PRESS RELEASE

東京大学

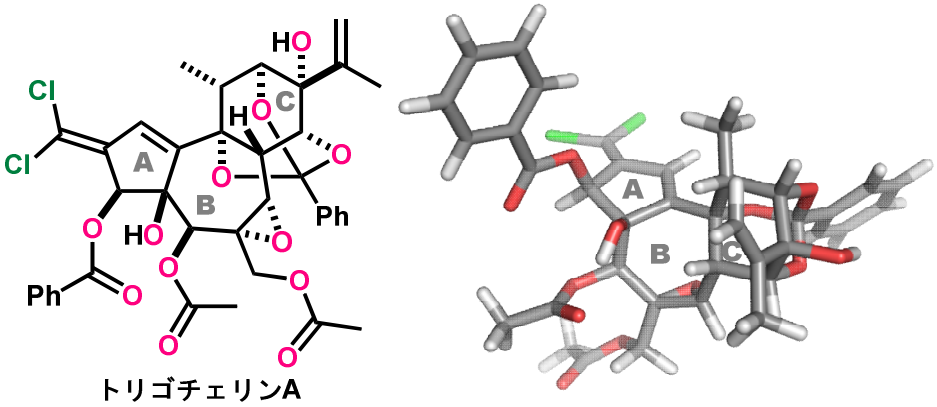
抗ウイルス活性を有する複雑天然物の世界初の完全化学合成
――トリゴチェリンＡおよびＣの全合成――

発表のポイント

◆特異な３環性炭素骨格と４置換ジクロロアルケンを有し、抗ウイルス活性を示す複雑天然物であるトリゴチェリンＡおよびＣの世界初の全合成を達成しました。

◆ラジカル反応を鍵とするフラグメント連結と環構築を利用した独自の分子構築戦略により、トリゴチェリンＡおよびＣを 37 工程で全合成しました。

◆本研究で確立した合成戦略を応用することで、今後、希少複雑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。



トリゴチェリンＡの化学構造

概要

東京大学大学院薬学系研究科の高岡恭兵　大学院生、松原暖　大学院生、松本真那果　大学院生（研究当時）、長友優典　講師（研究当時）、萩原浩一　助教、井上将行　教授の研究グループは、3 つの部分構造（フラグメント）を段階的に連結させる複雑分子構築戦略によって、天然からわずかしか得られないトリゴチェリンＡおよびＣの世界初の全合成(注 1)を 37 の最長直線工程(注 2)で達成しました。

トリゴチェリンＡおよびＣはトウダイグサ科の絶滅危惧植物から単離された天然物です。本天然物は 5/7/6 員環(ABC 環)が縮環(注 3)した炭素骨格上に、11 個の連続する不斉炭素(注 4)と 9 個の酸素官能基および 2 個の塩素原子が密集した化学構造を有します。さらに、6 員環に存在する特異なかご形構造によって、複雑な 3 次元構造を形成しています。トリゴチェリン A と C はアシル基(注 5)の構造のみが異なります。トリゴチェリン A はデング熱やチクングニア熱といった「顧みられない熱帯病」の原因ウイルスに対して選択毒性を示しますが、絶滅危惧植物からの単離収率が極めて低く(0.00033%)、天然からの供給が困難なため、創薬研究への応用には化学合成が必須です。しかし、トリゴチェリン類のような複雑な化学構造を有する天然物を有機合成化学的に組み上げることは困難であり、実際に全合成はこれまで報告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は、複雑天然物合成に対する、ラジカル反応(注 6)を基盤としたフラグメント連結を経る炭素骨構築戦略の有効性を実証しました。また、構造中の塩素原子や複数の炭素-炭素二重結合を損なわない合理的な酸素官能基導入法は、トリゴチェリン類およびその類縁天然物にとどまらず、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、本化合物をはじめとする複雑天然物を基盤とした創薬研究を加速することが期待できます。

