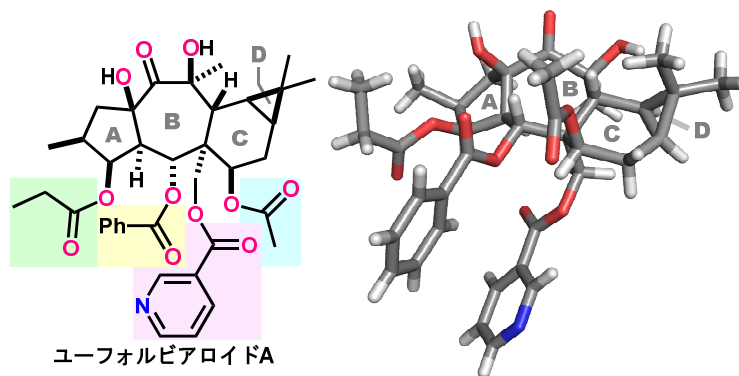


東京大学

ユーフォルビアロイド A の全合成 ——4 種のエステルが密集した複雑天然物の完全化学合成——

発表のポイント

- ◆ 特異な 4 環性炭素骨格上に 4 種のエステルが密集した複雑な化学構造を有し、抗炎症作用を示す天然物であるユーフォルビアロイド A の世界初の全合成を達成しました。
- ◆ 独自に開発した強力なラジカル反応を含む 3 個の炭素-炭素結合形成反応を組み合わせることで高酸化度炭素骨格の構築を完了したのち、異なるアルコールにアシル基を位置選択的に導入して 4 種のエステルを形成しました。
- ◆ 本研究で確立した合成戦略を応用することで、多様なエステルを持つ複雑天然物を基盤とした創薬研究の加速が期待されます。



ユーフォルビアロイド A

ユーフォルビアロイド A の化学構造

概要

東京大学大学院薬学系研究科の田口淳一 大学院生、深谷慎太郎 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反応(注 1)を含む 3 個の炭素-炭素結合形成(注 2)反応を組み合わせた複雑分子骨格構築と、4 種のエステル(注 3)の形成によって、ユーフォルビアロイド A の世界初の全合成を達成しました。

ユーフォルビアロイド A は、トウダイグサ科の植物から単離され、抗炎症作用を示す天然物です。本天然物は 5/7/6/3 員環(ABCD 環)が高度に縮環(注 4)した炭素骨格上に、11 個の連続する不斉炭素(注 5)と 7 個の酸素官能基が密集した化学構造を有します。さらに、図示した構造式の下側に集中した 4 個のアルコールがアシル基(注 6)で修飾され、4 種のエステルを形成しています。ユーフォルビアロイド A の生物活性の発現に寄与するこれらの特徴的な化学構造要素の全てが、本天然物の化学構造複雑性と化学合成挑戦性を格段に高めています。これまで、ユーフォルビアロイド A およびその 4 環性炭素骨格を共有する類縁天然物の全合成は達成されていませんでした。

今回本研究グループが達成した全合成により、「ユーフォルビアロイド A に固有である、高度に酸素官能基化された 4 環性炭素骨格の構築」および「密集したアルコールからの位置選択的なエステルの形成」という天然物合成化学における 2 つの重要課題を解決しました。本新規合

成戦略は、ユーフォルビアロイド A およびその類縁天然物にとどまらず、多様な炭素骨格・エステルを有する他の多くの複雑天然物の全合成へと応用展開可能です。さらには、複雑天然物を基盤とした創薬研究への展開が期待できます。

発表内容

〈研究の背景〉

ユーフォルビアロイド A は、トウダイグサ科の植物から単離された天然物です。その 5/7/6/3 員環 (ABCD 環) が高度に縮環した化学構造に基づき、プレミルシナンジテルペン (注 7) と呼称される天然物群に分類されます。この 4 環性プレミルシナン炭素骨格上に 11 個の連続する不斉炭素と 7 個の酸素官能基が集積しています。さらに、4 種の異なるエステルが図示した化学構造式の下側に密集することで、極めて複雑な三次元化学構造を呈します。ユーフォルビアロイド A をマウス中枢神経細胞に投与した際に、この構造的特徴に起因する生体高分子との特異的相互作用を介して、抗炎症活性を示します。本天然物は医薬品候補分子とみなされますが、その創薬応用に際しては全合成による量的供給が必須です。しかし、これまでにユーフォルビアロイド A および他のプレミルシナンジテルペンの全合成例は存在しませんでした。これは、様々なエステルを持つ高酸化度縮環天然物の合成方法論が確立されていないためです。ユーフォルビアロイド A の全合成は、有機化学・天然物化学・創薬科学の多岐にわたる分野の進展に貢献できます。

