

東京工業大学大学院理工学研究科、
教授

鈴木 啓介

「ハイブリッド型生理活性分子の
高効率構築法の開発」

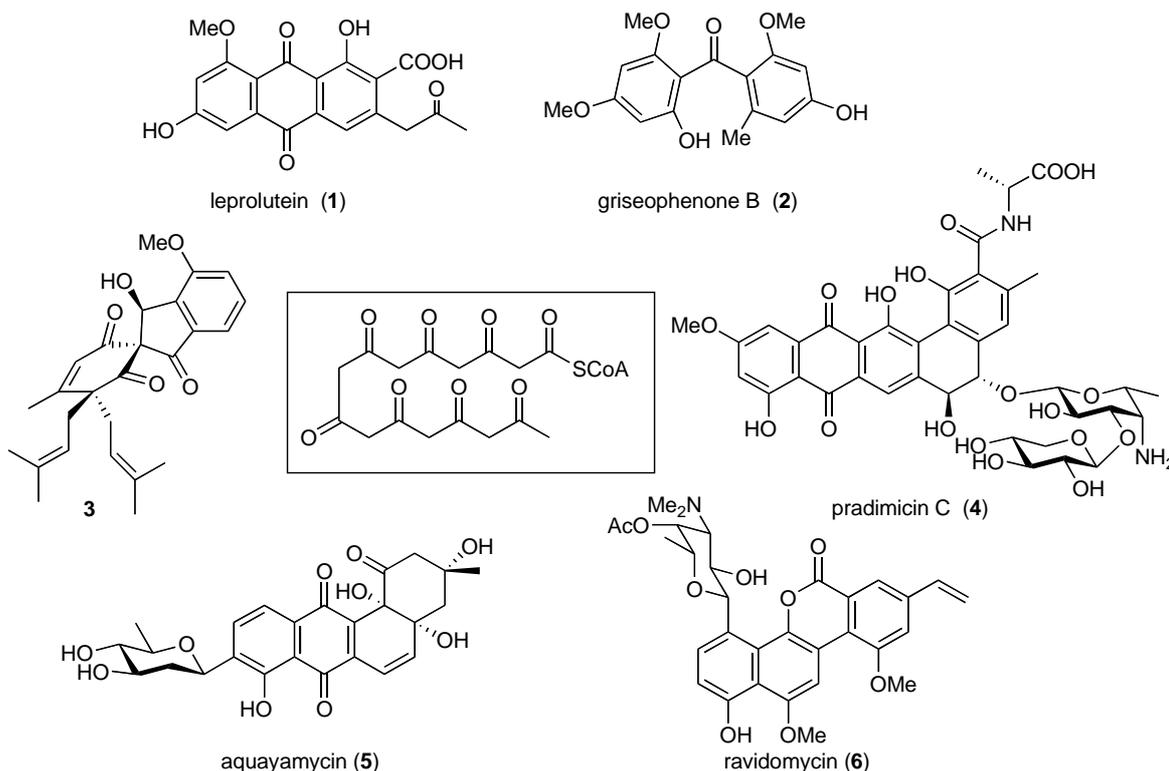
研究期間：平成11年11月1日～平成16年10月31日

1. 研究目標

本プロジェクト研究は、「ヘテロ原子を含むハイブリッド生理活性物質の高効率構築」を取り上げ、複雑で不安定な構造を有する標的化合物の合成に新たな方法論を確立すること、ならびにそれを機縁として、より一般的に多段階合成を新たな視点から見直そうとするものである。

天然有機化合物は、多様な分子構造ならびに生理活性物質の宝庫である。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中に様々な分岐点が存在することに気づかされる。例えば、生理活性物質の重要な供給源の一つである、ポリケチド生合成経路からは、マクロリド類ならびに多環式芳香族という、一見全く異なる化合物群への分岐点がある。特に後者に着目すると、多くの酢酸単位の縮合でポリケトメチレン鎖が生成し、これが酵素の制御下に特定のおりたたみ構造をとり、そこから一連の脱水縮合を経て、多環性芳香族骨格が構築される。また、こうした環形成に加えて、環構造の開裂、酸化や還元、脱二酸化炭素などの様々な修飾過程が関与することによって、驚くほど多様な分子構造が出現する。

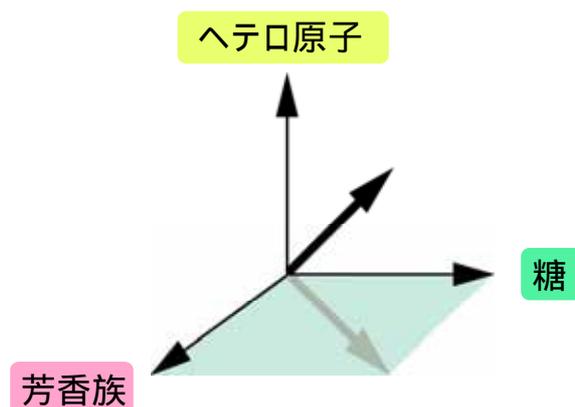
さらに、互いに生合成起源の異なる部分同士の複合化も、多様性の創出に一役買っている。例えば、ポリケチド系骨格がイソプレノイド、糖質等と複合化すると、下図のようなハイブリッド構造が出現する。ここで重要なことは、こうした複合構造にして初めて発現する、特有の生理活性があることである。自然は、長い分子進化を経て、分子多様性を作り出すための巧妙な仕掛けを用意しているらしい。



さて、こうした複合構造を合成しようとする、普段は意識しないような問題が数々浮上してくる。すなわち、糖、テルペン、ペプチドなど、生合成経路を異にする構造類型に対して、それぞれに対応する合成手法や合成論理が個別に発展し、先鋭化してきたが、合成の標的化合物が複合構造を有する場合には、これらが互いに矛盾する場面も多いからである。しかし、生命科学分野との関連において、これらの複合型化合物の潜在的な重要性を考慮すると、それらを自在に合成できる経路を開拓することは大変に意義深いことである。さらに、そこで直面した合成的課題を一つ一つ解決する中で、有

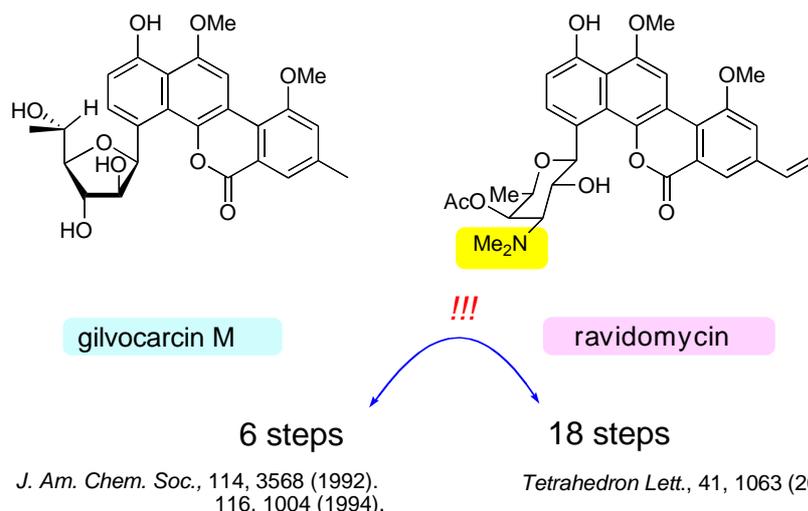
機合成化学自体の発展に少しでも寄与できればとも期待した。

この観点から、我々は以前からハイブリッド構造を持つ天然有機化合物の合成研究を行ってきたが、本プロジェクトでさらに取り上げた視点は、標的化合物に窒素やイオウ等のヘテロ原子が含まれるものを取り上げ、その合成手法、合成戦略を鍛えようとするものである。後述するように、これは抗生物質ラビドマイシンの合成において認識した視点であった。すなわち、標的分子が複合構造を有し、加えてヘテロ原子が含まれると、合成の難度は一層増大する。本研究は、こうしたヘテロ原子を含むハイブリッド天然物を合成目標とし、その直截的な合成法の開拓を目指したものである。



2. 研究構想

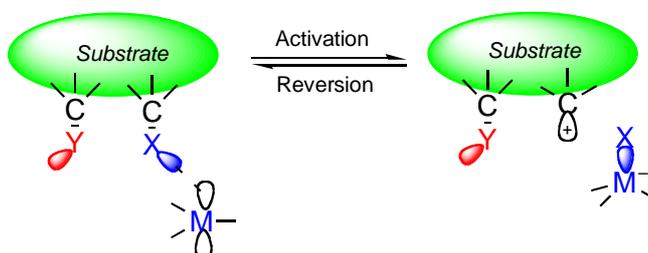
下図は、我々が本プロジェクト研究の全体テーマである「ヘテロ原子を含むハイブリッド生理活性物質の高効率構築」が、有機合成化学の分野において重要な未解決課題であることを認識し、研究構想を練る嚆矢を示している。すなわち、ギルボカルシンーラビドマイシン系抗生物質は、放線菌由来の抗腫瘍性天然物として注目された化合物群である。先に我々は、ギルボカルシンMの短段階合成を達成したが¹⁾、その合成経路を踏襲し、生理活性のより強力な、ジメチルアミノ糖を含む類縁体ラビドマイシンを合成しようとする、はるかに多段階を要する結果となった²⁾。主な問題は、ギルボカルシン(中性糖)の合成で鍵化学種であったベンザインの反応性が極めて高く、第3級アミンとすら共存し得ないことである。そこで後述のように、迂回経路を必要としたほか、合成に用いた遷移金属触媒やルイス酸触媒がアミノ基によって失活してしまうなどの問題にも直面した。単純な比較ではあるが、ギルボカルシンM(中性糖)の合成が6段階であったのに、糖がアミノ糖であるというだけで、ラビドマイシンの合成には18段階が必要となったのである。これは標的化合物にヘテロ原子が含まれる場面での有機合成化学の弱点を象徴しているといってもよい。



そこで、本研究では以下の二つの指針をもとに、この問題解決に取り組んだ。

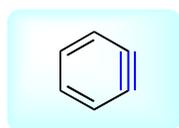
指針 # 1 よい活性化剤、触媒をさがす

第一の指針は、種々の含ヘテロ官能基があっても、基質分子の特定の部分を活性化することができる触媒や活性化剤を探索する、というものである。そのために様々な合成の実践を通じ、種々の中心金属や配位子を持つルイス酸や錯体触媒を試すことにした。また、種々の官能基の存在下でも通用する、酵素などの生体触媒あるいは有機触媒の利用も検討することとした。特に生体触媒の利用については、この方面の世界的リーダー、慶應義塾大学須貝威博士に共同研究をお願いした。

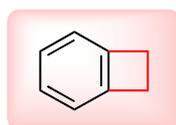


指針 # 2 触媒を使わない

これとは逆の発想で、触媒や活性化剤を用いない合成経路を開拓するという指針も設けた。すなわち、出発物質にエネルギー状態の高いものを選び、適切に反応を設計することにより、分子が最終形に向けて、いわば自発的に分子変換が起こる系を追求するものである。後述するように、これはベンザイン活性種から導かれるベンゾシクロブテン誘導体を活用して、特に多環性化合物の合成経路の開拓につながった。



ベンザイン



ベンゾシクロブテン

3. 研究成果

鈴木グループ

目次

1. アリール C-グリコシド型抗生物質の合成

- 1-1. C-グリコシル化反応の展開
- 1-2. アクアヤマイシンの全合成
- 1-3. ラビドマイシンの合成研究
- 1-4. ラビドサミンの合成
2. プラジミシン、ベナノミシン類の合成研究
3. ポリケチド由来の多官能性多環構造の構築
 - 3-1. 多環式構造形成法 # 1 :
[2 + 2 + 2] 環形成からピナコール型閉環反応へ
 - 3-2. 多環式構造形成法 # 2 :
ベンズニトリルオキシド環化縮合反応からベンゾイン環化反応へ
4. ポリフェノール類の合成
5. グループ選択的ヒドロアルミニウム化反応
6. ヘテロ環の立体特異的 1,2- 転位反応
7. ポリシクロブタベンゼン誘導体の合成

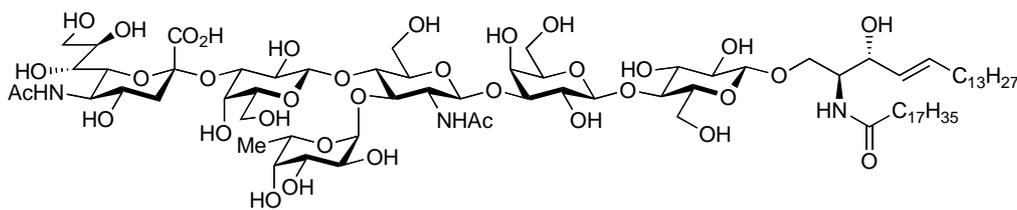
1. アリール C-グリコシド型抗生物質の合成

糖質ならびに多環性芳香族は、しばしば生理活性物質に含まれるモチーフであり、それぞれ、種々の生理活性の本質を担う重要な構造単位である。

芳香族化合物の中でも、多くの官能基を有する多環式芳香族構造は生理活性分子にしばしば含まれ、天然色素、人工色素（多環式芳香族構造、ヘテロ環構造を含むキノンなどを発色団とすることが多い）には古くから知られた薬剤も多い。もう少し局所的な相互作用に目を向けると、キノン構造は電子の授受の役割を担い、また、芳香族化合物のπ共役電子系が核酸の二重らせんに特異的に相互作用する場面もよく見られる。

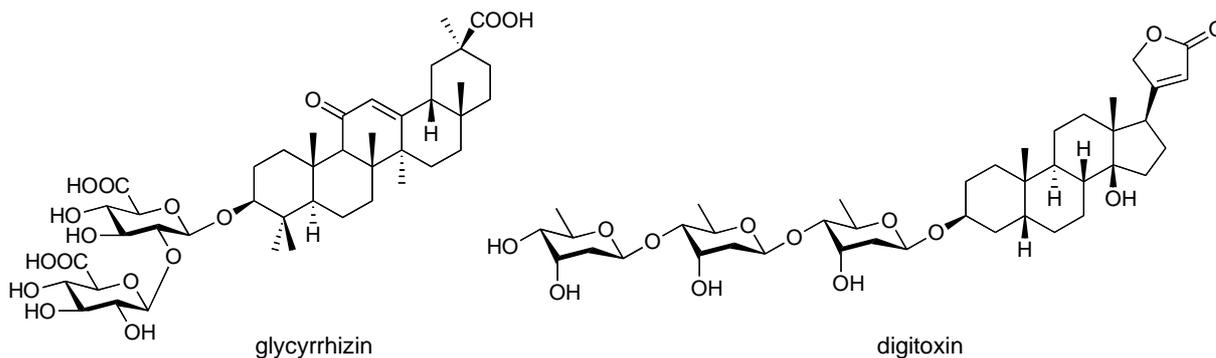


一方、糖質は、糖タンパク質、糖脂質のように内因性の生理活性物質、特に細胞表層の生命活動を担う主役であることが明らかにされている。



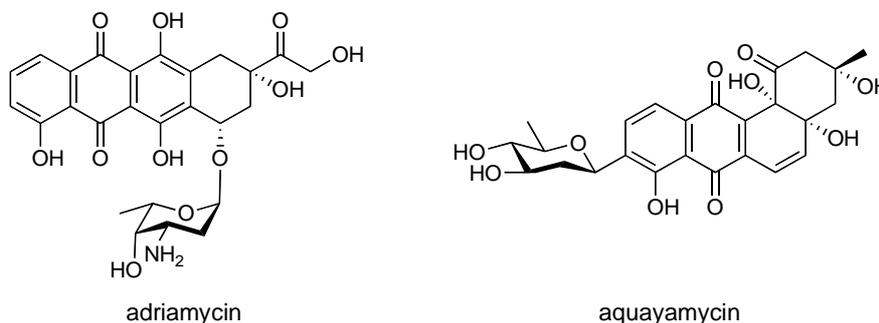
シアリル Le^x ガングリオシド

また、薬剤として外から投与されるものにも、糖質の存在が本質的に重要である場面が少なくない。例えば、サポニン類などのステロール配糖体、あるいはジギトキシン（強心配糖体）などにおいては、活性本体がステロイド骨格にあるが、それを血流に乗せて運搬するための水溶性を糖質が担っている。



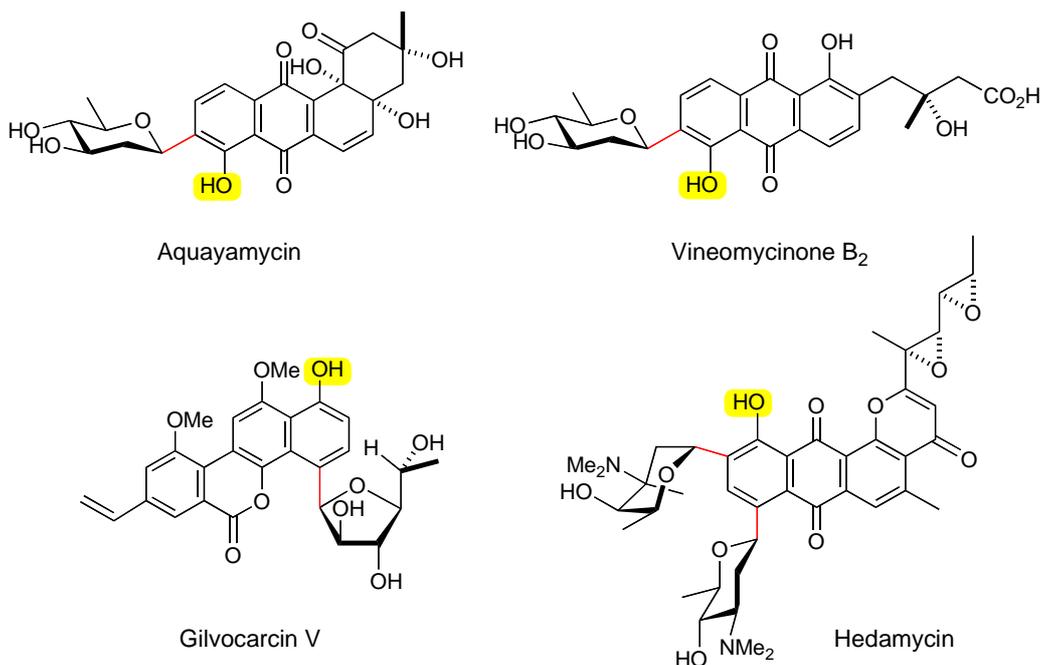
これ以外にも、複合糖質型生理活性物質における糖質部分の役割として、膜透過性、分子認識などがあり、糖を取り去ると生理活性が全く喪失する例も数多い。たとえば、抗腫瘍性化合物アドリアマイシンは、糖質と多環性芳香族構造とを併せ持つが、生体内で加水分解により糖が切断、除去されることにより、生理活性が失われる。

この問題に対し、1970年のアクアマイシンの単離構造決定は一つの光明を示すものであった³⁾。すなわち、この化合物は**アリール C-グリコシド**構造（芳香環骨格と糖とが直接結合した構造）を有し、上述の酸素を介して結合した構造（O-グリコシド）とは異なり、生体内での加水分解による失活の可能性がないからである。芳香環と糖とが直接結合した構造は、従来から植物由来のポリフェノール化合物に散見されていたが、微生物起源の生理活性物質にこの構造が見られたのはこれが初めての例であった。しかし、それを皮切りに天然から見出されるアリール C-グリコシドの数も急速に増加し、各方面から注目され始めている。



以下は、代表的なアリール C-グリコシド化合物の例である。これらの構造に共通することは、多くの酸素官能基を有する三環性、四環性の骨格に糖が結合していることである。先述のように、こうした多環性骨格はポリケチド経路で生合成されており、そのいずれかの段階で糖と芳香族部分（あるいはその前駆構造）との間で C-グリコシド構造のもととなる C-C 結合の生成が起きていることになる。面白いことに、その糖の結合位置に着目すると、アクアマイシンやビネオマイシンをはじめとして、形式的にフェノールのオルト位であることが圧倒的に多い。

しかし例外もあり、ギルボカルシン-ラビドマイシン系化合物では、見かけ上、フェノールのパラ位に糖が結合した構造をとっている。また、ヘダマイシンはオルト位とパラ位に二つ C-グリコシド構造を有し、関連化合物ブルマイシンを含め、新しい抗腫瘍性化合物として注目されているが、その合成経路は未開拓である。



このようにアリアル *C*-グリコシド型抗生物質は、新たな生理活性化合物群として注目され、様々な合成研究が行われるようになってきたが⁴⁾、こうした化合物の合成において、最も基本的な解決されるべき二つの課題がある。すなわち、

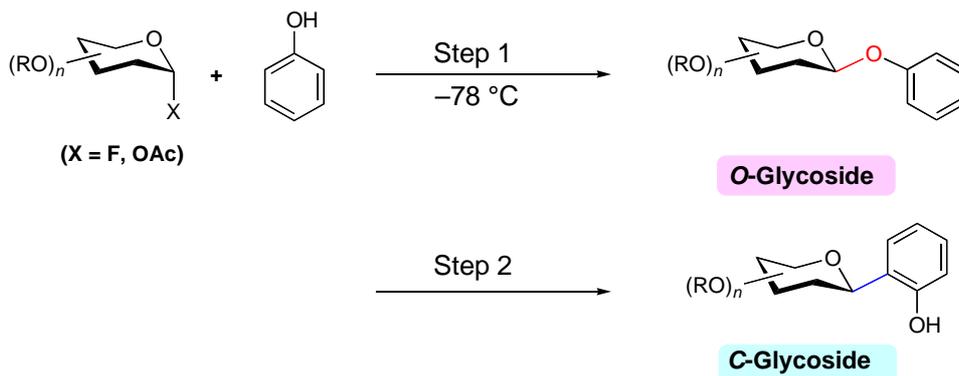
- (1) 糖と芳香族部分とをいかにつなぐか (アリアル *C*-グリコシド形成反応)、
- (2) 官能基を数多く有する多環性芳香族骨格をいかに効率よく構築するか、

の2点である。また、これ以外にも多種多様な構造的特性の存在により、この局面で解決されるべき問題に直面することも少なくない。それらの未解決、あるいは認識すらされていない合成的課題の存在により、こうしたアリアル *C*-グリコシド系化合物を自在に合成すると言った境地からはほど遠く、ひいてはこれらの生理活性物質を中心とした生命科学研究を展開する上での障害ともなってきた。

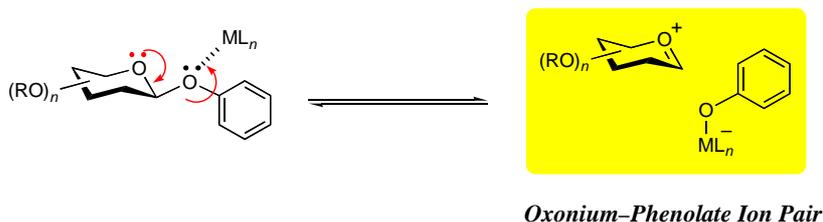
本プロジェクトでは、具体的な標的化合物の合成と関連させつつ、これらの合成的問題の解決の道を探った。以下、アリアル *C*-グリコシド類の合成において浮上した、いくつかの問題点を切り口として、新たに開発した合成手法、合成戦略の概要を記す。

1-1. *C*-グリコシル化反応の展開

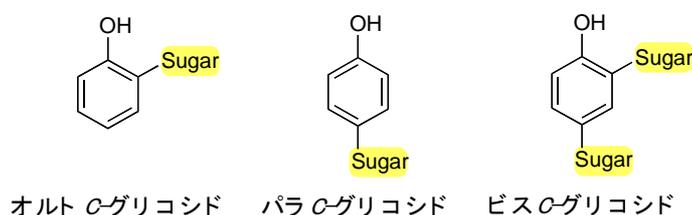
先に我々は、アリアル *C*-グリコシド結合の生成法として、*O*→*C*-グリコシド転位反応を開発し、天然物合成に活用してきた⁵⁾。この反応は、以下に示すようにルイス酸を用いて低温下、*O*-グリコシドを生成させた後、そのまま反応温度を上昇させると、糖がフェノールのオルト位へと移動する反応性を利用したものである。ルイス酸としては、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ や Me_3SiOTf 等に加え、以前当研究室で開発した強力な反応性を有する4族元素カチオン錯体 ($\text{Cp}_2\text{MCl}_2\text{-AgClO}_4$, $\text{M} = \text{Zr, Hf}$) が有効であることが分った⁶⁾。



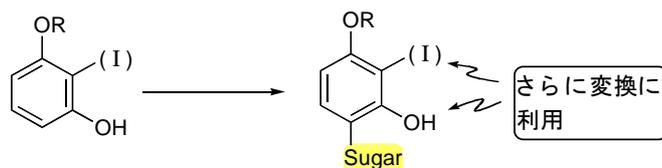
この反応は下図に示すように一旦生じた *O*-グリコシドの環外酸素にルイス酸が配位し、環内酸素の非共有電子対からの電子供与によって生じるオキシニウム=フェノラートイオン対を経由していることから、全体の反応性や選択性に対してルイス酸の効果が甚大である。幸いなことに、本プロジェクトを通じ、 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ がこの *C*-グリコシル化反応におけるルイス酸として特に優れた活性を示すことを見出した⁷⁾。特に、この反応におけるルイス酸は従来化学量論もしくはそれ以上の量を使用しなければならないのが常であったが、 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ は多くの場合に触媒量で有効に働く点に特徴がある。また、等の側の適用範囲についても、天然物に多いこともあるが、*C*-グリコシル化反応は反応性の高いデオキシ糖に行うことが多かったが、 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ は基質一般性が広く、デオキシ糖以外にも、また窒素官能基を含む糖にも有効に働くことが判明した。さらに、後述の二重 *C*-グリコシル化反応にも大変有効であることも分った。



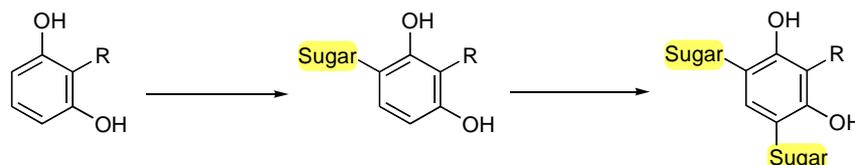
一方、先述の各種天然物に含まれる構造モチーフに柔軟にアプローチできるように、*O*→*C*-グリコシド転位反応を基盤として選択的なアリアル *C*-グリコシド結合の形成法の適用範囲を拡大する研究を展開した。



すなわち、まず、フェノールのオルト位に存在すると *C*-グリコシドに関しては、上述の転位反応で問題なく構築可能である。一方、フェノールのパラ位に存在するビス-*C*-グリコシドに関しては、以下のように片側の水酸基を保護したレゾルシノール誘導体（あるいはそのヨウ素誘導体）を用いることによって、目的を達成することができる。その具体的な用途と有用性については、後述の1-3節ラビドマシシン類の合成を参照されたい⁸⁾。



さらに、ビス-*C*-グリコシドの合成に関しては、下式のようにレゾルシノール誘導体への二重 *C*-グリコシル化反応が可能であることが判明し、適切に反応条件を設定することにより、ヘダマイシンなどのビス-*C*-グリコシドの構造を構築するための手掛かりを得ることができた⁹⁾。



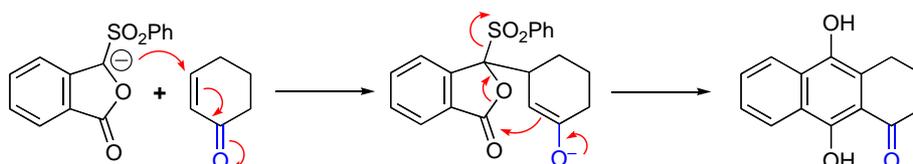
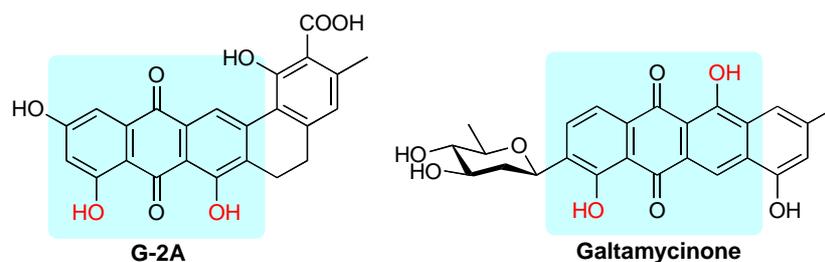
1-2. アクアマイシンの全合成

