

平成 21 年 5 月 19 日現在

研究種目：基盤研究 (B)

研究期間：2006～2008

課題番号：18350021

研究課題名 (和文) 抗腫瘍性海産ポリエーテルの全合成と生理活性発現機構の解明

研究課題名 (英文) Total Synthesis of Antitumor Marine Polyethers  
for Exploring Mode of Action

研究代表者

大石 徹

大阪大学・大学院理学研究科・准教授

研究者番号：90241520

研究成果の概要：海洋プランクトンが生産する微量成分であるイエツトキシシン (YTX) は、分子量が千を超える複雑な有機化合物であり、腫瘍細胞に対してアポトーシス (細胞死) を誘導する。YTX がどのような蛋白質に作用し、またどのような機構で生物活性を発現するのかを明らかにするため、複雑な構造を有する YTX を効率的に化学合成する方法の開発に成功した。この方法を用いることで、YTX や他の類似した化合物を合成することが可能になる。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	4,900,000	1,470,000	6,370,000
2007 年度	3,200,000	960,000	4,160,000
2008 年度	2,500,000	750,000	3,250,000
年度			
年度			
総計	10,600,000	3,180,000	13,780,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：全合成・ポリエーテル・生理活性・抗腫瘍性・海産毒・天然物・収束的合成

## 1. 研究開始当初の背景

自然界とりわけ海洋からは、興味深い生物活性を有する複雑で特異な構造を持った有機化合物が数多く単離されている。これらの化合物は超微量で活性を示すものが多く、天然から採取する事が困難であり、また培養による大量生産も困難である。魚介類による食中毒の原因物質であるブレベトキシシン類やシガトキシシン類は強力な毒性 (マウス致死毒性, 1.3-100  $\mu\text{g}/\text{Kg}$ ) を示す。環状エーテルが十数個トランス縮環した梯子状化合物であるという共通の特徴を有し、分子量が 1,000 を超える巨大分子である。これらの梯子状ポリエーテル毒は、膜蛋白質であるイオンチャネ

ルに特異的に結合して毒性を発現するが、天然からは極微量しか得られないことから分子レベルでの活性発現機構は未解明であり、生物化学的研究を行う上で全合成によるサンプルの供給が切望されている。近年、ブレベトキシシンやシガトキシシンの全合成が達成され、有機合成化学のみならず周辺科学に多大なインパクトを与えた。すなわち全合成が達成されたことにより、天然からは極微量しか得られないために滞っていた生理学的研究に対してサンプルを供給することが可能になった。また、無毒な合成中間体フラグメントをハプテン (抗原) として用いることにより、毒魚検定法に必要な抗シガトキシシン抗

体の調製も可能となった。

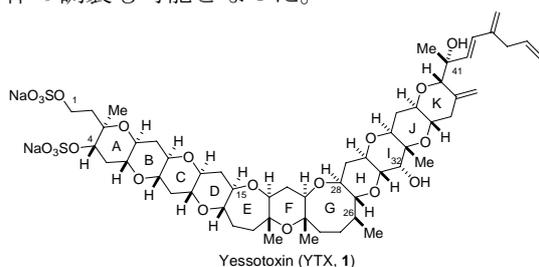


図 1

イエツトキシシン (YTX, 図 1) は、もともと下痢性貝毒の原因物質のひとつとして、ホタテガイの中腸腺から単離された梯子状ポリエーテルである。毒本体は、海水に生息するプランクトンである渦鞭毛藻 (*Protocentratum reticulatum*) によって生産され、食物連鎖の過程でホタテガイに移行・蓄積される。最近の研究によると、マウスに対する腹腔内投与では、非常に強力な毒性 ( $LD_{50} = 238 \mu\text{g}/\text{Kg}$ ) を示すものの、経口投与では下痢毒性を示さないことが知られている。また、ヒトリンパ球細胞内のカルシウム濃度を上昇させたり、カスパーゼの活性化を経由する機構でアポトーシス (細胞死) を誘導することが明らかとなっている。ごく最近、同じ渦鞭毛藻 (*Protocentratum reticulatum*) から、イエツトキシシンの配糖体類縁体であるプロトセラチン類が単離・構造決定されたが、ヒト腫瘍細胞に対して非常に強力な細胞毒性 ( $IC_{50} < 0.5 \text{ ng}/\text{Kg}$ ) を示すことが報告され非常に注目を集めている。イエツトキシシン類は、同じ梯子状ポリエーテル天然物であるブレベトキシシン類やシガトキシシン類とは異なり、電位依存性ナトリウムチャンネルには結合しないことが知られており、作用標的タンパク質やその生理活性発現機構に関しても大変興味深い。

