

令和 5 年 5 月 26 日現在

機関番号：33919

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K05503

研究課題名(和文) 赤潮生物由来巨大ポリ環状エーテル天然物ギムノシン-Bの全合成

研究課題名(英文) Synthetic study of gymnocin-B, a polycyclic ether toxin produced by a red tide dinoflagellate

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) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：赤潮渦鞭毛藻 *Karenia mikimotoi* から単離されたギムノシン-Bは、5-7員環エーテルが15個梯子状に縮環したABCDEFGHIJKLMNO環構造からなる分子量1156の巨大ポリ環状エーテルで、マウス白血病細胞P388に対して細胞毒性を示し、海産創薬シーズ分子として期待される天然物である。本研究では、オキシラニルアニオン法を基盤とする[X+2+Y]収束合成法を用いてギムノシン-Bの全合成研究を実施した。ギムノシン-Bを4つのフラグメントから合成する計画に基づいてABC環、FG環、JK環、NO環の各フラグメントの合成を達成した。今後はこれらのフラグメントを連結縮環して全合成を目指す。

研究成果の学術的意義や社会的意義

海洋生物由来の天然物には、特異な構造と強力な生物活性を持ち医薬品や研究試薬に繋がる有用物質が多くある。赤潮生物渦鞭毛藻が生産するポリ環状エーテル海洋毒ギムノシン-Bは、マウス白血病細胞P388に対して細胞毒性を示すため海産創薬シーズ分子として期待される。しかし、天然からは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であり、合成標品の供給が望まれている。本研究ではギムノシン-Bの全合成研究を行い合成標品を用いた生物活性発現の分子機構解明や標的生体分子の機能制御など生命現象の解明を行い、さらに赤潮毒の迅速分析法の確立に役立てることにより、海産食中毒の予防に貢献できることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Gymnocin-B, isolated from the red tide dinoflagellate *Karenia mikimotoi*, is a naturally occurring marine toxin with a molecular weight of 1156 consisting of a giant polycyclic ether in which fifteen ether rings (ABCDEFGHIJKLMNO) ranging from five- to seven-membered in size are fused in a ladder-like manner. It exhibits cytotoxicity against mouse leukemia cells (P388) and is expected to be a marine drug discovery lead compound. In this study, we investigated the total synthesis of gymnocin-B using an [X+2+Y] convergent synthesis strategy based on the oxyranil anion method. We achieved the synthesis of the four fragments, ABC ring, FG ring, JK ring, and NO ring fragments, based on a plan to synthesize gymnocin-B. In the future, we aim at total synthesis of gymnocin-B by connecting these fragments.

研究分野：synthetic organic chemistry

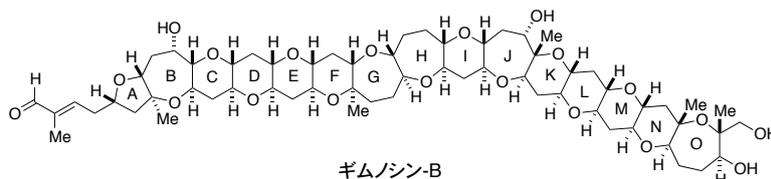
キーワード：ギムノシン-B ポリ環状エーテル オキシラニルアニオン 赤潮 渦鞭毛藻 細胞毒性 合成

