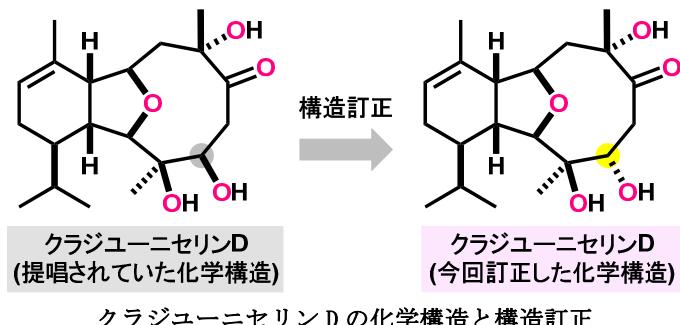


東京大学

12種のクラジエリン類の網羅的全合成 —多数の複雑天然物の全合成によって創薬研究の可能性を広げる—

発表のポイント

- ◆複雑に酸化された特異な3環性構造を有し、多岐にわたる生物活性を示すクラジエリン天然物の、網羅的全合成を達成しました。
- ◆独自に開発した分子構築戦略を用いることで、12種のクラジエリン類を効率的に全合成しました。また、計算化学的手法を併用することで、3種のクラジエリン類を初めて構造解明しました。
- ◆本研究成果を応用することで、多様な化学構造と生物活性を有する複雑天然物ライブラリーを創出でき、天然物を基盤とする創薬研究の加速が期待されます。



概要

東京大学大学院薬学系研究科の大賀恭平 大学院生、山田雄太郎 大学院生、長友優典 講師(研究当時)、藤野遙 特任助教、井上将行 教授の研究グループは、独自に開発したラジカル-極性交差型(注1)3成分連結反応を用いた収束的な合成戦略(注2)を活用することで、12種のクラジエリン類を網羅的に全合成(注3)しました。また、3種のクラジエリン類の正しい化学構造を初めて明らかにしました。

クラジエリン類は、インド太平洋地域に生息する八放サンゴが産生する天然物群です。本天然物群は、6/5/9員環が縮環した3環性炭素骨格を共有します。この共通骨格が酸素官能基や2重結合で様々に修飾されることで、多彩な化学構造を形成します。酸素官能基と2重結合の数が増えるほど、構造決定と全合成の難度が増大します。特に9員環上のC4位炭素原子が酸素官能基化されたC4位酸化型クラジエリン類は、構造決定と全合成が挑戦的であり、これまでほとんど全合成されてきませんでした。

今回、研究チームが網羅的全合成および構造解明を実現したクラジエリン類は、いずれもC4位酸化型クラジエリン類に属します。一連の研究成果は、計算化学と有機合成化学を戦略的に融合し、合成中間体を精密に設計することで実現できました。本研究で確立した網羅的合成戦略は、クラジエリン類に限らず多様な構造の天然物群へと応用でき、天然物合成化学および創薬化学の発展に寄与することが期待されます。

発表内容

〈研究の背景〉

クラジエリン類は、インド太平洋地域に生息する八放サンゴが産生する天然物群です。本天然物群に属する化合物は、抗がん、抗炎症、抗菌などの創薬上重要な生物活性を示すことが知られています。クラジエリン類は、6/5/9員環が縮環した3環性の共通炭素骨格が酸素官能基や2重結合で様々に修飾された、複雑な化学構造を有します。クラジエリン3環性炭素骨格の立体配座(注4)は、官能基修飾様式に応じて多様に変化します。この構造的特徴のため、クラジエリン類の複雑な化学構造を正しく決定し、有機合成化学的に組み上げていくことは、困難です。これまで全293種のクラジエリン類が単離されている一方で、全合成された天然物の数はわずか16種にとどまります。

C4位酸化型クラジエリン類は、クラジエリン3環性炭素骨格上のC4位が酸素官能基された天然物の総称です。C4位酸化型クラジエリン類は、自然界からわずかな量しか単離できません。一方で、酸素官能基が高度に集積した複雑な化学構造のため、C4位酸化型クラジエリン類の化学的合成例は限られています。その結果、C4位酸化型クラジエリン類の生物活性に関する知見は、ほとんど得られていません。多数の合成未踏C4位酸化型クラジエリン類を網羅的に全合成する方法を開拓できれば、クラジエリン類を基盤とする天然物創薬研究への展開が期待されます。

