

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 23 日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24710250

研究課題名(和文) 合成化学的手法を用いた立体構造未解明天然物の構造決定

研究課題名(英文) Synthetic Approach toward the Structural Elucidation of the Natural Products

研究代表者

高村 浩由 (TAKAMURA, Hiroyoshi)

岡山大学・自然科学研究科・准教授

研究者番号：70422798

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：天然に存在する有機化合物、いわゆる天然物には顕著な生物活性を有するものが多く含まれていることから、これらは有用な医薬候補として位置づけられている。天然物の構造決定は天然物化学の中でも最も基盤となる研究内容であると同時に、重要な研究課題でもある。本研究では、立体構造が決定されていない天然物を研究対象とし、その構造解明に向けて合成化学的なアプローチを試みた。

研究成果の概要(英文)：Organic compounds which exist in nature, so-called natural products have been positioned as the useful drug candidates due to their potent biological activities. Structural elucidation of the natural products is not only the fundamental but also significant research theme in the natural product chemistry. In this research, we have tried the synthetic approach toward the structural determination of the natural products whose stereostructures have not been elucidated.

研究分野：天然物合成

キーワード：有機化学 合成化学 天然物化学 立体化学 構造解明 構造活性相関

1. 研究開始当初の背景

生物活性を有する天然有機化合物の構造解明は極めて重要な研究課題である。構造解明は、構造活性相関に関する重要な知見を与え、活性発現部位の特定、分子プローブの設計および合成、生体内標的分子の同定、さらには作用機序の解明へと研究展開が可能となるからである。過去数十年に渡る機器分析の著しい発展に伴い、天然物の構造決定が微量スケールで可能となってきた。しかしながら、対象とする天然物が多官能基化されている場合や分子サイズが大きい場合などには、機器分析による構造解析は困難を伴う。このような場合には、化学合成による構造決定が強く求められる。本研究では、機器分析による構造決定が困難な天然物を研究対象とし、合成化学的手法を用いることで立体構造を解明することを目的とした。

2. 研究の目的

本研究ではシンビオジノライド、グンミフェロール、サルコフィトノライド類の3つを標的分子として設定し、それぞれの立体構造解明を目指し、合成研究を展開することとした。以下、3つに分けて研究目的を記述する。

(1) シンビオジノライド

シンビオジノライドは渦鞭毛藻 *Symbiodinium* sp. より単離された海洋天然物である。その平面構造は詳細な二次元 NMR 解析により決定されたが、分子量 2,860 と 61 個の不斉中心に特徴を有する巨大かつ複雑な分子構造を有するため、立体構造は未解明のままである。本研究では、シンビオジノライドの立体構造をフラグメントごとに解明し、最終的に全立体構造を完全解明することを目的とした。

(2) グンミフェロール

グンミフェロールは *Adenia gummiifera* の葉から単離された細胞毒性分子である。共役トリアセチレン構造とジエポキシド部位に特徴付けられた平面構造は、各種分光学的データの解析により決定されたが、連続する2つのエポキシド部位の立体配置は未解明であった。そこで本研究では、考え得る2つのジアステレオマーを全合成することで、グンミフェロールの絶対立体配置を決定することとした。また、各種類縁体を合成しその活性を評価することで、構造と活性の相関を解明することとした。

(3) サルコフィトノライド類

サルコフィトノライド類は軟質サンゴ *Sarcophyton* sp. より単離された海洋産ジテルペンである。これらは 14 員環構造とブテノライド部位を基本骨格として有しており、これをいかに構築するかが合成上の課題となる。本研究では、サルコフィトノライド類を同一の合成法により統一的に全合成するとともに、未決定である絶対立体構造を解明することを目的とした。

3. 研究の方法

以下、3点に分けて研究方法を記述する。

(1) シンビオジノライド

シンビオジノライドは巨大分子サイズを有するため、天然物に対する構造解析では得られる情報量が否応なく制限される。そこで天然物に対し分解反応を行い、各フラグメントに相当する分解生成物を獲得し、これに相当する分子を合成した後で各種データを比較し、立体構造を決定する手法をとることとした。また、分解生成物が獲得されていないフラグメントに関しては、合成した各種立体異性体と天然物とのデータの比較を行うことで、その立体構造を決定することとしている。

(2) グンミフェロール

細胞毒性分子グンミフェロールの連続する2つのエポキシド部位の立体構造は未解明であった。そこでこのジエポキシド部位に関する2つのジアステレオマーをそれぞれ全合成し、合成品と天然物との分光学的データの比較を行うことで、その絶対立体配置を合成化学的に解明することとした。また、合成したグンミフェロール、その立体異性体、および構造単純化類縁体の細胞毒性を評価することで、構造活性相関を明らかにすることとした。