### 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生理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も貢献できる。

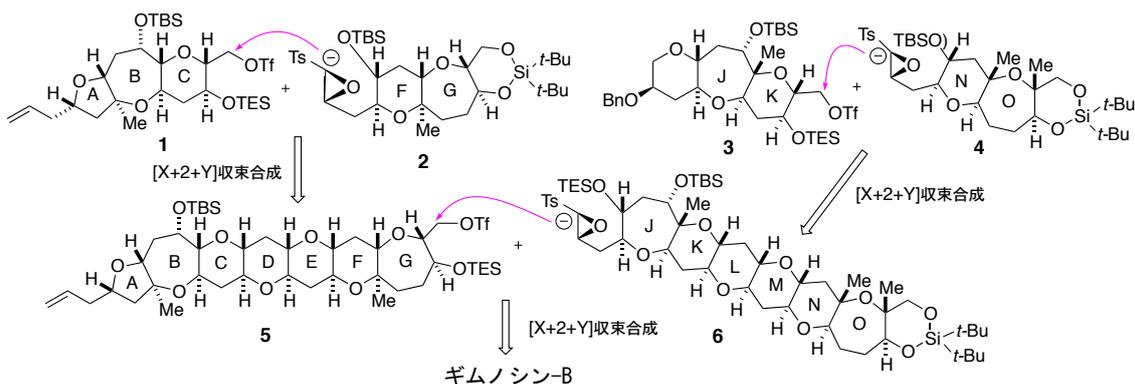
### 2. 研究の目的

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不可欠である。本研究では独自に開発した[X+2+Y]型収束合成法を用いて、赤潮渦鞭毛藻 *Karenia mikimotoi* が生産する細胞毒ギムノシン-B の効率的な全合成研究を行う。



### 3. 研究の方法

著者らが独自に開発した合成法は、オキシラニルアニオン連結法による[X+2+Y]型収束合成法戦略で、ABC 環 (1)、FG 環 (2)、JK 環 (3)、NO 環 (4) の 4 つのフラグメントから合成する計画である。ABC 環と FG 環を連結縮環して ABCDEFG 環フラグメント (5) を合成し、JK 環と NO 環を連結縮環して JKLMNO 環 (6) を構築する。この両フラグメントを再び [X+2+Y] 型収束合成法で連結してギムノシン-B を合成する方法である。オキシラニルアニオン法を用いるフラグメントの連結と連結部位で新たに 2 個のエーテル環を構築する効率的合成戦略が、本研究の特色である。

