

高次構造を有するポリケチド系生理活性天然有機化合物の 全合成研究

Studies on Chemical Synthesis of Polyketide-Derived,
Biologically Active Complex Natural Products

課題番号：16H06351

鈴木 啓介 (SUZUKI, KEISUKE)

東京工業大学・理学院・教授



研究の概要：

本研究は II 型ポリケチド生合成経路に由来する複雑多様な構造の生理活性物質の全合成に関するものである。その特徴は、生合成経路において高次構造が発現する過程に着目し、そこから得られるヒントをもとに新たな合成反応や合成戦略の開発を目指す点にある。本研究を通じて標的化合物群の合成経路を開拓し、有機合成化学の進歩に寄与することを目指す。

研究分野：有機化学

キーワード：天然有機化合物、ポリケチド、多様性、二量化、ハイブリッド化

1. 研究開始当初の背景

天然物の多段階合成の歴史は、天然由来の分子の構造確認の役割に加え、未踏峰に挑むような知的挑戦から出発したが、長足の進歩により、かつて困難とされた分子でも合成が可能になり、今やルーチン化したと言うむきもある。しかし、今でも合成が困難である標的分子が多く存在し、特に生理活性天然物の中には稀少で、合成的供給が期待されるにもかかわらず、多数の不斉中心や官能基をもつ複雑精緻な構造（高次構造）により、合成の行く手が阻まれることもある。このことは、有機合成化学の一つの限界を示している。

2. 研究の目的

本研究は“高次構造を有するポリケチド系生理活性天然有機化合物の全合成研究”と題し、II 型ポリケチド生合成経路に由来する、複雑多様な構造（高次構造）を持つ生理活性物質の全合成に関するものである。その特徴は、生合成経路で高次構造が発現する過程に着目し、得られるヒントをもとに新たな合成反応や合成戦略の開発を目指す点にある。具体的には、1) 鍵中間体の構造修飾、2) オリゴマー化、3) ハイブリッド化、の3つの過程に着目し、それらを有機合成的に実現することを試みる。本研究を通じて標的化合物群の合成経路を開拓し、有機合成化学の進歩に寄与することを目指す。

3. 研究の方法

研究にあたり、我々は自然にヒントを求めた。

すなわち、生合成過程における構造の複雑化、多様化が如何に起きているのか？という問いかけから、以下の三つの要因を認識した（図1）。まず、第一にある基本構造 **A** があり、その構造修飾により類縁体 **A₁**、**A₂**、**A₃**...となることである。第二には基本構造 **A** がオリゴマー化すること、第三に他の化合物類型 **B**、**C** と結合して複合構造 **A-B-C**...となることである。

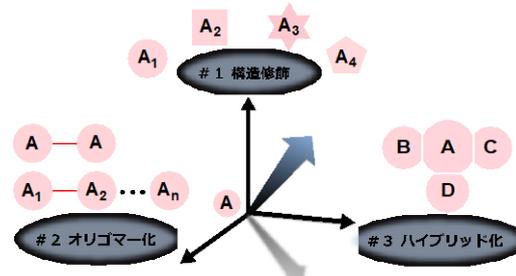


図1 天然有機化合物の分子多様性

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) フラボノイドの合成

植物中に多く含まれるカテキンオリゴマーの中には、フラバン骨格同士が二つの結合を介して連結しているものがあるが、合成難度が高くこれまで殆ど研究例がなかった。本研究においては、鍵となる骨格構築にアヌレ

ーション法を利用し、当構造を有する様々なフラバンオリゴマーを合成することに成功した(例:セリグアイン A)。また、アリール基のグルーブ選択的な1,2-セミピナコール転位を鍵として、特異な5環式構造をもつイソフラボノイド系化合物、デグエリンの合成にも成功した。

