

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K05496

研究課題名(和文) 海産毒シガトキシン類および海洋産マクロライド類の収束的全合成

研究課題名(英文) Convergent synthesis of ciguatoxins and marine macrolides

研究代表者

門田 功 (Kadota, Isao)

岡山大学・自然科学学域・教授

研究者番号：30250666

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、 $\alpha$ -アセトキシエーテルの分子内反応をセグメント連結の鍵反応として活用することで、強力な神経毒であるポリエーテル系の天然物シガトキシン類、および抗腫瘍活性を有する海洋産のTHPマクロライド類などの収束的かつ効率的な合成について研究を行った。これらの化合物は天然からは微量にしか得られず、生物学的研究の大きな障害となっている。本研究によって量的供給が実現できれば、その活性発現機構の解明や、新たな医薬シーズとしての利用が期待できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の目的は、分子の複雑さや希少性のため活用が困難であった生理活性天然物を、効率的な分子構築法によって化学合成し、その量的供給を実現することにある。現在、医薬品開発の現場では、複雑な構造を有する天然物を基盤とする研究が本格化しており、我が国においても新規な医薬シーズを発掘していくには、分子の複雑さととらわれない力量ある分子構築法の確立が重要な課題となっている。本研究により、高活性な天然物の実用的合成法を確立できれば、分子プローブ創成や標的タンパクの同定、活性発現機構の解明が可能となり、生体機能解明や新規な治療薬開発への応用など、大きな波及効果が期待できる。

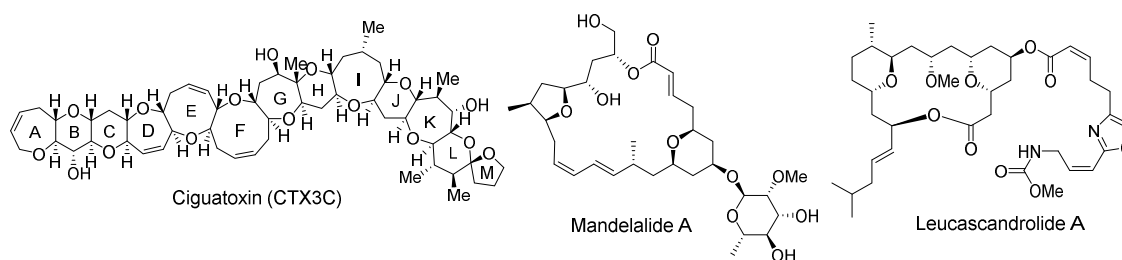
研究成果の概要(英文)：In this study, convergent and efficient synthesis of marine polyether compound, ciguatoxin having a potent neurotoxicity, and marine THP macrolides with antitumor activity, by using the intramolecular reaction of  $\alpha$ -acetoxyether as a key reaction for segment coupling. These compounds are only available in trace amounts from nature, which poses a major obstacle to biological research. The current research would provide realistic way of the quantitative supply and expected to elucidate the mechanism of the biological activities and promising candidate of seeds for new drugs.

研究分野：有機合成化学

キーワード：全合成 海洋産天然物 ポリ環状エーテル シガトキシン マクロライド 抗腫瘍活性

### 1. 研究開始当初の背景

海洋生物が生産する二次代謝物の中には、強力な生理活性を示すものも多く、新規な医薬シーズとして注目を集めている。これら海洋産天然物は天然からの入手が困難な化合物が多く、化学合成による試料供給が重要な課題となっている。中でも渦鞭毛藻が生産するポリ環状エーテル類は、シガトキシン類に代表されるように、その強力な神経毒性とともに、特異な分子骨格が多くの注目を集めている。また、海綿から単離されたマクロライドであるマンデラライド A や ルーカンスカンドロライド A は新規な THP マクロライド構造を有しているとともに、様々なガン細胞に対して増殖阻害活性を示すことから医薬品リード化合物として興味を持たれている。



