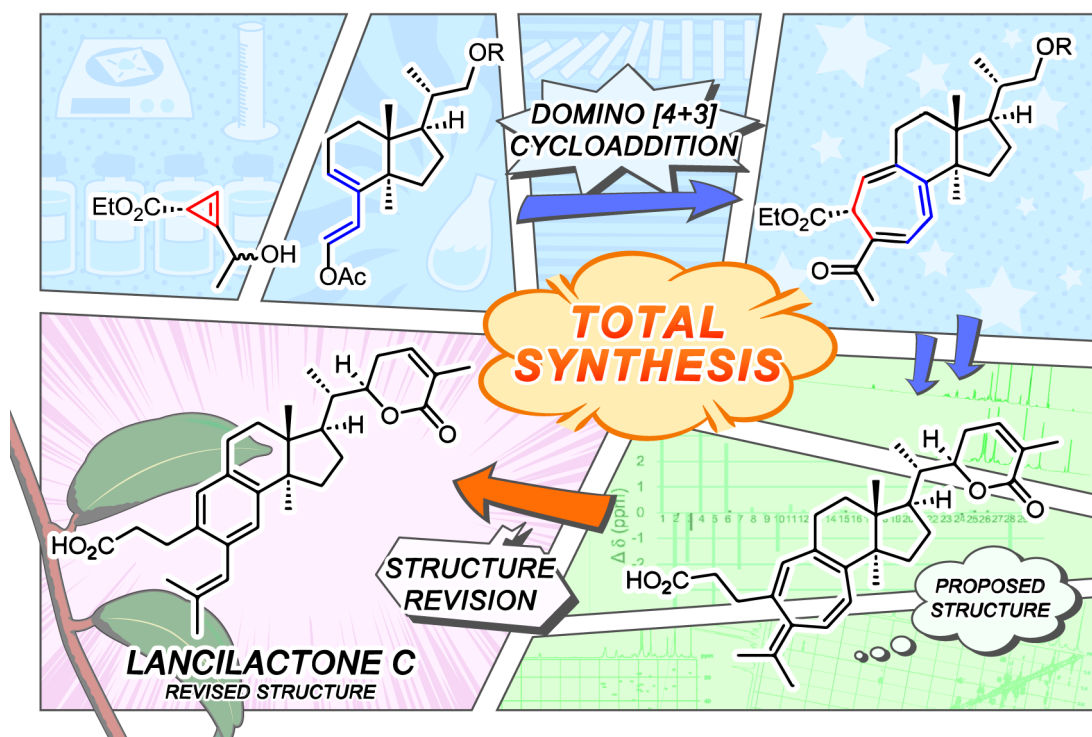


ランシラクトン C の全合成と構造改訂

—ペリ環状反応を駆使して—

概要

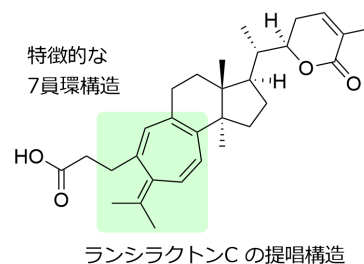
抗ウイルス活性を持つ新規化合物の創出研究は未知の感染症が生じたときにその治療薬を開発する基盤となります。ランシラクトン C は抗 HIV 活性を示すとともに、特徴的な不飽和 7 員環構造を有しており、本当にこのような構造が存在するのか、そして、この構造は活性発現にどのように影響しているのか、多くの科学的未解決課題がありました。しかし、本天然物は極微量しか得られない上、有機合成も困難であるため、本化合物に関する研究は停滞していました。京都大学大学院農学研究科 塚野千尋 准教授の研究グループは、ペリ環状反応を駆使したドミノ [4+3] 付加環化反応を開発することにより、ランシラクトン C の提唱構造の完全化学合成 (全合成) に成功しました。さらに生合成的考察と全合成によって、真の化学構造を明らかにしました。今後、本化合物の構造最適化により、新規抗 HIV 化合物を含めた抗ウイルス化合物の創出へつながることが期待されます。本成果は、2023 年 6 月 16 日にアメリカ化学会の国際学術誌「Journal of the American Chemical Society」にオンライン掲載されました。