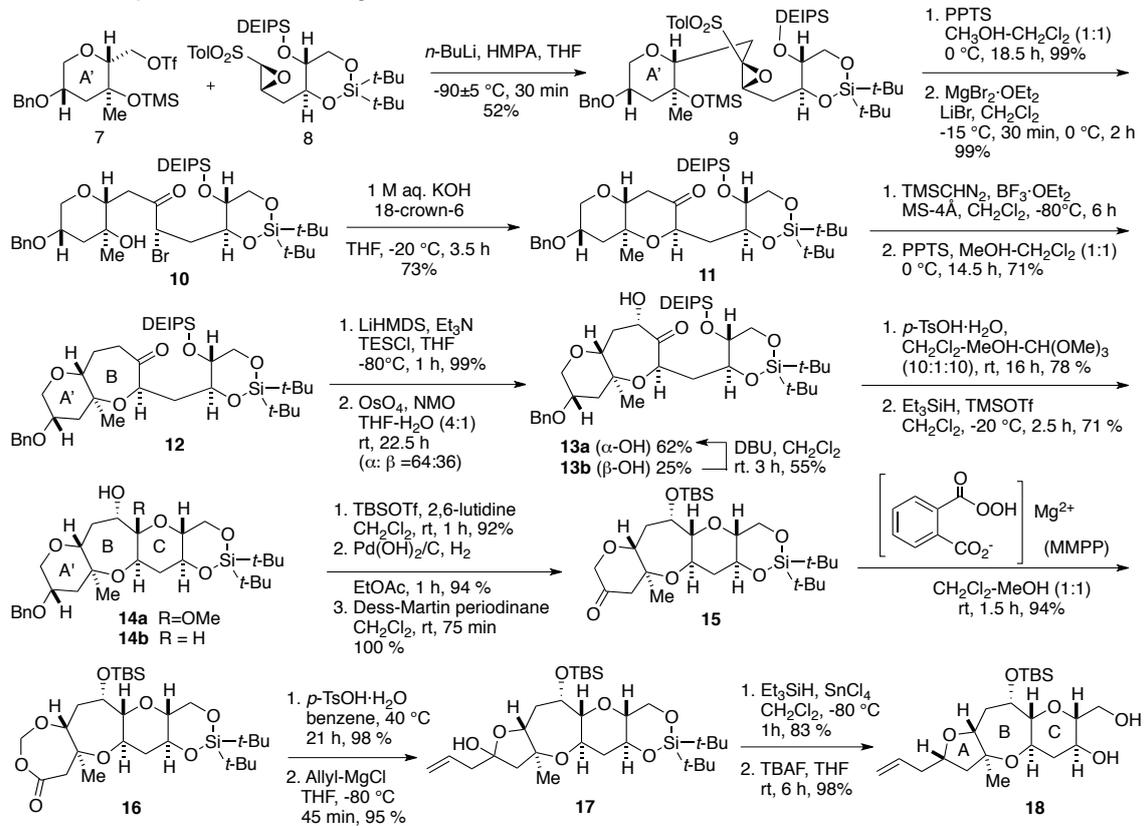


### 4. 研究成果

#### (1) ABC 環フラグメントの合成 (Scheme 1)

トリアセチル-D-グルカールから 9 工程で合成した A 環ユニット前駆体トリフラート 7 と D-リボースから 7 工程で調製したエポキシスルホン 8 をオキシラニルアニオン法で連結して 9 とし、TMS 基の除去と MgBr<sub>2</sub> によるエポキシスルホン部のプロモケトンへの変換により 10 に誘導した。これをクラウンエーテル存在下 KOH で環化して 6 員環エーテルケトン 11 を構築した。TMS-ジアゾメタンで環拡大して 7 員環ケトン 12 に変換し、エノールシリルエーテル化、OsO<sub>4</sub> 酸化してヒドロキシケトン 13 を得た。目的とする異性体 13a を酸処理して分子内アセタール化 (14a) し、Et<sub>3</sub>SiH 還元して A'BC 環 14b を合成した。14b の水酸基を TBS 基で保護後、脱ベンジル化して生じたアルコールを Dess-Martin 酸化してケトン 15 に変換した。このケトン を MMPP によって Baeyer-Villiger 酸化するとラクトン 16 が得られた。これを酸と加熱するとアセタール構造が分解し 5 員環ラクトンとなる。このラクトンにアリルマグネシウムクロリドを作用してアリル基を導入してアセタール 17 に誘導した。最後に Et<sub>3</sub>SiH 還元したのちシリレン保護基のみを選択的に除去して目的とする ABC 環ジオール 18 を合成した。18 は FG 環フラグメントと連結する直前に TES-トリフラート 1 に変換する予定である。

