

立体構造に着目した分子設計に基づく含酸素有機化合物の化学研究



東京農業大学生命科学部 若森晋之介

はじめに

生物活性を有する有機化合物において、その立体構造や空間的な原子配置は、分子間の相互作用や反応性に直接影響する。例えば、標的物質との適切な相互作用を得るためにには生物活性有機化合物の特定の立体構造が必須となる。また立体構造を調整することで、生物活性の強度や構造そのものの安定性を向上させることができる。そのため有機化合物に関する研究には、その三次元的な分子形状を考慮する必要がある。筆者は、立体構造に着目した独自の分子設計を取り入れ、含酸素有機化合物について有機化学的アプローチから研究を実施した。その中でも代表的な研究を取り上げ、以下にその概要を述べる。

1. エラジタンニン

エラジタンニンは、植物に含まれるポリフェノールの一種である¹。古くから、野菜や果物の摂取が疾病の予防になると経験的に知られており、エラジタンニンには歯磨き粉や抗酸化作用のほか、抗ウイルス・抗菌・抗腫瘍・免疫調節活性が確認されている。その基本構造は、D-グルコースにエスチル結合したヘキサヒドロキシジフェノイル(HHDP)基であり、1,000を超える構造が知られている。エラジタンニンの実用化を目指すには、多彩な生物活性と多様な立体構造の関連性を解明することが重要である。本研究では、有機合成化学的手法を用いて特有な構造に焦点をあてた研究を実施した。

1-1. 2,4-O-HHDP基

Phyllanthus emblica L. から単離されたエラジタンニンである。D-グルコースの2,4位酸素上にHHDP基を含み、11員環ビスラクトン構造の歪みによってピラノース環がねじれ舟型に変形している。2,4-O-HHDP基を構築するために、自由度の高い鎖状グルコースを有する²を設計し、酸化的カップリングを検討した(図1)²。塩化銅・ブチルアミンを用いた従来法³では2,4-O-HHDP基が構築されたものの、目的の³

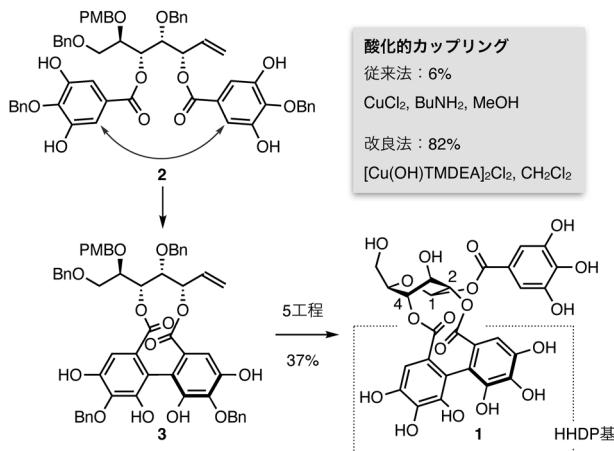


図1. 改良法による2,4-O-HHDP基の構築と天然物の全合成

の収率は6%にとどまった。改良法として[Cu(OH)TMEDA]₂Cl₂を用いたところ、³の収率が82%と劇的に向上した。続いて、D-グルコースの閉環、1位酸素上へのガロイル基の導入、保護基の除去を経て、¹の全合成を達成した。本研究によって、改良したHHDP基構築法の高い有用性が示された。

1-2. 4,6-O-HHDP基

HHDP基は軸不斎を有しており、D-グルコース上の位置によって優先される軸不斎が存在する。例えば、4,6位酸素上のHHDP基では、軸不斎がSであることがほとんどである。その一方で、軸不斎がRの4,6-O-HHDP基も4例のみ知られている。このようにD-グルコースの位置によって、“マッチ型”の軸不斎が大勢を占めるものの、“ミスマッチ型”も一部存在し、そもそも軸不斎がどのように発現しているのか、不明であった。なぜ優先する軸不斎が存在するのか解明するため、開発した改良HHDP基構築法を用いて、軸不斎の形成機構の検証に取り組んだ(図2)⁴。4,6位酸素上にガロイル基を有する⁴を調製し反応機構を解析したところ、まず“ミスマッチ型”的(R)-HHDP基を有する(R)-⁵が生成していた。反応時間の経過に伴い、軸不斎がRからSへ異性化し、収率84%で(S)-⁵に変換されることが明らかとなった。本結果によって、エラジタンニンの“ミスマッチ型”から“マッチ型”へのアトロブ異性化が初めて示された。他の位置のHHDP基においても同様の過程によって軸不斎が制御されていると考えられ、HHDP基の合成にも酸化的カップリング-異性化の過程が含まれることが想定される。

