

◆ 有機反応化学教室 ◆

教授 井上 将行 (いのうえ・まさゆき)

平成5年東京大学理学部卒、平成10年同大学大学院理学系研究科博士課程修了

前職：東北大学大学院理学研究科 助教授、博士(理学)

助教 上條 真 (かみじょう・しん)

平成9年東北大学理学部卒、平成14年同大学大学院理学研究科博士課程修了

前職：東京大学大学院薬学系研究科 博士研究員、博士(理学)

助教 松岡 茂 (まつおか・しげる)

平成9年東京大学理学部卒、平成15年大阪大学大学院理学研究科博士課程修了

前職：ワシントン大学 (セントルイス) 博士研究員、博士(理学)

助教 占部 大介 (うらべ・だいすけ)

平成13年名古屋大学農学部卒、平成18年同大学大学院生命農学研究科博士課程修了

前職：ハーバード大学 博士研究員、博士(農学)

研究の概要

有機反応化学教室は、有用な活性をもつ複雑な天然有機化合物の全合成、そのための新しい反応・合成法・戦略の開発と天然物の構造と機能をモチーフとした新機能分子の創出を主要テーマとしている。創薬にとって重要な有機化学の総合的な基礎研究を展開している。

当教室での研究基盤分子は、タンパク質などの生体高分子に強力に作用する極性官能基が密集した天然物と、生体高分子そのものの機能をもたらす巨大ペプチド系天然物である。タンパク質などの生体高分子に比べ分子量が圧倒的に小さい生物活性天然物は、多様な環状構造や官能基をもつことで、その機能情報を高密度に集積している。一方、その構造は最適・最小化されており、部分構造の欠如は、しばしば劇的な機能低下につながる。つまり天然物を、医薬や生物機能制御物質として応用するためには、その三次元的原子配列を完全に再現(全合成)する必要がある。しかし、強力な機能を持つ極性官能基密集型天然物や巨大ペプチドの全合成には、現在でも一般的な方法論が存在しない。我々は、このような高機能天然物の全合成の高度一般化のための反応・合成法・戦略の開発に取り組んでいる。さらに、自由自在に三次元構造を操れる有機合成化学を武器に、天然物が持たない化学的性質を付与した新機能分子や小型化されたタンパク質の創出を目指す。具体的には主に以下に挙げる課題について研究を行っている。

1. 全合成のための新しい反応・合成法・戦略の開発

多数の極性官能基を含む天然物の合成を計画する場合、官能基をどのように組み込むか、分子の酸化度をどのように上げるかという、合成の成否を左右する重要な問題に直面する。往々にして合成標的分子の特有の三次元構造のため、立体選択性・化学選択性・反応性などの制御に問題が生じる。それらを回避するために適切な保護基の利用が必須となり、一般に工程数が著しく増大する。また従来法では、同じ炭素骨格に対して異なる官能基を持つ類縁体の調製には、異なる合成ルートを考案しなくてはならないという大きな課題も残されている。そこで我々は、ほとんど全ての有機

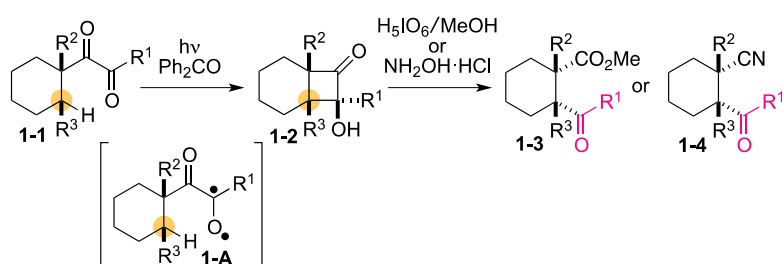
化合物の根幹をなす炭素骨格に含まれる反応性の低い sp^3 C-H 結合を標的とする変換反応に着目し、合成を高効率化する新しい手法の開発に取り組んでいる。

光環化-開環連続反応による位置・立体選択的な炭素環アシル化反応

まず我々は、C-H 結合の直接的な変換法の開発に着手するにあたり、反応点同士の空間的な隣接効果により C-H 結合の低反応性を補うことができ、反応点同士の空間的な距離と位置の規定による反応の位置・立体選択性の同時制御を狙うことができる、分子内反応の利点を最大限活用する反応系を設定した。

炭素環に酸化度をもつ炭素ユニットを位置・立体選択的かつ直接的に導入する手法の確立を目指し、分子内光環化(Norrish-Yang 反応)に着目した。導入する炭素ユニット前駆体となる 1,2-ジケトンと炭素環を連結した化合物(**1-1**)を出発物質として設定した(Scheme 1)。ベンゾフェノンを増感剤とし照射すると、ピラジカル(**1-A**)が発生する。これがジケトンのジェミナル位の炭素環 C-H 結合を位置選択的に活性化し、シス縮環した 2 環性化合物(**1-2**)を立体選択的に与えた。続くフラグメント化による 4 員環の位置選択的な開環を経て、ケトエステル(**1-3**)やシアノケトン(**1-4**)へ誘導できる。また、光環化の段階において、酸素官能基が反応位置選択性制御基(R^3)として機能することを明らかにした。立体的に混んだ場所にある反応性の低い炭素環 C-H 結合を、位置・立体選択的にアシル基へ変換する手法の開発に成功した。

Scheme 1.



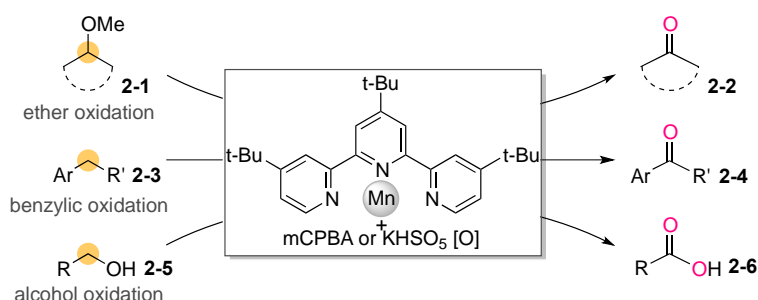
上で開発した直接的な分子内 C-H 変換反応は、高い位置・立体選択性および広い官能基共存性を示すため、多くの官能基を含んだ複雑な構造をもつ化合物への適用も可能である。すなわち、合成終盤において、分子の酸化度の向上や極性炭素ユニットを導入するための強力な手法と成り得る。一方、合成序盤では、出発物質として比較的単純な構造をもつ分子を取り扱うことが多い。この場合、反応点となるパーツを組み込んだ基質の調製が必須となる分子内反応よりは、分子間反応の方が簡便に多様な化合物を基質として設定できる点で有利となる。そこで我々は、汎用性の高い柔軟な合成手法の提供を目標とし、分子間反応による直接的な C-H 変換法の開発に取り組み、以下の 3 種類の反応を見出すに至った。

マンガン触媒を用いる統一的酸化法に基づくカルボニル化合物の合成

我々は、分子間 C-H 変換反応の開発に際し、強力な酸化力をもつ金属種の利用を計画した。なかでも、多彩な酸化活性を示すマンガンに着目した。検討の結果、マンガン塩と酸化を受けにくいピリジン環で構成されるターピリジン型窒素配位子からなる触媒がメタクロロ過安息香酸(mCPBA)存在下、メチルエーテル(**2-1**)を酸化し、ケトン(**2-2**)を与えることを見出した(Scheme 2)。本反応はメチルエーテルのみならず、各種アルキルエーテルの化学選択的な直接酸化に有効である。また同様の

