

1. 研究背景

海洋シアノバクテリアの二次代謝産物として、複雑な構造と強力な生物活性を示す化合物が数多く報告され、これらは抗悪性腫瘍薬や感染症治療薬のシーズとして興味を持たれる。中でも大員環ラクトン骨格が特徴的なマクロリドは、ヒトがん細胞に対する強力な増殖阻害活性を示す化合物が多く、注目を集めている。他方、生物活性天然物と生体分子の相互作用を原子レベルで緻密に議論するには、天然物の三次元構造を規定する立体配置の決定は必須である。微量の非結晶性海洋天然物の構造式は核磁気共鳴 (NMR) 分光法を利用して決定されるが、マクロリドは NMR による立体配置の決定が困難な化合物として知られる。すなわち、大員環ラクTONの立体配座は容易に変化するため、NMR で得られる水素原子間距離および二面角情報の一義的な解釈が困難なことがある。以上の理由から、マクロリドの立体配置を NMR 構造解析のみで正確に決定することは難しく、しばしば提出構造式の誤りが指摘されている。このようなケースでは候補となる複数の構造式を全合成して、合成品と天然標品の各種スペクトルデータが一致することを証明するしかないが、労働集約的であることから、より合理的なアプローチの開発が必要である。以上の背景のもと、近年では量子化学計算が天然物の構造決定に頻繁に用いられるようになってきた。特に GIAO NMR 計算¹と DP4+解析²を組み合わせたプロトコルはジアステレオマーを判別する強力な手法である。しかし、本法のマクロリドへの適用においては、大員環骨格の柔軟性に起因して生じる多数の配座異性体に要する計算コストが課題であり、その成功例は限られている。

2. 研究目的・内容

Leptolyngbyalide A-C は、Piel と Moreno らのグループが藍藻 *Leptolyngbya* 属 PCC7375 株から単離した海洋ポリオールマクロリドで、テトラヒドロフラン環を含有する 15 員環骨格とポリオール部から成る特徴的な構造を有する³。Oscillariolide は、東大の村上らによって、藍藻 *Oscillatoria* 属の培養藻体より単離された海洋ポリオールマクロリドで、長鎖シル基以外の骨格が leptolyngbyalide A-C と共通し⁴、極希薄濃度 (0.5 nM) でイトマキヒトデ受精卵の卵割阻害活性を示すことから、細胞の増殖・分化に関わる強力な生物活性が期待される。

本天然物群は生合成経路の観点から共通の立体配置を有すると考えられるが、テトラヒドロフラン環部 (C11, C13, C14 位) の相対配置および C2-C3 オレフィンの立体異性が帰属されているのみで、全合成も達成されていない。また、leptolyngbyalide A-C は生物活性も報告されていない。

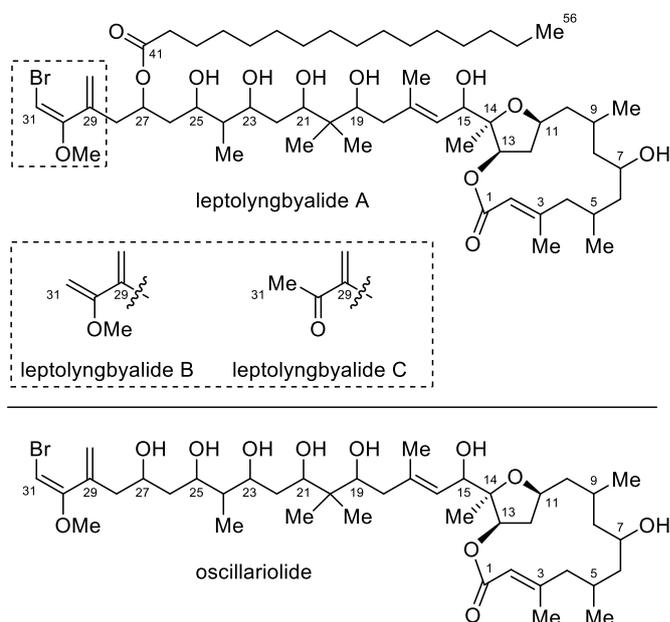


図 1 . leptolyngbyalide A-C/oscillariolide の構造式

本学位請求論文は以下の内容から構成される。

1. タンデム反応を用いた 1,2-および 1,3-ジオール構築法の開発
2. NMR 計算/DP4+解析による leptolyngbyalide A-C/oscillariolide マクロ環部の相対配置帰属
3. Leptolyngbyalide A-C/oscillariolide の合成研究

