

103. 巨大海洋天然物の効率的な全合成と完全構造解明

高村 浩由

岡山大学 大学院自然科学研究科 地球生命物質科学専攻

Key words : 天然物, 生物活性, 合成化学, 構造解明

緒言

生物活性天然有機化合物は、約 40 億年という長い年月をかけて生命とともに進化を続けてきた。この過程で獲得および蓄積された構造と機能は、人知を凌駕するほど精密である。生物活性天然物は官能基や分子形状を介して生体内標的分子と特異的に相互作用することで、その機能つまり生物活性を発現する。したがって、多官能基化された巨大分子サイズを有する天然物は、生体内標的分子と多点で相互作用したり、また複数の生体内標的分子と同時に相互作用することで、天然物としての機能が高まる可能性がある。つまり、巨大天然物は強力な生物活性を持ちうる。

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天然物は、複雑な構造と強力な生物活性を有することから、合成化学・生物学・医薬学などの多くの研究分野から注目を集めている。しかしながら自然界においては微量成分であり、また生産者である微細藻類による培養生産速度も遅いことから、量的確保が困難であり、化学的ならびに生物学的研究が立ち後れているのが現状である。したがってこれらの天然物の試料供給・構造決定・作用機序解明において、化学合成の果たす役割は極めて大きい。本研究では分子量 2,860 と 61 個の不斉中心を有するポリオール巨大天然物シンビオジノライド (1)¹⁾ の構造解明に向けて、合成化学的アプローチを試みたので、以下報告する。

方法および結果

1. C1-C13 フラグメントの立体発散的合成と立体構造決定²⁾

現在までの研究により、シンビオジノライド (1、図 1a) に対する分解反応を行うことで C1-C13 フラグメントを分解生成物の一つとして獲得することができている。すなわち、1 に対しメタノールを用いた加溶媒分解を行った後、Grubbs 第二世代触媒と NaClO を用いた酸化開裂を行うことにより、C1-C13 フラグメントに対応する分解生成物 2 を得ることができている (図 1b)。そこで本研究では、分解生成物 2 に対する立体構造解析を行うことから開始した。分解生成物 2 に対して ¹H NMR データを用いた立体構造解析を行うことで、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 つに絞り込むことができた (図 1c, d)。そこで次に、4 つの候補化合物 2a-2d を、統一的合成ルートにより立体発散的に合成することとした。

まず、一つ目の標的分子 2a の合成を示す。アルデヒド 3 とアセト酢酸メチル 4 とのアルドール反応を行うことにより、所望の β-ヒドロキシケトン 5 を立体選択的に得た (図 2)。5 に対し Et₂BOMe と NaBH₄ を用いたジアステレオ選択的還元を行うことで C3 位の立体化学を導入し、シンジオール 6 を単一生成物として得ることができた。続いてアリルアルコール部位の酸化と各種保護基の除去を行うことで、2a の合成を完了した。次に二つ目の標的分子 2b の合成を検討した。2a の合成中間体であるジオール 6 から合成したケトン 7 に対し NaBH₄ を作用させたところ、反応は立体選択的に進行し、所望の C6 位の立体化学を有するアルコール 8 を 98 % の収率で得ることができた。さらに、2a の合成の際と同様の変換を施すことで、2b の合成を完了した。引き続き、残る標的分子 2c と 2d の合成を行った。β-ヒドロキシケトン 5 に対し NaBH(OAc)₃ を作用させたところ、所望のアンチジオール 9 を単一のジアステレオマーとして得ることができた。さらに、9 に対し 2a の合成の際と同様にアリルアルコール部位の酸化と脱保護を行うことで 2c を、また 9 から C6 位の立体反転を含む変換を行うことで 2d を、それぞれ立体選択的に合成した。次に、合成した 2a-2d と天然物 1 から得られた分解生成物 2 との ¹H NMR スペクトルの比較を行った。その結果、合成品 2b のスペクトルの