発表内容

〈研究の背景〉

トリゴチェリン類はニューカレドニア島に分布する絶滅危惧植物から単離された天然物です。その 5/7/6 員環(ABC 環)が縮環した化学構造に基づき、ダフナンジテルペン(注 7)と呼称される天然物群に分類されます。この 3 環性ダフナン炭素骨格上に 11 個の連続する不斉中心と 9 個の酸素官能基、および 2 個の塩素原子が集積しています。さらに、C 環には特異なかご形オルトエステル(注 8)構造を有するほか、A 環には特徴的な 4 置換ジクロロアルケン(注 9)を有します。生物活性に注目すると、トリゴチェリン A は、熱帯病チクングニア熱やデング熱の原因ウイルスへの選択毒性を示します。チクングニア熱およびデング熱は、世界保健機関が 2030 年までに根絶を目指す「顧みられない熱帯病」に定められており、トリゴチェリン A はこれら熱帯病の医薬品リード化合物として期待できます。しかし、本天然物は、絶滅危惧植物からの単離収率が 0.00033%と非常に低く、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。一方、その複雑な 3 次元構造のために、トリゴチェリン類の合成難易度は高く、全合成はこれまで報告されていませんでした。トリゴチェリン A および C の全合成は、有機合成化学上、極めて挑戦的な課題であるとともに、天然物化学や創薬化学など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、トリゴチェリン類の高度に酸素官能基化された 3 環性ダフナン炭素骨格を 3 つの部分構造に分割し、ラジカル反応を駆使したトリゴチェリン類の全合成を計画しました。ラジカル化学種は、電気的に中性でありながら高い反応性を示します。そのためラジカル反応は、一般的には困難な、多数の酸素官能基を有する化合物に対して、その官能基を損なうことなく、立体的に混雑した位置での結合形成を実現できます。従って、ラジカル反応は、トリゴチェリン類のような高酸化度複雑天然物の全合成への応用に適しています。

本研究グループは実際に、2 回のラジカル反応を含む 3 個の炭素-炭素結合形成反応(注 10)を組み合わせて 3 つの部分構造を連続的に連結することで、3 環性骨格構築を実現しました。トリゴチェリン類の C 環に対応する、多数の酸素官能基とかご形構造を有する C 環フラグメントを、スズ原子を含んだ 4 炭素ユニットおよび A 環フラグメントと、それぞれラジカルカップリング反応、パラジウム試薬を触媒としたカップリング反応によって連結しました。これにより導いたカルボン酸(注 11)に対して、イリジウム触媒と光を用いた脱二酸化炭素型ラジカル環化反応を行うことで B 環部を構築し、3 環性ダフナン炭素骨格を構築しました。その後、分子の 3 次元構造と官能基を最大限活用して、位置および立体選択的に酸素官能基と特徴的な 4 置換ジクロロアルケンを導入しました。最後に、中間体に存在する複数の酸素官能基の酸化度、保護基、および立体環境の違いを利用して、天然物が有する複数のアシル基を順次導入することで、トリゴチェリン A および C の全合成をいずれも総 37 工程で達成しました。

