

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年4月23日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21710231

研究課題名（和文） 合成化学的手法を用いた抗HIV活性物質シンビオジノライドの構造決定

研究課題名（英文） Synthetic Approach toward the Structural Elucidation of the Anti-HIV Active Compound Symbiodinolide

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（和文）：海洋から得られる有機化合物、いわゆる海洋天然物は多様かつ強力な生物活性を有するものが多いことから医薬候補化合物として注目を集めている。分子量 2860 を有するポリオール海洋天然物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、新たな医薬品としての利活用が期待されている。本研究ではシンビオジノライドの構造解明を目指した合成研究を展開し、分子半分に相当する各フラグメントの合成と構造決定を完了した。

研究成果の概要（英文）：Organic compounds obtained from the ocean, so-called marine natural products, have received remarkable attention as drug candidate compounds due to their diverse and potent biological activities. Symbiodinolide, the polyol marine natural product with a molecular weight of 2860, has calcium channel opening activity and anti-HIV activity. Therefore, this molecule has been expected to be utilized as the novel medicine. In this research, synthetic study of symbiodinolide toward the structural elucidation has been performed, which has resulted in the synthesis and structural determination of the fragments corresponding to the half of the molecule.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	1,200,000	360,000	1,560,000
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：複合新領域

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：有機合成・天然物・構造決定

1. 研究開始当初の背景

海洋生物は陸上とは棲息環境が異なることに起因して、興味深い生物活性有機化合物を生産する。これら海洋天然物は強力な生物活性を有するものが多く、それゆえ医薬シーズとしての利活用が期待されている。海洋天然物

の中でも、高度に酸素官能基化された長い炭素鎖を有するポリエーテルおよびポリオール類は、人知を凌駕する複雑な構造と多様で強力な生物活性を有することから、合成化学・生物学・薬学など多くの分野から注目を集めている。例えば、赤潮原因毒の主要成分と

して1981年に単離されたブレベトキシン B はエーテル環が梯子上に連なった特異な構造を有することから、研究者の注目を一斉に浴びた。本化合物の発見を契機に同様の構造を有するポリエーテル類の単離が報告され、本化合物群の合成法の開発とそれを用いた全合成研究の発展を大きく促した。また、ポリエーテルマクロライドであるハリコンドリン B は強力な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いた。最近の研究によりその活性発現部位が解明され、分子右半分に相当する類縁体が抗ガン剤として開発された。現在、米国・欧州・日本など各地で薬剤として実用化されている。分子量2680を有するポリオール天然物パリトキシンは、分解と合成によりその構造が解明された。その後、本化合物がナトリウム・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が明らかとなり、生理用薬剤として利活用されている。

以上の通り、ポリエーテルおよびポリオール類は世界中から注目を集めている。しかしながら自然界において微量成分であることから、化学的および生物学的研究が立ち後れている。そのため、試料供給・構造決定・作用機序解明において、化学合成が果たす役割は極めて大きい。

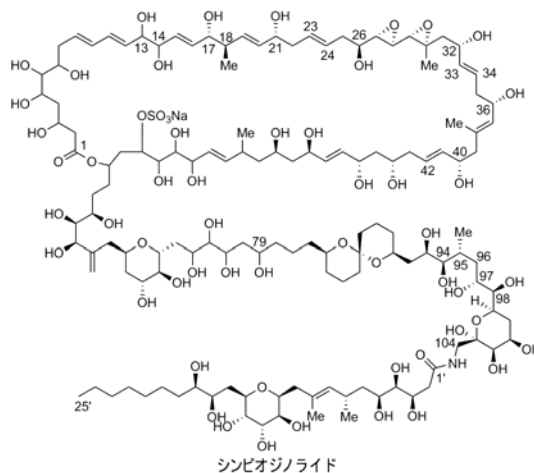
2. 研究の目的

シンビオジノライドは渦鞭毛藻 *Symbiodinium* sp. より単離された分子量2860のポリオール海洋天然物である。本化合物はカルシウムイオンチャネル開口活性、COX-1阻害活性、および抗HIV活性を有していることから新たな薬剤としての利活用が期待されている。詳細な二次元NMR解析によりその平面構造が決定されたが、複雑かつ巨大な分子構造を有するため立体構造は未解明である。そこで本研究で