3. 研究成果

3-1. タンデム反応を用いた 1,2-および 1,3-ジオール構築法の開発

1,2-および 1,3-ジオール部分構造は天然物に多く含まれるため、これまで 1,2-および 1,3-ジオールの立体選択的な構築法は多数報告されているが、より効率的な手法の開発は合成効率化や化合物の大量供給につながる。本研究では、触媒的タンデム反応を基盤とするステップエコノミカルな 1,2-および 1,3-ジオール合成法を開発した⁵。すなわち、(ホモ)アリールアルコール **1** または **7**、ビニルケトン **2**、アルデヒド **3** または **8** の三成分に対して Hoveyda–Grubbs 第二世代触媒 (**HG-II**) と CSA を一挙に投入することで、オレフィン交差メタセシス反応、ヘミアセタール化および分子内 oxa-Michael 反応が連続的に進行し、中間体を単離することなく *syn*-1,3-ジオキサン誘導体 **4** もしくは *anti*-1,3-ジオキソラン誘導体 **9** を一段階で合成できた。化合物 **4** および **9** はそれぞれ 1,3-および 1,2-ジオールのアセタール保護体に相当する。続く生成物の誘導 (**4**→**6**, **9**→**11**) によりポリオール構造に変換することもできた。

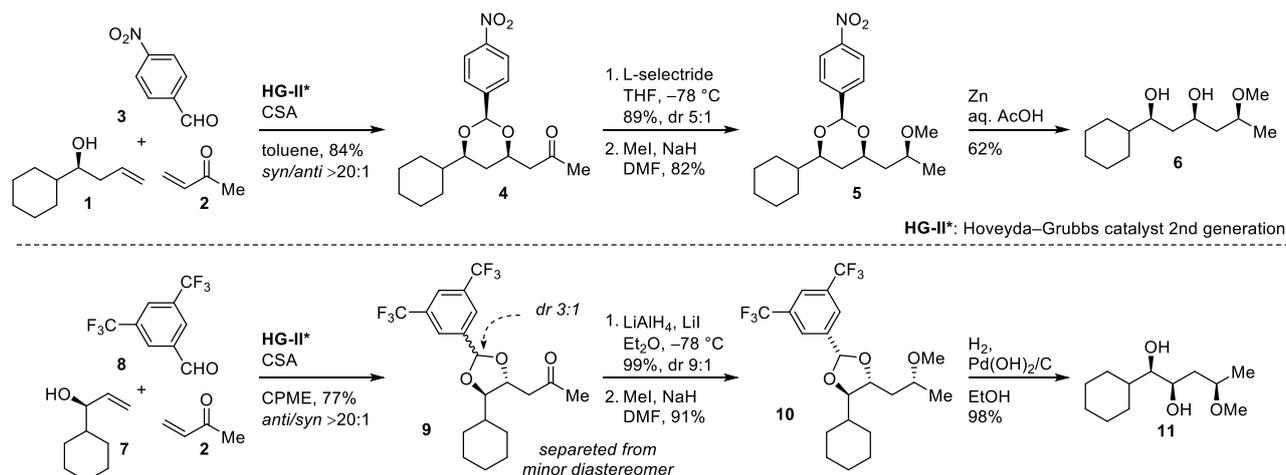


図 2. 三成分触媒的タンデム反応を基盤とする 1,2-および 1,3-ジオール合成法

3-2. NMR 計算/DP4+解析による leptolyngbyalide A–C/oscillariolide マクロ環部の相対配置帰属

マクロリドの NMR 計算における課題は、大員環骨格の柔軟性に起因して生じる多数の配座異性体に要する計算コストである。従来の GIAO NMR 計算/DP4+のプロトコルは、候補構造式に対する分子力場計算で得た配座群に対して、密度汎関数理論 (DFT) 計算による構造最適化を経て、最安定配座から任意のエネルギー差までの配座を NMR 計算する。このとき最も計算コストが高い構造最適化計算を相当数の配座に施すことが計算コスト肥大化の原因である。そこで、累積ボルツマン分布率を指標に DFT 計算 (構造最適化計算/NMR 計算) を施す配座を絞ることで、計算コストの低減化を試みた。