みが分解生成物のスペクトルと一致することが判明した。これにより、シンビオジノライド (1) の C1-C13 フラグメントの相対立体構造が **2b** に示すものであることを明らかにすることができた。

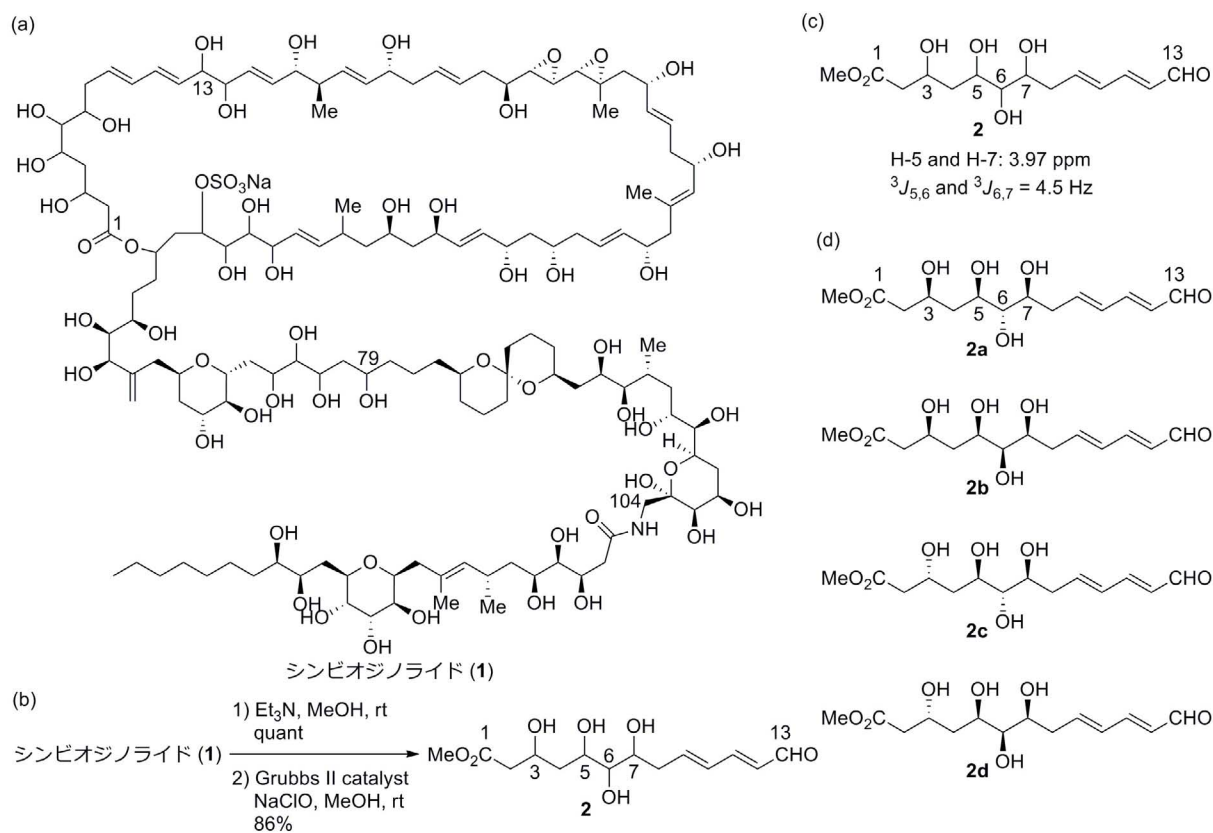


図1. シンビオジノライド (1)

(a) シンビオジノライド (1) の構造、(b) シンビオジノライド (1) の分解反応、(c) 分解生成物 **2** に対する ^1H NMR 解析、(d) C1-C13 フラグメントの4つの候補化合物。