は、シンビオジノライドの完全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にした。

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、分解と合成の両面から研究を展開することとした。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においては得られる情報量は否応なく制限される。このためまずは天然物分解反応を行うこととした。得られた分解生成物に対し構造解析を行い、立体構造に関する知見を獲得し、標的とする立体異性体を絞り込む。次に考え得る立体異性体を合成する。合成完了後、分解生成物とのデータの比較を行い、フラグメントごとに立体配置を解明する。分解生成物が獲得されない部位については、合成品と天然物との詳細なデータの比較を行うことで、立体構造を明らかにする。なお本研究においては、各種立体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

まず始めにシンビオジノライドに対する分解反応の検討を行った。次に各フラグメントの合成および構造決定を行った。概要を以下に示す。

(1) 分解反応

シンビオジノライドの分子上側部位からの分解生成物の獲得を目指し検討を行った。検討の結果、Hoveyda–Grubbs 第二世代触媒とエチレンを用いることでC1–C13、C14–C24、C23–C34、およびC33–C42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。本反応においては、予想通り二重結合にて結合開裂が進行しただけでなく、隣接ジオール部位でも結合開裂が進行した。本反応を精査したところ、本反応条件はダブルアリルアルコールの選択的開裂反応に適用できることが分かった。今後、天然物の新規分解反応になり得る重要な発見である。

(2) 合成と構造決定

① C1–C13 フラグメント

まず、分解生成物に対しNMR解析を行うことで考え得る16個の立体異性体から合成標的分子を4個にまで絞り込んだ。次に合成の検討を行った。2-デオキシ-D-リボースを出発物質とし、アルデヒドとメチルアセトアセテートとのカップリングを鍵反応に用いることでC1–C13フラグメントの全炭素骨格を構築した。今後は官能基変換を行い、当該フラグメントの各種立体異性体を合成する予定である。

② C14–C24 フラグメント

まずは、分解生成物に対し改良Mosher法を適用することで17位と21位の立体化学を決定した。その後、18位に関する2つの立体異性体を合成し、分解生成物とのデータの比較を行うことで、本フラグメントの絶対立体配置を(17*R*, 18*R*, 21*R*)と決定した。

③ C23–C34 フラグメント

始めに分解生成物に対し改良Mosher法を適用することで、26位と32位の立体配置をそれぞれ26*S*および32*S*と帰属した。次に連続する2つのエポキシド部位に関する4つの立

体異性体を全て合成することで、本フラグメントの絶対立体化学を解明した。

④ C33–C42 フラグメント

L-アスパラギン酸を出発物質として本フラグメントの考え得る2つのジアステレオマーをそれぞれ立体選択的に合成した。本合成により、当該フラグメントが(36*S*, 40*S*)の立体構造を有していることを解明した。

⑤ C79–C96 フラグメント

立体選択的スピロアセタール化およびJulia–Kocienski オレフィン化を鍵反応に用いることで、提出立体構造を有する本フラグメントを効率的に合成した。今後は、本フラグメントの構造解明に向けて、各種立体異性体を合成する必要がある。

⑥ C94–C104 フラグメント

Achmatowicz 転位反応を行うことでテトラヒドロピラン部位を効率的かつ立体選択的に構築することができた。さらに、ジチアンとアルデヒドとのカップリング反応を施すことで、提出立体構造を有する本フラグメントを合成することができた。今後は本合成ルートを用いて、95位、97位、および98位の立体異性体を合成する予定である。

⑦ C1'–C25' フラグメント

テトラヒドロピラン部位を立体選択的に構築後、Kotsuki カップリングおよびJulia–Kocienski オレフィン化を用いることで、本フラグメントを収束的に合成した。合成完了後、天然物に対するアルカリ加水分解により得られた分解生成物との各種データの比較を行うことで、本フラグメントの相対および絶対立体配置を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7件)