条件下、ベンゼン環を含む基質(2-3)を反応させたところ、ベンジル位 C-H 結合の直接酸化反応が選択的に進行し、芳香族ケトン(2-4)を与えた。さらに mCPBA に代え、無機塩である過硫酸カリウム (KHSO₅)を酸化剤としたところ、一級アルコール(2-5)から対応するカルボン酸(2-6)を得ることに成功した。この改良により、酸化生成物の単離が飛躍的に簡便になり、カルボン酸の実用的合成が可能となった。マンガン触媒を利用する C-H 酸化に基づく統一的方法論により、反応性の低いエーテルやベンジル位をもつ化合物のみならずアルコールを 1 工程でカルボニル化合物に変換できる手法の開発に成功した。

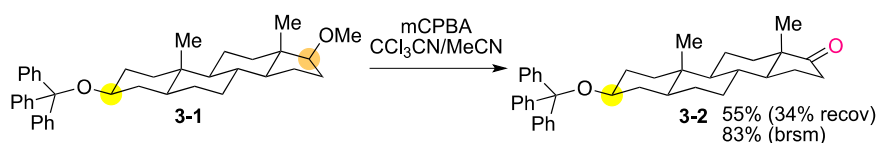
Scheme 2.



CCl₃CN-mCPBA 複合反応剤によるエーテルの直接酸化反応

前項のマンガン触媒-mCPBA を用いる反応は、『マンガン触媒の添加が mCPBA の酸化能を増強したこと』が成功の鍵となったと見なすこともできる。そこで、エーテルを基質とし、入手容易な mCPBA を活性化しうる反応剤を精査した。その結果、トリクロロアセトニトリル(CCl₃CN)-mCPBA 複合反応剤が、メチルエーテルの酸化に有効であることを見出した。分子内に共存する酸素官能基の電子的影響のみならず、立体的影響(TrO 基; 3-1)を顕著に受け、高化学選択的なメチルエーテルの酸化(3-2)が可能である(Scheme 3)。mCPBA が CCl₃CN と複合体を形成しラジカル開始剤になること、mCPBA が炭素ラジカルに対しヒドロキシルラジカルを供与することでエーテルの C-H 酸化が進行する。異なる 2 種類のエーテルのうち、メチルエーテルのみを選択的に酸化する手法を確立した。

Scheme 3.

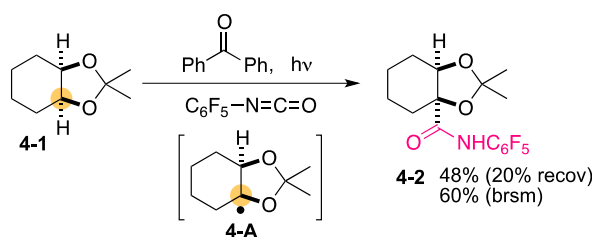


光照射により進行するエーテルの直接カルバモイル化反応

先に達成した分子内反応による炭素環アシル化反応を基盤とし、光を利用した分子間反応による炭素環修飾法の開発に取り組んだ。Norrish-Yang 光環化の段階において、酸素官能基が反応位置選択性制御基として機能するという知見を活かし、高反応性が期待できるエーテルを基質に設定した。酸化度をもつ炭素ユニットとして様々な化合物を検討した結果、ペンタフルオロフェニルイソシアネートがカルバモイル基前駆体として優れていることを見出した。シクロヘキサジオール誘導体(4-1)では、ベンゾフェノンの光励起により発生する高反応性酸素ラジカルが、化学選択的にエーテルに隣接した縮環部の C-H 結合を活性化し、ラジカル(4-A)を経由することでアミド(4-2)を立体選択的に与えた(Scheme 4)。分子間反応により、2 環性化合物の立体的に混んだ位置に、直接的にカル

バモイル基を導入する手法の開発に成功した。

Scheme 4.



以上、一連の研究で見出した C-H 結合の直接的な変換反応を利用すると、煩雑な手順を経ることなく、簡便に極性官能基を分子に組み込むことができる。出発物質の炭素骨格に導入することができるカルボニル基やアシル基、カルバモイル基のような酸化度をもつ炭素ユニットはさらなる変換の起点となる官能基であり、有機合成化学的に有用性が非常に高い。また、官能基共存性が比較的高いにも関わらず、室温以下の非常な穏やかな条件下、著しく反応性の低い sp³ C-H 結合の変換を実現している点も特徴的である。

今回開発した反応により、これまで実行不可能であった C-H 結合の直接的変換を行えるようになった。すなわち、これらの手法を巧みに取り入れた合成経路の立案により、工程数を極限までおさえた斬新な合成戦略の創出が期待できる。これは取りも直さず、生理活性物質や機能性材料など全ての有機化合物の量的供給に貢献できることを意味する。さらに、既知の生理活性天然物や既存の医薬品のような有用化合物を出発物質とした官能基化に、今回見出した新手法を利用すれば、類縁体の網羅的な合成だけに留まらず、母体となる化合物の高度官能基化による高次機能獲得への展開が期待できる。

2. 生物活性天然物の全合成研究

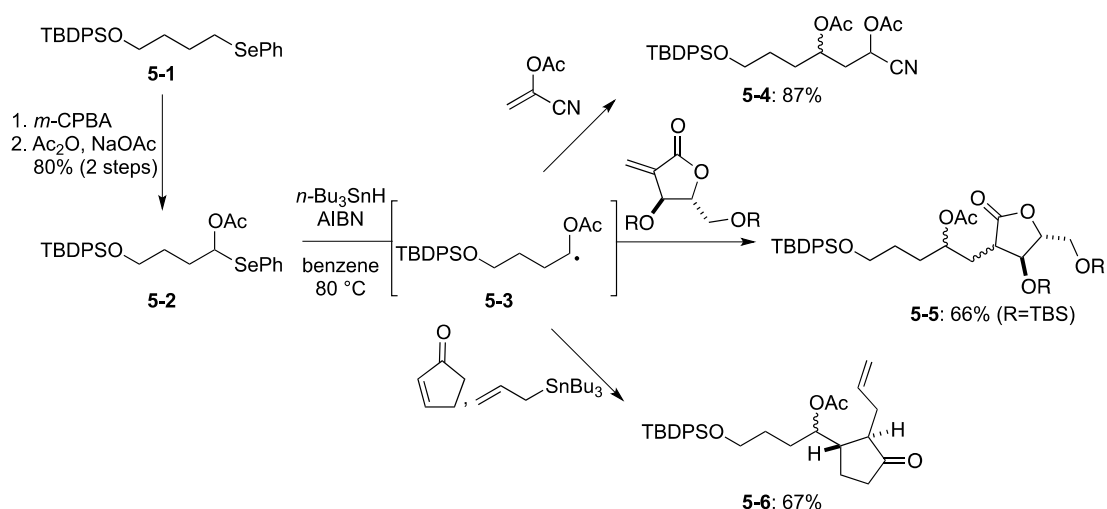
当研究室では官能基密集型天然物を標的とし全合成効率化を目的とした研究を遂行している。主な標的分子はリアノジン、アガロフランセスキテルペン類、ダフナンジテルペン類などである。課題設定は、環状構造に様々な置換基を持つ化合物群に対する統一かつ短工程合成法の開発である。