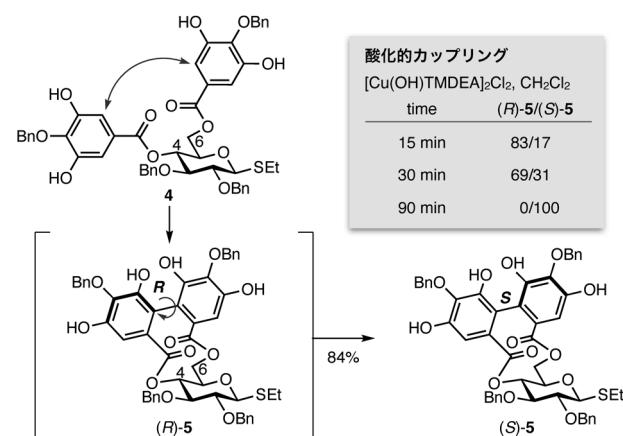


図2. 4,6-O-HHDP基における軸不斎発現の検証

1-3. 3,6-O-マカラノイル基

Macaranga sinensis から単離されたエラジタンニンである。その構造上の特徴は、D-グルコースの3,6位酸素上に架橋したマカラノイル基である。マカラノイル基は、HHDP基とガロイル基の結合様式として最も混み合ったパターンであり、オルト四置換ビアリールエーテル構造を含む。この構造は、置換基の存在によってエーテル

結合の回転が阻害されてしまうほど嵩高く、その構築は困難が予想される。そのため、反応性の高い共役オルトキノンモノアセタールを設計し、マカラノイル基の構築を試みた(図3)⁵。すなわちD-グルコースの3,6位酸素上にHHDHP基を導入した7と、8とのオキサマイケル付加・脱離および還元的芳香環化により、3,6-O-マカラノイル基を構築し、収率66%で9へと導いた。続いて、1位酸素上へのガロイル基の導入と保護基の除去によって、6の全合成を初めて達成した。本研究により、開発したマカラノイル基の構築法の実用性が実証された。

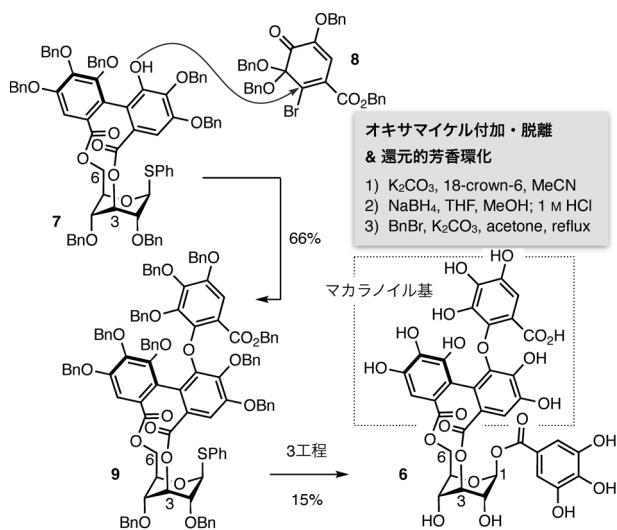


図3. 3,6-O-マカラノイル基の構築と天然物の全合成

1.4. C-グリコシド結合

Stachyurin (10) および1位ヒドロキシ基の異性体であるcasuarinin (11) は、モクマオウから単離されたC-グリコシドエラジタンニンである。2,3位酸素上の電子豊富なHHDHP基と結合した1位炭素が特有な構造で、このC-グリコシド結合の存在は、類縁体の生成や生物活性の発現に大いに影響する。本研究では、分子構造に特化したC-グリコシル化を開発した(図4)^{6,7}。すなわち、オキシム12を利用した熱力学的支配によるC-グリコシル化によって、 α -選択的にC-グリコシド結合を形成し、収率93%で13を合成した。得られた13の全ての保護基を除去することで、casuarinin (11) を全合成した。一方で、13の立体構造に起因する β -選択的ベンジルオキシ基の導入によって、14に変換できることを見出した。同様に保護基を除去し、stachyurin (10) の全合成を達成した。確立したC-グリコシドエラジタンニンの発散合成法は、他の類縁体の化学合成にも適用可能と考えられ、C-グリコシドエラジタンニンの新たな機能の開発や構造活性関連の解明への貢献が期待される。

