

令和 2 年 6 月 18 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K05863

研究課題名(和文) 分子内アリル化を鍵段階とする海洋産天然物の収束的全合成

研究課題名(英文) Convergent Synthesis of Marine Natural Products by Using Intramolecular Allylation as a Key Step

研究代表者

門田 功 (Kadota, Isao)

岡山大学・自然科学研究科・教授

研究者番号：30250666

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：分子内アリル化反応と閉環メタセシスにより、海洋産のポリエーテルであるシガトキシンCTX3CのA-E環部およびH-M環部をそれぞれ立体選択的に合成することができた。さらにエステル縮合と分子内アリル化を行うことによって両者を連結した。また、新たに開発した分子間-分子内ダブルアリル化反応を用いることで、海洋産のTHPマクロライドであるダクチロライドの全合成とエニグマゾールAの形式全合成にも成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の学術的意義は、分子の複雑さや希少性のため活用が困難であった生理活性天然物を、化学合成による量的供給を実現することにある。欧米では、複雑な構造を有する天然物を基盤とする医薬品開発研究がすでに本格化しており、我が国においても新規な医薬シーズを発掘していくためには、分子の複雑さととらわれない、力量ある分子構築法の確立が重要な課題となっている。本研究によって化学合成による高活性な天然物の実用的合成法を確立することができれば、分子プローブ創成や標的タンパクの同定および活性発現機構の解明が可能となり、さらには生体機能解明や新規な治療薬開発への応用など、様々な分野への波及効果が期待できる。

研究成果の概要(英文)：Both of the A-E and H-M ring segments of ciguatoxin 3C (CTX3C), a marine polycyclic ether, were synthesized via the intramolecular allylation followed by ring-closing metathesis, stereo-selectively. The segments synthesized were connected by esterification and subsequent ring-closing metathesis. Furthermore, the inter- and intramolecular double allylation protocol newly developed was successfully applied to the total synthesis of marine THP macrolides, dactyloide and enigmazole A.

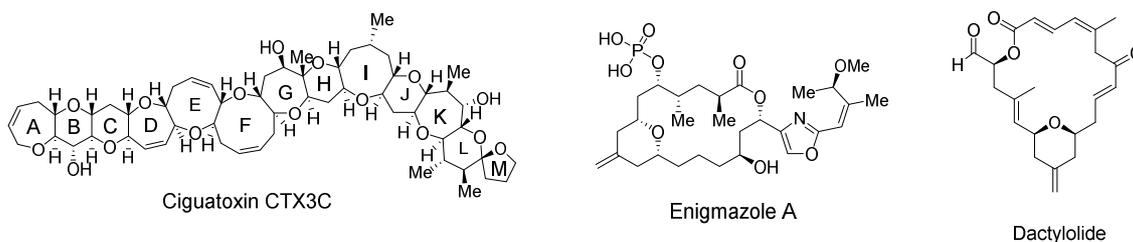
研究分野：有機合成化学

キーワード：生理活性天然物 全合成 海洋産天然物 ポリ環状エーテル マクロライド 収束的合成

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

海洋産の渦鞭毛藻類が生産するポリ環状エーテルは、その特異な構造と生理活性から多くの化学者の注目を集めてきた。その一つであるシガトキシン CTX3C は食物連鎖によって食用魚に蓄積され、大規模な食中毒を引き起こす。これらポリ環状エーテルは神経細胞のイオンチャンネルに作用していると考えられており、その活性発現機構について興味を持たれているとともに、チャンネル研究のための分子プローブとしても注目されている。しかし、多くは超微量成分であるため、十分な研究が行われていないのが実情である。また、海綿から単離されたマクロライドであるエニグマゾール A や ダクチロライド は新規なエキソメチレン THP マクロライド構造を有しているとともに、様々なヒトガン細胞に対して増殖阻害活性を示すことから医薬品リード化合物として興味を持たれている。



