

平成 21 年 4 月 14 日現在

研究種目：基盤研究 (C)
 研究期間：2006～2008
 課題番号：18590020
 研究課題名 (和文) 下痢性貝毒アドリアトキシンの合成研究
 研究課題名 (英文) Synthetic Study of Adriatoxin
 研究代表者 森 裕二 (YUJI MORI)
 名城大学・薬学部・教授
 研究者番号：40121511

研究成果の概要：

二枚貝が有毒渦鞭毛藻を捕食して毒化すると食中毒を引き起こすことが知られている。その下痢毒性成分としてイタリアでムール貝から単離されたアドリアトキシンは 10 環性ポリエーテルである。本研究では、アドリアトキシンの構造活性相関の解明を目指して全合成研究を行った。また、食中毒シガテラの原因生物である有毒渦鞭毛藻が生産する 8 環性ポリ環状エーテル神経毒ガンビエロールの合成研究も実施した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	1,300,000	0	1,300,000
2007 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2008 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	660,000	4,160,000

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・合成・ガンビエロール・アドリアトキシンのオキシラニルアニオン・シガテラ毒、下痢性貝毒

1. 研究開始当初の背景

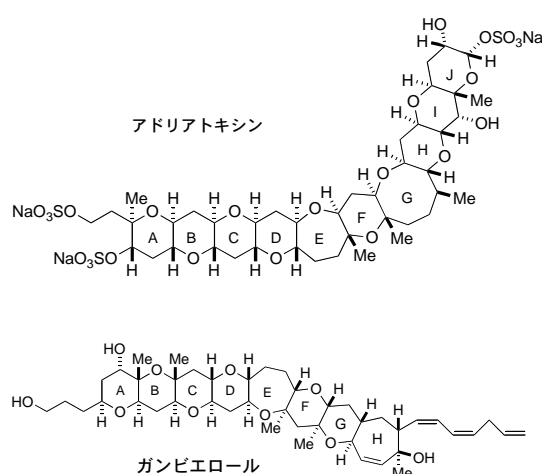
(1) 二枚貝が海洋プランクトンである有毒渦鞭毛藻によって毒化すると食中毒を引き起こすことが知られている。毒化二枚貝による食中毒は世界各地で発生しており、魚介類を好んで食する国々では大きな問題となっている。この食中毒の下痢毒性成分として、1987 年に毒化したホタテ貝からイェットキシシンが日本で初めて単離され、1998 年にはイタリアで毒化したムール貝 (ムラサキガイ) からアドリアトキシ

が単離された。化学構造的にはポリ環状エーテル海洋天然毒に分類されるイェットキシシンとアドリアトキシンは、それぞれ 11 個および 10 個のエーテルが梯子状に連結した巨大ポリ環状エーテル構造を有している。いずれの化合物も食中毒の下痢毒性成分として単離されたものの天然から取得できる量は極めて微量であるため、分子レベルにおける生理活性の発現機構はいまだ未解決のままであり、有機合成化学的研究による試料の供給が望まれている。

(2) また、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介類が引き起こす食中毒シガテラの原因毒として発見された化合物もポリ環状エーテル構造を有する強力な海洋毒である。代表的なシガテラ毒として単離構造決定された化合物として、シガトキシン、マイトトキシン、ガンビエロールがあり、いずれも強力な神経毒性を示す。しかし、天然からの試料入手が困難な極微量成分であるため、全合成や作用機構解明に向けた合成化学的研究が活発に行われている。

2. 研究の目的

海洋産ポリ環状エーテル生理活性物質は微小生物である海洋プランクトン渦鞭毛藻が生産する物質であるために天然からは極微量しか得られず、しかも人工培養が極めて難しいために、生体に対する作用機序や構造活性相関の研究を行うためには、人工合成による試料の供給が待ち望まれている。本研究ではこうした背景のもと、下痢性貝毒アドリアトキシンとシガテラ神経毒ガンビエロールの全合成研究を行った。



3. 研究の方法

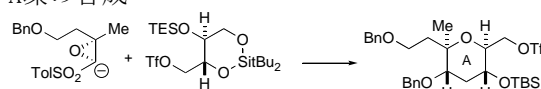
我々は、極めて不安定なためにこれまで合成化学で全く用いられていなかったエポキシドのアニオン（オキシラニルアニオン）が非常に反応性に富んだ求核試薬であることを発見し、その有機合成化学的有用性を開拓すべく、安定化とさらなる官能基変換の可能性を付与したスルホニル基が置換したオキシラニルアニオンを考案し、これを用いたポリエーテルの骨格構築法をすでに確立している。この合成方法論すなわち「オキシラニルアニオンを用いる合成戦略」が縮環型のポリエーテル合成に極めて有効であることから、本研究では、このユニークな合成方法論をアドリアトキシンとガンビエロールの全合成研究を展開した。

