

3. 複雑天然物の全合成による未踏ケミカルスペース開拓

井上 将行

東京大学 大学院薬学系研究科 有機反応化学教室

Key words : 巨大複雑天然物, 全合成, 生物活性分子の設計, α -アルコキシ炭素ラジカル, ラジカル-ラジカル連結反応

緒言

生物活性天然有機化合物は、生命の 40 億年にわたる生存競争と進化によって選択された高機能分子であり、標的タンパク質を介して、生命をつかさどる様々な信号伝達に大きな影響を与える。その特別な生物活性から、天然物は、現在にいたるまで医薬品として開発・臨床応用され続けている。一方、多くの天然物の本来の機能は明らかになっていない。すなわち、すでに人類が手にしている膨大な天然物の構造情報に比して、それらの機能情報は未開拓である。

我々は、分子量 500 を超え、多くの密集した酸素官能基を有する巨大複雑天然物に注目してきた。酸素官能基の数が多くなるにしたがって、より多点相互作用が可能になり、天然物の標的タンパク質に対する結合は強力になる。したがって、巨大複雑天然物は、一般的な分子より選択的な生物活性を持ちえるため、革新的な医薬品を提供するための重要なリード構造になる可能性が高い。しかし、自然界からの単離は困難であることが多く、創薬应用のためには全合成が必要である。我々はこれまで、重要な生物活性を持つ高酸化度天然物を標的分子として設定し、収束的合成戦略を基盤とした全合成研究を展開してきた^{1,2)}。本研究では、巨大複雑天然物のポリヒドロキシ化された炭素鎖を、収束的に 1 工程で形成できる新たなラジカル反応を開発した³⁾。

方法、結果および考察

本研究における想定標的分子の代表例として、海洋産天然物サジタミド D およびマイトトキシンの部分構造を Fig. 1 に示した。このような天然物の収束的全合成を効率化するためには、原料の選定と強力な連結反応に実現が鍵となる。自然界に豊富に存在する単糖類は 4 ないし 5 つのヒドロキシ基を持つため、ポリヒドロキシ化された有機分子の有用な合成素子とみなせる。したがって、糖鎖間での C(sp³)-C(sp³) 結合形成によって、高度に酸素官能基化された炭素鎖を効率的に構築できれば、理想的な収束的合成戦略を確立できる。そこで我々は、構造情報を保持したまま糖鎖を連結できる合成反応の開発に挑戦し、 α -アルコキシ炭素ラジカル種を介した 2 糖鎖間でのホモ-およびクロス-ラジカル-ラジカル連結反応を実現した。