2. 研究の目的

本研究の目的は、分子の複雑さや希少性のため活用が困難であった生理活性天然物を、効率的な分子構築法によって化学合成し、その量的供給を実現することにある。欧米では、複雑な構造を有する天然物を基盤とする医薬品開発研究がすでに本格化しており、我が国においても新規な医薬シーズを発掘していくためには、分子の複雑さと関われない、力量ある分子構築法の確立が重要な課題となっている。化学合成による高活性な天然物の実用的合成法を確立することができれば、有機合成化学の分野だけでなく、関連領域の発展に大きく貢献できる。すなわち、分子プローブ創成や標的タンパクの同定および活性発現機構の解明が可能となり、さらには生体機能解明や新規な治療薬開発への応用など、様々な分野への波及効果が期待できる。

3. 研究の方法

これまでの研究によって、複雑かつ巨大な構造を有するポリ環状エーテルの全合成に成功しているが、収率や立体選択性、工程数の多さなど改良すべき点も多く残されている。大型天然物の実用的な量的供給を実現するためには、合成戦略のさらなる検討が必要である。本研究ではまず、鍵段階である分子内アリル化の収率および立体選択性のさらなる向上を図る。また、新たに開発した分子間・分子内ダブルアリル化反応の一般性を確立するとともに、この反応を活用し、抗腫瘍化合物エニグマゾールおよびダクチロライドの収束的合成を行う。これらの化合物に関しては、一般的にエーテル環を構築してから鎖状部分で連結する方法が主に用いられているが、本申請者が新たに開発した手法を用いれば、エーテル環部の構築を伴うセグメント連結が実現でき、THP 環マクロライドの新規な合成戦略を確立することができる。

4. 研究成果

CTX3C の合成研究

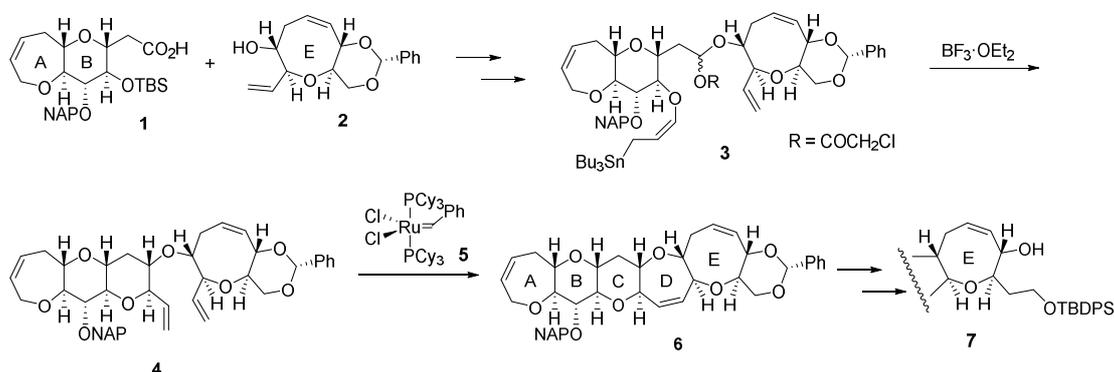
まず、シガトキシン CTX3C の合成について検討した。この化合物は海洋産の渦鞭毛藻が生

産する、強い神経毒性を有するポリ環状エーテルであり、年間二万以上という大規模な食中毒の原因毒として知られ、これまでに 20 種類以上の類縁体が見つかった。

本申請者では以前よりポリエーテル系天然物の全合成について研究を行っており、分子内アリル化反応と閉環メタセシスを組み合わせた収束的合成法を開発している。今回、この手法を用いて CTX3C の収束的全合成について検討した。CTX3C は分子の左側に二重結合が集中しており、右側のエーテル環には多くの置換基が存在する。そこで分子を A-E 環部と H-M 環部に分けて合成し、連結することを計画した。

