

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	強力な生物活性を有する巨大海洋天然物の効率的全合成と完全構造解明				
研究テーマ (欧文) AZ	Efficient Total Synthesis and Complete Structural Elucidation of the Huge Marine Natural Products Possessing the Potent Biological Activities				
研究氏 代 表 名 者	カタカナ CC	姓)タムラ	名)ヒロシ	研究期間 B	2014 ~ 2015年
	漢字 CB	高村	浩由	報告年度 YR	2015年
	ローマ字 CZ	Takamura	Hiroyoshi	研究機関名	岡山大学
研究代表者 CD 所属機関・職名	岡山大学大学院自然科学研究科・准教授				
概要 EA (600字~800字程度にまとめてください。) 生物活性天然有機化合物は、約 40 億年という長い年月をかけて生命とともに進化を続けてきた。この永年に渡る進化の過程で獲得および蓄積された構造と機能は、人知を凌駕するほど精密である。生物活性天然物は官能基や分子形状を介して生体内標的分子と特異的に相互作用することで、その機能つまり生物活性を発現する。したがって、多官能基化された巨大天然物は、生体内標的分子と多点で相互作用したり、また複数の標的分子と同時に相互作用することで、その機能が高まる可能性がある。つまり、巨大天然物は強力な生物活性を持ちうる。 巨大海洋天然物は複雑な構造と強力な生物活性を有することから、合成化学・生物学・医薬学などの様々な分野から注目を集めている。しかしながら自然界においては微量成分であるため、天然物の量的確保は困難である。したがって、これらの天然物の試料供給・構造決定・作用機序解明において、化学合成は必要不可欠である。本研究ではポリエーテル天然物シガトキシン CTX3C およびポリオール天然物シンビオジノライドを研究対象とし、その効率的全合成と完全構造解明を目指して検討を行った。 シガトキシン CTX3C はシガテラ食中毒の主要原因毒として知られるポリエーテル天然物である。以前までの研究により、A-E 環部と H-M 環部の左右両フラグメントの合成が完了しており、本研究では分子中央部の EFGH 環部の構築について検討を行った。E 環部アルコールと H 環部カルボン酸とを連結した後、分子内アリル化により立体選択的に G 環部を構築した。続いて、オレフィン閉環メタセシスにより 9 員環である F 環を構築することで、目的とする EFGH 環部の合成を完了した。 シンビオジノライドは分子量 2,860 と 61 個の不斉中心を有するポリオール天然物である。巨大かつ複雑な分子構造を有することから、その構造解析は困難を極め、立体構造は未解明のままである。そこで現在、その完全構造解明に向けて合成化学的アプローチを試みている。 本研究では C1-C13 フラグメントの合成と構造決定について検討した。まず、本フラグメントの分解生成物に対する詳細な NMR 解析を行うことで、考え得るジアステレオマーを 8 つから 4 つに絞り込んだ。次に 4 つの標的分子の合成を検討し、統一的かつ立体発散的にこれらを合成した。合成完了後、4 つの合成品と分解生成物との NMR データの比較を行うことで、C1-C13 フラグメントの相対立体構造を合成化学的に決定した。 一方で、C79-C104 フラグメントの構造解明についても検討した。まず、Julia-Kocienski オレフィン化および Sharpless 不斉ジヒドロキシル化を鍵反応に用いることで、提唱立体構造を有する本フラグメントを合成した。続いて、合成品と天然物との NMR データを比較したところ、大きな差が観測されたため、その立体構造に疑義が生じた。 前述の結果を受け、C79-C104 フラグメントを C79-C97 フラグメントと C94-C104 フラグメントの 2 つに分割することとした。すなわち、C79-C97 フラグメントおよび C94-C104 フラグメント各々の立体構造を決定後、両者の相対配置を C95 位の立体化学を介してつなぎ合わせ、C79-C104 フラグメント全体の立体構造を決定するという計画である。まず、C79-C97 フラグメントおよび C94-C104 フラグメントの 8 つの考え得るジアステレオマーをそれぞれ合成し、天然物との NMR データの比較を行うことで、両フラグメントの候補化合物をそれぞれ 2 つずつ提示することができた。次に、両フラグメントの立体構造をつなぎ合わせることで C79-C104 フラグメントの候補化合物を 4 つ提示した。この 4 つの候補化合物を立体発散的に全て合成し、合成品と天然物との NMR データの比較を行うことで、C79-C104 フラグメントの相対立体構造を明らかにすることができた。					
キーワード FA	天然物	生物活性	全合成	構造解明	