## 2. 研究の目的

本研究では梯子状ポリエーテル化合物である微量活性海産天然毒イエツトキシシンおよび類縁体の効率的な不斉全合成を目的とする。分子レベルでの活性発現機構の解明に役立つ同位体標識体も合成可能な実践的方法論の開発を目指す。

## 3. 研究の方法

YTX のように分子長の長い分子の合成を効率的に行うためには、収束的合成法の開発が必要不可欠である。本研究者は、YTX を 3 つのフラグメント、ABC 環部、F 環部、および IJ 環部に分け、それぞれを連結する計画を立てた (図 2)。すなわち、F 環部と IJ 環部から FGHIJ 環部を合成し、さらに ABC 環部と連結することで ABCDEFGHIJ 環部を構築す

ることとした。各フラグメントの連結には、本研究者が開発した  $\alpha$ -シアノエーテルを経由する二環構築型収束的合成法 ( $\alpha$ -シアノエーテル法) を用いることとした。また、K 環部の構築および側鎖導入法の開発も計画した。

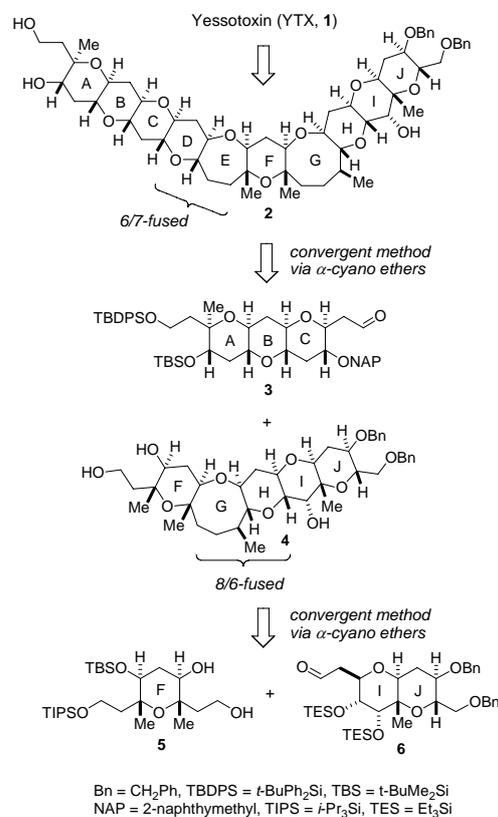


図 2 合成計画

## 4. 研究成果

(1) ABC 環部および IJ 環部フラグメントの新奇な立体選択的合成法を開発した。A 環部トリフラートと 2-フリルリチウムとのアルキル化を行った後、酸化的なフラン環の環拡大反応を経由してピラノンへと変換した。次に、酸性条件下での分子内ヘテロマイケル付加反応を行い、望むトランス縮環体を選択的に得ることに成功した。さらに還元的エーテル化等を経由して ABC 環部の合成に成功した (図 3)。また、J 環部から立体選択的アルキル化、Sharpless 不斉エポキシ化、酸触媒による 6-エンド環化反応により I 環部を構築し、IJ 環部の大量合成法を確立した。さらに、J 環部のアルキニル化、分子間エンイン-メタセシス反応によるジエンの構築、および Sharpless 不斉エポキシ化、酸触媒による 6-エキソ環化反応により K 環部を構築し、アルキル化によりオレフィン側鎖を導入した。

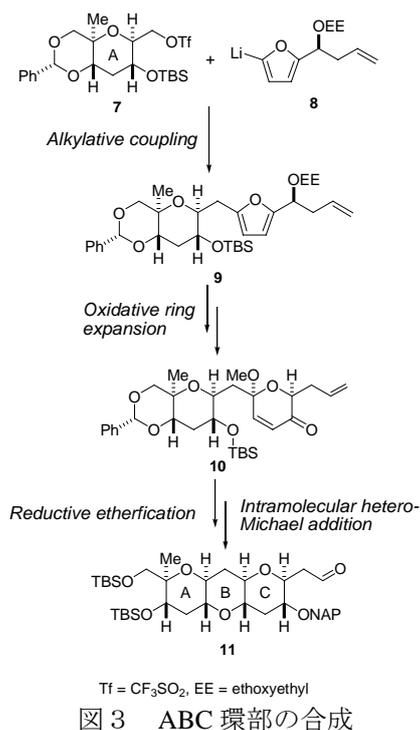


図3 ABC 環部の合成

また、J 環部から立体選択的アルキル化、Sharpless 不斉エポキシ化、酸触媒による6-エンド環化反応により I 環部を構築し、IJ 環部の大量合成法を確立した。さらに、J 環部のアルキニル化、分子間エンイン-メタセシス反応によるジエンの構築、および Sharpless 不斉エポキシ化、酸触媒による6-エキソ環化反応により K 環部を構築し、アルキル化によりオレフィン側鎖を導入した (図4)。

