PRESS RELEASE

東京大学

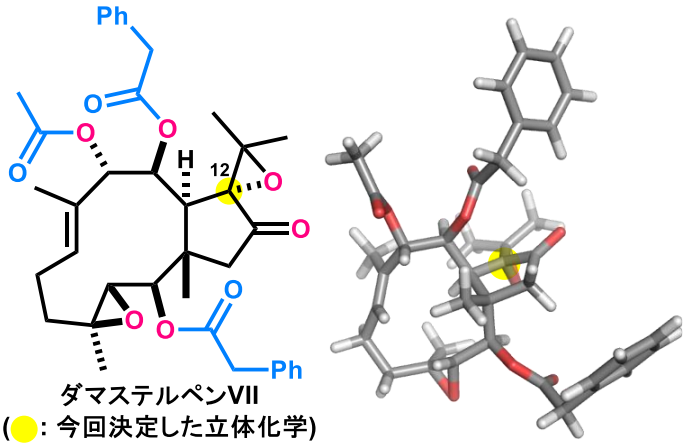
抗ヘルペスウイルス活性を示す複雑天然物の化学合成
――4 種のダマステルペン類の全合成――

発表のポイント

◆キンポウゲ科植物から単離され、抗ヒトヘルペス活性を示す天然物であるダマステルペンⅡ、Ⅳ、ⅤおよびⅦの世界初の全合成を達成しました。

◆3 成分連結反応を用いた炭素骨格構築戦略と、分子の特徴的な 3 次元構造を利用した酸素官能基修飾により、4 種のダマステルペン類を 26-29 工程で全合成しました。また、ダマステルペンⅦの完全な化学構造を、初めて明らかにしました。

◆本研究で確立した合成戦略を応用することで、同様に官能基化された他の複雑天然物の全合成が可能となり、天然物創薬の更なる発展が期待されます。



ダマステルペン VII の化学構造

概要

東京大学大学院薬学系研究科の山田雄太郎　大学院生、藤野遥　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(注 2)な炭素骨格構築戦略と、分子の特徴的な 3 次元構造を利用した酸素官能基修飾によって、ダマステルペンⅡ、Ⅳ、ⅤおよびⅦの 4 種の天然物を世界で初めて全合成(注 3)しました。また、未決定であったダマステルペンⅦの C12 位立体化学(注 4)を、初めて明らかにしました。

ダマステルペンⅡ、Ⅳ、ⅤおよびⅦは、キンポウゲ科植物より単離された抗ヒトヘルペスウイルス活性を示す天然物です。これらの天然物は、11/5 員環が縮環(注 5)した特徴的な 2 環性炭素骨格を共有します。この共通炭素骨格が多数の酸素官能基で様々に修飾され、このうちヒドロキシ基(注 6)には 2-4 種類の異なるアシル基(注 7)が置換しています。ダマステルペン類の複雑な構造を合成化学的に組み上げることは困難であり、これまでに全合成に成功した例は報告されていませんでした。

今回研究チームが達成した成果により、天然物の炭素骨格構築におけるラジカル-極性交差型 3 成分連結反応の有用性と、酸素官能基変換における合成中間体の戦略的な 3 次元構造制御の

重要性が実証されました。新たに開発された方法論や戦略は、ダマステルペン類以外の多くの複雑天然物にも応用可能です。さらには、これらの天然物を基盤とした創薬研究を加速することが期待されます。

発表内容

〈研究の背景〉

ダマステルペンⅡ、Ⅳ、ⅤおよびⅦは、キンポウゲ科植物であるクロタネソウの種子より単離された天然物です。いずれの化合物も、ヒトヘルペスウイルスの増殖を阻害する活性を示します。ヒトヘルペスウイルスは、口唇ヘルペスに加えて、ヒトに重篤な症状をもたらす単純ヘルペス脳炎の原因ウイルスです。したがってダマステルペン類は、これらの疾患に対する治療薬のシード化合物として機能することが期待されます。一方で、本天然物の植物からの単離量は限られており、その創薬応用に際しては全合成による量的供給が不可欠です。しかし、ダマステルペン類の全合成は挑戦的な課題であり、これまでに全合成例は存在しませんでした。

ダマステルペン類の様々な構造的特徴が、全合成難度を高める要因になります。これらの天然物は、ドラベラン骨格と呼ばれる 11/5 員環が縮環した特異な 2 環性炭素骨格を共有します。この共通炭素骨格がヒドロキシ基・ケトン(注 8)・エポキシド(注 9)の 3 種類の酸素官能基で様々に修飾されており、このうちヒドロキシ基には 2-4 種類の異なるアシル基が置換しています。ダマステルペン類は、ドラベラン骨格を有する天然物の中で最も高度に酸素官能基化された化合物群です。ダマステルペン類を全合成するためには、11 員環を含む特異なドラベラン骨格に対して多数の酸素官能基を位置・立体選択的に導入する多くの分子変換を実現する必要があります。

