

平成 21 年 5 月 11 日現在

研究種目：若手研究 (B)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19710184
 研究課題名 (和文) 構造解明を目的とした超炭素鎖有機分子シンビオジノライドの合成研究
 研究課題名 (英文) Synthetic Study of Super-Carbon-Chain Compound Symbiodinolide Aiming at Structural Elucidation
 研究代表者
 高村 浩由 (TAKAMURA HIROYOSHI)
 岡山大学・大学院自然科学研究科・助教
 研究者番号：70422798

研究成果の概要：

海洋から得られる天然物、いわゆる海洋天然物は医薬シーズとして注目を集めている。海洋天然物の一つであるシンビオジノライドはカルシウムイオンチャネル開口活性や抗HIV活性を有するため、医薬品としての利活用が期待されている。本研究においてはシンビオジノライドの構造解明を目的とした合成研究を行った。その結果、分子の約4分の1にあたる各フラグメントの合成を完了し、絶対立体構造式を合成化学的に解明することができた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,200,000	0	2,200,000
2008年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	360,000	3,760,000

研究分野：天然物合成

科研費の分科・細目：生物分子科学・生物分子科学

キーワード：天然物有機化学

1. 研究開始当初の背景

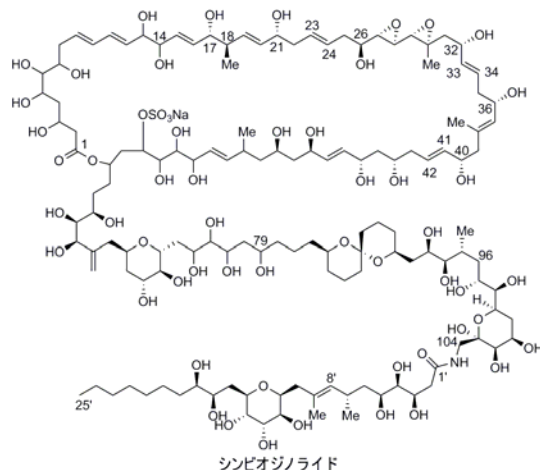
近年、海洋天然物は医薬シーズとして多くの注目を集めている。海洋天然物の中でも、高度に酸素官能基化された巨大分子である超炭素鎖有機分子は、人知を凌駕する複雑な構造と圧倒的に強力な生理活性を有することから、合成化学・生物学・医薬学の各分野から注目されている。例えば、分子量2,680のパリトキ

シンはナトリウム・カリウムATPアーゼに作用することで神経毒性を発現することから、生理用試薬として利活用されている。ポリエーテルマクロライドであるハリコンドリンBは強い抗腫瘍活性を有することから発見当初から注目を集めてきた。最近の研究により活性発現部位が解明され、その分子右半分に相当する類縁体であるE7389が抗ガン剤としての

臨床最終段階にあり、実用化が待ち望まれている。世界中で頻発するシガテラ食中毒の原因物質の一つであるシガトキシンはポリエーテル系天然物である。エーテル環が梯子状に連なった特異な構造と強い神経毒性を有することから、世界中で活発に研究が行われている。以上の通り、超炭素鎖有機分子は世界中から多くの注目を集めている。本化合物群は植物プランクトンが生産すると考えられているが、自然界からの獲得量が極微量であり、また培養生産速度も遅いことから天然物による試料確保は困難である。そのため、構造決定・試料確保・活性発現部位解明の各点において化学合成の果たす役割は非常に大きい。

2. 研究の目的

渦鞭毛藻 *Symbiodinium* sp. より単離されたシンビオジノライドは分子量2,860の超炭素鎖有機分子である。本化合物を用いて生物活性試験を行ったところ以下に示す結果が得られた。すなわち、アンジオテンシンII受容体発現細胞において7.0・Mの濃度で細胞内カルシウムイオン濃度上昇作用を示した。また、MT-4細胞に対する抗HIV活性や、COX-1阻害活性も有していることが明らかとなった。以上のことから、本化合物はカルシウムイオンチャンネルを標的とした新たな生理用試薬、および抗HIV薬剤としての応用が期待されている。構造解析においては二次元NMR解析により平面構造が明らかとなったが、その分子の大きさゆえ解析が難航し、絶対立体構造式は未解明のままである。以上のような背景の中、合成化学的手法を用いたシンビオジノライドの絶対立体構造式の完全解明を目的とし、本研究を開始した。



