

令和元年6月14日現在

機関番号：33919

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08182

研究課題名(和文) 海洋産ポリ環状エーテル・ギムノシン-Bの全合成研究

研究課題名(英文) Synthetic study of gymnocin-B, a polycyclic ether marine toxin

研究代表者

森 裕二 (Mori, Yuji)

名城大学・薬学部・教授

研究者番号：40121511

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：ギムノシン-Bは、赤潮渦鞭毛藻 *Karenia mikimotoi* から単離された海洋天然物で、マウス腫瘍細胞に対して細胞毒性を示す15環性巨大ポリ環状エーテルである。本研究ではギムノシン-Bの全合成研究を行った。オキシラニルアニオン法を基盤とする[X+2+Y]型収束合成法を用いてABCD環、GHI環、LMNO環の三つのフラグメントから合成する計画を立て、ABCD環フラグメント、GHI環フラグメントの合成ルートを開発し、さらに、6環性のGHIJKL環中央フラグメントを合成することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

天然ポリ環状エーテル化合物は、5-9員環が梯子状に縮環した構造を持ち、多くのものが顕著な生物活性を示す。これらの合成上の課題は、エーテル環の立体選択的合成、中員環の形成、多環連続構造の構築など、高い選択性、簡便性、効率性を兼備した合成法を開発する必要がある。全合成法の確立は、天然からごく微量しか得られない生物活性ポリ環状エーテルの供給につながり、バイオロジーと連携して生物活性の謎を解明することにもつながる。本研究は独自に開発したオキシラニルアニオン法を基盤とした効率的な[X+2+Y]型収束合成法を用いた合成研究であり、研究用試料供給に向けて合成研究を推進する意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：Gymnocin-B is a polycyclic ether isolated from the extract of cultured cells of the red tide dinoflagellate *Karenia mikimotoi*. It exhibits a potent cytotoxicity against P388 mouse leukemia cells. Synthetic study of gymnocin-B was carried out using a [X+2+Y]-type convergent strategy where fragments X and Y are connected by an oxiranyl anion coupling reaction. Stereoselective syntheses of the ABCD and GHI fragments have been completed, and the [X+2+Y]-type coupling of the GHI fragment and the L ring unit was accomplished to complete the middle hexacyclic GHIJKL fragment of gymnocin-B.

研究分野：有機合成化学

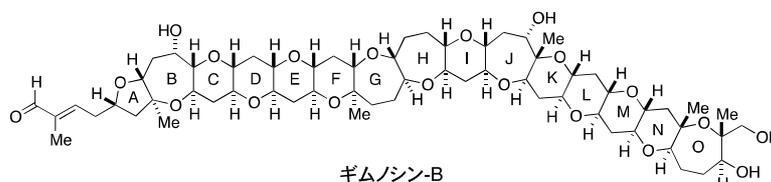
キーワード：ポリ環状エーテル 赤潮毒 ギムノシン-B 全合成 オキシラニルアニオン 収束合成

## 1. 研究開始当初の背景

海洋生物由来の天然物は特異な構造と強力な生物活性を持つものが多く、医薬品や研究試薬に繋がる有用物質が見出されている。赤潮生物である渦鞭毛藻が生産するポリ環状エーテル海洋毒は、神経毒性、下痢毒性、抗真菌性など多彩な生物活性を示すことから、海洋創薬シーズとして期待されている。しかし、天然から極微量しか得られないため標的タンパク質や作用機序は未解明のままであり、合成による研究試料の供給が望まれている。合成研究は構造活性相関研究への第一歩であり、生物活性発現の分子機構解明や標的立体分子の機能制御など生命現象の解明に寄与する。さらに、合成標準品により赤潮毒の迅速な分析法が確立されれば、海産食中毒の予防に貢献する。

