

超炭素鎖天然有機化合物の構造決定， 化学合成，および生物活性評価

九州大学 大学院理学研究院

大石 徹

1. はじめに

渦鞭毛藻とよばれる海洋プランクトンは、分子量が 1000 を超える超炭素鎖化合物と呼ばれる天然物を産生することが知られている。渦鞭毛藻 *Amphidinium klebsii* が産生するアンフィジノール 3 (AM3, 分子量 1327) は、強力な抗真菌作用を示す¹⁾。ニュージーランド北島のウェリントン港で発生した赤潮は、渦鞭毛藻 *Karenia brevisulcata* によるものであり、深刻な被害を与えた。その有毒成分であるブレビスルセナル-F (KBT-F, 分子量 2054) は、マウスに対する強力な急性毒性や、白血球細胞に対する強力な細胞毒性を示す²⁾。世界最大規模の魚介類による食中毒である“シガテラ”は、渦鞭毛藻 *Gambierdiscus toxicus* が産生するシガトキシンやマイトトキシン (MTX, 分子量 3422) などの梯子状ポリエーテル化合物によって引き起こされる³⁾。これらの化合物は、天然からは極僅かしか得られず、作用標的分子や生物活性発現機構は未解明である。また、多くの不斉中心を有するために絶対配置の決定が困難であり、機器分析法のみによる構造解析には限界がある。そこで、私たちは、合成化学的なアプローチにより絶対配置の確認を行うため、さらには作用標的分子や生物活性発現機構の解明を目的として研究を行ってきた。