(3) サルコフィトノライド類

サルコフィトノライド類は 14 員環構造とブテノライド部位を基本骨格として有している。本研究では、マクロラクトン化と渡環型閉環メタセシスを鍵反応として用いることで、この基本骨格を効率的に構築することを計画した。さらに、本全合成によりサルコフィトノライド類の絶対立体構造の決定および確認を行うこととした。

4. 研究成果

以下、3点に分けて研究成果を記述する。

(1) シンビオジノライド

C1-C13 フラグメント

まず、以前までに得られていた分解生成物に対し NMR データによる立体構造解析を行った。その結果、本フラグメントの考え得るジアステレオマーを8つから4つに減らすことができた。次にこれら4つの合成に取りかかった。アルデヒドとアセト酢酸メチルとのアルドール反応、生じたヒドロキシケトンのジアステレオ選択的還元、および C6 位の立体反転を行うことで、考え得る4つのジアステレオマーを立体発散的かつ選択的に合成することができた。これら合成品と分解生成物との NMR データの比較を行うことで、本フラグメントの相対立体配置を決定することができた。

C79-C104 フラグメント

まず、提唱された立体構造を有する C79-C104 フラグメントの合成を検討した。Julia-Kocienski オレフィン化による C79-C93 フラグメントと C94-C104 フラグメントの連結および続く Sharpless 不斉ジヒドロ

キシル化を鍵反応に用いることで、本フラグメントの提唱構造体の合成を完了した。合成完了後、合成品と天然物との NMR データの比較を行ったところ、ケミカルシフトに大きな差が確認できたため、その立体構造を再検証する必要があることが分かった。次に、本フラグメントの立体構造決定のために、各種立体異性体の合成に取りかかることとした。具体的には、C79-C97 フラグメントと C94-C104 フラグメントのそれぞれにおいて立体構造を決定し、そこで得られた結果を重ね合わせることで C79-C104 フラグメントの立体構造を決定することとした。まずは、C79-C97 フラグメントの考え得る 8 つのジアステレオマーを合成することで、2 つの候補化合物を提示することができた。同様に C94-C104 フラグメントについても 2 つの候補化合物を示すことができた。次に、これらの結果より考え出された C79-C104 フラグメントの 4 つの候補化合物をそれぞれ合成し、それらと天然物との NMR データの詳細な比較を行った。その結果、本フラグメントの立体構造を合成化学的に改訂することができた。

(2) ゲンミフェロール

Sharpless 不斉エポキシ化により連続する 2 つのエポキシド部位を立体選択的に導入した後、Cadiot-Chodkiewicz カップリングにより共役トリアセチレン部位を効率的に構築することで、ゲンミフェロールの考え得る 2 つのジアステレオマーを立体発散的かつ選択的に合成した。これら 2 つの合成品のデータと報告されている天然物のデータとの比較を行うことで、ゲンミフェロールの絶対立体配置を決定することができた。さらに、合成したゲンミフェロール、その立体異性体、および構造単純化類縁体の細胞毒性を評価することで、ジエポキシド部位の立体化学は活性にほとんど影響を与えないこと、およびトリアセチレン部位が活性発現に必須であることの 2 点を明らかにすることができた。

(3) サルコフィトノライド類

サルコフィトノライド C の C8 位の立体化学は未解明であった。そこで C8 位に関する 2 つの立体異性体を合成することとした。光学活性なシトロネロールから合成したアリルプロマイドとスルホンとのカップリングを行った後、エステル基を有するアリル亜鉛試薬との反応、マクロラクトン化、および渡環型閉環メタセシスを行うことで、目的とする 2 つの立体異性体を合成した。合成完了後、これら合成品と天然物との各種データの比較を行うことで、サルコフィトノライド C の絶対立体構造を解明することができた。さらに、同様の合成法、すなわちマクロラクトン化と渡環型閉環メタセシスを組み合わせた手法を用いることで、サルコフィトノライド E, F, G, H の合成も完了するとともに、これらの立体構造を決定および確認することができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 6 件)

Takamura, H.; Wada, H.; Ogino, M.; Kikuchi, T.; Kadota, I.; Uemura, D. "Stereodivergent Synthesis and Relative Stereostructure of the C1-C13 Fragment of Symbiodinolide" *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3111-3123. DOI: 10.1021/acs.joc.5b00027 査読有

高村浩由、門田功、上村大輔 “構造解明を指向したポリオール天然物シンピオジノライドの合成研究” 有機合成化学協会誌 **2014**, *72*, 2-13. 査読有