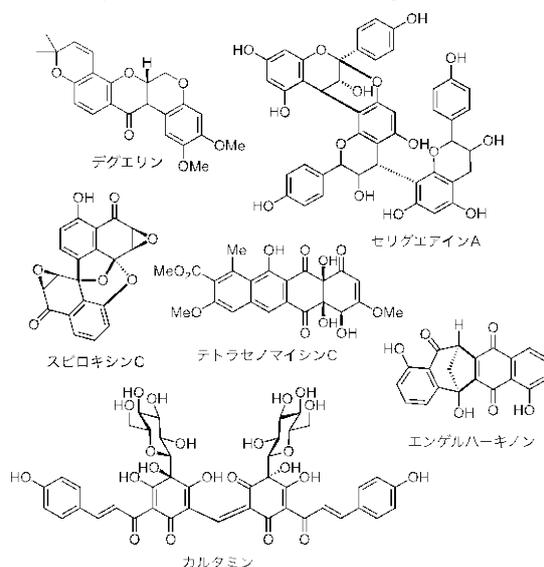
(2) 多環系複合糖質

ブルマイシン類は、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と新たに開発したヒドロキシアミンを利用するγ-ピラン骨格構築法を組み合わせ、類縁体の一つであるサブトマイシン H の基本骨格の構築に成功した。

また、以前より検討を進めてきたベニバナの色素成分、カルタミンの合成研究においては、前述のO→C-グリコシド転位によるC-グリコシド構造の形成および酸化脱芳香化、分子対称性を活かした不斉誘導法などを駆使し、本化合物の構成単位の立体選択的合成に成功した。さらに、ビニログスアナロジーの概念に着目した反応設計を行い、懸案であった擬二量化に成功した。そして最終的に初の全合成を達成することができた。

(3) ポリケチド系多環式化合物

一方、ポリケチド生合成経路由来の生理活性化合物には、テトラセノマイシン C のように、多環式芳香族骨格の完成後に脱芳香化を伴う酸化が進むことにより、きわめて複雑な多環式構造に至ったものがある。このような化合物の合成における課題は、a) 迅速に多環骨格を構築すること、ならびに b) 非芳香族部分を脱水芳香化させないように酸素官能基を導入することにあつた。こうした課題を克服すべく独自に開発した多環骨格構築法の開発研究を推進した結果、テトラセノマイシン C の効率的な全合成に成功した。



5. 今後の計画

本研究計画の策定時に掲げた3つのタスク(ポリケチド系化合物の構造修飾、オリゴマー化、ハイブリッド化)に関し、引き続き検討を進めてゆく。それに際し、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」「二重連結型フラバン類の合成法」「分子内光レドックス反応」などの知見を集約し、それらを縦横に駆使することにより、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想定以上の進展があり、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)

- (1) S. Matsuoka, K. Nakamura, K. Ohmori, K. Suzuki; A General Synthetic Approach to Rotenoids via Stereospecific, Group-Selective 1,2-Rearrangement and Dual S_NAr Oxy-cyclizations of Aryl Fluorides, *Synthesis*, **50**, 1139–1156 (2019).
- (2) Y. Noguchi, R. Takeda, K. Suzuki, K. Ohmori; Total Synthesis of Selliguanin A, a Sweet Flavan Trimer, *Org. Lett.*, **20**, 2857–2861 (2018).
- (3) S. Sato, K. Sakata, Y. Hashimoto, H. Takikawa, K. Suzuki; First Total Syntheses of Tetracenomycins C and X, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **56**, 12608–12613 (2017).
- (4) Y. Ando, A. Hanaki, R. Sasaki, K. Ohmori, K. Suzuki; Stereospecificity in Intramolecular Photoredox Reactions of Naphthoquinones: Enantioselective Total Synthesis of (–)-Spiroxin C, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **56**, 11460–11465 (2017).
- (5) T. Fukazawa, Y. Ando, K. Ohmori, T. Hayashi, K. Suzuki; Enantioselective Access to Bicyclo[3.2.1]octadienone Skeleton: Total Syntheses of (+)-Engelharquinone and Its Epoxide, *Org. Lett.*, **19**, 1470–1473 (2017).
- (6) K. Nakamura, K. Ohmori, K. Suzuki; Stereocontrolled Total Syntheses of (–)-Rotenone and (–)-Dalpanol by 1,2-Rearrangement and S_NAr Oxy-cyclizations, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **56**, 182–187 (2017).
- (7) R. Nakayama, E.-M. Tanzer, T. Kusumi, K. Ohmori, K. Suzuki; Total Synthesis of the Proposed Structure of Ardimerin, and Proposal for its Structural Revision, *Helv. Chim. Acta*, **99**, 944–960 (2016).

7. ホームページ等

<http://www.org-synth.chem.sci.titech.ac.jp/suzukilab/>