α-オキシ炭素ラジカルを用いた炭素-炭素結合形成

ラジカル反応は、穏和な条件下、強力な炭素-炭素結合形成を実現できる。我々は、ラジカル反応を活用した多酸素官能基化された天然物合成を視野にいれ、以下に述べる二種類のα-オキシ炭素ラジカルを用いた炭素-炭素結合形成の開発に着手した。

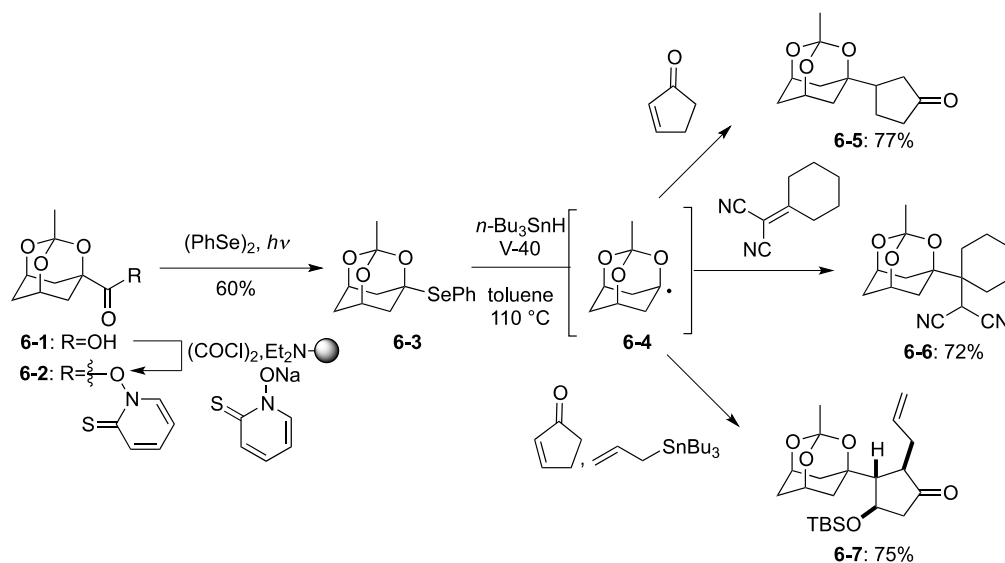
まずα-オキシ炭素ラジカル **5-3** の前駆体として容易に調整可能なα-アシロキシヘミセレノアセタール **5-2** を用いた炭素-炭素結合形成を検討した。α-アシロキシヘミセレノアセタールは独自に改良したセレノプメラー反応によって高収率で対応するセレニド **5-1** から合成した。AIBN をラジカル開始剤とし、水素化トリブチルスズ存在下、α-アシロキシヘミセレノアセタール **5-2** からα-アシロキシ炭素ラジカル **5-3** を発生させ、官能基化されたオレフィンへの付加を検討した。その結果、ラジカル付加は円滑に進行し、付加体 **5-4**、**5-5** を高収率で与える事が分かった。また、シクロペンテノン、アリルスズとの三成分ラジカル反応も進行し、*trans* 体 **5-6** を良好な収率で与えた。

Scheme 5. Reaction of α -acyloxy radical with functionalized olefins.



続いて、極性官能基を有し、かつ立体的に込み入った部位への炭素-炭素結合形成の実現に向け、橋頭位に α -アルコキシセレノアセタールを有する **6-3** をラジカル前駆体として設定し、炭素-炭素結合形成を検討した。 α -アルコキシセレノアセタール **6-3** はカルボン酸 **6-1** を Barton エステル **6-2** へと変換した後、光照射下でジフェニルジセレニドと処理することで合成した。**6-3** から発生させた α -オキシ橋頭位ラジカルは、高い反応性を有しており、立体的に込み入っているにもかかわらず、三置換、および四置換炭素の構築を伴う炭素環とのカップリングに適用できた。また、上と同様にシクロペンテン、アリルスズとの三成分ラジカル反応にも適用可能である事が分かった。これにより、多酸素官能基化された炭素骨格構築に、 α -オキシ炭素ラジカルを用いた炭素-炭素結合形成が有効である事が分かった。

Scheme 6. α -Alkoxy bridgehead radical coupling to construct oxygenated carbocycles.



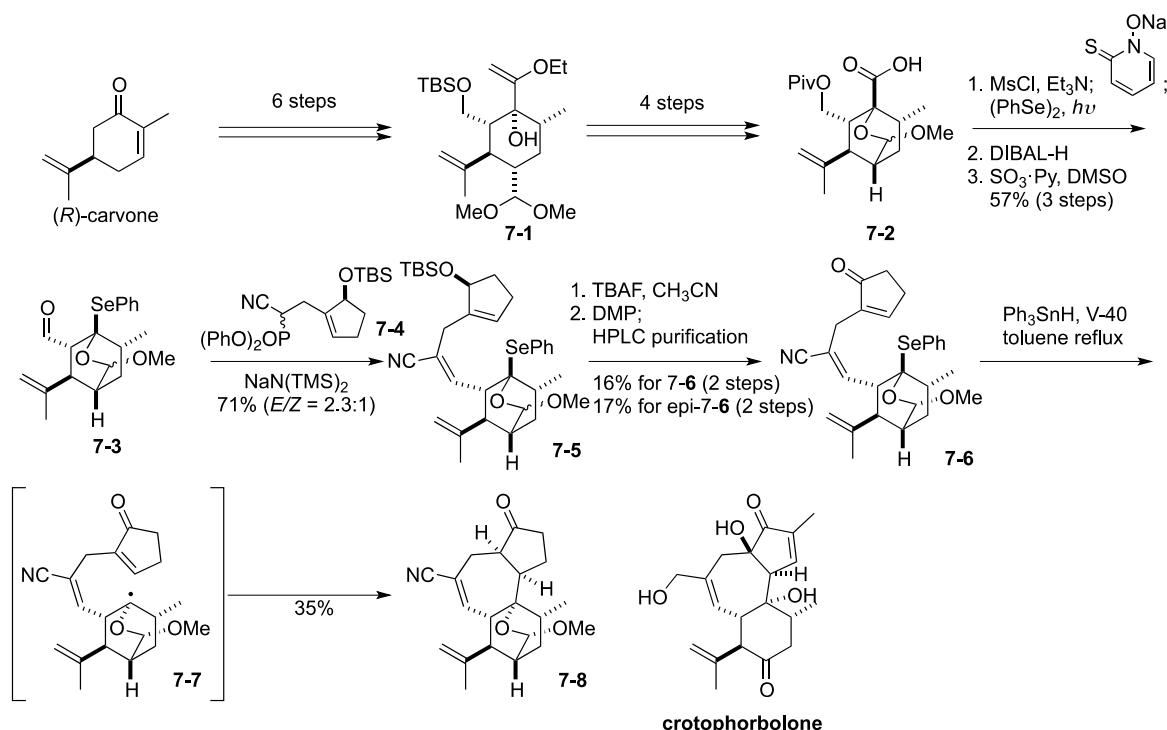
α -オキシ炭素ラジカルを用いたテルペノイドの合成研究

上記の結果を基にして、橋頭位 α -オキシ炭素ラジカルを利用したクロトホルボロンおよびリアンジンの合成研究を行った。

クロトホルボロンの合成研究 5/7/6 員環が縮環した炭素骨格を有する多くのジテルペノイドは、抗腫瘍活性や鎮痛作用など、重要な生物活性を示す。クロトホルボロンは、ホルボールの酸加水分解生成物として、単離・構造決定されたジテルペノイドである。近年、強力な抗 HIV 活性を有するプロストラチンへと容易に変換できることが報告され、注目を集めている。我々は、5/7/6 縮環ジテルペノイドの統一的な合成を視野に入れ、クロトホルボロンの収束的全合成研究を開始した。すなわち、クロトホルボロンの縮環構造を、5員環部と6員環部の Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) 反応による連結と分子内ラジカル付加反応による7員環構築とを組み合わせる計画を立てた。