4. 研究成果

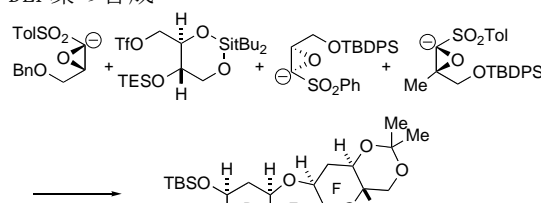
(1) アドリアトキシンの合成研究

二枚貝が有毒渦鞭毛藻を捕食して毒化すると食中毒を引き起こすことが知られている。その下痢毒性成分としてイタリアでムール貝から単離されたアドリアトキシンは10環性ポリエーテル（ABCDEFGHIJ環からなる）で、ABCD環部分、F環、HIJ環が6員環エーテル、E環が7員環エーテル、G環が8員環エーテルの構造を有する。オキシラニルアニオンの反応と6-エンド閉環反応を用いるA環およびDEF環合成、さらに両フラグメントを連結してABCDEF環フラグメントを合成することができた。

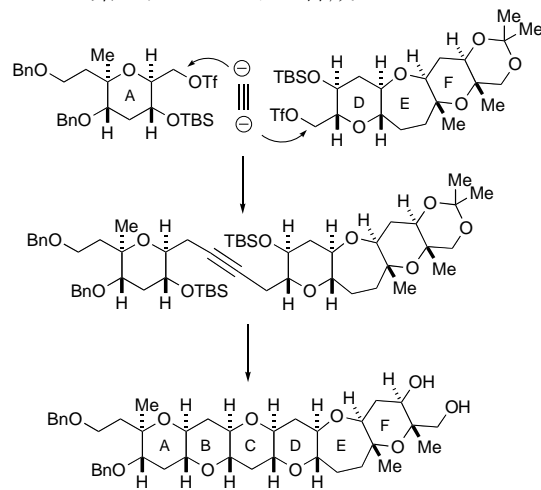
A環の合成



DEF環の合成



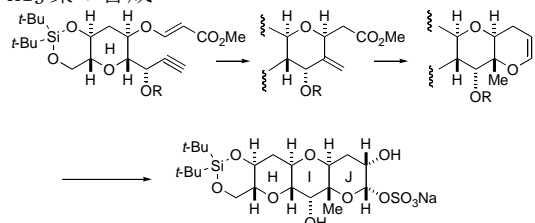
ABCDEF環フラグメントの合成



さらに、ビニルラジカル環化反応によるHIJ環合成を実施した。また、8員環構造を有するG環の合成を検討し、6員環エーテルケトンをトリメチルシリルジアルズメタンによる環拡大反応に付すと7員環エーテルケトンが生成し、これを再度同じ条件で環拡大反応を行うと8員環エーテルケトンが中程度の収率で合成できることが明らかとなった。この合成法は簡便な方法で8員環エーテルを短工程で合成できる利点を有するので、今後、ア