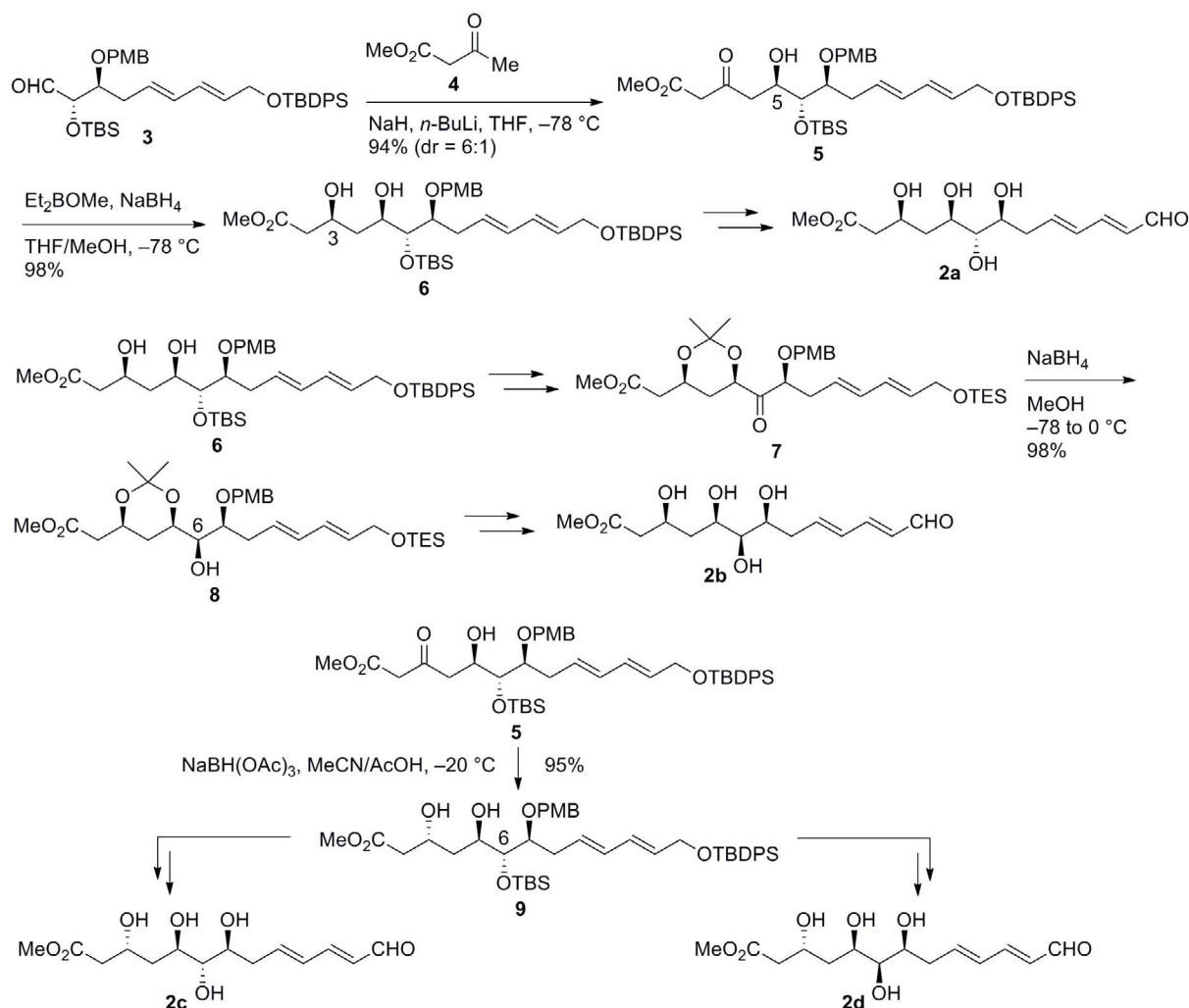


図 2. 2a-2d の立体発散的合成

2. C79-C104 フラグメントの立体発散的合成と立体構造決定^{3,4)}

まずは提唱立体構造を有する C79-C104 フラグメント **12a** の合成を検討した。すなわち、C79-C93 フラグメントに相当する PT-スルホン **10** と C94-C104 フラグメントに相当するアルデヒド **11** とを Julia-Kocienski オレフィン化により連結し、対応する (*E*)-アルケンを合成した (図 3)。その後、Sharpless 不斉ジヒドロキシル化を行うことで連続酸素官能基部位を導入し、目的とする **12a** を合成した。合成した **12a** と天然物の対応する部位との ¹³C NMR データを比較したところ、大きな差が確認できたため、C91-C99 鎖状部位の立体構造を再検証する必要があることが明らかとなった。

そこで次に、C79-C104 フラグメントを左側 C79-C97 フラグメントと右側 C94-C104 フラグメントの 2 つに分割し、それぞれの立体構造を決定した後、フラグメント全体の立体構造を決定することとした。C79-C97 フラグメントの鎖状部位には 3 つの不斉中心があるため、図 4a に示す 8 つのジアステレオマーが考えられる。これら **13a-13h** を統一かつ立体発散的に全て合成し、天然物との ¹³C NMR データの比較を行うことで、シンビオジノライド (**1**) は **13a** および **13f** のいずれかの相対立体配置を有していることが分かった。