〈研究の内容〉

本研究では、様々な酸素官能基修飾様式を有する 4 種のダマステルペン類を効率的に全合成するため、2 段階より成る合成戦略を立案しました。第 1 段階では、4 種のダマステルペン類に共通する構造的特徴を全て備える 2 環性の共通中間体を短工程で合成します。第 2 段階では、4 種のダマステルペン類の間で異なる酸素官能基とアシル基を、共通中間体に対して位置・立体選択的に導入します。本戦略に基づくことで、合成標的として設定した 4 種のダマステルペン類を効率的に全合成できます。

第 1 段階では、予め官能基化された 4 つのフラグメントを収束的に連結することで、多数の酸素官能基を備える共通中間体を効率的に合成しました。まず初めに、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、5 員環フラグメントを含む 3 つのフラグメントを一挙に連結しました。その後、第 4 のフラグメントである不飽和炭素鎖(注 10)を 5 員環部に対して導入し、ダマステルペン類が有する全 20 骨格炭素原子の導入を完了しました。合成中間体に 4 個存在するオレフィン(注 11)のうち特定の 1 か所のみを位置・立体選択的にエポキシ化したのち、別の 2 個のオレフィンを反応点とする閉環メタセシス反応により 11 員環形成を行うことで、2 環性の共通中間体を合成しました。

第 2 段階では、共通中間体の化学構造を利用した位置・立体選択的な酸素官能基変換を行うことで、4 種のダマステルペン類を全合成しました。共通中間体に含まれる 4 個のヒドロキシ基は、保護基(注 12)の有無と 3 次元構造を反映した立体的環境により、異なる反応性を示します。この性質を活用することで、4 種類の異なるアシル基をそれぞれ位置選択的に導入し、ダマステルペンⅣを全合成しました。また、同様の変換により、ダマステルペンⅣとアシル化様式が異なる 1 種類の類縁体(ダマステルペンⅡ)を全合成しました。次に、4 個のアシル基の導

入に加えて、共通中間体に備わる 2 個のオレフィンのうち 3 置換オレフィンのみを位置・立体選択的にエポキシ化することで、ダマステルペンⅤへと導きました。一方、4 置換オレフィンのみを位置選択的にエポキシ化し、1 個のヒドロキシ基の酸化と 3 個のヒドロキシ基へのアシル基導入を行うことで、ダマステルペンⅦを合成しました。この際、共通中間体の 2 個のオレフィンの近傍にそれぞれ存在する異なるヒドロキシ基を利用することで、エポキシ化反応の位置選択性を制御しました。また、ダマステルペンⅦを全合成することで、黄色でハイライトした立体化学を初めて明らかにしました。

