

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：11401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K05450

研究課題名(和文) 海藻産強毒素ポリカバノシドAとDの標的生物分子の探索を目指した合成展開

研究課題名(英文) Synthetic studies on polycavernosides A and D aiming at the identification of their biological target

研究代表者

藤原 憲秀 (Fujiwara, Kenshu)

秋田大学・理工学研究科・教授

研究者番号：20222268

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：カタオゴノリの致死毒と推定されるポリカバノシドAと藍藻由来の細胞毒ポリカバノシドDは構造が酷似したマクロライド配糖体である。毒性発現機構の解明のため、これらの合成供給を目指した。合成例のないポリカバノシドDについて、マクロライド部と糖鎖を最後に連結し、マクロライド部を上半分とテトラヒドロピラン(THP)環に分割して合成する計画を遂行した。上半分とTHP環はR-パントラク톤を共通原料として合成できた。特にTHP環は不斉ピニロガス向山反応と金属触媒環化による新経路で効率合成できた。これ以降の合成は、申請者の過去のポリカバノシドAの合成法を踏襲できるため、ポリカバノシドDの合成供給の目処が立った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ポリカバノシドAは食用カタオゴノリの突然毒化の際の致死毒として単離された。毒化は一時的であり、その後カタオゴノリから毒素は検出されなくなったため、ポリカバノシドAの天然供給は絶たれている。最近藍藻から構造の酷似したポリカバノシドDが細胞毒として単離され、ポリカバノシドAとの毒性の特徴の差異が注目された。もし、ポリカバノシド類の毒性の背後に存在する生体分子標的や作用機序を解明できれば、生命維持に重要な新たな生物学的知見が得られると期待される。この毒性に関わる研究の遂行には、ポリカバノシド類の供給が不可欠である。本研究は人工合成でその供給を実現する意義を持ち、簡便供給につながる知見を得た。

研究成果の概要(英文)：Polycavernoside A and D, isolated from a red algae as a lethal toxin and from a cyanobacterium as a cytotoxin, respectively, are structurally similar macrolide glycosides. The mode of toxic action of them is unclear in detail due to difficulty in the supply of them from natural source. Therefore, the synthetic supply of them was planned and examined. Polycavernoside D, which has not been synthesized so far, was planned to be assembled from a sugar chain and a macrolide moiety. The macrolide would be constructed from the upper-half unit and the bottom-half tetrahydropyran (THP) unit. Both the units were successfully synthesized from (R)-pantolactone. For the THP unit, a new synthetic method was developed based on the Hosokawa asymmetric vinylogous Mukaiyama aldol reaction. The late stage of the synthesis would be finished according to the procedure previously developed for polycavernoside A by the author, and, therefore, the completion of the synthesis of polycavernoside D is in sight.

研究分野：天然物合成化学

キーワード：全合成研究 有機合成化学 不斉合成 海藻毒 細胞毒性 神経毒性 標的生物分子探索

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

食用オゴノリはしばしば致命的に毒化することが知られていたが、その原因は近年まで謎とされた。1993年にグアム島でカタオゴノリによる食中毒死亡事故が起き、その際に毒素としてポリカバノシド A が単離され、構造が初めて決定された。一方、そのカタオゴノリの毒性は短期間に消失したことから、真の生産者が別にいることが示唆された。2015年に構造の酷似したポリカバノシド D が細胞毒として藍藻から単離され、由来が解明された。食用オゴノリの繁殖域に有毒藍藻が異常増殖したため、付着した藍藻を除去しきれずにオゴノリを採取・摂食し、食中毒が起きたと理解されている。毒素の消失も異常増殖の終息として理解される。

ポリカバノシド A の毒性の発現については、神経細胞中の Ca イオン流入に関わることが示されているが、作用機序は十分に解明されていない。ポリカバノシド A と D の間の毒性の特徴の差異についても不明である。従って、ポリカバノシド類の強い毒性発現機構が、現在究明すべき課題である。もし、ポリカバノシド類の毒性の背後に存在する生体分子標的や作用機序を解明できれば、生命維持に重要な新たな生物学的知見が得られると期待される。

