

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 2 日現在

機関番号：33919

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590033

研究課題名(和文) 海洋産ポリ環状エーテル細胞毒ギムノシンの全合成研究

研究課題名(英文) Synthetic Study of Gymnocin-A, a Cytotoxic Marine Polycyclic Ether

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) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：赤潮を形成する渦鞭毛藻 *Karenia mikimotoi* が生産し、マウス白血病細胞 P388 に対して細胞毒性を示す 14 環性の巨大ポリ環状エーテル海産毒ギムノシン-A の全合成研究を実施した。本研究では、全合成に必要な ABC 環、FGH 環、KLMN 環の三種のフラグメントを、オキシラニルアニオン法による 2 個の単環ユニットの連結と続く Williamson エーテル環化と還元的エーテル環化によって連結部位に新たに 2 個のエーテル環を構築するという、収束的方法によって合成することに成功した。

研究成果の概要(英文)：Gymnocin-A was isolated from a culture of red-tide dinoflagellate *Karenia mikimotoi*. The structure of gymnocin-A is characterized by a stunning array of 14 contiguous ether rings and shows cytotoxic activity against P388 mouse leukemia cells. The synthetic studies toward the total synthesis of gymnocin-A have been carried out. In this study, synthesis of the three ABC-, FGH-, and KLMN-ring fragments was achieved in a convergent manner. The key feature of this approach is carbon-carbon bond formation by an oxiranyl anion coupling, which was followed by intramolecular Williamson ether synthesis and the reductive etherification of an cyclic acetal.

研究分野：有機合成化学

キーワード：ポリ環状エーテル 収束的合成 赤潮毒 ギムノシン 全合成

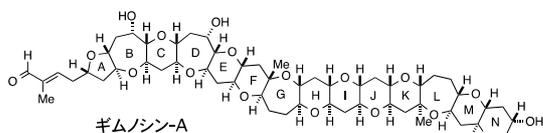
### 1. 研究開始当初の背景

海洋生物由来の天然物は特異な化合物の宝庫であり、これまでに数多くの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(マイトキシン、シガトキシン、ガンピエロール、プレトキシン)、下痢毒性(イエットキシン、アドリアトキシン)、抗真菌性(ガンピエル酸)など多彩な生物活性を示すことから創薬シーズとして期待されているが、渦鞭毛藻の培養が難しく天然から極微量しか得られないため、創薬研究に繋げるためには合成研究が不可欠である。しかし、その多くは分子量が1000前後で多くの酸素官能基を含む巨大梯子状縮環エーテル構造を有してい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望まれている。

これら海洋生物活性天然物の合成研究は、構造活性相関研究への第一歩であり、人工活性分子や機能制御分子、分子プローブなどの創製研究に繋がり、生物活性発現の分子機構解明や標的立体分子の機能制御など生命現象の解明に寄与する。さらに、合成標準品を海洋毒研究者や試験機関等に提供できれば、赤潮毒やシガテラ中毒の迅速な分析や解析に役立てられ、海産食中毒の予防など公衆衛生分野への貢献にも繋がる。

### 2. 研究の目的

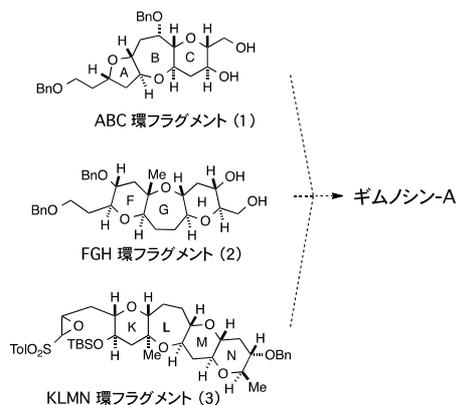
ギムノシン類は、瀬戸内海を中心として西日本で赤潮を形成し、魚介類の大量斃死を引き起こす代表的な渦鞭毛藻 *Karenia mikimotoi* から単離されたポリ環状エーテルである。ギムノシン A はマウスリンパ腫細胞に対して細胞毒性(IC<sub>50</sub> = 1.3 μg/mL)を示し、構造的には14個のエーテル環が連続的に縮環した巨大構造を持つことから合成化学的に興味を持たれている。本研究では、ギムノシン-A を合成標的化合物に据え、独自に開発した柔軟性に富んだ収束的合成戦略を基盤とした全合成研究を実施した。