3. 研究の方法

本研究においてはシンビオジノライドの構造決定に向けて合成化学的なアプローチを試みることとした。シンビオジノライドは分子サイズが大きいため天然物本体に対する機器分析法では得られる情報量が否応なく制限される。そこで分解反応を行い、各フラグメントに分割した後で構造解析を行うこととした。さらに、そこで得られた情報を基に各フラグメントを化学合成し、分解生成物の分光学的データとの比較を行うことで合成化学的に構造決定することとした。なおこのような研究手法を用いる以上、立体異性体の合成が必要になることが想定された。そこで、各種異性体の合成に柔軟に対応できる合成ルートを採用することとした。

4. 研究成果

まずはシンビオジノライドに対する分解反応を試みた。さらには得られた各フラグメントを化学合成することで構造決定を行った。以下、分解反応と化学合成についてそれぞれ論述する。

(1) 分解反応

① アルカリ加水分解

シンビオジノライドは分子内にアミド部位、およびエステル部位を有している。そこで、この部位での結合開裂を行うこととした。シンビオジノライドに対しメタノール中水酸化

カリウムを作用させたところ期待通りの結合開裂が進行し、C1-C104フラグメントとC1'-C25'フラグメントを分解生成物として獲得することができた。このうちC1'-C25'フラグメントについては二次元NMR解析を行い、その相対立体配置を推定するに至った。

② エチレンとのクロスメタセシス反応

シンビオジノライドはポリオール化合物であるが、分子上半分には多数の二重結合部位が存在する。そこでこの炭素-炭素不飽和結合部位での開裂反応を行った。具体的には、シンビオジノライドに対し第二世代

Hoveyda-Grubbs触媒とエチレンとを作用させた。その結果、期待通り二重結合部位での開裂反応が進行し、C14-C24、C23-C34、C33-C42、C8'-C25'の各フラグメントを分解生成物として得ることができた。従来、二重結合部位での分解反応としてはオゾン分解が用いられてきたが、微量成分に対しては必ずしも効率的とは言えなかった。これに対してルテニウム触媒とエチレンを用いた本分解反応は、微量成分に対しても適用でき、また官能基共存性も高い。それゆえ天然物分解反応として、今後広く汎用されることが期待される。

(2) 化学合成と構造決定

① C14-C24フラグメント

2-ブチン-1,4-ジオールを出発物質としてC14-C24フラグメントを立体選択的に合成することができた。本フラグメントの分解生成物とのデータの比較を行い、シンビオジノライドは17*R*, 18*R*, 21*R*の立体化学を有していることが示唆された。

② C23-C34フラグメント

本フラグメントにおいては、2つの連続するエポキシド構造を含む4つの不斉中心が存在する。まずは改良モッシャー法を用いることで26, 32位の2つの絶対立体配置をそれぞれ26*S*, 32*S*と決定した。さらに考え得る4つの立

体異性体を網羅的に全て合成した。合成品と分解生成物との詳細なデータの比較を行い、本フラグメントの絶対立体配置を解明することができた。

③ C33-C42フラグメント

L-アスパラギン酸を出発物質としてC33-C42フラグメントの考え得る2つの立体異性体をそれぞれ合成した。この合成により、本フラグメントの絶対立体配置は36*S*, 40*S*であることを解明することができた。

④ C79-C96フラグメント

アセチリドとエポキシドとのカップリング、および立体選択的分子内スピロアセタール化を鍵反応とすることで、提出立体化学を有するC79-C96フラグメントを効率的に合成することができた。今後は各種立体異性体の合成、および本フラグメントの構造解明に向けて引き続き研究を展開する必要がある。

⑤ C1'-C25'フラグメント

アセチリドとトリフレートとのカップリング、およびジュリアオレフィン化を鍵反応に用いることで、C1'-C25'フラグメントを収束的に合成することができた。この合成により本フラグメントの相対および絶対立体配置を合成化学的に決定することができた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計3件)

- ① Murata Takeshi; Sano Masayuki; Takamura Hiroyoshi; Kadota Isao; Uemura Daisuke, Synthesis and Structural Revision of Symbiodinolide C23-C34 Fragment, J. Org. Chem., 掲載決定済、査読有
- ② Takamura Hiroyoshi; Kadonaga Yuichiro; Yamano Yoshi; Han Chunguang; Aoyama Yoko; Kadota Isao; Uemura