1. 背景

後天性免疫不全症候群 (AIDS)は多剤併用療法による対処療法が確立されつつあるものの、薬剤によるヒト免疫不全ウイルス (HIV)を完全に排除することができず、根治できません。結果的に生涯にわたって服薬が必要となり、生活の質 (QOL) の低下や経済的な負担が問題となっています。新たな作用機序をもつ治療薬の開発はこの問題を解決しうる可能性があります。

ランシラクトン C は 1999 年にサネカズラ属植物 *Kadsura lancilimba* から発見されたトリテルペノイド(注 1) です。その提唱構造は 3 つの環が縮環した構造で、特に不飽和 7 員環を含む点が独特です。ランシラクトン類の中で、ランシラクトン C のみが強い抗 HIV 活性 (EC_{50} 3.0 μ M)を示し、哺乳類の細胞に対する毒性が低いことが報告されています。そのため、本天然物は抗 HIV 治療薬の開発のための新規リード化合物(注 2)として期待できますが、自然界から単離できる量が少ないため、抗 HIV 活性発現機構に関する研究は実施できない状況でした。一方、本研究グループは、この独特な不飽和 7 員環構造に興味を持ちました。それは、この構造がこの種のトリテルペノイドでは報告されていない構造だからです。本当にこのような構造が存在するのか、そして、この構造は活性発現にどのように影響しているのか、多くの科学的疑問がありました。



2. 研究手法・成果

本研究グループではランシラクトン C における科学上の未解決課題に対し、有機合成化学的にアプローチすることを計画しました。すなわち、(i) この特徴的な 7 員環構造を合成する手法を開発し、(ii) その合成法を用いてランシラクトン C の提唱構造を完全に化学合成(全合成、注 3)して、(iii) 化合物を供給することにより、その構造の妥当性を検証するとともに、構造と活性との関係を検討することを目指しました。

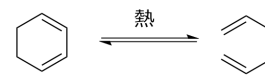
(i) ドミノ[4+3]付加環化反応による不飽和 7 員環の構築

不飽和 7 員環の構築では、ペリ環状反応に分類される Diels-Alder 反応と電子環状反応が一つのフラスコ中、連続的に起こる反応を設計しました。種々検討した結果、歪んだシクロプロペン **I** とジエン **II** を Diels-Alder 反応で連結し、生じた化合物 **III** から脱離基 X が脱離することで化合物 **IV** となり、続いて電子環状反応が進行して、7 員環中に三つの二重結合をもつ化合物 **V** を合成する手法を開発しました。この化学変換では、シクロプロペンの歪みの解消を反応の開始トリガーに利用することにより、2 つの炭素-炭素結合形成と 1 つの二重結合の切断を一挙に実現しています。加えてこのドミノ反応(注 4)は、さらなる修飾が可能な 7 員環の新規合成法である点も重要です。