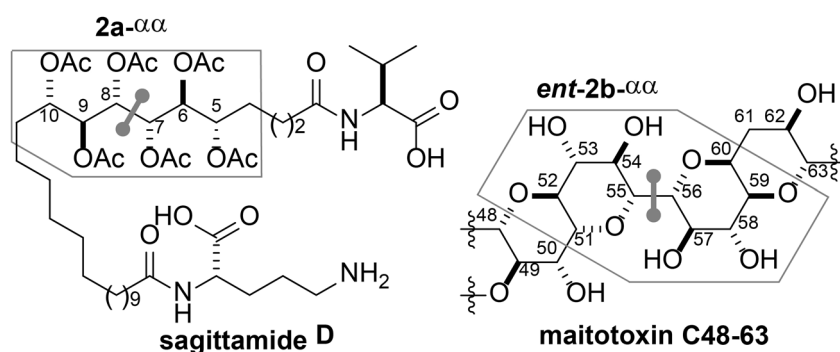


Fig. 1. Representative examples of multiply oxygenated natural products

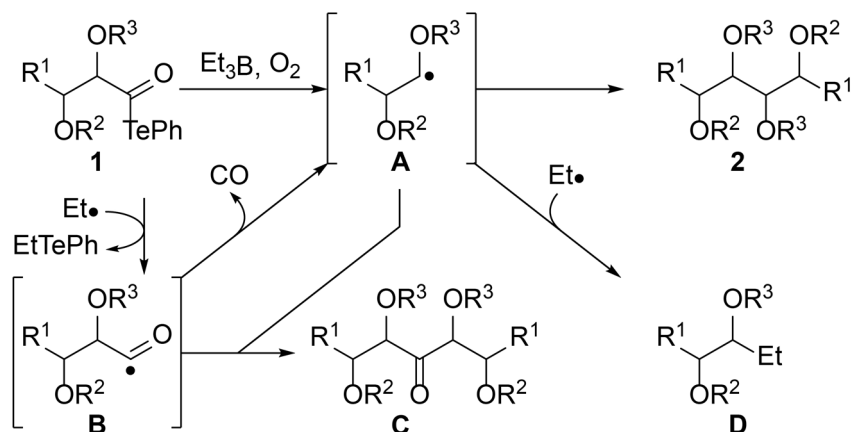


Fig. 2. Radical-radical coupling strategy for the synthesis of polyol structures

入手容易な糖由来の有機テルル化合物を用いたホモラジカル-ラジカル連結（二量化）反応を計画した（Fig. 2）。その際、化学的に安定な炭素ラジカル前駆体として α -アルコキシアシルテルリド **1** を設計した⁴⁻⁶。すなわち Et₃B と酸素との反応によって生じるエチルラジカルが **1** の弱い C-Te 結合の均等開裂を誘起することで、 α -アルコキシアシルラジカル **B** を生成する。ここで、**B** の $\sigma^*(\text{C-CO})$ 結合と隣接する酸素孤立電子対との間の良好な軌道相互作用は、C-CO 結合の均等開裂を容易にする。その結果、**B** から一酸化炭素が放出され、 α -アルコキシ炭素ラジカル **A** が生成する。**A** のラジカル中心は隣接する酸素原子の非共有電子対による安定化効果を受けるため、**A** は比較的安定な炭素ラジカル種である。ゆえに、**A** はアシルラジカル **B** または不安定なエチルラジカルよりも高濃度で系内に存在すると予想した。したがって、ラジカル-ラジカル連結反応により、所望のホモ連結体（二量化体）**2** が、他の潜在的クロス連結体 **C** および **D** よりも優先的に形成されることを期待した。

糖由来のカルボン酸より合成したアシルテルリド **1a-d** の二量化反応を試みた（Fig. 3）。まず、リボース誘導体 **1a** に対して、室温、空気雰囲気下で Et₃B を作用させると、期待通り円滑に脱一酸化炭素反応が進行し、8 連続不斉中心を有する二量化体 **2a** が良好な合計収率かつ、異性体収量比 $\alpha\alpha : \alpha\beta : \beta\beta = 53 : 41 : 6$ で得られた。同様に、グルコース誘導体 **1b** およびガラクトースから導出したアミノ糖誘導体 **1c** を用いた反応は、それぞれ 10 連続不斉中心を有する二量化体 **2b** (47 : 44 : 9) および **2c** (17 : 68 : 15) を与えた。さらに、直鎖状のマンノース誘導体 **1d** からは、12 炭素鎖構造の **2d** (6 : 43 : 51) を得た。また、二量化反応で全く立体選択性が発現しない場合の 3 種の立体異性体の統計学的比率 ($\alpha\alpha : \alpha\beta : \beta\beta = 25 : 50 : 25$) と本結果との比較から、**1a/b** は高い α 選択性、**1d** は高い β 選択性を示したといえる。これらの立体選択性は、Table 1 に示した α -アルコキシ炭素ラジカル **Aa/b/d** の 3 次元構造において、それぞれ灰色で明示した嵩高い官能基が同一面からの反応基質の接近を妨げたことに起因する。以上のように、糖誘導体のラジカル二量化戦略によって、多様な立体化学と炭素数を有する高酸化度炭素鎖の効率的な構築法を開発した。実際、本法によって得られた **2a- $\alpha\alpha$** および **2b- $\alpha\alpha$** はそれぞれ、サジタミド D の C5-C10 部分構造およびマイトトキシンの C51-C60 の鏡像異性体構造に合致する。