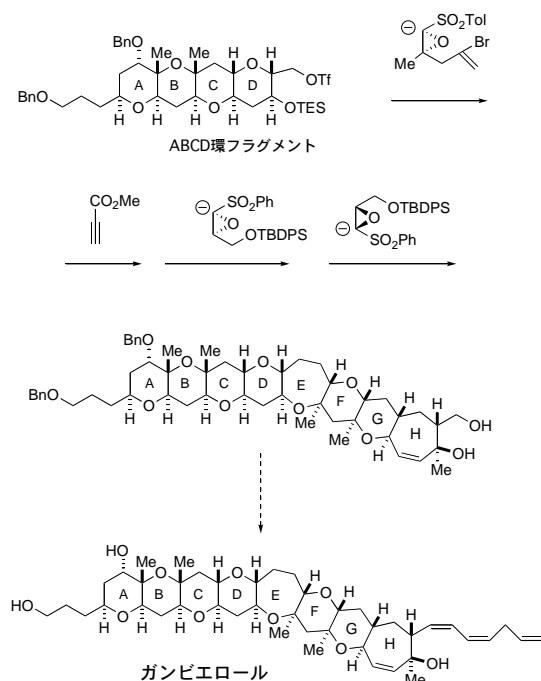
ドリフトキシシG環合成適用可能であると考
えられる。

HIJ環の合成



(2) ガンビエロールの合成研究

シガテラ食中毒の原因物質の一つであり、有毒渦鞭毛藻 *Gambierdiscus toxicus* の培養藻体から単離された神経毒性を示す8環性ポリ環状エーテルエーテル・ガンビエロールの合成研究を行った。既に合成済のABCD環フラグメントにオキシラニルアニオンの反応、6-エンド閉環反応、環拡大反応を行ってE環部を構築したのち、メチルケトンと不飽和エステルのヨウ化サマリウムを用いたケチルラジカル環化反応によってF環を合成し、オキシラニルアニオンの反応と6-エンド閉環反応を2回繰り返したのち環拡大反応を行ってGH環部を構築した。これによりガンビエロールのすべてのポリエーテル骨格であるABCDEFGH環構造を構築することに成功した。ガンビエロールの全合成に向けた今後の課題は、A環の保護基の除去と側鎖トリエン構造の導入である。



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 7 件)

- (1) Masaru Okutani, Yuji Mori : Conversion of Bromoalkenes into Alkynes by Wet Tetra-*n*-butylammonium Fluoride
J. Org. Chem. **74**, 442-444 (2009)、査読有
- (2) Yuji Mori, Yutaka Futamura, Kazumi Horisaki : Regioselective Aliphatic Retro-[1,4]-Brook Rearrangements.
Angew. Chem., **120**, 1107-1109 (2008)、査読有
- (3) Yuji Mori, Yutaka Futamura, Kazumi Horisaki : Regioselective Aliphatic Retro-[1,4]-Brook Rearrangements
Angew. Chem. Int. Ed., **47**, 1091-1093 (2008)、査読有
- (4) Masaru Okutani, Yuji Mori : Tetrabutylammonium fluoride-induced dehydrobromination of vinyl bromides to terminal acetylenes
Tetrahedron Lett., **48**, 6856-6859 (2007)、査読有
- (5) Masato Matsugi, Masakazu Hasegawa, Daisuke Sadachika, Sachina Okamoto, Mami Tomioka, Yoshimi Ikeya, Araki Masuyama, Yuji Mori : Preparation and condensation reactions of a new light-fluorous Mukaiyama reagent: reliable purification with fluorosolid phase extraction for esters and amides
Tetrahedron Lett., **48**, 4147-4150 (2007)、査読有
- (6) Naoki Hiramatsu, Yuji Mori : Synthesis of the 37-epi-HIJ Ring System of Adriatoxin
Heterocycles, **63**, 437-446 (2006)、査読有
- (7) 平松直樹、野上孝一、森 裕二 : ラジカル環化反応による多置換 6 員環エーテルの合成 名城大学総合研究所総合学術研究論文集, **5**, 17-23 (2006)、査読有

[学会発表] (計 29 件)

- (1) 杉本 愛、森 裕二 : ポリ環状エーテルの収束型合成法の開発
日本薬学会第129年会 (京都) 平成21年3月26日
- (2) 長谷川裕基、古田大貴、森 裕二 : ガンビエロールの全合成
日本薬学会第129年会 (京都) 平成21年3月27日
- (3) 奥谷 雅、細江慎吾、森 裕二 : 含水TBAFを用いる脱離反応-アセチレン誘導体の合成
日本薬学会第127年会 (横浜) 平成20年3月26日
- (4) 長谷川裕基、古田大貴、森 裕二 : 海洋