アクアマイシンは、微生物由来のものとして最初に見出されたアリール *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を代表する化合物でもある。その特異な構造や生理活性によって、多くの研究者が盛んに全合成を試みたが、高度に酸素化された環の不安定性などに阻まれ、成功例はなかった。我々は幸いにも、その初の全合成を達成することができた¹⁰⁾。以下、それを可能にした合成反応ならびに合成戦略の骨子を示す。

1-2-1. ベンザインとケテンシリルアセタールの [2+2] 付加環化反応

このようにアリール *C*-グリコシド結合の生成に関し、単環性のフェノール誘導体についてかなり柔軟に行うことができる。そこで、ここから標的構造へと歩を進めるには、多環性骨格構築の方法論が必要である。これに関し、先に我々はハロアリアル=トリフラートのハロゲン-リチウム交換反応に基づくベンザインの迅速発生法を開発し¹¹⁾、それを多環式核芳香族構造の構築に利用してきた。中でもその出発点として注目したのが、ベンザインとオレフィンとの [2+2] 環化付加反応である¹¹⁾。

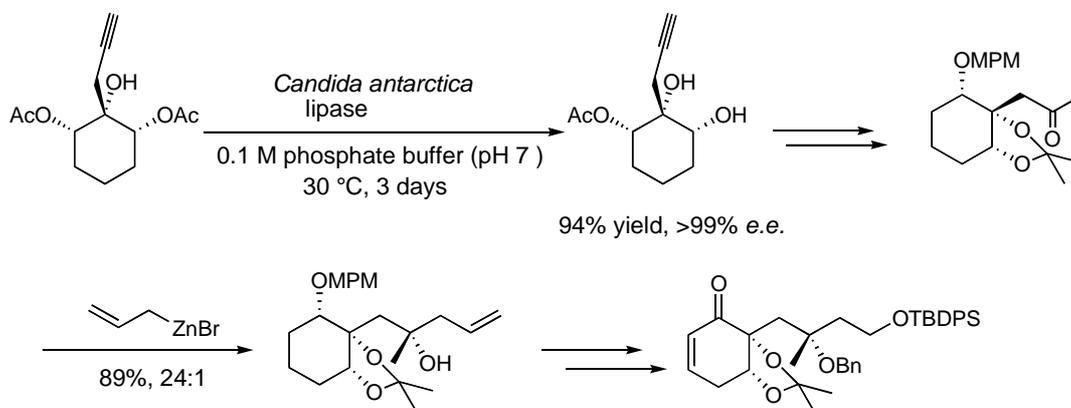
すなわち、ケテンシリルアセタールをオレフィン成分として用い、本法で発生させたアルコキシベンザインとの [2+2] 環化付加反応を行うと、シロキシ基とアルコキシ基とが *head-to-head* の関係で環化付加反応が起こる。いずれの場合も完全な位置選択性で反応が進行するが、これはベンザイン側のアルコキシ置換基の誘起効果による LUMO の偏りと、ケテンシリルアセタール側の電子の偏りをもとに理解することができる。こうしてベンゾシクロブテノンやそのジオン誘導体を得られ、これらを用いた合成化学を展開する基礎ができた¹²⁾。



F. M. Hauser, et al., *J. Org. Chem.*, 47, 383 (1982).

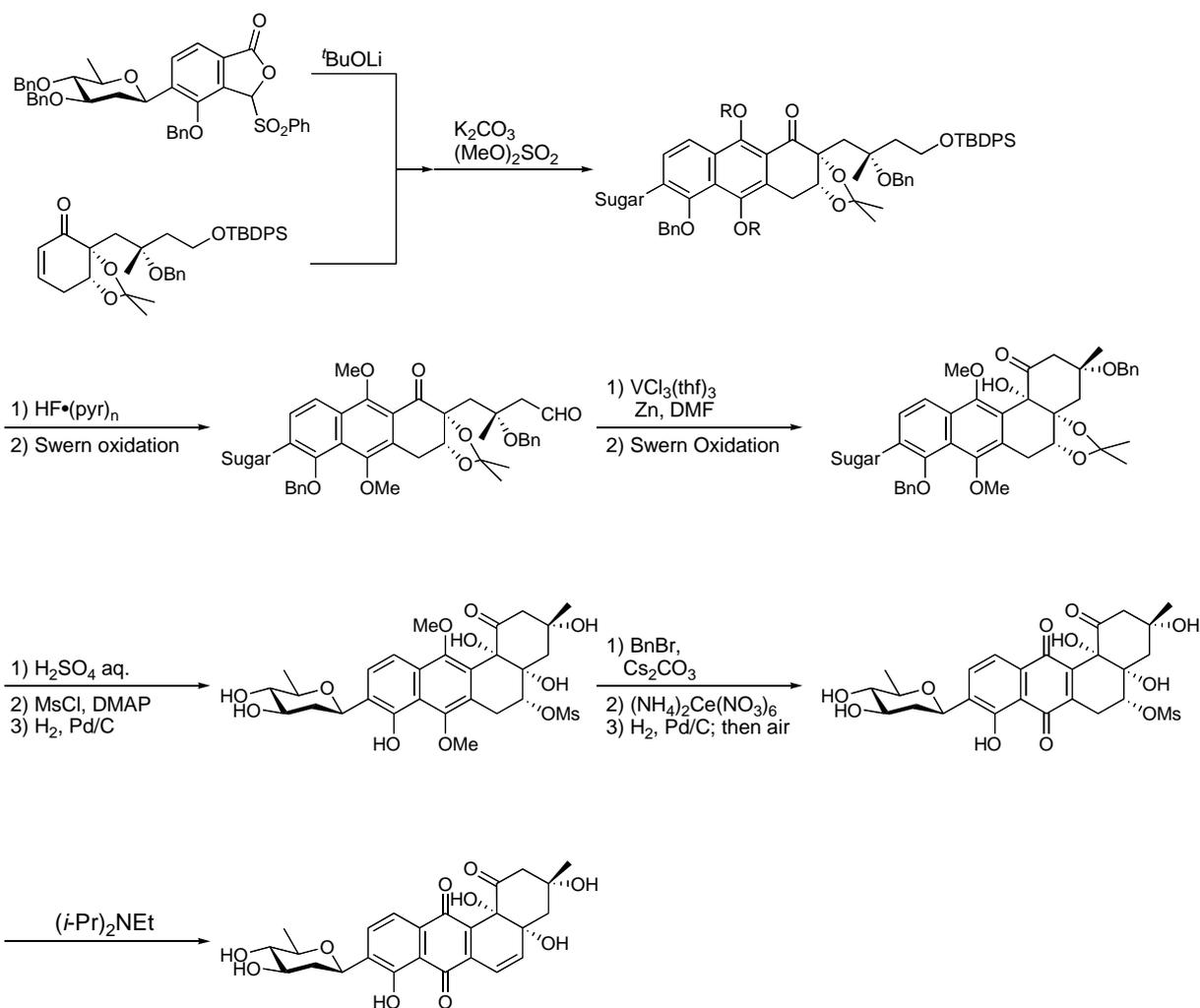
さて、アクアマイシンの合成では、糖を備えたベンゾシクロブテノンを合成し、位置選択的な Baeyer–Villiger 反応から数段階の変換を経て、*C*-グリコシドを有するフェニルスルホンルフタリドを合成することができた¹⁴⁾。

一方、B 環部の構築は以下のように、酵素を用いた非対称化反応を用いた。すなわち、 C_s 対称性を有するシクロヘキサントリオール誘導体のジアセタートの加水分解反応をリパーゼ (*Candida antarctica*) を用いて行うと^{15a)}、互いにエナンチオトピックな関係にある二つのアセタートのうちの一方が、極めて高い選択性で加水分解された。さらに、中間体の側鎖部分に存在する第3級アルコール部分の構築には、有機亜鉛化合物のケトンへのジアステレオ選択的アリル化反応を用いた^{15b)}。



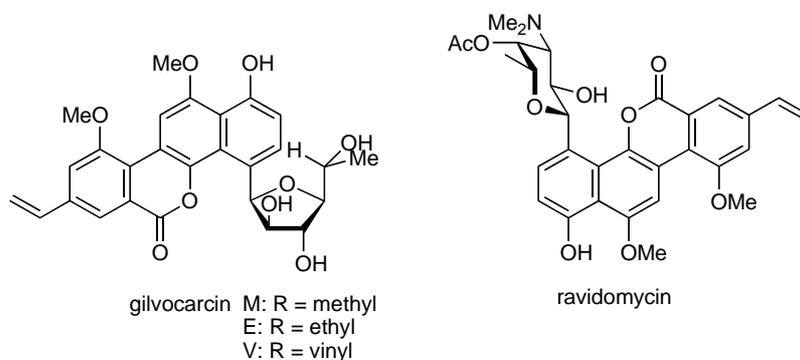
こうして合成した B 環部に相当するエノンと糖を備えたフェニルスルホンルフタリド誘導体との間で Hauser 反応を行い、BCD 環部の効率的構築を行うことができた。さらに A 環部の構築においては、低原子価バナジウム反応剤による分子内ピナコール環化反応で、立体選択的に望む *cis*-ジオールを含む環形成反応を行い、目的を達成することができた¹⁰⁾。

この還元的な環形成反応の有効性を認識したことは、後述のように、その後の研究展開で、多環式化合物の合成戦略を案出する基礎となった。



1-3. ラビドマイシンの合成研究

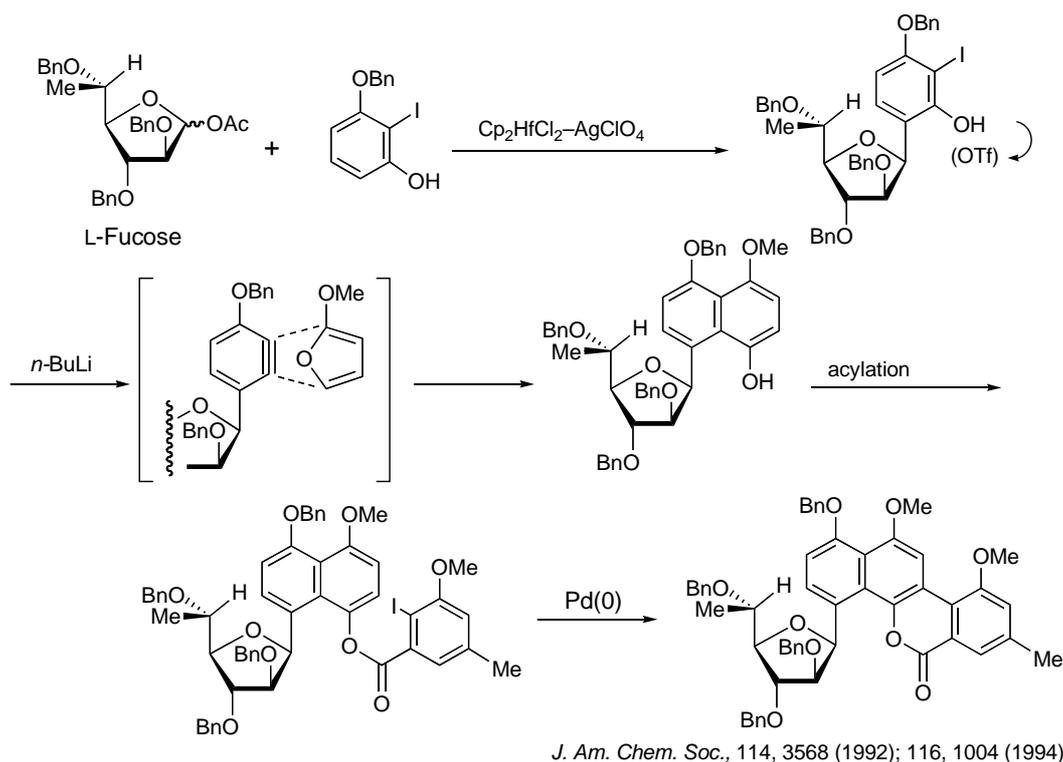
ギルボカルシン類は放線菌由来の抗腫瘍性抗生物質であり、先述のアクアヤマイシンと並び、アリール *C*-グリコシド類を象徴する化合物の一つである。8位の置換基の異なる同族体も天然から得られているが、抗腫瘍性の発現にはこれがビニル基であることが重要である。すなわち、そのビニル基が光照射下に核酸塩基であるチミンと [2+2] 環化付加反応を起こし、DNA に損傷を与えるという特異な分子機構により、このビニル体に基づくガンの光治療の観点から注目された。



先に我々は、ギルボカルシンMの短段階（6段階）合成を達成し、不明であった絶対立体配置を決定した^{1a)}。以下にその合成の全容を記す。これは本研究より以前の報告である

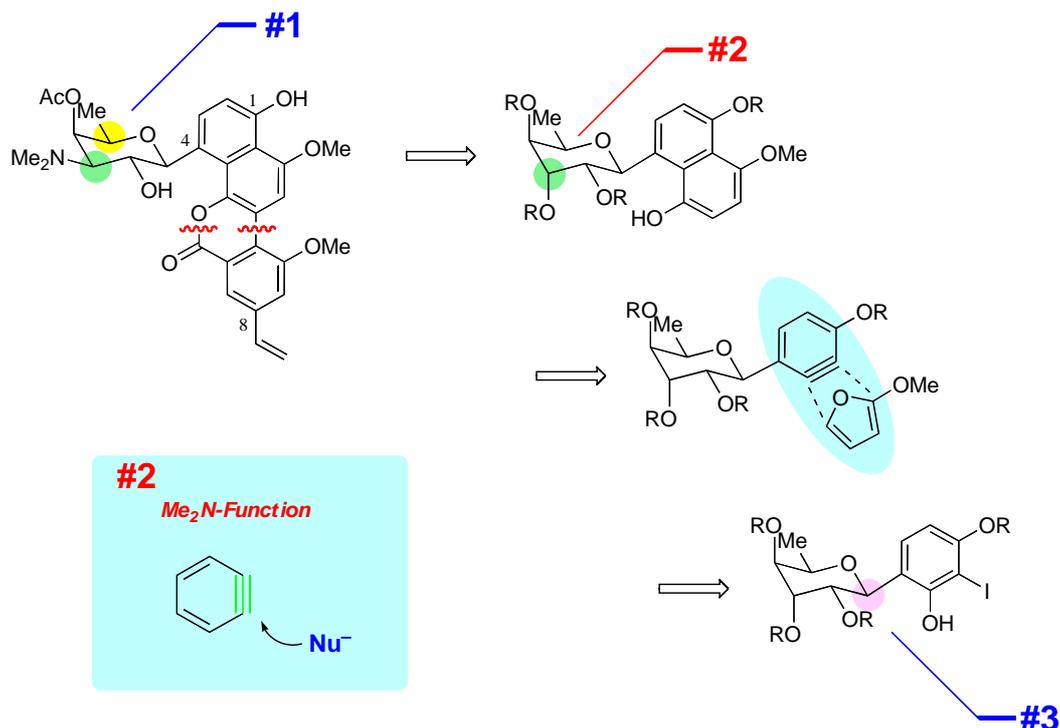
が、プロジェクトの原点でもあるので、その要点を記しておきたい。

第一に、*C*-グリコシド結合の生成に *O*→*C*-グリコシド転位反応を用いる。ここで、フェノールのパラ位に *C*-グリコシド結合を形成する必要性から、糖受容体として片側の水酸基を保護したヨードレゾルシノールを用いた⁸⁾。また、ルイス酸として、以前我々が見出した、ハフノセンのカチオン錯体を用いた。第二には、フェノールを対応するトリフラートに誘導し、*n*-ブチルリチウムと反応させると、極めて低温で速やかにベンザインを発生させることができる。これを2-メトキシフランの存在下で行うと、位置選択的な[2+4]付加環化反応が起き、対応するナフタレントリオールが収率よく生成する。こうして得られた化合物のフェノールをヨード安息香酸誘導体でアシル化し、パラジウム触媒を用いた閉環反応により4環性の芳香族ラク톤を構築する。こうしてわずか6段階で合成を達成することができた。

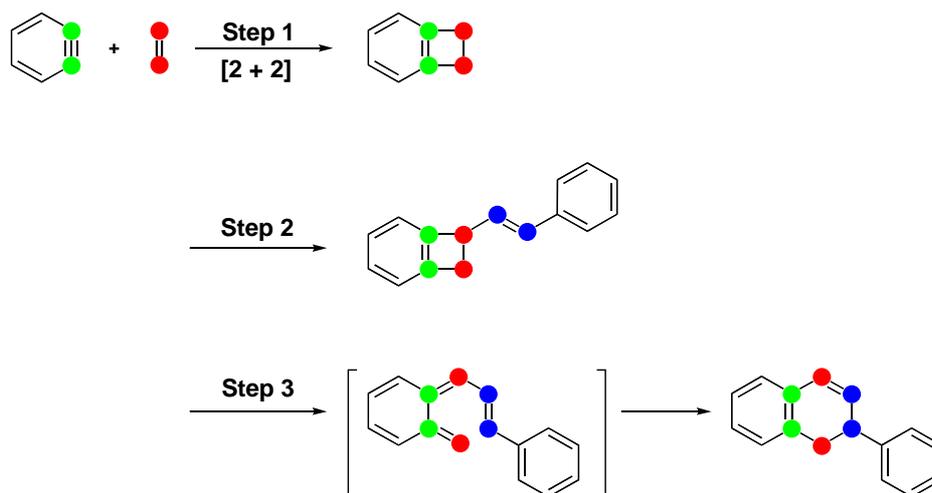


この合成経路を活用し、類縁体ギルボカルシン V (生理活性の鍵となるビニル基を有する) の全合成にも成功した^{1b)}。しかし、残念ながら、この化合物は水などに難溶であるのが欠点であった。一方、芳香族骨格は同じであるがアミノ糖を有する天然物ラビドマイシンは、溶解性が格段に向上し、また、この部分で核酸と相互作用するため、より強力な抗腫瘍性を示す。

しかし、まさにこのアミノ糖の存在によって、その合成ははるかに困難であった。先に我々は、ギルボカルシンの合成経路を基本的に踏襲し、ラビドマイシンの初の全合成に成功したが²⁾、合成は多段階を要した。主な問題は、ギルボカルシンの合成では鍵段階のベンザインの[2+4]環付加反応が、いざ、このアミノ糖同族体に適用しようとするとき、ベンザインの求電子反応性が極端に高く、第3級アミノ基とすら反応してしまうことである。したがって、アミノ基の導入を合成の最終段階に設定するなどの遠回りが必要となった。また、実際の合成ではパラジウム触媒を用いた閉環反応において、アミノ基の存在が触媒の失活を招くという問題にも直面した。

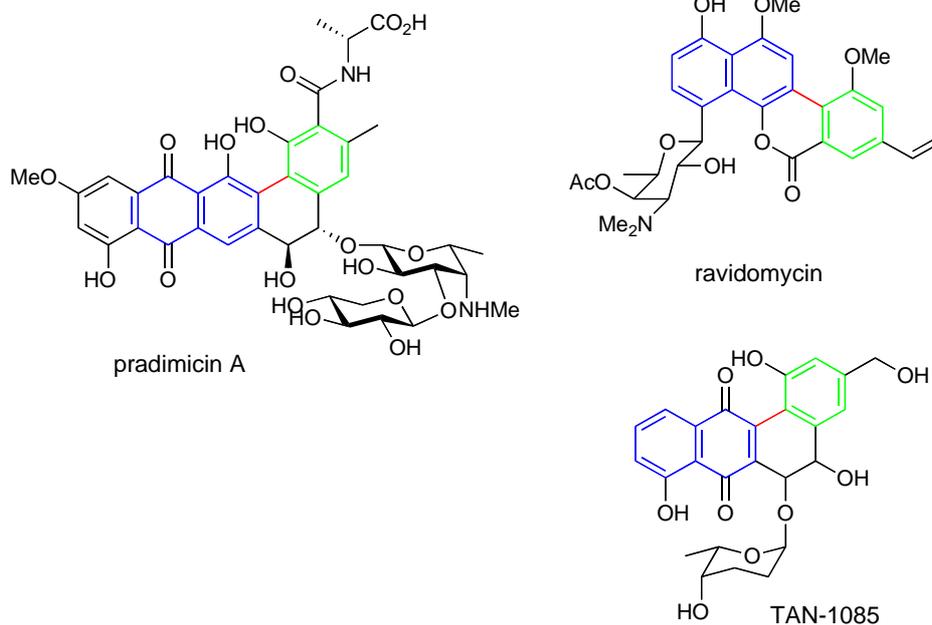


そこで、この多環式芳香族骨格を構築するのに、窒素官能基が存在しても直截的に行うことができるような方法を開拓すべく、[2+2+2]型の合成経路を想定し、検討した。すなわち、まず第1段階として上述のベンザインの[2+2]環化付加反応によりベンゾシクロブテノンを得る。続く第2段階では、スチリル基をアニオンとして導入する。最後に第3段階では、加熱条件での連続的な電子環状反応により、フェニル(ジヒドロ)ナフタレン骨格に至る、という筋書きである。ここでの期待は、出発物質の分子ひずみを開放しながら、いわば自発的に目的の生成物への変換が起こることである。もし、これが可能であれば、アミノ基等のヘテロ官能基が存在しても、通用する合成経路となると考えた。

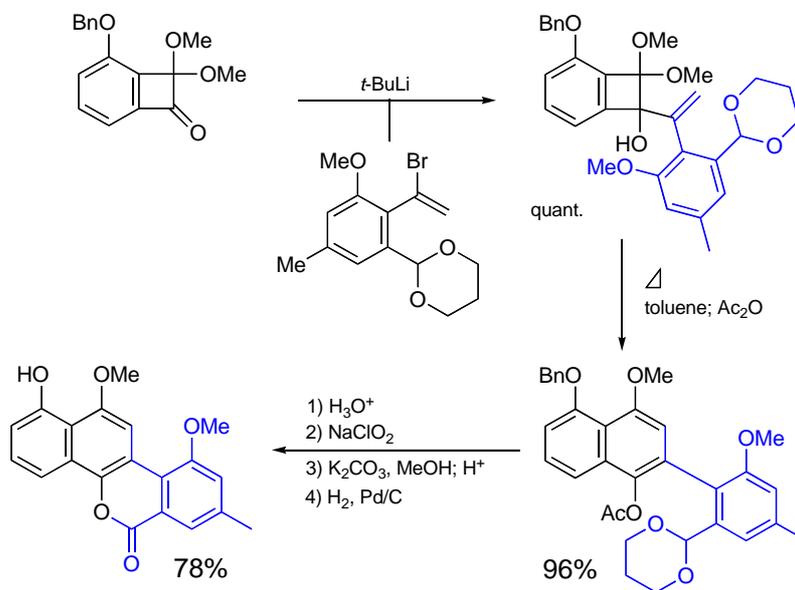


検討の結果、適切に反応基質、反応条件を選択すれば、目的のフェニルナフタレン骨格を効率よく構築できることが分った¹⁶⁾。特に最初の[2+2]付加環化で得られるベンゾシクロブテノンがひずんでおり、カルボニル基の容易に求核剤を受け入れる性質は貴重である。すなわち、第三の2炭素成分をスチリルアニオンの形で導入する段階では、周辺の立体障害が大きなC-C結合を形成させる必要があるが、上述の効果はこれを可能にする

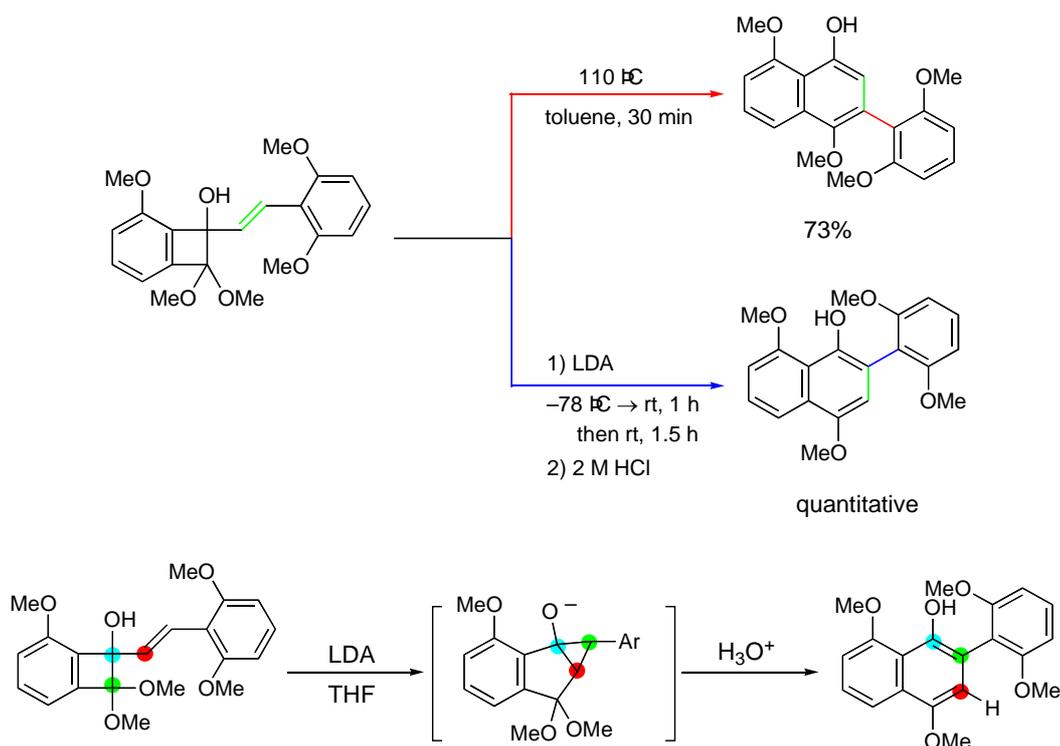
からである。また、出発物質のベンゾシクロブテン誘導体の酸化度が高いことにより、最終生成物フェニルジヒドロナフタレンから、水もしくはアルコールが脱離する形で、完全に芳香化した骨格が完成する。この構造は、以下のようにポリケチド由来の多環性天然有機化合物の部分骨格として共通してみられる。



このアプローチを利用した合成の例として、ラビドマイシンのアグリコンに相当するデフコギルボカルシンMの短段階合成を以下に示した¹⁷⁾。

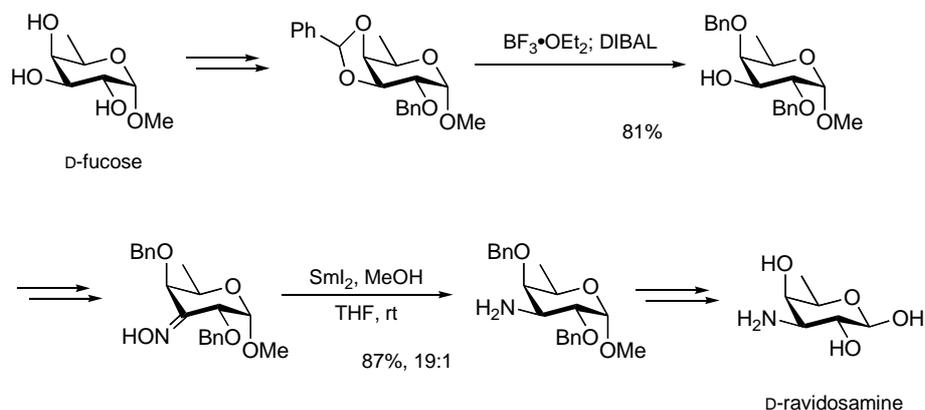


なお、一連の検討の中で、塩基性条件で反応を行った場合に、興味深い現象を見出した。すなわち、熱反応とは異なる様式でフェニルナフタレン骨格が形成されるのである。反応機構は、以下のようにシクロプロパノール誘導体を経由したものである¹⁸⁾。



