

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 5 日現在

機関番号：32689

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K05865

研究課題名(和文) 特異な生合成解明を目指した海洋天然物の合成研究

研究課題名(英文) Synthetic study of marine natural products to uncover the hitherto unrecognized biosynthetic pathway

研究代表者

市川 善康 (Ichikawa, Yoshiyasu)

早稲田大学・理工学術院・客員上級研究員(研究院客員教授)

研究者番号：60193439

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)：海洋天然物であるボネラタミドのバイオミメティックな合成ルートの開拓を目指した。メントールを出発原料としてイソシアニドを合成して、Ugi反応によって、ボネラタミドの合成を完了した。この結果は、「自然界が代謝産物の多様性を獲得するためにUgi反応を用いている」という仮説の妥当性を示す実験となる。アリルキサンテートの転位反応を用いて、光学活性なアゲラシジンAを合成した。合成品と天然物の旋光度を比較して、未解明であったアゲラシジンAの絶対配置を決定した。ピペリテノンを出発原料として、テカロン骨格を構築した。さらに数段階を経て、C4位にイソニトリル基を導入してハリコナジンCの合成ルートを確立した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多成分連結反応であるUgi反応は、低分子誘導体のライブラリーを構築する手法として注目を集め、製薬やマテリアル科学の有機合成分野で活発に汎用されている。これに対して、「自然界が代謝産物の多様性を獲得するためにUgi反応を用いている」ことは、未だ学会で広く認知されていない。本研究成果の学術的意義として、申請者が提唱している「海洋生物の生合成においてUgi反応が用いられ、天然物の多様性を創出している」という仮説の妥当性を示す実験となる。1983年に報告されてより現在に至るまで未解明であったアゲラシジンAの絶対配置を決定することができた。

研究成果の概要(英文)：We disclose the first synthesis of the marine natural product, (+)-boneratamide A, whose structure is composed of a terpene unit linked via an amide bond to a pyroglutamic acid moiety. A key in the route is a bioinspired Ugi reaction of (+)-axisonitrile-3 with acetone as a carbonyl component and L-glutamic acid. This reaction brings about remarkable efficient, one pot assembly of reaction components concomitant with  $\beta$ -lactam ring formation to produce (+)-boneratamide A in 70% yield. Chiral synthesis of marine natural product (+)-agelasidine A has been achieved by using thio-Claisen rearrangement starting with chiral  $\beta$ -silyl farnesol. Optical rotation of the synthetic agelasidine A hydrochloride confirmed the C-10 stereochemistry of natural (+)-agelasidine A as (S)-configuration. The first synthesis of halichonadin C has been achieved starting with piperitone.

研究分野：天然物化学, 有機合成, 生物有機化学

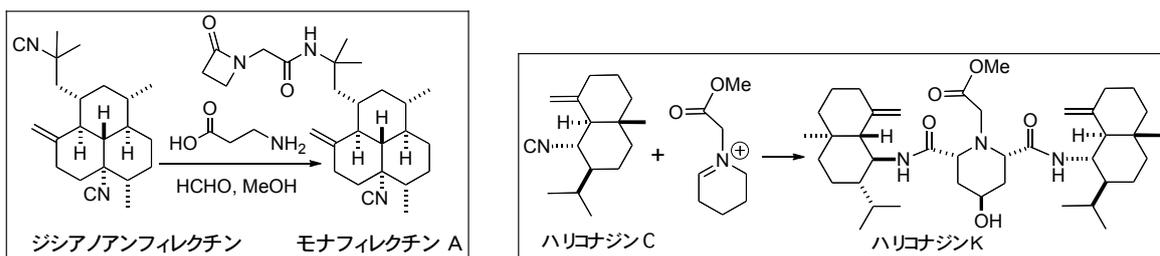
キーワード：Ugi反応 イソシアニド 生合成仮説 分子内シクロプロパン化 海洋天然物 グルタミン酸 バイオミメティック 転位反応

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

およそ 35 億年の進化の過程で、海洋生物は陸上生物と袂を分かち、独自の代謝系を構築した。この結果、多様な構造と強力な生物活性を示す第二次代謝産物（**海洋天然物**）が発見されている。中でも、イソシアニドを有する海洋生物由来のテルペンは、陸上生物が産するテルペンにはみられない特異な構造と生物活性の故に、注目を集めている。