### 2. 研究の目的

本研究の目的は、分子の複雑さや希少性のため活用が困難であった生理活性天然物を、効率的な分子構築法によって化学合成し、その量的供給を実現することにある。近年、免疫系医薬品などのバイオ系医薬品が注目を集めているが、天然の生理活性有機化合物をモデルとする低分子医薬品の需要は依然として高い。また、医薬品の作用機序解明のためにもリガンドとなる有機分子の供給は重要な課題である。現在、医薬品開発の現場では、複雑な構造を有する天然物を基盤とする研究が本格化しており、我が国においても新規な医薬シーズを発掘していくには、分子の複雑さととらわれない力量ある分子構築法の確立が重要な課題となっている。本研究により、高活性な天然物の実用的合成法を確立できれば、分子プローブ創成や標的タンパクの同定、活性発現機構の解明が可能となり、生体機能解明や新規な治療薬開発への応用など、大きな波及効果が期待できる。

### 3. 研究の方法

これまでの研究によって、複雑かつ巨大な構造を有するポリ環状エーテルの全合成に成功しているが、収率や立体選択性、工程数の多さなど改良すべき点も多く残されている。大型天然物の実用的な量的供給を実現するためには、合成戦略のさらなる検討が必要である。本研究ではまず、鍵段階である分子内アリル化の収率および立体選択性のさらなる向上を図る。また、新たに開発した分子間 - 分子内ダブルアリル化反応の一般性を確立するとともに、この反応を活用し、抗腫瘍化合物マンデラライド A や ルーカンスカンドロライド A の収束的合成を行う。これらの化合物に関しては、一般的にエーテル環を構築してから鎖状部分で連結する方法が主に用いられているが、本申請者が新たに開発した手法を用いれば、エーテル環部の構築を伴うセグメント連結が実現でき、THP 環マクロライドの新規な合成戦略を確立することができる。

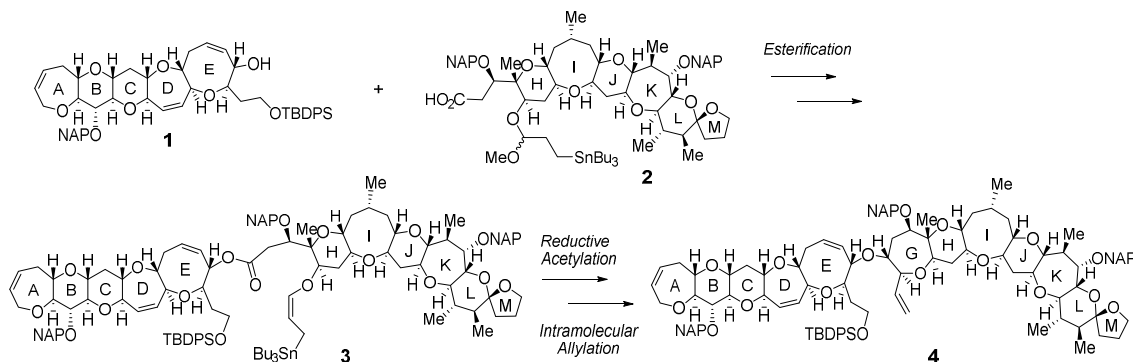
## 4. 研究成果

### CTX3C の合成研究

まず、シガトキシン CTX3C の合成について検討した。この化合物は海洋産の渦鞭毛藻が生産する、強い神経毒性を有するポリ環状エーテルであり、年間二万以上という大規模な食中毒の原因毒として知られ、これまでに 20 種類以上の類縁体が見つかった。

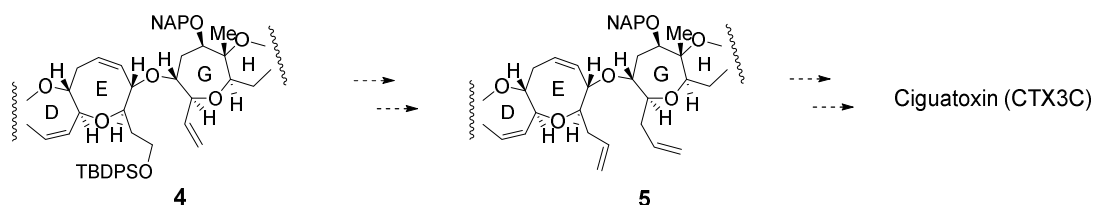
本申請者は、以前の研究により左右二大フラグメントである A-E 環アルコール **1** および H-M 環部カルボン酸 **2** の合成ルートを確認している。本研究では、実際にこれらのルートを利用して大量スケールでの合成を実施し、全合成に必要な量のセグメント **1** 及び **2** をグラムスケールで合成した。続いて、これらのフラグメントをエステル縮合により連結した後、メトキシ基の脱離反応によってアリルスズ部位を有する **3** を合成した。合成した **3** に対し、従来どおり還元アセチル化とルイス酸による分子内アリル化反応を行い、立体選択的に G 環部を構築し、CTX3C のすべての炭素原子を備えた鍵中間体 **4** の合成に成功した。

