

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 23 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23710274

研究課題名(和文) 梯子状ポリエーテル類のエーテル酸素原子が生物活性に及ぼす影響の解明

研究課題名(英文) Effect of Ethereal Oxygens on the Biological Activities of Ladder-Shaped Polyethers

研究代表者

鳥飼 浩平 (Torikai, Kohei)

九州大学・理学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：20456990

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円、(間接経費) 1,050,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は渦鞭毛藻が生産する梯子状ポリエーテルと称される海洋天然毒が、人間の体の中でどのように働いて、害を及ぼすのかを調べる目的で行われた。複雑な構造の天然毒の合成では、まずパーツを作り、それを使って最終目的物を組み立てていく方法を取るが、既存の方法では材料となるパーツをたくさん作ることが出来なかった。そこで工夫を凝らし新しいレシピを考案したところ、パーツ(ビルディングブロック)をたくさん作ることが成功した。今後の組み立て作業にはパーツが大量に必要であるため、本研究の成果は組み立て研究を飛躍的に進展させる可能性が高く、非常に有意義であったと言える。

研究成果の概要(英文)：Ladder-shaped polyethers are mainly marine toxins produced by dinoflagellates. The objective of this research was to clarify how the ladder-shaped polyethers work in our bodies to exert their toxicity. In the synthetic studies of natural products, basic parts (building blocks) are first synthesized and a target molecule will be built up using these parts. However, in this research, we faced difficulties in synthesizing a large quantity of parts by traditional methods. Therefore, novel recipe was established to supply enough building blocks successfully. This result will drastically accelerate the building-up works, being challenged all over the world.

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：生物分子科学・ケミカルバイオロジー

キーワード：バイオブローブ 梯子状ポリエーテル 海産毒 活性発現機構

### 1. 研究開始当初の背景

渦鞭毛藻の2次代謝物である梯子状ポリエーテル(Ladder-shaped polyether, LSP)は5~9員環のエーテル環が *trans/syn/trans* に縮環した共通の構造を有しており、多岐にわたる毒性を示す。世界最大の食中毒シガテラの原因物質 ciguatoxin(CTX) 類や赤潮毒 brevetoxin(BTX)類がその代表であるが、これらはヒトの健康への直接被害のみならず赤道直下の国々の重要な産業である漁業にも深刻な被害をもたらすため、毒性発現機構や相互作用の分子レベルでの解明、さらには簡便な毒の検出法や解毒剤の開発が切望されている。

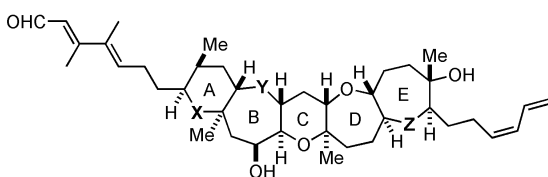
### 2. 研究の目的

LSPの活性発現には分子長や形状が複合的に関与しながら、エーテル酸素原子を水素結合アクセプターとして標的膜タンパク質との間に多点水素結合を形成することが重要であると考えられているがそれを実験的に証明した例はない。

本研究では天然物のエーテル酸素原子を炭素原子に置換したカルボサイクルブローブを合成し生物活性を比較することで、水素結合アクセプターとしてのエーテル酸素原子の重要性を定量的に記述することを目的とした。

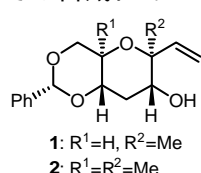
### 3. 研究の方法

まずLSPの1つである brevenal を  $\alpha$ -シアノエーテルを経由する二環構築型収束的合成法にて全合成する。続いて確立した全合成法を基に、カルボサイクルブローブを合成する。最後に brevenal 及びカルボサイクルブローブの喘息モデルマウスに対する気管粘液クリアランス速度向上活性試験を行い、2つの活性を比較することで、エーテル酸素原子の重要性を見積もることを計画した。



### 4. 研究成果

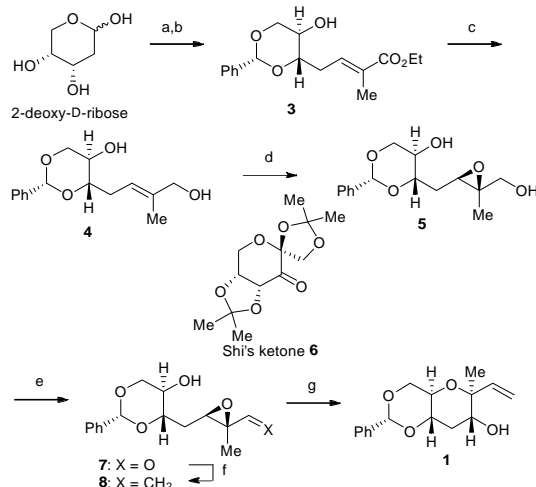
Brevenal の合成研究に着手したが、開始早々パーツとなる単環性ビルディングブロックの大量供給に大きな問題が生じた。特に2位及び2,6位にアキシャルメチル基を有するテトラヒドロピラン(THP 1, 2)は、LSP類全ての合成において最も多く利用される単環性共通ユニットであるが、その合成法は20年以上改良されておらず、大量に合成するには煩雑さ、再現性、悪臭等の問題を解決せねばならなかった。