第一に、所属研究室で全合成した neopeltolide の合成中間体 **13a** の NMR データ (図 3)⁷ を用いて、ジアステレオマー群 (**13a–h**) の DP4+解析を行い、その確度を検証した。Neopeltolide はジャマイカの北海岸沖深海で採取された Neopeltidae 科海綿から単離されたマクロリドで、Wright らが NMR 構造解析により構造式 **12a** を提唱した⁷ が、のちに全合成により **12b** に構造改訂された⁸。なお、**13a** の C5 位の立体配置は全合成の最終段階における光延反応で反転する⁶。

任意の累積ボルツマン分布率を閾値として設定した場合の **13a–h** の総配座数はそれぞれ 55 (50%)、72 (60%)、100 (70%)、144 (80%)、239 (90%)、375 (95%)、918 (99%) であった (図 4a)。続いて、閾値ごとの ¹H/¹³C-DP4+解析の結果 (図 4b)、累積ボルツマン分布率 50, 60, 70%では **13c**, **13g** が第一位に占めされたが、80, 90, 95, 99%では所望の **13a** が第一位となった。また、各配座における最安定配座とのエネルギー差と累積ボルツマン分布率の推移 (図 4c) を見ると、ジアステレオマー (**13a–h**) 間で累積ボルツマン分布率 80%到達時のエネルギーに差が見られ、エネルギー差が最も小さい **13d** で 2.7 kJ/mol、最も大きい **13b** は 7.0 kJ/mol であった。ここで、累積ボルツマン分布率ではなく最安定配座とのエネルギー差 7.0 kJ/mol を閾値として設定した場合、DFT 計算を施す必要のある配座数は 176 であったので、累積ボルツマン分布率を指標としたほうが低コストで同程度の確度の結果を与えたことがわかった。