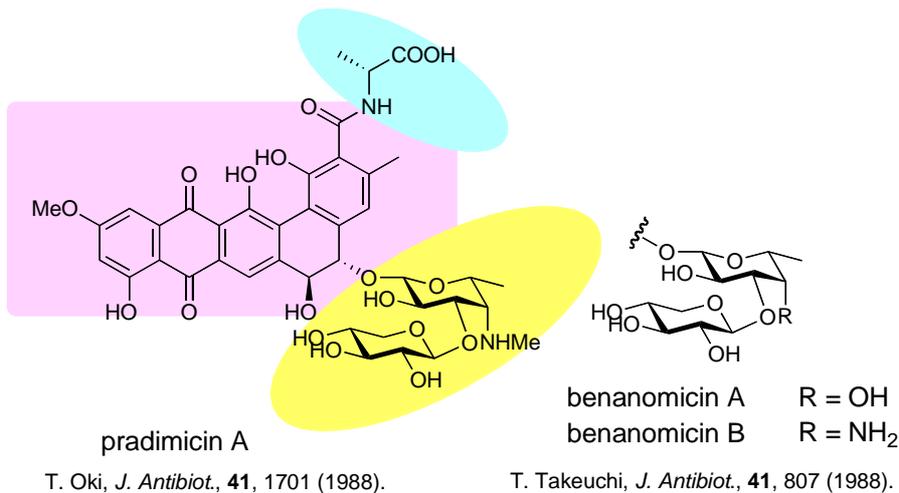
1-4 ラビドサミンの合成

ラビドマイシンの合成に関連し、その構成糖ラビドサミンの効率的合成経路を開拓した¹⁹⁾。すなわち、フコースから出発し、(1) ベンジリデンアセタールの位置選択的開裂、ならびに(2) SmI_2 によるオキシムの還元を用いたアミノ基の立体選択的導入、という二つの鍵段階とする合成法である。特に、後者の段階はアミノ糖の立体選択的合成に新手法を提供しうるので、今後、その適用限界を調査する。

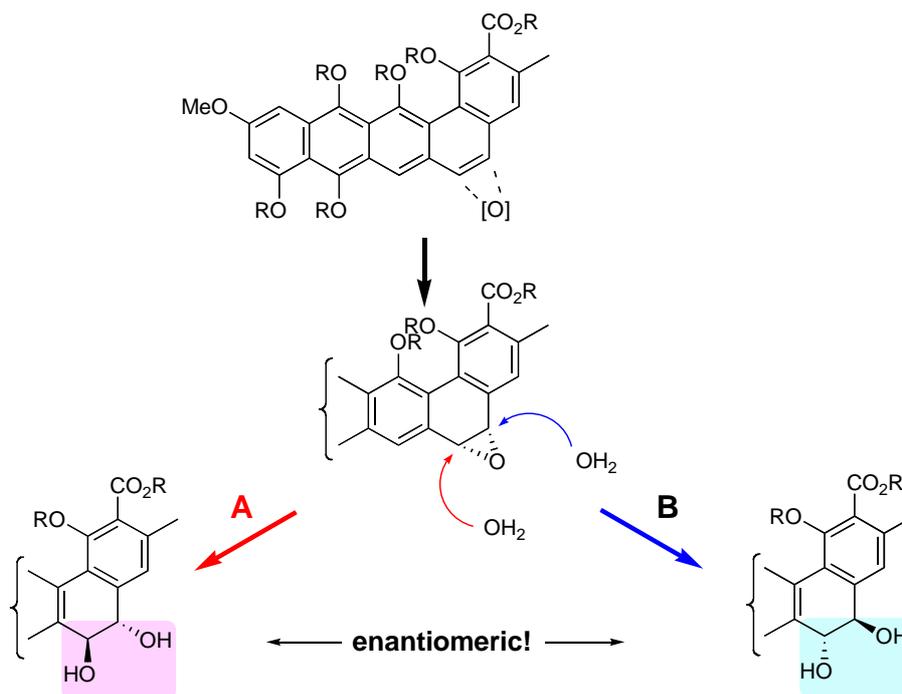


2. プラジミシン、ベナノミシン類の合成研究

プラジミシン類ならびにベナノミシン類は、1990年頃に相次いで発見された抗生物質群である。これらは5環性芳香族骨格にアミノ酸と二糖が結合した特徴的な構造を有している。生理活性の上では、真菌あるいはAIDSウイルスに対する阻害作用が顕著であり、これがAIDSウイルス表面に発現する糖タンパク質(gp120)の高マンノース型オリゴ糖鎖への接着能に由来することが、故水落次男教授により明らかにされた。



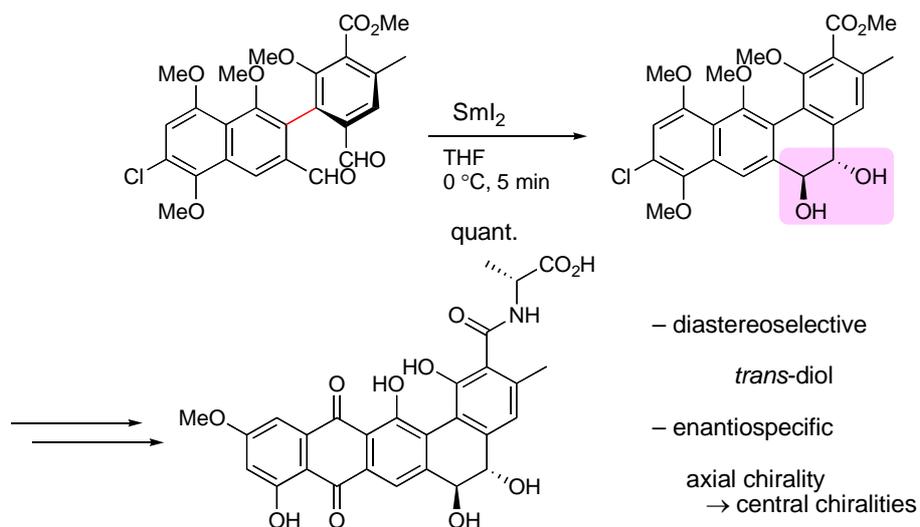
この種の化合物群に最も特徴的な構造要素は、曲がった5環性骨格の外側に存在すジオールである。これらの二つの水酸基は互いにトランスであり、また共にベンジル位にある。以下の思考実験は示唆に富んでいる。仮に5環性芳香環に対する不斉エポキシ化が首尾よく行ったとしても、それに続く水和型の開環は、最悪の場合、ラセミ混合物に帰結しかねない。すなわち、擬似C₂対称性を有し、2度の制御過程を経ない限り、この部分構造のエンアンチオ選択的構築は実現できない。



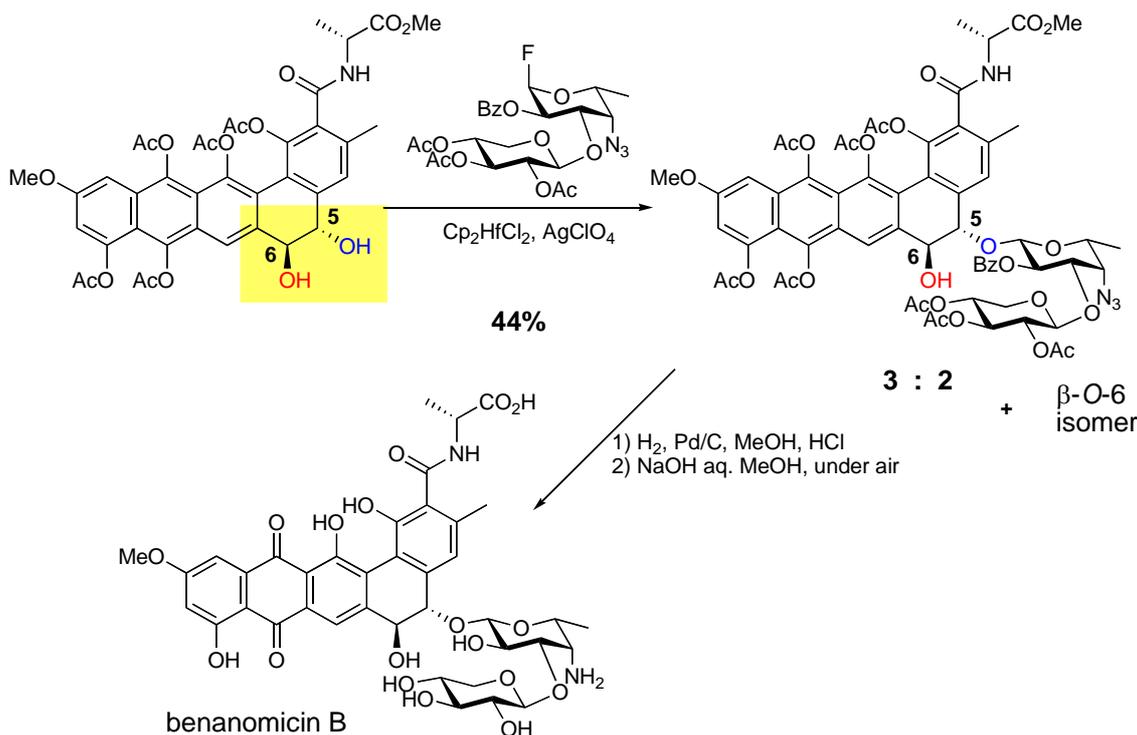
検討の結果、分子内ピナコール環化反応がジオール部分の立体選択的構築に有効であることが分った²⁰⁾。すなわち、SmI₂を用いてビアリールジアルデヒドを還元的な環形成反応に付すと、

- (1) トランス体だけが得られること、
- (2) 出発物質の軸不斉の情報がジオールの二つの中心不斉へと転写される、

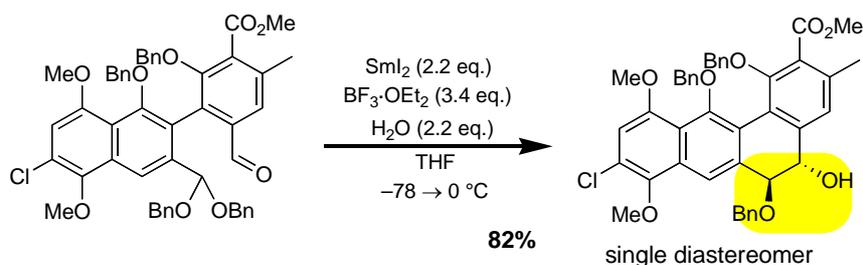
ことである。この知見を活かしてアグリコン部分の合成を行った²¹⁾。



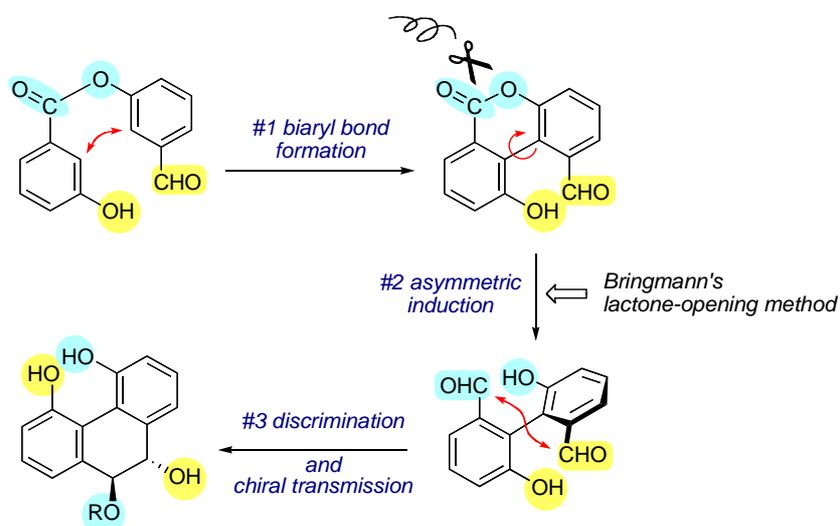
その後、全合成に向けて、糖供与体の合成とその反応性を検討し^{2,2)}、それを踏まえ、グリコシル化を行って、プラジミシンCの初の合成を完成した^{2,3)}。しかし、ここで糖を導入する際に残念ながらほとんど位置選択性がないことも分った。これはジオール部分の持つ擬似 C_2 対称性による問題にほかならない。



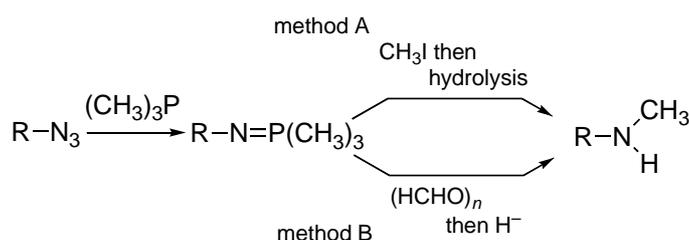
この問題の解決の道を探った結果、下式に示すセミピナコール生成反応が、選択的合成のための活路となることを明らかにした^{2,4)}。すなわち、ビアリールジアルデヒドの一方のカルボニル基をアセタールとした反応基質に対し、ルイス酸および還元剤を作用させることにより、対応するジオールモノエテルを得ようとするものである。当初、この反応は再現性に問題があったが、1モル量のプロトン源（水もしくはメタノール）の存在下で反応を行うのが重要なことを見出し、確実に目的物を得ることが可能になった。幸いにも、ここでもやはり軸不斉の情報が完全に中心不斉へと転写される^{2,5)}。



こうした一連の知見を総合し、標的に至る筋道を示すと、以下ようになる。なお、不斉制御の出発点となる軸不斉化合物の入手に関しては、Bringmannによるビアールラクトンの不斉開環反応²⁶⁾において、光学活性アミノアルコールを用いると、反応が円滑かつ高立体選択的に進むことを見出した。



なお、下式のアジド基のモノメチルアミノ基への変換法²⁷⁾は、*N*-メチル同族体の合成に向けて開発したものであるが、一般的に簡便な第2級アミンの合成法としても有用である。



3. ポリケチド由来の多官能性多環構造の構築

ここまでに登場した多環性骨格は、いずれもポリケチド生合成経路に由来する。冒頭にも述べたように、自然界では酢酸単位多重縮合により生じるポリケトメチレン化合物(実際にはその等価体かもしれない)をあたかもベースキャンプのようにして、そこから環構造の完成、官能基の整備、他の構造類型との複合化(グリコシル化、プレニル化など)が酵素的な制御下に行われ、多様な二次代謝産物が形成される。言い換えれば、こうした多様な化合物の分岐点に相当する構造(共通前駆体)を人為的に設計できれば、天然物か否かを問わず有用化合物を創出する道が開けるものと期待される。

ここで多環式構造の構築に関連し、これまでの方法を再掲すると、次の三つの反応が浮上する。すなわち、

- (1) ベンザインとケテンシリルアセタールとの位置選択的[2+2]環化付加反応、(2)

スチリル基を有するベンゾシクロブテノールの連続型電子環状反応、

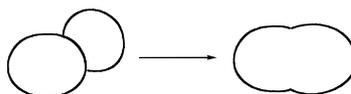
(3) ビアリールジアルデヒドのピナコール型環化反応、

である。これらを様式別に分類すると、(a) 環化付加反応、(b) 環拡大反応、(c) 閉環反応、となる。これらを適宜組み合わせれば様々な多環式構造の構築が可能と考えられ、様々な生理活性天然物の合成に幅広い応用が期待できる。本プロジェクトの後半からは、一般的な見地から多環式構造の新規構築法に焦点を当てて検討を加えた。

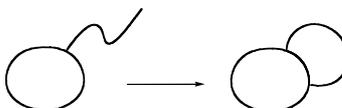
(a) 環化付加反応



(b) 環拡大反応



(c) 閉環反応

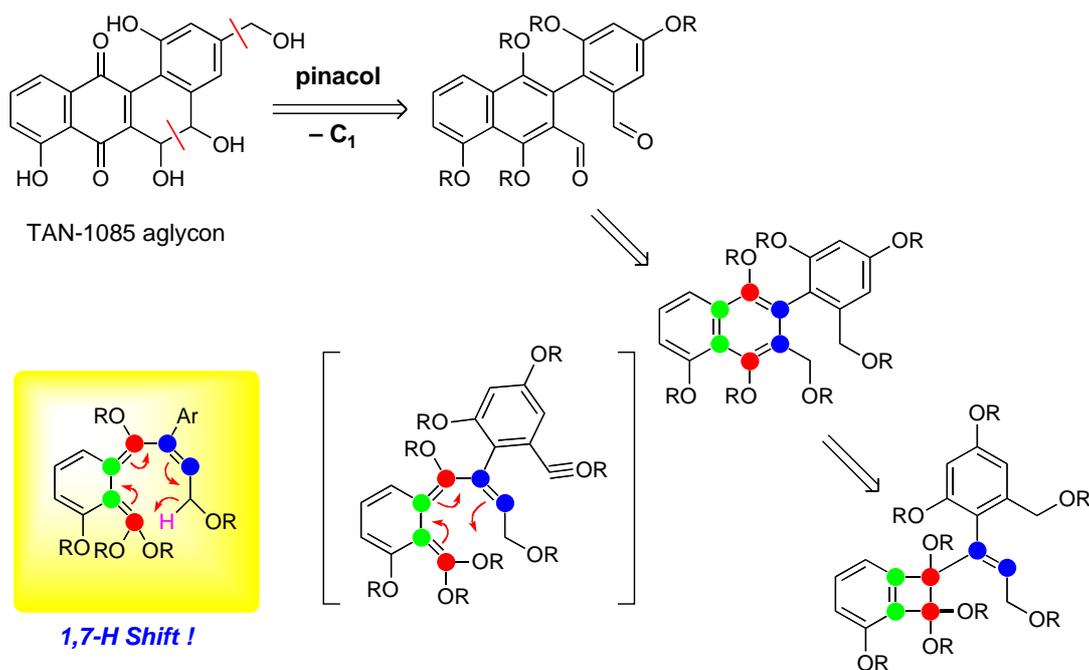


3-1. 多環式構造形成法 # 1 :

[2+2+2] 環形成からピナコール型閉環反応へ

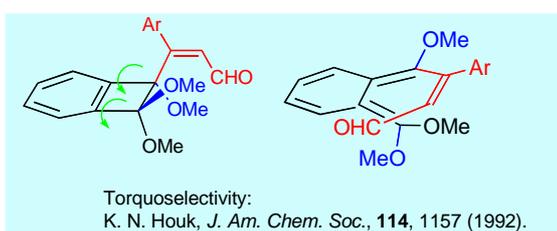
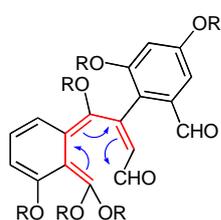
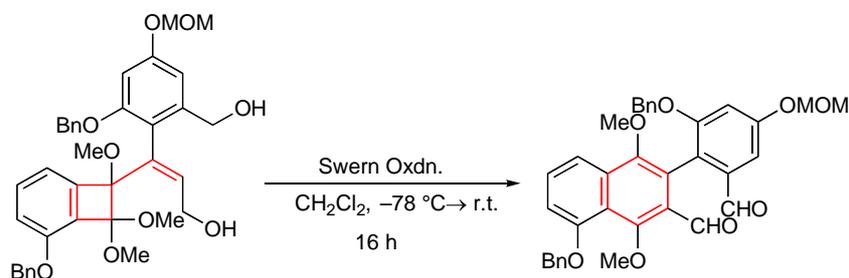
多官能性のフェニルナフタレン構造への [2+2+2] 経路は、様々な多環式化合物に種々効力を発揮しそうである。また、これを例えばピナコール型閉環反応と組み合わせれば、より高次の多環式構造の構築につなげることもできると考えた。

血管新生阻害物質 TAN-1085 の初の合成は、その有効性を明確に示すとともに、また、当初の目標として掲げた“自発的な分子変換”の一つの実例ともなった²⁸⁾。以下に [2+2+2] 型のフェニルナフタレン構築法とピナコール環形成反応を鍵とする合成計画を示す。しかし、実際に合成を始めてみると、予想外のペリ選択性に悩まされた。すなわち、4員環の開環反応に続いて起こると期待した6員環生成反応は起こらず、専ら [1,7] 水素移動反応が起こったためである。

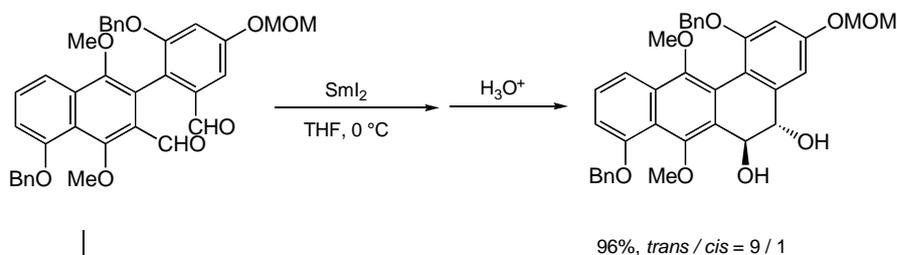


しかし、幸いにも思わぬところから道が開け、側鎖の酸化度を上げるだけで、目的の反

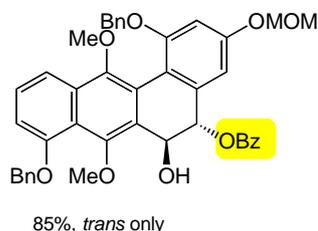
応が実現できることが判明した²⁸⁾。すなわち、ベンジル位がアルデヒドに酸化された段階で、室温下、自発的な開環反応が起き、引き続いて6員環の形成と芳香化が起き、目的のビアリールジアルデヒドが高収率で得られた。これは電子環状型開環反応の際の回転選択性に対し、3つに置換基が共同して働くという効果に、その起源を求めることができる。



こうして目的のビアリールジアルデヒドが高収率で得られたので、続いてB環を生成させるため、SmI₂を用いた分子内ピナコール生成反応を行い、トランス選択的に対応するジオールを得た。また、糖を導入するための二つの水酸基の区別にも有用な知見が得られた。すなわち、ピナコール生成反応の系にそのまま塩化ベンゾイルを加えると、系内で生じたサマリウムアルコキシドの配位状態のちがいが求核性に反映され、位置選択的なモノベンゾイル化が起こった。

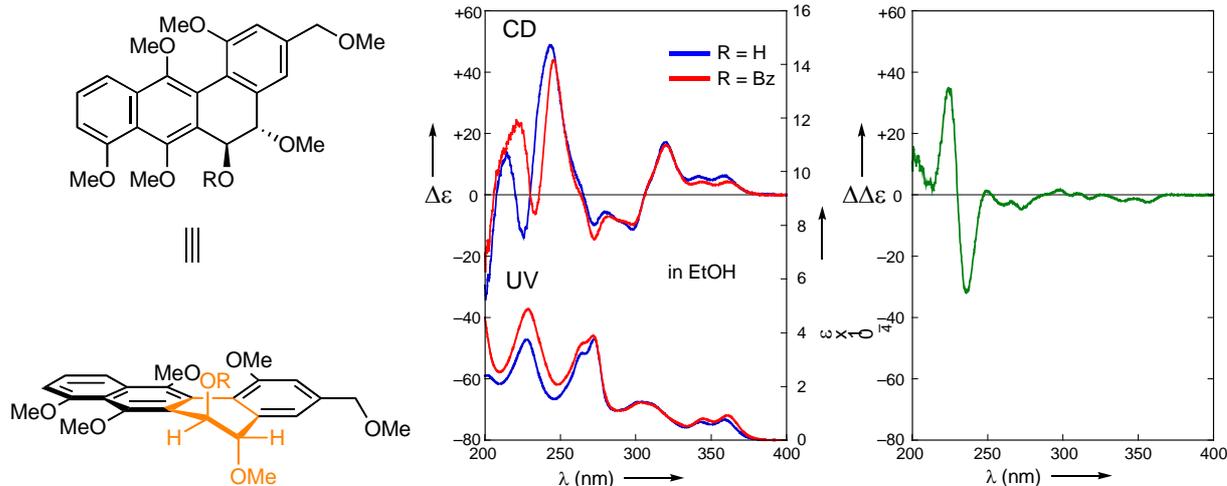


1) SmI₂, THF, 0 °C
2) BzCl

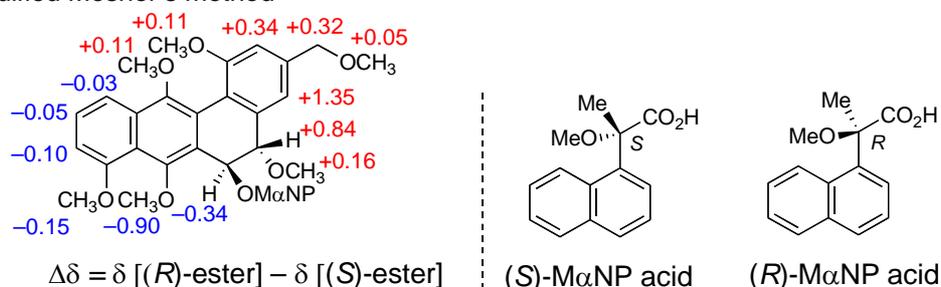


こうして目的とするアグリコン部分に迅速に到達し、さらに糖を導入し不明であった天然物の立体配置を明らかにすることができた。軸不斉の決定に対し、注目する励起子相互作用を抽出するために、妨害要素をCD差スペクトルの形で取り除いたものである。また、これとは独立に Mosher 型エステルを用いた NMR 解析により立体化学に関し同じ結論に達している。これは原田研究室（東北大学多元研）との共同研究である。

CD spectrum analysis



The modified Mosher's method



3-2. 多環式構造形成法 # 2 :

ベンズニトリルオキシド環化縮合反応からベンゾイン環化反応

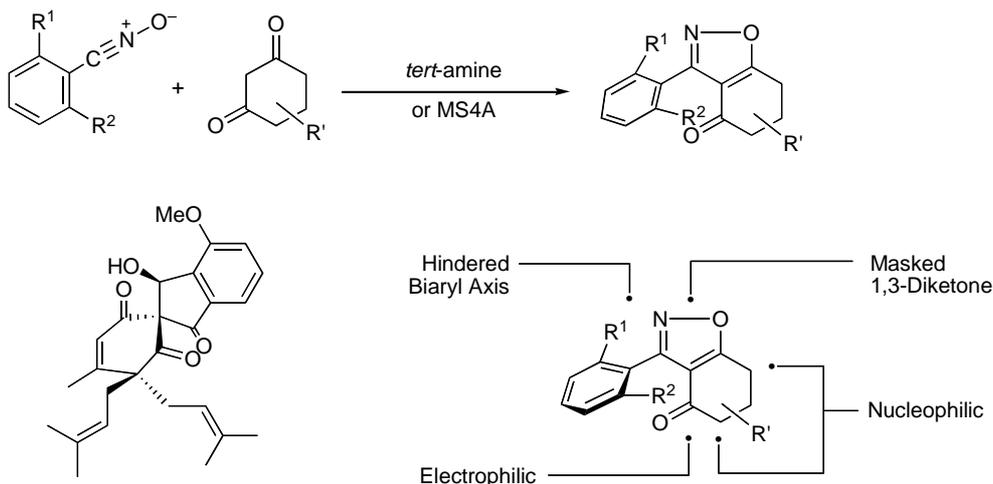
また、これとは別に多環式化合物の効率的構築に関し、新たに有望な方法論を開発することができた。その要点は、

(1) ベンズニトリルオキシドと 1, 3-ジケトンとの縮合環化反応によるイソオキサゾール誘導体の合成、

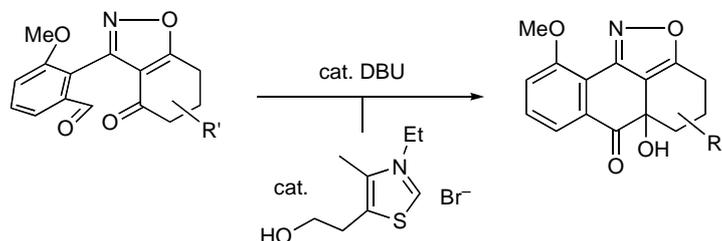
(2) チアゾリウム塩あるいはトリアゾリウム塩を用いるベンゾイン生成反応による環状ケトールの合成、

の 2 点である。

出発点はニトリルオキシドと 1, 3-ジケトンとの縮合環化反応である²⁹⁾。塩基の存在下、クロロオキシムと 1, 3-ジケトンとを反応させると、対応する縮合環化生成物としてイソオキサゾールが高収率で得られる。興味深いことに、オルト位が二置換のベンズアルデヒドに由来するクロロオキシムは不安定で、むしろ対応するニトリルオキシドが安定に単離されることが分った³⁰⁾。この化合物もまた上述の形式の縮合環化反応を起こす。こうして得られる環化体はポリケチド合成単位として合成的に有用である。実際、イソプレレン単位との複合構造を有する天然物の合成に利用することができた³¹⁾。