まず、(*R*)-カルボンから6工程にて **7-1** を導いた。この際、イソプロペニル基を立体制御因子として利用して、**7-1** の4個の置換基を立体選択的に導入した。続いて、**7-1** を4工程にてオキサビシクロ[2.2.2]オクタンを有する **7-2** へ導いた。**7-2** のカルボン酸を Barton エステルへと変換したのち、水銀ランプ照射下にてセレンル化を進行させ、橋頭位にアルコキシセレノアセタールを構築した。その後、一級ヒドロキシ基の脱保護・酸化を経てアルデヒド **7-3** を導いた。アルデヒド **7-3** と安藤試薬から調整したフェニルオキシリン酸エステル **7-4** を HWE 反応によって連結し、立体選択的に **7-5** を得た (*E/Z*=2.3:1)。**7-5** を2工程にてラジカル反応基質となる **7-6** とした。アルコキシセレノアセタール **7-6** から発生させた α -アルコキシ橋頭位ラジカル **7-7** は四置換炭素の形成という立体的に不利な要素があるにもかかわらず、分子内のオレフィンと反応し、目的とする5/7/6縮環骨格を有する **7-8** を立体選択的に与えた。以上のように、橋頭位ラジカルの高い反応性を活用し、クロトホルボロンの官能基化された5/7/6員環炭素骨格構築法を開発した。

Scheme 7. Synthetic study of crotophorbolone.

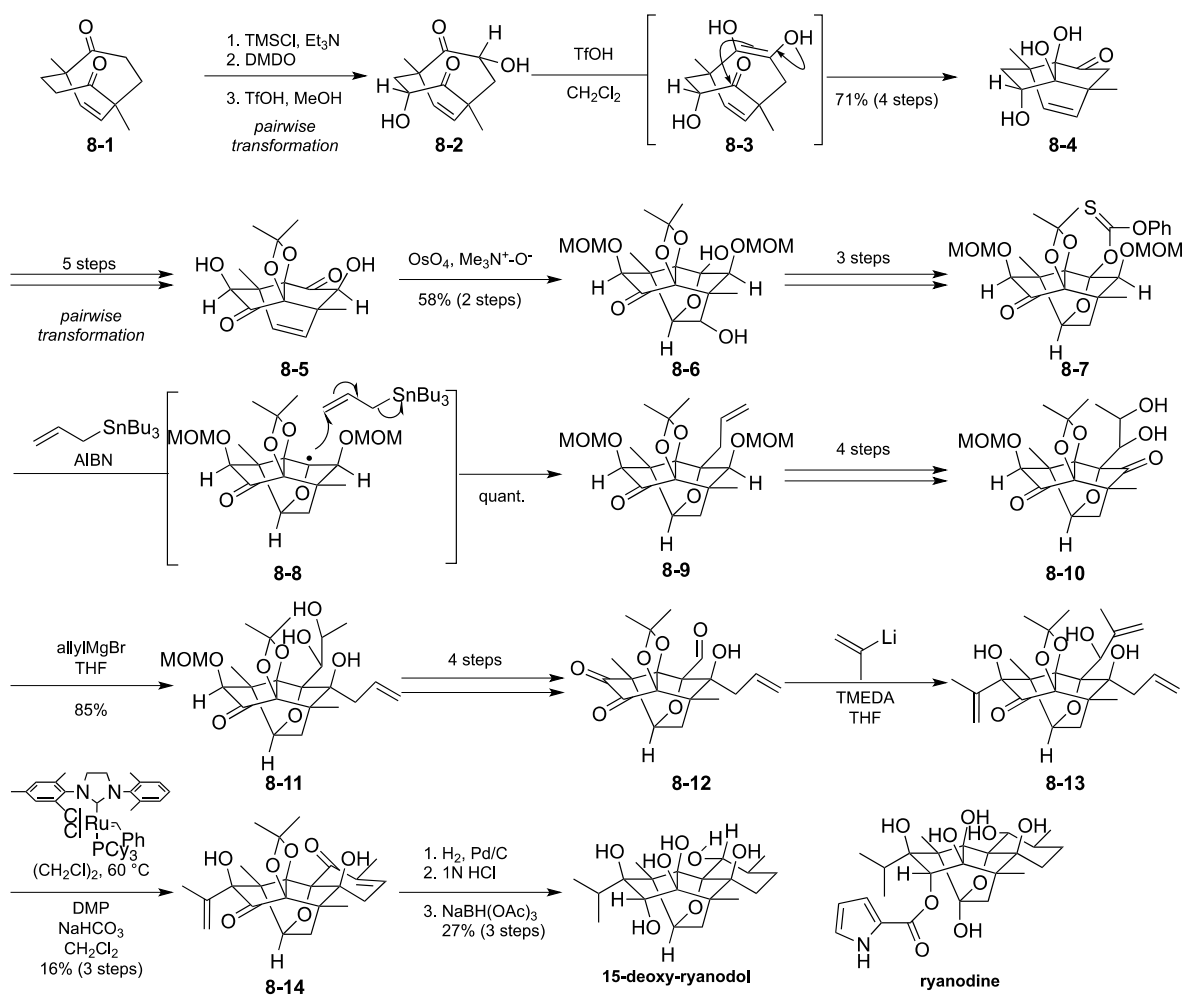


リアノジンの合成研究 リアノジンは、細胞内カルシウム濃度を調整するイオンチャネル(リアノジンレセプター)の開閉を制御する。リアノジンは11個の連続した不斉中心のうち8個が四級炭素で構成された5環性構造を有しており、極めて合成困難な化合物である。我々はリアノジン分子構造

に内在する対称性に着目した2方向同時変換と、 α -オキシ橋頭位ラジカルを用いた四置換炭素構築法を鍵とした15-デオキシリアノドールの合成に成功した。15-デオキシリアノドールは7連続四置換炭素を持ち、15位ヒドロキシ基とピロールカルボン酸以外のすべての構造を持つ。

C_2 対称8員環ジケトン **8-1** を2方向同時変換によって C_2 対称ヒドロキシケトン **8-2** へと変換した後、酸処理することでヒドロキシケトンのジエノールへの異性化(**8-2**→**8-3**)と分子内アルドール反応を進行させ、**8-4** を得た。その後2方向同時変換により **8-5** へと変換した。オレフィンのジヒドロキシル化により非対称化した後(**8-5**→**8-6**)、 α -オキシ橋頭位ラジカルの前駆体となる **8-7** へと導いた。**8-7** の橋頭位に発生させた α -オキシ炭素ラジカル **8-8** は、速やかにアリルスズと反応し、高収率にて **8-9** を与えた。これにより、これまで極めて困難であった部位の四置換炭素構築を実現した。**8-9** を4工程で **8-10** へと変換した後、アリルマグネシウムブロミドを用いたアリル基の導入(**8-10**→**8-11**)、さらに4工程で導いた **8-12** に対するイソプロペニルリチウムの導入を経て、15-デオキシリアノドールの合成に必要な炭素原子を全てそろえた **8-13** を合成した。その後、閉環メタセシスにより6員環を構築した後(**8-13**→**8-14**)、2つのケトンの立体選択的還元を含む3工程にて15-デオキシリアノドールを合成した。本合成では2方向同時変換の活用による合成経路の短縮化と、 α -オキシ橋頭位ラジカルの特異かつ強力な反応性を利用した複雑な基質に対する四置換炭素の立体選択的構築を実現した。