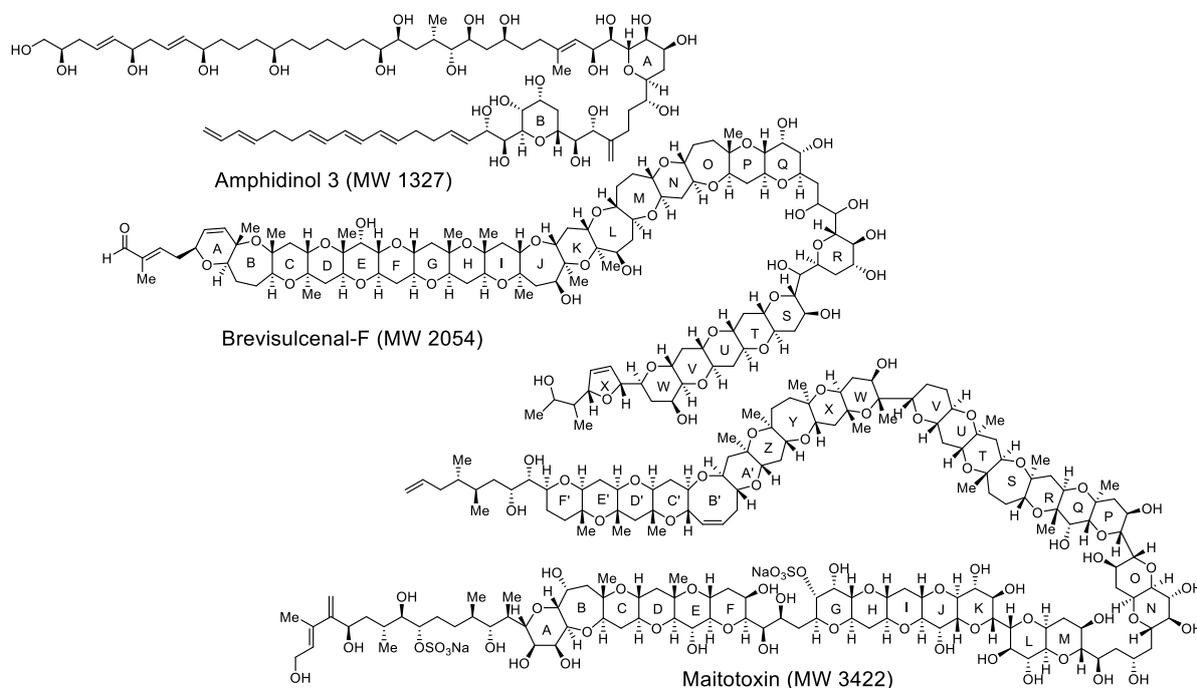


図 1. 超炭素鎖天然有機化合物の構造：アンフィジノール 3，ブレビスルセナル-F，マイトトキシン

AM3, KBT-F, および MTX は、中分子（分子量 500~3000）の範疇に入るため、小分子（分子量 < 500）に比べて合成を行う上で大きな困難を伴う化合物である。世界の著名な有機合成化学者が全合成研究に取り組んでいるが、未だに全合成は達成されていない。私たちは、この挑戦的な課題に果敢に挑戦しており、その成果の一部について報告する。

2. アンフィジノール 3

アンフィジノール類は、渦鞭毛藻 *Amphidinium klebsii* によって生産される化合物群である⁴⁾。その中でもアンフィジノール 3 (AM3) は強い抗真菌活性 (MIC = 8 µg/disc) および溶血活性 (EC₅₀ = 9.4 nM) を示し、全立体配置が報告されている唯一の同族体である。その平面構造は 1991 年に決定され、ポリオール部分、二つの THP 環部分、およびポリエン部分が直鎖状に連なった分子量 1327 の超炭素鎖化合物であることが明らかとなった¹⁾。しかし、不斉炭素の約 70% が鎖状部分に存在するため、立体配置の決定には大きな困難を伴った。AM3 の絶対配置の決定には、JBCA 法⁵⁾ や改良 Mosher 法⁶⁾ など NMR を用いた手法、および天然物を分解し、標品と HPLC などと比較する方法が用いられ、1999 年に提出構造が報告された (図 2)。しかしながら、希少な天然物からの誘導には限界があり、化学合成による構造確認が最も確実な方法と言える。そこで、私たちは、合成化学的なアプローチにより、絶対配置を確認することを目的として研究を行った。

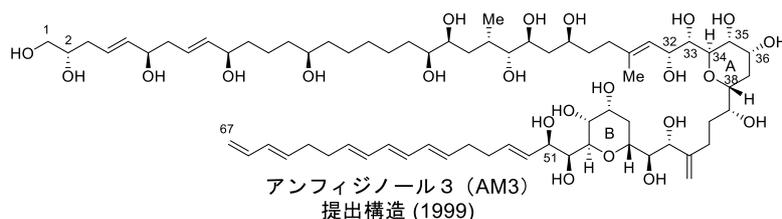


図 2. アンフィジノール 3 の提出構造 (1999 年)

3. キラルビルディングブロックの合成

光学活性な(3*R*)-および(3*S*)-(*E*)-1-iodohexa-1,5-dien-3-ol は、AM3 の合成において重要なキラルビルディングブロックである (図 3)。その前駆体であるラセミ体のアルコールの合成において、エステルの DIBALH を用いた部分還元の見掛けの再現性が低いこと、生じたアルデヒドの揮発性が高く不安定であるため取扱いが困難であったといった問題点があった。そこで、マイクロフローリアクターを用いた結果、部分還元は高収率かつ高い再現性で進行し、また連続したバッチ条件でアルデヒドのアリル化を行うことで問題点を克服することに成功した。この際、2つのマイクロミキサーを直列につなげて用いることが攪拌効率を高めるために重要であることが分かった。