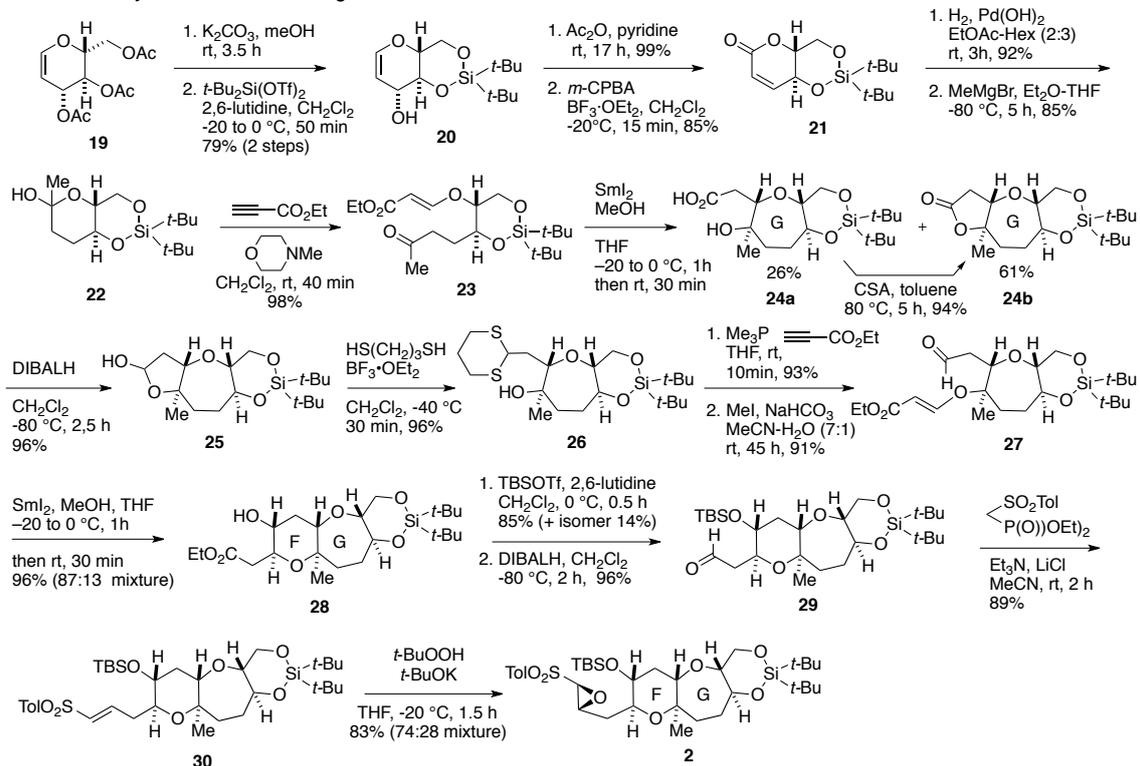
Scheme 1. Synthesis of the ABC fragment



## (2) FG 環フラグメントの合成 (Scheme 2)

トリアセチル-D-グルコール **19** から 4 工程で合成した不飽和ラクトン **21** を水素化、MeMgBr でメチル化してアセタール **22** に変換し、プロピオール酸エチルと反応させてケトン **23** に誘導した。**23** を SmI<sub>2</sub> によるラジカル環化反応で G 環ユニット **24b** を構築した。ラクトンを DIBALH 還元してラクトールへ、次いでジチオアセタール化、プロピオール酸エチルとの反応、脱ジチオアセタール化してアルデヒド **27** を合成した。これを SmI<sub>2</sub> による 2 回目のラジカル環化反応で FG 環 **28** を構築した。水酸基の TBS 保護、エステルのアルデヒドへの還元後、HWE 反応でビニルスルホン **30** に誘導し、これをエポキシ化して FG 環フラグメント **2** の合成を達成した。