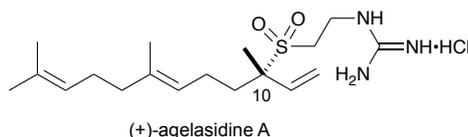
我々の研究グループは「イソシアニドを有するテルペンより、Ugi 反応によって新たな物質が生合成され、海洋天然物の多様性が実現されている」という仮説を提案した。因みに Ugi 反応とは、ひとつのフラスコでイソシアニド、アミン、アルデヒドあるいはケトンとカルボン酸を一挙に反応させて、生成物を得る多成分連結反応である。多種類の類縁化合物を効率的に合成できるため、低分子誘導体のライブラリーを構築する手法として Ugi 反応は重用されている。この分野の研究を開始した 2012 年の段階で、Ugi 反応経由と推定された天然物の報告は、2010 年のモナフィレクチン A のみであった (*Org. Lett.* **2010**, *12*, 5290)。すなわち、Rodriguez はプエルトリコのモナ島で採取した海綿より、抗マラリア活性を示すモナフィレクチン A を単離した。そして、イソニトリルを持つジシアノアンフィレクチン、ホルムアルデヒドと  $\beta$ -アミノ酸との Ugi 反応によって、モナフィレクチン A を合成した。続いて北海道大学の小林らは、*Halichondria* 属の海綿よりハリコナジン K の単離・構造決定を報告した (*Org. Lett.* **2012**, *14*, 3498)。そして、ハリコナジン C とイミニウムイオンとの反応を経由してハリコナジン K が生合成される仮説を提案している。



われわれの研究グループは 2004 年に報告されている海洋生物由来のテルペン、ボネラタミド A-C に着目した。そして Ugi 反応経由による生合成仮説を提案した。ボネラタミド A-C は、2004 年にカナダのブリティッシュ・コロンビア大学の Andersen によって、微量成分として海綿より単離され、ボネラタミド A は X 線結晶構造解析によって、ボネラタミド B と C は NMR によって相対立体配置が決定された (*J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1752)。ボネラタミド類は

セスキテルペンにグルタミン酸がアミド結合によって連結した特異な構造をもつ。

アゲラシジン A は、1983 年に沖縄産海綿より故中村英士により単離された海洋天然物である。ファルネソールにタウロシミンが結合して、硫黄原子が 4 級不斉炭素を形成する特異な構造を有する。中村は Brewster の経験則を用いて、C-2 位の不斉炭素の絶対配置を (S)- 体と推定している。



合成研究としては、1988 年に市川によりアゲラシジン A のラセミ体の合成が発表された。市川は、続いて 1988 年に生合成仮説に基づいて、ファルネソールから 3 段階でラセミ体のアゲラシジン A を合成することに成功した。光学活性なアゲラシジン A の最初の合成は、2018 年に Dong が (-)-アゲラシジン A の合成を報告した。続いて Kleij と Khan が光学活性なアゲラシジン A の合成を報告した。しかしながら、合成したアゲラシジン A の旋光度として Dong は  $[\alpha]_D^{24} = +18.6$  ( $c$  1.00, MeOH) を、Kleij は符号なしの  $[\alpha]_D^{24} = 16.7$  ( $c$  0.12, CHCl<sub>3</sub>), さらに Khan は  $[\alpha]_D^{24} = -21.8$  ( $c$  1.00, MeOH) を報告している。

我々の研究グループは、海洋天然物であるハリコジン H (*Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3470) の生合成仮説として、ハリコナジン C の Passerini 反応を提案した (*Synthesis* **2019**, *51*, 2305)。