〈研究の内容〉

本研究では、12種のC4位酸化型クラジエリン類を全合成の標的天然物として設定しました。このうち、クラジユーニセリンD、クラジエロイドA、およびクラジエロイドCの3種の天然物に関しては、従来提唱されていた化学構造の立体化学(注5)の一部が未決定、もしくはその決定根拠が不明瞭でした。研究チームは、計算化学的手法を用いることで、クラジユーニセリンD、クラジエロイドA、およびクラジエロイドCの正しい化学構造を推定しました。まず、これら3種の天然物として可能性のある全てのジアステレオマー(注6)のNMR化学シフト(注7)を計算しました。続いて、DP4+解析(注8)により計算値と天然物の実測値の比較を行い、各ジアステレオマーが天然物の正しい構造である確率を算出しました。99%以上の高い確率を示したジアステレオマーをそれぞれの天然物の真の化学構造と推定しました。図1に示したクラジユーニセリンDおよびクラジエロイドAの例では、従前の提唱構造と今回新たに推定した構造の間で、星印で示した立体化学が異なります。

続けて、12種のC4位酸化型クラジエリン類を網羅的に全合成しました(図1)。この際、標的天然物群に共通する多数の酸素官能基と立体化学を有する3環性の共通中間体を合成したのち(第1段階)、天然物間で異なる部分構造を導入する(第2段階)独創的な合成戦略を開発しました。第1段階では、本研究グループが2015年に開発したラジカル-極性交差型反応(*Chem. Sci.* 2015, 6, 2765)を用いることで、3つの複雑な部分構造(フラグメント)を収束的に連結し、1工程で構造を複雑化しました。その後、フラグメントに予め備えた酸素官能基や臭素原子を活用することで、還元的エーテル環化により5員環を、閉環メタセシス反応により9員環をそれぞれ形成し、共通中間体へと誘導しました。第2段階では、共通中間体に備わるヘミアセタール(注9)と2つのオレフィンを変換し、9員環上のアルコールに対してアシル基を位置選択的に導入することで、12種のC4位酸化型クラジエリン類を合成しました。合成したすべてのクラジエリン類の構造データは、対応する天然物のデータと一致しました。したがって、計算化学によって推定したクラジユーニセリンD、クラジエロイドA、およびクラジエロイドCの化学構造が正しいことが証明でき、これらの天然物の真の構造を解明しました。

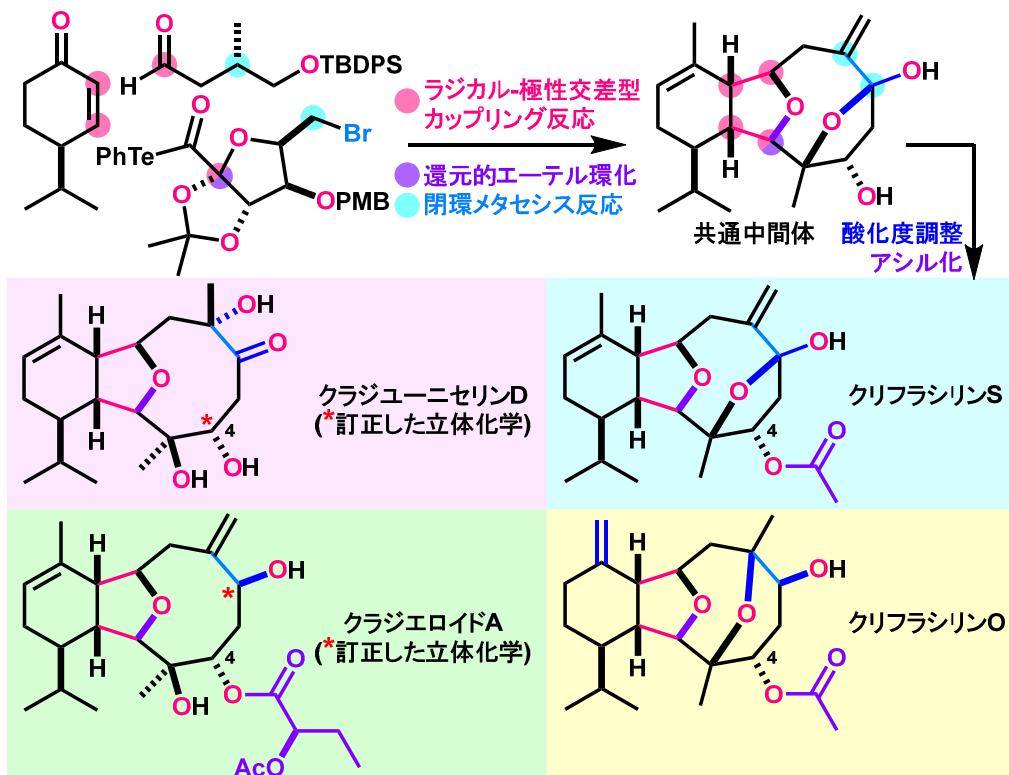


図1：C4位酸化型クラジエリン類の網羅的全合成および構造訂正

〈今後の展望〉

本研究では、3つの高酸化度フラグメントの収束的な連結を経た3環性共通中間体の構築と、共通中間体の部分構造の多様な変換により、12種のC4位酸化型クラジエリン天然物を網羅的に全合成しました。また、計算化学的手法を組み合わせることで、これまで未知であった3つの天然物の正しい化学構造を明らかにしました。

