

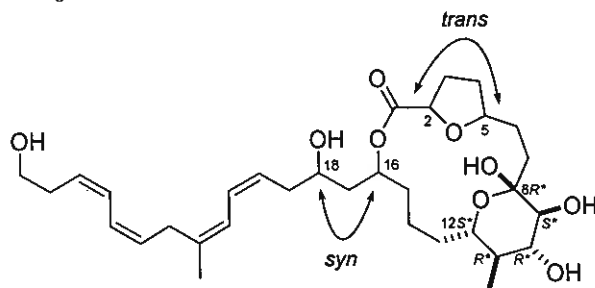
稀少ポリケチドの生物有機化学的研究

富山県立大学工学部生物工学科

占部 大介

研究の背景と目的

ポリケチドは、抗がん活性や抗菌活性など創薬研究において魅力的な生物活性を有する天然物群である。特に、いくつかの中員環を含んだ大環状構造を持つポリケチドの中には重要な生物活性を持つ化合物が多く存在する。渦鞭毛藻 *Prorocentrum sp.* から単離されたホルモサリド A(1) は、ヒト T リンパ球性白血病由来細胞とヒト大腸腺癌由来細胞に対して強い毒性を示すポリケチドである(図 1)。NMR 解析により、ホルモサリド A はテトラヒドロフラン環とテトラヒドロピラン環を含む 17 員環エステルとポリエンを含む側鎖上に、9 つの不斉中心が存在する事が明らかにされた。しかし、配座変換が早い大環状構造のため NMR 解析が困難となり、C2, 5, 16, 18 位の立体化学が未決定であった。我々は、1 の構造を基盤とした生物活性物質の合理的分子設計と合成供給を念頭に置き、計算化学的手法を用いた 1 の構造推定と全合成研究を計画した。



formosalide A (1)

図 1 ホルモサリド A の構造

結果と考察

ホルモサリド A(1) が有する立体化学が不明な 4 つの不斉中心のうち、C2, 5 位がトランス、C16, 18 位がシンの関係であると報告されていることを考慮すると、1 の相対的な立体構造は 4 つの可能な異性体の中から決定すればよいことになる。従来の構造決定法を適用するならば、可能な異性体をすべて化学合成によって供給し、その分光学的データを天然物のものと比較することになる。しかし、多数の立体異性体を化学合成することは、より多くの不明な立体中心を有する天然物に適用できるほど汎用性の高い手法とはいえない。そこで我々は、より一般性の高い方法として、高精度 NMR 計算を用いた構造推定を計画した。すなわち、1 の簡略化分子を設定し、該当する 4 つの異性体の NMR 計算と DP4+ 解析により、C2, 5, 16, 18 立体化学を予測することとした。

天然物の NMR 値をシミュレーションするためには、分光学的スペクトルに影響を与える配座異性体のジオメトリーとエネルギーを可能な限り正しく考慮する必要がある。ここでは簡略化分子である 2*R*,5*R*,16*R*,18*S*-ホルモサリド A(2a) を例とした計算手法を示す(図 2)。まず、2a に対して、MMFF を力場とした配座探索を実施した。得られた配座のうち、最も安定な配座から 10 kcal·mol⁻¹ 以内にある 1000 個の配座を、半経験的軌道計算(PM6)により構造最適化した。次いで、最も安定な配座から 2 kcal·mol⁻¹ 以内にある 18 個の配座を、DFT 計算(pcm/m062X/6-31g(d))により構造最適化した。計算した配座をそれぞれ重ね合わせ、RMSD が 0.01 Å 以下の配座を同一配座と見なし、4 つの配座を見出した。それらの NMR 値を pcm/mPW1PW91/6-31+g(d,p) によって計算した後、DFT 計算で得られたエネルギー値に基づき、NMR 値を分配し、推定 NMR 値とした。これを他の 3 つの異性体 2b, 2c, 2d に対しても行い、4 つの異性体の予測 NMR 値を作成した。続いて、Goodman らによって報告されている DP4+ により、1 の実測 NMR 値と 4 つの異性体の計算 NMR 値の比較を行った²⁾。その結果、2c の立体配置が 100% の確立で 1 のそれと同一であるという結論を得た。