## 2. 研究の目的

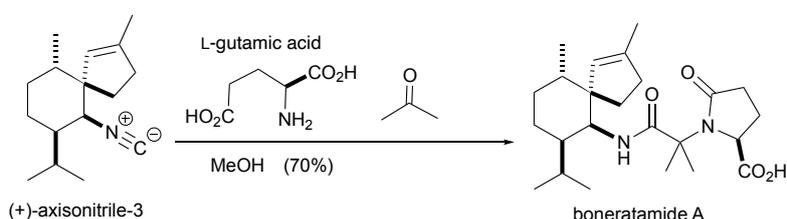
以下の 3 点を研究の目的とした。① 生合成仮説から考案した Ugi 反応経路による、ボネラタミド A-C の合成。② 光学活性なアゲラシジン A を合成して、未解明であるアゲラシジン A の絶対配置を解明する。③ハリコナジン H の生合成前駆体と考えられる海綿由来イソシニアニド含有テルペンであるハリコナジン C の合成ルートを開拓する。

## 3. 研究の方法

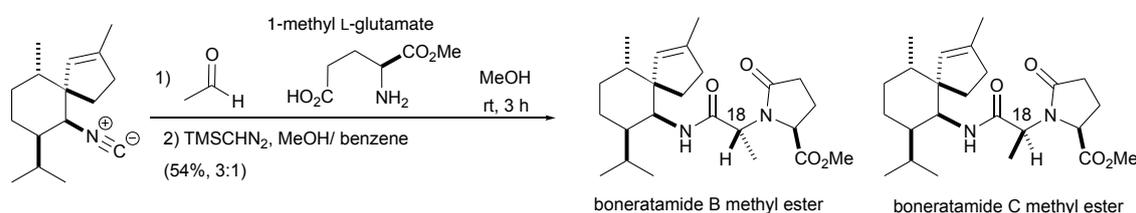
以下の 3 点を研究の方法とした。①両構造体が入手可能なメントールを出発原料として用いて、ボネラタミド A-C を合成する手法を採用した。② ファルネソールを出発原料として、Hoppe によって開発されたスパルテインを用いた不斉合成によって、光学活性なアリルアルコールを調製する。そしてアリルキサンテートの転位反応により、硫黄原子が結合した四級不斉炭素を構築して、光学活性なアゲラシジン A の合成を確立する。③ ハリコナジン C の合成ルートとして、ピペリテノンを出発原料として採用する。

#### 4. 研究成果

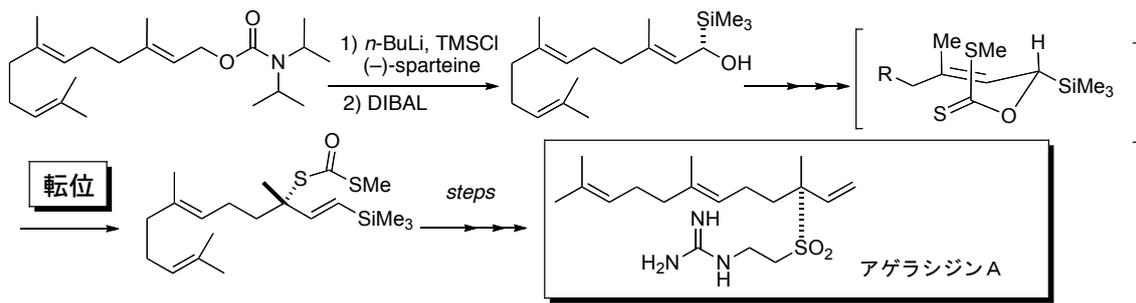
提唱した生合成仮説から考察した合成ルートを開拓した。すなわち、メントール由来のイソシアニド、アセトンとグルタミン酸を用いた Ugi 反応は、細胞内の生理条件に酷似した中性条件で進行して、ワンポットで一挙にボネラタミド A を収率 70% で合成することに成功した (*Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 8236)。これによって、未知の生体内反応を実験室において再現することに成功した。この結果は、「自然界が代謝産物の多様性を獲得するために Ugi 反応を用いている」という仮説の妥当性を裏付ける実験となる。



