Y. Ando, T. Matsumoto, K. Suzuki, Synthesis of the Pluramycins 1: Two Designed Anthrones as Enabling Platforms for Flexible Bis-C-Glycosylation, *Angew. Chem, Int. Ed.*, **53**, 1258–1261 (2014)

(2) K. Kitamura, Y. Maezawa, Y. Ando, T. Kusumi, T. Matsumoto, K. Suzuki, Synthesis of the Pluramycins 2: Total Synthesis and Structure Assignment of Saptomycin B, *Angew. Chem, Int. Ed.*, **53**, 1262–1265 (2014)

(3) H. Takiguchi, K. Ohmori, K. Suzuki, Synthesis and Determination of the Absolute Configuration of Cavicularin by a Symmetrization/Asymmetrization Approach, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **52**, 10472–10476 (2013)

(4) Y. Yamashita, Y. Hirano, A. Takada, H. Takikawa, K. Suzuki, Total Synthesis of the Antibiotic BE-43472, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **52**, 6658–6661 (2013)

(5) S. Stadlbauer, K. Ohmori, F. Hattori, K. Suzuki, A new synthetic strategy for catechin-class polyphenols: concise synthesis of (–)-epicatechin and its 3-O-gallate, *Chem. Commun.*, **48**, 8425–8427 (2012)

(6) N. Takahashi, T. Kanayama, K. Okuyama, H. Kataoka, H. Fukaya, K. Suzuki, T. Matsumoto, Enantioselective Total Synthesis of (–)-Euxanmodin B: Axially Chiral Natural Product with Anthraquinone–Xanthone Composite Structure, *Chem. Asian J.*, **6**, 1752–1756 (2011)

ホームページ

[http://www.chemistry.titech.ac.jp/~org\\_synth/](http://www.chemistry.titech.ac.jp/~org_synth/)