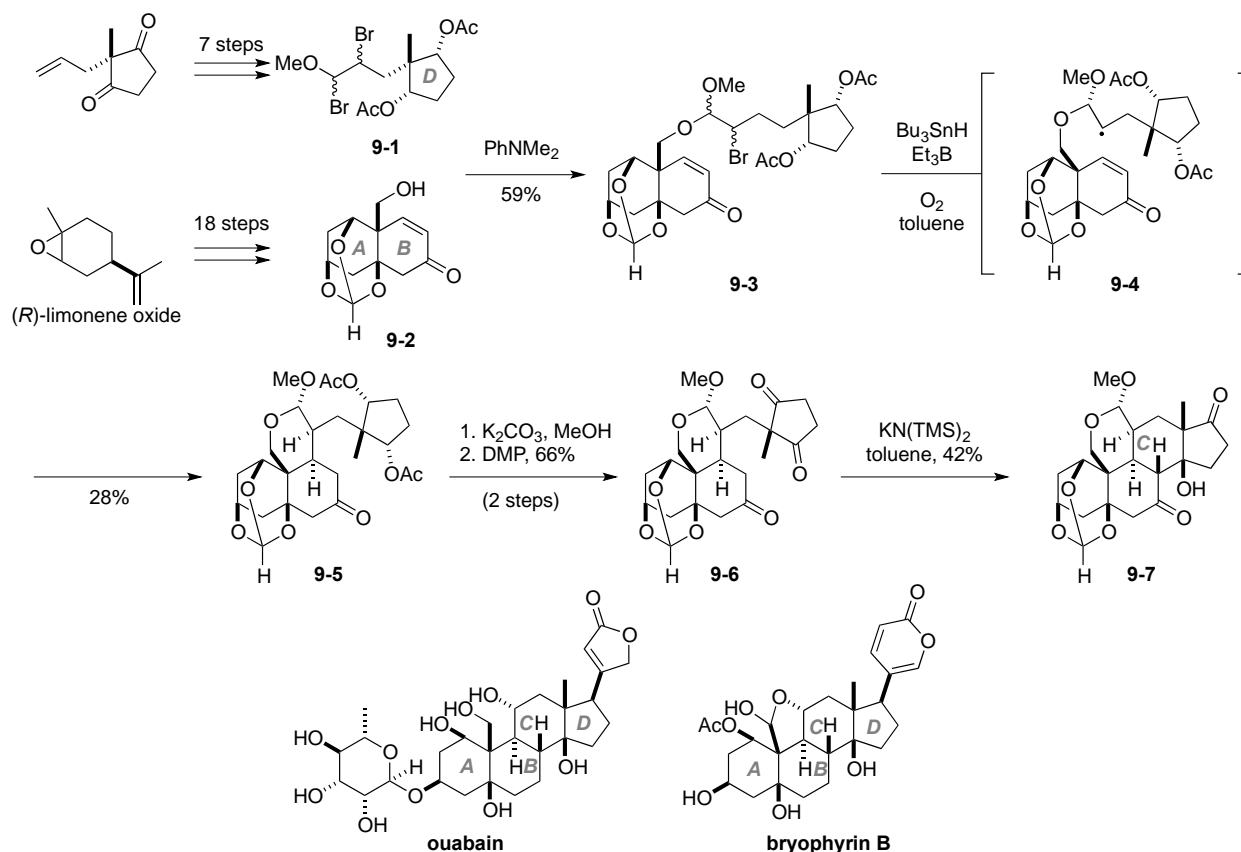
Scheme 8. Synthesis of 15-deoxyryanodol



高酸化度ステロイドの合成研究 動植物界に広く存在するステロイドは、生理学的に重要な生体内機能分子である。細胞膜上の $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase 阻害剤である強心配糖体ウアバインや、抗 HIV 活性を有するブリオフィリン B は、高度に酸化されたステロイドの AB 環および CD 環がそれぞれシス縮環した、有機合成化学上興味深い構造を有する。我々は、ラジカル反応を利用した高酸化度ステロイドの合成戦略開発を目的としてウアバイン、ブリオフィリン B の統一的全合成研究を開始した。本研究では、ステロイドの AB 環と D 環を連結した後に C 環を構築する収束的合成戦略を立案した。

既知化合物から合成した AB 環 **9-2** に対し、ジメチルアニリン存在下、ブromoアセタールを有する D 環 **9-1** を作用させたところ、高収率にて連結体 **9-3** を得た。**9-3** から発生させたラジカル **9-4** は分子内にて速やかにオレフィンと反応し、立体選択的に **9-5** を与えた。これにより、弱塩基性下での混合アセタール形成による連結反応と続くラジカルによる炭素-炭素結合形成が、高度に酸素官能基化された基質の収束的合成に有効であることを実証した。**9-5** をトリケトン **9-6** へと導いた後、分子内アルドール反応により C 環を立体選択的に構築し、ウアバイン、ブリオフィリン B が有する 4 つの連続する炭素環を構築した。

Scheme 9. Study toward a unified total synthesis of highly oxygenated steroids.



抗炎症活性を有する脂質メディエーターの全合成

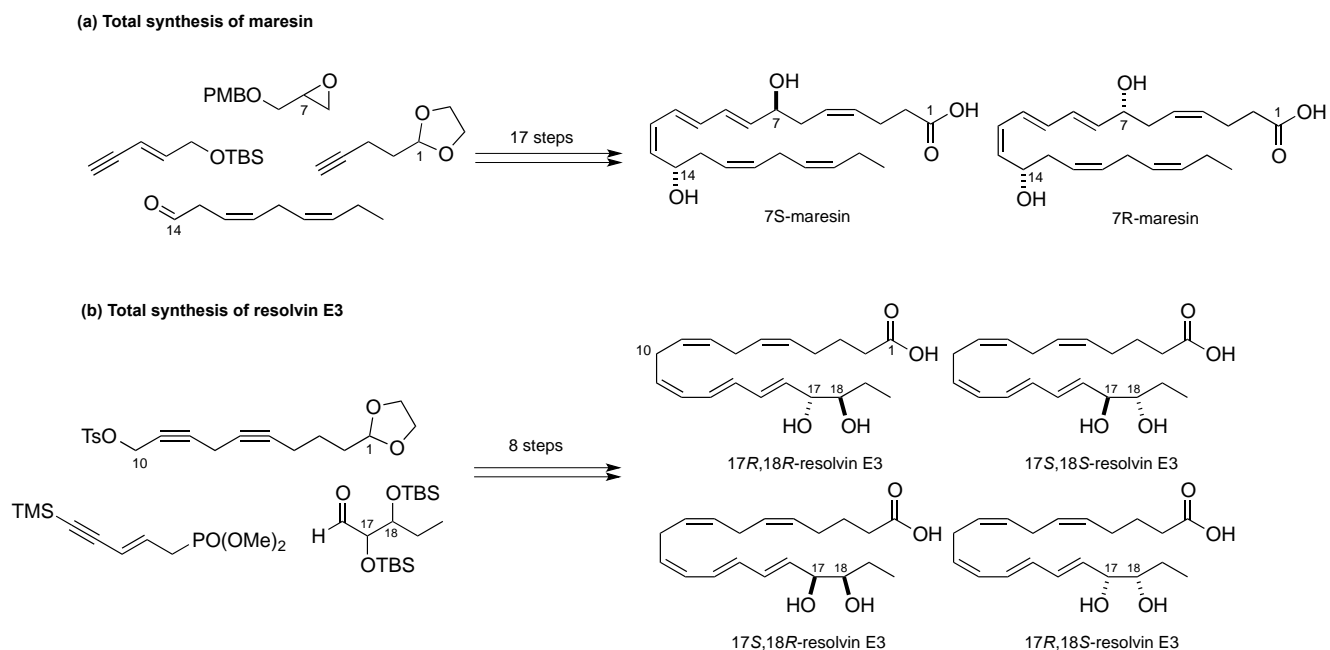
近年、DHA や EPA などのオメガ 3 脂肪酸の新規酸化代謝物の強力な抗炎症作用が注目されている。我々は、生体内からは極微量しか産出されない新規脂質メディエーターの量的供給と構造決定を目的として、マレシンおよびレゾルビン E3 の高収束的全合成を遂行した。