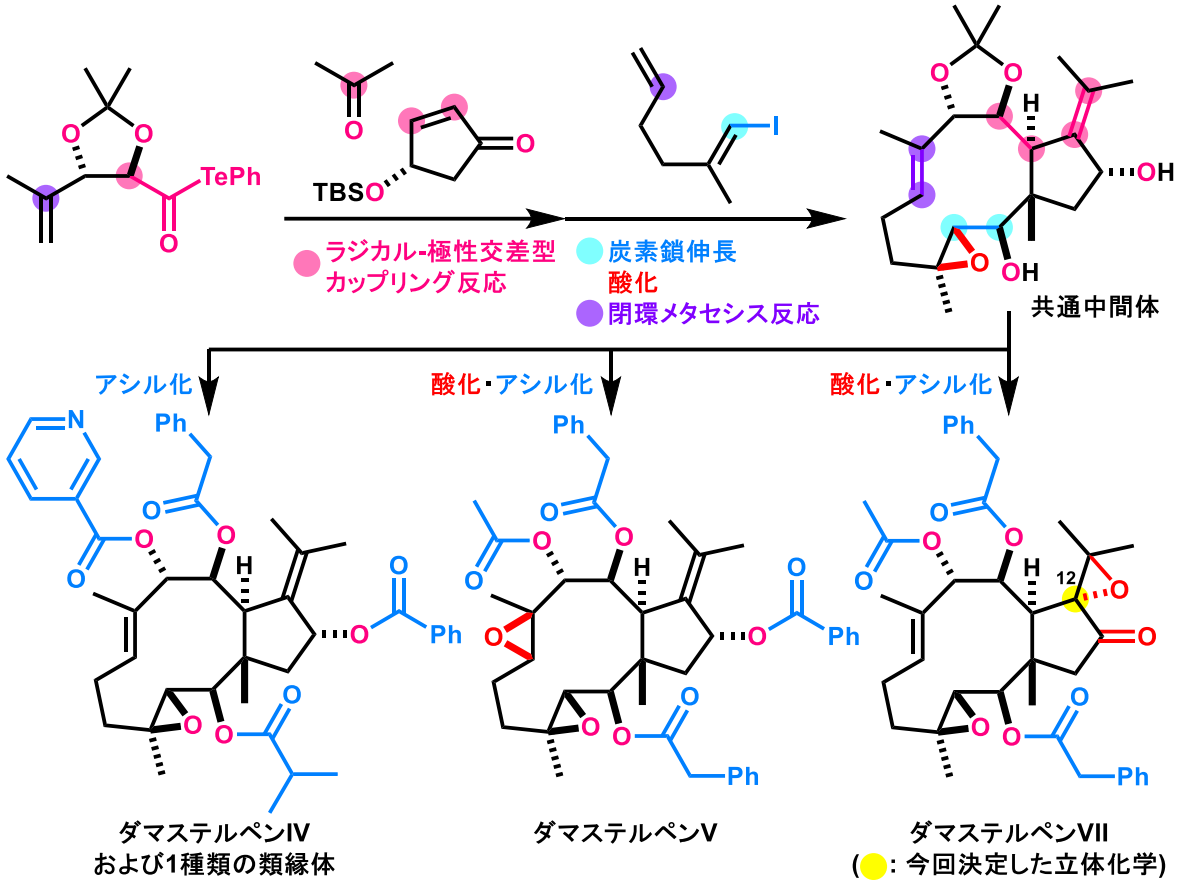


図 1：4 種のダマステルペン類の全合成

〈今後の展望〉

本研究では、ラジカル−極性交差型 3 成分連結反応を鍵とする 2 環性共通中間体の構築と、共通中間体に備わる多数の酸素官能基の位置・立体選択的な変換により、ダマステルペンⅡ、Ⅳ、ⅤおよびⅦの 4 種の天然物を世界で初めて全合成しました。本成果を通じて、複雑天然物の炭素骨格構築におけるラジカル−極性交差型 3 成分連結反応の有用性と、酸素官能基変換における合成中間体の 3 次元構造制御の重要性を実証しました。

創薬上重要な生物活性を示す複雑天然物は多数存在しますが、その大部分について未だ全合成が達成されていません。本研究で新たに開発された方法論や戦略は、ダマステルペン類にとどまらず様々な炭素骨格・酸素官能基修飾様式を有する複雑天然物の全合成へ展開可能です。そのため、本研究成果は、有機合成化学・天然物合成化学の進展に資するのみならず、天然創薬へ寄与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
藤野　遥　　特任助教
山田　雄太郎　博士課程

論文情報

雑誌名：Journal of the American Chemical Society
題　名：Total Synthesis of Damasterpenes II, IV, V, and VII (10月30日付掲載)
著者名：Yutaro Yamada, Haruka Fujino, and Masayuki Inoue*
D O I：10.1021/jacs.6c17218
U R L：https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jacs.6c17218

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および25K24509：研究代表者 井上将行)、学術変革領域研究(A) (24H01838および26H00869：研究代表者 井上将行)、基盤研究(C) (25K08653：研究代表者 藤野遥)、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：標的天然物の炭素骨格を複数のフラグメント(部分構造)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を、収束的な合成戦略と言います。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5）　縮環：2つの環が2つの原子を共有して結合した構造のことを指します。

（注6）　ヒドロキシ基：HO-の部分構造を持つ化合物のことを指します。

（注7）　アシル基：R-CO-の構造を持つ官能基のことを指します(Rは炭素官能基を表します)。アシル基を導入する反応のことを、アシル化と呼びます。

（注8）　ケトン：R-CO-R’の構造を持つ官能基のことを指します。

（注9）　エポキシド：1つの酸素原子と2つの炭素原子で構築された3員環構造のことを指します。エポキシドを導入する反応のことを、エポキシ化と呼びます。

（注10）　不飽和炭素鎖：2 重結合や 3 重結合のことを、不飽和結合と呼びます。不飽和炭素鎖とは、不飽和結合を含む炭素鎖のことを指します。

（注11）　オレフィン：炭素-炭素 2 重結合のことを、オレフィンと呼びます。この際、炭素-炭素 2 重結合を構成する 2 つの炭素原子の置換基総数を指定して、1 置換オレフィン、2 置換オレフィン、3 置換オレフィン、4 置換オレフィンと呼ぶことがあります。

（注12）　保護基：反応性の高い官能基を、その後の化学反応で反応しない不活性な官能基に変換することを、保護と呼びます。保護基とは、保護に用いる官能基のことです。

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