### 3. 研究の方法

研究代表者は、これまでにオキシラニルアニオン戦略を基盤とする[X+2+Y]型新規収束合成法を開発している。本合成戦略は、二つのエーテル環フラグメント X と Y を連結後、連結部位で2個の6員環エーテルを構築する方法である。さらに連結後のエーテル環合成過程に環拡大反応を組み込むことにより縮環部に7員環を導入することができる。本研究では、この骨格構築法をギムノシン-A の

三種類のフラグメントの合成とそれらを連結する反応に繰り返し用いる合成戦略によって縮環システム構築法の一元化を図り、ギムノシン-A 効率的全合成を目指した。

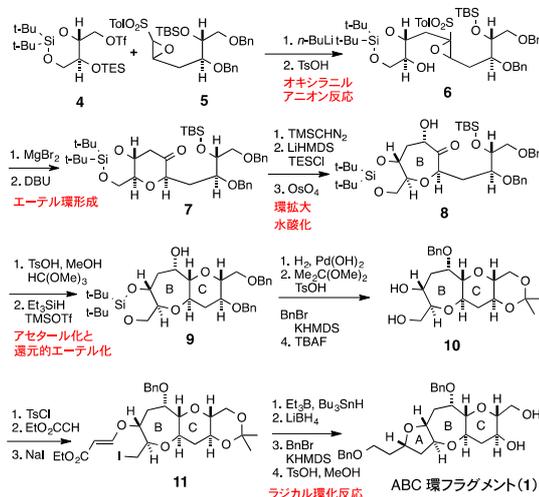


### 4. 研究成果

本研究では、ギムノシン-A 合成に必要な三種類のフラグメント、すなわち ABC 環フラグメント(1)、FGH 環フラグメント(2)、および KLMN 環フラグメント(3)をオキシラニルアニオン法に基づく統一戦略によって効率的に合成することに成功した。以下に、その概要を示す。

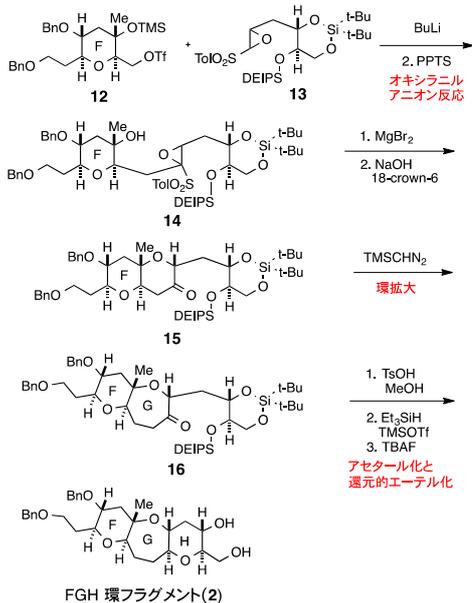
#### (1) ABC フラグメントの合成

エポキシスルホン4とトリフレート5を用いたオキシラニルアニオンカップリング反応、TES 基の除去によって6を合成し、MgBr<sub>2</sub>との反応によって得られるプロモケトン7をDBUで環化して6員環ケトン7を得た。これをTMS-ジアゾメタンで環拡大して7員環ケトンとし、シリルエノールエーテルに誘導後OsO<sub>4</sub>で酸化してヒドロキシケトン8を合成した。酸処理によるアセタール環化と還元的エーテル化によりBC環9を構築した。保護基を付け替えて10としたのち不飽和エステル-ヨウ素誘導体11に変換し、Et<sub>3</sub>BBu<sub>3</sub>SnHによるラジカル環化反応、エステルの還元、ベンジル化、脱アセトニド化反応を行ってABC環フラグメント(1)を合成した。



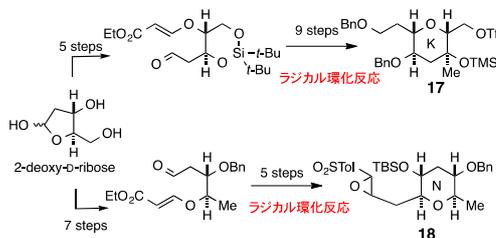
## (2) FGH 環フラグメントの合成

F 環トリフラート **12** にエポキシスルホン **13** から発生させたオキシラニルアニオンを反応させたのち、TMS 基を除去してカップリング体 **14** を合成した。MgBr<sub>2</sub> を作用させてプロモケトンとし、NaOH による Williamson エーテル合成で 6 員環ケトン **15** に変換した。TMS-ジアゾメタンで 7 員環に環拡大して G 環ケトン **16** を合成後、環状アセタール化と還元的エーテル化、脱シリレン化反応により FGH 環フラグメント(2)を合成した。



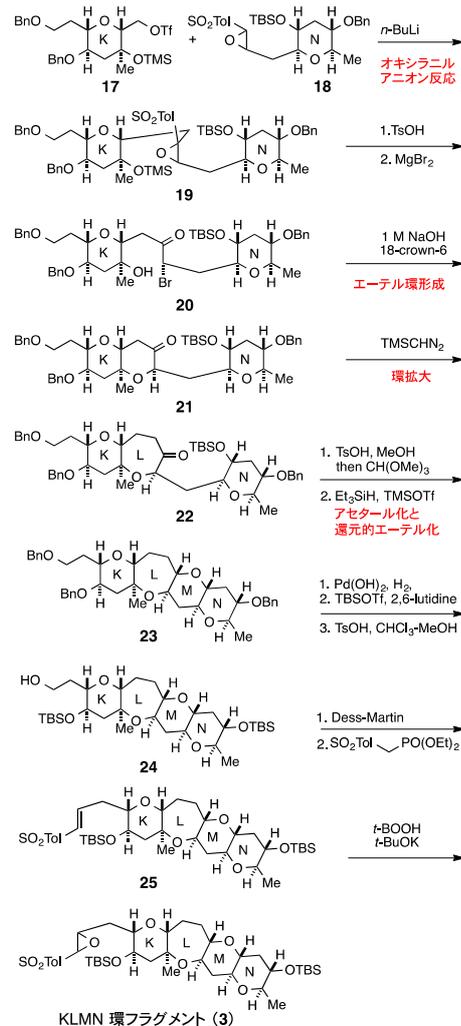
## (3) KLMN 環フラグメントの合成

K 環ユニット **17** と N 環ユニット **18** は、2-deoxy-D-ribose から不飽和エステル-アルデヒド誘導体を合成後、ラジカル環化反応に付したのち官能基変換を行って立体選択的に合成した。



**17** と **18** をカップリング反応に付して **19** としたのち、TMS 基の除去、プロモケトン化を行い **20** とした。次いで、クラウンエーテル存在下 NaOH を用いて分子内環化反応を行って 6 員環ケトン **21** を合成した。ついで、トリメチルシリルジアゾメタンによる環拡大反応で 7 員環エーテルケトン **22** に誘導した。脱 TBS 化と生成したヒドロキシケトンの分子内アセタール化を一挙に行い、さらに還元的エーテル化して KLMN 骨格 **23** を構築した。

合成した **23** の 3 つのベンジル基を除去したあと生成したトリオールの水酸基をすべて TBS 基で保護し、一級アルコールの TBS のみを位置選択的に除去してアルコール **24** を得た。水酸基を Dess-Martin 酸化してアルデヒドとしたのち、Horner-Wadsworth-Emmons 反応でビニルスルホン **25** を合成した。最後に、塩基性条件下  $\alpha$ -ブチルヒドロペルオキシドでビニルスルホンをエポキシ化して、KLMN 環フラグメント(3)の合成を達成した。



## 5. 主な発表論文等

### 〔雑誌論文〕(計 6 件)

Synthesis of the KLMN Fragment of Gymnocin-A Using Oxiranyl Anion Convergent Methodology.