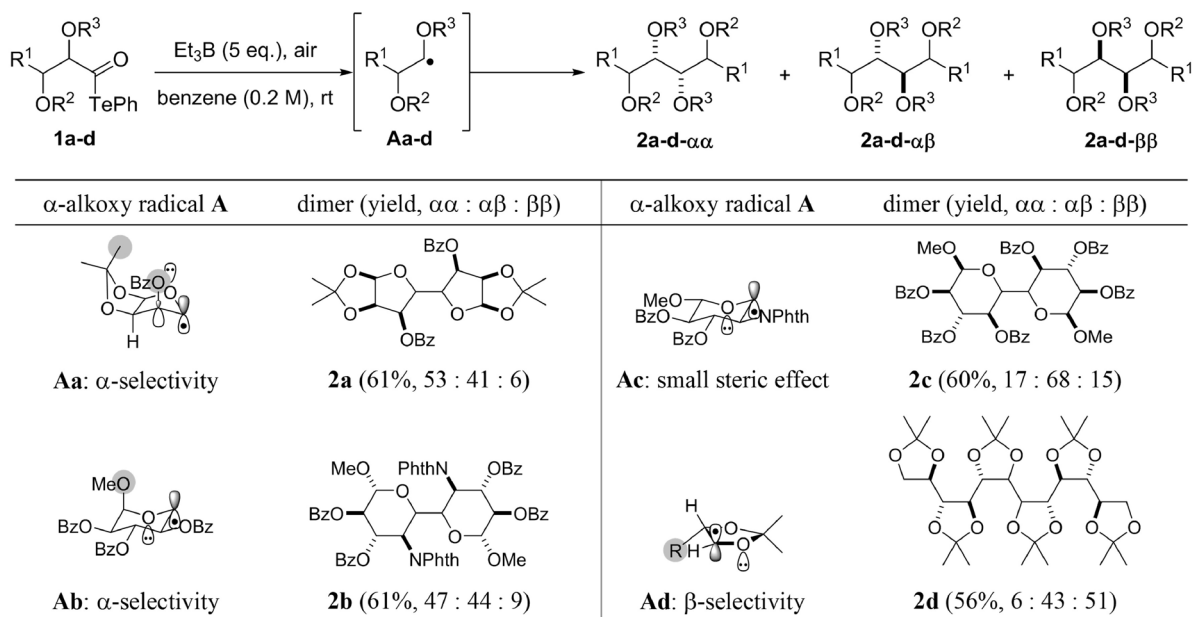


Fig. 3. Presumed conformations of α -alkoxy radical **Aa-d** and their radical-radical homocoupling reactions

続いて、本ラジカル-ラジカル連結反応を鍵とする、駆虫薬ヒキジマイシン (**5**) のポリオール構造の収束的合成に挑んだ (Fig. 4)。すなわち、室温、酸素存在下、 Et_3B を用いて、脱一酸化炭素を伴う α -アルコキシ炭素ラジカル形成を先の α -アルコキシアシルテルリド **1c** および **1d** の混合物に対して実施した。その結果、生じたラジカル中間体 **Ac** および **Ad** 間の反応は、主生成物としてクロス連結体 **3-SS**、副生成物として立体異性体 **3-RS/SR/RR**、二量化体 **2c** および **2d** を与えた。**3-SS** の立体化学は、既知のメチルペルアセチルヒコサミニド (**4**) に誘導して確認した。

