

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 4 月 7 日現在

機関番号：33919

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590029

研究課題名（和文） 生物活性ポリ環状エーテル天然物の合成研究

研究課題名（英文） Synthetic Studies on Bioactive Polycyclic Ethers

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

研究成果の概要（和文）：

有毒渦鞭毛藻 *Gambierdiscus toxicus* によって毒化した魚類が引き起こす食中毒シガテラの原因毒としてシガトキシン、マイトトキシン、ガンビエロールなどの複雑なポリ環状エーテル構造を有する強力な海洋神経毒が単離構造決定されている。本研究では、オキシラニルアニオンの反応、6-エンド閉環反応、環拡大反応を基盤とした反復型ポリエーテル合成法を用いて、8環性のポリ環状エーテル神経毒ガンビエロールの全合成を達成した。

研究成果の概要（英文）：

Ciguatera poisoning is a toxicological syndrome resulting from the ingestion of seafood contaminated by certain toxic polycyclic ethers produced by the epiphytic dinoflagellate *Gambierdiscus toxicus*. The toxin suite comprises ciguatoxins, maitotoxin, and gambierol. Gambierol consists of a ladder-shaped *trans*-fused octacyclic ring system with 18 stereogenic centers. The total synthesis of gambierol has been achieved utilizing an oxiranyl anion strategy in an iterative manner. The synthetic route includes direct carbon-carbon formation on epoxides, sulfonyl-assisted 6-*endo* cyclization, and ring expansion reaction of tetrahydropyranyl rings to oxepanes to forge the polycyclic skeleton of the target molecule.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012年度	0	0	0
2013年度	0	0	0
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：ポリ環状エーテル・全合成・ガンビエロール・シガテラ毒・神経毒・海洋天然物

## 1. 研究開始当初の背景

海洋生物からは特異な構造を持ち、強力な生物活性を有する巨大構造を有する天然物が多く見出されている。これらの天然物のう

ち、おもに赤潮毒や熱帯、亜熱帯のサンゴ礁海域において有毒渦鞭毛藻によって毒化した魚類が引き起こす食中毒シガテラの原因毒としてポリ環状エーテル類が発見されて

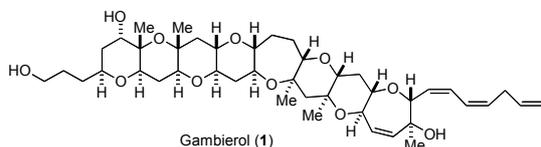
いる。赤潮毒のブレバトキシンやギムノシン、シガテラ毒のシガトキシン、マイトトキシン、ガンビエロールが代表的なものである。シガテラは世界で最も多発する海洋生物毒の食中毒であり、南太平洋からアジア、欧州、米国で毎年2万人から5万人の中毒患者が発生しておりさらに増加傾向にあると言われている。日本では沖縄、奄美、西南諸島が中毒海域であるが、三重県の沿岸で捕れた魚によって引き起こされた例も報告されており、地球温暖化による海水温上昇等の海洋環境の変化とも深く関わっていることが示唆されている。

有毒渦鞭毛藻による毒化は魚類だけでなく貝類とくにアサリ、ムラサキガイ、ホタテなどの二枚貝でも多発している。貝毒の種類には下痢性貝毒、麻痺性貝毒、神経性貝毒、記憶喪失性貝毒があり、ポリ環状エーテル化合物としては下痢性を有するイエソトキシンやアドリアトキシンおよびそれらの誘導体が多数単離されている。

これら海洋生物毒の産生を伴う赤潮や有毒渦鞭毛藻の大量発生は、魚貝類の食品衛生上の問題と直結し、安全で信頼できる水産物の供給体制の確保の観点からも大きな社会的問題となっている。しかし、ポリ環状エーテル化合物は微小生物である渦鞭毛藻が生産しているため天然からの単離精製は極めて困難でしかも極微量しか得られないために、生物活性機構の解明や毒性検査・試験の標準試料の供給に向けた合成研究の進展が望まれている。