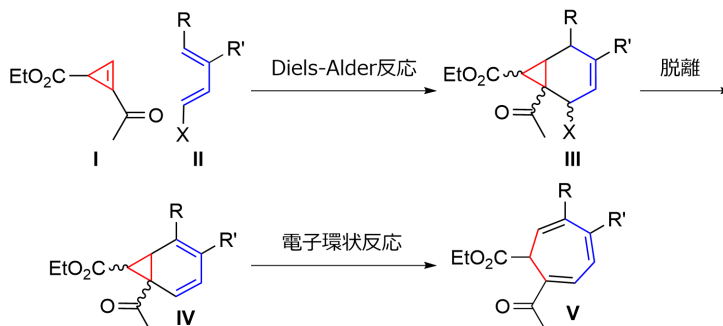
(i) Diels-Alder 反応



(ii) 電子環状反応



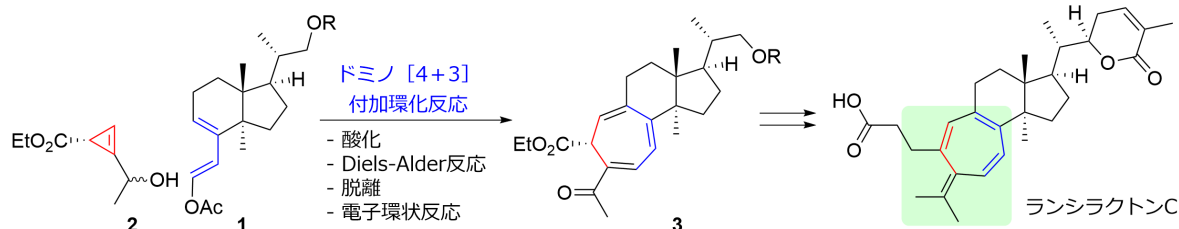
(iii) ドミノ[4+3]付加環化反応



(ii) ランシラクトン C (提唱構造) の全合成

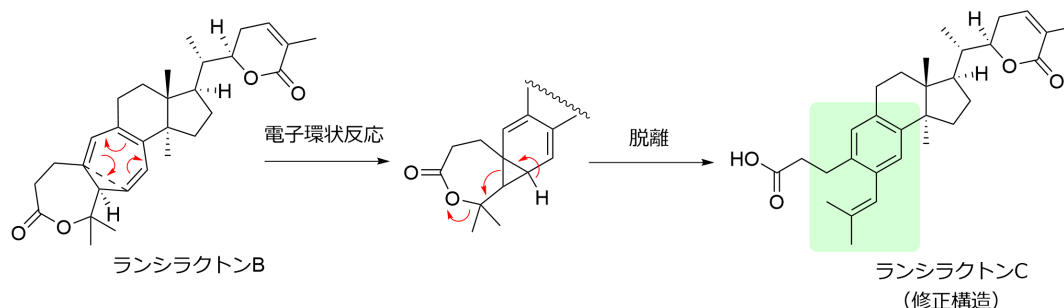
新たに開発した 7 員環構築法をドミノ[4+3]付加環化反応と名付け、ランシラクトン C (提唱構造) の全合成に挑みました。まず、6 員環と 5 員環の間に 2 つのメチル基が位置する *trans*-ジメチルビシクロ骨格をもつジエン **1** を合成しました。続いて、ジエン **1** とシクロプロペン **2** にドミノ[4+3]付加環化反応を適用して、酸

化、Diels-Alder 反応、アセトキシ基の脱離、電子環状反応を連続的に起こし、不飽和 7 員環を含む 7、6、5 員環が連続した骨格 **3** の構築に成功しました。研究を完成させるためには、その後の化学変換も重要なポイントです。最終的に構築した不飽和 7 員環の異性化と右上の不飽和ラクトン環の構築を経て、ランシラクトン C の不斉全合成を達成しました。これは世界初で、これまで入手困難であったランシラクトン C (提唱構造) の供給を可能としました。さらに、関連するトリテルペノイドの全合成への道を開いた画期的な成果です。



(iii) ランシラクトン C の構造改訂

ランシラクトン C (提唱構造) の全合成により得られたデータから、1999 年に発表された不飽和 7 員環構造に誤りがあることが明らかになりました。単離グループにより報告されたデータを再解析し、併せてランシラクトン C の生合成経路を考えました。その結果、ランシラクトン C はランシラクトン B から電子環状反応と脱離を経て生合成されるものと推測しました。これもペリ環状反応を含んでいる点で興味深いものです。最終的にランシラクトン C (提唱構造) の全合成で用いた合成中間体からこの修正構造を全合成し、我々の修正構造が真のランシラクトン C の構造であることを明らかにしました。この種のトリテルペノイドにおいて、本研究グループが知る限りでは、このような生合成は報告されておらず、この仮説の妥当性については、今後の検証が待たれるところです。