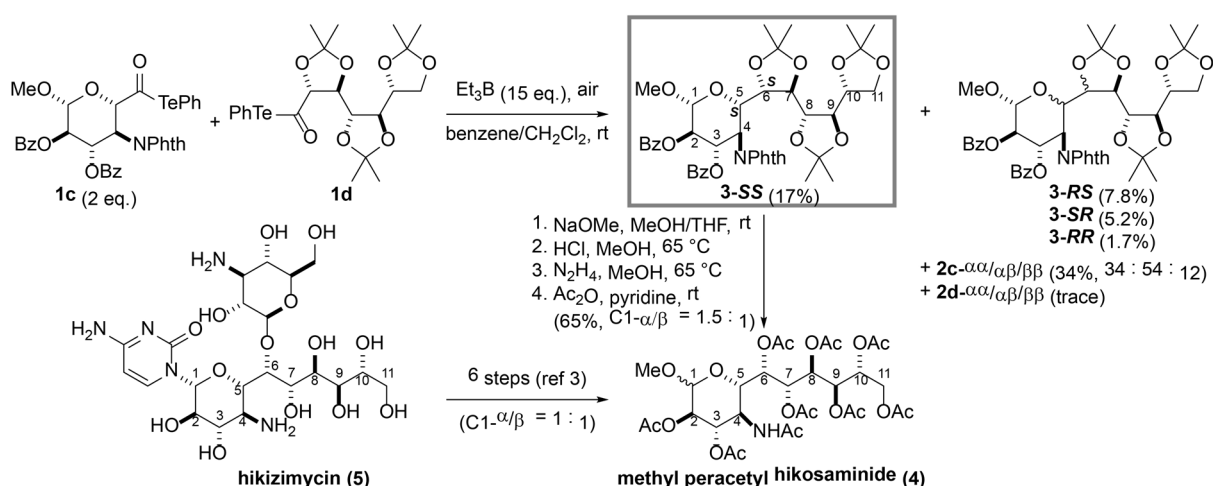


Fig. 4. Radical-radical cross-coupling reaction for the synthesis of the hikizimycin carbon chain **3-SS**

以上のように、化学的に安定な炭素ラジカル供与体として、 α -アルコキシアシルテルリドを設定することで、室温かつ中性という極めて温和な条件下、C(sp³)-C(sp³) 結合形成を伴う高酸化度炭素鎖の構築を実現した。特に、ヒキジマイシン (5) のポリオール構造中の9連続不斉中心を有する **3-SS** を、6つのホモ-、および4つのクロス連結体の中から1工程で選択的に構築した。本成果により、高度に酸素官能基化された構造を収束的に合成する本法の実用性を実証した。本新戦略は、新しい逆合成解析を可能とし、高酸化度天然物の迅速な全合成に寄与する。さらに、創薬ケミカルスペースを開拓するための、従来の合成法と一線を画す圧倒的な汎用性をもった類縁体創出法となることが期待される。

共同研究者

本研究の共同研究者は、東京大学大学院薬学系研究科の長友優典である。本稿を終えるにあたり、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く感謝申し上げます。

文 献

- 1) Urabe D, Asaba T, Inoue M. Convergent Strategies in Total Syntheses of Complex Terpenoids. *Chem Rev.* 2015; 115(17):9207-31. doi: 10.1021/cr500716f. PMID: 25780815
- 2) Inoue M. Evolution of Radical-Based Convergent Strategies for Total Syntheses of Densely Oxygenated Natural Products. *Acc Chem Res.* 2017 Mar 21;50(3):460-464. doi: 10.1021/acs.accounts.6b00475. PubMed PMID: 28945405.
- 3) Masuda K, Nagatomo M, Inoue M. Direct assembly of multiply oxygenated carbon chains by decarbonylative radical-radical coupling reactions. *Nat Chem.* 2017; 9(3): 207-212. doi: 10.1038/nchem.2639. PMID: 28221357
- 4) Nagatomo M, Kamimura D, Matsui Y, Masuda K, Inoue M. Et₃B-Mediated Two- and Three-Component Coupling Reactions via Radical Decarbonylation of α -Alkoxyacyl Tellurides: Single-Step Construction of Densely Oxygenated Carboskeletons. *Chem. Sci.* 2015(5); 6: 2765-2769. doi: 10.1039/C5SC00457H
- 5) Nagatomo M, Nishiyama H, Fujino H, Inoue M. Decarbonylative radical coupling of α -aminoacyl tellurides: single-step preparation of γ -amino and α,β -diamino acids and rapid synthesis of gabapentin and manzacidin A. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2015; 54(5): 1537-41. doi: 10.1002/anie.201410186. PMID: 25504989
- 6) Matsumura S, Matsui Y, Nagatomo M, Inoue M. Stereoselective Construction of Anti- and Syn-1,2-diol Structures via Decarbonylative Radical Coupling of α -Alkoxyacyl Tellurides. *Tetrahedron* 2016; 72(32): 4859-4866. doi: 10.1016/j.tet.2016.06.056