## 2. 研究の目的

渦鞭毛藻の一種 *Gambierdiscus toxicus* の培養藻体から単離されたガンビエロール(1)は6および7員環のエーテル環がトランス配置で8個(ABCDEFGH環)梯子状に縮環した骨格を持ち、縮環部位に4個のアキシャル配置のメチル基を含む18個の不斉中心、さらにH環にはトリエン側鎖を持つ分子式  $C_{43}H_{64}O_{11}$ 、分子量756の巨大分子である。



マウス最小致死量(MLD)は  $50 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、i.p.と非常に強力であり、ヒトに対しても強い中毒症状をみせる。その症状はシガトキシンによるものと酷似しており、シガテラ食中毒の原因毒の一つと考えられている。しかし、詳細な作用機序については依然として不明であり、活性発現機構の解明に関心が持たれている。このような背景のもとガンビエロール

の効率的な全合成研究を実施した。

## 3. 研究の方法

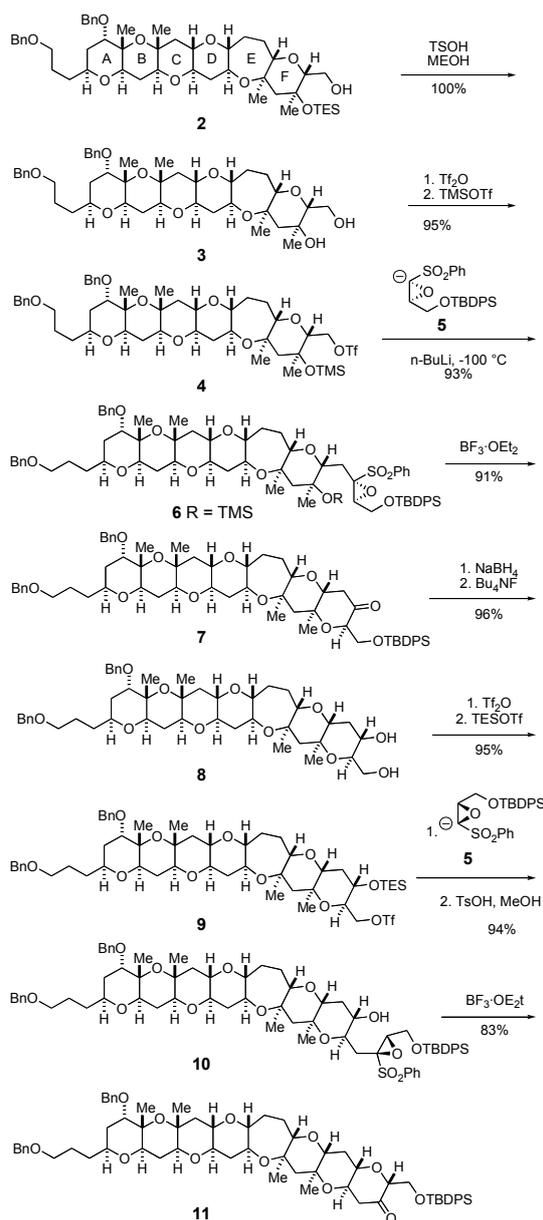
我々は、極めて不安定なためにこれまで合成化学で全く用いられていなかったエポキシドのアニオン(オキシラニルアニオン)が非常に反応性に富んだ求核剤であることを発見している。その有機合成化学的有用性を開拓すべく、安定化とさらなる官能基変換の可能性を付与したスルホニル置換オキシラニルアニオンを考案し、これを用いた独自のポリエーテルの骨格構築法をこれまでに確立している。この合成方法論「オキシラニルアニオンを用いる合成戦略」が縮環型ポリエーテル合成に極めて有効であることから、本研究では、この独創的な合成方法論を基盤としたガンビエロールの全合成研究を行った。

## 4. 研究成果

これまでの研究においてガンビエロールのABCDEF環フラグメント2の合成を達成しているため、本研究では、残るGH環部を構築してガンビエロールの全合成を行った。アルコール2のTES基を酸により除去してジオール4に変換後、ワンポット法で第一級アルコールをトリフレート化、第二級アルコールをTMS化して4を得た。トリフレート4とオキシラニルアニオン5をTHF中  $-100^\circ\text{C}$ で反応させると収率良くカップリング体6が生成した。これに  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  を作用させると6-エンド閉環反応が進行し、目的とするG環が形成された6環性ケトン7が得られた。ケトン7を  $\text{NaBH}_4$ 還元後、 $\text{Bu}_4\text{NF}$ によってTBDPS基を脱保護してジオール8を合成した。