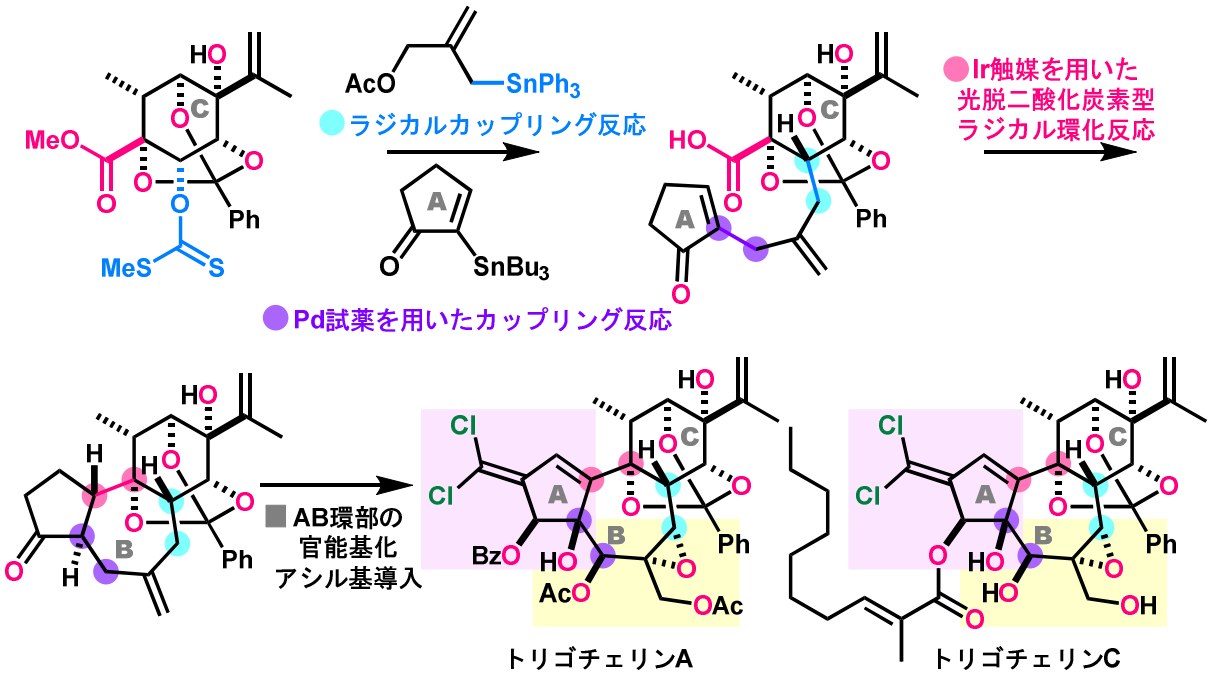


図 1: トリゴチェリン A および C の全合成

〈今後の展望〉

本研究では、3 つのフラグメントを用いた合成戦略により、トリゴチェリン A および C の世界初の全合成を達成しました。本全合成で活用したラジカル反応は、立体的に混雑した位置での炭素−炭素結合形成を実現できる強力な手法です。ラジカル反応によって、高酸化度フラグメントの連結と環構築を実現した本戦略は、高い一般性を有します。さらに、本研究で確立した酸素官能基導入法は、多様な高酸化度化合物の合成に応用可能です。本戦略を様々な高酸化度複雑天然物の全合成へ展開することで、天然物合成化学や創薬化学を発展させることが期待されます。また本研究は、これまで不十分であった 4 置換ジクロロアルケンの構築法を提供しました。本知見は、塩素原子を含んだ他の複雑天然物の全合成に応用可能です。

このように、複雑天然物を標的とした全合成研究は、複雑分子の新規合成戦略を開発するだけでなく、希少天然物の未知機能の解明および天然物の構造を土台とした新規生物機能制御物質の創出および医薬品開発研究を大きく促進し、薬学の発展に貢献すると考えます。

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）
萩原 浩一　　助教
高岡 恭兵　　博士課程
松原 暖　　修士課程
松本 真那果　修士課程（研究当時）

論文情報

雑誌名：Journal of the American Chemical Society
題　名：Total Synthesis of Trigocherrins A and C

著者名：Kyohei Takaoka, Dan Matsubara, Manaka Matsumoto, Masanori Nagatomo, Koichi Hagiwara, and Masayuki Inoue*
D O I： 10.1021/jacs.5c17272
U R L： https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jacs.5c17272

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)、基盤研究(C)、学術変革領域研究(A) (22K06521, 22H05341：研究代表者：長友優典)、基盤研究(C) (23K04749：研究代表者 萩原浩一)、特別研究員奨励費(23KJ0788：特別研究員 高岡恭兵)]、卓越大学院プログラム(採択者 松本真那果)の支援を受けて実施しました。

用語解説

注1) 全合成：単純な構造を有する化合物から、多段階の化学変換を組み合わせて標的となる天然物を完全化学合成することです。

注2) 最長直線工程：最も工程数の長いフラグメントの原料から天然物までの総工程数です。

注3) 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4) 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5) アシル基：R-CO-の構造を持つ官能基のことです(R は炭素官能基を表します)。

注6) 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を指します。

注7) ダフナンジテルペン：20 個の炭素原子で構成された、トリゴチェリン A のように 5/7/6 員環を含む炭素骨格を有する天然物群のことを指します。

注8) オルトエステル：炭素原子に結合する 4 個の原子のうち、3 個が酸素原子によって構成されている部分構造のことを指します。

注9) 4 置換ジクロロアルケン：水素原子以外の 2 個の原子と、2 個の塩素原子が結合した二重結合のことを指します。

注10) 炭素-炭素結合形成反応：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11) 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。

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