Scheme 1



全合成に向けてさらなる変換を行った。残る F 環部を閉環メタセシスによって構築し、脱保護を行えば全合成が完了する。しかし、F 環部は 9 員環であり、化合物 **4** に対して増炭反応を行ってから環化する必要がある。そこで G 環上の末端アルケンに対する選択的なヒドロウ素化による水酸基の導入を試みたが、A 環の二重結合が先に反応してしまい、目的物を得ることができなかった。次に **4** とアリル酢酸とのクロスメタセシスにより必要な炭素鎖を導入した後、辻-Trost 反応で末端アルケン **5** に変換する方法も試みたが、この場合も A 環部の開環と続くクロスメタセシスが優先してしまった。目的の環化前駆体 **5** の合成にはさらなる検討が必要である。

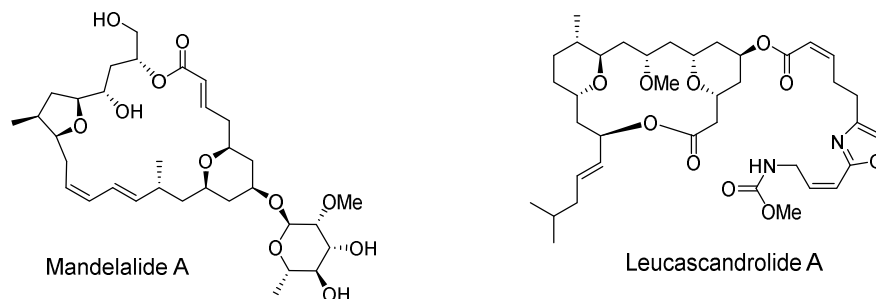
Scheme 2



### THP マクロライドの合成研究

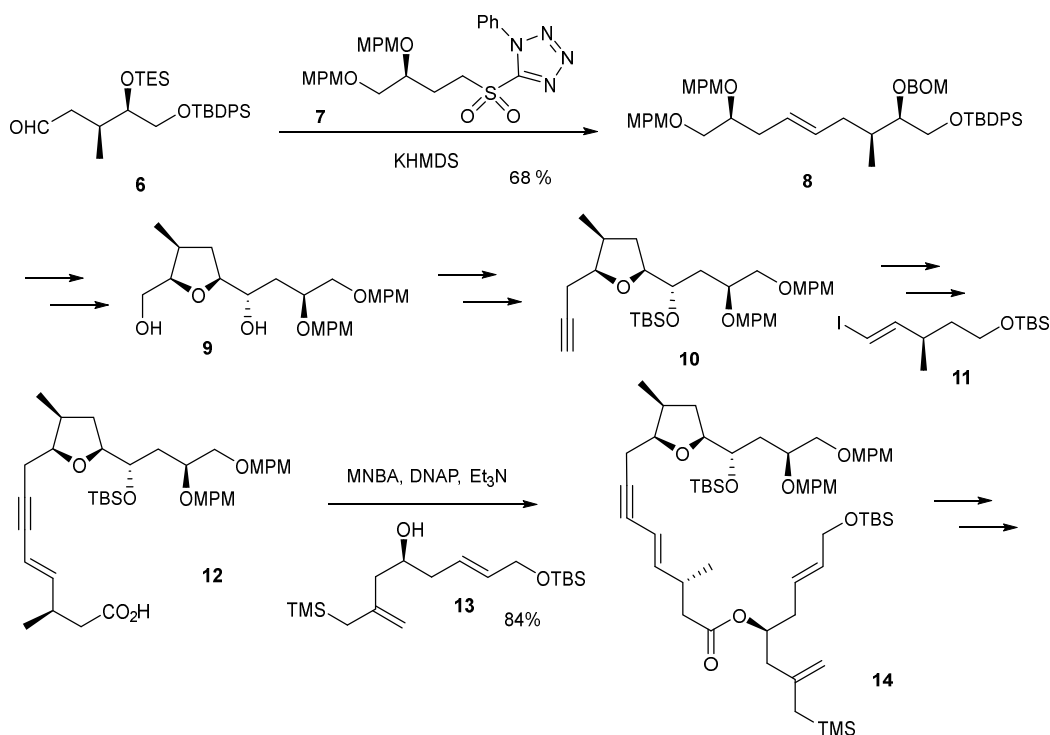
海綿が生産する二次代謝物には構造的生理活性的にも興味深い化合物が多く、生理活性物質