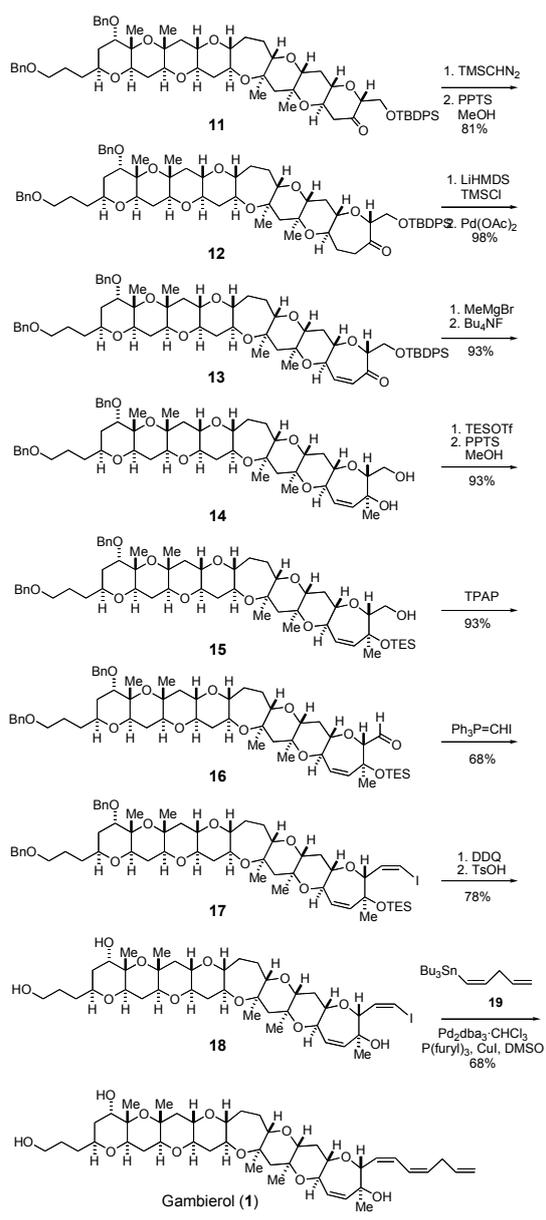
ガンビエロールの全合成に向けた合成計画では、化合物8が先に合成したジオール3と構造的に等価であるため、もう一度オキシラニルアニオン5との反応を繰り返すことにより新たな6員環ケトン7を構築する。これを環拡大反応して7員環に変換することによりH環を構築し、最後にH環側鎖を導入して合成を完成させる。この合成計画に沿って、以下の合成研究を進めた。すなわち、ジオール8をトリフレート9に変換し、オキシラニルアニオン5と反応させたのちTES基を除去してカップリング体10を合成した。この10を  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ で6-エンド閉環させるとH環の前駆体となる6員環ケトン11が得られた。

6員環ケトン11にトリメチルシリルジアゾメタン( $\text{TMSCHN}_2$ )を反応させると環拡大反応が進行して目的とする7員環ケトン12が良好な収率で生成した。次いで7員環内に二重結合を導入するために三枝反応でシリルエノールエーテルに変換後パラジウム酸化して共役ケトン13を得た。共役ケトン13に  $\text{MeMgBr}$ を反応させて第三級アルコールとし、側鎖保護基を除去してジオール14を合



Scheme 1

成した。次いでジオール部分の三級アルコールのみを選択的に保護して **15** とし、TPAP 酸化してアルデヒド **16** を合成した。このアルデヒドを Wittig 反応でヨードオレフィン **17** に変換後、側鎖の保護基であるベンジル基を DDQ 酸化で除去し、さらにトシル酸により脱 TES 化してヨードオレフィン・トリオール体 **18** を合成することができた。最後にビニルスズ試薬 **19** を用いて Stille カップリング反応を行って、ガンビエロールを合成した。合成品の各種スペクトルデータは、天然品のデータとすべて一致し、ここにガンビエロールの全合成が達成された。