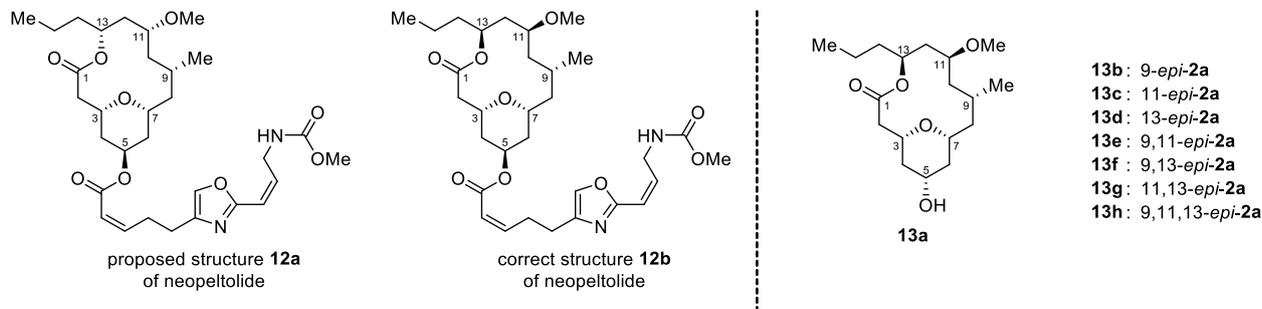


図 3. Neopeltolide および DP4+検証に用いたモデル構造 **13a**–**13h**

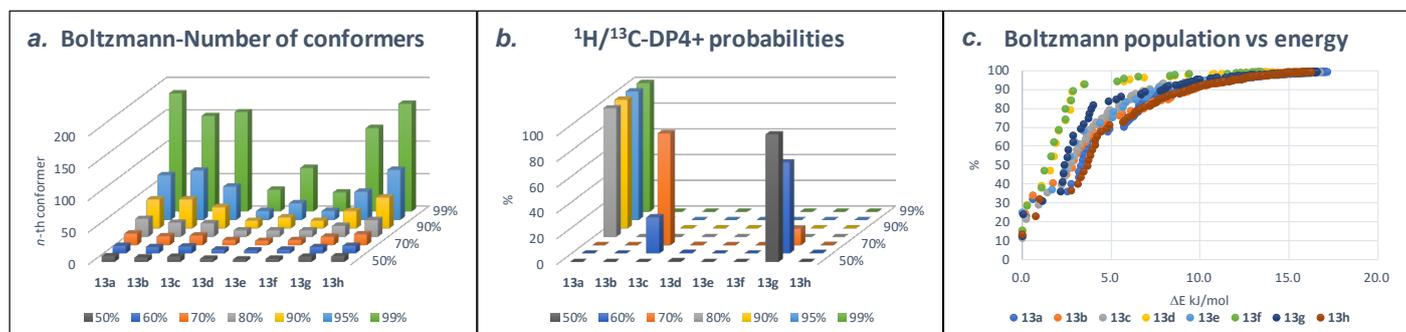


図 4. **13a** の DP4+解析

次に leptolyngbyalide A–C/oscillariolide マクロ環部の DP4+解析を行った結果、累積ボルツマン分布率 50, 60, 70, 80, 90, 95, 99%すべてで構造式 **14a** が 100%に近い確率で第一位に示された。また累積ボルツマン分布率 99%の全 57 個の配座を対象に配座クラスター解析を行ったところ、最安定配座 A と同様のマクロ環骨格を有した配座グループが全体の 97.4%を占めていた (図 5)。最安定配座 A は天然標品の NOESY 相関をすべて満たしており、leptolyngbyalide A–C/oscillariolide マクロ環部の相対配置は **14a** で示されると考えられる⁹。

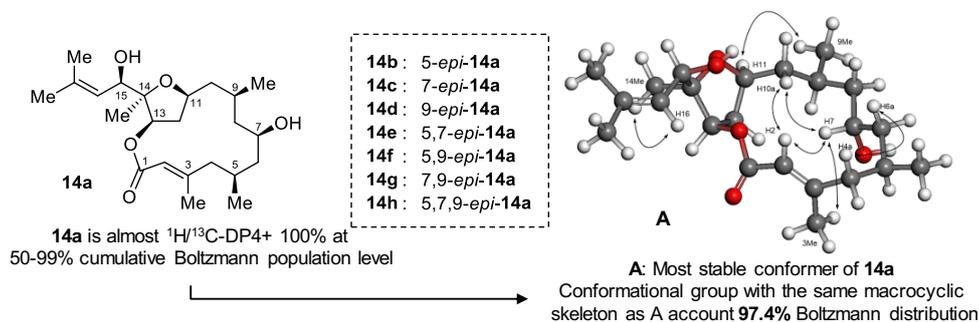


図 5. DP4+検証に用いたモデル構造 **14a**–**14h** および **14a** の最安定配座 A

3-3. Leptolyngbyalide A–C/oscillariolide の合成研究

GIAO NMR 計算/DP4+解析により leptolyngbyalide A–C/oscillariolide のマクロ環部の相対配置を归属できたので、最終的に全立体配置を全合成により証明することとした。本天然物群の長鎖ポリオール部は独自に開発したタンデム反応を駆使して合成できるものとし、本研究ではマクロ環部の合成研究を行った。出発原料である(*R*)-Roche ester から C7 位を長尾アルドール反応 (**15**→**16**)、C9 位をジアステレオ選択的 1,4-共役付加 (**17**→**18**) にて任意の立体配置で構築した後、数工程の変換でセコ酸 **20** まで導いた (図 6a)。ここで、**20** のマクロラクトン化を光延法にて試行したが、目的の環化体 **21** は得られなかった。また、C13 位の光延反転を試みたが反応は進行しなかった (図 6b)。これらの結果から、C13 位近傍の立体障害が原因で反応が進行しなかったと考察できる。さらにマクロラクトン化より先にテトラヒドロフラン環を構築することを試みたが、MOM 基が原因となり反応系の複雑化が起こるのみであった (図 6c)。したがって、leptolyngbyalide A–C/oscillariolide のマクロ環部を構築するには、最初にテトラヒドロフラン環を閉環した後にマクロ環構築に必要な炭素鎖を揃える合成戦略が望ましいことが明らかとなった。