本成果は、これまで合成法が存在しなかった10種のクラジエリン天然物の合成的供給を可能とし、クラジエリン天然物を題材とする創薬研究への道筋を切り拓くものです。本研究で確立した新規合成戦略は、高い一般性を有します。クラジエリン類にとどまらず、多様な高酸化度複雑天然物への網羅的全合成へと展開可能であり、天然物合成化学と創薬化学の進展へ貢献することが期待されます。

発表者・研究者等情報

東京大学大学院薬学系研究科

井上 将行	教授
長友 優典	講師（研究当時）
藤野 遥	特任助教
大賀 恭平	博士課程
山田 雄太郎	博士課程

論文情報

雑誌名 : Journal of the American Chemical Society

題 名 : Collective Total Synthesis of 12 C4-Oxygenated Cladiellins and Structure Elucidation of Cladieunicellin D and Cladielloides A/C

著者名 : Kyohei Oga, Yutaro Yamada, Masanori Nagatomo, Haruka Fujino, and Masayuki Inoue*

D O I : 10.1021/jacs.5c19112

U R L : <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jacs.5c19112>

研究助成

本研究は、日本学術振興会(JSPS) [科学研究補助金 基盤研究(S) (22H04970 : 研究代表者 井上将行)、学術変革領域研究(A) (24H01838 : 研究代表者 井上将行)、若手研究 (23K13740 : 研究代表者 藤野遙)、基盤研究(C) (25K08653 : 研究代表者 藤野遙)、特別研究員奨励費 (24KJ0778 : 特別研究員 大賀恭平)、特別研究員奨励費 (25KJ1186 : 特別研究員 山田雄太郎)]の支援を受けて実施しました。

用語解説

- (注1) ラジカル-極性交差型反応 : 電子は通常 2 個 1 組で軌道上に存在しており、この化学種が介在する反応を極性反応と言います。一方で、電子が軌道上に 1 つしか存在しない化学種をラジカルと呼称し、ラジカルを用いた反応をラジカル反応と言います。ラジカル-極性交差型反応とは、ラジカル反応により生じた中間体からさらに極性反応が進行することで最終生成物を与える反応のことを指します。
- (注2) 収束的な合成戦略 : 標的天然物の炭素骨格を複数のフラグメントに分割し、合成したフラグメント同士の連結により天然物を合成する戦略です。炭素骨格を 1 つ 1 つ構築する方法と比較して、合成経路が短工程化できます。
- (注3) 全合成 : 多段階の反応を組み合わせることで、単純な構造を有する化合物から標的となる天然物を完全化学合成することです。
- (注4) 立体配座 : 分子を構成する各原子間の単結合が回転することで、分子全体の 3 次元構造は様々に変化します。立体配座とは、このとき取りうる各 3 次元構造のことを指します。単に、配座とも言います。
- (注5) 立体化学 : ある中心炭素原子に対して 4 つの異なる原子(団)が置換しているとき、互いに重ね合わせることのできない 2 つの異なる 3 次元構造が存在します。立体化学とは、この中心炭素原子自体、もしくは中心炭素に置換した 4 つの原子(団)が作り出す 3 次元的環境のことを指します。
- (注6) ジアステレオマー : 立体化学のみ異なる異性体を、立体異性体と言います。複数の立体化学を持つ化合物の場合、互いに鏡像関係にある異性体と鏡像関係にない異性体の組み合わせが存在し、後者をジアステレオマーと言います。
- (注7) NMR 化学シフト : NMR とは、Nuclear Magnetic Resonance(核磁気共鳴)の略称で、外部磁場に置かれた原子核が特定の周波数の電磁波と共に鳴る現象を指します。同じ原子核種を観測対象とする場合でも、結合する原子(団)や近接する原子(団)に応じて共鳴の度合いが変化し、この差分を化学シフトと言います。分子が異なる場合は化学シフトの組み合わせも変わってくるため、化学シフトは NMR を用いた構造決定における重要な情報となります。

- (注8) DP4+解析：NMR 計算により得られた各化合物の化学シフトを統計学的に評価する手法として、2015 年に Sarotti らにより開発されました(*J. Org. Chem.* 2015, 80, 12526)。簡便かつ信頼性が高いことから、複雑化合物の構造決定において近年積極的に使用されています。
- (注9) ヘミアセタール：RO-C-OH という部分構造を指します。

問合せ先

〈研究内容について〉

東京大学大学院薬学系研究科

教授 井上 将行 (いのうえ まさゆき)

Tel : 03-5841-1354 E-mail : inoue@mol.f.u-tokyo.ac.jp

〈機関窓口〉

東京大学大学院薬学系研究科 庶務チーム

Tel : 03-5841-4702 E-mail : shomu@mol.f.u-tokyo.ac.jp