- ① “Stereocontrolled Synthesis and Structural Confirmation of the C14–C24 Degraded Fragment of Symbiodinolide” Takamura Hiroyoshi; Kadonaga Yuichiro; Kadota Isao; Uemura Daisuke *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7569–7576. 査読有
- ② “Stereoselective Synthesis of the C14–C24 Degraded Fragment of Symbiodinolide” Takamura Hiroyoshi; Kadonaga Yuichiro; Kadota Isao; Uemura Daisuke *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2603–2605. 査読有
- ③ “Stereoselective Synthesis and Absolute Configuration of the C1’ –C25’ Fragment of Symbiodinolide” Takamura Hiroyoshi; Murata Takeshi; Asai Takahiro; Kadota Isao; Uemura Daisuke *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6658–6666. 査読有
- ④ “Determination of Absolute Configuration of C14–C23 Fragment in Symbiodinolide” Han Chunguang; Yamano Yoshi; Kita Masaki; Takamura Hiroyoshi; Uemura Daisuke *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5280–5282. 査読有
- ⑤ “Stereoselective Synthesis and Absolute Configuration of the C33–C42 Fragment of Symbiodinolide” Takamura Hiroyoshi; Kadonaga Yuichiro; Yamano Yoshi; Han Chunguang; Kadota Isao; Uemura Daisuke *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7449–7456. 査読有
- ⑥ “Synthesis and Structural Revision of Symbiodinolide C23–C34 Fragment” Murata Takeshi; Sano Masayuki; Takamura Hiroyoshi; Kadota Isao; Uemura Daisuke *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4797–4803. 査読有
- ⑦ “Synthesis and Structural

Determination of the C33–C42 Fragment of Symbiodinolide” Takamura Hiroyoshi; Kadonaga Yuichiro; Yamano Yoshi; Han Chunguang; Aoyama Yoko; Kadota Isao; Uemura Daisuke *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 863–866. 査読有

〔学会発表〕 (計13件)

- ① 藤原敬之、シンビオジノライドC79–C97フラグメントの合成、日本化学会第92春季年会、2012年3月25–28日、慶應義塾大学日吉・矢上キャンパス
- ② 高村浩由、構造解明を指向した天然有機化合物の合成研究、第27回若手化学者のための化学道場（高知2011）、2011年9月9–10日、かんぼの宿 伊野
- ③ 藤原敬之、シンビオジノライドC79–C97フラグメントの合成、第27回若手化学者のための化学道場（高知2011）、2011年9月9–10日、かんぼの宿 伊野
- ④ Takamura Hiroyoshi、Synthetic Study of the Polyol Marine Natural Product Symbiodinolide、PACIFICHEM 2010、December 15–20, 2010、Honolulu, Hawaii, USA
- ⑤ Tsuda Kosuke、Synthetic Study of the C94–C104 Fragment of Symbiodinolide、PACIFICHEM 2010、December 15–20, 2010、Honolulu, Hawaii, USA
- ⑥ 高村浩由、構造解明を指向したシンビオジノライドの合成研究、第52回天然有機化合物討論会、2010年9月29日–10月1日、グランシップ（静岡県コンベンションアーツセンター）
- ⑦ 高村浩由、複雑な構造を有する巨大海洋天然物の合成研究、第45回天然物化学談話会、2010年7月6–8日、三谷温泉ホテル明山荘
- ⑧ 高村浩由、構造解明を指向したポリオール天然物シンビオジノライドの合成研究、第97回有機合成シンポジウム、2010年6月18–19日、

慶應義塾大学薬学部（芝共立キャンパス）マ
ルチメディア講堂

⑨ 角永悠一郎、シンビオジノライドC14-C24
フラグメントの立体選択的合成、日本化学会
第90春季年会、2010年3月26-29日、近畿大学
本部キャンパス

⑩ 津田浩輔、シンビオジノライドC94-C104フ
ラグメントの合成研究、日本化学会第90春季
年会、2010年3月26-29日、近畿大学本部キャン
パス

⑪ 角永悠一郎、シンビオジノライドC14-C24
およびC33-C42フラグメントの立体選択的合
成、2009年日本化学会西日本大会、2009年11
月7-8日、愛媛大学城北キャンパス

⑫ 津田浩輔、シンビオジノライドC94-C104
フラグメントの合成研究、第25回若手化学者
のための化学道場（愛媛2009）、2009年9月7-8
日、にぎたつ会館

⑬ 角永悠一郎、シンビオジノライドC14-C24
およびC33-C42フラグメントの立体選択的合
成、第44回天然物化学談話会、2009年7月8-10
日、つくばグランドホテル

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