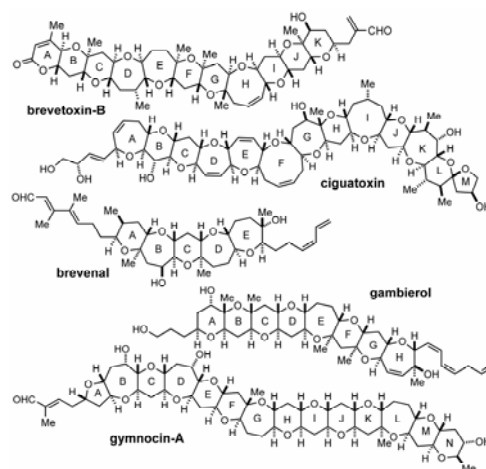


ディビジョン番号	7
ディビジョン名	天然物化学・生命科学

大項目	1. 理工系天然物化学
中項目	1-2. 天然有機化合物とそのモデル化合物の化学合成
小項目	1-2-11. 海産ポリエーテル天然物の全合成

概要

近年の革新的な有機合成反応の出現により、これまで困難視されてきた海産ポリエーテル天然物の化学合成が急速に進展しつつある。わが国の研究グループはこの分野を大きくリードしており、シガトキシン、ブレベトキシンB、ガンビエロール、ギムノシンAなどの巨大ポリエーテル天然物の全合成が達成されている。今後、物質供給を可能にする真に実用的な全合成と高機能化が実現され、これら天然物の分子レベルでの活性発現機構の解明、さらに生体機能解明のための新しい機能性分子の創製への展開が期待される。



現状と最前線

赤潮毒ブレベトキシンBが1981年、中西らにより単離構造決定されて以来、多くの海産ポリエーテル天然物が単離されている。これらの天然物は、環状エーテルが梯子状に縮環したユニークな化学構造と極めて強力な生物活性を有することから、天然物化学・生命科学の分野において多くの注目を集めてきた。その特異的な作用機構の解明と利用は、様々な生命現象の分子レベルでの理解につながり、周辺関連分野の発展を促すものと期待される。しかし、ポリエーテル天然物の多くは自然界から極微量しか得られないため、詳細な作用機構の解明や生体内標的分子の同定に関する研究は立ち遅れているのが現状である。また、ポリエーテル天然物の複雑な巨大分子構造は、全合成のチャレンジングな標的分子として注目され、これまで世界中の研究グループにより精力的な全合成研究が行われてきた。1995年、アメリカのNicolaouらは約12年の歳月をかけて巨大ポリエーテル天然物として初めてブレベトキシンBの全合成を達成し、次いでブレベトキシンAの全合成を報告した。しかし、物質供給という面で十分な研究成果が達成されているとは言えない。重要な生物活性を示す複雑な天然物の化学合成による物質供給は、今後の天然物合成化学に課せられた大きな課題である。

巨大ポリエーテル天然物を効率的に化学合成するためには、斬新な収束的合成戦略とそれを実現する優れた合成反応の開発が不可欠である。特に、合成の後半で反応性の低い巨大フラグメント同志を結合させる段階を迎えることになることから、高い反応性を備えたエーテル環連

結法の開発が効率的全合成の鍵を握ると言える。

最近になり、遷移金属触媒を用いるクロスカップリング反応やメタセシス反応などの革新的な有機合成反応を活用することにより、全合成困難な巨大ポリエーテル天然物の化学合成は急速に進展しつつある。特に、わが国の研究グループの活躍は目覚ましく、この分野を大きくリードしている。平間らは、閉環メタセシス反応を鍵反応とする二環構築型ポリエーテル連結法を考案し、2001年にシガトキシンCTX3Cの世界初の全合成を達成した。さらに、合成ルートの改良による第二世代合成法を確立し、シガトキシン類の統一的な全合成を達成している。佐々木らは、鈴木-宮浦クロスカップリング反応を基盤とする収束的ポリエーテル骨格合成法を開発し、ガンビエロール、ギムノシン-A、ブレベナールの初の全合成をごく短期間(2~3年)で達成している。さらに、2003年、山本・門田らは分子内アリル化反応と閉環メタセシスを組み合わせた収束的合成法によりガンビエロールの全合成を達成し、その後Rainierらもその収束的全合成を報告している。中田らは Sml_2 による環化反応を基盤とする二方向型合成法を巧みに利用してブレベトキシンBの全合成を2004年に達成し、翌2005年には山本・門田らによる全合成が報告された。その他に、佐々木らによるガンビエロールの9環性ポリエーテル骨格の合成や山本・門田ら、中田らによるイエツトキシン、森らによるガンビエロール、CrimminsらによるブレベトキシンAの全合成研究が展開されている。中田らは分子量3000を越す巨大分子マイトトキシンの全合成に挑んでいる。また、生合成仮説に基づくポリエポキシドの連続環化によるポリエーテル合成の試みが、藤原ら、Westら、Jamisonらにより報告されている。シガトキシンおよびガンビエロールに関して、合成化合物を用いた電気生理学実験により作用機構に関する重要な新知見が初めて明らかにされた。

さらに、ポリエーテル天然物の作用機構の解明を目的とした次世代の全合成が展開されている。佐々木らは、多様な構造類縁体の全合成と構造活性相関により、ガンビエロールおよびギムノシンAの生物活性発現に必要な部分構造を明らかにした。全合成により巨大ポリエーテル天然物の系統的な構造活性相関研究を行った初めての例と言える。大石らは、膜タンパク質との相互作用解析を目的として同位体標識化イエツトキシンの全合成研究、人工ポリエーテル分子の合成を進めている。

将来予測と方向性

- ・ 5年後までに解決・実現が望まれる課題：物質供給を可能にする実用的なポリエーテル天然物の迅速全合成(合成工程の短縮化)；同位体標識や光親和性標識などの機能性を付与した高機能性ポリエーテル分子(分子プローブ)の設計・合成
- ・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題：分子プローブを用いたポリエーテル天然物の作用機構の完全解明、膜タンパク質の機能解析・制御

キーワード

ポリエーテル天然物、全合成、構造活性相関、作用機構

(執筆者： 佐々木 誠)