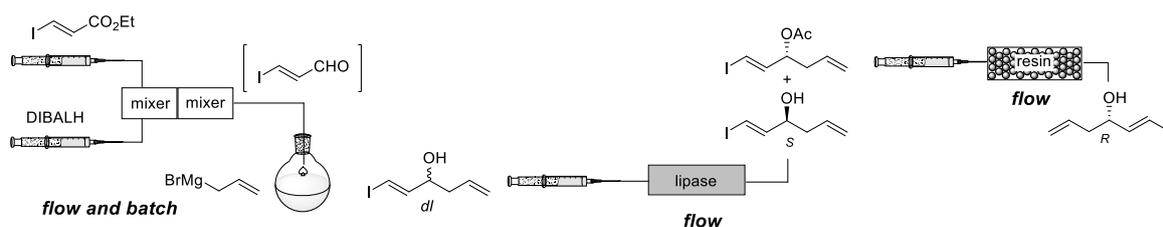


図 3. キラルビルディングブロックのフローマイクロ合成

さらに、速度論的光学分割についてもフロー条件の適用を検討し、酵素をカラムに充填して用いることで、目的物を高エナンチオ選択的に得ることに成功し、酵素の再利用が可能であることも確認した。また、イオン交換樹脂を用いたフロー系でのアセチル基の除去を行うことで、溶出液を除媒するだけで純粋な生成物を簡便に得ることに成功した⁷⁾。

得られた両エナンチオマーは、クロスメタセシス、**Sharpless** 不斉ジヒドロキシ化、クロスカップリング、香月-**Sharpless** 不斉エポキシ化、および6-エンド環化等を経由することで **THP** 環部の両エナンチオマーへとそれぞれ誘導した (図4)⁸⁾。

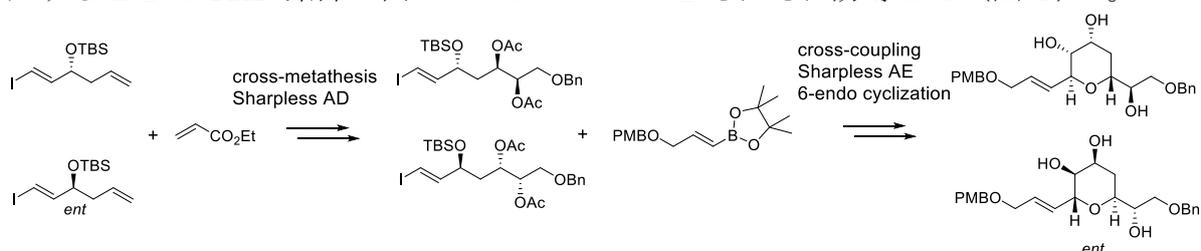


図4. **THP** 環部の両エナンチオマーの合成

4. アンフィジノール3の構造改訂

クロスメタセシス反応を連続して行うことで、**C1**–**C14** 部分、および **C2**, **C6** 位に関するジアステレオマーを合成した (図5)⁹⁾。この際、ヨードオレフィン部分は、化学選択的なクロスメタセシスにおけるオレフィンの保護基として機能しており、還元的に除去することで次のクロスメタセシスに用いられた。これらの標品と天然物との比較、および天然物の分解反応を行うことで **C2** の絶対配置の改訂を行った。

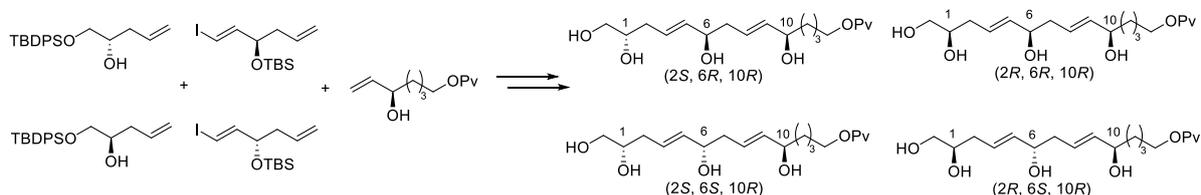


図5. **C1**–**C14** 部分、および **C2**, **C6** 位に関するジアステレオマーの合成

THP 環部の両エナンチオマーから、**C31**–**C43** 部分、**C31**–**C67** 部分、およびそれらのジアステレオマーを合成した結果 (図6), **C51** 位、および二つの **THP** 環のうち **A** 環部が提出構造とは逆の絶対配置であることを明らかにした^{10,11)}。