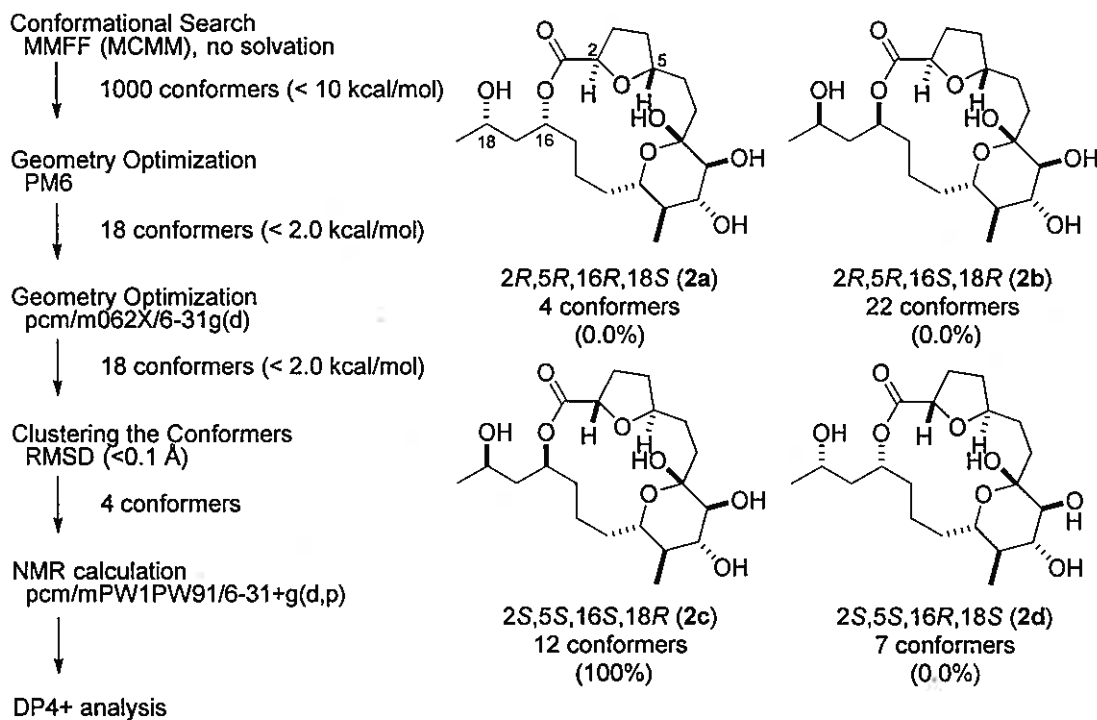
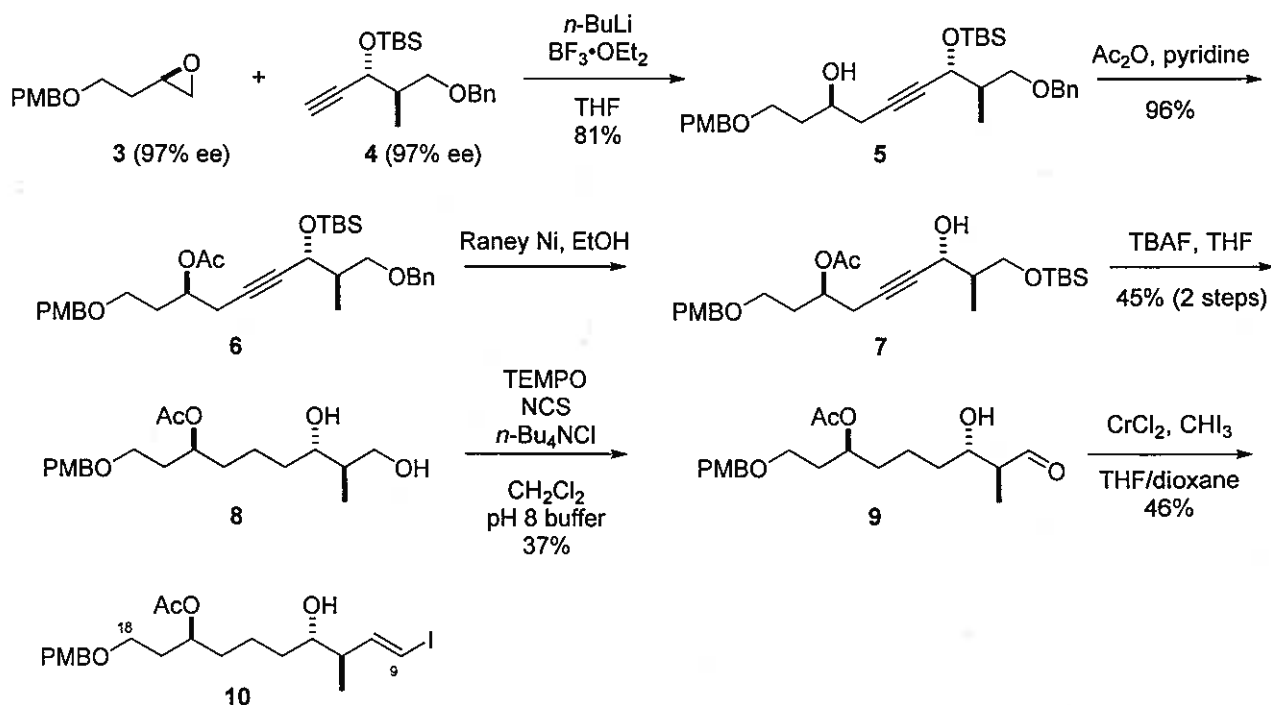