C94-C104 フラグメントの鎖状部位にも不斉中心が 3 つあるため、8 つのジアステレオマーが考えられる (図 4b)。これらジアステレオマー **14a-14h** も全て合成し、天然物との ¹³C NMR データの比較を行うことで、**1** は **14a** および **14e** のいずれかの相対立体配置を有していることが明らかとなった。上述の結果、すなわち C79-C97 フラグメントと C94-C104 フラグメントの相対立体配置を、C95 位の立体化学を介してつなぎ合わせることで、C79-C104 フラグメントの候補化合物を 4 つ提示することができた (図 4c)。次に、これら 4 つの候補化合物 **12a-12d** を統一的に全て合成し (**12a** は前述)、天然物との ¹³C NMR データの比較を行うことで、シンビオジノライド (**1**) の C79-C104 フラグメントは **12b** に示す相対立体構造を有していることを明らか

にすることができた。C91–C99 鎖状部位に関する考え得るジアステレオマーが $2^6 = 64$ 個ある中で、C79–C97 フラグメントおよび C94–C104 フラグメントのジアステレオマー各々 8 つ、C79–C104 フラグメントのジアステレオマー 4 つの計 20 個のジアステレオマーを統一かつ立体発散的に合成することで、C79–C104 フラグメントの相対立体配置を解明することができた。