Scheme 2

ガンビエロールの全合成としては、本研究は世界で4番目の成功例であり、この研究成果は、国際学術雑誌 *Organic Letters* の2009年7月-9月期の“Most-Accessed Articles”に選ばれて国際的にも高い評価を得た。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計5件)

1. A Convergent Strategy for the Synthesis of Polycyclic Ethers by Using Oxiranyl Anions  
Takeo Sakai, Ai Sugimoto, Yuji Mori  
*Organic Lett.*, **13**, 5850-5853 (2011)  
DOI: 0.1021/ol202467z (査読有)
2. Total Synthesis of Gambierol  
Yuji Mori  
*Heterocycles*, **81**, 2203-2228 (2010)

- DOI: 10.3987/REV-10-676 (査読有)
- Total Synthesis of Gambierol by Using Oxirananyl Anions  
Hiroki Furuta, Yuki Hasegawa, Mariko Hase, Yuji Mori  
*Chem.-Eur. J.*, **16**, 7586-7595 (2010)  
DOI: 10.1002/chem.201000497 (査読有)
  - Total Synthesis of Gambierol  
Hiroki Furuta, Yuki Hasegawa, Yuji Mori  
*Org. Lett.*, **11**, 4382-4385 (2009)  
DOI: 10.1021/ol9017408 (査読有)
  - Conversion of Bromoalkenes into Alkynes by Wet Tetra-*n*-butylammonium Fluoride  
Masaru Okutani, Yuji Mori  
*J. Org. Chem.*, **74**, 442-444 (2009)  
DOI: 10.1021/jo802101a (査読有)

[学会発表] (計 29 件)

- 浅野晴日、坂井健男、森 裕二: Gymnocin-A のN環の合成研究  
日本薬学会第 132 年会 (札幌)  
平成 24 年 3 月 30 日
- 古川恭子、坂井健男、森 裕二: Gymnocin-A のKLMN環の合成研究  
日本薬学会第 132 年会 (札幌)  
平成 24 年 3 月 30 日
- 松下真吾、伊藤聡志、坂井健男、森 裕二: Gymnocin-AのABC環の合成研究  
日本薬学会第 132 年会 (札幌)  
平成 24 年 3 月 29 日
- 坂井健男、瀬尾昭平、森 裕二: テトラシアノシクロペンタジエニド類の新規合成法開発  
日本薬学会第 132 年会 (札幌)  
平成 24 年 3 月 29 日
- 坂井健男、杉本 愛、上田光明、森 裕二: 中員環を含むポリ環状エーテルの新規収束合成法の開発  
第 37 回反応と合成の進歩シンポジウム (徳島) 平成 23 年 11 月 8 日
- Yuji Mori: Total Synthesis of Gambierol  
International Symposium on Green Biotechnology (Nagoya)  
平成 23 年 10 月 20 日
- 坂井健男、杉本 愛、古川恭子、森 裕二: ポリ環状エーテルの収束的合成法の開発とギムノシン-A 合成への応用  
第 53 回天然有機化合物討論会 (大阪)  
平成 23 年 9 月 28 日
- Takeo Sakai, Ai Sugimoto, Yuji Mori: A Convergent Strategy for the Synthesis of *trans*-Fused Polycyclic Ethers by Using Oxirananyl Anions  
The 2nd International Symposium on Process Chemistry (Kyoto) 平成 23 年 8 月 12 日
- 伊藤聡志、立松大輝、坂井健男、森 裕二: ジアゾメタン類を用いた環拡大反応による7、