Takeo Sakai, Haruka Asano, Kyoko Furukawa, Rie Oshima, Yuji Mori

*Org. Lett.* **2014**, *16*, 2268–2271. (査読あり)

DOI: 10.1021/o1500788c

Synthetic Study of Gymnocin-A: Synthesis of the ABC Ring Fragment.

Takeo Sakai, Shingo Matsushita, Shogo

Arakawa, Atsuko Kawai, Yuji Mori, *Tetrahedron Lett.* **2014**, 6557–6560 (査読あり)

DOI: 10.1016/j.tetlet.2014.10.014

Synthesis of Functionalized Tetracyanocyclopentadienides from Tetracyano- thiophene and Sulfones

Takeo Sakai, Shohei Seo, Junpei Matsuoka, Yuji Mori, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 10978–10985. (査読あり)

DOI: 10.1021/jo401946j

Synthesis of Fused Tetrahydropyrans by Hydroalkoxylation of  $\delta$ -Hydroxy Allenes.

Yumie Suzuki, Ayano Kuwabara, Yasuhiro Koizumi, Yuji Mori, *Tetrahedron*, **2013**, 69, 9086–9095. (査読あり)

DOI: 10.1016/j.tet.2013.08.026

Mechanism of the Regio- and Diastereoselective Ring Expansion Reaction Using Trimethylsilyl-diazomethane.

Takeo Sakai, Satoshi Ito, Hiroki Furuta, Yuki Kawahara, Yuji Mori, *Org. Lett.* **2012**, 14, 4564–4567. (査読あり)

DOI: 10.1021/ol302032w

Divergent Synthesis of Trans-Fused Polycyclic Ethers by a Convergent Oxiranyl Anion Strategy.

Takeo Sakai, Ai Sugimoto, Hiroki Tatematsu, Yuji Mori, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 11177–11191. (査読あり)

DOI: 10.1021/jo302267f

[学会発表] (計 22 件)

河合敦子、石橋廉司、坂井健男、森 裕二 :  
Gymnocin-B の BCD 環システムの合成  
日本薬学会第 135 年会 (神戸) 平成 27 年 3 月 28 日

加藤翔大、波多野良紀、坂井健男、森 裕二 :  
Gymnocin-B の GHI 環フラグメントの合成研究  
日本薬学会第 135 年会 (神戸) 平成 27 年 3 月 27 日

坂井健男、徳升昇大、谷本美樹、吉田達司、森 裕二 :  
Gymnocin-A の FGHIJKLMN 環フラグメントの合成  
日本薬学会第 135 年会 (神戸) 平成 27 年 3 月 26 日

坂井健男、松下真吾、徳升昇大、河合敦子、荒川正悟、吉田達司、谷本美樹、森 裕二 :  
オキシラニルアニオン法を用いた Gymnocin-A の収束的全合成研究  
第 40 回反応と合成の進歩シンポジウム (仙

台) 平成 26 年 11 月 10 日

吉田達司、森 巧一、徳升昇大、坂井健男、森 裕二 :  
Gymnocin-A の全合成研究—FGH フラグメントの合成—  
第 60 回 (平成 26 年度) 日本薬学会東海支部大会 (鈴鹿) 平成 26 年 7 月 5 日

荒川正悟、松下真吾、河合敦子、坂井健男、森 裕二 :  
Gymnocin-A の全合成研究—ABC フラグメントの合成—  
第 60 回 (平成 26 年度) 日本薬学会東海支部大会 (鈴鹿) 平成 26 年 7 月 5 日

浅野晴日、谷本美樹、安西志織、坂井健男、森 裕二 :  
第 3 級アルコールの Williamson 型エーテル環化反応と Gymnocin-A の KLMN フラグメントの合成  
日本薬学会第 134 年会 (熊本) 平成 26 年 3 月 29 日

森 巧一、大島里恵、坂井健男、森 裕二 :  
Gymnocin-A の FGH 環フラグメントの合成  
日本薬学会第 134 年会 (熊本) 平成 26 年 3 月 28 日

坂井健男、松下真吾、浅野晴日、大島里恵、森 巧一、森 裕二 :  
Gymnocin-A の全合成研究  
第 5 回天然有機化合物討論会 (京都) 平成 25 年 9 月 20 日

森 巧一、大島里恵、古川恭子、高橋 薫、坂井健男、森 裕二 :  
Gymnocin-A の FGH 環フラグメントの合成研究  
日本プロセス化学会 2013 サマーシンポジウム (つくば) 平成 25 年 7 月 19 日

大島里恵、森 巧一、古川恭子、坂井健男、森 裕二 :  
Gymnocin-A の F/K 環立体異性体の反転研究  
第 59 回 (平成 25 年度) 日本薬学会東海支部大会 (名古屋) 平成 25 年 7 月 6 日

浅野晴日、坂井健男、森 裕二 :  
Gymnocin-A の KLMN フラグメントの合成  
日本薬学会第 133 年会 (横浜) 平成 25 年 3 月 30 日

大島里恵、古川恭子、坂井健男、森 裕二 :  
Gymnocin-A の F/K 環ユニットの合成  
日本薬学会第 133 年会 (横浜) 平成 25 年 3 月 30 日

松下真吾、正木 理、坂井健男、森 裕二 :  
Gymnocin-A の ABC 環フラグメントの合成  
日本薬学会第 133 年会 (横浜) 平成 25 年 3 月 30 日

坂井健男、伊藤聡志、古田大貴、河原祐樹、森 裕二：TMSジアゾメタンを用いた位置・立体選択的環拡大反応の反応機構  
日本薬学会第133年会（横浜）平成25年3月29日

浅野晴日、坂井健男、森 裕二：Gymnocin-AのN環ユニットの合成研究  
平成24年度日本薬学会東海支部例会（岐阜）  
平成24年11月18日

大島理恵、古川 恭子、坂井健男、森 裕二：ヨウ化サマリウム環化反応を用いたGymnocin-AのK/F環ユニットの合成研究  
平成24年度日本薬学会東海支部例会（岐阜）  
平成24年11月18日

Takeo Sakai, Satoshi Ito, Hiroki Furuta, Yuki Kawahara, Yuji Mori: Stereochemical Mechanism of the Ring Expansion Reaction Using TMS-Diazomethane  
12<sup>th</sup> International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-12) (京都) 平成24年11月13日

坂井健男、伊藤聡志、古田大貴、河原祐樹、森 裕二：TMSジアゾメタンを用いた環拡大反応の立体化学的反応機構  
第37回反応と合成の進歩シンポジウム（徳島）平成24年11月8日

工藤大介、浅野晴日、坂井健男、森 裕二：シス選択的ビニルスルホン合成法開発  
日本プロセス化学会2012サマーシンポジウム（京都）平成24年7月20日

21 工藤大介、浅野晴日、坂井健男、森 裕二：Peterson反応によるシス選択的なビニルスルホン合成法の開発  
第58回（平成24年度）日本薬学会東海支部大会（静岡）平成24年7月7日

22 松下真吾、坂井健男、森 裕二：Gymnocin-AのABCフラグメントの合成研究  
第58回（平成24年度）日本薬学会東海支部大会（静岡）平成24年7月7日

〔招待講演〕（計3件）

Yuji Mori: Total Synthesis of Gambierol, a Polycyclic Ether Marine Toxin  
28th Symposium on Natural Products (Taipei, Taiwan) October 19, 2013.

森 裕二：海洋産ポリ環状エーテル天然物の全合成  
日本薬学会北陸支部特別講演会（金沢）平成24年10月31日

Yuji Mori: Total Synthesis of Gambierol, a Polycyclic Ether Marine Toxin

2<sup>nd</sup> Annual World Congress of Marine Biotechnology-2012 (Dalian, China) 平成24年9月21日

〔その他〕

ホームページ

<https://kyoinjoho.meijo-u.ac.jp/search/profile/ja.d3b102b78467f638.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：40151511

(2) 連携研究者

坂井 健男 (Sakai, Takeo)  
名城大学・薬学部・助教  
研究者番号：90583873