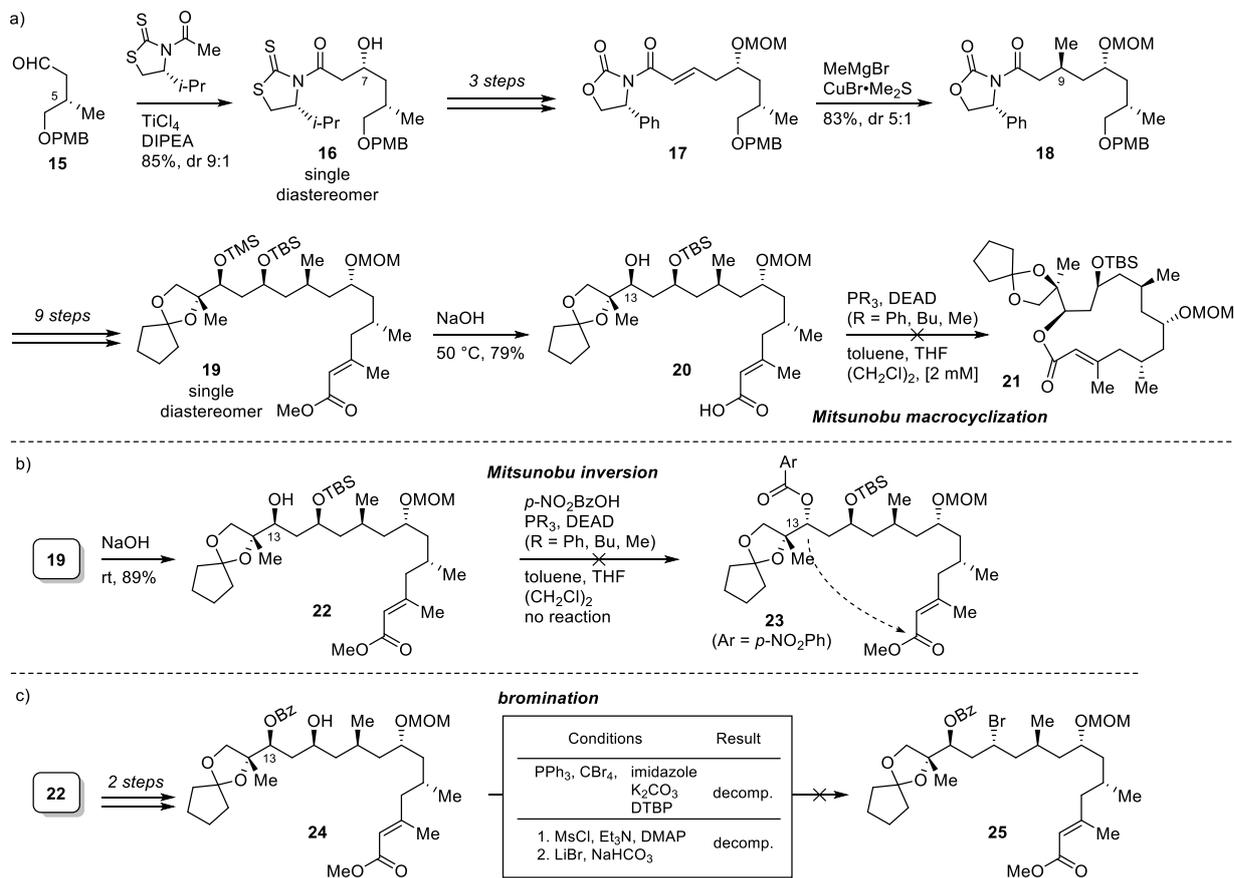


図 6. 構造式 14e に相当するモデル化合物の合成研究

4. 結論

- ・三成分連結型触媒的タンデム反応を基盤とするステップエコノミカルな 1,2-および 1,3-ジオール合成法を開発した。
- ・マクロリドの立体配置帰属における GIAO NMR 計算/DP4+解析の確度を検証し、累積ボルツマン分布率を指標に配座数を絞ることで、計算コストを低減しつつジアステレオマーを正確に判別できた。さらに、海洋ポリオールマクロリド leptolyngbyalide A-C/oscillariolide のマクロ環部の立体配置を構造式 14a で示される通り帰属した。
- ・分子内光延反応でマクロ環構築を行う合成計画で leptolyngbyalide A-C/oscillariolide のマクロ環部の探索合成を実施したが、C13 位近傍の立体障害により目的の環化体を得ることができなかった。最初にテトラヒドロフラン環を開環した後にマクロ環構築に必要な炭素鎖を揃える合成戦略が望ましいことが明らかとなった。

5. 参考文献

- 1) Pulay, P. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8261.
- 2) Sarotti, M. *et al. J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 12526.
- 3) Piel, J.; Moreno, P. *et al. Nat. Chem. Biol.* **2019**, *15*, 813.
- 4) Murakami, M. *et al. Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2391.
- 5) a) Murata, K.; Sakamoto, K.; Fuwa, H. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3730. b) Murata, K.; Takeshita, H.; Sakamoto, K.; Fuwa, H. *Chem. Asian J.* **2020**, *15*, 807. c) Murata, K.; Minami, R.; Fuwa, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2021**, *94*, 2028.
- 6) Nakazato, K.; Oda, M.; Fuwa, H. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 4003.
- 7) Wright, A. E. *et al. J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 412.
- 8) Panek, J. S. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9211.
- 9) Murata, K.; Mori, H.; Fuwa, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2022**, *95*, 1775.