Takamura, H.; Fujiwara, T.; Kadota, I.; Uemura, D. "Stereoselective Synthesis of the C79-C97 Fragment of Symbiodinolide" *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1931-1935. DOI: 10.3762/bjoc.9.228 査読有

Takamura, H.; Iwamoto, K.; Nakao, E.; Kadota, I. "Total Synthesis of Two Possible Diastereomers of (+)-Sarcophytonolide C and Its Structural Elucidation" *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1108-1111. DOI: 10.1021/ol400157s 査読有

Takamura, H.; Wada, H.; Lu, N.; Ohno, O.; Suenaga, K.; Kadota, I. "Total Synthesis, Structural Elucidation, and Structure-Cytotoxic Activity Relationship of (-)-Gummiferol" *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2443-2454. DOI: 10.1021/jo302665c 査読有

Takamura, H.; Tsuda, K.; Kawakubo, Y.; Kadota, I.; Uemura, D. "Stereoselective Synthesis of the C94-C104 Fragment of Symbiodinolide" *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4317-4319. DOI: 10.1016/j.tetlet.2012.06.005 査読有

〔学会発表〕(計 15 件)

菊地崇浩、サルコフィトノライド H の全合成、日本化学会第 95 春季年会、2015 年 3 月 26-29 日、日本大学船橋キャンパス(千葉県船橋市)

高村浩由、合成化学的手法を用いた立体構造未解明天然物の構造決定、2014 年日本化学会中国四国支部大会、2014 年 11 月 8-9 日、山口大学吉田キャンパス(山口県山口市)

高村浩由、シンピオジノライド C1-C13 フラグメントの立体発散的合成と相対立体構造、第 56 回天然有機化合物討論会、2014 年 10 月 15-17 日、高知県立県民文化ホール(高知県高知市)

菊地崇浩、サルコフィトノライド H の全合成と細胞毒性、第 30 回若手化学者のための化学道場(岡山 2014)、2014 年 8 月 29-30 日、下電ホテル(岡山県倉敷市)

Takamura, H., Total Synthesis of Two Possible Diastereomers of (+)-Sarcophytonolide C and Its Absolute Configurational Elucidation

International Symposia on Advancing the Chemical Sciences (ISACS) 14, August 7-10, 2014, Shanghai (China)

荻野真生、シンピオジノライド C1-C13 フラグメントの立体発散的合成、日本化学会第 94 春季年会、2014 年 3 月 27-30 日、名古屋大学東山キャンパス(愛知県名古屋市)

仲尾英史、サルコフィットノライド F の全合成、日本化学会第 94 春季年会、2014 年 3 月 27-30 日、名古屋大学東山キャンパス(愛知県名古屋市)

川久保陽平、シンピオジノライド C94-C104 フラグメントの立体発散的合成、日本化学会第 94 春季年会、2014 年 3 月 27-30 日、名古屋大学東山キャンパス(愛知県名古屋市)

高村浩由、生物活性を有する天然有機化合物の全合成と構造解明、第 36 回有機合成化学協会中国四国支部奨励賞受賞講演会、2013 年 11 月 16 日、広島大学東広島キャンパス(広島県東広島市)

高村浩由、(-)-グンミフェロールの全合成・構造決定・構造活性相関、第 104 回有機合成シンポジウム、2013 年 11 月 6-7 日、早稲田大学国際会議場(東京都)

高村浩由、(-)-グンミフェロールの全合成・構造決定・構造活性相関、第 55 回天然有機化合物討論会、2013 年 9 月 18-20 日、同志社大学寒梅館(京都府京都市)

和田寛子、シンピオジノライド C1-C13 フラグメントの合成研究、日本化学会第 93 春季年会、2013 年 3 月 22-25 日、立命館大学びわこ・くさつキャンパス(滋賀県草津市)

藤原敬之、シンピオジノライド C79-C104 フラグメントの合成、日本化学会第 93 春季年会、2013 年 3 月 22-25 日、立命館大学びわこ・くさつキャンパス(滋賀県草津市)

岩本浩平、サルコフィットノライド C の全合成および立体構造決定、日本化学会第 93 春季年会、2013 年 3 月 22-25 日、立命館大学びわこ・くさつキャンパス(滋賀県草津市)

Takamura, H., Total Synthesis and Absolute Configuration of (-)-Gummi ferol, The 6th Takeda Science Foundation Symposium on PharmaSciences "How Fascinating the Synthetic Organic Chemistry Is!", September 13-14, 2012, Center for Learning and Innovation, Takeda Pharmaceutical Company Ltd, Suita (Japan)

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・准教授

研究者番号: 70422798