

AL02 高選択的合成反応の開発と生物活性物質の合成研究 Development of Highly Selective Synthetic Reactions and Synthesis of Biologically Active Compounds

橋本 俊一 (Shunichi HASHIMOTO)

北海道大学大学院薬学研究院 (Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University)

高選択的合成反応の開発と全合成研究は、薬学領域の有機合成化学分野における大きな柱である。我々は、医薬創製に関わる基礎的研究として以下のテーマに取り組んできた。

1. 不斉Rh(II)錯体の創出を基盤とする触媒的不斉合成法の開発

優れた反応性・不斉識別能と触媒回転能を兼ね備えた不斉触媒の創出を機軸とした触媒的不斉合成反応の開発は、有機合成化学における最も重要且つ挑戦的な研究課題の一つである。我々が着眼した二核Rh(II)錯体 $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ は、他の遷移金属錯体に比べ格段に緩和な反応条件下でのジアゾ分解を可能にする。ジアゾ分解によって生成するRh(II)カルベン中間体のカルベン炭素が示す求電子性は極めて高く、その反応は多岐にわたる。しかし、多様な反応性に基づく選択性の欠如がアキレス腱となっていた。我々は、 $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ の配位子交換による構造修飾を機軸とし化学・位置・ジアステレオ選択性の問題を克服するとともに、*N*-フタロイルアミノ酸誘導体を不斉架橋配位子として組み込んだ二核Rh(II)錯体を創出することに成功した。これらの錯体は、各種ジアゾ基質の分子内C-H挿入反応、イリド形成を引き金とする転位・付加環化反応において90%以上の不斉収率を示す。さらに最近、不斉カルベン反応とは性質を異にするフェニルヨージナンをナイトレン前駆体とする不斉アミノ化反応およびRh(II)錯体をルイス酸として用いる不斉ヘテロDiels-Alder反応においても、我々が開発した不斉Rh(II)錯体が有効に機能することが明らかになった。

2. 特異な構造様式を持つ生物活性天然物の全合成

ザラゴジン酸類は、スクアレン合成酵素に対して強力な阻害活性を示す初めての天然物として注目を集め、国内外30を越えるグループが合成研究に参画した。我々はザラゴジン酸類のコア構造内にL-およびD-酒石酸ユニットを見出し、それぞれの誘導体を用いるアルドール反応を機軸として、連続する第四級不斉中心の一段階構築を特徴とするザラゴジン酸Cの全合成を達成した。さらに、類縁体合成を意図して、カルボニルイリドの分子間付加環化反応を機軸とする位置および立体選択的なコア構築を経てザラゴジン酸CおよびAの全合成を達成した。また、カルボニルイリドの分子内付加環化反応を機軸として、4つの環が複雑に縮環した構造様式を持つポリガロリド類の初全合成を達成すると共に、本化合物群が自然界でほぼラセミ体として生合成されることを明らかにした。さらに、ごく最近二重ヘミケタール形成/ヘテロMichael反応による立体選択的なジスピロケタール構築法の開発、マクロ環化異性化反応による炭素27員環構築を経て、強力な Ca^{2+} チャンネル活性化作用を示す両性イオン性化合物ピンナトキシニンAの全合成に成功した。

3. 高選択的グリコシル化反応の開発とオリゴ糖鎖合成

糖鎖科学の進展に伴い、グリコシル化反応の開発および糖鎖の効果的構築法の開発が重要な課題となっている。我々は、糖供与体の脱離基がグリコシル化反応の成否における支配的要因を成すとの考えのもと、特にリン原子を中心元素とする脱離基に着眼した。リン原子は種々の元素で修飾容易なことから多様性に富む脱離基の設定が可能であり、これまでにホスファート、ホスファイト等を脱離基に組み込んだ糖供与体を基盤とする高収率且つ高立体選択的なグリコシル化反応を達成した。また、これらの脱離基を組み込んだ各糖供与体は、反応性の違いを反映してそれぞれ特徴ある反応条件の設定を可能にする。この結果を踏まえて、各脱離基の反応性の差を利用した化学選択的なグリコシル化反応を機軸とするオリゴ糖鎖構築法を開発し、スフィンゴ糖脂質Gb₃、ガングリオシドGM₃等の収束型合成を達成した。

【謝辞】ご支援を賜りました諸先生方に御礼申し上げますとともに、本研究に協力して頂いた職員ならびに学生諸氏に深く感謝致します。