- 8員環エーテル合成  
第57回 (平成23年度) 日本薬学会東海支部大会 (名古屋) 平成23年7月9日
- 上田光明、坂井健男、森 裕二: Gymnocin-AのFGH環、KLM環に共通するメチル基を有する三環性モデルの構築  
第57回 (平成23年度) 日本薬学会東海支部大会 (名古屋) 平成23年7月9日
- 古川恭子、坂井健男、森 裕二: Gymnocin-AのFGH環、KLM環のフラグメント合成  
第57回 (平成23年度) 日本薬学会東海支部大会 (名古屋) 平成23年7月9日
- 伊藤聡志、立松大輝、坂井健男、森 裕二: TMSCHN<sub>2</sub> を用いた環拡大反応による 8 員環エーテル合成  
日本薬学会第 131 年会 (静岡)  
平成 23 年 3 月 31 日
- 松下真吾、伊藤聡志、坂井健男、森 裕二: Gymnocin-A の ABC 環の合成研究  
日本薬学会第 131 年会 (静岡)  
平成 23 年 3 月 31 日
- 古川恭子、上田光明、坂井健男、森 裕二: Gymnocin-A の FGH 環、KLM 環に共通する環システムの合成研究  
日本薬学会第 131 年会 (静岡)  
平成 23 年 3 月 31 日
- 坂井健男、杉本 愛、森 裕二: オキシラニルアニオンの求核置換反応を鍵とする環状ポリエーテルの収束的合成法を応用した 8 環性ポリエーテル合成  
日本化学会第91春季年会 (横浜)  
平成23年3月28日
- 坂井健男、杉本 愛、森 裕二: 環状ポリエーテルの収束的合成法開発と 8 環性ポリエーテル合成への応用  
第41回中部化学関係学協会支部連合秋季大会 (豊橋) 平成22年11月6日
- 杉本 愛、坂井健男、森 裕二: 収束型合成法を利用した8環性ポリエーテル合成  
第56回 (平成22年度) 日本薬学会東海支部大会 (岐阜) 平成22年7月3日
- 杉本 愛、森 裕二: オキシラニルアニオンを用いたポリ環状エーテルの収束型合成法の開発研究  
日本薬学会第 130 年会 (岡山)  
平成 22 年 3 月 29 日
- 長谷川裕基、森 裕二、古田大貴: ガンビエロールの全合成  
第35回反応と合成の進歩シンポジウム (金沢) 平成21年11月17日
- 杉本 愛、森 裕二: オキシラニルアニオンを用いたポリ環状エーテルの収束型合成法の開発  
第35回反応と合成の進歩シンポジウム (金沢) 平成21年11月17日
- Yuki Hasegawa, Hiroki Furuta, Yuji Mori:

## Total Synthesis of Gambierol

The 11<sup>th</sup> International Kyoto Conference on New Aspect of Organic Chemistry (IKCOC-11) (京都)平成21年11月11日

22. Ai Sugimoto, Yuji Mori: Convergent Strategy for trans-Fused Polycyclic Ethers Using Oxiranyl Anion Coupling

The 11<sup>th</sup> International Kyoto Conference on New Aspect of Organic Chemistry (IKCOC-11) (京都)平成21年11月11日

23. 古田大貴、長谷川裕基、森 裕二：ガンビエロールの全合成

第40回中部化学関係学協会支部連合秋季大会（岐阜）平成21年11月8日

24. 杉本 愛、森 裕二：オキシラニルアニオンを用いたポリ環状エーテルの収束型合成法の開発

第40回中部化学関係学協会支部連合秋季大会（岐阜）平成21年11月8日

25. 古田大貴、長谷川裕基、森 裕二：ガンビエロールの全合成

第51回天然有機化合物討論会（名古屋）平成21年10月9日

26. Yuki Hasegawa, Hiroki Furuta, Yuji Mori: Total synthesis of gambierol

The 6<sup>th</sup> Nagoya-Nanjing-Shenyang Symposium of Pharmaceutical Sciences (名古屋)平成21年9月14日

27. Ai Sugimoto, Yuji Mori: Convergent strategy for *trans*-fused polycyclic ethers using oxiranyl anion coupling

The 6<sup>th</sup> Nagoya-Nanjing-Shenyang Symposium of Pharmaceutical Sciences (名古屋)平成21年9月14日

28. 古田大貴、長谷川裕基、森 裕二：ガンビエロールの全合成

第55回（平成21年度）日本薬学会東海支部大会（名古屋）平成21年7月11日

29. 杉本 愛、森 裕二：ポリ環状エーテルの収束型合成法の開発

第55回（平成21年度）日本薬学会東海支部大会（名古屋）平成21年7月11日

〔その他〕

ホームページ等

[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) 研究代表者

森 裕二 (MORI YUJI)  
名城大学・薬学部・教授  
研究者番号：40121511

### (2) 研究分担者

なし