マレシンの 7 位ヒドロキシ基に関する立体異性体を 2 種類合成した。すなわち、*R*-および *S*-グリシドール誘導体と、3 種類のフラグメントをエナンチオ選択的アルキニル化、Julia-kocienski オレフ

イン化を鍵として連結した。7*S*および7*R*マレシンの抗炎症活性試験の結果、どちらの異性体も同様の強さの活性を示す事を明らかにした。

レゾルビン E3 の 17 および 18 位ヒドロキシ基に関する立体異性体を 4 種類合成した。光学的に純粋な 4 種のジヒドキシアルデヒドと 2 種類のフラグメントを、HWE 反応、炭酸セシウムを用いた S_N2 反応を鍵として連結した。これによりレゾルビン E3 の 4 種立体異性体の供給が確保され、その構造決定と活性発現機構の解明への寄与が可能となった。

Scheme 10. Total synthesis of anti-inflammatory active lipid mediator.



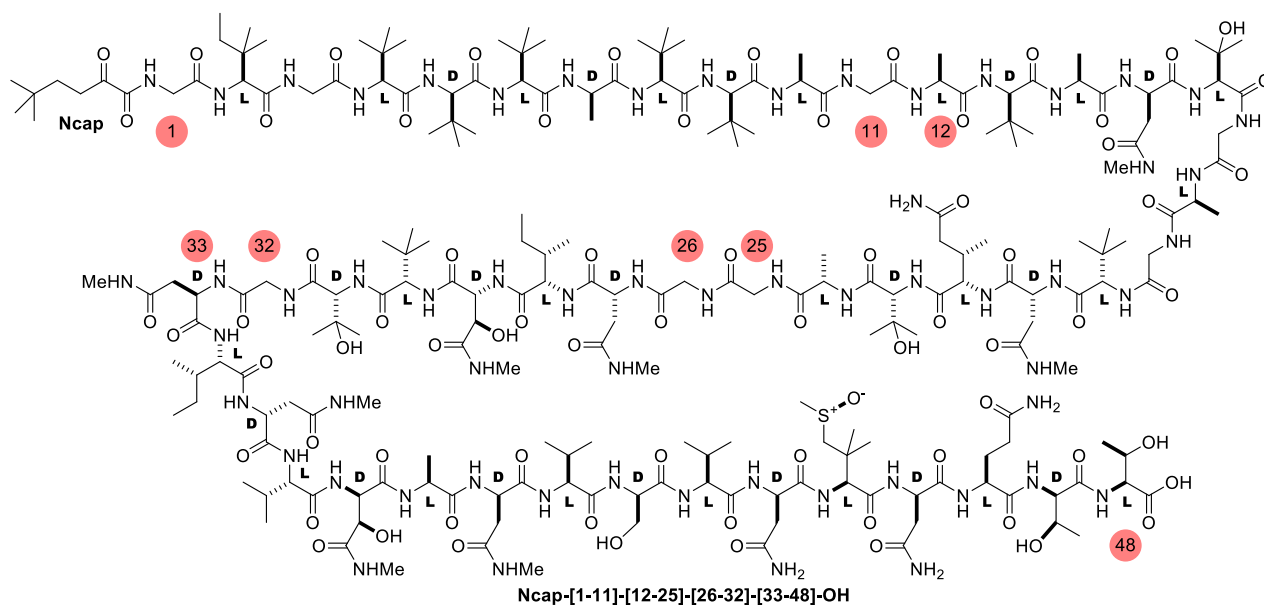
3. 天然物類縁体の網羅的全合成と機能解析

1) ポリセオナミド B

ポリセオナミド B (Scheme 11) は、海綿 *Theonella swinhoei* から単離・構造決定された強力な細胞毒で、多数の非タンパク質構成アミノ酸を含む全 48 アミノ酸残基からなる、非リボソーム起源ペプチドで最大の天然物 (分子量 5032) である。そのアミノ酸配列は、D 体・L 体が交互に配列する特異なもので、疎水的環境下で全長 3 nm、内径 0.4 nm のらせん構造 (β -ヘリックス) を形成する。このらせん構造が、イオンチャネルの構造要因と考えられる。我々は、ポリセオナミド B の構造を基盤としたイオン輸送人工制御分子の創製を目標としている。

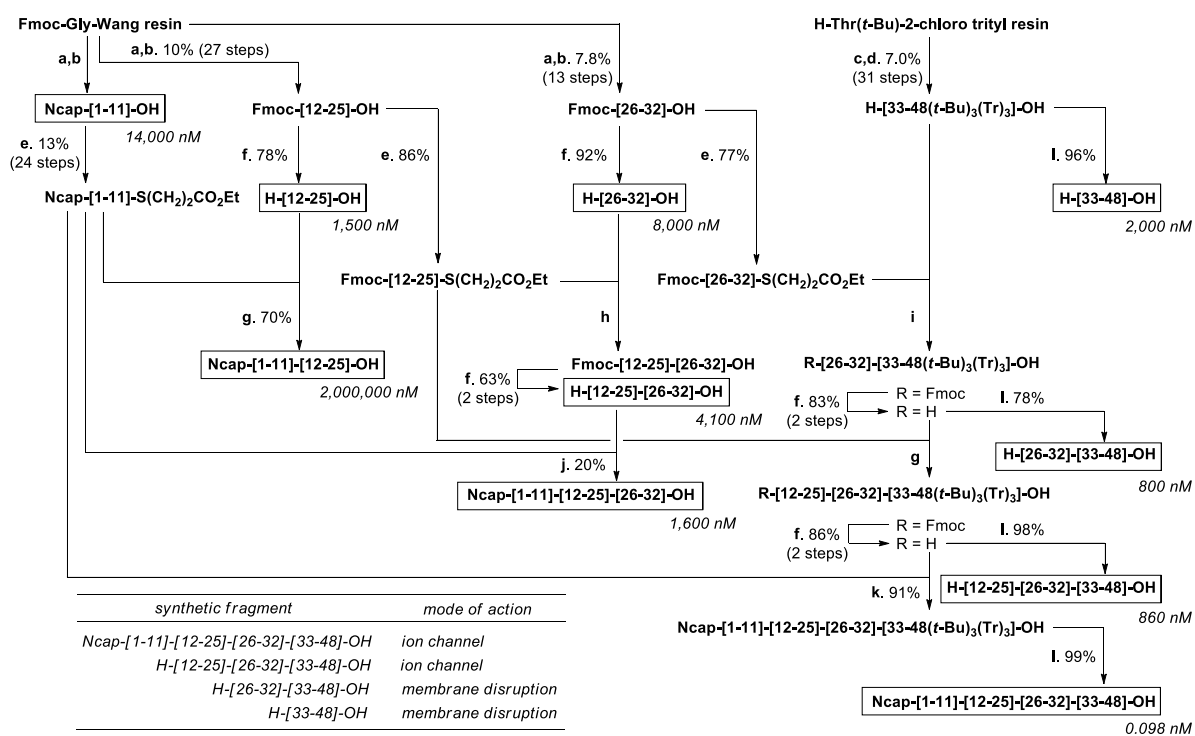
ポリセオナミド B のイオンチャネル活性を利用するためには、ポリセオナミド B およびその部分構造の生物活性を精査し、アミノ酸配列の構造機能相関を解明する必要がある。ポリセオナミド B は、非タンパク質構成アミノ酸を多く含む上、生合成遺伝子も特定されていないため、生化学的試料供給は不可能である。そこで、ポリセオナミド B とその構造類縁体の有機合成化学的方法論による網羅的供給を計画した。