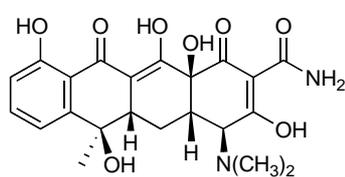
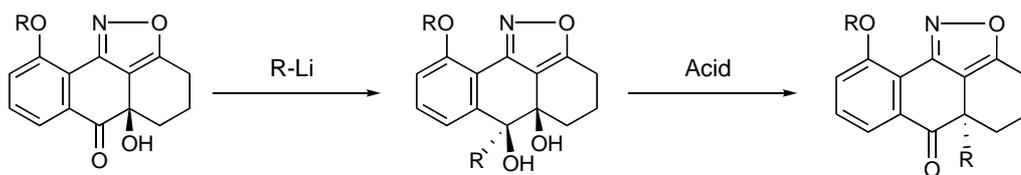


さらに、この知見を多環式天然有機化合物の合成に展開することを検討した結果、分子内ベンゾイン生成反応によって、より進んだ重要合成中間体の高立体選択的構築に有効であることが分った³²⁾。シアン化物イオンを用いたベンゾイン生成反応は100年以上の歴史があり、また、生体内反応とも関連深いチアゾリウム塩を用いた反応も半世紀以上前からよく研究されてきたが、不思議と分子内反応の報告例はなかった。検討の結果、この分子内反応が広範な反応基質に適用でき、環状ケトール構造への有用なアプローチとなることが分った。なお、興味深いことに、長い歴史にもかかわらず、受容体としてケトンが用いられたのも初めてであり、これまた分子内反応の例がなかったことによると考えられる。言い換えれば、この分子内ベンゾイン生成反応の合成的可能性は未開発であり、今後の研究が必要である。

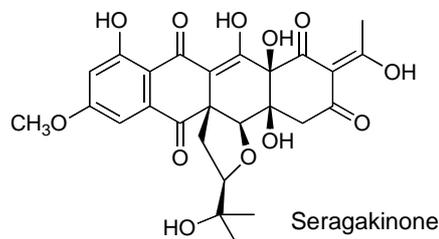


さらに触媒として光学活性トリアゾリウム塩を用いると、高度なエナンチオ選択性でケトール生成物が得られ、不斉合成への展望も開けてきた³³⁾。

こうして得られる核間位に水酸基を有するケトールはそれ自身あるいは合成中間体として貴重である。例えば、種々の求核剤との反応では、立体選択的に対応するジオールを与える。さらに、これにルイス酸を作用させると、位置選択的かつ立体選択的に1, 2-転位反応が起き、核間位に置換基を導入できることが分った³⁴⁾。



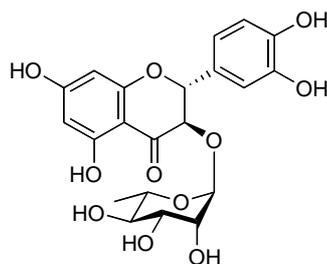
Tetracycline



Seragakinone

4. ポリフェノール類の合成

天然由来のポリフェノール類と聞くと、すぐに抗酸化作用が思い浮かぶかもしれないが、最近、新たに他の有用な生理活性も種々見出されつつある。我々は、漢方成分として知られたフラボン配糖体アスチルビンの合成研究を契機として、ポリフェノール類の合成に縁を得た^{3,5)}。

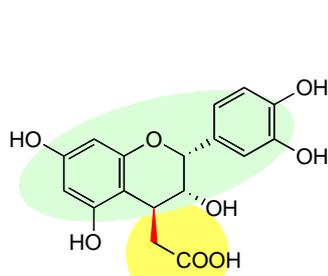


astilbin

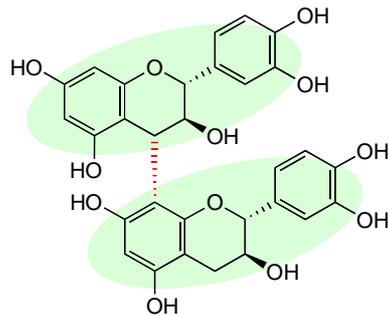
ここで認識したことは、

- (1) 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
- (2) フラボノイドのC(4)位がポリフェノール類の多様性の鍵を握ること

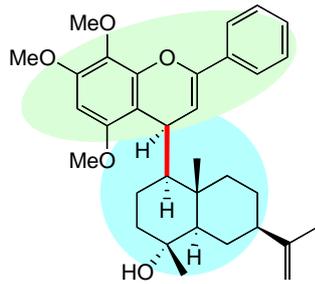
の2点である。すなわち、この位置での結合形成を自在に行えるようになれば、カテキンオリゴマーをはじめ、カテキン関連の多様な化合物の合成の基本的課題の解決につながると期待した。



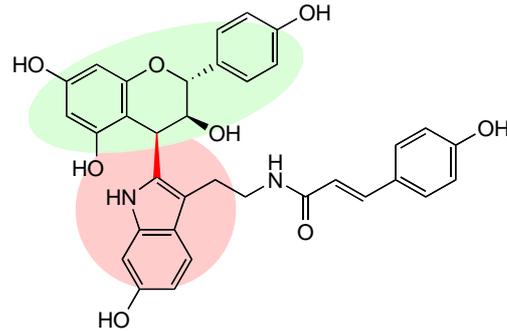
dryopteris acid



procyanidin B₃

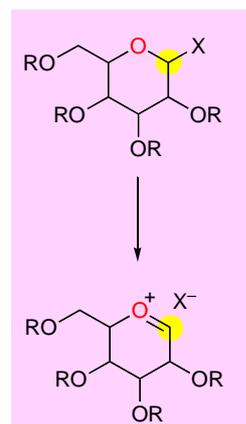
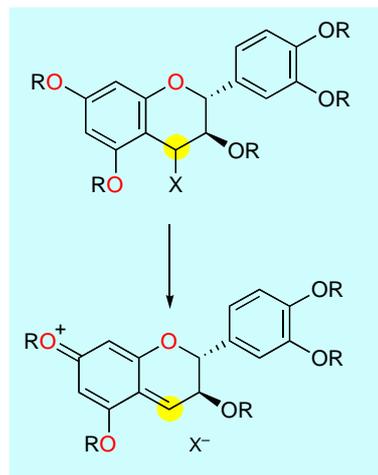


fissionistigmatin A



lotthanongin

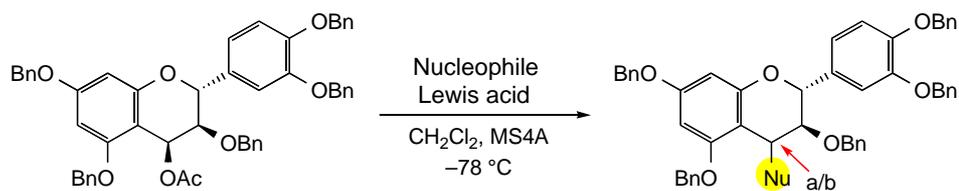
その要点は、フラボンの化学と糖の化学との類似性に関する認識であった。すなわち、オリゴ糖鎖の化学は単糖のアノマー位（1位）の反応性に帰着し、糖の環内酸素の孤立電子対からの電子供与による SN1 型反応を基調として、多様な糖鎖構造が発現する。この視点からカテキンの C(4) 位を見ると、芳香環に結合した 3 つの酸素原子の非共有電子対からの電子供与があるので、糖と同様もしくはそれ以上に SN1 型の活性化が起こりやすいと期待される。



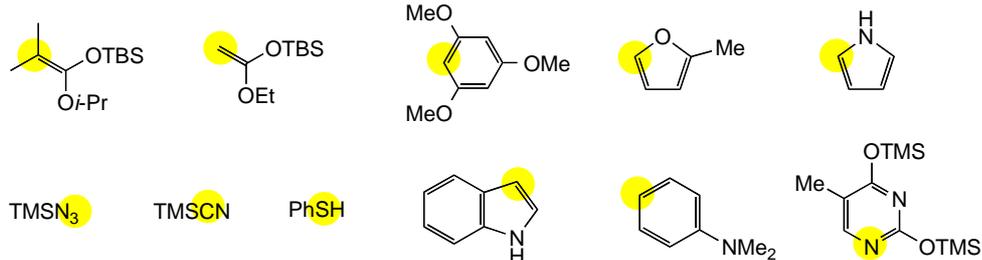
Sugar-Flavone Analogy

すなわち、フラボン骨格の C(4) 位を糖のアノマー位に類比させて実験を行った結果、有用な知見がいくつか得られた³⁶⁾。このフラボン骨格の選択的活性化に対しては、種々のLewis酸、プロトン酸による活性化が起こる。ここでもカチオン型ジルコノセン反応剤が高い触媒活性を有することも興味深い³⁷⁾。一方、求核成分としては、アジド、チオール等のヘテロ求核剤はもとより、シアニドやケテンシリルアセタールなどの炭素求核剤も導入できることが分った。また、フロログルシノール誘導体のように電子豊富な芳香環化合物も

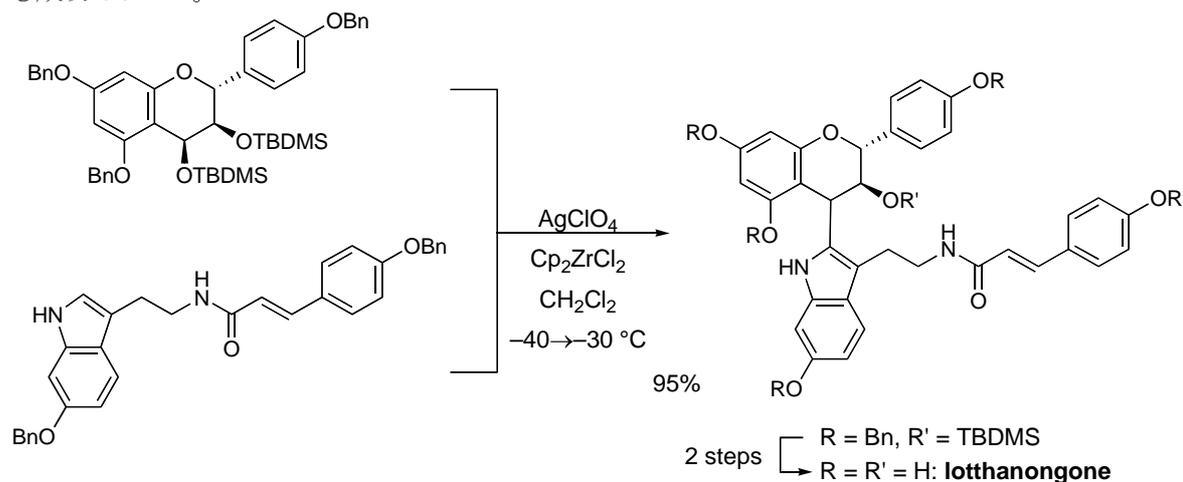
求核剤として有効であるが、これは後述のカテキンオリゴマーの合成との関連で重要な知見である。



Nucleophile

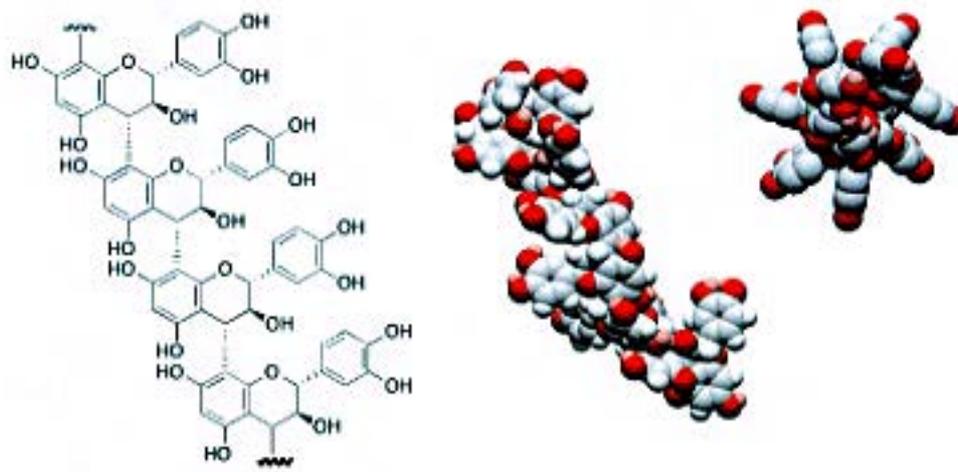


また、インドールの部分骨格を有するハイブリッド型天然物ロタノンジンの初の合成にも成功した³⁸⁾。



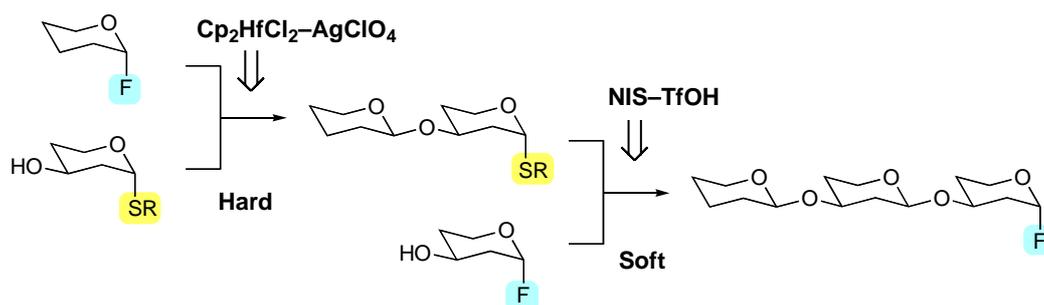
最近、茶、ワイン、リンゴ、カカオなどの生理活性成分としてカテキンオリゴマーが注目されており、その重合度が高いものに有望なものが多いという報告もある。しかし、天然物は類似した化合物の複雑な混合物として得られるので、個々の純粋な化合物の性質は事実上不明である。簡単な分子モデルからは、カテキンオリゴマーは6量体程度で1ピッチを巻く“らせん形分子”となることが期待され、その外周にカテコールを張り出した、美しい構造を何とかきれいに作り出してみたいと考えた。

Oligomeric catechins



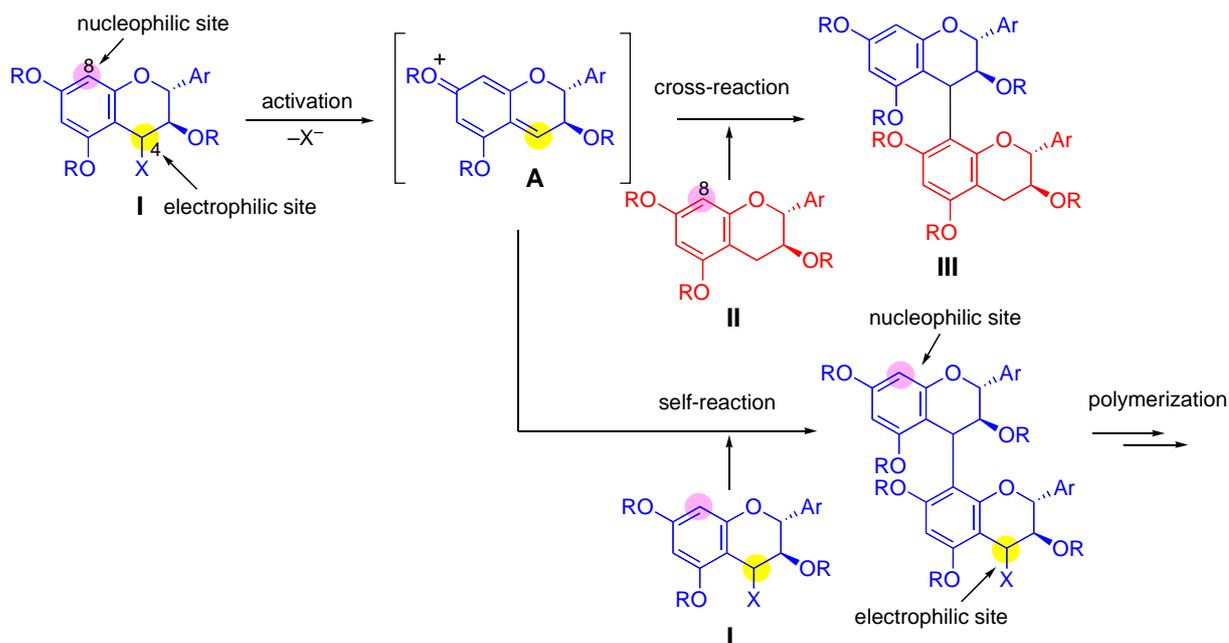
こうしたカテキンオリゴマーの合成の制御に対し、小川智也、伊藤幸成によって糖質化学の分野で展開されたオルトゴナル合成の考え方が有用であった。すなわち、隣接基関与による立体化学制御、ソフト・ハードの概念などである。

Orthogonal Synthesis

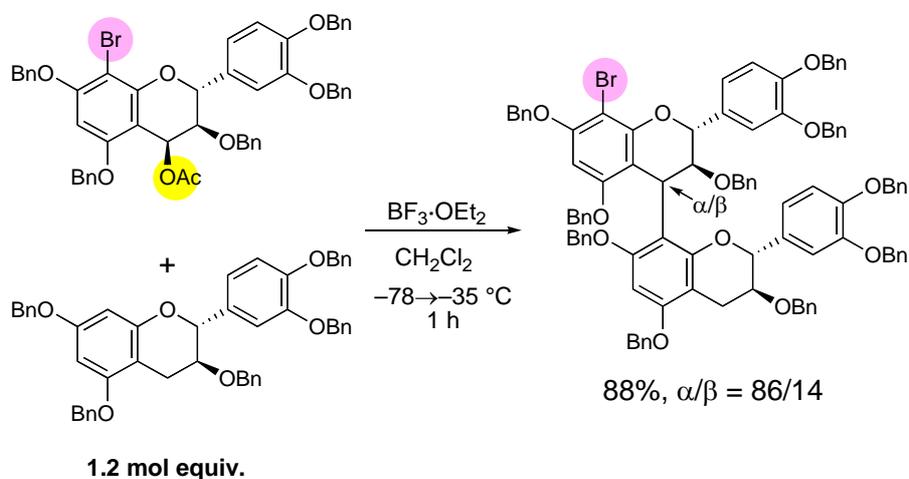


Kanie, O.; Ito, Y.; Ogawa, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, **116**, 12073.

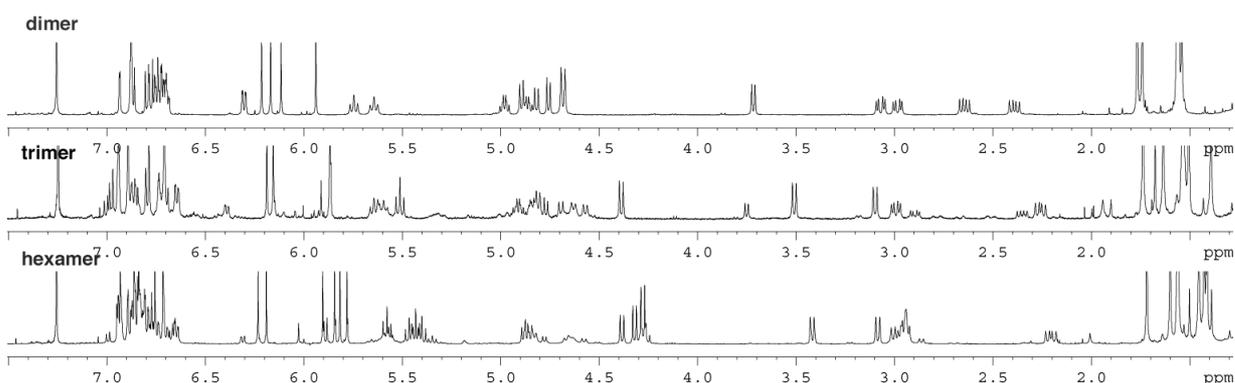
カテキン誘導体の場合には、3つの酸素原子からの電子供与効果により $\text{S}_{\text{N}}1$ 型のイオン化が極めて起こりやすく、フッ化物は合成することすらできなかった。一方、アセタートは十分な安定性を有し、ハードなルイス酸である $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ や Me_3SiOTf などを用いて活性化することができることが分った。これに対してスルフィドはソフトな活性化剤で効果的に反応に用いることができる。また、こうした活性化条件でオルトゴナル合成を行う上では、カテキン合成単位が求電子的な活性化を受けるとともに、それ自身が求核性を有していることが問題であり、何らかの工夫をしない限り、無差別なオリゴマー化が起きる。



これを防ぐには、求核成分の側を過剰に使う工夫もあるが、大分子量の求核剤になると合成効率の点で好ましくないことは明らかであった。種々検討の結果、カテキン合成単位のC(8)位にいわば保護基として臭素置換基を導入すると、この位置の求核性が抑制され、オリゴマー合成において、ほぼ等モル量同士の求核成分、求電子性分の間で結合形成が可能になった³⁹⁾。

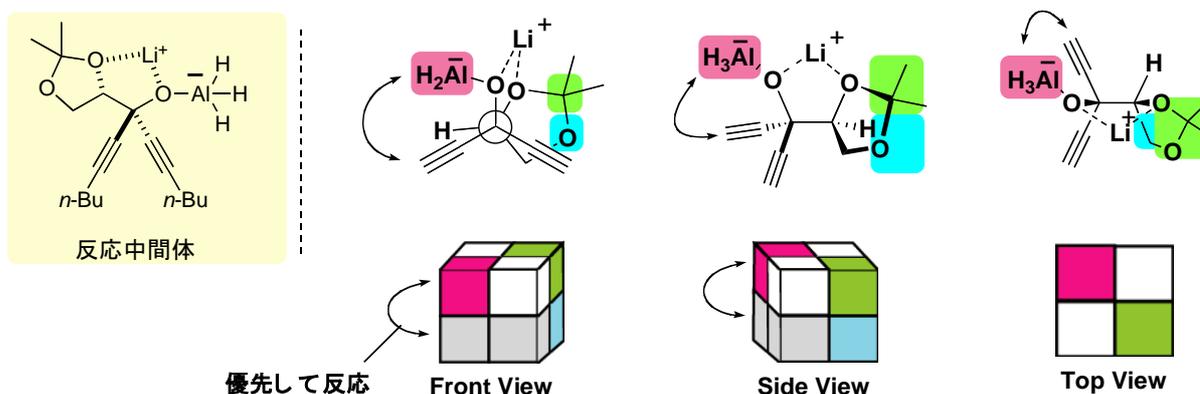
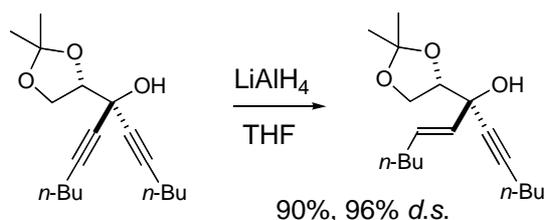


また、オリゴマー形成が進むにつれて、化合物の同定が大変困難となるが、保護基にすべて重水素化されたベンジル保護基 (Bn^*) を用いると、NMRの解析が容易になることも分った。こうして種々のオリゴマー構造の構築が可能になってきたが、最後に臭素原子の除去 (LiAlH_4) の後、すべてのベンジル保護基を加水素分解の条件で除去する段階では、カテキン単位同士を結ぶC-C結合(インターフラバン結合)がかなり切断されやすいことが判明した。現在、これを可能にする条件を探っている。

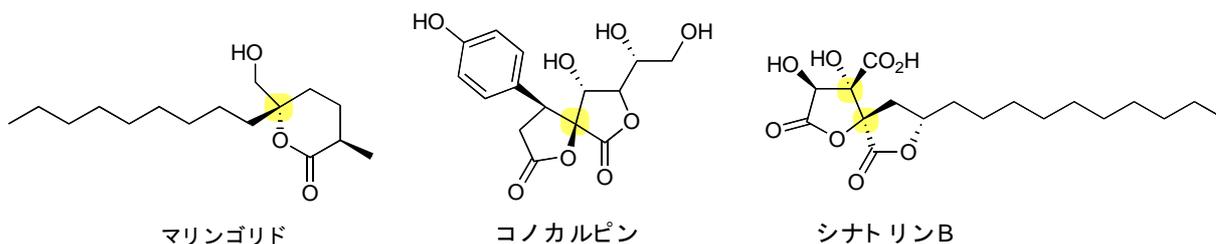


5. グループ選択的ヒドロアルミニウム化反応

光学活性な天然有機化合物の中には、不斉な第三級アルコールを含むものが少なからず存在する。先に、我々は分子内に不斉点を有するビスアルキニルアルコールに対してヒドロアルミニウム化反応を行うと、適切な条件下では、完璧なグループ選択性で反応が進行し、エン-イン型第三級アルコールが高選択的に得られることを明らかにした。本研究ではその選択性の起源について検討し、種々の挙動をうまく説明できるモデル（オクタントモデル）を提案し、選択性を向上させる方法を見出した⁴⁰⁾。



こうして得られる生成物は、各種天然物の合成上有用な要素を備えている。これまでにマリンゴリドの不斉合成への応用を行った⁴¹⁾。



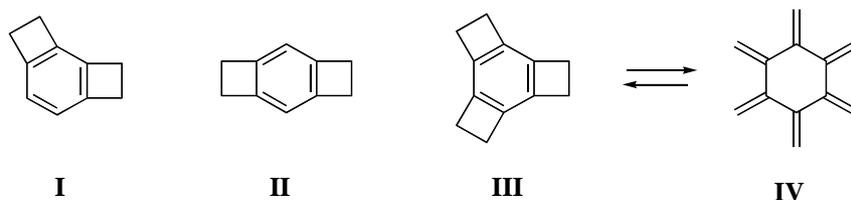
6. ヘテロ環の立体特異的 1, 2- 転位反応

以前、我々はルイス酸を用いるピナコール型 1, 2- 転位反応が種々の天然物に見られる、不斉中心に富んだ脂肪鎖構造の構築に有効であることを報告してきた。本プロジェクトでは、インドールやフランなどのヘテロ芳香環基が良好な転位基としてふるまい、速やかに、立体特異的な転位反応を起こすことを見出した。これにより、ヘテロ環の周辺に不斉中心を有する化合物の合成手法に新たな方法論を付け加えることができた⁴²⁾。

7. ポリシクロブタベンゼン誘導体の合成

一連の研究を通じ、ベンザインとケテンシリルアセタールとの [2 + 2] 環化付加反応が広範な反応基質に有効であることが分った。そこで、この反応をより一般的な見地からとらえ、たとえば構造論的に興味を持たれる、ひずみ環構造の構築に適用してみることにした。

目標構造は、ジシクロブタベンゼン（オルト融着体 **I** およびパラ融着体 **II**）ならびにトリシクロブタベンゼン **III** である。これらの化合物は古くから結合交替など結合論的に注目されてきたが、官能基を有する誘導体の合成法は事実上なかったため、その性質もほとんど解明されていない。まず、オルト融着体の合成の試みの中で、シクロブタベンザインが環化付加反応をはじめ、高い位置選択性を示すことが分った⁴³⁾。一方、パラ融着体 **II** については、そのベンゼン環あるいは 4 員環構造にかなり変形が見られることも判明した⁴⁴⁾。



さらにベンザインの環化付加反応を三度利用して、トリシクロブタベンゼンの誘導体をいくつか合成し、その X 線結晶構造解析にも成功した。また、熱的な開環反応についても調べたところ、対応するヘキサラジアレンが安定に単離できる場合があることが分った。これらの化合物は構造、反応性に興味を持たれる⁴⁵⁾。

文献

- 1) a) Total Synthesis and Absolute Stereochemical Assignment of (+)-Gilvocarcin M, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 3568–3570 (1992), by T. Matsumoto, T. Hosoya, and K. Suzuki; b) Total Syntheses of the Gilvocarcins, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 1004–1015 (1994), by T. Hosoya, E. Takashiro, T. Matsumoto, and K. Suzuki.
- 2) Total Synthesis of Ravidomycin: Revision of Absolute and Relative Stereochemistry, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 1063–1067 (2000), by S. Futagami, Y. Ohashi, K. Imura, T. Hosoya, K. Ohmori, T. Matsumoto, and K. Suzuki.
- 3) The Structure of Aquayamycin, *Tetrahedron* **26**, 5171–5190 (1970), by M. Sezaki, S. Kondo, K. Maeda, H. Umezawa, M. Ohno.

