

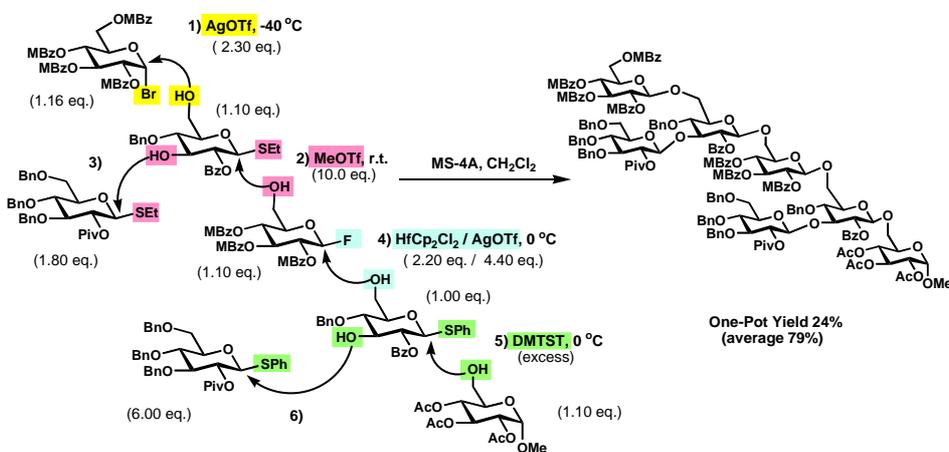
平成16年度科学研究費補助金(基盤研究(S))研究状況報告書

| | | | | | | | |
|--|----|--|--------|----------------------------------|--------|-------------------------|--------|
| ふりがな | | たかはし たかし | | | | | |
| 研究代表者 氏名 | | 高橋 孝志 | | 所属研究機関 ・部局・職 | | 東京工業大学・大学院理工学研究 科・教授 | |
| 研究 課 題 名 | 和文 | 固相/液相法による天然有機化合物ライブラリーの構築法の開発 | | | | | |
| | 英文 | Solid- and Solution-phase Synthesis of Chemical Compound Libraries Based on the Structure of Biologically Active Natural Products. | | | | | |
| 研究経費 | | 平成14年度 | 平成15年度 | 平成16年度 | 平成17年度 | 平成18年度 | 総合計 |
| 16年度以降は内約額 金額単位：千円 | | 16,200 | 15,300 | 15,300 | 15,300 | 15,300 | 77,400 |
| 研究組織(研究代表者及び研究分担者) | | | | | | | |
| 氏名 | | 所属研究機関・部局・職 | | 現在の専門 | | 役割分担(研究実施計画に対する分担事項) | |
| 高橋 孝志 | | 東京工業大学・大学院理工 学研究科応用化学・教授 | | 有機合成化学 コンビナトリアル 化学 | | 合成全般・研究総括 | |
| 土井 隆行 | | 東京工業大学・大学院理工 学研究科応用化学・助教授 | | 有機合成化学 コンビナトリアル 化学 計算化学 | | 脂環式化合物ライブラリー構築 | |
| 田中 浩士 | | 東京工業大学・大学院理工 学研究科応用化学・助手 | | 有機合成化学 糖鎖合成化学 | | オリゴ糖ライブラリー構築 | |
| 当初の研究目的(交付申請書に記載した研究目的を簡潔に記入してください。) | | | | | | | |
| <p>コンビナトリアルケミストリーは、組み合わせの概念を用いることで、迅速な化合物ライブラリーを構築するための化学である。特に、医薬品の開発では、その技術は、研究および開発のスピードアップに大きな力を発揮している。現在では、コンビナトリアル合成によって、医薬品を含めさまざまな機能性分子開発のための化合物が合成されている。一方、天然から抽出される低分子有機化合物(いわゆる天然物)には、今なお新しい薬理活性を有するものが発見される。これは、天然物が有する大きな多様性がいまだ人間の力による合成よりも遙かに大きいことを意味している。そこで、これら自然の恵みとコンビナトリアルケミストリーとを融合させた天然有機化合物をリードとするライブラリーを構築することができれば、その化合物群は、薬剤開発のリード化合物だけではなく、生物機能解明を行うためのケミカルプローブ開発につながると考えられる。しかしながら、これらの天然物は、さまざまな官能基を有するため、現在の技術では、そのライブラリー構築は容易ではない。このような天然物のライブラリー構築手法の開発は、自然科学の分野だけではなく、産業界へも多大なる貢献をすることが予想される。本研究では、複雑な官能基を有する天然物(オリゴ糖、脂環式化合物、糖ペプチド)をターゲットとして固相および液相法を用いるライブラリー構築について検討する。</p> | | | | | | | |

