

## 研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB	複雑大環状天然物の全合成・全立体構造決定・構造活性相関解明				
研究テーマ (欧文) AZ	Total Synthesis, Structure Determination, and Structure-Activity Relationships of a Complex Macrolide Natural Product				
研究氏 代表 者	カナ CC	姓)フワ	名)ハルヒコ	研究期間 B	2016 ~ 2017 年
	漢字 CB	不破	春彦	報告年度 YR	2017 年
	ローマ字 CZ	Fuwa	Haruhiko	研究機関名	中央大学
研究代表者 CD 所属機関・職名	中央大学工学部・教授				
概要 EA (600 字~800 字程度にまとめてください。)	<p>本研究は、沖縄県西表島近海の海底砂泥より分離された、渦鞭毛藻 <i>Amphidinium</i> sp. の HYA024 株由来の細胞毒性 23 員環マクロリド天然物イリオモテオリド-2a の全合成と全立体配置決定、および、構造活性相関解明を目的とした。我々は本天然物の提出構造式を、それぞれ独立に合成可能な部分構造から収束的に全合成することに成功した。すなわち、鈴木-宮浦反応とエステル縮合により三つの部分構造を連結した後、閉環メタセシス反応でマクロ環の構築を行った。しかし、合成品の NMR スペクトルデータは天然標品のそれと一致しなかったことから、提出構造式の帰属に誤りがあることが明らかとなった。天然標品および合成品の NMR スペクトルデータを詳細に検討した結果、天然物の C12 位と C13 位の相対配置が誤って <i>threo</i> と帰属された可能性が示唆された。そこで、C12/C13 の相対配置が <i>erythro</i> である立体異性体二種類、すなわち、提出構造式の 9, 11, 12-<i>epi</i> 体および 13, 15, 16-<i>epi</i> 体を全合成した結果、提出構造式の 9, 11, 12-<i>epi</i> 体の NMR スペクトルデータが天然標品のそれと完全に一致したことから、本天然物の相対配置が明らかとなった。しかし、合成した提出構造式の 9, 11, 12-<i>epi</i> 体の比旋光度は天然標品のそれとまったく一致しなかった。このため、提出構造式の 9, 11, 12-<i>epi</i> 体のエナンチオマーも全合成し、天然標品と合成品のキラル HPLC 分析を行うことで、本天然物の絶対配置を決定することに成功した。</p>				
キーワード FA	マクロリド	全合成	構造改訂	絶対配置	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA									
研究機関番号 AC					シート番号									

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>	Total Synthesis and Stereochemical Revision of Iriomoteolide-2a							
	著者名 <sup>GA</sup>	K. Sakamoto et al.	雑誌名 <sup>GC</sup>	Angewandte Chemie, International Edition					
	ページ <sup>GF</sup>	印刷中	発行年 <sup>GE</sup>	2	0	1	8	巻号 <sup>GD</sup>	
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	～	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	～	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
図書	著者名 <sup>HA</sup>								
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	
図書	著者名 <sup>HA</sup>								
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	

欧文概要<sup>EZ</sup>

This project involved total synthesis, structure elucidation, and structure-activity relationships of iriomoteolide-2a, a cytotoxic marine macrolide natural product, identified from a cultured broth of the benthic dinoflagellate *Amphidinium* sp. HYA024 strain. Total synthesis of the proposed structure of iriomoteolide-2a was achieved in a convergent manner by a late-stage fragment assembly exploiting a Suzuki-Miyaura coupling, a Yamaguchi esterification, and a ring-closing metathesis. However, it was found that the NMR spectroscopic data of our synthetic material did not match those of the authentic material. After careful inspection of the available NMR data, we suspected that the relative configuration of C12/C13 had been incorrectly assigned as *threo* in the proposed structure. Accordingly, we synthesized two possible C12/C13 *erythro* isomers of the proposed structure to identify that the NMR data of the 9,11,12-epimer of the proposed structure were in full agreement with those of the natural product. Moreover, chiral LC-MS analysis of our synthetic material with authentic reference unequivocally established the absolute configuration of the natural product. Thus, we successfully completed the total syntheses of the proposed and correct structures of iriomoteolide-2a and established its absolute configuration.