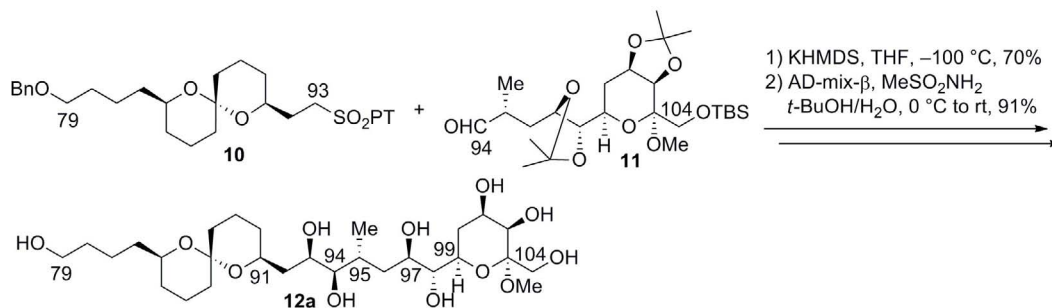


図 3. 提唱立体構造を有する C79–C104 フラグメント **12a** の合成

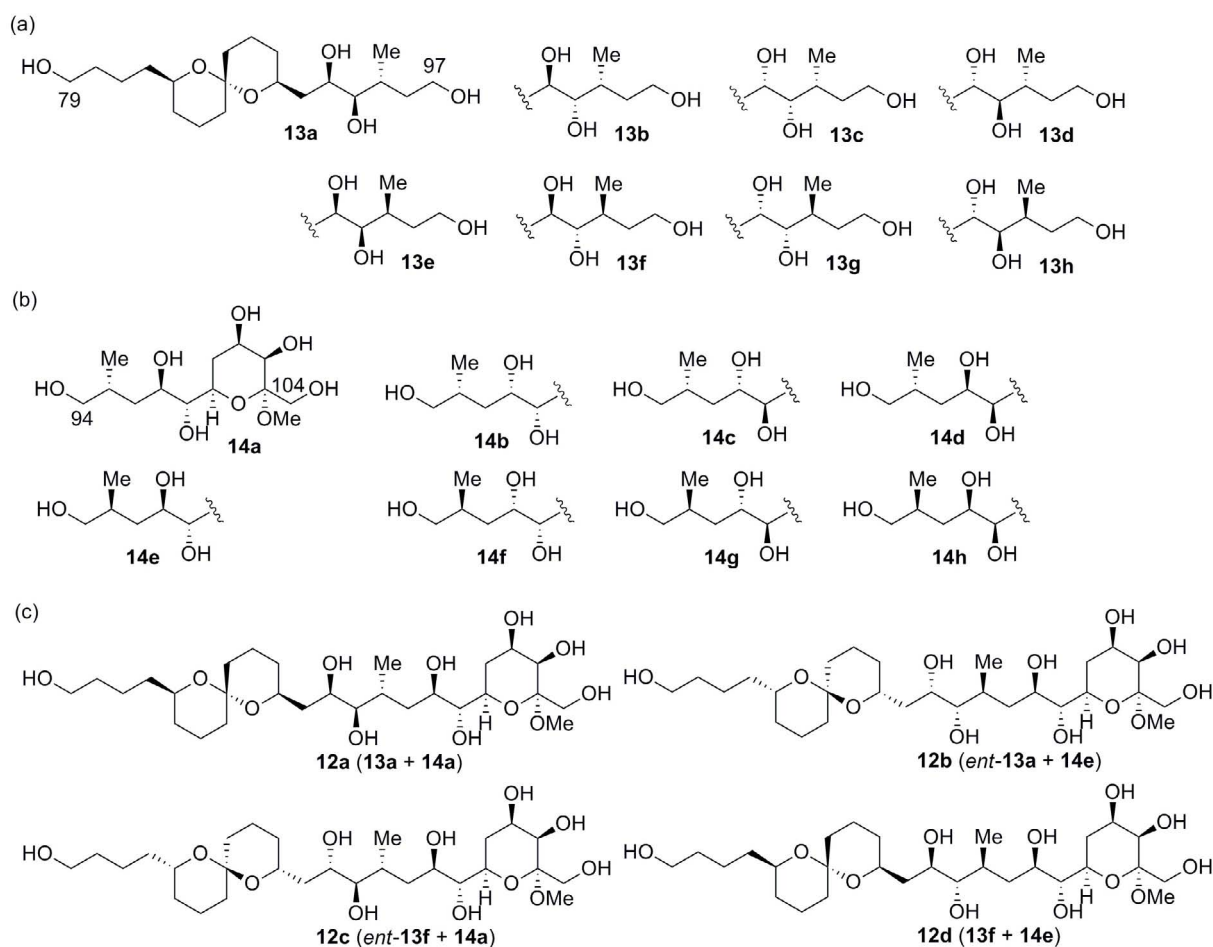


図 4. 考え得るジアステレオマー

(a) C79–C97 フラグメントの 8 つの考え得るジアステレオマー、(b) C94–C104 フラグメントの 8 つの考え得るジアステレオマー、(c) C79–C104 フラグメントの 4 つの候補化合物。