同様にして、ボネラタミド B と C の合成と合成品の X 線結晶解析を行い、未決定であった C-18 位の相対立体配置を決定した。



研究の方法で述べた手法を用いて、光学活性なアゲラシジン A の合成に成功した。ファルネソールを出発原料として、Hoppe によって開発されたスパルテインを用いた不斉合成によって、光学活性なアリルアルコールを調製した。そしてアリルキサンテートの転位反応により、硫黄原子が結合した四級不斉炭素を構築して光学活性なアゲラシジン A の合成に成功した。合成品の旋光度は  $[\alpha]_D^{21} = +17.2$  (*c* 1.00, MeOH)。これに対して、天然物の旋光度は  $[\alpha]_D^{25} = +19.1$  (*c* 1.00, MeOH) である。この比較によって、未解明であったアゲラシジン A の硫黄原子が結合した四級不斉炭素の絶対配置を (*S*)-体と決定した (*Synthesis* **2022**, *54*, 4347)。



ピペリテノンを出発原料として、マイケル反応と分子内アルドール反応によりデカロン骨格を構築した。さらに数段階を経て、C4位にイソニトリル基を導入してハリコナジンCの合成ルートを確立した。現在、実験データの収集並びに論文を作成中である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4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>Ichikawa, Y.; Kaneno, D.; Saeki, N.; Minami, T.; Masuda, T.; Yoshida, K.; Kondo, T.; Ochi, R.   | 4. 巻<br>505                 |
| 2. 論文標題<br>Protecting group-free method for synthesis of N-glycosyl carbamates and an assessment of the anomeric effect of nitrogen in the carbamate group            | 5. 発行年<br>2021年             |
| 3. 雑誌名<br>Carbohydrate Research   | 6. 最初と最後の頁<br>108280-108286 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1016/j.carres.2021.108280   | 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>-                   |
| 1. 著者名<br>Ichikawa, Y.; Ochi, R.; Masuda, T   | 4. 巻<br>54                  |
| 2. 論文標題<br>Enantioselective Synthesis of (+)-Agelasidine A Using Thio-Claisen Rearrangement   | 5. 発行年<br>2022年             |
| 3. 雑誌名<br>Synthesis   | 6. 最初と最後の頁<br>4347-4352     |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1055/s-0040-1719933   | 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>-                   |
| 1. 著者名<br>Ooka, K.; Nakanishi, K.; Udagawa, Y.; Ichikawa, Y.; Hosokawa, S.  | 4. 巻<br>20                  |
| 2. 論文標題<br>Bioinspired total synthesis of boneratamides A-C   | 5. 発行年<br>2022年             |
| 3. 雑誌名<br>Org. Biomol. Chem   | 6. 最初と最後の頁<br>8236-8242     |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1039/D20B00486K   | 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>-                   |
| 1. 著者名<br>Ichikawa, Y.; Kinutani, T.; Sakogawa, Y.; Nakanishi, K.; Ochi, R.; Hosokawa, S.; Masuda, T  | 4. 巻<br>106                 |
| 2. 論文標題<br>Stereocontrolled Synthesis of Nitrogen-Substituted Quaternary Stereogenic Centers: Lessons from a Synthetic Route to the Core Structure of Sphingofungin E | 5. 発行年<br>2023年             |
| 3. 雑誌名<br>Heterocycles  | 6. 最初と最後の頁<br>649 - 663     |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.3987/COM-23-14817   | 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3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

|                                     |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>大岡 海斗, 中西啓介, 市川善康, 細川誠二郎 |
| 2. 発表標題<br>ボネラタミドBおよびCの全合成と構造決定     |
| 3. 学会等名<br>日本農芸化学会関東支部2021年度大会      |
| 4. 発表年<br>2021年                     |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>大岡海斗・中西啓介・宇田川裕多郎・市川善康・細川誠二郎 |
| 2. 発表標題<br>Boneratamide 類の合成研究         |
| 3. 学会等名<br>日本農芸化学会の2021年度大会            |
| 4. 発表年<br>2021年                        |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>大岡海斗・中西啓介・宇田川裕多郎・市川善康・細川誠二郎 |
| 2. 発表標題<br>ボネラタミド B および C の全合成と構造決定    |
| 3. 学会等名<br>日本農芸化学会関東支部2021年度大会         |
| 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 |
|-------|--|--|----|
| 研究分担者 | 細川 誠二郎<br><br>(Hosokawa Seijiro)<br><br>(10307712) | 早稲田大学・理工学術院・准教授<br><br><br><br>(32689) |    |

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