これまでの研究経過（研究の進捗状況について、必要に応じて図表等を用いながら、具体的に記入してください。）

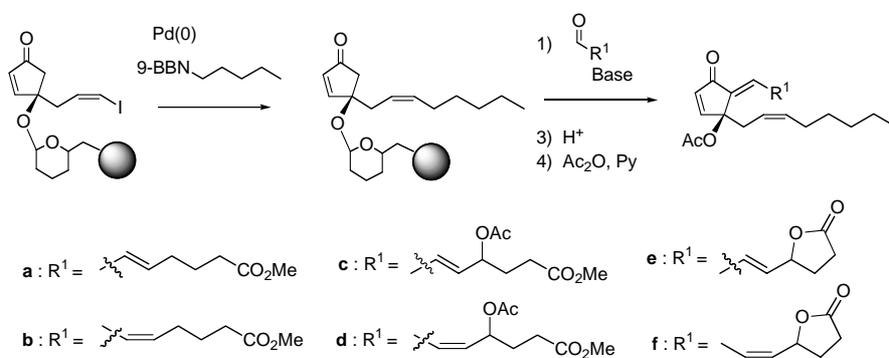
本研究は大きく3つ分野に分かれる。1)ワンポットグリコシル化反応を利用した4~7糖からなる糖鎖ライブラリーの構築法の開発。2)クラブロンをリード化合物とした交差ジエノン構造を有する化合物ライブラリーの固相合成法の開発。3)ワンポットグリコシル化反応を利用したO-結合型糖アミノ酸の合成と、それを利用した糖ペプチドのライブラリーの構築。現在までに、上記の1)、2)の研究課題を中心に研究を行った。

1)では、ワンポットグリコシル化反応による大豆のエリシター7糖の合成を検討した。今回、ライブラリー構築に適した合成法として、一つの反応容器内で複数のグリコシル化反応を行うワンポット多成分グリコシル化反応を用いることとした。ワンポットグリコシル化反応は、その反応操作として連続的な試薬の注入だけでよい



適した反応である。その結果、臭化糖、エチルチオ糖、フッ化糖、フェニルチオ糖を連続的に活性化することにより、7種類の異なる単糖を一つの反応容器内で結合し、保護7糖を合成することに成功した。次に、ライブラリー構築を目指してすでにライブラリー構築に適していることが明らかになっている並列合成装置を用いた7糖合成を検討した。その結果、この合成装置を用いた場合にも問題なく7成分ワンポットグリコシル化反応による7糖合成が可能であることを見出した。さらに、この合成装置を用いて、エステル系およびベンジルエーテル系の水酸基の保護基を連続的に脱保護することに成功した。その結果、わずか2回の反応操作により7種類の単糖から、無保護の7糖を合成することに成功した。

2)では、海洋性プロスタノイドであるクラブロンのライブラリー構築を目指し、クラブロンの固相合成法の開発を行った。クラブロンは、交差したエノン構造を5員環部に有する。また、3級水酸基を有する5員環部に2つのアルキル側鎖を有する構造を取っている。プロスタグランジンとの類似性より側鎖部がその生理活性に大きく影響していることが予想される。そこで、コアの5員環部を固相担体に固定して2つの側鎖を導入する