3. 波及効果、今後の予定

今回のランシラクトン C の全合成のために開発したドミノ [4+3] 付加環化反応や全合成の過程で開発した合成法は、ランシラクトン類以外に関連するトリテルペノイドや自然界からは得ることができない類縁体の合成を可能にします。また、合成したランシラクトン C を用いて、抗 HIV 活性の発現に重要な構造を明らかにすることによって、より高い活性の化合物の創製が可能となります。さらに、関連するトリテルペノイドの生合成的な起源について、新たな可能性が提起されました。これらの点を中心に、さらに研究を進展させる予定です。また、抗ウイルス活性を持つ新規化合物の創出研究は未知の感染症が生じたときにその治療薬を開発する基盤となります。本研究をさらに発展させれば、化合物の構造最適化が可能になり、新規抗 HIV 化合物を含めた抗ウイルス化合物の創出へつながることが期待されます。

4. 研究プロジェクトについて

日本学術振興会 (JSPS) 科学研究費補助金 基盤研究 B [JP21H02131]

<用語解説>

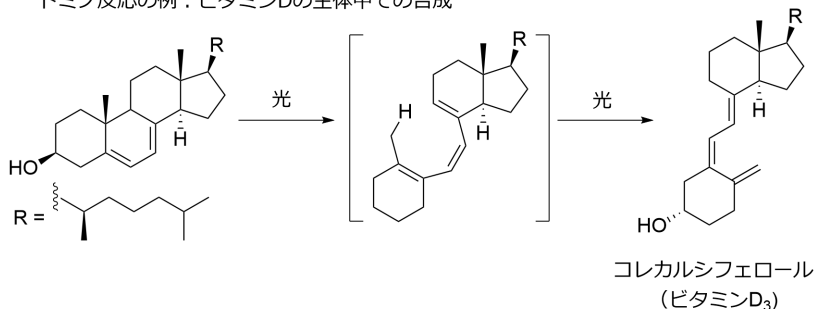
注1 トリテルペノイド：6つのイソプレン単位からなる基本骨格を有する天然有機化合物。生合成的には炭素数5個からなるイソペンテニルニリン酸（イソプレン単位）が6つ連結された後、環化、転位、酸化されるため、単純な構造から複雑な構造まで含む構造多様性が高い化合物群である。

注2 シード化合物：医薬品開発において、目的の薬効をもつ出発化合物のこと。シード化合物から出発し、構造を変換・修飾することにより、より強力な副作用のない化合物が医薬品として開発される。

注3 全合成：市販の有機化合物を原料として、何段階かの化学変換により複雑な構造を持つ天然有機化合物を化学合成すること。原料は一般的には、単純な構造をした入手容易で安価なものが用いられる。

注4 ドミノ反応：一つのフラスコ中で実施する化学変換の中でも、連続的に数種類の反応が起きるような化学変換のこと。一見複雑に見えるが、ビタミンDの生体中での生成のように身近なところでも類似の現象が起きている。

ドミノ反応の例：ビタミンDの生体中での合成



<共同研究者のコメント>

共同研究者である黒岩さんによって、一つのフラスコ中で複数の反応が連続的に起きる画期的な反応が開発され、ランシラクトンC（提唱構造）の世界初の全合成が達成されました。私はこれを受けて、真の構造の解明を目指し、ランシラクトンC（修正構造）の全合成に成功しました。真の構造へ修正できたのはこの上なく嬉しいです！また、本研究では、未だ根治できない感染症に対して有効な化合物を化学的に合成することに成功したと同時に、その類縁体の供給を通じて新しい活性発現メカニズムの解明へ繋がると考えています。このような新しい可能性を切り拓いて行きたい思います。（鈴木総一郎）

<論文タイトルと著者>

タイトル：Total Synthesis and Structure Revision of (+)-Lancilactone C

[(+)-ランシラクトンCの全合成と構造改訂]

著者：Hidetaka Kuroiwa, Soichiro Suzuki, Kazuhiro Irie, Chihiro Tsukano

掲載誌：Journal of the American Chemical Society DOI：10.1021/jacs.3c04124