そこで1や2を短期間に効率的に得るために我々は「新しいレシピ」の確立研究に着手した(スキーム1)。2-デオキシ-D-リボースを出発原料に Wittig 反応を行い、 $\alpha,\beta$ -不飽和エステルへと変換した後、精製することなくベンジリデンアセタール保護を行うことで3を得た(2段階 86%。従来法と比較すると精製回数を1回削減し、保護において使用していたベンズアルデヒドジメチルアセタールを安価なベンズアルデヒドとオルトギ酸メチルに変更している。)ヒドロキシ基を保護することなく、3のエステル部を DIBALH で還元することでジオール4へと導き(90%)、周辺の水素基の影響を受けない Shi 不斉エポキシ化にてエポキシド5を立体選択的に得た(精製不要)。

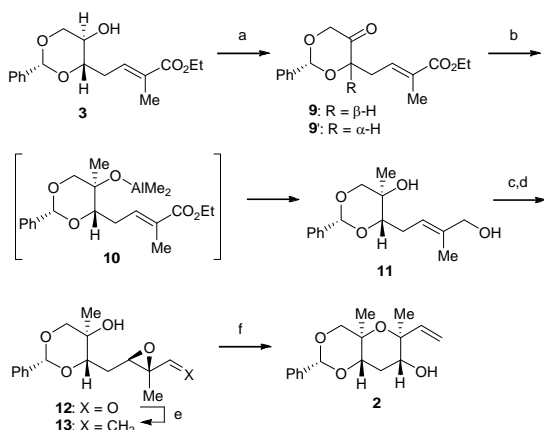
ジオール5に TEMPO を作用させることで、1級ヒドロキシ基のみを選択的に酸化してアルデヒド7へと変換し、続く Wittig 反応によりビニルエポキシド8を得た。(3段階、精製不要。従来法ではアルコール3の保護・脱保護が必要で Swern 酸化に起因する悪臭、Wittig 反応に用いる塩基が高価であるという問題があったが、Shi エポキシ化と TEMPO 酸化を利用することで保護・脱保護を回避すると同時に、悪臭の回避、精製回数の削減を達成した。また Wittig 反応に用いる塩基も安価なカリウム *t*-ブトキシドで代替することでコスト削減も達成した。)

最後に8の粗生成物をシリカゲルに担持し、加熱することで6-endo環化を進行させた後に、一度クロマトグラフィーにより精製すると望むテトラヒドロピラン1を4段階、44%の収率で得ることが出来た(従来法では8に液相で PPTS を作用させて1を得ていたが、本法では反応剤や溶媒の使用、さらにはワークアップの必要もなく、精製に用いるシリカゲルのみで1へと導くことが出来た)。結果として全工程7段階、クロマトグラフィー精製3回、全収率34%で1を合成することに成功した(従来法と比較して、工程数を2段階、クロマトグラフィー精製回数を5回、コストを20%程度削減できている)。



**スキーム1** テトラヒドロピラン**1**の改良合成レシピ. Reagents and conditions: a)  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}(\text{Me})\text{CO}_2\text{Et}$ , THF, reflux; b)  $\text{PhCHO}$ ,  $\text{CH}(\text{OMe})_3$ , CSA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, 86% (2 steps); c) DIBALH (3.3 eq),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -64 to  $-50^\circ\text{C}$ , 90%; d) Shi's ketone **6** (25 mol%), oxone, DMM,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , KOH,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -AcOH buffer (pH 9.3),  $-10^\circ\text{C}$ ; e) TEMPO (0.9 mol%), NaOCl, KBr (9 mol%),  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $0^\circ\text{C}$ ; f)  $\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{Br}$ , *t*-BuOK, THF,  $0^\circ\text{C}$ ; g) silica gel 60N (neutral, spherical, particle size 40 to 50  $\mu\text{m}$ ),  $120^\circ\text{C}$ , 44% (4 steps); total 7 steps, 3 chromatographic purifications, total yield 34%.

次に**2**の合成に着手した. まずアルコール**3**をAZADO酸化することでケトン**9**へと導いた(従来法で用いていたSwern酸化では, トリエチルアミンを加えて攪拌している最中に一部エピ化が進行して望まない**9'**が得られる問題や悪臭の問題があったがそれらを全て解決し, コスト削減も達成できた). ケトン**9**を精製することなく, トリメチルアルミニウム, 続いてワンポットでDIBALHを作用させたところ, ジオール**11**を, 3段階79%の収率で得ることに成功した. この際のDIBALHは2.2当量で十分で, おそらく系中でトリメチルアルミニウム由来のジメチルアルミニウム種**10**が, アルコールの保護の役割を果たしているためであると考えられる. 本ワンポット反応により合成の簡便性を大きく向上させることができた. 後は**1**の場合と同様に(最終段階の環化は, **1**の場合と異なり, 酸性シリカゲルを用いる必要があったが)合成を進めることで, 8段階, わずか3回のクロマトグラフィー精製で**2**を得ることが出来た(従来法では11段階, クロマトグラフィー精製8回).