現在までに、シンビオジノライド (1) の分子 7 割に相当する各フラグメントの合成と構造決定を完了している (図 5)。

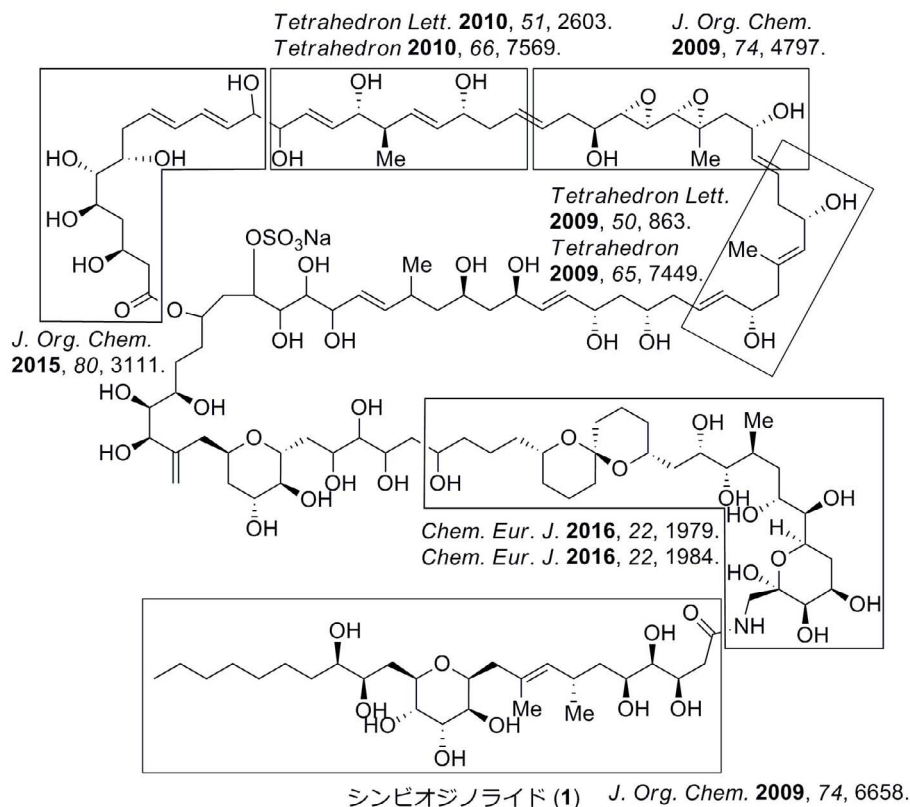


図 5. シンビオジノライド (1) の合成と構造決定を完了した部位

共同研究者

本研究の共同研究者は、岡山大学大学院自然科学研究科の門田功および神奈川大学理学部の上村大輔である。最後に、本研究をご支援いただきました上原記念生命科学財団に深謝致します。

文 献

- 1) Kita M, Ohishi N, Konishi K, Kondo M, Koyama T, Kitamura M, Yamada K, Uemura D. Symbiodinolide, a novel polyol macrolide that activates N-type Ca²⁺ channel, from the symbiotic marine dinoflagellate Symbiodinium sp. *Tetrahedron* 2007;63(27):6241-51. doi:10.1016/j.tet.2007.02.093.
- 2) 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 Mar 20;80(6):3111-23. doi: 10.1021/acs.joc.5b00027. PubMed PMID: 25723589.
- 3) Takamura H, Fujiwara T, Kawakubo Y, Kadota I, Uemura D. Stereoselective Synthesis of the Proposed C79-C104 Fragment of Symbiodinolide. *Chemistry.* 2016 Feb;22(6):1979-1983. doi: 10.1002/chem.201503880. PubMed PMID: 26661715.
- 4) Takamura H, Fujiwara T, Kawakubo Y, Kadota I, Uemura D. Stereodivergent Synthesis and Stereochemical Reassignment of the C79-C104 Fragment of Symbiodinolide. *Chemistry.* 2016 Feb;22(6): 1984-1996. doi: 10.1002/chem.201503881. PubMed PMID: 26742818.