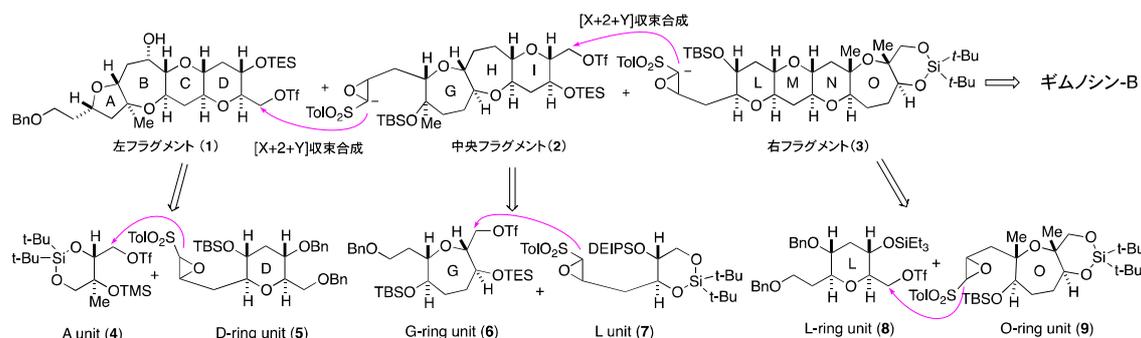
## 2. 研究の目的

海洋産ポリ環状エーテル毒の多くは、分子量が 1000 前後の巨大梯子状縮環エーテル構造であるために合成が難しく、柔軟性や収束性に富んだ独創的かつ革新的収束合成法の確立が望まれている。本研究では、赤潮渦鞭毛藻 *Karenia mikimotoi* が生産する細胞毒ギムノシン-B の全合成を実施し、その構造類縁体の合成も可能な効率的かつ実践的な合成法を確立する。



## 3. 研究の方法

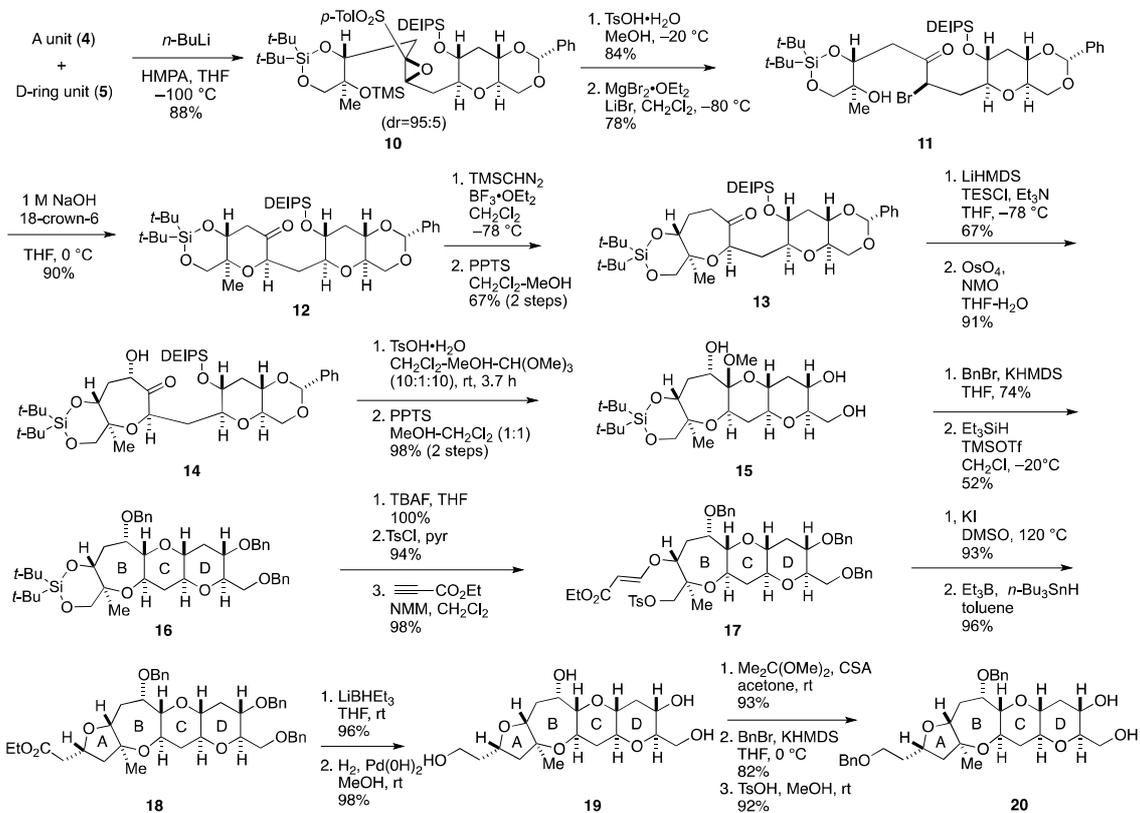
ギムノシン-B を、左 (ABCD 環) 中央 (GHI 環) 右 (LMNO 環) の 3 種のフラグメントから合成する計画を立てた。ABCD 環フラグメント (1) と中央フラグメント (2) とをオキシラニルアニオン法を基盤とする [X+2+Y] 型収束合成法で連結し、連結部で EF 縮環システムを構築して 9 環性 ABCDEFGHI フラグメントを構築する。これに右フラグメント (3) を同じ収束的合成法で連結してギムノシン-B を合成することとした。さらに、3 種類のフラグメントもオキシラニルアニオン法で合成する計画を立て、4 - 9 の合成ユニットに分割した。計 5 回オキシラニルアニオン法を用いる収束的合成戦略が、本研究の特色である。