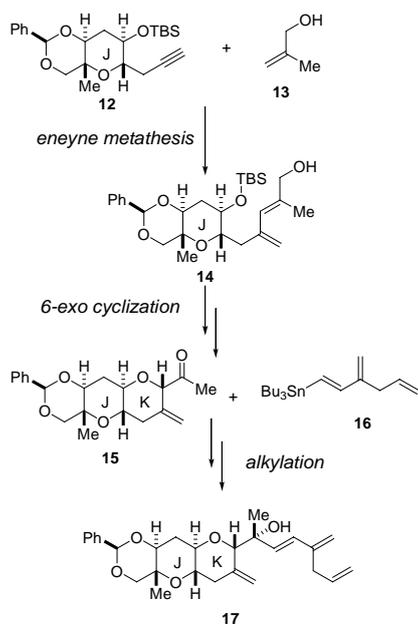


図4 IJ 環部の合成

(2) FGHIJ 環部の合成を行う上で、G 環部の構築すなわちβ-配向の26位メチル基を含む八員環エーテルの立体選択的構築が克服すべき課題である。F 環部ジオールと IJ 環部アルデヒドから、アセタール化によるカップリング、およびアセタールの位置選択的開裂を経由して鍵中間体であるα-シアノエーテルへと導いた。オレフィンの導入、続く RCM によって八員環エーテルを構築し、速度論的条件下でのメチル化を行うと望むβ-配置のメチル基を有するケトンを単一の生成物とし与えた。さらに還元的エーテル化等を経由して H 環部を構築した。この反応はスケールアップに伴い収率が低下することが明らかになったが、新しい手法であるマイクロフローリアクターを用いることで克服することができ、FGHIJ 環部のグラムスケール合成に成功した (図5)。

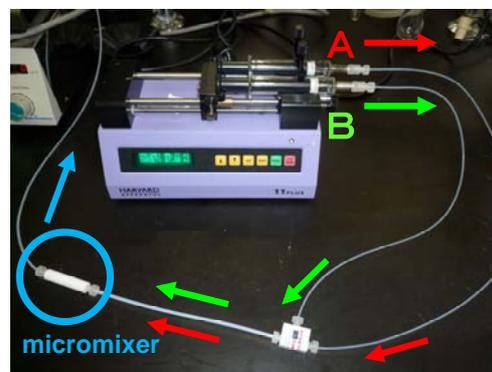
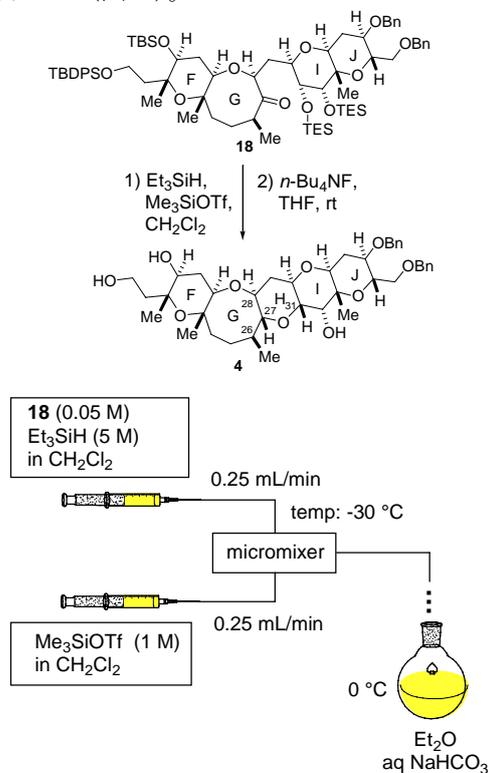


図5 マイクロフローリアクターを用いた還元的エーテル化反応

(3) さらに ABC 環部と FGHIJ 環部を  $\alpha$ -シアノエーテル法によって連結し, ABCDEFGHIJ 環部の合成に成功した。この際, アセタールの開裂によるシアノ基の導入, および脱離反応による末端オレフィンの導入は従来法で進行しなかったため, 反応条件を再検討した。

以上, 本研究により YTX の全合成に必要な各フラグメントの大量合成法を開発, およびこれらを収束的に連結して 90% 以上の環状構造の構築に成功した。YTX の全合成は, 国内外 5 グループ以上の中で激しく競われているが, ABCDEFGHIJ 環部の合成に成功したのは本研究が初めての例である。今後, さらに全合成の達成へ向けて研究を推進する予定である。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 9 件)