- 4) Review: a) Total Synthesis of Aryl C-Glycoside Antibiotics, *Pure Appl. Chem.*, **66**, 2175–2178 (1994), by K. Suzuki. b) Synthesis of C-Aryl Glycosides, in "Preparative Carbohydrate Chemistry", ed. by S. Hanessian, Marcel Dekker, New York, Chapt. 24, pp 527–542, by K. Suzuki and T. Matsumoto.
- 5) a) New Approach to C-Aryl Glycosides Starting from Phenol and Glycosyl Fluoride. Lewis Acid-Catalyzed Rearrangement of O-Glycoside to C-Glycoside, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 6935–6938 (1988), by T. Matsumoto, M. Katsuki, and K. Suzuki. b) Improvement in O→C-Glycoside Rearrangement Approach to C-Glycosides: Use of 1-O-Acetyl Sugar as Stable but Efficient Glycosyl Donor, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 4629–4632 (1990), by T. Matsumoto, T. Hosoya, and K. Suzuki.
- 6) a) New Glycosidation Reaction 1. Combinational Use of Cp₂ZrCl₂–AgClO₄ for Activation of Glycosyl Fluorides and Application to Highly β-Selective Glycosidation of D-Mycinoside, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 3567–3570 (1988), by T. Matsumoto, H. Maeta, K. Suzuki, and G. Tsuchihashi. b) New Glycosidation Reaction 2. Preparation of 1-Fluoro-D-Desosamine Derivative and its Efficient Glycosidation by the Use of Cp₂HfCl₂–AgClO₄ as the Activator, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 3571–3574 (1988), by K. Suzuki, H. Maeta, T. Matsumoto, and G. Tsuchihashi. c) An Improved Procedure for Metallocene-Promoted Glycosidation. Enhanced Reactivity by Use of 1:2-Ratio of Cp₂HfCl₂–AgClO₄, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 4853–4856 (1989), by K. Suzuki, H. Maeta, and T. Matsumoto. d) Review: Hf-Centered Lewis Acids in Organic Synthesis, H. Yamamoto ed., "Handbook on Lewis Acids – Application in Organic Synthesis," Wiley–VCH, Chapt.17, by K. Suzuki and S. Yamanoi. e) Review: Cationic Zirconocene Species in Organic Synthesis, in "Titanium and Zirconium in Organic Synthesis", I. Marek Ed., Chapter 8, pp. 282–318, Wiley–VCH (2002), by K. Suzuki, L. Hintermann, and S. Yamanoi.
- 7) Sc(OTf)₃ as an Efficient Catalyst for Aryl C-Glycoside Synthesis, *Synlett*, **2004**, 225–230, by A. Ben, T. Yamauchi, T. Matsumoto, and K. Suzuki.
- 8) O→C-Glycoside Rearrangement of Resorcinol Derivatives. Versatile Intermediates in the Synthesis of Aryl C-Glycosides, *Synlett*, **1991**, 709–712, by T. Matsumoto, T. Hosoya, and K. Suzuki.

- 9) Unpublished results.
- 10) Synthestic Study of Aquayamycin. Part 3: First Total Synthesis, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 8393–8396 (2000), by T. Matsumoto, H. Yamaguchi, M. Tanabe, Y. Yasui, and K. Suzuki.
- 11) a) [2 + 2] Cycloaddition of Benzyne and Ketene Silyl Acetal as an Efficient Route to Benzocyclobutenones, *Synlett*, **1995**, 177–179, by T. Hosoya, T. Hasegawa, Y. Kuriyama, T. Matsumoto, and K. Suzuki. b) Stereospecificity in [2 + 2] Cycloaddition of Benzyne and Ketene Silyl Acetal, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 3377–3380 (1995), by T. Hosoya, T. Hasegawa, Y. Kuriyama, and K. Suzuki. c) Silicon-Directed Regioselective [2+2] Cycloaddition of α -Alkoxybenzyne and Ketene Silyl Acetals, *Synlett*, **2000**, 520–522, by T. Hosoya, T. Hamura, Y. Kuriyama, M. Miyamoto, T. Matsumoto, and K. Suzuki.
- 12) Facile Access to Versatile Polyaromatic Building Blocks: Selectively Protected Benzocyclobutenedione Derivatives via Regioselective [2+2] Cycloaddition of Benzyne and Ketene Silyl Acetal, *Helv. Chim. Acta*, **85**, 3589–3604 (2002), by T. Hamura, T. Hosoya, H. Yamaguchi, Y. Kuriyama, M. Tanabe, M. Miyamoto, Y. Yasui, T. Matsumoto, and K. Suzuki.
- 13) Convenient Synthesis of Phthalides via Regioselective Baeyer–Villiger Oxidation of Benzocyclobutenones, *Synlett*, **1995**, 635–638, by T. Hosoya, Y. Kuriyama, T. Matsumoto, and K. Suzuki.
- 14) Synthestic Study of Aquayamycin. Part 1: Synthesis of 3-(Phenylsulfonyl)phthalides Possessing a β -C-Olivoside, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 8383–8387 (2000), by T. Matsumoto, H. Yamaguchi, T. Hamura, M. Tanabe, Y. Kuriyama, and K. Suzuki.
- 15) a) Lipase-Catalyzed Asymmetrization of Diacetate of *Meso*-2-(2-Propynyl)cyclohexane-1,2,3-triol toward the Total Synthesis of Aquayamycin, *Synlett*, **2001**, 1650–1652, by T. Matsumoto, T. Konegawa, H. Yamaguchi, T. Nakamura, T. Sugai, and K. Suzuki. b) Synthestic Study of Aquayamycin. Part 2: Synthesis of the AB Ring Fragment, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 8389–8392 (2000), by H. Yamaguchi, T. Konegawa, M. Tanabe, T. Nakamura, T. Matsumoto, and K. Suzuki.
- 16) a) Synthesis of Hindered 1-Arylnaphthalene Derivatives via Ring Expansion of Benzocyclobutenones, *Org. Lett.*, **4**, 229–232 (2002), by T. Hamura, M. Miyamoto, T. Matsumoto,

- and K. Suzuki. b) Stereochemical Anomaly in the Thermal Conversion of 7,8-Dioxy-7-alkenylbenzocyclobutenes to Dihydronaphthalenes, *Org. Lett.*, **4**, 1675–1678 (2002), by T. Hamura, M. Miyamoto, K. Imura, T. Matsumoto, and K. Suzuki.
- 17) Concise Three-Component Synthesis of Defucogilvocarcin M, *Org. Lett.*, **6**, 2503–2505 (2004), by I. Takemura, K. Imura, T. Matsumoto, and K. Suzuki.
- 18) Unpublished.
- 19) Efficient Synthetic Route to Ravidosamine Derivatives, *Synlett*, *in press*, by D.-S. Hsu, T. Matsumoto, and K. Suzuki.
- 20) From Axial Chirality to Central Chiralities: Pinacol Cyclization of 2,2'-Biaryldicarbaldehyde en route to *trans*-9,10-Dihydrophenanthren-9,10-diol Substructure of Pradimicin–Benanomicin Antibiotics, *Angew. Chem., Int. Ed., Engl.*, **38**, 1226–1229 (1999), by K. Ohmori, M. Kitamura, and K. Suzuki.
- 21) Total Synthesis of Pradimicinone, the Common Aglycon of the Pradimicin–Benanomicin Antibiotics, *Angew. Chem., Int. Ed., Engl.*, **38**, 1229–1232 (1999), by M. Kitamura, K. Ohmori, T. Kawase, and K. Suzuki.
- 22) Glycosylation Study on Pradimicin–Benanomicin Antibiotics, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 6827–6832 (2000), by H. Kato, K. Ohmori, and K. Suzuki.
- 23) Unpublished.
- 24) Semi-Pinacol Strategy for Constructing B-Ring of Pradimicin–Benanomycin Antibiotics, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 7023–7026 (2002), by K. Ohmori, M. Kitamura, Y. Ishikawa, H. Kato, M. Oorui, and K. Suzuki.
- 25) Unpublished.
- 26) The Lactone Concept: An Efficient Pathway to Axially Chiral Natural Products and Useful Reagents, *Synthesis* **4**, 525–558 (1999), by G. Bringmann, M. Breuning, S. Tasler, Briby.
- 27) Convenient Procedure for One-Pot Conversion of Azides to *N*-Monomethylamines, *Synlett*, **2001**, 1003–1005, by H. Kato, K. Ohmori, and K. Suzuki.
- 28) Concise Total Synthesis and Structural Assignment of (+)-TAN-1085, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **43**, 3167–3171 (2004), by K. Ohmori, K. Mori, Y. Ishikawa, H. Tsuruta, and K. Suzuki.

- 29) a) Facile Construction and Divergent Transformation of Polycyclic Isoxazoles: Direct Access to Polyketide Architectures, *Org. Lett.*, **5**, 391–394 (2003), by J. W. Bode, Y. Hachisu, T. Matsuura, and K. Suzuki. b) Isoxazole→Benzisoxazole Rearrangement Promoted Cascade Reactions Affording Stereodefined Polycycles, *Org. Lett.*, **5**, 395–398 (2003), by J. W. Bode, H. Uekusa, and K. Suzuki.
- 30) a) Amine-Promoted Cyclocondensation of Highly Substituted Aromatic Nitrile Oxides with Diketones, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 3555–3558 (2003), by J. W. Bode, Y. Hachisu, T. Matsuura, and K. Suzuki. b) Molecular Sieve (MS 4A) Promoted Cyclocondensation of Hindered, Aromatic Nitrile Oxides and Cyclic Diketones under Mild Conditions, *Synlett*, **2003**, 1746–1748, by T. Matsuura, J. Bode, Y. Hachisu, and K. Suzuki.
- 31) Structural Incongruities of Coleophomone Natural Products: Insights by Total Synthesis of a Semi-Synthetic Derivative, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 3559–3563 (2003), by J. W. Bode and K. Suzuki.
- 32) a) Catalytic Intramolecular Crossed Aldehyde–Ketone Benzoin Reactions: A Novel Synthesis of Functionalized Preanthraquinones, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 8432–8433 (2003), by Y. Hachisu, J. W. Bode, and K. Suzuki. b) Thiazolium Ylide Catalyzed Intramolecular Benzoin-Forming Reactions: Substrate Scope, *Adv. Synth. Catalysis*, **346**, 1097–1100 (2004), by Y. Hachisu, J. W. Bode, and K. Suzuki.
- 33) Unpublished.
- 34) Unpublished.
- 35) First Total Synthesis of Astilbin, A Biologically Active Glycosyl Flavonoid isolated from Chinese Folk Medicine, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 5537–5541 (2000), by K. Ohmori, H. Ohru, and K. Suzuki.
- 36) Stereoselective Substitution of Flavan Skeleton: Synthesis of Dryopteris Acid, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 7753–7756 (2002), by K. Ohmori, N. Ushimaru, and K. Suzuki.
- 37) Cationic Zirconocene- or Hafnocene-Based Lewis Acids in Organic Synthesis: Glycoside–Flavonoid Analogy, *Tetrahedron*, **60**, 1365–1373 (2004), K. Ohmori, K. Hatakeyama, H. Ohru, and K. Suzuki.
- 38) Unpublished.

- 39) Oligomeric Catechins: Enabling Synthetic Strategy via Orthogonal Activation and C(8)-Protection, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **101**, 12002–12007 (2004), by K. Ohmori, N. Ushimaru, and K. Suzuki.
- 40) a) Group-Selective Hydroalumination of Bis-Alkynyl Alcohols, *Org. Lett.*, **3**, 1057–1060 (2001), by K. Ohmori, T. Suzuki, K. Taya, T. Ohta, D. Tanabe, and K. Suzuki. b) Group-Selective Hydroalumination of Bis-Alkynyl Alcohols: Further Scope, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 1031–1034 (2002), by K. Ohmori, Y. Hachisu, T. Suzuki, and K. Suzuki.
- 41) Synthesis of (–)-Malyngolide via Group-Selective Hydroalumination of Bis-Alkynyl Alcohols, *Org. Lett.*, **3**, 1741–1744 (2001), by T. Suzuki, K. Ohmori, and K. Suzuki.
- 42) Pinacol Rearrangement of Heterocycles, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 6937–6940 (2002), by T. Shinohara and K. Suzuki.
- 43) Strain-Induced Regioselectivities in Reactions of Benzyne Possessing Fused Four-Membered Ring, *Org. Lett.*, **5**, 3551–3554 (2003), by T. Hamura, Y. Ibusuki, K. Sato, T. Matsumoto, Y. Osamura, and K. Suzuki.
- 44) Unpublished.
- 45) Unpublished.

生体触媒グループの研究成果

1. はじめに

ハイブリッド有機化合物は、脂肪族・脂環式化合物、芳香族、糖質など非常に多様な構成成分を含み、その中に含まれる立体化学もさまざまである。さらには、それらの化学合成に際しては、これまでにない独創的な官能基や保護基、活性化基の導入や脱保護の手法が求められる。この目的に向って、反応種や反応場の制御に関するさまざまな手法や理論が展開されているが、酵素(= 生体内で、化学反応を巧妙に進行させる触媒)に関しても例外ではない。これまで多くの化学者が、酵素を優れた分子変換試剤であるのではないかと考え、その潜在的能力に期待をかけてきたが、真の意味で有機合成化学に役立ってきた例は少なく、当生体触媒グループは実現に向け大きな努力を注いできた。

典型的な「生物触媒」である酵素は、動植物及び微生物から得ることが可能であり、これらの供給源が次世代を生むということを通じ、結果的には自己増殖可能な触媒であるという大きな利点を有している。これまでパン酵母やリパーゼ(脂肪分解酵素)のように従来から知られた生物触媒を用いた反応を開発してきたほか、微生物のスクリーニングにより新しい酵素を見出してきた^{1,2)}。

本課題期間では、ハイブリッド天然有機化合物の構成に重要な役割を果たすであろう数々のヘテロキラル物質を標的とし、これらの化合物やその合成中間体の大量供給を可能とする実用的な合成経路、特に、鍵段階となる微生物・酵素触媒反応の新しい機能、合成化学上の位置づけを明確とした関連する諸手法の開発を試みた。具体的には、1) リパーゼなど加水分解酵素を用いる反

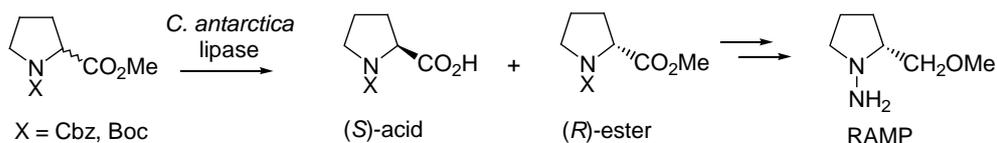
応一速度論的光学分割を基盤とした、ヘテロ環状アミノ酸類の光学活性体合成、2) 酵母還元と化学変換を相乗的に活用する利用する光学活性物質の合成および天然物合成への応用、3) ニトリル代謝に関連する微生物酵素を活用した物質変換、4) 芳香族エーテル類の溶解金属還元機構の解明、および新しい保護基の開発について検討した。それぞれの詳細について、本研究の成果にて解説する。

2. 本研究の成果

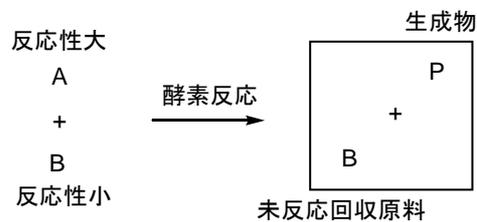
1) ヘテロ環状アミノ酸類の光学活性体合成

ヘテロ環状非天然アミノ酸には、プロリンやインドリン-2-カルボン酸のように、不斉合成のリガンドとして機能し、また各種医薬品の合成原料となる化合物や、アゼチジン-2-カルボン酸のように、ニコチアミンやムギネ酸の生物活性発現に重要な役割を果たす化合物などが知られ、その光学活性体合成は重要な課題である。

アミノ酸の一種である、プロリンのうち非天然型絶対立体配置をもつ D-プロリンおよびその誘導体は種々の生物活性物質合成に非常に有用であるにもかかわらず、効率よい合成法が確立していないのが現状である。そこで、プロリンの環内窒素原子をカルバミルアミノ基、Boc 基、Cbz 基で保護したラセミ体エステル類に対し、加水分解酵素を用いる光学分割³⁾を試みた。その結果、*C. antarctica* リパーゼが Boc 体や Cbz 体に対し、良好な鏡像選択的な加水分解能を示した(S 体優先、E >100)。また、Cbz 体に対しミミズ(*Lumbricus rubellus*)由来のプロテアーゼを作用させたところ、アイソザイム間で、優先して加水分解される鏡像体が異なることがわかった(アイソザイム A: S 体優先、E 13.6、C: R 体優先、E 2.5)。リパーゼによる分割によって得られた R 体(D-プロリンに相当する立体配置)から、RAMP の重要中間体を光学純度よく合成した。

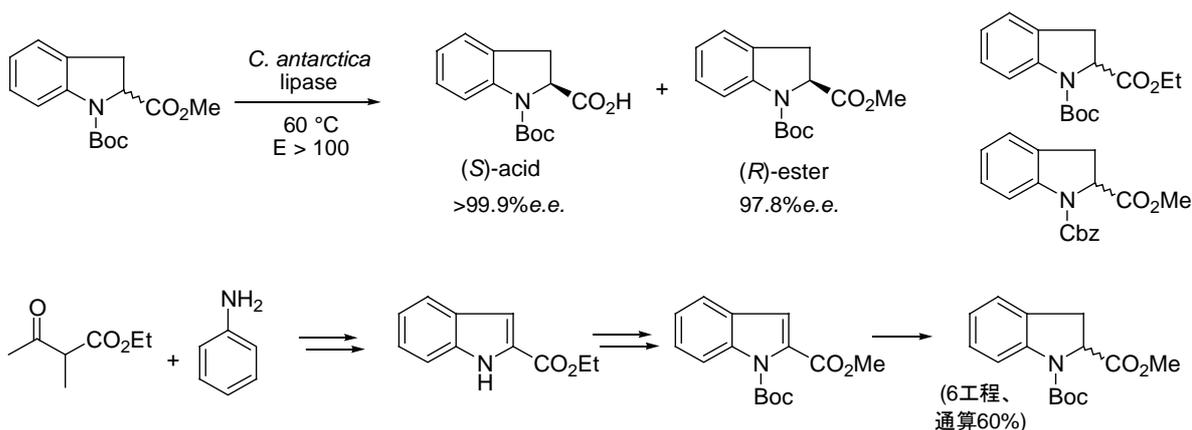


ついで、種々の類縁基質にこの手法を適用した。例えばラセミ体 Boc-インドリン-2-カルボン酸メチルエステルに対し、上記リパーゼは非常に高い鏡像体選択性を示した。しかし、基質が常温では結晶・難溶性のため反応は遅く、実用的な光学分割の達成は不可能であった。近年、市販の入手容易な加水分解酵素を用い、ラセミ体の速度論的光学分割で光学活性体を調製する手法が盛んに試みられているが⁴⁾、両鏡像体 A、B の反応速度比は、 k_{cat}/K_m および基質濃度([A]、[B])によって表される。 k_{cat}/K_m の比を、鏡像体選択率 (E 値) といい、大きいほど分割の切れ味がよいが⁵⁾、E 値が大きい酵素を見つけるのみならず、反応が完結する、すなわち酵素に対して高い反応性を示すよう基質を設計・合成し、反応条件も十分に検討する必要がある。



$$\frac{v_A}{v_B} = \frac{k_{cat_A} / K_{m_A} [A]}{k_{cat_B} / K_{m_B} [B]}$$

$$\frac{k_{cat_A} / K_{m_A}}{k_{cat_B} / K_{m_B}} = E$$

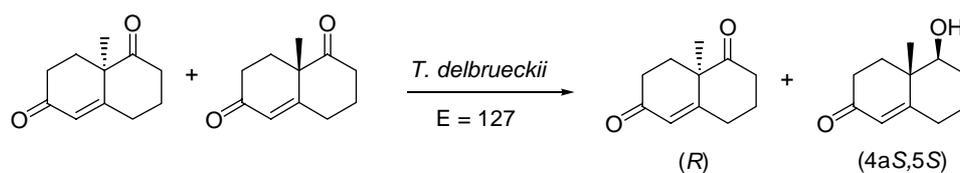


本化合物の場合には、融点 (54.1-54.5 °C) を超える 60 °C という高温下基質を融解させることにより、はじめて約 50%にまで転換率が向上し、純粋な両鏡像体の合成に成功した⁶⁾。ここで、Boc 基は保護基として重要な役割を果たした。例えば、Boc 基と同様、疎水性が強く類似の化学的性質を示す Cbz に置換すると、ラセミ体の融点が高く、75°C という反応温度が必要とされた。また、エステル部分の選択も必要であり、メチルエステルでは円滑に加水分解が進行したが、エチルエステルとすると選択性は十分に高いものの反応が遅く、これも実用的観点からは、基質としての検討対象から除外された。

ここで、化学-酵素法の利点をうたうには、効率のよい基質合成が不可欠である。 α -メチルアセト酢酸エチルとアニリンから出発、Japp-Klingemann アゾエステル合成及び Fischer 環化を経由し、6 工程、全収率 60%にてラセミ体基質を合成する効率のよいルートを確認した⁶⁾。インドール中間体まではエステル部位をエチル基としておくことが、高い収率を得るには不可欠であったため、その段階でエステル交換、Boc 化し鍵中間体である新たなインドール体とし、さらにこのものの二重結合を還元した。還元にあらかじめ Boc 保護基を導入するという経路が、その変換の順番を逆とした場合に比べ、高い全収率を与えている。

2)微生物不斉還元を利用する光学活性物質の合成、天然物合成への展開

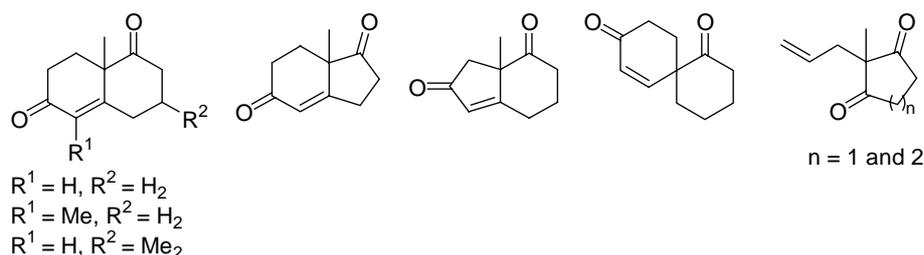
図に示す Wieland-Miescher ケトン はカルボニル基の隣接位に四級炭素を有する化合物であり、これまで類似のテルペノイド類の微生物反応が種々検討されてきた。



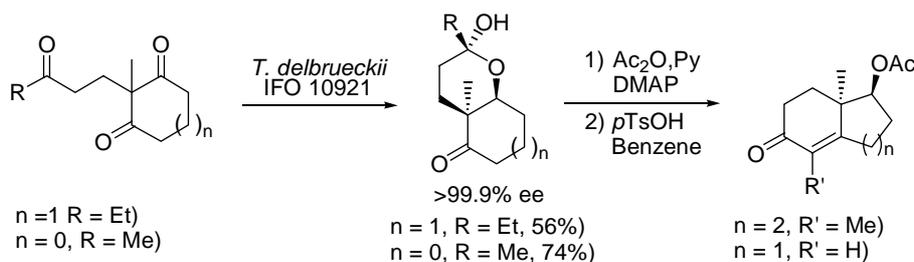
これまで報告者は、光学分割を触媒する新たな微生物、すなわち隣接位の立体化学を識別し還元反応を行いうる菌株として *Torulaspora delbrueckii* IFO 10921 を見出している⁷⁾。グルコース培地で培養した静止期の菌体による反応では、一方の鏡像異性体のカルボニル基のみを(S)体に還元し、(4aS,5S)-アルコールを得ることに成功した (E = 127)。大量スケールにおいても、この *T. delbrueckii* の培養の再現性は高く、プロリンをキラル補助剤とした不斉ロビンソン環化により、最初からある程度一方の鏡像体に偏らせた基質に対して応用した。実際、70% ee の(R)-ケトン を *T. delbrueckii* で還元したところ、未反応原料として収率 84%、96.6% ee で回収することができた。

このように特異的な能力を有する *T. delbrueckii* を用いる還元反応を、有機合成化学上幅広く活用することを目指し、さらに検討を重ねた。まず、基質特異性に関する検討である。本酵母還元の活性には基質に含まれる 1,3-ジカルボニル構造やそのビニログ構造が大きな影響を与えると考えられる。今回 *T. delbrueckii* IFO10921 を用いた還元反応の基質特異性を検討するにあたり、これらの構造を有し、さらに天然物の出発原料として有用な化合物群を基質として設定した。その結果、本酵母による還元は立体障害の影響を大きく受けるこ

とが判明し、あるものに対しては反応性、選択性ともに大幅に低下、またあるものに対しては全く反応が進行しなかった。また、スピロ構造をもつ化合物に対してはこれまでに見られなかった 1,4-還元が優先して進行した。

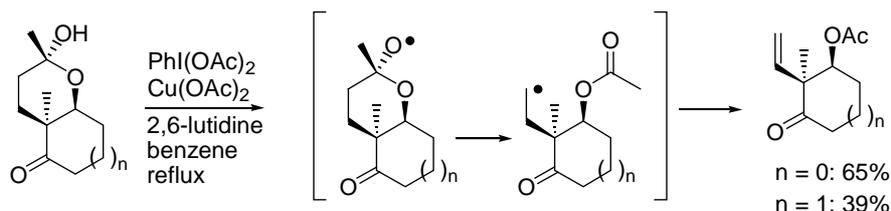


これに対し環状ジケトン構造をもつトリケトン類については基質特異性が非常に広く、立体選択的還元反応が進行、光学的に純粋なヘミアセタール閉環体を得ることができた。二種類のトリケトンを経験として酵母還元を行ない、四級不斉中心を有する二環性化合物への変換を試みた。その結果、いずれの基質に対しても、環上の一方のカルボニル基のみが立体選択的に還元し、生じた水酸基と側鎖のカルボニル基とがヘミアセタールを形成した化合物が純粋な立体異性体として得られた。さらにこれらの生成物は、開環を伴う二級アルコールのアセチル化の後、酸性条件での環化反応を経て、二環性化合物へと誘導することができた⁸⁾。

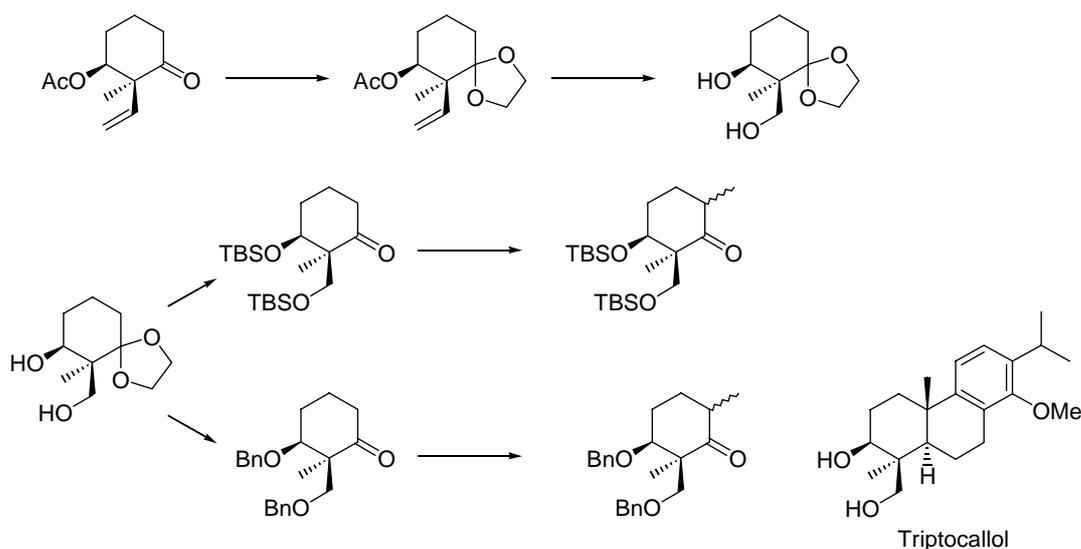


これと並行して、本酵母の試薬化を可能とする乾燥法の検討を行った。市販のパン酵母のように、培養操作が不要であれば、本酵母を用いた還元の見用性は非常に高い。そこで、保存可能な乾燥菌体の作製について検討した。この際、還元酵素を単離するのではなく、酵母菌体自体が有する補酵素再生系をも一括し乾燥できれば、基質と糖質を添加するのみで反応が起こるはずであり、高価な補酵素が不要である。凍結乾燥法、常温乾燥法、高温乾燥法など、種々乾燥法を比較検討した結果、常温乾燥法により作製した乾燥菌体が最も活性を保持し、作製直後には E 値 113 という高い値が得られた。これは湿潤生菌体を用いたときの E 値 126 と比較しても十分な結果である。また、この乾燥菌体は、作製から半年保存した後も十分高い E 値 87 を保持しており、長期保存性も確かめられた。試薬としての見用性、利便性が大幅に向上した⁸⁾。