Scheme 11. Structure of polytheonamide B



Scheme 12. Synthesis of polytheonamide B and the substructures. IC₅₀ values against p388 cells are shown for each substructure fragment in italic font. Inset table shows hierarchical structure in mode of action of polytheonamide substructures.

Reagents and conditions: (a) solid-phase synthesis: i) 22% piperidine/ *N,N*-dimethylformamide (DMF), rt, 3 min; ii) *N*-Fmoc-amino acid (or Ncap-OH), *O*-(benzotriazole-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HBTU), 1-hydroxy-benzotriazole (HOBT), *i*-Pr₂NEt, *N*-methylpyrrolidone (NMP), rt, 10 min. (b) 95% trifluoroacetic acid (TFA)/H₂O, rt, 2 h. (c) i) 22% piperidine/DMF, rt, 3 min; ii) *N*-Fmoc-amino acid, *O*-(7-azabenzotriazole-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HATU), 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HOAt), *i*-Pr₂NEt, NMP, rt, 10 min. (d) 25% hexafluoroisopropanol (HFIP)/CH₂Cl₂, rt, 60 min. (e) HS(CH₂)₂CO₂Et, HOBT, *N,N'*-diisopropylcarbodiimide (DIC), THF, rt, 24 h. (f) piperidine, THF, rt, 1 h-2 h. (g) AgNO₃, 3,4-dihydro-3-hydroxy-4-oxo-1,2,3-benzotriazine (HOObt), *i*-Pr₂NEt, THF, rt, 16 h. (h) AgNO₃, HOObt, *i*-Pr₂NEt, DMF/THF (1:2), 30 °C, 24 h. (i) AgNO₃, HOObt, *i*-Pr₂NEt, THF, rt, 22 h. (j) AgNO₃, HOObt, *i*-Pr₂NEt, dimethylsulfoxide (DMSO), 50 °C, 21 h. (k) AgNO₃, HOObt, *i*-Pr₂NEt, DMF/THF (1:2), 50 °C, 24 h. (l) 95% TFA/H₂O, 0 °C, 1 h, then 30 °C, 1 h.



ポリセオナミド B および部分構造群の網羅的全合成を Scheme 12 に示す。1) 非タンパク質構成アミノ酸の不斉合成、2) 固相合成による 4 つの基本フラグメントの構築、3) 基本フラグメント間の連結反応によるポリセオナミド B 全体構造および部分構造前駆体の網羅的合成、4) 脱保護による全体構造および部分構造群の合成の 4 段階の階層的合成戦略により、全体構造を含めて 10 種類の部分構造群を網羅的に全合成した。これらの部分構造群の細胞毒性試験の結果、ほとんどのフラグメントが細胞毒性を部分的に保持していることが分かった。さらに、脂質二重膜破壊活性試験、イオン輸送活性試験、単一チャネル電流測定による機能評価により、ポリセオナミド B アミノ酸配列の長さや機能の間に、Scheme 12 の挿入テーブルに示す階層構造が存在することを明らかにした。

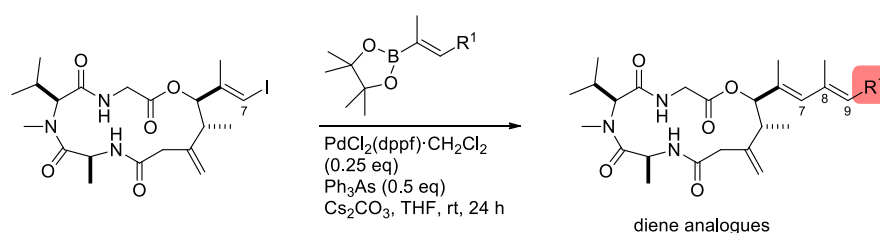
ポリセオナミド B 部分構造が有する機能は、網羅的全合成戦略がなければ知り得なかった情報であり、人工イオンチャネル分子の設計および機能制御に資する重要な知見となった。

2) アンチラトキシン

天然由来神経毒には、イオンチャネルタンパク質の開閉を阻害することで膜電位を乱し、毒性を発現するものが知られている。海産ラン藻 *Lyngbya majuscula* から単離されたアンチラトキシン (Table 1) は、電位依存性ナトリウムチャネル (VDSC) の開状態を安定化することで細胞内へのナトリウムイオン流入を異常亢進し、細胞毒性を示す。前年度までに我々は、最終段階に鈴木・宮浦カップリング反応による側鎖導入を配置したアンチラトキシン側鎖構造改変体の網羅的全合成法を開発・応用し、脂溶性側鎖の捻じれ配座がアンチラトキシンの細胞毒性に極めて重要であることを証明した。

本年度は、側鎖の嵩高さを変化させた構造改変体の小規模化合物ライブラリを構築し、マウス神経芽腫細胞 Neuro 2A に対する細胞毒性を指標として、生物活性に与える影響を評価した。その結果、アンチラトキシンの強力な細胞毒性には、側鎖末端部に置換した嵩高い疎水性官能基が重要であることが分かった (Table 1)。

Table 1. Diversity-oriented synthesis of antillatoxin side-chain analogues. Cytotoxicity against neuro2A cells are shown as EC₅₀ values.

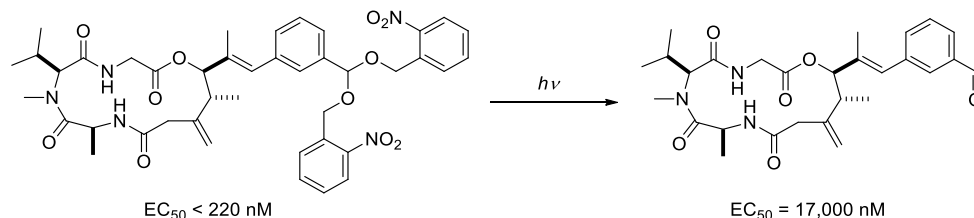


R ¹	yield	EC ₅₀ /nM	volume of terminal group /Å
Me	75%	29,000	33
<i>i</i> -Pr	86%	320	69
<i>t</i> -Bu (antillatoxin)	78%	45	87
<i>c</i> -Hex	80%	160	110
1-adamantyl	23%	62	160
TIPS	78%	990	210

前年度までの構造活性相関研究の結果と合わせて、アンチラトキシンの (i) 側鎖部 C7-C8 結合

に捻れ配座を有し、(ii) 側鎖末端に光により切断可能な嵩高い疎水性官能基を導入した光スイッチ分子を設計・合成した。細胞毒性を指標とした活性評価により、嵩高い側鎖末端部を有する光照射前と、側鎖末端部が切断された光照射後の間で、約 80 倍の生物活性差 ($EC_{50} = 220 \text{ nM} \rightarrow 17,000 \text{ nM}$) が確認された (Scheme 13)。本研究により、時間・空間を限定した、アンチラトキシンの生物活性の光制御が可能となった。

Scheme 13. Design and synthesis of photo-switching antillatoxin side-chain analogue.



学 術 論 文

- 1) S. Kamijo, Y. Amaoka, M. Inoue, “Manganese-Catalyzed Direct Oxidation of Methyl Ethers to Ketones,” *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 486–489.
- 2) K. Okura, S. Matsuoka, R. Goto, M. Inoue, “Importance of Twisted Side-Chain on Potent Toxicity of Antillatoxin: Total Synthesis and Biological Evaluation of Antillatoxin and Analogs,” *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 329–332.
- 3) M. Inoue, N. Shinohara, S. Tanabe, T. Takahashi, K. Okura, H. Ito, Y. Mizoguchi, M. Iida, N. Lee, S. Matsuoka, “Total Synthesis of Polytheonamide B, the Largest Non-Ribosomal Peptide,” *Nature Chemistry*, **2010**, *2*, 280–285.
- 4) S. Kamijo, T. Hoshikawa, M. Inoue, “Regio- and Stereoselective C–H Acylation of Saturated Carbocycles via Norrish–Yang Photocyclization,” *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 872–874.
- 5) Y. Kido, T. Shiba, D. K. Inaoka, K. Sakamoto, T. Nara, T. Aoki, T. Honma, A. Tanaka, M. Inoue, S. Matsuoka, A. Moore, S. Harada and K. Kita, “Crystallization and Preliminary Crystallographic Analysis of Cyanide-Insensitive Alternative Oxidase from *Trypanosoma brucei brucei*,” *Acta Cryst.* **2010**, *F66*, 275–278.
- 6) E. O. Balogun, D. K. Inaoka, Y. Kido, T. Shiba, T. Nara, T. Aoki, T. Honma, A. Tanaka, M. Inoue, S. Matsuoka, P. A. M. Michels, S. Harada and K. Kita, “Overproduction, Purification, Crystallization and Preliminary X-Ray Diffraction Analysis of *Trypanosoma brucei gambiense* Glycerol Kinase,” *Acta Cryst.* **2010**, *F66*, 304–308.
- 7) Y. Ishihara, N. Lee, N. Oshiro, S. Matsuoka, S. Yamashita, M. Inoue, M. Hirama, “The first F-ring modified ciguatoxin analogue showing significant toxicity,” *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2968 – 2970.
- 8) M. Iwatsu, D. Urabe, M. Inoue, “Asymmetric Syntheses of Highly Functionalized Bicyclo[2.2.2]octene Derivatives,” *Heterocycles* **2010**, *82*, 491–504.
- 9) S. Matsuoka, Y. Mizoguchi, H. Itoh, K. Okura, N. Shinohara, M. Inoue, “The Effect of Sulfur Stereochemistry of L-β,β-Dimethylmethionine S-Oxide on the Physicochemical Properties of Truncated Polytheonamides,” *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4644–4647.

- 10) S. Kamijo, S. Matsumura, M. Inoue, "CCl₃CN: A Crucial Promoter of mCPBA-Mediated Direct Ether Oxidation," *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4195-4197.
- 11) S. Kamijo, Y. Amaoka, M. Inoue, "Unified Oxidation Protocol for the Synthesis of Carbonyl Compounds Using a Manganese Catalyst," *Synthesis* **2010**, 2475-2489.
- 12) Tsyrr-Yan Yu, Manmilan Singh, Shigeru Matsuoka, Gary Patti, Gregory Potter, Jacob Schaefer, Variability in C₃-Plant Cell-Wall Biosynthesis in a High-CO₂ Atmosphere by Solid-State NMR, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6335-6341.
- 13) Jones, D. M. Lisboa, M. P. Kamijo, S. Dudley, G. B. Ring Opening of Cyclic Vinylogous Acyl Triflates Using Stabilized Carbanion Nucleophiles: Claisen Condensation Linked to Carbon-Carbon Bond Cleavage, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3260-3267.

総説・著書

- 1) 井上将行, 松岡 茂, イオンチャンネルを形成する巨大ペプチド系天然物の全合成, ペプチドニュースレター, 2010, 78, 1-3.

招待講演

- 1) M. Inoue, "Total Synthesis and Biological Evaluation of the Large Non-Ribosomal Peptide Polytheonamide B," PACHIFICHEM, Honolulu, Hawaii, USA, December 17, 2010.
- 2) M. Inoue, "Studies in the Total Synthesis of Highly Oxygenated Natural Products," PACHIFICHEM, Honolulu, Hawaii, USA, December 19, 2010.
- 3) M. Inoue, "Radical-Based Approach for Synthesis of Complex Natural Products," Perpetual Challenges in Synthetic Sciences (Special Symposium), Global COE-RCMS International Symposium on Organic Chemistry and 7th Yoshimasa Hirata Memorial Lecture, Nagoya, Japan, March 17, 2011 (cancelled).
- 4) M. Inoue, "Total Synthesis and Biological Evaluation of the Large Non-Ribosomal Peptide Polytheonamide B," RSC-CSJ Joint Symposium-Chemical Biology, The 91st CSJ Annual Meeting, Yokohama, Japan, March 28, 2011 (cancelled).
- 5) M. Inoue, "Radical-Based Approach for Synthesis of Complex Natural Products," Perpetual Challenges in Synthetic Sciences (Special Symposium), The 131st PSJ Annual Meeting, Shizuoka, Japan, March 30, 2011 (cancelled).
- 6) 占部大介, "複雑な天然有機化合物の合成研究-立体的に混んだ部位への炭素-炭素結合形成を実現するには-, " 第45回天然物化学談話会, 蒲郡, 2010年7月7日
- 7) 井上将行, "官能基密集型天然物の合成研究," 岡山大学, 岡山, 2010年9月14日
- 8) 占部大介, 複雑に縮環したテルペノイドの合成研究 若手研究者のためのセミナー(2010), 千葉, 2010年9月25日

- 9) 井上将行, “官能基密集型天然物の合成研究,”
第 54 回日本薬学会関東支部大会, 東京, 2010 年 10 月 2 日
- 10) 松岡茂, “Total synthesis and function analysis of the large non-ribosomal peptide polytheonamide B”,
大阪大学蛋白質研究所セミナー“The New Trend of Peptide Science in Asia and Oceania”, 大阪,
2010 年 12 月 11 日