の宝庫であるといえる。THP マクロライドはその一つであり、抗腫瘍活性を持つものも少なくない。本研究では、抗腫瘍化合物マンデラライド A および ルーカンスカンドロライド A の構造的特徴である THP 環部分を分子内アリル化で構築しつつ、2つのフラグメントを連結する収束的合成について検討した。



まずマンデラライド A の合成研究に着手した。この化合物はホヤの一種から単離された抗腫瘍活性成分であり、構造的にも THF 環、THP 環の2つのエーテル環を有するマクロライド骨格という特異な構造を有しており、多くの注目を集めている。本研究では、この化合物の収束的合成を目標に研究を進めた。まず、Evans 不斉アルドール反応などを用いて合成したアルデヒド **6** とリンゴ酸から誘導した光学活性なスルホン **7** を Julia カップリングによって連結して **8** とした (Scheme 3)。選択的脱保護の後、オスmium触媒によるジオールとオレフィンの分子内環化反応を用いて THF 誘導体 **9** を立体選択的に合成した。さらに数段階の変換を行いアルキン **10** とした後、ヨウ化ビニル **11** との園頭カップリングなどを用いてカルボン酸フラグメント **12** を合成した。この化合物と、キラルなアリルホウ素化反応を用いて合成したアリルシラン誘導体 **13** を椎名法によって縮合し、エステル **14** とした。

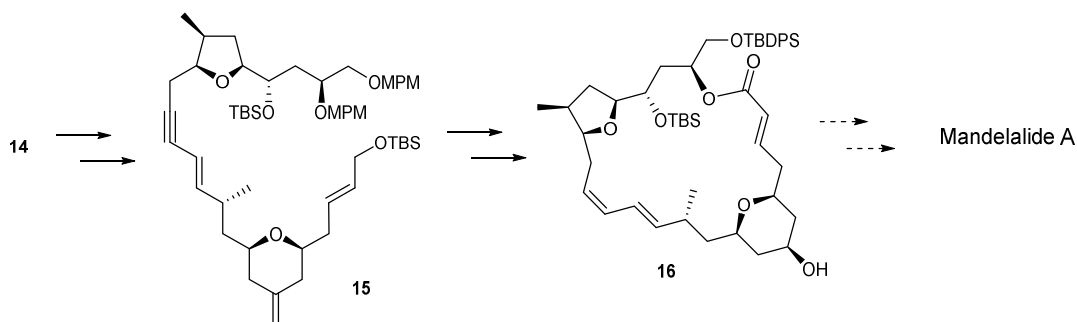
**Scheme 3**



合成したエステル **14** に対し、鍵段階である還元アセチル化と続くルイス酸による分子内環化反応を行い、**15** を立体選択的に得ることができた。この化合物のエキシメチレンをオゾン分解してケトンとした後、立体選択的還元によって水酸基を導入した。さらに選択的脱保護と酸化、

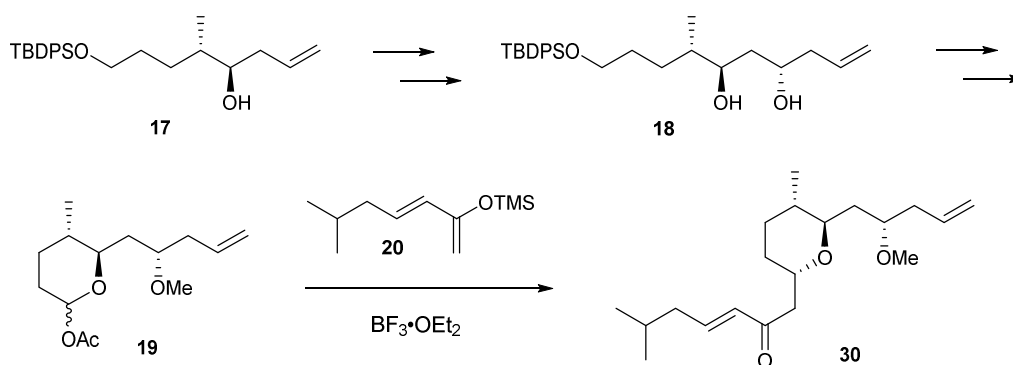
マクロラクトン化を経てマンデラライド A の合成中間体 16 を合成することができた。ここから天然物への変換はすでに報告されているため、この時点でマンデラライド A の形式全合成を達成した。