テルペン等の天然物合成には、光学活性置換ヒドロキシシクロヘキサンノン類が非常に有用な出発原料として認識されているが、図示のような α -アルケニルシクロアルカノン類の光学活性体は、前駆体となるジケトンの調製自体が困難なため、これまで全く関心と呼んでいなかった。*T. delbrueckii* による不斉還元生成物である環状ヘミアセタール構造からヒントを得、ラジカルによる β -開裂を経由する合成を達成した⁹⁾。六員環ヘミアセタールを基質とした場合には収率は最高でも 39% であったが、同じ条件下、五員環ヘミアセタールを基質とした場合、収率 65% まで向上し、アセトキシケトンを得ることができた。ヨードベンゼンジアセテートと酢酸銅を用いた場合に最も収率よく反応が進行し、この際、2,6-ルチジンの添加が銅試薬の溶解性向上を通じて有効であった。



このようにして得たアセトキシケトンから出発し、ジテルペノイドの共通中間体の合成へと展開した。アセトキシケトンのカルボニル基をアセタールで保護した後、オゾン酸化により対応するアルデヒドへと変換した。生じたアルデヒドとアセチル基を水素化アルミニウムリチウムにより同時に還元し、ジオールを得た。この化合物は2位にアルコキシメチル基を有する光学活性ヒドロキシケトンの等価体である。



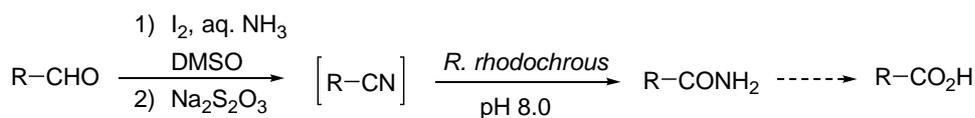
ジオールの二つの水酸基をTBS基で同時に保護、引き続きアセタールの脱保護とメチル化によりケトンを得ることができた。水酸基をベンジル基で保護した化合物に関しても同様の変換を行なうことにより、収率よくケトンを得ることができた。これらの化合物はカルボニル基を適切に保護すれば、種々のセグメントとの炭素-炭素結合の形成に際し、Grignard反応やクロスカップリング、オレフィンメタセシス等を用いることが可能と考えられ、Triptocallolのような芳香族を有するジテルペノイドの合成に非常に有用な合成中間体として期待される。

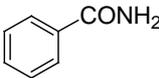
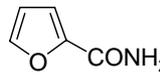
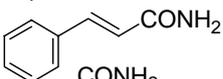
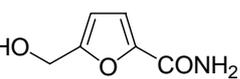
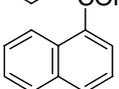
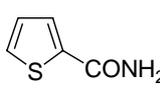
3) ニトリル代謝に関連する微生物酵素を活用した物質変換

放線菌の一種、*R. rhodochrous* IFO15564はニトリルヒドラターゼ、アミダーゼという二種類の酵素を有し、ニトリルをアミドを経由してカルボン酸へ変換するが¹⁰⁾、二つの反応が意のままに行なえれば、物質変換ツールとして価値は高い。まず両酵素の活性制御（選択的抑制）および長期保存について検討した。菌体中の酵素がそのまま共存する状態で用い、pH、温度、補助溶媒、培養条件などについて検討したところ、アミダーゼはニトリルヒドラターゼに比べ耐熱性が高いことが判明した。DMF(3.8%)添加条件下、45℃にて微生物反応を行うと、ニトリルヒドラターゼのみ選択的に抑制され、シアノ基を損なわずにアミド基をカルボン酸に変換することができた。湿潤菌体を脱イオン水に懸濁、-20℃にて凍結保存すると、両酵素ともほぼ100%活性を維持したまま長期保存可能であった。

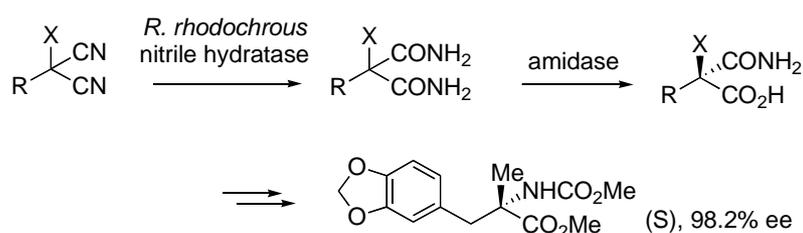
一方、アルデヒドをアンモニア、ヨウ素と反応させ、ひきつづき同一容器内で本菌を作用させると高収率でアミドが得られてきた。この際、系内でアミダーゼは一切働かず、従ってカルボン酸は生成しない。中間体であるニトリルに過剰なアンモニアが反応し副生し

た、アミジニウム塩がアミダーゼの選択的阻害剤として作用した¹¹⁾。

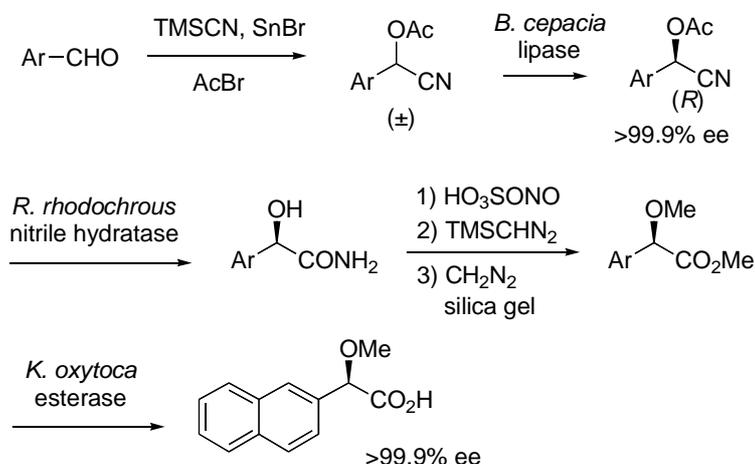


Product	Yield (%)	Product	Yield (%)
	95		89
	78		89
	91		86

酵素反応の利点の一つは立体選択性である。対称構造をもつジニトリルに本菌を作用させると、ニトリルヒドラーターゼの作用でまず対称なジアミドが速やかに生じる。ついでアミダーゼの反応はエナンチオ場選択的に進行し、高い鏡像体純度を持つアミドカルボン酸として得られてくる。アミド基は立体保持でメトキシカルボニルアミノ基に変換、例えば図に示す(S)-メチルドーパの前駆体合成を達成した¹²⁾。



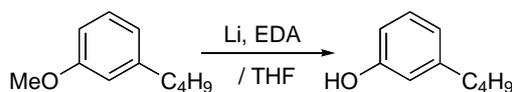
最後に、ニトリルヒドラーターゼによる水和反応を、一連の化学合成経路の中で官能基変換の手法として活用した例を、光学活性 2-メトキシナフチル酢酸の合成において紹介する。ナフトアルデヒドからラセミ体シアノヒドリンアセタートを調製し、これをリパーゼを用いて加水分解し、速度論的に光学分割した。化学的手法を用いると、最も副生成物が生じやすく、またラセミ化も起こりやすいシアノ基の水和段階を、本菌のニトリルヒドラーターゼで達成、その後数段階で、目的物へと効率よく変換することができた¹³⁾。



4) 芳香族エーテル類の溶解金属還元機構の解明、および新しい保護基の開発

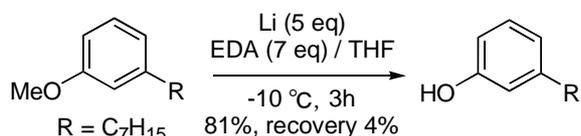
ハイブリッド化合物群の特徴的な構成成分は、酸素官能基化された芳香環であり、これらの化学的・酵素的合成には保護・脱保護の新しい手法開発が不可欠である。古くから、溶解金属を用いる芳香族化合物の還元的脱共役反応(Birch, Benkeser 還元)の副反応として、芳香族エーテルの開裂反応が知られてきたが、1970年代までの研究により、リチウム-エチレンジアミン(EDA)-THFの系でも同様の反応が速やかに進行することが明らかになった。報告者は、環境受容型反応という観点から、液体アンモニアの代替媒体として本系に着目し、汎用性の高い脱保護反応への展開を目指し検討を開始した。

本反応系においては、非常に求核性の強いリチウムエチレンジアミドの関与が考えられたので、まずその検証を行った。単なる塩基性条件では全く起こらず(entry 1)、系内容存酸素の除去が本反応の進行に不可欠であった(entry 3)ことから、芳香環への一電子供与によって開始することがわかった。



entry	Li (eq)	脱酸素	time (h)	yield (%)
1	0 (<i>n</i> -BuLi : 3)	×	20	0
2	11	×	20	15
3	13.5	○	1.5	57

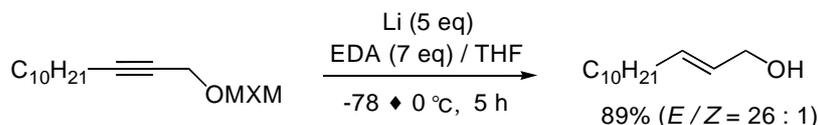
反応条件、試薬など詳細に検討した結果、高い酸化還元電位をもつリチウムが金属種として好適であり、分子内の二つのアミノ基が二座で配位しうるエチレンジアミンが最も優れていた。両者の組合せ(それぞれ5当量, 7当量)により、 $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ という低温で反応は速やかに進行し、フェノール体が高収率にて得られるようになった。



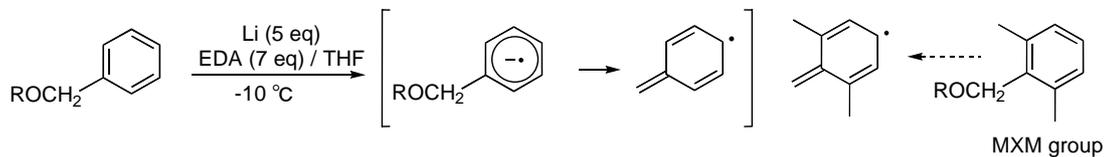
得られた反応条件を、さまざまな基質に適用した¹⁴⁾。結果の一部を表に示す。反応効率は、芳香環上の置換様式に依存し、*o*、*m*-置換体は、*p*-体と比較して反応性が高く高収率で目的物が得られた。この条件下、置換レゾルシノールのジメチルエーテルからは、温度条件を選ぶことにより片方が脱保護されたもの、両方とも脱保護された生成物を選択的に得ることができた。基質に電子求引性置換基を導入した場合には、通常の Birch 型還元的脱共役反応が併発した。

substrate	temp (°C)	time (h)	product	yield (%)
	-10	1		83
	-10 → r.t.	17		50
	-10	2		90
同上	0 → r.t.	14		61

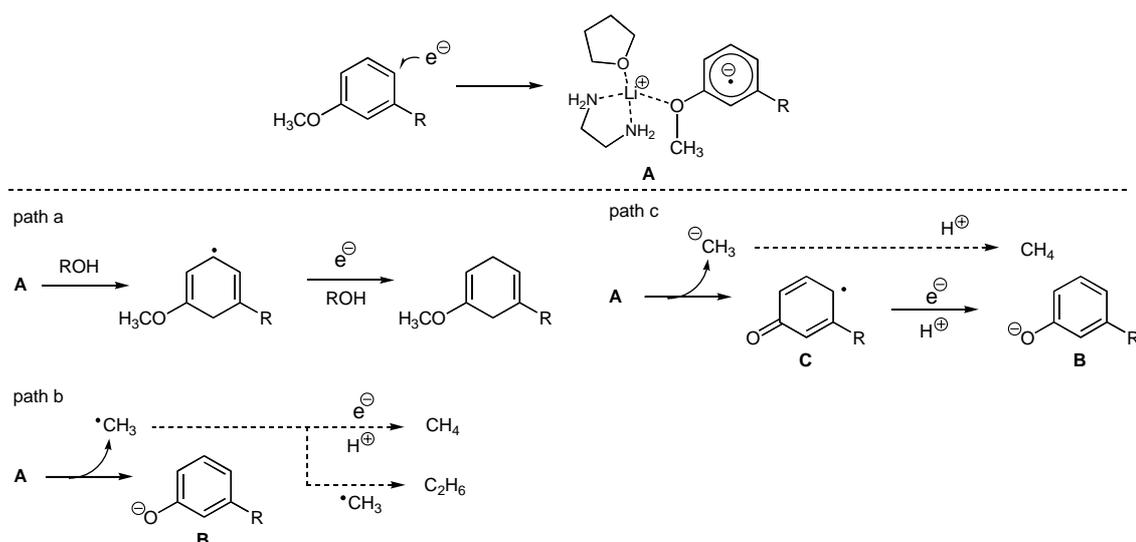
この新しい還元条件は、芳香族 α 位の一般的な開裂に適用可能で、特にベンジルエーテルの脱保護に非常に有効であった(entry 1)。ここで、反応中間体に関する考察に基づき、アルコキシドが脱離した後に生じるラジカル中間体がより安定化されるよう、2 及び 6 位にメチル基を導入した中間体を与える、*m*-キシリルメチル(MXM)基をもつエーテル¹⁴⁾を合成し、還元を試みた。期待通りゲラニオール(entry 2)、ネロール(entry 3)などの MXM エーテルから、90%程度の収率で対応するアルコールが幾何異性を損なうことなく生成した。対応するベンジルエーテルと比較して、より短時間で反応は完結した。この条件下プロパルギル MXM エーテルからは、三重結合の還元と脱保護の両方ともが進行し、高い幾何異性体純度を有する(*E*)-アリルアルコールが高収率にて得られた。



この反応機構について詳細に検討した結果、リチウム-エチレンジアミン-THF という系が協力し図示のように、メチルアニオンという不安定種を放出するほど非常に強力に電子移動を起こしていることがわかった。まず、一電子供与を受けた状態 A からプロトン化され通常の Birch 還元が進行する path a ではなく、メチル基が何らかの形で追い出される path b または path c が考えられるが、生成物群のガス分析をしたところ、ほぼ純粋にメタンガスのみが含まれていることがわかった。



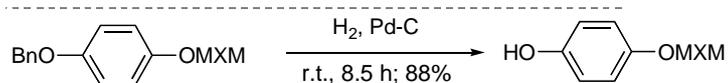
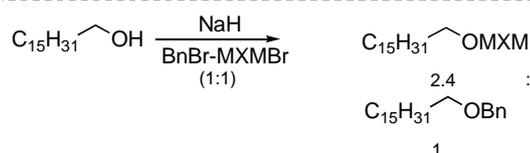
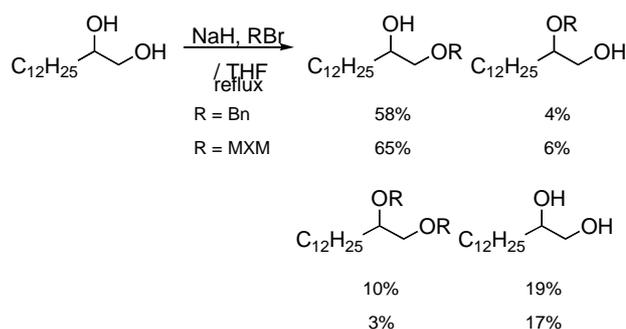
entry	substrate	time (min)	product	yield (%)	recovery (%)
1		200		92	2
2		120	同上	88	0
3		120		93	3



もしフェノキシドが生じる **path b** のように開裂すると、メチルラジカル同士が結合したエタンが確認されるはずであるが、実験結果は **path c** を支持した。芳香族エーテルの通常の開裂様式は、酸素原子の孤立電子対がルイス酸に配位すると同時にメチル基に求核攻撃が起こる反応であり、これとは全く異なるユニークなものであることが判明した。

液体アンモニアは安価なもの、後処理における環境負荷は非常に大きく、そのような従来型媒体を使用しない本電子移動反応は、環境低負荷型の反応として期待される。

この保護基がもつ立体的嵩高さに起因する反応性、例えば、アルコールへの導入時におけるアルキル化について検討した。末端 1,2-ジオールに対するアルキル化反応を試みたが、ベンジルブロミドと同等な収率、選択性を示し、懸念された反応性低下は見られなかった。一級アルコールに対するアルキル化は、ベンジル化よりも速やかに進行した。この新しい **MXM** 基は、接触水素添加に対し、フェノール性水酸基の保護基として用いた場合大きな反応性の差が示された。フェノール **MXM** エーテルは安定であり、ベンジル基のみが選択的に脱保護された化合物を収率 88% で得ることができた。



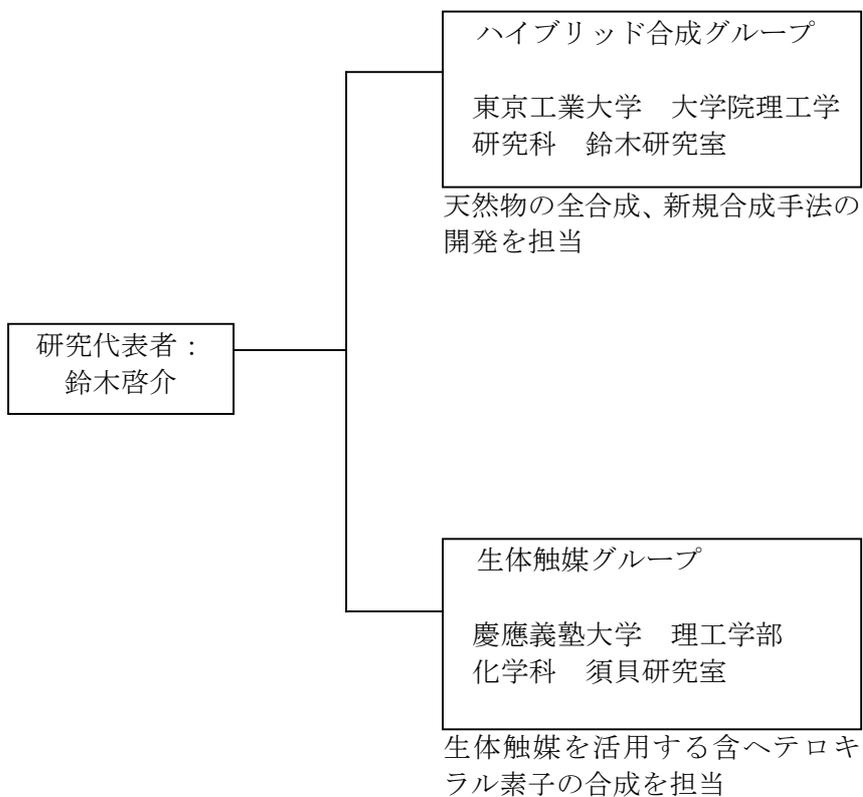
3. 結語

上記の例は、いずれもハイブリッド化合物群の合成に有益な、有機合成・酵素変換の相補的・相乗的利用を達成したものである。本研究通じて得られた成果を基盤に、ヘテロキラル分子合成に向け一層精密化された、選択性、反応性の高い酵素反応の探索、それが最大限に活かされるような反応経路の設計、中間体合成のための新反応の開発に取り組んでゆきたいと考えている。

- (1) 須貝 威、鈴木麻珠三、富宿賢一、「モノづくりの基盤としての有機合成反応-酵素触媒を例として」、*化学と生物*, **42**, 133-139 (2004).
- (2) K. Fuhshuku, S. Oda, T. Sugai: Enzyme Reactions as Key-steps for the Synthesis of Terpenoids, Degraded Carotenoids, Steroids, and Related Substances; *Recent Res. Devel. Org. Chem.*, **6**, 57-74 (2002).
- (3) M. Kurokawa, T. Shindo, M. Suzuki, N. Nakajima, K. Ishihara, T. Sugai: Enzyme-catalyzed Enantiomeric Resolution of *N*-Boc-proline as the Key-step in an Expedient Route toward RAMP; *Tetrahedron: Asymmetry*, **14**, 1323-1333 (2003).
- (4) 須貝 威、酵素反応は、信頼性の高い光学分割法:そのしくみと新しい展開:ファルマシア、**38**, 1168-1172 (2002).
- (5) 黒川真行、須貝 威、みんなで作る最新実験プロトコール:加水分解酵素を用いる鏡像体の分離-選択性の評価、実施上の注意、*日本農芸化学会誌*, **76**, 1094-1097 (2002).
- (6) M. Kurokawa and T. Sugai, Both Enantiomers of *N*-Boc-indoline-2-carboxylic Esters. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **77**, 1021-1025 (2004).
- (7) K. Fuhshuku, N. Funata, T. Akeboshi, M. Ohta, H. Hosomi, S. Ohba, and T. Sugai, Access to Wieland-Miescher Ketone in an Enantiomerically Pure Form by a Kinetic Resolution with Yeast-Mediated Reduction. *J. Org. Chem.*, **65**, 129-135 (2000).
- (8) K. Fuhshuku, M. Tomita, T. Sugai: Enantiomerically pure Octahydronaphthalenones and Octahydroindenone: Elaboration of Substrate Overcame the Specificity of Yeast-mediated Reduction; *Adv. Synth. Catal.*, **345**, 766-774 (2003).
- (9) K. Fuhshuku, M. Tomita, T. Sugai: Unprecedented Chemo-enzymatic Synthesis of Stereochemically Pure 3-Acetoxy-2-methyl-2-vinylcycloalkanones; *Tetrahedron Lett.*, **45**, 1763-1767 (2004).
- (10) T. Sugai, T. Yamazaki, M. Yokoyama, and H. Ohta, Biocatalysis in Organic Synthesis: The Use of Nitrile- and Amide-Hydrolyzing Microorganisms. *Biosci. Biotech. Biochem.*, **61**, 1419-1427 (1997).
- (11) M. Kashiwagi, K. Fuhshuku, and T. Sugai, A Control of the Nitrile-hydrolyzing Enzyme Activity in *Rhodococcus rhodochrous* IFO 15564; Preferential Action of Nitrile Hydratase and Amidase Depending on the Reaction Condition Factors and its Application to the One-pot Preparation of Amides from Aldehydes. *J. Mol. Catal. B: Enz.*, **29**, 249-258 (2004).
- (12) M. Yokoyama, M. Kashiwagi, M. Iwasaki, K. Fushuku, H. Ohta, and T. Sugai, Realization of the Synthesis of α,α -Disubstituted Carbamylacetates and Cyanoacetates Either by Chemical or Enzymatic Functional Group Transformation, Depending upon the Substrate Specificity of *Rhodococcus* amidase.. *Tetrahedron: Asymmetry*, **15**, 2817-2820 (2004).
- (13) M. Kimura, A. Kuboki, and T. Sugai, Chemo-enzymatic Synthesis of Enantiomerically Pure (*R*)-2-Naphthylmethoxyacetic Acid. *Tetrahedron: Asymmetry*, **13**, 1059-1068 (2002).
- (14) T. Shindo, Y. Fukuyama, and T. Sugai, Scope and Limitations of Lithium-ethylenediamine-THF-mediated Cleavage of the α -Position of Aromatics: Deprotection of Aryl Methyl Ethers and Benzyl Ethers under Mild Conditions. *Synthesis*, 692-700 (2004).

4. 研究実施体制

(1) 体制



(2) メンバー表

①鈴木グループ (ハイブリッド合成グループ)

氏名	所属	役職	研究項目	参加時期	備考
鈴木 啓介	東京工業大学 大学院理工学研究科	研究統括 教授	研究総括 芳香族合成の新手法 アミノ糖の合成反応	当初より 最終時	
松本 隆司	東京工業大学 大学院理工学研究科	助教授	生理活性アルカロイドの合成 糖質合成の新手法 酵素触媒を用いる立体選択的合成法 含窒素化合物の新合成手法	当初より 最終時	
大森 建	東京工業大学 大学院理工学研究科	助手	糖鎖認識化合物の合成 ペナノミシン類の全合成	当初より 最終時	
羽村 季之	東京工業大学 大学院理工学研究科	助手	芳香族合成の新手法	当初より 最終時	
邊 玲美	東京工業大学 大学院理工学研究科	博士課程 3年	ラビドマイシンの全合成	H13.5～ 最終時	
蓮 芳文	東京工業大学 大学院理工学研究科	博士課程 3年	ポリケチド型天然物の新合成手法	H13.5～ 最終時	
畠山 恵介	東京工業大学 大学院理工学研究科	博士課程 3年	ポリフェノール系化合物の合成研究	H13.5～ 最終時	
指宿 洋介	東京工業大学 大学院理工学研究科	博士課程 2年	芳香族合成の新手法	H13.5～ 最終時	
田宮 実	東京工業大学 大学院理工学研究科	博士課程 1年	プラジミシン類の全合成	H15.6～ 最終時	
増尾 律己	東京工業大学 大学院理工学研究科	博士課程 1年	糖鎖認識化合物の合成 ペナノミシン類の全合成	H15.6～ 最終時	
有澤 哲	東京工業大学 大学院理工学研究科	修士課程 2年	中員環化合物の新合成手法	H15.6～ 最終時	

里 和彦	東京工業大学 大学院理工学研究科	修士課程 2年	ポリフェノール系化合物の合成研究	H15.6～ 最終時	
森 啓二	東京工業大学 大学院理工学研究科	修士課程 2年	ペナノミン類の全合成 糖鎖認識化合物の合成	H15.6～ 最終時	
鈴木 武明	東京工業大学 大学院理工学研究科	修士課程 2年	芳香族合成の新手法	H15.6～ 最終時	
瀧川 紘	東京工業大学 大学院理工学研究科	修士課程 2年	ポリケチド型天然物の新合成手法	H15.6～ 最終時	
瀧川 陽介	東京工業大学 大学院理工学研究科	修士課程 2年	生理活性アルカロイドの全合成	H15.6～ 最終時	
柴山 耕太郎	東京工業大学 大学院理工学研究科	修士課程 2年	芳香族合成の新手法	H15.6～ 最終時	
(鈴木 隆雄)	東京工業大学 大学院理工学研究科	博士課程 学生	グループ選択的合成反応	当初より H13.3	
(山野井茂雄)	東京工業大学 大学院理工学研究科	博士課程 学生	有機金属反応材の開発	当初より H13.3	
(加藤 裕久)	東京工業大学 大学院理工学研究科	博士課程 学生	含窒素化合物の新合成手法	当初より H13.9	
(辻 新祐)	東京工業大学 大学院理工学研究科	博士課程 学生	中員環化合物の新合成手法	H12.4～ H12.9	
(安井 義純)	東京工業大学 大学院理工学研究科	博士課程 学生	生理活性アルカロイドの全合成	H13.5～ H16.3	
(ルーカス ヒンターマン)	東京工業大学 大学院理工学研究科	特別 研究員	芳香族合成の新手法	H13.10～ H14.9	
(鶴田英之)	東京工業大学 大学院理工学研究科	特別 研究員	芳香族合成の新手法	H13.1～ H14.9	
(石川勇次)	東京工業大学 大学院理工学研究科	修士課程 学生	糖鎖認識化合物の合成	H13.11～ H14.2	
(ジェフリー ボデ)	東京工業大学 大学院理工学研究科	特別 研究員	天然芳香族化合物の全合成研究	H13.11～ H15.7	