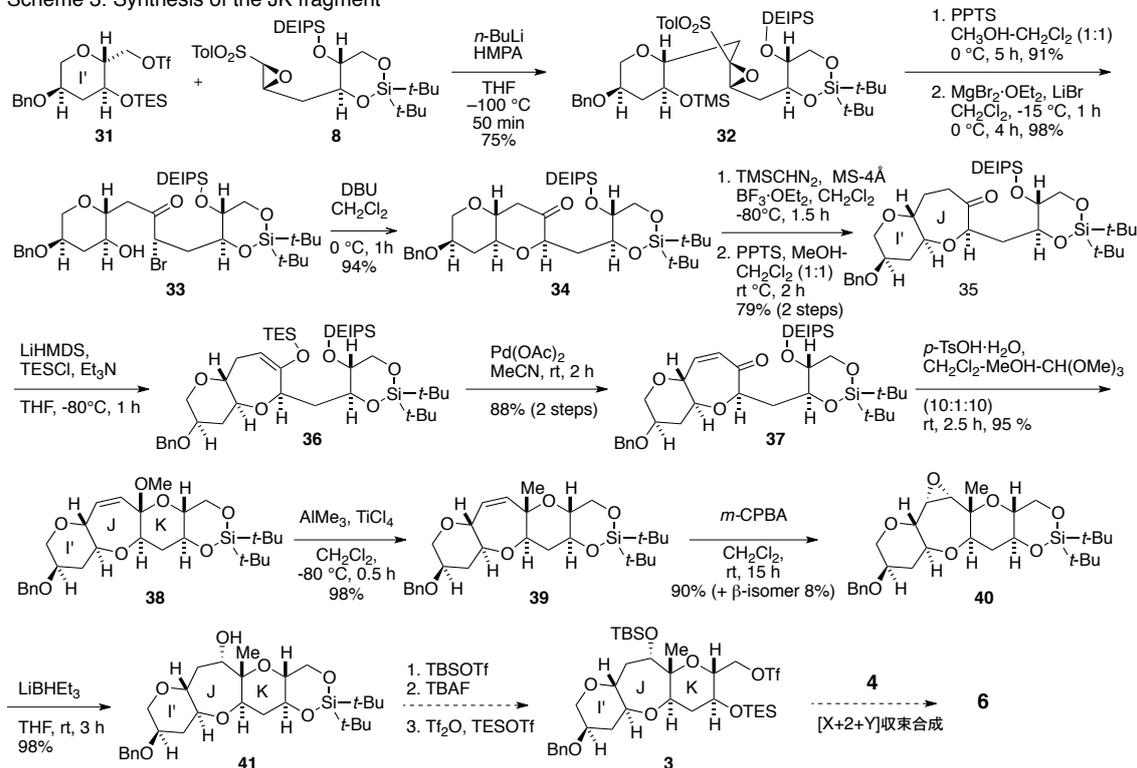
Scheme 2. Synthesis of the FG fragment



### (3) I'JK 環フラグメントの合成 (Scheme 3)

I'環トリフレート **31** とエポキシスルホン **8** をオキシラニルアニオン法で連結させて **32** としたのち、プロモケトン **33** へ変換し、続く DBU による分子内閉環、環拡大反応により THP 環 **34** を構築後 7 員環ケトン **35** へ環拡大した。次いで、エノールシリルエーテル化、Pd 触媒による三枝酸化で不飽和ケトン **37** を合成した。分子内アセタール化して **38** に誘導後 TiCl<sub>4</sub> 存在下 AlMe<sub>3</sub> を作用させて核間メチル基を導入した **39** を合成した核間メチル基の立体障害を利用した立体選択的エポキシ化で **40** とし LiBHET<sub>3</sub> による位置選択的開環により **41** を合成した。**41** は NO 環フラグメントとのカップリング反応直前にトリフレート **3** に変換する予定である。今後 I'環部の酸化開裂と 4 との反応で、最終連結用エポキシスルホン **6** に誘導する計画である。