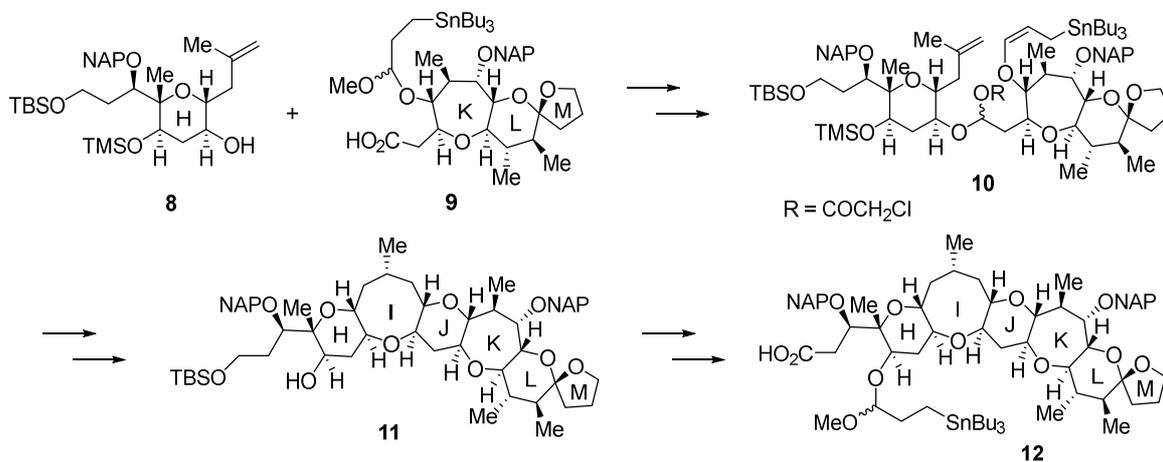
まず文献記載の方法を用いて合成した AB 環部カルボン酸 **1** と分子内アリル化反応で合成した E 環部アルコール **2** から、エステル縮合を経てアリルスズ部位を有する環化前駆体 **3** へと変換した(Scheme 1)。この化合物にルイス酸を作用させたところ、目的の分子内アリル化反応が進行し、環化体 **4** が立体選択的に得られた。続いて Grubbs 触媒 **5** を用いた閉環メタセシスによって A-E 環部 **6** を得ることができた。更に側鎖の変換を行いアルコール **7** とした。

Scheme 1



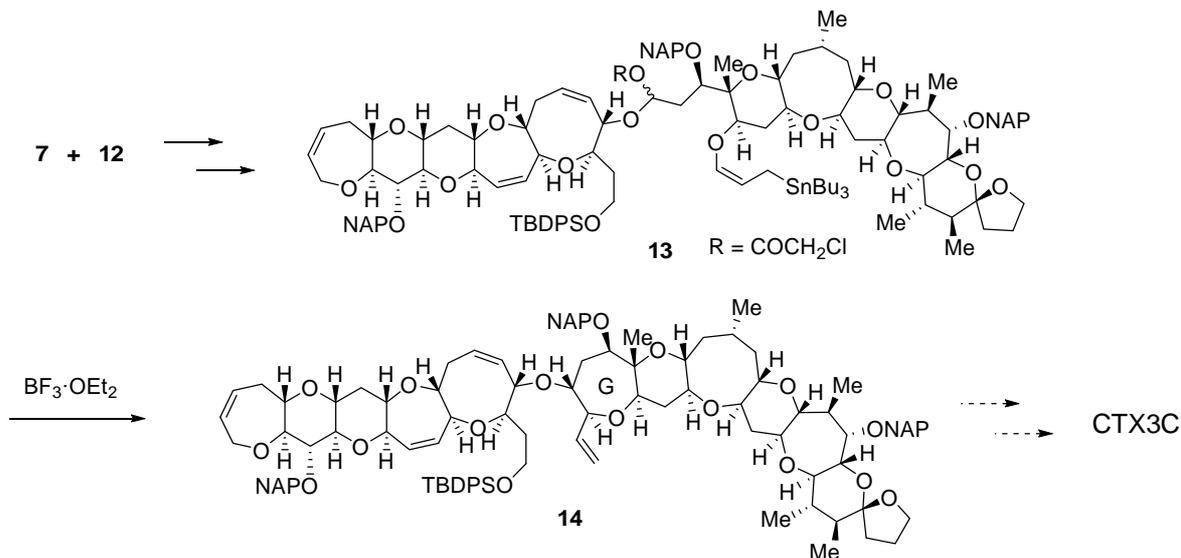
次に H-M 環部の合成を行った(Scheme 2)。まず、H 環部アルコール **8** および KLM 環部に相当するカルボン酸 **9** をそれぞれ合成した。今回、エステル縮合を行ってからアリルスズ部位を導入することが困難であったため、KLM 環部にあらかじめアリルスズ前駆体となるアセタールを導入しておいた。その後の操作は A-E 環部と同様に、エステル縮合、環化前駆体 **10** への変換、ルイス酸による分子内アリル化、および閉環メタセシスを経て **11** を得ることができた。さらにセグメント連結に備えて変換を行い、H-M 環部カルボン酸 **12** へと変換した。