合成戦略をとることとした。まず、固相上にビニルハライド側鎖を有するシクロペンテノン固定化した。パラジウムによるビニルハライドとアルキルボロンとのカップリング反応による固相上での鎖の導入に成功した。引き続き、アルドール反応により、鎖の導入と同時に、不安定な交差ジエノン構造を構築することに成功した。開発した固相合成法を用いて、6種類の鎖の鎖となるクラブロン誘導体の合成に成功した。

特記事項 (これまでの研究において得られた、独創性・新規性を格段に発展させる結果あるいは可能性、新たな知見、学問的・学術的なインパクト等特記すべき事項があれば記入してください。)

ワンポットグリコシル化反応を利用した糖鎖ライブラリー合成では、一つの反応容器の中で、連続的に結合できるユニットの数が得られるライブラリーの多様性と大きさに影響する。すなわち、結合できる数が増えれば増えるほど大きなライブラリーが構築できる。C.-H. Wong らは、チオ糖の保護基を調整することによりその反応性を制御し、連続的なグリコシル化を行う「Optimer」法を報告している。我々は、脱離基の種類とその活性化剤の組み合わせによって、選択的かつ連続的なグリコシル化反応を達成している。我々の手法は、糖鎖の種類や保護基による糖供与体としての反応性の差に対する影響が少ないため、ワンポットグリコシル化反応の設計が容易であり、かつ一般に反応性の低い disarmed な単糖の連続的な活性化を可能にする。また、我々の開発した水酸基の反応性を利用する分岐型ワンポットグリコシル化は直鎖糖鎖だけではなく、分岐糖鎖の合成も可能にしている。本研究では、その手法の利点を生かし、すべての糖鎖が 1,2 トランスグリコシド結合でつながった 2 つの分岐糖を有する 7 糖をワンポット合成に成功している。7 つの異なる単糖をもちいるワンポットグリコシル化反応は、現在他に報告されていない。このワンポットグリコシル化反応に単純に 3 種類の単糖をすべてのユニットに適応することができれば、 $3^7=2187$ 種類の糖鎖の合成が可能になる。また、糖鎖合成では、糖鎖骨格の構築と同時に得られた保護糖鎖の脱保護が重要な問題である。本研究では、保護糖鎖の効率的な脱保護法として、並列合成装置での連続的な還元的ベンジルエーテルの脱保護とエステルの加水分解に成功した。並列合成装置のライブラリー構築の際の有用性については、すでに、我々が報告している論文で証明済みである。(Tetrahedron Lett., 41, 2599-2603 (2000)).

交差ジエノン構造を有するプロスタノイド PGJ や PGA は、近年、タンパク質に特異的にアルキル化することにより、様々な生理活性を示すことが明らかになっている。先のプロスタノイドの場合、そのアルキル化反応は、可逆であると考えられている。一方、クラブロンは、3 級水酸基の存在で、2 回目のアルキル化反応が進行した場合、その付加反応は不可逆となる。したがって、より強力なタンパク質機能阻害すると考えられる。したがって、もし、特定のタンパク質の特異的にアルキル化反応が進行するクラブロン誘導体を合成することができれば、有用なバイオケミカルプローブになることが期待できる。本研究は、その第一段階として、クラブロンの固相ライブラリー構築を目指している。固相合成法は、化合物ライブラリーの合成に有効な手段である。しかしながら、固相上での炭素—炭素結合形成反応は、未だ液相反応ほど選択の自由度が高くない。そこで、このような脂環式化合物の合成では、その合成戦略の立案が重要である。本研究では、クラブロンの固相合成戦略として、固相上に担持したヒドロキシシクロペンテンンに対して、鈴木カップリング反応とアルドール反応を行うルート立案した。この合成戦略では、 α 、および ω の鎖の異なるクラブロンを合成することができる。本合成戦略に基づく合成を検討した結果、良好な収率で目的とするクラブロンの合成に成功した。この結果は、固相合成法が、交差ジエノン構造を有するプロスタノイドのような非常に不安定な化合物にも適応できることを示している。

研究成果の発表状況 (この研究費による成果の発表に限り、学術誌等に発表した論文(発表予定のものを記入することも可能。)の全著者名、論文名、学協会誌名、巻(号)、最初と最後のページ、発表年(西暦)、及び国際会議、学会等における発表状況について記入してください。)

発表論文

Hiroshi Tanaka, Tsuyoshi Hasegawa, Makoto Iwashima, Kazuo Iguchi, Takashi Takahashi "Efficient Solid-Phase Synthesis of Clavulones via Sequential Coupling of α - and ω -Chains." *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1103 - 1106.

Hiroshi Tanaka, Masaatsu Adachi and Takashi Takahashi "Efficient synthesis of core 2 class glycosyl amino acids by one-pot glycosylation approach" *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1433-1436.

Hiroshi Tanaka, Makoto Kitade, Makoto Iwashima, Kazuo Iguchi, Takashi Takahashi "Effective Irreversible Alkylating Reagents Based on the Structure of Clavulones" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 837-840.

Hiroshi Tanaka, Masaatsu Adachi, Hirokazu Tsukamoto, Takeji Ikeda, Haruo Yamada, and Takashi Takahashi "Synthesis of Di-branched Heptasaccharide by One-Pot Glycosylation Using Seven Independent Building Blocks" *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4213-4216.

学会発表等

平成 16 年 3 月 26 日(金) ~ 29 日(月) 関西学院大学西宮上ヶ原キャンパス(兵庫県西宮市上ヶ原) 日本化学会第 84 春季年会(2004)

4J2-14 ワンポットグリコシル化反応を用いたシアル酸含有 O-結合型糖アミノ酸ユニットの合成研究 (東工大院理工) 安立 昌篤・田中 浩士・高橋 孝志

平成 15 年 9 月 24、25 日 KSP ホール・ホワイエ(ホテル KSP 3F)

第 17 回 Combinatorial Chemistry 研究会

ワンポットグリコシル化反応を用いたシアル酸含有 O-結合型糖アミノ酸ユニットの合成研究

安立昌篤、田中浩士、高橋孝志 (東京工業大学大学院理工学研究科)

平成 15 年 7 月 29 日(火) ~ 31 日(木) 神奈川県民ホールおよび横浜シンポジウム 第 24 回糖質学会年会 P2-01・ワンポットグリコシル化反応によりシアル酸含有 O-結合型糖アミノ酸の合成研究

安立昌篤 田中浩士 高橋孝志

平成 15 年 3 月 18 日(火) ~ 3 月 21 日(金) 早稲田大学 西早稲田キャンパス 日本化学会第 83 回春季年会 D1-12 ワンポットグリコシル化反応を用いたシアル酸含有 O-結合型アミノ酸ユニットの合成研究

安立昌篤、田中浩士、高橋孝志

3H4-04 ハロゲン化クラブロンのコンビナトリアルライブラリー構築法の開発

長谷川剛、田中浩士、井口和男、高橋孝志

平成 14 年 11 月 5 ~ 6 日 パンテノン多摩 第 28 回反応と合成の進歩シンポジウム

固相法を用いるクラブロンライブラリーの合成研究

北出 誠、長谷川 剛、田中 浩士、高橋 孝志、井口 和男、岩島 誠

平成 14 年 4 月 22、23 日 大阪千里ライフサイエンスセンター 第 14 回 Combinatorial Chemistry 研究会 固相法を用いたクラブロンライブラリーの合成研究

長谷川剛・北出誠・田中浩士・岩島誠・井口和男・高橋孝志