〈研究の内容〉

本研究では、ユーフォルビアロイド A を合成標的として設定しました。本天然物の全合成上の課題を、「①高度に酸素官能基化された 4 環性プレミルシナン炭素骨格の構築」と「②4 環性炭素骨格上に密集したアルコールからの位置選択的なエステルの形成」の 2 段階に分割しました。いずれも、現代の有機合成化学において解決できていない課題です。本研究チームは、多工程にわたる化学反応と合成中間体の組み合わせを論理的に最適化することで合成経路を構築し、ユーフォルビアロイド A の世界初の全合成を最長 35 工程で達成しました。

①の課題を、複雑な分子変換のために非常に強力な手法である、3 個の炭素-炭素結合形成反応を組み合わせて解決しました。まず、本研究グループにおいて開発された光照射条件と白金含有二酸化チタン触媒を組み合わせる脱炭酸型ラジカルカップリング反応によって、1,2-ジオール (注 8) を有するカルボン酸 (注 9) と CD 環フラグメントを位置・立体選択的に連結しました。続いて、パラジウム触媒を用いた脱炭酸型アリル化反応 (注 10) を用いることで、3 炭素ユニットであるアリル基を導入しながら 4 級炭素 (注 11) を立体選択的に構築しました。最後に、コバルト試薬を用いたポーソン・カーン反応 (注 12) によって、AB 環部を一挙に形成し、剛直な三次元構造を有する 4 環性炭素骨格の構築を完了しました。ポーソン・カーン反応で得られた化合物 (ABCD 環) は、B, C, D 環が既に標的天然物の酸素原子を全て有しています。次に、戦略的に設計した合成中間体を経由しながら適切な順序で分子変換を行うことで、天然物に対応する A 環を望みの形式で官能基化しました。以上により、完全に官能基された ABCD 環構造を得ました。

②の課題は、戦略的に設計した基質の構造を利用して実現しました。本来であれば、炭素骨格に密集したアルコールは互いに化学的性質が似ており、それらに対して異なるアシル基を 1 つ 1 つ選択的に導入することは困難です。そこで、先述したポーソン・カーン反応で得られた 4 環性化合物の有する多数の酸素官能基の反応性が、複数種の保護基 (注 13) と基質固有の三次元的環境により互いに区別できるように合成中間体を設計しました。その結果、アシル基をそ

れぞれ狙いの酸素官能基に対して選択的に導入することが可能となり、4 種のエステルを形成できました。最終的に、ユーフォルビアロイド A の全合成を市販原料から最長 35 工程で達成しました。