## 4. 研究成果

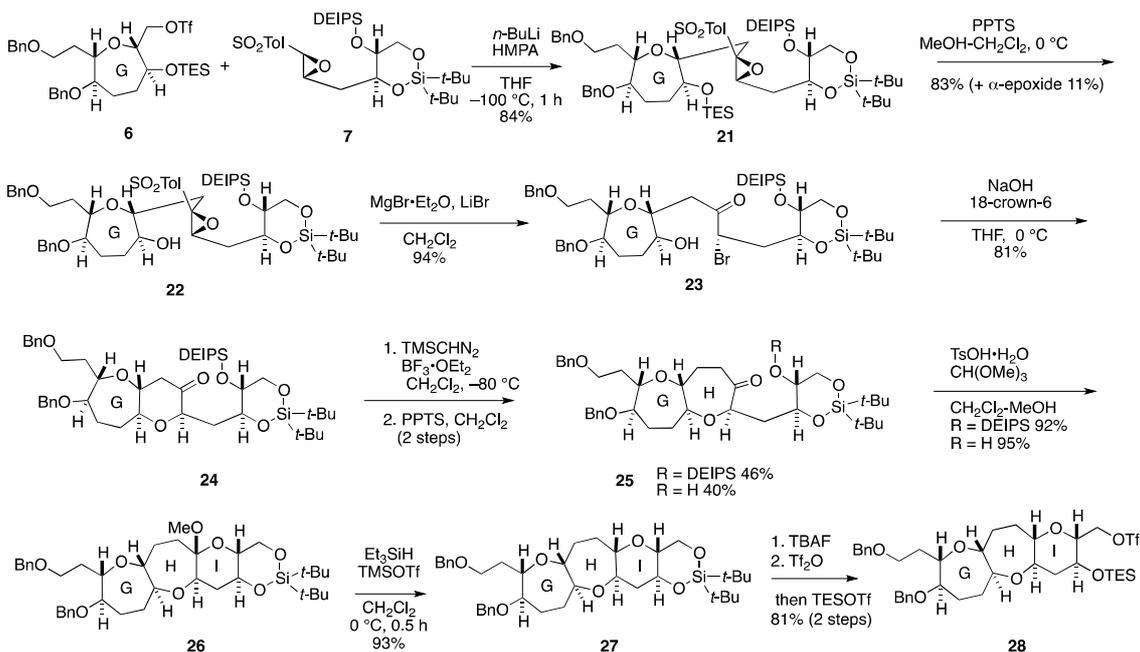
### (1) ABCD 環フラグメントの合成

A 環ユニットのトリフラート 4 と D 環ユニットのエポキシスルホン 5 をオキシラニルアニオン法で連結した。すなわち、4 と 5 の混合物に極低温で *n*-ブチルリチウム作用させることにより、オキシラニルアニオンの発生と同時にアルキル化反応を行って高収率でカップリング体 10 を得た。ついで、脱トリエチルシリル化したのちマグネシウムプロミドを反応させてプロモケトン 11 に誘導した。塩基として NaOH を用いる Williamson エーテル合成で 6 員環ケトン 12 を構築した。トリメチルシリルジアゾメタンで 7 員環に環拡大して B 環ケトン 13 を合成したのち、エノールシリルエーテル化、四酸化オスmium酸化により  $\alpha$ -ヒドロキシケトン 14 を合成した。14 をメタノール中酸処理して脱 DEIPS 化と環状アセタール化を行って 15 に誘導し、水酸基をすべてベンジル基で保護したのちメチルアセタールのトリエチルシランを用いる還元的エーテル化によって 16 を合成した。テトラブチルアンモニウムフロオリドによる脱シリレン化、第一級アルコールのトシル化、第二級アルコールへの不飽和エステル基の導入により 17 に誘導した。トシル基をヨード基に変換後トリブチルスズによる還元的エーテル化ラジカル環化を行うと、立体選択的に A 環が形成されて ABCD 環骨格を備えたエステル 18 が高収率で得られた。エステルの LiBHEt<sub>3</sub> 還元、接触水素化による脱ベンジル化でテトラオール 19 としたのち、D 環ジオールをアセトニドで保護し、AB 環上の水酸基をベンジル化し、最後に脱アセトニド化することにより ABCD 環ジオール 20 を合成することができた。20 は、ワンポット法でトリフラート化とトリエチルシリル化することにより目的とする左 (ABCD) フラグメント (1) に変換できる。