Scheme 4



また、上記の研究と並行してルーカスカンドロライド A の合成研究も行った(Scheme 5)。Evans の不斉アルキル化と Brown 不斉アリル化反応を用いて 17 を合成した。この化合物に対して再度不斉アリル化反応を行い、ジオール 18 を立体選択的に得た。この化合物に対して脱保護、選択的酸化反応、ラクトン化を行った後、還元的アセチル化を行い 19 とした。合成した 19 に対して、別途合成したシリルエノールエーテル 20 をルイス酸存在下で反応させ、THP 環を有する合成中間体 30 を立体選択的に合成することができた。この化合物はルーカスカンドロライド A の左側部分に相当し、今後の研究で、さらに右側に存在する THP 環部分を同様の方法で構築すれば標的化合物のマクロラクトン構造を構築することができ、ルーカスカンドロライド A の収束的全合成を実現することができる。

Scheme 5



以上のように、複雑な構造を有する生理活性天然物の合成研究を通じ、分子内アリル化反応を基盤とする収束的な分子構築法の有用性と一般性を示すことができた。今後、さらなる応用が期待される。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Takamura Hiroyoshi、Kinoshita Yuya、Yorisue Takefumi、Kadota Isao	4. 巻 21
2. 論文標題 Chemical synthesis and antifouling activity of monoterpene?furan hybrid molecules	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 632 ~ 638
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D20B02203F	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takamura Hiroyoshi、Sugitani Yuki、Morishita Ryohei、Kadota Isao	4. 巻 24
2. 論文標題 Total Synthesis of Scabrolide F	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 7845 ~ 7849
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.2c03263	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takamura Hiroyoshi、Motosue Hiroyasu、Otsu Taichi、Shinohara Shiori、Kouno Ryugo、Kadota Isao、Takahashi Taku	4. 巻 2020
2. 論文標題 Chemical Synthesis and Biological Effect on Xylem Formation of Xylemin and Its Analogues	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 2745 ~ 2753
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.202000322	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 杉田雄治、門田 功、高村浩由
2. 発表標題 サルコフィトライドの合成研究
3. 学会等名 第 51 回 複素環化学討論会（大阪）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 安藤早春、陣内拓弥、高村浩由、門田功
2. 発表標題 マンデラライドAのアグリコンの合成研究
3. 学会等名 第38回有機合成化学セミナー（福岡）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 花田瑠未、長谷部 凌雅、田中健太、門田 功、星野 雄二郎
2. 発表標題 含硫黄ヘリセニウムイオンの合成とフォトレドックス触媒反応への応用
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会（千葉）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 今給黎 綾、麻生彩佳、松永 綾、門田 功、高村浩由
2. 発表標題 6-クロロテトラヒドロフランアセトゲニンの合成研究
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会（千葉）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 安藤早春、陣内拓弥、田中健太、高村浩由、門田 功
2. 発表標題 マンデラライドAの合成研究
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会（千葉）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 杉田雄治、門田 功、高村浩由
2. 発表標題 サルコフィトライドの合成研究
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会（千葉）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 田中健太、門田 功、高村浩由
2. 発表標題 可視光を光源としたo-キノンメチドの光触媒的発生による[4+2]環化付加反応
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会（千葉）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 杉谷 侑紀、高村 浩由、門田 功
2. 発表標題 スカプロライドFの合成研究
3. 学会等名 第102春季年会(2022)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 服部 光祐、高村 浩由、門田 功
2. 発表標題 シンピオジノライドC61-C83フラグメントの合成研究
3. 学会等名 第102春季年会(2022)
4. 発表年 2022年



〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

有機化学研究室研究概要  
<http://chem.okayama-u.ac.jp/~organic/homejpn.html>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------