- ① Satoru Ujihara, Tohru Oishi, Kohei Torikai, Keiichi Konoki, Nobuaki Matsumori, Michio Murata, Yasukatsu Oshima, Saburo Aimoto, Interaction of ladder-shaped polyethers with transmembrane  $\alpha$ -helix of glycoprotein A as evidenced by saturation transfer difference NMR and surface plasmon resonance. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **18**, 6115-6118 (2008). [査読有]
- ② Kohei Torikai, Koji Watanabe, Hiroaki Minato, Tomoyoshi Imaizumi, Michio Murata, Tohru Oishi, Convergent Synthesis of the A-J Ring System of Yessotoxin, *Synlett*, 2368-2372 (2008). [査読有]
- ③ Tohru Oishi, Futoshi Hasegawa, Kohei Torikai, Keiichi Konoki, Nobuaki Matsumori, Michio Murata, Convergent Synthesis and Biological Activity of the WXYZA'B'C' Ring System of Maitotoxin, *Org. Lett.*, **10**, 3599-3602 (2008). [査読有]
- ④ Kohei Torikai, Tohru Oishi, Satoru Ujihara, Nobuaki Matsumori, Keiichi Konoki, Michio Murata, Saburo Aimoto, Design and Synthesis of Ladder-Shaped Tetracyclic, Heptacyclic, and Decacyclic Ethers and Evaluation of the Interaction with Transmembrane Proteins, *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 10217-10226 (2008). [査読有]
- ⑤ Koji Watanabe, Hiroaki Minato, Michio Murata, Tohru Oishi, Synthesis of the JK Ring Fragments of Yessotoxin and 42,43,44,45,46,47,55-Heptanor-41-Oxoyessotoxin, *Heterocycles*, **72**, 207-212 (2007). [査読有]
- ⑥ Kohei Torikai, Hiroshi Yari, Michio Murata, Tohru Oishi, Synthesis of Artificial

Ladder-Shaped Polyethers Containing a 6/7 *cis*-Fused Ring System, *Heterocycles*, **70**, 161-167 (2006). [査読有]

- ⑦ Kohei Torikai, Hiroshi Yari, Megumi Mori, Satoru Ujihara, Nobuaki Matsumori, Michio Murata, Tohru Oishi, Design and Synthesis of an Artificial Ladder-Shaped Polyether that Interacts with Glycophorin A, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **16**, 6355-6359 (2006). [査読有]
- ⑧ Tohru Oishi, Miho Suzuki, Koji Watanabe, Michio Murata, Convergent Synthesis of the CDEF Ring System of Yessotoxin via  $\alpha$ -Cyano Ethers, *Heterocycles*, **69**, 91-98 (2006). [査読有]
- ⑨ Tohru Oishi, Miho Suzuki, Koji Watanabe, Michio Murata, Synthesis of the ABC and IJ Ring Fragments of Yessotoxin, *Tetrahedron Lett.*, **47**, 3975-3978 (2006). [査読有]

[学会発表] (計 5 件)

国際学会

- ① Tohru Oishi, Synthetic Studies of Yessotoxin, International Symposium on Catalysts and Fine Chemicals, Nanyang Technological University, Singapore, December 17 (2007).
- ② Tohru Oishi, Synthetic Studies of Natural and Artificial Ladder-shaped Polyethers for Exploring Biological Functions, Sendai Postsymposium of ICOB-5 & ISCNP-25 IUPAC International Conference on Biodiversity and Natural Products, Sendai, Japan, July 30 (2006).

国内学会

- ③ 大石 徹, 生体機能解明を志向した生理活性物質の設計と合成, 第 2 回理研シンポジウム「有機合成化学のフロンティア」, 理化学研究所 和光研究所 鈴木梅太郎ホール, 埼玉, 7 月 6 日 (2007).
- ④ 大石 徹, 鳥飼浩平, 長谷川太志, 今泉智禎, 此木敬一, 松森信明, 村田道雄, 膜蛋白質との相互作用解明を志向した梯子状ポリエーテルの設計と合成, 日本ケミカルバイオロジー研究会第 2 回年会京都大学百周年記念ホール, 京都, 5 月 9 日 (2007).
- ⑤ 大石 徹, 膜蛋白質と相互作用する生体機能分子の合成と機能解析, 特定領域研究第 2 回公開シンポジウム, 仙台国際センター, 宮城, 6 月 30 日 (2006).

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

大石 徹 (OISHI TOHRU)

大阪大学・大学院理学研究科・准教授

研究者番号: 90241520