図2 簡略化ホルモサリドAを用いたNMR計算とDP4+。NMR計算に供した配座の数も示した。

NMR計算によって得られた結果をもとに、**1**の不明立体化学を**2c**と同じ2S,5S,16S,18Rであると仮定し、全合成研究を行うこととした。出発原料として用いた**3** (97% ee)および**4** (97% ee)は、Jacobsenらによって開発されたキラルなコバルトサレン錯体を用いたラセミ体エポキシドの光学分割と³⁾、林らによって開発されたプロリン誘導体を利用したアルドール反応によってそれぞれ導いた(スキーム1)⁴⁾。BF₃·OEt₂存在下、**4**から発生させたリチウムアルキニドを**3**に付加させ、**5**を得た。**5**のヒドロキシ基をアセチル化した後、Raney Niを用いて**6**のベンジル基を除去した。本条件下では第2級ヒドロキシ基の保護基として用いていたTBS基が第1級ヒドロキシ基へと転位したため、TBAFを作用させてジオール**8**として得た。2つの無保護ヒドロキシ基のうち、反応性の高い第1級ヒドロキシ基を、TEMPOを用いて選択的に酸化しアルデヒド**9**を合成した。最後に、**9**に対して高井オレフィン化を実施して、C9-C18フラグメントとなるビニルヨージド**10**を合成した。

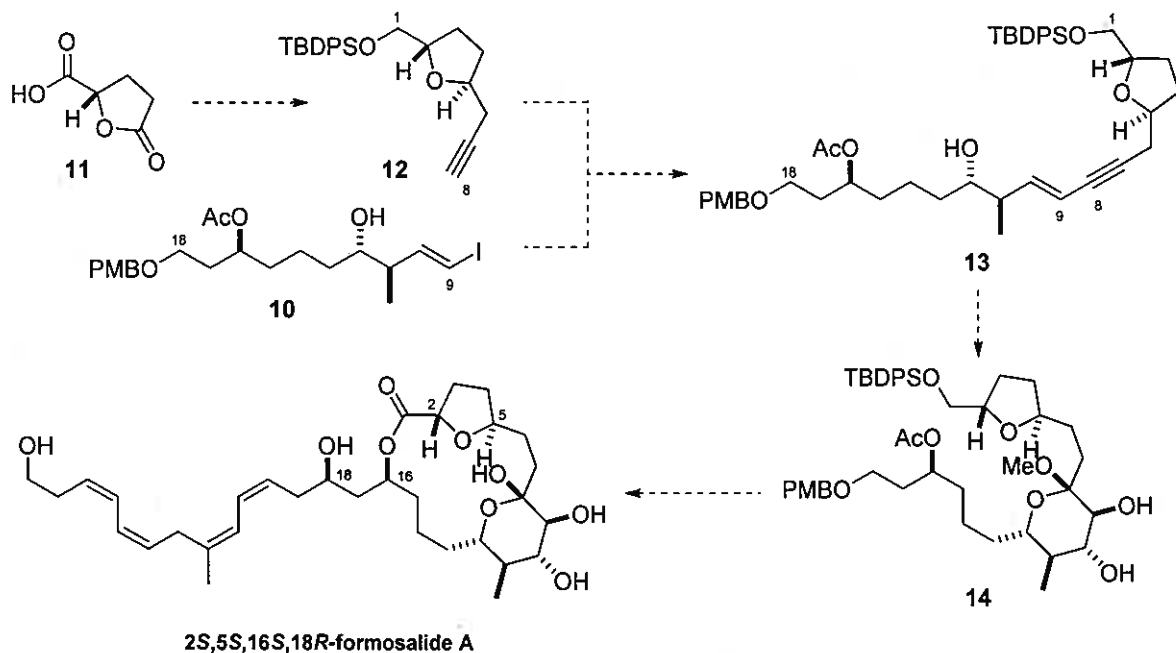


スキーム1 2S,5S,16S,18R-ホルモサリドAのC9-C18フラグメント**10**の合成

まとめと今後の展望

簡略化分子を用いた包括的な配座探索、エネルギー計算、NMR計算により、ホルモサリドA(1)の不明立体化学を推定した。推定した構造をもとに全合成研究を開始し、C9-C18フラグメント10の立体選択的な合成経路を確立するに至った。

現在、ラクトン11からC1-C5フラグメント12の立体選択的合成を試みている(スキーム2)。合成するC1-C5フラグメント12とC9-C18フラグメント10を菌頭カップリングによって連結した後、C9オレフィンの立体選択的なジヒドロキシ化と、金触媒を用いた6員環化によって2環性構造を含む14を導く計画を立てている。将来的には、確立する合成経路を用いて1の立体異性体を合成供給し、構造・配座活性相関研究を基盤とした1の合理的な構造簡略化研究を展開する。



スキーム2 2S,5S,16S,18R-ホルモサリドAの合成計画

謝辞

本研究は、公益財団法人アステラス病態代謝研究会の支援(平成29年度研究助成金)を受けて行われました。関係者の方々に、深く御礼申し上げます。

参考文献

- 1) Lu, C.-K.; Chen, Y.-M.; Wang, S.-H.; Wu, Y.-Y.; Cheng, Y.-M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1825.
- 2) (a) Grimblat, N.; Zanardi, M. M.; Sarotti, A. M. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 12526. (b) Smith, S. G.; Goodman, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12946.
- 3) Jacobsen, E. N. et. al. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1307.
- 4) Hayashi, Y.; et al. *ChemCatChem.* **2013**, *5*, 2887.