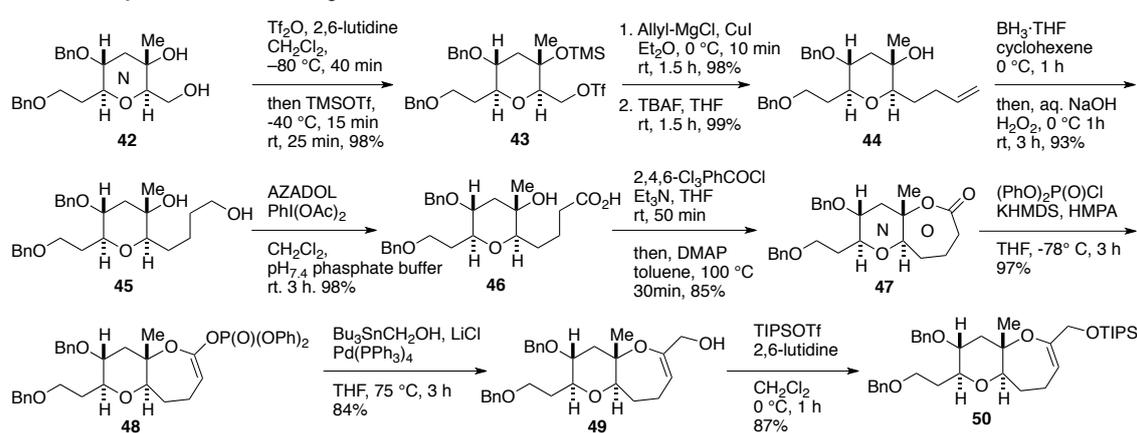
Scheme 3. Synthesis of the JK fragment



### (4) NO 環フラグメントの合成 (Schemes 4, 5)

初期の研究では 1,3-syn ジメチル基を有する O 環をヒドロキシエポキシドの 7-エンド環化反応で直接構築するルートを試みたが収率が良くなかったので、N 環の上に O 環を合成する計画に変更した。N 環ユニット **42** は、D-リボースからラジカル環化反応を用いて 12 工程で合成した。ワンポット法により TMS-トリフレート **43** に変換後、アリル基の導入、ヒドロホウ素化—酸化、AZADOL 酸化してカルボン酸 **46** に誘導した。これを山口法で 7 員環ラクトン **47** に導いた。ラクトン **47** をエノールフォスホネート **48** に変換後、Stille カップリングによってヒドロキシメチル体 **49** を合成した。水酸基を TIPS シリル基で保護して **50** に誘導した。

Scheme 4. Synthesis of the NO fragment





## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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<br>Takeo Sakai, Sae Mizuno, Akitaka Sone, Yasuko Hori, Wakana Yamazaki, Keisuke Takazawa, K. Yuji Mori | 4. 巻<br>87            |
| 2. 論文標題<br>Biomimetic construction of a syn-2,7-dimethyloxepane ring via 7-endo cyclization                   | 5. 発行年<br>2022年       |
| 3. 雑誌名<br>J. Org. Chem.   | 6. 最初と最後の頁<br>579-594 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1021/acs.joc.1c02600  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>窪田璃子、竹内志和里、青木優奈、喜久山舞、坂井健男、森 裕二   |
| 2. 発表標題<br>Gymnocin-BのABCフラグメント第二世代合成に向けた検討 |
| 3. 学会等名<br>第67回日本薬学会東海支部大会（名古屋）             |
| 4. 発表年<br>2021年                             |

|                                     |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>今井友美子、水野佐映、坂井健男、森 裕二     |
| 2. 発表標題<br>Gymnocin-BのN0フラグメントの合成研究 |
| 3. 学会等名<br>第67回日本薬学会東海支部大会（名古屋）     |
| 4. 発表年<br>2021年                     |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>竹内志和里、喜久山舞、青木優奈、今井友美子、坂井健男、森 裕二                 |
| 2. 発表標題<br>Gymnocin-Bの合成研究 - 共通原料を用いたABCおよびJKフラグメントの合成研究 - |
| 3. 学会等名<br>日本薬学会第141年会（広島）                                 |
| 4. 発表年<br>2021年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>大矢知立城、坂井健男、森 裕二                 |
| 2. 発表標題<br>Gymnocin-Bの合成研究 - FGフラグメントの合成 - |
| 3. 学会等名<br>日本薬学会第141年会（広島）                 |
| 4. 発表年<br>2021年                            |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Yuji Mori  |
| 2. 発表標題<br>Total Synthesis of the Red Tide Toxin Gymnocin-A                                   |
| 3. 学会等名<br>Annual Meeting of the German Pharmaceutical Society 2021 (Leipzig, Germany) (招待講演) |
| 4. 発表年<br>2021年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>梶川 湊、窪田璃子、竹内志和里、青木優奈、坂井健男、森 裕二 |
| 2. 発表標題<br>Gymnocin-BのABCフラグメントの第二世代合成    |
| 3. 学会等名<br>日本薬学会第142年会（名古屋）               |
| 4. 発表年<br>2022年                           |

|                                       |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>矢野 開、今井友美子、坂井健男、森 裕二       |
| 2. 発表標題<br>Gymnocin-BのN0エホキシスルホンの合成研究 |
| 3. 学会等名<br>日本薬学会第142年会（名古屋）           |
| 4. 発表年<br>2022年                       |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)  | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号) | 備考 |
|-------|----------------------------|-----------------------|----|
| 研究協力者 | 坂井 健男<br><br>(SAKAI Takeo) |                       |    |

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|