(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 ^{GB}	Convergent Synthesis of the EFGH Ring System of Ciguatoxin CTX3C							
	著者名 ^{GA}	Kadota, I. et al.	雑誌名 ^{GC}	Tetrahedron					
	ページ ^{GF}	6547～6558	発行年 ^{GE}	2	0	1	5	巻号 ^{GD}	71
雑誌	論文標題 ^{GB}	Stereodivergent Synthesis and Relative Stereostructure of the C1-C13 Fragment of Symbiodinolide							
	著者名 ^{GA}	Takamura, H. et al.	雑誌名 ^{GC}	J. Org. Chem.					
	ページ ^{GF}	3111～3123	発行年 ^{GE}	2	0	1	5	巻号 ^{GD}	80
雑誌	論文標題 ^{GB}	Stereoselective Synthesis of the Proposed C79-C104 Fragment of Symbiodinolide							
	著者名 ^{GA}	Takamura, H. et al.	雑誌名 ^{GC}	Chem. Eur. J.					
	ページ ^{GF}	1979～1983	発行年 ^{GE}	2	0	1	6	巻号 ^{GD}	22
雑誌	論文標題 ^{GB}	Stereodivergent Synthesis and Stereochemical Reassignment of the C79-C104 Fragment of Symbiodinolide							
	著者名 ^{GA}	Takamura, H. et al.	雑誌名 ^{GC}	Chem. Eur. J.					
	ページ ^{GF}	1984～1996	発行年 ^{HD}	2	0	1	6	巻号 ^{GD}	22
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要^{EZ}

The huge marine natural products have attracted attention in synthetic chemistry, biology, and pharmaceutical science since they have the complex structures and potent biological activities. In this research, total synthesis of the polyether natural product ciguatoxin CTX3C and structural elucidation of the polyol natural product symbiodinolide were examined.

The synthesis of the A-E ring system and the H-M ring system of ciguatoxin CTX3C was previously achieved and this research has focused on the synthesis of the EFGH ring system. Thus, after the E ring system alcohol and the H ring system carboxylic acid were connected, the G ring system was constructed by intramolecular allylation, stereoselectively. The nine-membered F ring was constructed by ring-closing metathesis, which led to the synthesis of the EFGH ring system.

The synthesis of the C1-C13 fragment of symbiodinolide toward the structural determination was investigated. Thus, structural analysis of the degraded product of this fragment was carried out, which decreased the number of the possible diastereomer from eight to four. The unified and stereodivergent synthesis of the suggested four possible diastereomers was accomplished, which resulted in the elucidation of the relative stereochemistry of this fragment.

The synthesis of the C79-C104 fragment of symbiodinolide was also examined. The desired product possessing the originally proposed stereostructure was synthesized in a convergent manner. Comparison of the NMR data between the synthetic and the natural products revealed that the stereochemistry of this fragment should be reconsidered.

Toward the stereostructural reassignment of the C79-C104 fragment, a two-phase approach was selected: 1) stereostructural elucidation of the respective C79-C97 and C94-C104 fragments and 2) stereostructural determination of the C79-C104 fragment by using the results obtained in the first phase. The stereodivergent synthesis of 20 diastereomers, eight for the respective C79-C97 and C94-C104 fragments and four for the C79-C104 fragment, was achieved. NMR data comparison between the synthetic and the natural products elucidated the relative stereostructure of the C79-C104 fragment of symbiodinolide.