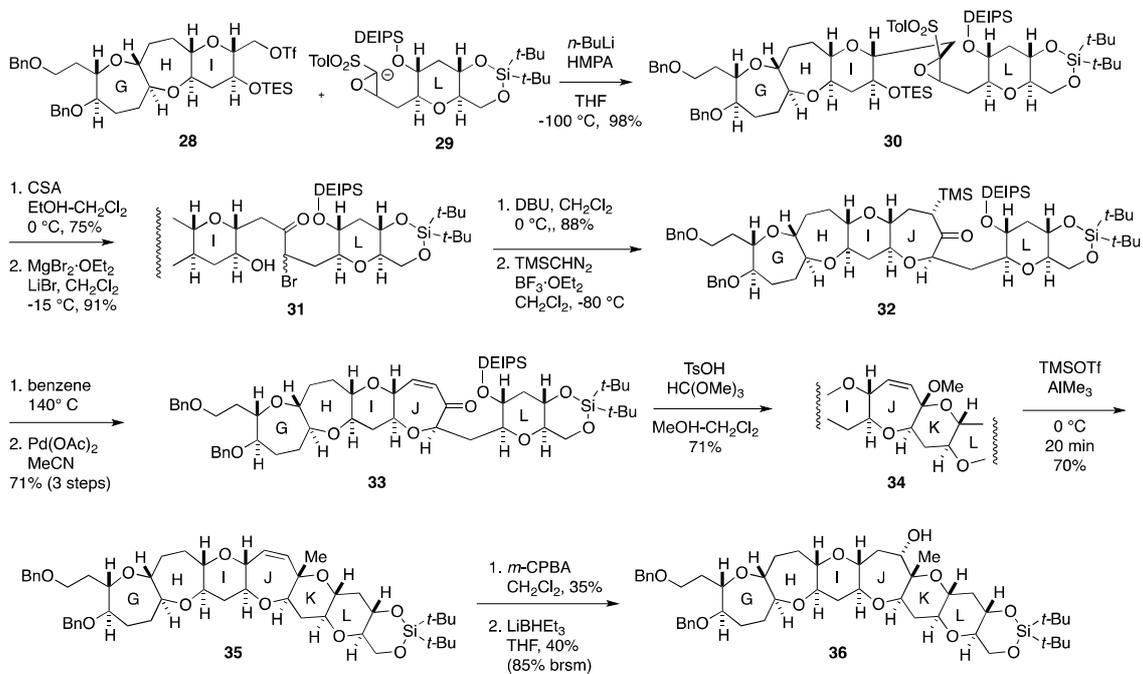
## (2) GHI 環フラグメントの合成

7 員環トリフラート 6 とエポキシスルホン 7 をオキシラニルアニオン法でカップリングさせてカップリング体 21 を得た。TES 基を除去後、22 を  $\text{MgBr}_2$  で処理してプロモケトン 23 を得た。これを  $\text{NaOH}$  で分子内環化させて目的の 6 員環ケトン 24 へと変換した。得られたケトン 24 を環拡大して 25 としたのちメチルアセタール 26 へ変換し、還元的エーテル化による 27 の合成、I 環側鎖保護基の変換により中央 (GHI) フラグメント (28) の合成を達成した。



## (3) 6 環性 GHIJKL フラグメントの合成

GHI 環トリフラート 28 と L 環エポキシスルホン 29 をオキシラニルアニオン法で連結させて 30 としたのち、プロモケトン 31 への変換、続く分子内閉環、環拡大反応により 7 員環ケトン 32 へと誘導した。次いで、三枝酸化で不飽和ケトン 33 とした後に、アセタール化により 34 とし、 $\text{BF}_3$  存在下で  $\text{AlMe}_3$  を作用させて核間メチル基を導入し 35 を合成した。さらに、導入した核間メチル基との立体障害を利用した立体選択的エポキシ化と  $\text{LiBHET}_3$  による位置選択的開環により 36 を合成し、ギムノシン-B の中央部分の 6 環システムの構築法を確立することに成功した。



## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計5件)

1. Yuji Mori: Development of New Synthetic Methods Using Oxiranyl Anions and Application in the Syntheses of Polycyclic Ether Marine Natural Products. *Chem. Pharm. Bull.*, **2019**, 67, 1-17. 査読あり. [DOI:10.1248/cpb.c18-00699]
2. Takeo Sakai, Kayo Aoyama, Rie Oshima, Kyoko Furukawa, Yuji Mori: Stereoinversion of a Tertiary Alcohol on a THP Ring: A Recovery Route to an Intermediate for Gymnocin-A. *Heterocycles*, **2018**, 97, 523-540. 査読あり. [DOI: 10.3987/COM-17-S(T)8]
3. Takeo Sakai and Yuji Mori: Strategies for Brevisamide Synthesis Based on the Method for Constructing the Tetrahydropyranyl Core. *Heterocycles*, **2017**, 95, 81-115. 査読あり. [DOI: 10.3987/REV-16-SR(S)2]
4. Takeo Sakai, Aoi Ishihara, Yuji Mori: Synthesis of the KLMN Fragment of Gymnocin-A from the FGH Fragment. *J. Org. Chem.*, **2017**, 82, 3976-3981. 査読あり. [DOI: 10.1021/acs.joc.7b00232]
5. Takeo Sakai, Ayumi Fukuta, Kumiko Nakamura, Masato Nakano, Yuji Mori: Total Synthesis of Brevisamide Using an Oxiranyl Anion Strategy. *J. Org. Chem.*, **2016**, 81, 3799-3808. 査読あり. [DOI: 10.1021/acs.joc.6b00484]