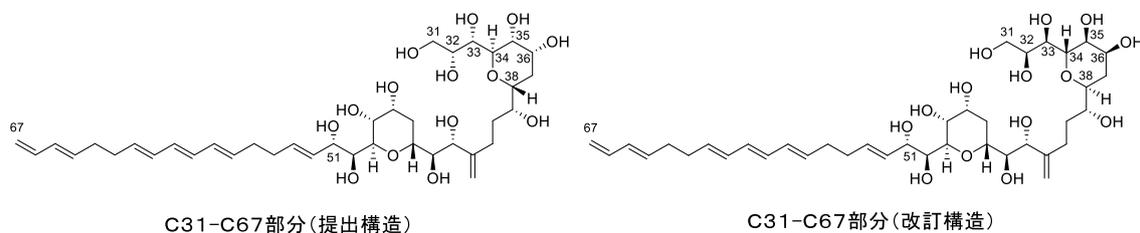


図6. **C31**–**C67** 部分および **C32**–**C36**, **C38** 位に関するジアステレオマー

また、**B** 環の絶対配置は、天然物の分解物と標品とのスペクトルデータの比較により確認した¹²⁾。その結果、**AM3** は、同一分子内に互いにエナンチオメリックな **THP** 環を有する興味深い構造を有することが明らかとなった (図7)。

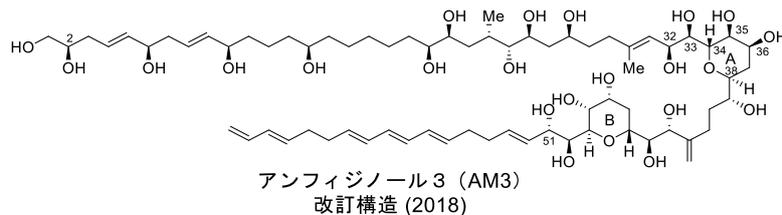


図 7. アンフィジノール 3 の改訂構造 (2018 年)

4. アンフィジノール 3 の全合成

改訂された構造を基に全合成研究を開始し、C1–C29 部分、C30–C52 部分、および C53–C67 部分を順次連結する収束的な合成計画を立てた。これまでに多くの有機合成化学者が AM3 の合成研究に関して報告しているが、未だに全合成は達成されていない^{13–19})。C1–C20 部分は、ビス Weinreb アミドと有機リチウム化合物とのカップリング、不斉還元、およびクロスメタセシスを経由して合成した。C21–C29 部分は、クロスメタセシス、分子内オキサ–Michael 反応、および不斉クロチル化を経由して合成した。Julia–Kocienski オレフィン化反応、続く位置および立体選択的なジヒドロキシ化反応により C1–C29 部分を収束的に合成した (図 8)²⁰。