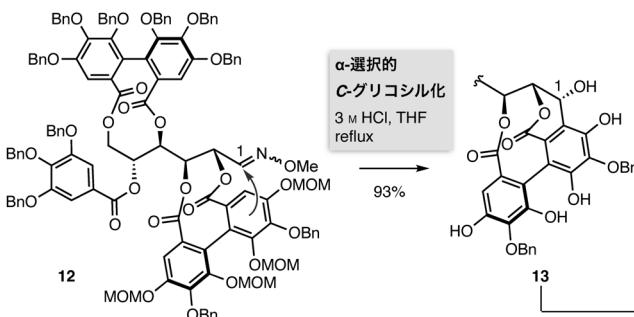


図4. オキシムを用いた立体選択的なC-グリコシル化とC-グリコシドエラジタンニンの発散合成

2. ミニシクロデキストリン

ピラノース環の立体配座の迅速解析法を開発し、糖の柔軟化法を創出した⁸。すなわち、D-グルコースの3位酸素と6位酸素を架橋すると、最も安定ないす型から不安定なねじれ舟型など、糖の立体配座がさまざまな形に変形することを明らかにした。本現象を応用し、これまで存在し得ないと考えられてきた小さなシクロデキストリンの化学合成に成功した。

おわりに

著者は有機化合物の立体構造に着目し、独自の分子設計を施すことでの有機化学的アプローチから研究を推進した。伝統的な生物有機化学の学問分野に、立体構造に基づく分子設計という概念を組み合わせることで、独自性の高い成果が得られたと考えられる。天然物の立体構造に由来する特異な化学反応の仕組みや化学的特性を、天然物合成の技術を基盤にして解明し、生命現象の理解につなげることで、今後の農芸化学分野の発展へ寄与したい。

(引用文献)

- 1) *Chemistry and biology of ellagitannins: An underestimated class of bioactive plant polyphenols*, ed. by S. Quideau, World Scientific, Singapore, 2009.
- 2) S. Matsumoto, S. Wakamori, K. Nishii, T. Tanaka, H. Yamada, *Synlett* **2020**, 31, 1389-1393.
- 3) H. Yamada, K. Nagao, K. Dokei, Y. Kasai, N. Michihata, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 7566-7657.
- 4) S. Wakamori, R. Osada, S. Matsumoto, R. Kusuki, K. Murakami, *Org. Lett.* **2022**, 24, 8130-8135.
- 5) S. Matsumoto, A. Aoyama, S. Wakamori, H. Yamada, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2021**, 85, 1937-1944.
- 6) S. Wakamori, S. Matsumoto, R. Kusuki, K. Ikeuchi, H. Yamada, *Org. Lett.* **2020**, 22, 3392-3396.
- 7) R. Kusuki, K. Murakami, R. Katsuta, K. Ishigami, S. Wakamori, *Chem. Eur. J.* **2023**, 29, e202301096.
- 8) D. Ikuta, Y. Hirata, S. Wakamori, H. Shimada, Y. Tomabechi, Y. Kawasaki, K. Ikeuchi, T. Hagimori, S. Matsumoto, H. Yamada, *Science* **2019**, 364, 674-677.

謝 辞 以上に代表される研究は、関西学院大学および東京農業大学において実施しました。志半ばで急逝されました関西学院大学・故 山田英俊先生のご冥福をお祈りいたします。また、本研究をご支援いただきました関西学院大学・村上慧先生、東京農業大学・石神健先生ならびに勝田亮先生に厚く御礼申し上げます。学生時代に研究者としてのいろはを教授いただきました早稲田大学・鹿又宣弘先生、東京大学・渡邊秀典先生に深謝いたします。本研究成果は、多くの共同研究者の皆様のご助力と、学生たちによる不断の努力の結晶です。心より敬意を表し、深く感謝いたします。最後になりましたが、本奨励賞にご推薦いただきました東京大学・伏信進矢先生に御礼申し上げます。