②須貝グループ（生体触媒反応）

氏名	所属	役職	担当する研究項目	参加時期	備考
須貝 威	慶應義塾大学 理工学部	助教授	生体触媒、化学的官能基変換を相補的に利用する含ヘテロ化合物の新反応	H13.4～ 最終時	
加藤 太一郎	慶應義塾大学 理工学部	博士課程 3年	酵素的脱ラセミ化反応を利用する光学活性ヒドロキシ酸類の合成	H13.5～ 最終時	
高浪 司	慶應義塾大学 理工学部	修士課程 2年	酵素を用いる α -ヒドロキシ酸類の合成	H16.4～ 最終時	
永野 秀治	慶應義塾大学 理工学部	修士課程 2年	酵素・微生物を用いた糖質由来物質の代謝変換	H16.4～ 最終時	
藤枝 茂男	慶應義塾大学 理工学部	修士課程 2年	環状化合物の微生物還元	H16.4～ 最終時	
(鈴木 麻珠三)	慶應義塾大学 理工学部	博士課程 学生	カルバミルアミノ基の微生物、化学的変換、アミノ酸の合成	H13.5～ H16.3～	
(富宿 賢一)	慶應義塾大学 理工学部	博士課程 学生	対称構造をもつニトリル、アミド類の不斉加水分解	H13.5～ H16.3～	
(黒川 真行)	慶應義塾大学 理工学部	修士課程 学生	酵素的光学分割による光学活性プロリン誘導体の合成	H15.4～ H16.3	
(富田 美奈)	慶應義塾大学 理工学部	修士課程 学生	環状化合物の微生物還元	H15.4～ H16.3	
(木村 真弓)	慶應義塾大学 理工学部	修士課程 学生	ニトリル アミドの微生物変換による光学活性カルボン酸の合成	H13.5～ H14.3	
(新藤 武之)	慶應義塾大学 理工学部	修士課程 学生	含酸素複素環骨格を有する光学活性カルボン酸の酵素的合成	H14.4～ H15.3	

研究者等の雇用

氏名	所属	役職	担当する研究項目	参加時期	備考
シュー デイシン	東京工業大学大学 院理工学研究科	CREST 研究員	含窒素化合物の新合成手法	H15.10 ～ 最終時	
松橋 美奈子	東京工業大学大学 院理工学研究科	研究 補 助員		当 初 よ り 最終時	
(横山 明弘)	東京工業大学大学 院理工学研究科	CREST 研究員	立体選択的合成反応の開発	H12.4～ H13.3	
(松浦 智夫)	東京工業大学大学 院理工学研究科	CREST 研究員	ポリケチド型天然物の新合成手法	H12.4～ H16.2	
(ジェフリー ボデ)	東京工業大学大学 院理工学研究科	CREST 研究員	天然芳香族化合物の全合成研究	H13.6～ H13.10	
(原田 学)	東京工業大学大学 院理工学研究科	CREST 研究員	含窒素化合物の新合成手法	H14.1～ H15.3	

5. 研究期間中の主な活動

(1) ワークショップ・シンポジウム等

年月日	名称	場所	参加人数	概要
平成14年 9/25～27	東京工業大学 鹿沢合宿研修所	群馬県 吾妻郡	28人	研究発表、質疑応答の形式でハイブリッド合成G実験報告会を行った。
平成15年 9/28～30	富士箱根ランド	静岡県 富士市	23人	研究発表、質疑応答の形式でハイブリッド合成G実験報告会を行った。

(2) 招聘した研究者等

氏名（所属、役職）	招聘の目的	滞在先	滞在期間
Marcus Antonius Tius (ハワイ大学 教授)	研究討議の為	国際交流会館	2001. 2/18～24
Marcus Antonius Tius (ハワイ大学 教授)	研究討議の為	国際交流会館	2004. 6/10～21

6. 主な研究成果物、発表等

(1) 論文発表 (国内 0 件、海外 48 件)

“著者、論文名、掲載誌 (巻、号、発行年) 等。”

1. Total Synthesis of Ravidomycin: Revision of Absolute and Relative Stereochemistry, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 1063–1067 (2000), by S. Futagami, Y. Ohashi, K. Imura, T. Hosoya, K. Ohmori, T. Matsumoto, and K. Suzuki.
2. Silicon-Directed Regioselective [2+2] Cycloaddition of α -Alkoxybenzynes and Ketene Silyl Acetals, *Synlett*, **2000**, 520–522, by T. Hosoya, T. Hamura, Y. Kuriyama, M. Miyamoto, T. Matsumoto, and K. Suzuki.
3. Thermodynamic and Kinetic Properties of *trans*-3, 4, 5, 6-Tetramethyl-9, 10-dihydroxy-9,10-dihydrophenanthrene: Pseudo-Rotational Barriers around Biphenyl Axis, *Chirality*, **12**, 548–550 (2000), by H. Kato, K. Ohmori, and K. Suzuki.
4. First Total Synthesis of Astilbin, A Biologically Active Glycosyl Flavonoid isolated from Chinese Folk Medicine, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 5537–5541 (2000), by K. Ohmori, H. Ohru, and K. Suzuki.
5. Glycosylation Study on Pradimicin–Benanomycin Antibiotics, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 6827–6832 (2000), by H. Kato, K. Ohmori, and K. Suzuki.
6. Synthetic Study of Hybrid Natural Products, Ravidomycin, *Pure Appl. Chem.*, 1783–1786 (2000), by K. Suzuki.
7. Synthetic Study of Aquayamycin. Part 1: Synthesis of 3-(Phenylsulfonyl)phthalides Possessing a β -C-Olivoside, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 8383–8387 (2000), by T. Matsumoto, H. Yamaguchi, T. Hamura, M. Tanabe, Y. Kuriyama, and K. Suzuki.
8. Synthetic Study of Aquayamycin. Part 2: Synthesis of the AB Ring Fragment, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 8389–8392 (2000), by H. Yamaguchi, T. Konegawa, M. Tanabe, T. Nakamura, T. Matsumoto, and K. Suzuki.
9. Synthetic Study of Aquayamycin. Part 3: First Total Synthesis, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 8393–8396 (2000), by T. Matsumoto, H. Yamaguchi, M. Tanabe, Y. Yasui, and K. Suzuki.
10. Alkylzirconation, *J. Organomet. Chem.*, **624**, 143–150 (2001), by S. Yamanoi, K. Seki, T. Matsumoto, and K. Suzuki.
11. Convenient Procedure for One-Pot Conversion of Azides to *N*-Monomethylamines, *Synlett*, **2001**, 1003–1005, by H. Kato, K. Ohmori, and K. Suzuki.
12. Group-Selective Hydroalumination of Bis-Alkynyl Alcohols, *Org. Lett.*, **3**, 1057–1060 (2001), by K. Ohmori, T. Suzuki, K. Taya, T. Ohta, D. Tanabe, and K. Suzuki.

13. Synthesis of (–)-Malyngolide via Group-Selective Hydroalumination of Bis-Alkynyl Alcohols, *Org. Lett.*, **3**, 1741–1744 (2001), by T. Suzuki, K. Ohmori, and K. Suzuki.
14. Lipase-Catalyzed Asymmetrization of Diacetate of *Meso*-2-(2-Propynyl)cyclohexane-1,2,3-triol toward the Total Synthesis of Aquayamycin, *Synlett*, **2001**, 1650–1652, by T. Matsumoto, T. Konegawa, H. Yamaguchi, T. Nakamura, T. Sugai, and K. Suzuki.
15. Facile and Highly Enantioselective Synthesis of Axially Chiral Biaryls by Enzymatic Desymmetrization, *Synlett*, **2002**, 122–124, by T. Matsumoto, T. Konegawa, T. Nakamura, and K. Suzuki.
16. Group-Selective Hydroalumination of Bis-Alkynyl Alcohols: Further Scope, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 1031–1034 (2002), by K. Ohmori, Y. Hachisu, T. Suzuki, and K. Suzuki.
17. Synthesis of Hindered 1-Arylnaphthalene Derivatives via Ring Expansion of Benzocyclobutenones, *Org. Lett.*, **4**, 229–232 (2002), by T. Hamura, M. Miyamoto, T. Matsumoto, and K. Suzuki.
18. Synthesis of Benzocyclooctene Derivatives via Thermal Ring Expansion of Dienylbenzocyclobutenes, *Chem Lett.*, **2002**, 280–281, by T. Hamura, S. Tsuji, T. Matsumoto, and K. Suzuki.
19. Stereochemical Anomaly in the Thermal Conversion of 7,8-Dioxy-7-alkenylbenzocyclobutenes to Dihydronaphthalenes, *Org. Lett.*, **4**, 1675–1678 (2002), by T. Hamura, M. Miyamoto, K. Imura, T. Matsumoto, and K. Suzuki.
20. Synthesis of Functionalized Cyclobutene Derivatives via Site-Selective S_N2' Reaction of Dichlorocyclobutenes, *Chem Lett.*, **2002**, 746–747, by T. Hamura, M. Kakinuma, S. Tsuji, T. Matsumoto, and K. Suzuki.
21. Single-Step Synthesis of Cyclooctadienone Derivatives by Reaction of Cyclobutenones with Dienyllithium, *Chem Lett.*, **2002**, 748–749, by T. Hamura, S. Tsuji, T. Matsumoto, and K. Suzuki.
22. Arene Analogs of the Heck Reaction, in “Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis”, E. Negishi, Ed., John Wiley & Sons, Chapt. IV.6.1, 1471–1477, by K. Suzuki and K. Ohmori.
23. Facile Access to Versatile Polyaromatic Building Blocks: Selectively Protected Benzocyclobutenedione Derivatives via Regioselective [2+2] Cycloaddition of Benzyne and Ketene Silyl Acetal, *Helv. Chim. Acta*, **85**, 3589–3604 (2002), by T. Hamura, T. Hosoya, H. Yamaguchi, Y. Kuriyama, M. Tanabe, M. Miyamoto, Y. Yasui, T. Matsumoto, and K. Suzuki.
24. Pinacol Rearrangement of Heterocycles, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 6937–6940 (2002), by T. Shinohara and K. Suzuki.
25. Semi-Pinacol Strategy for Constructing B-Ring of Pradimicin–Benanomycin Antibiotics, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 7023–7026 (2002), by K. Ohmori, M. Kitamura, Y. Ishikawa, H. Kato, M. Oorui, and K. Suzuki.
26. Stereoselective Substitution of Flavan Skeleton: Synthesis of Dryopteris Acid, *Tetrahedron*

- Lett.*, **43**, 7753–7756 (2002), by K. Ohmori, N. Ushimaru, and K. Suzuki.
27. Single-Step Synthesis of Cyclooctadienone Derivatives by Reaction of Alkenylcyclobutenones with Alkenyllithiums, Enhanced Reactivity of 8π Cyclization by Acetylating the Intermediary Lithium Tetraenolate, *Chem. Lett.*, **2002**, 1042–1043, by T. Hamura, N. Kawano, S. Tsuji, T. Matsumoto, and K. Suzuki.
 28. Synthesis of Functionalized Biaryl Compounds via Ring Expansion of Alkenylcyclobutenones, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 167–170 (2003), by T. Hamura, M. Morita, T. Matsumoto, and K. Suzuki.
 29. Facile One-pot Procedure for Et_3Al -promoted Asymmetric Pinacol-type Rearrangement, *Synthesis*, 141–146 (2003), by T. Shinohara and K. Suzuki.
 30. Facile Construction and Divergent Transformation of Polycyclic Isoxazoles: Direct Access to Polyketide Architectures, *Org. Lett.*, **5**, 391–394 (2003), by J. W. Bode, Y. Hachisu, T. Matsuura, and K. Suzuki.
 31. Isoxazole→Benzisoxazole Rearrangement Promoted Cascade Reactions Affording Stereodefined Polycycles, *Org. Lett.*, **5**, 395–398 (2003), by J. W. Bode, H. Uekusa, and K. Suzuki.
 32. Amine-Promoted Cyclocondensation of Highly Substituted Aromatic Nitrile Oxides with Diketones, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 3555–3558 (2003), by J. W. Bode, Y. Hachisu, T. Matsuura, and K. Suzuki.
 33. Structural Incongruities of Coleophomone Natural Products: Insights by Total Synthesis of a Semi-Synthetic Derivative, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 3559–3563 (2003), by J. W. Bode and K. Suzuki.
 34. Catalytic Intramolecular Crossed Aldehyde–Ketone Benzoin Reactions: A Novel Synthesis of Functionalized Preanthraquinones, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 8432–8433 (2003), by Y. Hachisu, J. W. Bode, and K. Suzuki.
 35. Strain-Induced Regioselectivities in Reactions of Benzyne Possessing Fused Four-Membered Ring, *Org. Lett.*, **5**, 3551–3554 (2003), by T. Hamura, Y. Ibusuki, K. Sato, T. Matsumoto, Y. Osamura, and K. Suzuki.
 36. Molecular Sieve (MS 4A) Promoted Cyclocondensation of Hindered, Aromatic Nitrile Oxides and Cyclic Diketones under Mild Conditions, *Synlett*, **2003**, 1746–1748, by T. Matsuura, J. Bode, Y. Hachisu, and K. Suzuki.
 37. Cationic Zirconocene- or Hafnocene-Based Lewis Acids in Organic Synthesis: Glycoside–Flavonoid Analogy, *Tetrahedron*, **60**, 1365–1373 (2004), K. Ohmori, K. Hatakeyama, H. Ohru, and K. Suzuki.
 38. $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ as an Efficient Catalyst for Aryl C-Glycoside Synthesis, *Synlett*, **2004**, 225–230, by A. Ben, T. Yamauchi, T. Matsumoto, and K. Suzuki.
 39. A Novel Approach to Erythrinan Alkaloids by Utilizing Substituted Biphenyl as Building Block, *SYNLETT*, **2004**, 615–618, by Y. Yasui, Y. Koga, K. Suzuki, and T. Matsumoto.
 40. Transmission of Axial Chirality to Spiro Center Chirality, Enabling Enantiospecific Access to Erythrinan Alkaloids, *SYNLETT*, **2004**, 618–622, by Y. Yasui, K. Suzuki, and T. Matsumoto.
 41. Concise Total Synthesis and Structural Assignment of (+)-TAN-1085, *Angew. Chem., Int. Ed.*,

- 43, 3167–3171 (2004), by K. Ohmori, K. Mori, Y. Ishikawa, H. Tsuruta, and K. Suzuki.
42. Concise Three-Component Synthesis of Defucogilvocarcin M, *Org. Lett.*, **6**, 2503–2505 (2004), by I. Takemura, K. Imura, T. Matsumoto, and K. Suzuki.
43. Thiazolium Ylide Catalyzed Intramolecular Benzoin-Forming Reactions: Substrate Scope, *Adv. Synth. Catalysis*, *in press*, by Y. Hachisu, J. W. Bode, and K. Suzuki.
44. Oligomeric Catechins: Enabling Synthetic Strategy via Orthogonal Activation and C(8)-Protection, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **101**, 12002–12007 (2004), by K. Ohmori, N. Ushimaru, and K. Suzuki.
45. Catalytic, Enantioselective Aldehyde–Ketone Acyloin Cyclizations, *submitted*, by H. Takikawa, Y. Hachisu, J. W. Bode, and K. Suzuki.
46. [2+2+2] Modular Approach to β -Phenyl-naphthalene: A Key Motif for Synthesis of Polyaromatic Natural Products, *Tetrahedron Lett.*, *submitted*, by I. Takemura, K. Imura, T. Matsumoto, and K. Suzuki.
47. Impressive Changeover of the Reaction Course in Ring Enlargement of Vinylbenzocyclobutenol, *Tetrahedron Lett.*, *submitted*, by I. Takemura, K. Imura, T. Matsumoto, and K. Suzuki.
48. Annulation–Cyclization Approach to Polyketide-Derived Polycyclic Structures via Cyclocondensation of Nitrile Oxides and 1,3-Diketones followed by Intramolecular Benzoin-Forming Reaction, *Chem. Commun.*, *in preparation*, by J. W. Bode, Y. Hachisu, and K. Suzuki.

(2) 口頭発表（内容が重複しているものは除く。国際学会発表を優先。）

“発表者（所属）、タイトル、学会名、場所、月日等。”

【鈴木グループ】

① 招待講演（国内 37 件、海外 22 件）

海外招待講演

2000

1. Korea–Japan Joint Seminar on Organic Chemistry (Sendai)、2000年11月
2. PacChem Meeting (Hawaii)、2000年12月
3. PacChem Meeting (Hawaii)、2000年12月
4. University of Michigan (Ann Arbor)、2001年4月
5. Aventis Lectureship (Ohio State Univ.)、2001年4月
6. Columbia University (New York)、2001年4月
7. Aventis Pharmaceutical (Bridgewater)、2001年4月
8. Brown University (Providence)、2001年5月
9. State University of New York (Albany)、2001年5月
10. Albany Molecular Research (Albany)、2001年5月
11. UCSD Symposium (San Diego)、2001年12月
12. 9th Belgian Organic Synthesis Symposium (Namur), “Synthetic Studies on Natural Products: Aromatic–Sugar Hybrids、2002年7月
13. 14th IUPAC International Conference on Organic Synthesis (Christchurch), “Pericyclic Routes to Polyarene Natural Products、2002年7月

14. Sino- Japanese Symposium on Organic Chemistry (Shanghai)、2002年9月
15. Japan- Germany Symposium on Metal-Catalyzed and Metal-Mediated Transformations for Efficient Organic Synthesis (Kyoto)、2002年10月
16. Korea- Japan Joint Seminar on Organic Chemistry (Jeju)、2002年11月
17. “Lessons from the Total Synthesis of Hybrid Natural Products”, Seebach Rücktritt Symposium (Zürich)、2003年3月
18. ”A New Method for Constructing Polyketide-Derived Structures”, 2nd Japanese-Sino Symposium on Organic Chemistry for Young Scientists (Ise)、2003年9月
19. “Novel Methods for Constructing Polyketide-Derived Natural Products”, National Tsing Hua University (新竹、台湾)、2003年12月
20. “Synthetic Studies of Hybrid Natural Products: First Synthesis of TAN-1085, An Aromatic Sugar Hybrid”, International Symposium on Organic Reactions 2003、(高雄、台湾)、2003年12月
21. “Cationic Zirconocene and Hafnocene Species in Organic Synthesis: Special Roles in Carbohydrate- and Polyphenol-Synthesis”, ACS Meeting Symposium (Anaheim)、2004年3月
22. “Synthetic Studies on Hybrid Natural Products”, UC Santa Barbara (Santa Barbara)、2004年3月

国内招待講演

2000

- 10月 セントラル硝子化学研究所 (埼玉)
- 11月 有機合成協会新潟シンポジウム (新潟)

2001

- 3月 日本化学会春季年会 (神戸)
- 6月 明治製菓薬品総合研究所 (横浜)
- 7月 萬有製薬札幌シンポジウム (札幌)
- 7月 有機合成化学協会夏季大学 (下関)
- 9月 山之内製薬化学研究所 ((筑波)
- 9月 徳島文理大学薬学部 (徳島)
- 11月 第51回有機反応化学討論会 (姫路)

2002

- 1月 岡山大学工学部 (岡山)
- 1月 三協化学合成技術研究所 (平塚)
- 5月 千葉大学理学部 (千葉)
- 7月 有機合成協会東海支部セミナー (静岡)
- 11月 広島大学理学部 (東広島市)
- 12月 筑波大学化学系 (筑波)

2003

- 1月 九州大学機能物質化学研究所 (福岡)
- 1月 協和発酵医薬総合研究所 (三島)
- 5月 東レ基礎研究所 (鎌倉)
- 5月 東京理科大学理学部 (東京)
- 5月 北里大学薬学部 (東京)
- 6月 大阪大学薬学部 (大阪)
- 7月 ノバルティス (筑波)
- 9月 藤沢薬品化学研究所 (大阪)
- 9月 有機合成協会関西支部セミナー (大阪)
- 12月 大正製薬医薬研究所 (大宮)

2004

- 1月 三協化学合成技術研究所 (平塚)
- 2月 北里大学合同セミナー (東京)
- 2月 協和発酵医薬総合研究所 (三島)
- 5月 有機合成協会関東支部シンポジウム (水戸)
- 5月 山之内製薬化学研究所 (筑波)
- 6月 有機合成シンポジウム (東京)
- 6月 万有シンポジウム (仙台)
- 6月 京都大学工学部 (京都)
- 7月 天然物談話会 (淡路)
- 9月 東北大学理学部 (仙台)
- 10月 日本化学会
- 10月 CREST 終了シンポジウム (東京)

② 口頭発表, ポスター発表 (国内 87件、海外 7件)

国際会議

1. 松本隆司、山口洋輝、田邊光二郎、安井義純、鈴木啓介
“First Total Synthesis of Aquayamycin”
14th International Conference on Organic Synthesis, ニュージーランド, 2002年7月
15日
2. Jeffrey W. Bode, 鈴木啓介
“Synthetic and Structural Studies of the Dynamic Natural Products Coleophomone
(A and B) and CA-228724-4x”
14th International Conference on Organic Synthesis, ニュージーランド, 2002年7月
15日
3. 蓮 芳文、ジェフリー・ボデ、鈴木啓介
“Cyclocondensation Reaction of Nitrile Oxides and Ketones:
A New Strategy for the Synthesis of Polycyclic Compounds”
3rd Workshop on Organic Chemistry for Junior Chemists, 台湾新竹市, 2002年12月21
日
4. 安井義純、松本隆司、鈴木啓介
“Studies on Selective Dearomatization of Axially Chiral Biphenyl toward the
Synthesis of Polycyclic Alkaloids”
3rd Workshop on Organic Chemistry for Junior Chemists, 台湾新竹市, 2002年12月21
日
5. K. Ohmori, K. Hatakeyama, K. Suzuki
Synthetic Studies on Catechin-Derived Structure Diversity
International Symposium on Organic Reactions 2003
2003年12月、Kaohsiung

6. A. Ben, T. Yamauchi, T. Matsumoto, K. Suzuki
Sc(OTf)₃ as Efficient Catalyst for Aryl C-Glycoside Synthesis
International Symposium on Organic Reactions 2003
2003年12月、Kaohsiung

7. R. Masuo, L. Hintermann, T. Matsumoto, K. Suzuki
Synthetic Study on Antitumor Antibiotic FD-594
International Symposium on Organic Reactions 2003
2003年12月、Kaohsiung

国内学会

1. 羽村 季之、指宿 洋介、松本 隆司、鈴木 啓介

「ベンザインとケテンシリルアセタールの[2+2]環付加反応を用いる置換シクロブタベンゼン誘導体の合成(1)」

日本化学会 第79春季年会 (2001) 神戸 (3/28)

2. 羽村 季之、河野 信幸、松本 隆司、鈴木 啓介

「アルケニルシクロブテノンの環拡大反応によるシクロオクテン類の合成」

日本化学会 第79春季年会 (2001) 神戸 (3/28)

3. 羽村 季之、指宿 洋介、鈴木 啓介

「ベンザインとケテンシリルアセタールの[2+2]環付加反応を用いる置換シクロブタベンゼン誘導体の合成(2)」

日本化学会 第79春季年会 (2001) 神戸 (3/28)

4. 篠原 友一、大森 建、鈴木 啓介

「ピナコール型1,2転位反応の立体化学に関する新知見」

日本化学会 第79春季年会 (2001) 神戸 (3/28)

5. 柿沼 道子、羽村 季之、松本 隆司、鈴木 啓介

「ジクロロシクロブテノンを用いる多官能性シクロブテン誘導体の合成」

日本化学会 第79春季年会 (2001) 神戸 (3/28)

6. 鈴木 隆雄、大森 建、鈴木 啓介

「グループ選択的ヒドロアルミニウム化反応(2): 光学活性アレン合成への展開」

日本化学会 第79春季年会 (2001) 神戸 (3/29)

7. 鈴木 隆雄、大森 建、鈴木 啓介

「グループ選択的ヒドロアルミニウム化反応(3): 海洋天然物マリノゴリドへの応用」

日本化学会 第79春季年会 (2001) 神戸 (3/29)

8. 山野井 茂雄、関 健太郎、松本 隆司、鈴木 啓介
「内部アルキンの位置選択的アルキルジルコニウム化反応
日本化学会 第 79 春季年会 (2001) 神戸 (3/29)
9. 山野井 茂雄、鴨志田 建仁、松本 隆司、鈴木 啓介
「二塩化チタノセネートリチルボラート複合触媒による内部アルキンのカルボ亜鉛化
反応 (1)」
日本化学会 第 79 春季年会 (2001) 神戸 (3/29)
10. 山野井 茂雄、鴨志田 建仁、松本 隆司、鈴木 啓介
「二塩化チタノセネートリチルボラート複合触媒による内部アルキンのカルボ亜鉛化反
応 (2)」
日本化学会 第 79 春季年会 (2001) 神戸 (3/29)
11. 大類 麻美、加藤 裕之、石川 勇次、北村 充、大森 建、鈴木 啓介
「プラジミシンーベナノミシン系化合物の全合成研究 (1)」
日本化学会 第 79 春季年会 (2001) 神戸 (3/29)
12. 加藤 裕之、大類 麻美、石川 勇次、北村 充、大森 建、鈴木 啓介
「プラジミシンーベナノミシン系化合物の全合成研究 (2)」
日本化学会 第 79 春季年会 (2001) 神戸 (3/29)
13. 蓮 芳文、鈴木 隆雄、大森 建、鈴木 啓介
「グループ選択的ヒドロアルミニウム化反応 (1): 酒石酸およびリンゴ酸誘導体への適
用」、日本化学会 第 79 春季年会 (2001) 神戸 (3/29)
14. 古谷 早苗、山野井 茂雄、大森 建、鈴木 啓介
「新規 C2 対称キラルホスフィン配位子を用いたパラジウム触媒による不斉アミノ化反
応」、日本化学会 第 79 春季年会 (2001) 神戸 (3/30)
15. 牛丸 尚子、大森 建、鈴木 啓介
「フラボン系ポリフェノールの合成研究 (1): カテキンオリゴマーの誘導体の合成とそ
の化学的性質」、日本化学会 第 79 春季年会 (2001) 神戸 (3/31)
16. 牛丸 尚子、大森 建、鈴木 啓介
「フラボン系ポリフェノールの合成研究 (2): カテキンオリゴマーの合成」
日本化学会 第 79 春季年会 (2001) 神戸 (3/31)
17. 松浦 智夫、松本 隆司、鈴木 啓介

「 α -アルコキシベンザインに対する第3級アミンの位置選択的反応」

日本化学会 第79 春季年会 (2001) 神戸 (3/31)

18. 篠原友一、鈴木啓介

「ピナコール型 1,2 転位反応を用いたヘテロ環隣接不斉中心の制御」

日本化学会第 81 春季年会(2002) 東京 (3/27)

19. 指宿洋介、羽村季之、松本隆司、鈴木啓介

「ベンザインとケテンシリルアセタールの[2+2]環付加反応を用いる置換シクロブ
タベンゼン誘導体の合成 (1)」

日本化学会第 81 春季年会(2002) 東京 (3/27)

20. 羽村季之、指宿洋介、松本隆司、鈴木啓介

「ベンザインとケテンシリルアセタールの[2+2]環付加反応を用いる置換シクロブ
タベンゼン誘導体の合成 (2)」

日本化学会第 81 春季年会(2002) 東京 (3/27)

21. 鶴田英之、石川勇次、大森 建、鈴木啓介

「抗生物質 TAN-1085 の全合成研究 (1)」

日本化学会第 81 春季年会(2002) 東京 (3/28)

22. 石川勇次、鶴田英之、大森建、鈴木啓介

「抗生物質 TAN-1085 の全合成研究 (2)」

日本化学会第 81 春季年会(2002) 東京 (3/28)

23. 牛丸尚子、大森 建、鈴木啓介

「カテキンオリゴマーの合成研究」

日本化学会第 81 春季年会(2002) 東京 (3/28)

24. 田宮 実、大類麻美、加藤裕久、北村 充、大森建、鈴木啓介

「ブラジミシン- ベナミノシン (1)」

日本化学会第 81 春季年会(2002) 東京 (3/28)

25. 大類麻美、田宮 実、加藤裕久、北村 充、大森建、鈴木啓介

「ブラジミシン- ベナミノシン (2)」

日本化学会第 81 春季年会(2002) 東京 (3/28)

26. 安井義純、山口洋輝、松本隆司、鈴木啓介

「アンギュサイクリン類の合成研究：CD 中間体の簡便合成」

日本化学会第 81 春季年会(2002) 東京 (3/28)