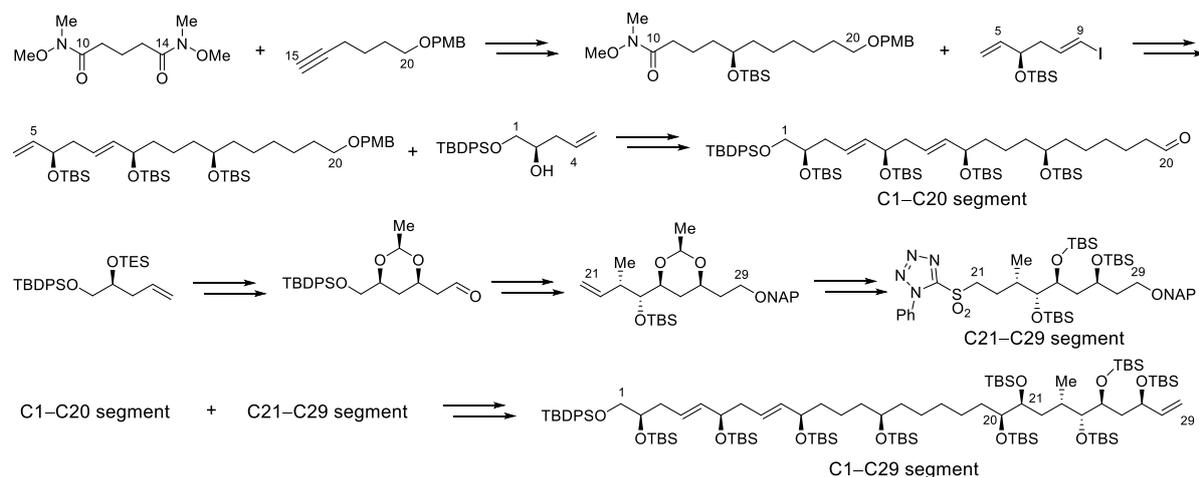


図 8. C1–C29 部分の合成

C53–C67 部分は、リンチピンストラテジーにより、各ビルディングブロックから収束的に合成した (図 9)。ビススタナンから有機亜鉛試薬を調製後、C53–C57 部分に相当するヨードオレフィンとの根岸カップリングにより C53–C59 部分に相当するアルケニルスタナンを合成した。さらに、C60–C67 部分に相当するヨードオレフィンとの右田–小杉–Stille カップリングにより C53–C67 部分に相当するポリエンセグメントを合成した²¹)。

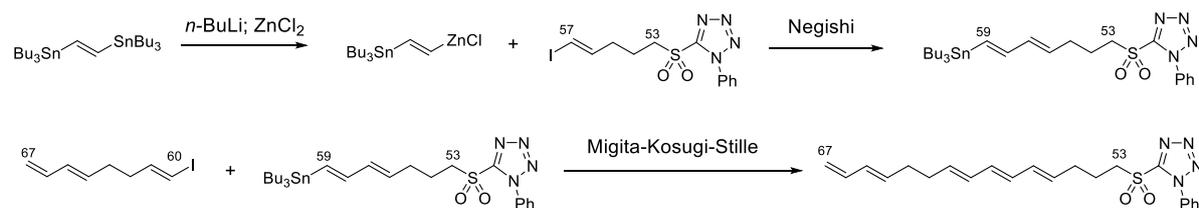


図 9. C53–C67 部分の合成

C1–C29 部分 (分子量 1844) と C30–C52 部分 (分子量 2072) の二大セグメント連結には大きな困難を伴ったが、詳細な条件検討を行った結果、鈴木–宮浦カップリングによる連結に成功した。さらに、C53–C67 部分との Julia–Kocienski オレフィン化反応によりポリエン部分を導入した後、全ての保護基を除去することで、AM3 (分子量 1327) の世界初の全合成に成功した。合成品のスペクトルデータ、および抗真菌活性は天然物のものと良い一致を示し、改訂構造が正しいことも証明された。私たちが世界に先駆けて全合成に成功した理由は、各合成セグメントと天然物のスペクトルデータの比較を先入観にとらわれず丹念に行い構造を確認しながら全合成研究を進めたこと、高度に収束的な合成戦略を採用しているためビルディングブロックから僅か 5 段階での合成が可能なことである。各フラグメントの合成も含めて収束的な合成戦略を採用しているため、最長直線工程数は 40 段階であり、効率的な合成を達成することができた。様々な類縁体合成への応用が可能であり、構造活性相関研究を進行中である^{21,22)}。