[学会発表](計12件)

1. 江崎雄都、鈴木彩香、高塚凌央、坂井健男、森 裕二: Gymnocin-B の A 環と側鎖の短工程合成  
日本薬学会第 139 年会(千葉)平成 31 年 3 月 22 日
2. 常川真里菜、榊原秀晃、尾本弓実、坂井健男、森 裕二: Gymnocin-B の中央フラグメント GHIJKL 環システムの合成研究  
日本薬学会第 139 年会(千葉)平成 31 年 3 月 22 日
3. 常川真里菜、榊原秀晃、尾本弓実、坂井健男、森 裕二: Gymnocin-B の GHIJKL フラグメントの合成  
第 64 回日本薬学会東海支部大会(名古屋)平成 30 年 6 月 30 日
4. 坂井健男、堀 泰子、山崎稚奈、高澤圭輔、森 裕二: 7-endo 環化による syn-2,7-dimethyloxepane 環の構築  
第 113 回有機合成シンポジウム(名古屋)平成 30 年 6 月 7 日
5. 堀 泰子、山崎稚奈、高澤圭輔、坂井健男、森 裕二: Gymnocin-B の O 環エポキシスルホンの合成  
日本薬学会第 138 年会(金沢)平成 30 年 3 月 26 日
6. 鈴木彩香、北村祐樹、秦光平、江崎雄都、坂井健男、森 裕二: Gymnocin-B の合成研究—ABCD フラグメントの合成—  
日本プロセス化学会 2017 サマーシンポジウム(大阪)平成 29 年 8 月 4 日
7. 北村祐樹、秦 光平、鈴木彩香、坂井健男、森 裕二: Gymnocin-B の合成研究—ABCD フラグメント合成—  
第 63 回日本薬学会東海支部総会・大会(岐阜)平成 29 年 7 月 8 日

8. 山崎稚奈、高澤圭輔、坂井健男、森 裕二：Gymnocin-B の合成研究—O 環の構築—  
第 63 回日本薬学会東海支部総会・大会（岐阜）平成 29 年 7 月 8 日
9. 秦 光平、北村祐樹、豊田亜里紗、坂井健男、森 裕二：Gymnocin-B の ABCD フラグメントの合成  
日本薬学会第 137 年会（仙台）平成 29 年 3 月 25 日
10. 坂井健男、福田愛弓、中村くみ子、中野雅人、森 裕二：オキシラニルアニオン法による Brevisamide の全合成  
第 58 回天然有機化合物討論会（仙台）平成 28 年 9 月 14 日
11. 尾本弓実、波多野良紀、加藤翔大、坂井健男、森 裕二：Gymnocin-B の合成研究 - GHI フラグメントの改良合成 -  
日本プロセス化学会 2016 サマーシンポジウム（名古屋）平成 28 年 7 月 29 日
12. 榊原英晃、坂井健男、森 裕二：Gymnocin-B の IJK 環システムの合成研究 - モデル化合物による検討 -  
第 62 回日本薬学会東海支部総会・大会（名古屋）平成 28 年 7 月 9 日

〔図書〕(計 1 件)

森 裕二（分担執筆）：「有機合成実験法ハンドブック第 2 版」有機合成化学協会編、丸善出版（東京）、環状エーテルの合成法、pp.1061-1064 (2017).

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

名城大学薬学部分子設計化学研究室 HP

[http://www-yaku.meijo-u.ac.jp/Research/Laboratory/mol\\_des/MoriLab/Top\\_Page.html](http://www-yaku.meijo-u.ac.jp/Research/Laboratory/mol_des/MoriLab/Top_Page.html)

6 . 研究組織

(1)研究分担者 なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名：坂井 健男

ローマ字氏名 : Takeo Sakai