

計算化学を活用した天然物の合成研究
Natural products synthesis utilizing computational chemistry

富山県立大学 工学部 生物工学科 生物有機化学講座 占部 大介

研究成果概要

本研究では、計算化学を活用した遷移状態探索、分光学的データの予測、網羅的な配座解析を全合成に組み合わせ、複雑天然物の効率的合成、希少天然物の構造決定、構造及び配座活性相関に基づく機能性分子の設計を行うことを目標としている。今年度は主に、新規エンテロマイシン系天然物であるアカザオキシムの全合成と¹⁾、海洋天然物ホルモサリド類の構造推定および合成研究を実施した。本報告書では、後者について詳しく報告する。

ホルモサリド類は海洋性渦鞭毛藻 *Prorocentrum* sp. から単離された、細胞毒性マクロリドである。2つのエーテル環を含む17員環ラクトンと、2つの共役ジエンを含むポリエン側鎖を構造的特徴として有する。我々はそのユニークな構造に興味をもち、構造活性相関研究を指向した全合成経路確立を目指した。研究を開始した当時、ホルモサリド類の構造は完全には決定されていなかった。すなわち、C8-C12の相対立体配置とともに、C2, C5の炭素鎖がトランス配置、C16, C18の酸素官能基がアンチである事が示されていたが、3つの孤立した立体構造の相対的な関係性と絶対立体配置は不明であった。そこで、DFTに基づくNMR化学シフト値計算(mPW1PW91/6-31+G(d,p)-PCM)を行い、ホルモサリド類の相対立体配置を推定した結果、C8-C12の相対立体構造に対して、2S*, 5S*, 16S*, 18S*の立体化学を有すると予想した。2021年、Fürstnerらによってホルモサリド類の全合成と構造決定が報告され、ホルモサリド類は我々が予想した相対立体配置を有し、その絶対立体配置は逆であることが明らかとなった。

研究開始当初から着手していたホルモサリド類のエナンチオマー体である *ent*-ホルモサリド類の C1-C18 フラグメントを、以下の様に合成した。キラルなエポキシドから4工程で誘導した C1-C8 フラグメントと TIPS アセチレンから10工程で誘導した C9-C18 フラグメントを菌頭カップリングで連結した後、金触媒によるジヒドロピラン形成により、2つのエーテル環を含む鎖状中間体を合成した。これを椎名マクロラクトン化によって環化させる事で、*ent*-ホルモサリドの C1-18 に相当するマクロラクトン中間体を合成した。今後、ポリエン側鎖を付与することで *ent*-ホルモサリドが全合成できると期待している。本研究成果は第63回天然有機化合物討論会にてポスター発表した。

発表論文(謝辞なし)

- 1) Igarashi, Y.; Matsuyuki, Y.; Yamada, M.; Fujihara, N.; Harunari, E.; Oku, N.; Karim, M. R. U.; Yang, T.; Yamada, K.; Imada, C.; Fukaya, K.; Urabe, D. "Structure Determination, Biosynthetic Origin, and Total Synthesis of Akazaoxime, an Enteromycin-Class Metabolite from a Marine-Derived Actinomycete of the Genus *Micromonospora*," *J. Org. Chem.*, **2021**, 86, 6528-6537.