27. 羽村季之、松本隆司、鈴木啓介
「アルケニルベンゾシクロブテンの熱的環拡大反応によるジヒドロナフタレン類の合成」
日本化学会第 81 春季年会(2002) 東京 (3 / 2 8)
28. 河野伸行、羽村季之、松本隆司、鈴木啓介
「ジエニルベンゾシクロブテンの熱的環拡大反応によるベンゾシクロオクテン類の合成」
日本化学会第 81 春季年会(2002) 東京 (3 / 2 8)
29. 羽村季之、盛田雅人、松本隆司、鈴木啓介
「アルケニルシクロブテノンの熱的環拡大反応による多置換ビアリール化合物の合成」
日本化学会第 81 春季年会(2002) 東京 (3 / 2 8)
30. Bode Jeffrey、蓮 芳文、鈴木啓介
「ポリケチド型天然物合成のための位置ならびに立体選択的な分子間ニトリルオキシド環
化
反応」、日本化学会第 81 春季年会(2002) 東京 (3 / 2 8)
31. 鴨志田 建仁、鶴田英之、松本隆司、鈴木啓介
「チタノセン触媒を用いたアルキンのカルボ亜鉛化反応によって発生させたビニル亜鉛種
の合成
的利用」、日本化学会第 81 春季年会(2002) 東京 (3 / 2 8)
32. 蓮 芳文、鈴木隆雄、大森 建、鈴木啓介
「グループ選択的ヒドロアルミニウム化反応に関する新知見」
日本化学会第 81 春季年会(2002) 東京 (3 / 2 9)
33. 田名部 大輔、鈴木隆雄、大森 建、鈴木啓介
「ヒドロアルミニウム化反応の位置選択性に関する新知見とその応用」
日本化学会第 81 春季年会(2002) 東京
34. 中嶋藍子、海藤良樹、松本隆司、鈴木啓介
「酵素触媒を用いる非対象化反応による光学活性アレンの合成」
日本化学会第 81 春季年会(2002) 東京 (3 / 2 9)
35. 蓮 芳文
ニトリルオキシドとエノラートとの反応による多環性化合物の合成研究
若手研究者のためのセミナー、東京、2002 年 10 月 26 日
36. 大森 建、森 啓二、石川勇次、鶴田英之、鈴木啓介
抗生物質 TAN-1085 の全合成

分子複合系の構築と機能第3回シンポジウム、東京、2002年11月20日

37. 海藤良樹、中嶋藍子、松本隆司、鈴木啓介)

酵素触媒を用いる非対称化反応による軸不斉ピフェニルおよびアレンのエナンチオ選択的合成

分子複合系の構築と機能第3回シンポジウム、東京、2002年11月20日

38. 羽村季之、指宿洋介、松本隆司、鈴木啓介

置換ベンザインの反応の位置選択性におけるひずみ効果

分子複合系の構築と機能第3回シンポジウム、東京、2002年11月20日

39. 蓮芳文、ジェフリー・ボデ、松浦智夫、鈴木啓介

多環性芳香族化合物の合成研究

分子複合系の構築と機能第3回シンポジウム、東京、2002年11月20日

40. 松浦智夫、ジェフリー・ボデ、蓮芳文、鈴木啓介

安定な *o, o'*-二置換ベンゾニトリルオキシドとジケトンの反応による多置換イソオキサゾールの合成

日本化学会第83回春季年会、東京、2003年3月18日

41. 蓮芳文、ジェフリー・ボデ、鈴木啓介

多置換アリアルイソオキサゾールからアントラキノン類への効率的変換

日本化学会第83回春季年会、東京、2003年3月18日

42. 蓮芳文、ジェフリー・ボデ、鈴木啓介

コレオフォモン類の構造に関する研究：合成的確認

日本化学会第83回春季年会、東京、2003年3月18日

43. 河野伸幸、羽村季之、松本隆司、鈴木啓介

アルケニルベンゾシクロブテンの環拡大反応による2-ベンゾキノシン類の合成

日本化学会第83回春季年会、東京、2003年3月18日

44. 安井義純、松本隆司、鈴木啓介

エリスリナルカロイドの立体選択的合成法の開発

日本化学会第83回春季年会、東京、2003年3月19日

45. 大森建、畠山恵介、牛丸尚子、鈴木啓介

カテキンオリゴマー合成研究；オルトゴナル活性化法

日本化学会第83回春季年会、東京、2003年3月19日

46. 邊 玲美、松浦智夫、松本隆司、鈴木啓介
ラビドマイシンの全合成に関連したアリール C-グリコシル化の検討
日本化学会第 83 回春季年会、東京、2003 年 3 月 19 日
47. 森 啓二、石川勇次、鶴田英之、大森 建、松本隆司、鈴木啓介
抗生物質 TAN-1085 の全合成
日本化学会第 83 回春季年会、東京、2003 年 3 月 19 日
48. 増尾律己、ルーカス・ヒンターマン、大森 建、鈴木啓介
抗腫瘍性抗生物質 FD-594 の全合成研究
日本化学会第 83 回春季年会、東京、2003 年 3 月 19 日
49. 里 和彦、羽村季之、長村吉洋
置換ベンザインの位置選択的な[2+2]環化付加反応に関する理論的研究
日本化学会第 83 回春季年会、東京、2003 年 3 月 19 日
50. 羽村季之、有沢 哲、松本隆司、鈴木啓介
ベンザインとケテンシリルアセタールの[2+2]環付加反応を用いるパラ置換-ジシクロブタ
ベンゼン誘導体の合成
日本化学会第 83 回春季年会、東京、2003 年 3 月 20 日
51. 指宿洋介、羽村季之、松本隆司、鈴木啓介
置換ベンザインの反応の位置選択性におけるひずみ効果
日本化学会第 83 回春季年会、東京、2003 年 3 月 20 日
52. 羽村季之、指宿洋介、松本隆司、鈴木啓介
ベンゾシクロブテノンの位置選択的な環開裂におけるひずみ効果
日本化学会第 83 回春季年会、東京、2003 年 3 月 20 日
53. 節原謙一、大森 建、鈴木啓介
グループ選択的ヒドロアルミニウム化を利用したシナトリン B 全合成研究
日本化学会第 83 回春季年会、東京、2003 年 3 月 20 日
54. 原田 学、横山明弘、中谷陽一、鈴木啓介
生体膜のトポグラフィ解析に関連するジアミド型リン脂質プローブの合成
日本化学会第 83 回春季年会、東京、2003 年 3 月 21 日
55. 羽村季之、指宿洋介、有澤 哲、松本隆司、鈴木啓介
ベンザインの反復利用によるひずみ化合物の合成研究
第 83 回有機合成シンポジウム（東京）2003 年 6 月

56. 大森 建、畠山恵介、牛丸尚子、鈴木啓介
カテキン骨格を有するポリフェノール類の合成研究
第 83 回有機合成シンポジウム（東京） 2003 年 6 月
57. 大森 建、石川勇次、森 啓二、鶴田英之、鈴木啓介
アンギュサイクリン系抗生物質 TAN-1085 の全合成
第 45 回天然有機化合物討論会（京都） 2003 年 10 月
58. 安井義純、松本隆司、鈴木啓介
エリスリナルカロイドの合成研究：
ビフェニル化合物の軸性不斉を活用する立体選択的アプローチ
第 84 回有機合成シンポジウム（東京） 2003 年 11 月
59. 森 啓二、石川勇次、鶴田英之、大森 建、鈴木啓介
抗生物質 TAN-1085 の全合成
第 84 回有機合成シンポジウム（東京） 2003 年 11 月
60. 邊玲美、山内孝仁、松本隆司、鈴木啓介
ハイブリッド型抗生物質ラビドマイシンの全合成研究
分子複合の構築と機能シンポジウム（東京） 2003 年 12 月
61. 蓮芳文、Jeffrey W. Bode、松浦智夫、瀧川 紘、鈴木啓介
多環式化合物の新規合成手法の開発
分子複合の構築と機能シンポジウム（東京） 2003 年 12 月
62. 池本裕之、松本隆司、鈴木啓介
アルケニルベンゾシクロブテン誘導体の熱的環拡大反応を利用した
ジュグロマイシン B の合成
分子複合の構築と機能シンポジウム（東京） 2003 年 12 月
63. 畠山恵介、大森 建、鈴木啓介
ハイブリッド型カテキン類の全合成研究
分子複合の構築と機能シンポジウム（東京） 2003 年 12 月
64. 指宿洋介、有澤 哲、鈴木武明、羽村季之、松本隆司、鈴木啓介
ベンザインの反復利用による多官能性シクロブタベンゼンの合成研究
分子複合の構築と機能シンポジウム（東京） 2003 年 12 月
65. 田宮実、大森建、鈴木啓介

抗生物質プラジミシン類の全合成研究

分子複合の構築と機能シンポジウム（東京） 2003年12月

66. 増尾律己、Lukas Hintermann、大森建、鈴木啓介

抗腫瘍性抗生物質 FD-594 の合成研究

分子複合の構築と機能シンポジウム（東京） 2003年12月

67. 安井義純、小池克博、古賀悠記子、瀧川陽介、松本隆司、鈴木啓介

エリスリナルカロイドの合成研究：軸性キラリティーを活用する新しい立体制御法の開発

日本化学会第84春季年会（兵庫） 2004年3月

68. 安井義純、瀧川陽介、松本隆司、鈴木啓介

エリスリナルカロイドの合成研究：

ジアステレオ選択的なスピロ環化反応の開発

日本化学会第84春季年会（兵庫） 2004年3月

69. 邊玲美、松本隆司、鈴木啓介

ハイブリッド型抗生物質ラビドマイシンの合成研究

日本化学会第84春季年会（兵庫） 2004年3月

70. 蓮芳文、Jeffrey Bode、鈴木啓介

分子内ベンゾイン生成反応（1）：基質一般性に関する考察

日本化学会第84春季年会（兵庫） 2004年3月

71. 蓮芳文、Jeffrey Bode、瀧川 紘、鈴木啓介

分子内ベンゾイン生成反応（3）：プレアントラキノンの合成

日本化学会第84春季年会（兵庫） 2004年3月

72. 池本裕之、松本隆司、鈴木啓介

アルケニルベンゾシクロブテン誘導体の環拡大反応を利用した
二量体ナフトキノンの合成研究

日本化学会第84春季年会（兵庫） 2004年3月

73. 畠山恵介、大森建、鈴木啓介

カテキン-インドール複合構造を有する天然物ロタノンジンの合成研究

日本化学会第84春季年会（兵庫） 2004年3月

74. 辻山 真一郎、蓮 芳文、Jeffrey W. Bode、鈴木啓介

ニトリルオキシドとベンザインの[2+3]付加環化反応

日本化学会第 84 春季年会 (兵庫) 2004 年 3 月

75. 山内孝仁、邊 玲美、松本隆司、鈴木啓介
Sc(OTf)₃を用いる C-グリコシル化反応 (1):
水素結合した電子求引性基を持つフェノールの反応
日本化学会第 84 春季年会 (兵庫) 2004 年 3 月

76. 山内孝仁、松本隆司、鈴木啓介
Sc(OTf)₃を用いる C-グリコシル化反応 (2):
活性メチレン化合物の C-グリコシル化
日本化学会第 84 春季年会 (兵庫) 2004 年 3 月

77. 指宿洋介、羽村季之、松本隆司、鈴木啓介
多官能性トリシクロブタベンゼンの合成と反応
日本化学会第 84 春季年会 (兵庫) 2004 年 3 月

78. 増尾律己、Lukas Hintermann、大森 建、鈴木啓介
抗腫瘍性抗生物質 FD-594 の合成研究
日本化学会第 84 春季年会 (兵庫) 2004 年 3 月

79. 田宮実、大森建、北村充、加藤裕久、大類麻美、鈴木啓介
ブラジミシン類の不斉全合成に関する研究 (1)
日本化学会第 84 春季年会 (兵庫) 2004 年 3 月

80. 田宮実、大森建、北村充、加藤裕久、大類麻美、鈴木啓介
ブラジミシン類の不斉全合成に関する研究 (2)
日本化学会第 84 春季年会 (兵庫) 2004 年 3 月

81. 里和彦、羽村季之、松本隆司、長村吉洋、鈴木啓介
シクロブタベンザインの位置選択的な[2+2]環化付加反応に関する
理論的研究
日本化学会第 84 春季年会 (兵庫) 2004 年 3 月

82. 有澤哲、羽村季之、松本隆司、鈴木啓介
ベンザインとケテンシリルアセタールの[2+2]環付加反応を用いる
多官能性パラ置換-ジシクロブタベンゼン誘導体の合成
日本化学会第 84 春季年会 (兵庫) 2004 年 3 月

83. 森啓二、石川勇次、鶴田英之、大森建、鈴木啓介
抗生物質 TAN-1085 の不斉全合成研究:

軸性不斉を利用する不斉合成へのアプローチ
日本化学会第 84 春季年会（兵庫）2004 年 3 月

84. 鈴木武明、羽村季之、松本隆司、鈴木啓介
ビズベンゾシクロブテノール誘導体の環拡大反応による
多官能性アントラキノンの合成
日本化学会第 84 春季年会（兵庫）2004 年 3 月

85. 瀧川紘、Jeffrey Bode、蓮芳文、鈴木啓介
分子内ベンゾイン生成反応（2）；不斉反応への展開
日本化学会第 84 春季年会（兵庫）2004 年 3 月

86. 瀧川陽介、安井義純、松本隆司、鈴木啓介
エリスリナルカロイドの合成研究：
ジアステレオ選択的なスピロ環化反応の開発
日本化学会第 84 春季年会（兵庫）2004 年 3 月

87. 波多腰友希、牛丸尚子、畠山恵介、大森建、鈴木啓介
カテキンオリゴマーの合成と構造解析に関する研究
日本化学会第 84 春季年会（兵庫）2004 年 3 月

③プレス発表

【須貝グループ】

招待講演（国内 2 件、海外 4 件）

1. 須貝 威

“Integrated and Complementary Use of Chemical and Enzymatic Transformation”
Workshop for Junior Chemists, National Science Council Program of Taiwan,
台湾（国立清華大学）2002 年 12 月 20 日

2. 須貝 威、

“Chemo-enzymatic Synthesis toward Oligosaccharides”
Workshop for Junior Chemists, National Science Council Program of Taiwan,
台湾（中華科学院）2002 年 12 月 22 日

3. 須貝 威、

“Synthesis of Pure Enantiomers by means of Enzyme-catalyzed Reaction”
Workshop for Junior Chemists, National Science Council Program of Taiwan,
台湾（国立台湾大学）2002 年 12 月 21 日

4. 須貝 威

“Complementary and Synergistic Application of Enzyme and Molecular Catalysis (Plenary/Invited Lecture)”

6th International Symposium on Biocatalysis and Biotransformation - Biotrans' 03
チェコ、オロモウツ市 (プラツキー大学) 2003 年 6 月

国内招待講演

1. 須貝 威

微生物酵素触媒を活用する物質変換反応と有機合成

第 20 回有機合成夏季大学 (長野) 2003 年 7 月

2. 須貝 威

基盤科学技術として有用な、化学酵素合成法の最近の進展

日本農芸化学会関東支部シンポジウム (東京) 2003 年 10 月

② 口頭発表, ポスター発表 (国内 24件、海外 4件)

国際学会

1. 黒川真行、進藤武之、鈴木麻珠三、中島伸佳、石原浩二、須貝 威

“Synthesis of Enantiomers of Proline-related Compounds via Hydrolytic Enzyme-catalyzed Kinetic Resolution”

6th International Symposium on Biocatalysis and Biotransformation - Biotrans' 03
チェコ、オロモウツ市 (プラツキー大学) 2003 年 6 月

2. 富宿賢一、富田美奈、須貝 威

“Application of *Torulasporea delbrueckii*-mediated Reduction in Natural Product Synthesis”

6th International Symposium on Biocatalysis and Biotransformation - Biotrans' 03
チェコ、オロモウツ市 (プラツキー大学) 2003 年 6 月

3. 富田美奈、富宿賢一、須貝 威

“Study of Substrate Specificity on the Reduction of Bicyclic Diketones with a Yeast Strain, *Torulasporea delbrueckii* IF010921”

6th International Symposium on Biocatalysis and Biotransformation - Biotrans' 03
チェコ、オロモウツ市 (プラツキー大学) 2003 年 6 月

4. 鈴木麻珠三、須貝 威

“Difference of reactivity between *N*-carbonylamino alcohols and diol monocarbamates towards nitrosation-deaminocyclization reaction”

The Ninth International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-9)
(京都) 2003 年 11 月

国内学会

1. 富田 美奈・富宿 賢一・須貝 威
「酵母 *Torulaspora delbrueckii* を用いる還元反応の有機合成への応用」
第5回生体触媒化学シンポジウム (2001) 岡山 (12/14)
2. 黒川 真行・進藤 武之・鈴木 麻珠三・須貝 威
「酵素触媒によるカルバミルプロリン誘導体光学分割の試み」
第5回生体触媒化学シンポジウム (2001) 岡山 (12/14)
3. 木村 真弓・窪木 厚人・須貝 威
「生物触媒反応を基盤とする光学活性ニトリル類の合成と変換」
日本化学会 第81 春季年会 (2002) 東京 (3/26)
4. 富田 美奈・富宿 賢一・須貝 威
「酵母 *Torulaspora delbrueckii* を用いる還元反応の有機合成化学への応用」
日本農芸化学会 2002 年度大会 (2002) 仙台 (3/26)
5. 富田 美奈・富宿 賢一・須貝 威
「酵母 *Torulaspora delbrueckii* を用いるカルボニル基の還元」
日本化学会 第81 春季年会 (2002) 東京 (3/29)
6. 黒川 真行・進藤 武之・鈴木 麻珠三・須貝 威
「酵素を用いる光学活性プロリン誘導体の合成研究」
日本化学会 第81 春季年会 (2002) 東京 (3/29)
7. 進藤 武之、須貝 威、
芳香族化合物の還元的 α -位開裂反応に関する研究
分子複合系の構築と機能第3回シンポジウム、東京、2002年11月20日
8. 黒川 真行、進藤 武之、鈴木 麻珠三、中島 伸佳、石原 浩二、須貝 威
酵素光学分割を経るプロリン関連化合物の合成研究
第6回生体触媒化学シンポジウム、奈良、2002年12月13日
9. 富宿 賢一、富田 美奈、須貝 威
酵母 *Torulaspora delbrueckii* を用いる還元反応の有機合成化学への応用
第6回生体触媒化学シンポジウム、奈良、2002年12月13日
10. 鈴木 麻珠三、須貝 威
ニトロソ化脱アミノ化を利用するオキサゾリジノン環化反応と
環状炭酸エステル合成への応用

日本化学会第 83 回春季年会、東京、2003 年 3 月 18 日

11. 黒川 真行、進藤 武之、須貝 威

インドリン-2-カルボン酸関連化合物の酵素を用いる速度論的光学分割

日本化学会第 83 回春季年会、東京、2003 年 3 月 18 日

12. 進藤 武之、福山 靖朗、須貝 威

リチウム-エチレンジアミン二電子還元反応を利用する

アリルアルコール類の合成と脱保護反応

日本化学会第 83 回春季年会、東京、2003 年 3 月 18 日

13. 富宿 賢一、富田 美奈、須貝 威

四級不斉中心の構築と多官能性合成素子への展開

日本化学会第 83 回春季年会、東京（早稲田大学）、3 月 19 日

14. 富田 美奈、富宿 賢一、須貝 威

(+)-マジンドリン A および B の合成研究

日本化学会第 83 回春季年会、東京、2003 年 3 月 21 日

15. 伊藤直之、得田佳秀、須貝 威

N-アセチルガラクトサミンの合成研究

日本農芸化学会大会（神奈川） 2003 年 4 月

16. 伊藤直之、得田佳秀、須貝 威

N-アセチルガラクトサミンの合成研究

第 24 回日本糖質学会年会（神奈川） 2003 年 7 月

17. 富宿賢一、富田美奈、藤枝茂男、須貝 威

酵母 *Torulaspota delbrueckii* を用いる還元反応の生物活性天然物合成への展開

第 45 回天然有機化合物討論会（京都） 2003 年 10 月

18. 黒川真行、須貝 威

ヘテロ環状非天然アミノ酸合成に関する検討および酵素による光学分割”

分子複合系の構築と機能第 4 回シンポジウム（東京） 2003 年 12 月

19. 柏木美恵子、須貝 威

R. rhodochrous のニトリル変換酵素：活性制御と有機合成への応用

第 7 回生体触媒化学シンポジウム（北海道） 2003 年 12 月

20. 鈴木 麻珠三、須貝 威

カルバミン酸エステルを前駆体とする新規環状炭酸エステル閉環反応の開発と、
One-Pot ジアゾエタン合成法への応用
日本化学会第 84 回春季年会（兵庫） 2004 年 3 月

21. 木村信司、黒川真行、鈴木麻珠三、須貝 威
N-N 結合を含む新規オキサゾリジノンの合成と反応
日本化学会第 84 回春季年会（兵庫） 2004 年 3 月

22. 黒川真行、須貝 威
ヘテロ環状アミノ酸及び新規アゾベンゼンの合成法の開発
日本化学会第 84 回春季年会（兵庫） 2004 年 3 月

23. 富田美奈、富宿賢一、須貝 威
“マジンドリン類の合成研究”
日本化学会第 84 回春季年会（兵庫） 2004 年 3 月

24. 富宿賢一、富田美奈、須貝 威
新規な多官能性環状アセトキシケトンの合成と天然物合成への展開
日本農芸化学会大会（広島） 2004 年 3 月

(3) 特許出願（国内13件、海外5件）

“発明者、発明の名称、出願番号、出願日等。但し、出願予定の特許は含めな
いで下さい。”

① 国内

1. 鈴木啓介，羽村季之，“2環式化合物およびその製造方法”，特開 2003-261491 号，科学技術振興機構，平成 14 年 3 月 7 日
2. 鈴木啓介，松本隆司，“光学活性アレノの製造方法”，特開 2003-259889 号，科学技術振興機構，平成 14 年 3 月 6 日
3. 鈴木啓介，ジェフリーダブリュ．ボデ，“イソキサゾール誘導体及びその製造方法”，特願 2002-63588 号，科学技術振興機構，平成 14 年 3 月 8 日
4. 鈴木啓介，篠原友一，“ α -複素環置換光学活性カルボン酸誘導体およびその製造方法”，特願 2003-185086 号，科学技術振興機構，平成 15 年 6 月 27 日
5. 鈴木啓介，ジェフリーダブリュ．ボデ，“ベンゾイン縮合反応を利用したアントラキノンの合成法”，特願 2002-309814 号，科学技術振興機構，平成 14 年 11 月 1 日
6. 鈴木啓介，ジェフリーダブリュ．ボデ，“イソキサゾール誘導体及びその製造方法”，特願 2003-574638 号，科学技術振興機構，平成 16 年 6 月 23 日
7. 鈴木啓介，羽村季之，“多官能性シクロブタベンゼン及びその製造方法”，特願 2003-367383 号，科学技術振興機構，平成 15 年 11 月 26 日
8. 鈴木啓介，大森建，“フラバン骨格の 4 位に置換基を有するカテキン誘導体及びその製造方法”，特願 2003-399448 号，科学技術振興機構，平成 15 年 11 月 28 日
9. 鈴木啓介，大森建，“フラバン骨格の 4 位に置換基を有するカテキン誘導体及びその製造方法”，特願 2004-67702 号，科学技術振興機構，平成 16 年 3 月 10 日

10. 鈴木啓介, “多環性ケトン化合物及びその製造方法”, 特願 2004-67741 号, 科学技術振興機構, 平成 16 年 3 月 10 日
11. 鈴木啓介, “多環性化合物及びその製造方法”, 特願 2004-67768 号, 科学技術振興機構, 平成 16 年 3 月 10 日
12. 鈴木啓介, 松本隆司, 山内孝仁, “フェノール誘導体の製造方法”, 特願 2004-88314 号, 科学技術振興機構, 平成 16 年 3 月 25 日
13. 鈴木啓介, 松本隆司, 山内孝仁, “1, 3-ジケトン類の製造方法”, 特願 2004-67668 号, 科学技術振興機構, 平成 16 年 3 月 10 日

① 海外

1. 鈴木啓介, 松本隆司, “光学活性アレノの製造方法”, 平成 14 年 9 月 6 日, (PCT/JP02/09085, A122-31PCT)
2. 鈴木啓介, ジェフリーダブリュ. ボデ, “イソキサゾール誘導体及びその製造方法”, 平成 14 年 12 月 26 日, (PCT/JP02/13641, A122-32PCT)
3. 鈴木啓介, 大森建, “フラバン骨格の 4 位に置換基を有するカテキン誘導体及びその製造方法”, 平成 16 年 11 月 25 日, (PCT/JP04/017904, A121-57PCT)
4. 鈴木啓介, “多環性ケトン化合物及びその製造方法”, PCT 出願中
5. 鈴木啓介, “多環性化合物及びその製造方法”, PCT 出願中

(4)新聞報道等

①新聞報道

科学新聞 (2005年1月)

(1)

(昭和21年6月7日第3種郵便物認可)

The Science

わが国の基礎研究はNOVA

鈴木氏のグループは、ハッシュ型生体活性物質を...

「ハッシュ型生体活性物質を合成する高効率構築法に関する研究」

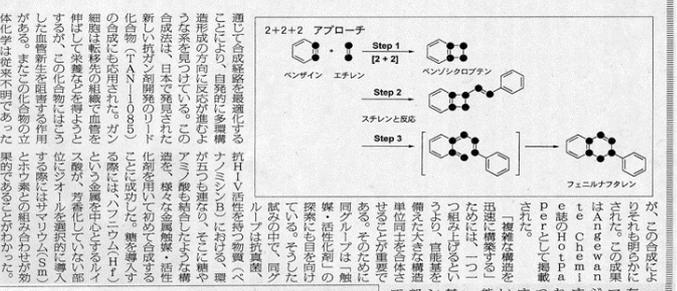


鈴木啓介氏

様々な生体活性物質の合成は、これまで困難であった...

鈴木氏は、ハッシュ型生体活性物質の合成法を開発...

新開発のアプローチ法を用いて 様々な生体活性物質合成に成功



この成果は、基礎研究の重要性を改めて示している...

特別シンポジウム
情報発信・流通機能の強化に向けて
学術コミュニケーションの課題と戦略
日時: 2005年2月17日(木) 13:00~17:45
会場: 日本学術会議 講堂
主催: 特別シンポジウム実行委員会

この成果は、基礎研究の重要性を改めて示している...

②受賞

有機合成化学協会賞（2003年）

「生理活性天然物の合成を目指す合成戦略の立案とその実践」

7. 結び

研究統括、櫻井英樹先生には、あらゆる局面でご高配を頂き、研究に専念する道をつけて下さったことに篤く御礼申し上げます。黒田勝彦技術参事、朝日向事務参事を始め、機構関係者の皆様からの暖かい御支援に深く感謝致します。

本研究は、プロジェクトの提案の頃から数えると5年半の月日を重ねたものです。当初考えていたことが実現できたもの、そうでなかったもの、また、思っても見なかったような方向性や発見があったものなど様々ですが、すべての成果は共同研究者として意欲的に実験研究を推進して下さった松本隆司博士（東京工業大学助教授）、大森建博士、羽村季之博士、須貝威博士（慶応義塾大学）、さらには、この報告書に名を連ねた学生諸氏、研究員の方々の努力と叡智の賜物です。この場を借りて感謝の意を表したいと思います。また、私たちがプラジマイシン-ペナノマイシン系化合物の合成研究へと導いて下さった故水落次男先生（東海大学教授）に深謝するとともに、同教授のご冥福をお祈り致します。CDスペクトルならびにNMRによる軸不斉化合物の構造決定において共同研究をして下さいました東北大学多元物質科学研究所教授原田宣之先生、桑原俊介氏に感謝致します。

本プロジェクトの初期には、実験室の整備にご援助を頂きました。研究代表者（鈴木）のグループが現在の東京工業大学に移動し、既に9年が立ちますが、大岡山キャンパスにて研究室を構えるにあたり、実験室環境に少なからず衝撃を受けたものでありました。今後を担う若き研究者が育つ環境としては、狭隘、劣悪、危険な状況であり、何らかのアクションをとらねばと思いついたところに、各方面からエールを送って頂きました。欧州の実験室視察の結果を参考にしながら、小さなモデル実験室を作ることになりましたが、CRESTからは、ドラフトチャンバー、実験台等の設営に対し柔軟なご対応を頂きました。折しも独立法人化を前に、多くの見学者の訪問を受け、参考にさせて頂けたと自負しております。研究資金もさることながら、本邦の大学実験室の状況改善に対する、我々のささやかな試みに御理解と御援助を賜りましたことにあらためて御礼申し上げます。

その後、東工大では一歩進めて、化学実験のためのモデル実験棟を建て、複数の実験室が集合したときの排気設備、薬品管理、安全管理に関する試行を進めております。これも初期にCREST研究の御支援がなければ、この段階に到達することはなかった、と思いません。今後、次世代育成の場としての、大学の化学実験室を何とか国際標準に近づけいく動きに対し、何らかの形で少しでもお役に立てれば幸いです。