- 産神経毒ガンビエロールの合成研究
日本薬学会第127年会（横浜）平成20年3月26日
- (5) 鈴木悠実絵、栗原彩乃、森 裕二：ヒドロキシアレンを用いた6員環エーテルの合成研究
日本薬学会第127年会（横浜）平成20年3月26日
- (6) Yuki Hasegawa, Hiroki Furuta, Yuji Mori: Synthetic Studies of Gambierol
The 17th International Conference on Organic Synthesis (ICOS-17) (Daejeon, Korea) 平成20年6月24日
- (7) Masaru Okutani, Yuji Mori: Dehydrobromination of Vinyl Bromides by Wet tetrabutylammonium Fluoride
The 17th International Conference on Organic Synthesis (ICOS-17) (Daejeon, Korea) 平成20年6月26日
- (8) 長谷川裕基、森 裕二：ガンビエロールの合成研究：EF環の合成
第54回（平成20年度）日本薬学会東海支部大会（名古屋）平成20年7月5日
- (9) Masaru Okutani, Yuji Mori: Tetrabutylammonium Fluoride-Induced Dehydrobromination of Vinyl bromides to Terminal Acetylenes
The First International Symposium on Process Chemistry (ISPC 08) (京都)平成20年7月30日
- (10) 鈴木悠実絵、森 裕二：ヒドロキシアレンの環化反応とポリ環状エーテル合成への応用
第50回天然有機化合物討論会（福岡）平成20年10月1日
- (11) 森 裕二：求核性エポキシドを用いるポリ環状エーテル天然物の全合成
日本薬学会東海支部特別講演（岐阜薬科大学）平成20年10月8日
- (12) 二村 豊、堀崎和美、立松大輝、森 裕二：位置選択的Retro-[1,4]-Brook転位反応
第34回反応と合成の進歩シンポジウム（京都）平成20年11月5日
- (13) 森 裕二：ポリ環状エーテル構築法の開発と天然物合成
第39回中部化学関係学協会支部連合秋季大会（名古屋）平成20年11月9日
- (14) 杉本 愛、森 裕二：6員環ポリエーテルの収束型合成法の開発
平成20年度日本薬学会東海支部例会（静岡）平成20年12月6日
- (15) 長谷川裕基、古田大貴、森 裕二：ガンビエロールの合成研究（1）ABCD環の改良合成
日本薬学会第127年会（富山）平成19年3月29日
- (16) 鈴木悠実絵、古田大貴、森 裕二：ガンビエロールの合成研究（2）ABCDEF環およびGH環フラグメントの合成
日本薬学会第127年会（富山）平成19年3月29日
- (17) 奥谷 雅、森 裕二：TBAFを用いた2-プロモアルケンのアセチレンへの変換反応
日本薬学会第127年会（富山）平成19年3月30日
- (18) 奥谷 雅、細江慎吾、森 裕二：TBAFによるプロモオレフィンの脱HBr反応
平成19年度日本薬学会東海支部大会（名古屋）平成19年7月7日
- (19) 鈴木悠実絵、栗原彩乃、森 裕二：アレニックアルコールを用いた6員環エーテルの合成研究
平成19年度日本薬学会東海支部大会（名古屋）平成19年7月7日
- (20) 奥谷雅、細江慎吾、森 裕二：TBAFによるビニルプロミドの脱HBr反応
第33回反応と合成の進歩シンポジウム（長崎）平成19年11月5日
- (21) 奥谷 雅、細江慎吾、森 裕二：含水TBAFによるビニルプロミドの脱離反応
平成19年度日本薬学会東海支部例会（岐阜）平成19年12月8日
- (22) 長谷川裕基、森 裕二：ガンビエロールの合成研究．BCD環部へのAおよびE環の構築
平成19年度日本薬学会東海支部例会（岐阜）平成19年12月8日
- (23) 鈴木悠実絵、栗原彩乃、森 裕二：アレニアルコールを用いた6員環エーテルの合成研究
平成19年度日本薬学会東海支部例会（岐阜）平成19年12月8日
- (24) Yuji Mori, Hiroki Furuta, Naoki Hiramatsu : Synthesis of the fused tetrahydropyrans by vinyl radical cyclization
7th Tetrahedron Symposium (Kyoto) 平成18年5月25日
- (25) Hiroki Furuta, Yumie Suzuki, Yuki Hasegawa, Yuji Mori : Synthetic Studies of Gambierol
IUPAC 25th International Symposium on Natural Products (京都) 平成18年7月25日
- (26) 奥谷 雅、森 裕二：テトラブチルアンモニウムフルオリド（TBAF）によるビニルプロミドのアセチレンへの変換反応
平成18年度日本薬学会東海支部例会（名古屋）平成18年12月2日
- (27) 長谷川裕基、森 裕二：ガンビエロールの合成研究（1）ABCD環の改良合成
平成18年度日本薬学会東海支部例会（名古屋）平成18年12月2日

- (28) 鈴木悠実絵、森 裕二：ガンビエロールの合成研究 (2) ABCDEF 環および GH 環フラグメントの合成
平成18年度日本薬学会東海支部例会 (名古屋) 平成18年12月2日
- (29) 鈴木悠実絵、Sun Kai、長谷川裕基、森 裕二：ポリ環状エーテル海洋毒ガンビエロールの合成研究
第 32 回反応と合成の進歩シンポジウム (広島) 平成 18 年 12 月 5 日

6. 研究組織

(1) 研究代表者

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

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし