

生物活性天然有機化合物の合成研究

滝川浩郷（神戸大学 農学部）

takikawa@ans.kobe-u.ac.jp

本研究は、生物活性を有する天然有機化合物を化学合成することによって、有機合成化学のみならず天然物化学・生物学・化学生態学等の関連諸分野の発展に貢献することを目的としている。われわれが合成を達成した天然物は40種以上にのぼり、推定化学構造の訂正・確認、化学構造と生物活性の相関の解明など、多数の新たな知見の獲得に成功した。

はじめに

有機合成化学の起源は、1828年のF. Wöhlerによる尿素合成にさかのぼる。以来170余年の歴史の中で、有機合成化学は飛躍的進歩を遂げてきた。現在もなお、新しい反応や方法論が開発され続けており、複雑かつ巨大な有機分子の化学合成も可能になってきている。それ故に、今日では「何を何のために合成するか」がより重要になっているともいえる。本研究では、生物活性を有する天然有機化合物に着目しそれらの合成研究を行ったが、その目的・意義を以下に要約する。

- ・新規合成法の開発：合成標的分子を効率的かつ合理的に合成するためには、新規反応や効率的手法の開発が望まれる。特に、新規かつ特異な構造の構築は、有機合成化学における挑戦的課題と位置づけられる。＜有機合成化学への貢献＞
- ・天然物の構造確定：天然物の絶対立体配置を含めた真の構造を確定することは、高度に発達した現代の分析化学をもってしても必ずしも容易ではない。合成化学的手法はそれを可能にする有効な手段の一つである。＜天然物化学への貢献＞
- ・合成サンプルの供給：天然からの単離が困難な化合物であっても、合成化学的手法によればその量的供給が可能になる。また、天然物のみならず各種異性体・類縁体の供給も可能である。よって、構造活性相関の解明などの新規知見の獲得、さらには生命現象解明への貢献が期待できる。＜生物学など関連諸分野への貢献＞ また、これらの成果は、有用生物活性物質の応用研究の第一歩となり得る。＜応用研究への展開＞ 等々

以下、海産天然物に焦点を絞って、主な研究成果を述べる。

海産天然物の合成研究

海産天然物と総称される化合物群は、それらに特異な構造や新規生物活性が数多く見出されるため、有用生物活性物質資源として注目されている¹⁾。また、それらの特異な構造は、有機合成化学に新たな挑戦の場を提供しているともいえる。さらに、海洋生物の生態系には未解明な部分が多く残されているため、天然物の再単離もしくは量的供給が困難な場合も少なくなく、化学合成によるサンプル供給への期待も高い。従って、海産天然物は魅力ある合成標的化合物群であるといえる。

1) 特異な構造を有する海産スフィンゴ脂質類の合成

- ・海綿の一種 *Penares* sp. より単離された penaresidin A 及び B は、アゼチジン環をもつ異常スフィンゴシンであり、ATP アーゼ活性化作用を有する²⁾。フィトスフィンゴシン類縁体を經由する生合成類似型の合成経路を確立し、それらの立体選択的合成を達成した。(Fig. 1) 合成研究の結果、penaresidin B の提出構造を訂正し、penaresidin A, B 双方の絶対構造決定に成功した³⁾。

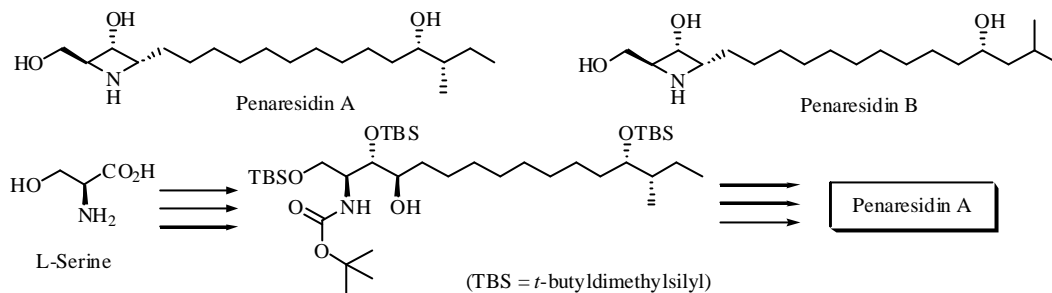


Fig. 1. Synthesis of Penaresidins.

- 海洋性細菌の一種 *Chryseobacterium* sp.より単離された sulfobacin A, B 及び flavocristamide A は、スフィンゴシン骨格の 1-位水酸基がスルホン酸基によって置換された異常セラミドであり、抗血栓作用及び DNA ポリメラーゼ 阻害活性を有する^{4, 5, 6}。環状スルフィン酸エステルを経由する効率的合成法を確立し、これら全ての立体選択的合成を達成した⁷。(Fig. 2)

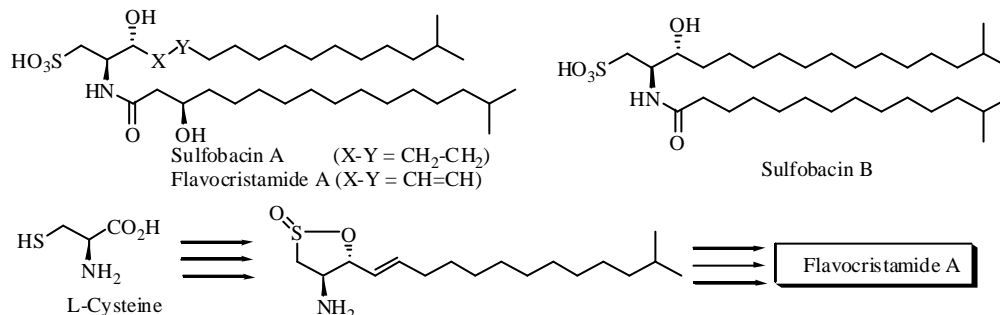


Fig. 2. Synthesis of Sulfobacins.

上記の異常なスフィンゴシン類縁体と解釈できる化合物は、それぞれ医薬品としての応用が期待される生物活性を有しており、本研究の成果が今後の応用研究の進展につながることを期待する。

2) 対称性構造を有する海産トリテルペンの合成

- Limatulone はカサガイの一種 *Achmeia (Collisella) limatula* が生産するトリテルペン防御物質であり、4 個の不斉炭素原子が存在するにもかかわらず光学不活性であると報告されていた⁸。Limatulone のラセミ体及びメソ体の合成を達成し、その双方が天然物として存在していることを明らかにした⁹。(Fig. 3) ラセミ体・メソ体の双方が、天然に同時に存在していることは極めてまれである。

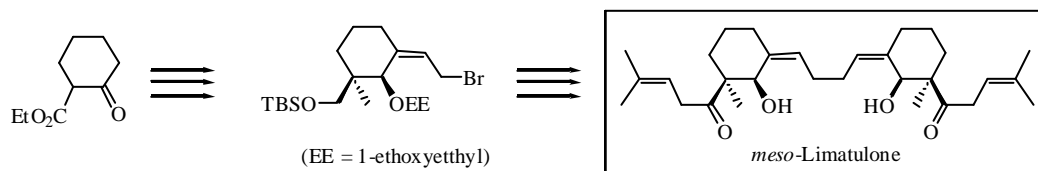


Fig. 3. Synthesis of Limatulone.

- 海綿の一種より単離された naurol A は、limatulone に類似した構造を有するトリテルペンであり、抗白血病活性があると報告されている¹⁰。パラジウム触媒を用いたクロスカップリング反応を鍵反応として用い、naurol A の提出されていた構造の合成に成功した¹¹。(Fig. 4) その結果、提出構造が間違っていることを証明した。なお、真の構造は現在も不明である。

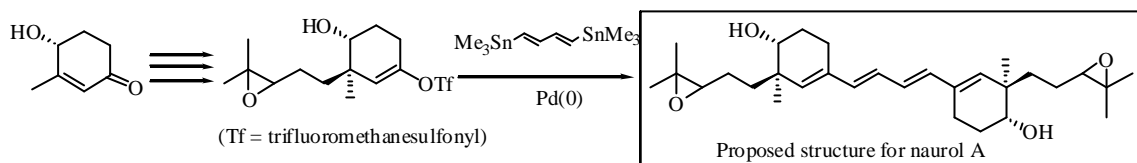


Fig. 4. Synthesis of the Proposed Structure for Naurol A.

- ウミウシの一種 *Pleurobrancus testudinarius* より単離された testudiniariol A 及び B は、魚毒活性があることからウミウシの生産する防御物質であると提唱されている¹²⁾。一見すると何の防衛手段も持たないウミウシが、進化の過程で化学兵器を身につけたとするならば興味深い。分子内マイケル付加、分子内エン反応などを鍵反応として、これらの立体選択的合成を達成し、提出構造が正しいことを確認した¹³⁾。(Fig. 5)

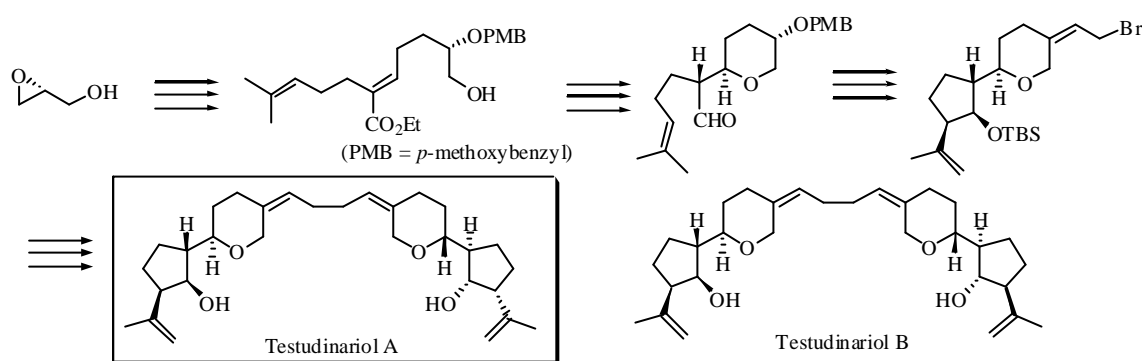


Fig. 5. Synthesis of Testudiniariols.

これらのトリテルペンにおいて特徴的な対称性を基調とした構造は、スクアレンエポキシドの環化を鍵段階とする一般的な多環式トリテルペン生合成経路では、その生成を説明することができない。

まとめ

本研究では、海産天然物をはじめとする様々な生物活性天然物の合成研究を行った。合成を達成した天然有機化合物は 40 種以上にのぼり、推定構造の訂正・確認、構造活性相関の解明など、多数の新規知見獲得に成功した。これらの成果が、有機合成化学のみならず、生命現象の解明や実用的な応用研究の進展に貢献できれば幸いである。

謝辞

本研究は、東京大学農学部農芸化学科、東京理科大学理学部第二部化学科ならびに神戸大学農学部生物機能化学科において、多くの方のご支援ご協力を得て行われたものであります。本研究の機会を与えていただき、終始ご指導・ご鞭撻を賜りました東京大学名誉教授 森謙治先生に心より感謝申し上げます。温かいご支援下を賜りました神戸大学教授 佐々木満先生に御礼申し上げます。多くの貴重なご助言をいただきました東京大学大学院 北原武先生、渡辺秀典先生に深謝いたします。また、本研究の成果は、多くの共同研究者の努力の賜物であります。全ての方のお名前を書くことはできませんが、共同研究者の皆様にご感謝の意を表します。最後に、農学進歩賞にご推薦下さいました神戸大学農学部長 眞山滋志先生に御礼申し上げます。

引用文献

- 1) D. J. Faulkner. 2001. Marine Natural Products. Nat. Pro. Rep. 18: 1-49, and earlier reviews.
- 2) J. Kobayashi, J.-F. Cheng, M. Ishibashi, M. R. Wälchli, S. Yamamura and Y. Ohizumi. 1991. Penaresidin A and B, Two Novel Azetidone Alkaloids with Potent Actomyosin ATPase-Activating Activity from the Okinawan Marine Sponge *Penares* sp. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1: 1135-1137.
- 3) H. Takikawa, T. Maeda, M. Seki, H. Koshino and K. Mori. 1997. Synthesis of Sphingosine Relatives, Part 19. Synthesis of Penaresidin A and B, Azetidone Alkaloids with Actomyosin ATPase-Activating Properties. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1: 97-111.
- 4) T. Kamiyama, T. Umino, T. Satoh, S. Sawairi, M. Shirane, S. Ohshima and K. Yokose. 1995. Sulfobacins A and B, Novel von Willebrand Factor Receptor Antagonists I. Production, Isolation, Characterization and Biological Activities. J. Antibiot. 48: 924-928.
- 5) T. Kamiyama, T. Umino, Y. Itezono, Y. Nakamura, T. Satoh and K. Yokose. 1995. Sulfobacins A and B, Novel von Willebrand Factor Receptor Antagonists II. Structure Elucidation. J. Antibiot. 48: 929-936.
- 6) J. Kobayashi, S. Mikami, H. Shigemori, T. Takao, Y. Shimonishi, S. Izuta and S. Yoshida. 1995. Flavocristamide A and B, New DNA Polymerase α Inhibitors from a Marine Bacterium *Flavobacterium* sp. Tetrahedron 51: 10487-10490.
- 7) H. Takikawa, D. Nozawa, A. Kayo, S.-E. Muto and K. Mori. 1999. Synthesis of Sphingosine Relatives, Part 22. Synthesis of Sulfobacin A, B and Flavocristamide A, New Sulfonolipids Isolated from *Chryseobacterium* sp. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1: 2467-2477.
- 8) K. F. Albizati, J. R. Pawlik and D. J. Faulkner. 1985. Limatulone, a Potent Defensive Metabolite of the Intertidal Limpet *Collisella limatula*. J. Org. Chem. 50: 3428-3430.
- 9) K. Mori, H. Takikawa and M. Kido. 1993. Triterpenoid Total Synthesis, Part 3. Synthesis of meso- and (\pm)-Limatulone, Defensive Metabolites of the Limpet *Collisella limatula*. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1: 169-179.
- 10) F. S. De Guzman and F. J. Schmitz. 1991. Nauroal A and B, Novel Triterpene Alcohols from a Pacific Sponge. J. Org. Chem. 56: 55-58.
- 11) D. Nozawa, H. Takikawa and K. Mori. 2000. Triterpenoid Total Synthesis, Part 5. Synthetic disproof of the triterpene structure proposed for nauroal A, a cytotoxic metabolite of the Pacific sponge. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1: 2043-2046.
- 12) A. Spinella, E. Mollo, E. Trivellone and G. Cimino. 1997. Testudinariol A and B, Two Unusual Triterpenoids from the Skin and the Mucus of the Marine Mollusc *Pleurobrancus testudinarius*. Tetrahedron 53: 16891-16896.
- 13) M. Yoshida, H. Takikawa and K. Mori. 2001. Triterpenoid Total Synthesis, Part 6. Synthesis of Testudinariols A and B, Triterpene Metabolites of the Marine Mollusc *Pleurobrancus testudinarius*. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1: 1007-1017.

Synthetic Studies on Bioactive Natural Products

Hirosato Takikawa (Kobe University, Faculty of Agriculture)

takikawa@ans.kobe-u.ac.jp