Scheme 2



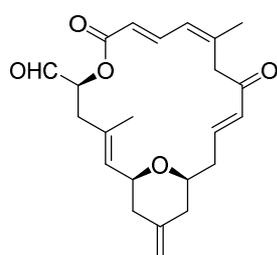
両セグメントの合成が完了したので、次にそれらの連結について検討を行った(Scheme 3)。A-E 環部および H-M 環部をこれまでと同様の手法で環化前駆体 **13** へと変換し、ルイス酸による環化を行ったところ、目的の化合物 **14** を得ることができた。残る F 環部の構築については今後の課題である。

Scheme 3

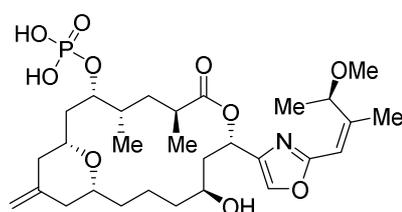


THP マクロライドの合成研究

海綿が生産する二次代謝物には構造的生理活性的にも興味深い化合物が多く、生理活性物質の宝庫であるといえる。THP マクロライドはその一つであり、ダクチロライドやエニグマゾール A など抗腫瘍活性を持つものも少なくない。本研究では、これら天然物の全合成にあたって THP 環部分を分子内アリル化で構築しつつ、2つのフラグメントを連結する収束的合成について検討した。



(-)-Dactylolide



Enigmazole A

まずダクチロライドの合成について検討した (Scheme 4)。この化合物はエキソメチレン THP 環の立体選択的構築とともに、複数存在する二重結合の立体制御が課題となる。まず、文献記載の方法で合成したアルデヒド **15** に対し、当研究室で開発したキラルなアリルホウ素反応剤 **16** を作用させることで **17** を高立体選択的に合成した。この **17** はアリルシラン構造を有しており、再び求核剤として働くことができる。これをカルボン酸フラグメント **18** と縮合し、還元アセチル化によって環化前駆体 **19** へと誘導した。この化合物にルイス酸として臭化亜鉛を作用させたところ、分子内アリル化が進行して目的の環化体 **20** が単一物として得られてきた。この一連の操作において反応剤 **16** はイソブテンのジアニオン等価体として THP 環構築と同時にセグメント

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10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 Ando, J.; Tazawa, A.; Ishizawa, K.; Tanaka, M.; Takamura, H.	4. 巻 99
2. 論文標題 Concise Synthesis of Anticancer Active trans-4-(4-Octylphenyl)prolinol	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Heterocycles	6. 最初と最後の頁 716-723
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-18-S(F)44	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Ando, J.; Tazawa, A.; Ishizawa, K.; Tanaka, M.; Takamura, H.	4. 巻 99
2. 論文標題 Stereodivergent and Stereoselective Synthesis of cis- and trans-4-Substituted Prolinols	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Heterocycles	6. 最初と最後の頁 188-199
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.3987/COM-18-S(F)8	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Meissner, Andreas; Tanaka, Nobuhiro; Takamura, Hiroyoshi; Kadota, Isao	4. 巻 60
2. 論文標題 Stereocontrolled synthesis of the macrolactone core of neopeltolide	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 432-434
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2018.12.066	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Jo, Jaeguk; Yamanaka, Toshiro; Kashimura, Tomoki; Okunishi, Yusuke; Kuwahara, Yoshihiro; Kadota, Isao; Miyoshi, Youko; Ishibashi, Jun-Ichiro; Chiba, Hitoshi	4. 巻 4
2. 論文標題 Mineral nitrogen isotope signature in clay minerals formed under high ammonium environment conditions in sediment associated with ammonium-rich sediment-hosted hydrothermal system	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Geochemical Journal	6. 最初と最後の頁 317-333
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2343/geochemj.2.0518	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Meissner, Andreas; Kishi, Takayuki; Fujisawa, Yuka; Murai, Yuto; Takamura, Hiroyoshi; Kadota, Isao	4. 巻 59
2. 論文標題 Formal total synthesis of enigmazole A	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 4492-4495
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2018.11.017	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Takamura, Hiroyoshi; Kikuchi, Takahiro; Iwamoto, Kohei; Nakao, Eiji; Harada, Naoki; Otsu, Taichi; Endo, Noriyuki; Fukuda, Yuji; Ohno, Osamu; Suenaga, Kiyotake; Guo, Yue-Wei; Kadota, Isao	4. 巻 83
2. 論文標題 Unified Total Synthesis, Stereostructural Elucidation, and Biological Evaluation of Sarcophytonolides	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 11028-11056
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.8b01634	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Tanaka, Tokihiro; Asakura, Hiroki; Fujiwara, Rie; Kumamoto, Kentaro; Izuka, Hiroaki; Shiroma, Kengo; Takamura, Hiroyoshi; Kadota, Isao	4. 巻 91
2. 論文標題 Improved synthesis of the A-E ring segment of ciguatoxin CTX3C by using intramolecular allylations	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Bulletin of the Chemical Society of Japan	6. 最初と最後の頁 507-514
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/bcsj.20170390	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Takamura, H.; Ohashi, T.; Kikuchi, T.; Endo, N.; Fukuda, Y.; Kadota, I.	4. 巻 15
2. 論文標題 Late-stage Divergent Synthesis and Antifouling Activity of Geraniol-butenolide Hybrid Molecules	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Org. Biomol. Chem.	6. 最初と最後の頁 5549-5555
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C7OB01160A	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Takamura, H.; Katsube, T.; Okamoto, K.; Kadota, I.	4. 巻 23
2. 論文標題 Total Synthesis of Two Possible Diastereomers of Natural 6-Chlorotetrahydrofuran Acetogenin and Its Stereostructural Elucidation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Chem. Eur. J.	6. 最初と最後の頁 17191-17194
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.201703234	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Tanaka, T.; Murai, Y.; Kishi, T.; Takamura, H.; Kadota, I.	4. 巻 59
2. 論文標題 Convegnet Total Synthesis of (-)-Dactylolid	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Tetrahedron Lett.	6. 最初と最後の頁 763-766
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) org/10.1016/j.tetlet.2018.01.034	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

〔学会発表〕 計19件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 高村浩由、大橋拓実、菊池崇浩、遠藤紀之、福田祐司、門田功
2. 発表標題 ゲラニオール - ブテナライド ハイブリッド分子の発散的合成と付着阻害活性
3. 学会等名 第61回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 服部光祐、大津泰知、大橋拓実、高村浩由、門田功、上村大輔
2. 発表標題 構造決定を目的としたシンピオジノライドC69-C83フラグメントの立体発散的合成研究
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 発表者名：杉谷侑紀、青木浩孝、高村浩由、門田功
2. 発表標題 スカプロライドFの合成研究
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高村浩由、菊地崇浩、大津泰知、大橋拓実、門田功、遠藤紀之、福田祐司
2. 発表標題 ブテノライドを構造基盤とする付着阻害活性分子の合成と評価
3. 学会等名 2019年度日本付着生物学会研究集会 東京海洋大学品川キャンパス
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大橋拓実、高村浩由、門田功、上村大輔
2. 発表標題 シンビオジノライドC61-C74フラグメントの立体発散的合成と構造決定
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会 甲南大学 岡本キャンパス
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 菊地崇浩、高村浩由、門田功
2. 発表標題 ピピナチンIの合成研究
3. 学会等名 第48回複素環化学討論会 長崎ブリックホール
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大塚史也、高村浩由、門田功
2. 発表標題 カリビアンシガトキシン (C-CTX-1) のAB環部の合成研究
3. 学会等名 第34回若手化学者のための化学道場 (高知2018) サンピアシリーズ
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本克裕、高村浩由、門田功
2. 発表標題 6-クロロテトラヒドロフランアセトゲニン類の合成研究
3. 学会等名 第34回若手化学者のための化学道場 (高知2018) サンピアシリーズ
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Andreass Meissner, Takayuki Kishi, Yuka Fujisawa, Yuto Murai, Nobuhiro Tanaka, Hiroyoshi Takamura, Isao Kadota
2. 発表標題 Formal Total Syntheses of Enigmazole A and Neopeltolide
3. 学会等名 第60回天然有機化合物討論会 久留米シティプラザ
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田中睦大、木元琢、原翔輝、朝倉大樹、藤原里枝、城間賢悟、高村浩由、門田功
2. 発表標題 Ciguatoxin CTX3Cの合成研究
3. 学会等名 第111回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大津泰知、高村浩由、門田功
2. 発表標題 サルコフィットノライドJの構造予測および全合成による構造決定
3. 学会等名 第111回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 青木浩孝、森下諒平、高村浩由、門田功
2. 発表標題 スカプロライドEのテトラヒドロフランフラグメントの合成
3. 学会等名 第33回若手化学者のための化学道場
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大橋拓実、高村浩由、菊地崇浩、遠藤紀之、福田祐司、門田功
2. 発表標題 グラニオール - プテノライド ハイブリッド分子の発散的合成と付着阻害活性
3. 学会等名 第33回若手化学者のための化学道場
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 澤岡聡、田中睦大、高村浩由、門田功
2. 発表標題 Prins環化を用いたTHP環の構築
3. 学会等名 第33回若手化学者のための化学道場
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高村浩由、大橋拓実、菊地崇浩、遠藤紀之、福田祐司、門田功
2. 発表標題 グラニオール - プテノライド ハイブリッド分子の発散的合成と付着阻害活性
3. 学会等名 第47回複素環化学討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田中睦大、木元琢、高村浩由、門田功
2. 発表標題 Ciguatoxin CTX3Cの合成研究
3. 学会等名 日本化学会第98春季年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Andreas Meissner、岸敬之、藤澤由佳、村井勇斗、高村浩由、門田功
2. 発表標題 Synthetic Study of Enigmazole A
3. 学会等名 日本化学会第98春季年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 菊地崇浩、高村浩由、門田功
2. 発表標題 ピピナチンIの合成研究
3. 学会等名 日本化学会第98春季年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大橋拓実、菊地崇浩、遠藤紀之、福田祐司、高村浩由、門田功
2. 発表標題 グラニオール - ブテノライド ハイブリッド分子の発散的合成と付着阻害活性
3. 学会等名 日本化学会第98春季年会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考