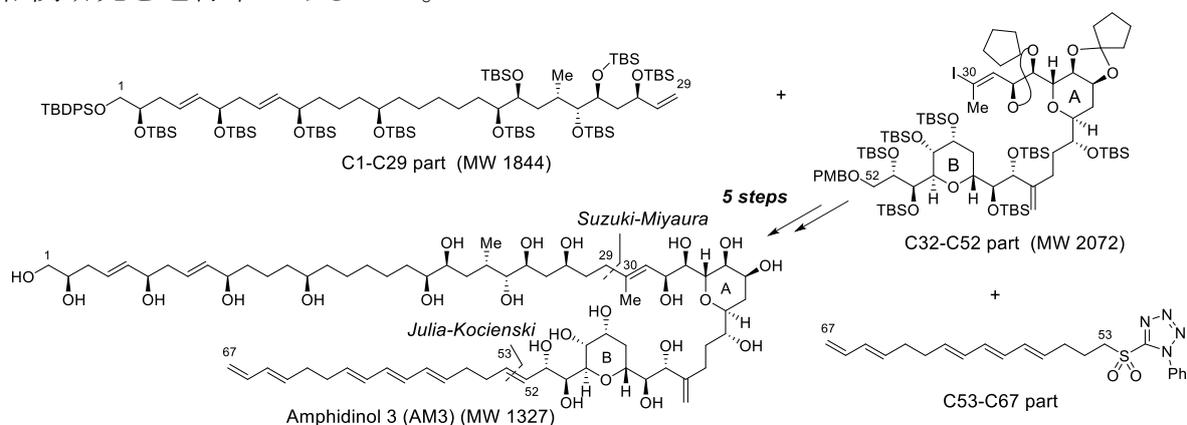


図 10. アンフィジノール 3 の世界初の全合成

5. おわりに

アンフィジノール 3 の平面構造が最初に報告されたのが 1991 年であり、27 年の歳月を経てようやく真の構造を明らかにし、全合成を達成することができた。アンフィジノールやマイトトキシシンに関する研究の出発点は仙台であり、安元健東北大学名誉教授の研究グループにその源流がある。シガトキシシンに関する研究は、平間正博東北大学名誉教授の研究グループによって展開された。長期的展望による粘り強い研究ができるのは、「研究第一主義」という東北大学の伝統によるものであると確信しており、その DNA を引き継いでいくことが責務であると感じている。

謝辞：本研究は、大阪大学大学院理学研究科の村田道雄教授、九州大学大学院理学研究科の松森信明教授、東京大学大学院理学系研究科の佐竹真幸准教授、および日夜実験に励んでいる学生諸氏、特に全合成を完成した若宮佑真氏 (D3) との共同研究であり深く感謝します。

参考文献

- (a) Satake, M.; Murata, M.; Yasumoto, T.; Fujita, T.; Naoki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9859. (b) Murata, M.; Matsuoka, S.; Matsumori, N.; Paul, G. K.; Tachibana, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 870. (c) Swasono, R. T.; Kanemoto, M.; Matsumori, N.; Oishi, T.; Murata, M. *Heterocycles* **2011**, *82*, 1359.

2. Hamamoto, Y.; Tachibana, K.; Holland, P. T.; Shi, F.; Beuzenberg, V.; Itoh, Y.; Satake, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4963.
3. (a) Murata, M.; Iwashita, T.; Yokoyama, A.; Sasaki, M.; Yasumoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6594. (b) Murata, M.; Naoki, H.; Iwashita, T.; Matsunaga, S.; Sasaki, M.; Yokoyama, A.; Yasumoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2060. (c) Murata, M.; Naoki, H.; Matsunaga, S.; Satake, M.; Yasumoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7098. (d) Satake, M.; Ishida, S.; Yasumoto, T.; Murata, M.; Utsumi, H.; Hinomoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7019.
4. (a) Paul, G. K.; Matsumori, N.; Konoki, K.; Murata, M.; Tachibana, K. *J. Mar. Biotechnol.* **1997**, *5*, 124. (b) Houdai, T.; Matsuoka, S.; Morsy, N.; Matsumori, N.; Satake, M.; Murata, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2795. (c) Houdai, T.; Matsumori, N.; Murata, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4191. (d) Morsy, N.; Houdai, T.; Konoki, K.; Matsumori, N.; Oishi, T.; Murata, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 3084.
5. Matsumori, N.; Kaneno, D.; Murata, M.; Nakamura, H.; Tachibana, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 866.
6. Ohtani, I.; Kusumi, T.; Kashman, Y.; Kakisawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092.
7. Katayama, S.; Koge, T.; Katsuragi, S.; Akai, S.; Oishi, T. *Chem. Lett.* **2018**, *47*, 1116.
8. Kanemoto, M.; Murata, M.; Oishi, T. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8810.
9. Oishi, T.; Kanemoto, M.; Swasono, R.; Matsumori, N.; Murata, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5203.
10. Ebine, M.; Kanemoto, M.; Manabe, Y.; Konno, Y.; Sakai, K.; Matsumori, N.; Murata, M.; Oishi, T. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2846.
11. Wakamiya, Y.; Ebine, M.; Murayama, M.; Omizu, H.; Matsumori, N.; Murata, M.; Oishi, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 6060.
12. Manabe, Y.; Ebine, M.; Matsumori, N.; Murata, M.; Oishi, T. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 2003.
13. Bensoussan, C.; Rival, N.; Hanquet, G.; Colobert, F.; Reymond, S.; Cossy, J. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 468.
14. (a) BouzBouz, S.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1451. (b) Cossy, J.; Tsuchiya, T.; Ferrié, L.; Reymond, S.; Kreuzer, T.; Colobert, F.; Jourdain, P.; Markó, I. E. *Synlett* **2007**, 2286. (c) Colobert, F.; Kreuzer, T.; Cossy, J.; Reymond, S.; Tsuchiya, T.; Ferrié, L.; Markó, I. E.; Jourdain, P. *Synlett* **2007**, 2351. (d) Cossy, J.; Tsuchiya, T.; Reymond, S.; Kreuzer, T.; Colobert, F.; Markó, I. E. *Synlett* **2009**, 2706. (e) Rival, N.; Hazelard, D.; Hanquet, G.; Kreuzer, T.; Bensoussan, C.; Reymond, S.; Cossy, J.; Colobert, F. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 9418. (f) Bensoussan, C.; Rival, N.; Hanquet, G.; Colobert, F.; Reymond, S.; Cossy, J. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 7759. (g) Rival, N.; Hanquet, G.; Bensoussan, C.; Reymond, S.; Cossy, J.; Colobert, F. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 6829.
15. (a) Paquette, L. A.; Chang, S.-K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3111. (b) Chang, S.-K.; Paquette, L. A. *Synlett* **2005**, 2915. (c) Bedore, M. W.; Chang, S.-K.; Paquette, L. A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 513.
16. (a) Flamme, E. M.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1411. (b) Hicks, J. D.; Flamme, E. M.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5509. (c) Hicks, J. D.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 681.
17. (a) de Vicente, J.; Betzemeier, B.; Rychnovsky, S. D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1853. (b) de Vicente, J.; Huckins, J. R.; Rychnovsky, S. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7258. (c) Huckins, J. R.; de Vicente, J.; Rychnovsky, S. D. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4757.
18. Crimmins, M. T.; Martin, T. J.; Martinot, T. A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3890.
19. Grisin, A.; Evans, P. A. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 6407.
20. Tsuruda, T.; Ebine, M.; Umeda, A.; Oishi, T. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 859.
21. Ebine, M.; Takada, Y.; Yanai, N.; Oishi, T. *Chem. Lett.* **2017**, *46*, 662.
22. Koge, T.; Ebine, M.; Wakamiya, Y.; Oishi, T. *Heterocycles* **2018**, *96*, 1197.