- Daisuke, Synthesis and Structural Determination of the C33-C42 Fragment of Symbiodinolide, Tetrahedron Lett. 2009, 50, 863-869.、査読有
- ③ Takamura Hiroyoshi; Ando Junki; Abe Takashi; Murata Takeshi; Kadota Isao; Uemura Daisuke, Stereocontrolled Synthesis of the C79-C96 Fragment of Symbiodinolide, Tetrahedron Lett. 2008, 49, 4626-4629.、査読有
〔学会発表〕(計 16 件)
- ① 阿部享史、シンビオジノライド C79-C96 フラグメントの立体選択的合成、日本化学会第 89 春季年会、2009 年 3 月 28 日、日本大学船橋キャンパス
- ② 角永悠一郎、シンビオジノライド C33-C42 フラグメントの合成および構造決定、日本化学会第 89 春季年会、2009 年 3 月 28 日、日本大学船橋キャンパス
- ③ 佐野将之、シンビオジノライド C24-C33 フラグメントの合成、日本化学会第 89 春季年会、2009 年 3 月 28 日、日本大学船橋キャンパス
- ④ 青山陽子、シンビオジノライド C33-C42 フラグメントの合成研究、日本化学会第 89 春季年会、2009 年 3 月 28 日、日本大学船橋キャンパス
- ⑤ 高村浩由、超炭素鎖有機分子シンジオジノライドの合成研究、2008 年日本化学会西日本大会、長崎大学文教キャンパス、2008 年 11 月 16 日
- ⑥ 角永悠一郎、構造解明を目的とした超炭素鎖有機分子シンビオジノライド C34-C41 フラグメントの合成研究、第 24 回若手化学者のための化学道場(徳島 2008)、かんぼの宿徳島、2008 年 9 月 11-12 日
- ⑦ 高村浩由、海洋生物由来超炭素鎖有機分子の全合成研究、岡山大学理学部化学科有機化学と無機化学の交流シンポジウム、岡山大学、2008 年 7 月 29 日
- ⑧ 高村浩由、シンビオジノライド C1'-C25' フラグメントの合成と絶対立体配置の決定、第 43 回天然物化学談話会、ホテル阪急エキスポパーク 2008 年 7 月 10-12 日
- ⑨ 村田健史、シンビオジノライドの合成研究(1)、日本化学会第 88 春季年会、2008 年 3 月 27 日、立教大学池袋キャンパス
- ⑩ 佐野将之、シンビオジノライドの合成研究(2)、日本化学会第 88 春季年会、2008 年 3 月 27 日、立教大学池袋キャンパス
- ⑪ 村田健史、新規超炭素鎖有機分子 Symbiodinolide の合成研究、名古屋大学グローバル COE プログラム「分子性機能物質科学の国際教育研究拠点形成」第 1 回物質科学フロンティアセミナー、2008 年 1 月 11-12 日、名古屋大学東山キャンパス
- ⑫ 村田健史、Synthetic Studies on Symbiodinolide, The 4th Korea-Japan Young Scientist Meeting on Bioorganic and Natural Products Chemistry, August 29-September 1, 2007, Gyeongju, Korea
- ⑬ 村田健史、Symbiodinolide C1'-C25' カルボン酸フラグメントの合成研究、第 42 回天然物化学談話会、2007 年 7 月 11-13 日、秋保リゾートホテルクレセント
- ⑭ 佐野将之、Symbiodinolide C24-C33 ビスエポキシドフラグメントの合成研究、第 42 回天然物化学談話会、2007 年 7 月 11-13 日、秋保リゾートホテルクレセント
- ⑮ 村田健史、超炭素鎖有機分子 symbiodinolide の合成研究、第 6 回新規素材探索研究会、2007 年 6 月 8 日、新横浜フジビューホテル

- ⑩ 村田健史、Synthetic Studies on
Symbiodinolide、第3回日独共同セミナー、2007年4月20日、名古屋大学東山
キャンパス

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高村 浩由 (TAKAMURA HIROYOSHI)
岡山大学・大学院自然科学研究科・助教
研究者番号：70422798