**スキーム2** テトラヒドロピラン**2**の改良合成レシピ. Reagents and conditions: a) AZADO (0.05 mol%), KBr (10 mol%), NaOCl,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $0^\circ\text{C}$ ; b)  $\text{Me}_3\text{Al}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-20^\circ\text{C}$ ; then DIBALH,  $-65^\circ\text{C}$ , 79% (3 steps); c) Shi's ketone **6** (25 mol%), oxone, DMM,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , KOH-AcOH buffer (pH 9.3),  $-10^\circ\text{C}$ ; d) TEMPO (1 mol%), NaOCl, KBr,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,

$0^\circ\text{C}$ ; e)  $\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{Br}$ , *t*-BuOK, THF,  $0^\circ\text{C}$ ; f) silica gel 60 (spherical, particle size 40 to 50  $\mu\text{m}$ ), 50 to  $60^\circ\text{C}$ , 32% (4 steps); total 8 steps, 3 chromatographic purifications, 22%.

以上, 当初の計画通りには研究が進展しなかったものの, ここで得られた成果は現在世界中で活発に行われているLSP合成研究のボトムアップと加速に大いに貢献することが期待される点で有意義であると考えられる. 本研究で確立したテトラヒドロピラン**1**, **2**の改良合成レシピは, その基本的戦略において従来法を踏襲しているにも関わらず, その高い有用性を認められ, 論文発表することが出来た. 事実本法は研究室内で進行している maitotoxin の合成研究にもフィードバックされ, maitotoxin の C'D'E'F'環部合成達成の起爆剤となった. 今後はこのレシピを基にビルディングブロックの大量合成を行い, LSPの合成研究を推進したい.

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者, 研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計2件)

(1) Kunitake, M.; Oshima, T.; Konoki, K.; Ebine, M.; Torikai, K.; Murata, M.; Oishi, T.\* "Synthesis and Biological Activity of the C'D'E'F' Ring System of Maitotoxin" *J. Org. Chem.* **2014**, in press. (査読有, DOI: 10.1021/jo5005235)

(2) Nakashima, T.; Baba, T.; Onoue, H.; Yamashita, W.; Torikai, K.\* "A Facile and Practical Synthesis of Nicolaou's Key Intermediates, 2-Methyl- and 2,6-Dimethyl-Tetrahydropyrans, toward the Total Synthesis of Ladder-Shaped Polyethers" *Synthesis* **2013**, 45, 2417-2425. (査読有, DOI: 10.1055/s-0033-1338503)

[学会発表](計3件)

(1) 鳥飼浩平・中嶋勇晴・馬場萌未・尾上久晃・山下航, 「梯子状ポリエーテル類の合成に有用なテトラヒドロピラン誘導体の実用的合成」, 統合物質創製化学推進事業第4回若手研究会, 2013年6月28日, 名古屋.

(2) Kohei Torikai "Design and Synthesis of Artificial Compounds; A Natural Product-Driven Research" Special Seminar in Pharmaceutical Sciences, Walailak University -Marine Natural Product Research in a Stream from Organic Chemistry to Chemical Biology-, 28<sup>th</sup>, February, 2013, Nakhon Si Thammarat, Thailand (invited).

(3) 鳥飼浩平・馬場萌未・中嶋勇晴・山下航・尾上久晃・大石徹, 「梯子状ポリエーテル類の全合成に有用なテトラヒドロピラン誘導体の効率的合成」, 第3回統合物質シ

ンポジウム「新エネルギーと物質創製」,2012年6月1日,福岡.

〔その他〕

(1)アウトリーチ活動(高等学校及び企業向け講演会)

**Kohei Torikai**, Seminar in OP Biofactory, “Role of Synthetic Organic Chemistry in the Research of Natural Products and Drug Discovery” 15<sup>th</sup> October, 2013, OP Biofactory, Co. Ltd., Uruma, Okinawa.

**鳥飼浩平**, 大分東明高等学校講演会, 第一部「理系進学からこれまで」, 第二部「海洋天然毒を最新有機化学で攻略」, 2012年6月20日, 大分.

(2)ホームページ

[http://hyoka.ofc.kyushu-u.ac.jp/search/faculty2\\_j.cgi?ID=K003874](http://hyoka.ofc.kyushu-u.ac.jp/search/faculty2_j.cgi?ID=K003874)

## 6. 研究組織

(1)研究代表者

鳥飼 浩平 (TORIKAI, Kohei)

九州大学・大学院理学研究院・助教

研究者番号: 20456990