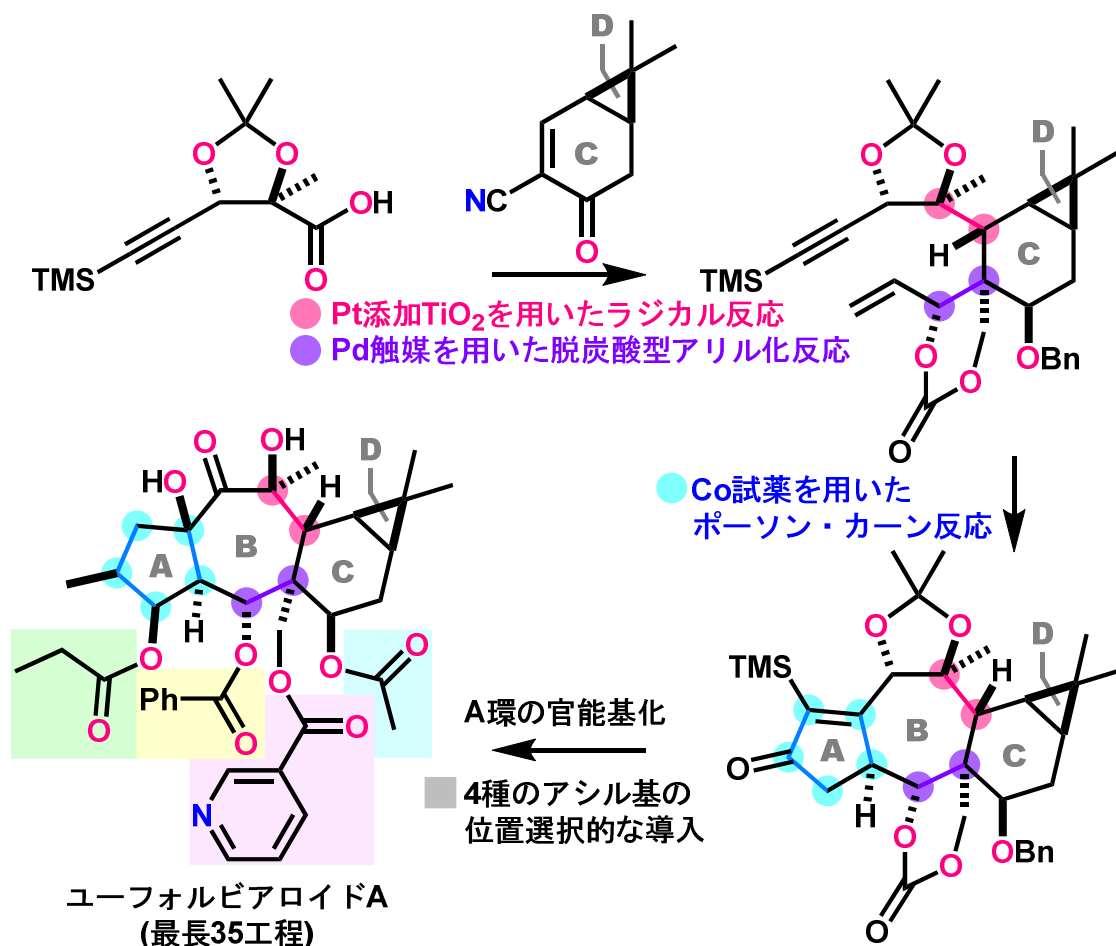


図 1: ユーフォルビアロイド A の全合成

〈今後の展望〉

本研究では、高酸化度複雑縮環炭素骨格を効率的に構築する手法と、密集した反応性が似通る酸素官能基に対して多様なアシル基を自在に導入する手法をそれぞれ新たに確立することで、ユーフォルビアロイド A の全合成を達成しました。本研究で確立した合成戦略を適用すれば、これまで合成方法論が存在しなかった様々な酸化度・エステルを有する他のプレミルシナンジテルペンの網羅的全合成が可能となります。

多数のエステルを持つ高酸化度天然物は、プレミルシナンジテルペンのみならず数多くの単離例が報告されており、その大部分がエステルの構造に応じて様々な生物活性を示すと考えられています。しかし、いずれも天然からの単離量が僅少である一方で、有機合成化学的手法の制約により全合成による供給がこれまで困難であり、創薬研究へと展開することが不可能でした。今回本研究グループが確立した新規合成戦略は、高い一般性を有します。本戦略を様々な稀少天然物の全合成へと展開することで、天然物合成化学研究の進歩にとどまらず、新規医薬品開発研究の促進や生物機能制御物質の創出に貢献できます。

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
田口 淳一 博士課程
深谷 慎太郎 修士課程

論文情報

雑誌名 : Journal of the American Chemical Society

題 名 : Total Synthesis of Euphorbialoid A

著者名 : Junichi Taguchi, Shintaro Fukaya, Haruka Fujino, and Masayuki Inoue*

D O I : 10.1021/jacs.4c14520

U R L : <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jacs.4c14520>

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)、学術変革領域研究 (A) (22H04970, 24H01838 : 研究代表者 井上将行)、若手研究 (23K13740 : 研究代表者 藤野遥)、特別研究員奨励費 (24KJ0782 : 特別研究員 田口淳一)] の支援を受けて実施しました。

用語解説

- 注1) ラジカル反応 : 通常は電子が 2 個 1 組で軌道上に存在しますが、ラジカルは電子が軌道上に 1 つしかありません。このラジカルを用いた反応のことであり、電気的に中性でありながら反応性が高いという性質を持ちます。
- 注2) 炭素-炭素結合形成 : 2 つの炭素原子を共有結合を介して連結する反応のことを指し、主に炭素と水素で構成される有機化合物を合成するにあたって最も基本となる反応です。どのような方法論で炭素-炭素結合を組み上げていくかは、しばしば有機合成の成否を大きく左右する最重要課題となります。
- 注3) エステル : $R-CO_2-R'$ の構造を持つ官能基のことを指します (R および R' は炭素官能基を表します)。
- 注4) 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5) 不斉炭素 : 結合する 4 つの原子もしくは原子団が全て異なっている炭素原子のことを指します。
- 注6) 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)。すなわち、アシル基はエステルの部分構造に相当します。
- 注7) プレミルシナンジテルペン : 20 個の炭素原子で構成された、ユーフォルビアロイドと類似の分子骨格を有する天然物群のことを指します。
- 注8) 1,2-ジオール : 隣接した 2 つの炭素原子にそれぞれヒドロキシ基 ($HO-$) が置換した部分構造のことを指します。
- 注9) カルボン酸 : HO_2C- の部分構造を持つ化合物のことを指します。
- 注10) アリル化反応 : $H_2C=CH-CH_2-$ の構造を持つ官能基をアリル基と呼称します。アリル化反応とは、アリル基を導入する反応のことを指します。
- 注11) 4 級炭素 : 4 つの炭素原子が結合した炭素原子のことを指します。

注12) ポーソン・カーン反応：一酸化炭素存在下、アルキン(炭素-炭素三重結合)とアルケン(炭素-炭素二重結合)の2つの官能基を、コバルトなどの金属試薬を触媒として作用させることで環化するように連結し、シクロペンタジエン構造を形成する反応です。

注13) 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言います。保護基とは、保護に用いる官能基のことを指します。

問合せ先

〈研究に関する問合せ〉

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

〈報道に関する問合せ〉

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