しかし、解明にはポリカバノシド類の物質供給が鍵となる。天然入手が困難なポリカバノシド A の人工合成は 1998 年に本著者により最初に達成され、それ以降他研究者による複数の合成例が報告されている。しかし、いまなお合成供給が難しく、生物学的研究に必要な量を確保できていない。また、ポリカバノシド D の人工合成は報告がない。ポリカバノシド類の毒性発現機構の解明には、これらの合成供給が必要である。

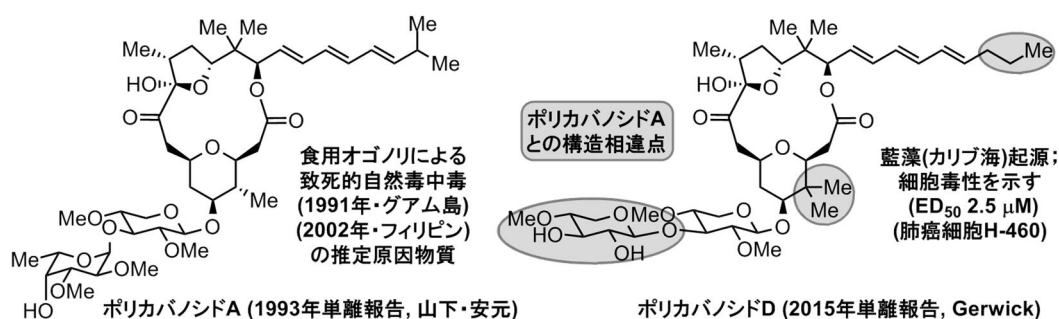


図1 ポリカバノシド類の構造

2. 研究の目的

ポリカバノシド類は毒素であるが、その毒性発現機構を解明することで、生命維持に重要な新たな生物学的知見が得られると期待される。生物学的研究の障害である天然供給の困難さを打開するため、ポリカバノシド類の量的合成供給法を確立することを目的とした。そのため、まだ人工合成の報告のないポリカバノシド D の簡便な合成法を確立する。

次の課題として、ポリカバノシド A の合成、2種類の化合物間の毒性の差異の調査、相互作用する生体分子の探索が予定される。ポリカバノシド D の合成はこれらの研究起点に位置付けられる。

3. 研究の方法

ポリカバノシド D の全体構造を化学合成するため、大きく 3つの部分構造に分けてそれぞれを合成した後に、部分構造を連結して全体を組み立てる方法を採用した。すなわち、糖鎖とマクロラクトン上半分および下半分のテトラヒドロピラン (THP) 環の 3つに分割する。それぞれの部分構造は、既に合成が報告されているポリカバノシド A とは異なる構造を含むため、異なる合成法が必要となる。特に THP 環部は立体的な環境が大きく異なるため、この部分の合成法を重点的に検討することにした。上半分と THP 環部の合成には、容易に入手できる (R)-パントラクトンを通じた原料として採用した。なお、合成の途中で新たな立体中心が生じた場合、その立体化学はその都度スペクトル解析で、あるいは化学変換を用いて、確定させた。また、簡便な合成を実現するため、既存の合成法も活用する方針を採った。

4. 研究成果

(1)マクロラクトン上側部分の合成は、(R)-パントラクトンに立体反転させる工程と必要な保護基を導入する工程、および 2-メチルプロピル基の導入工程の 3工程を含む。(S)-パントラクトンは市販されているが非常に高価なため、安価な (R)-パントラクトンの反転工程は意味を持つ。必要な保護基を導入する工程は、以前向山らがタキソールを合成した際の方法を利用した。最後の工程は、光学活性な 2-メチルプロピル基をアニオンカップリングで導入した。ジアステレオ選択性に課題が残ったが、短工程でマクロラクトン上側部分の合成を達成した。この部分はポリカバノシド A および B で共通の合成中間体である。

(2)THP 環部の合成には、当初は、Prins 環化を含む経路を計画し、検討していた。しかし、ポリカバノシド D の THP 環部のジメチル基の立体的なかさ高さのためか、必要なアルキルエノールエーテルの構築ができず、断念している。また、6 員環状アセタールを THP 環に還元的に変換する経路も検討したが、最後の還元が進行しなかったため、これも断念している。そのため、次の項目に示す、申請段階の当初の計画とは異なる方法で、THP 環部の構築を検討した。

(3)最終的に確立した THP 環部の合成は、(R)-パントラクトンに必要な保護基を導入する工程と 4 炭素ユニットの立体選択的導入工程、および THP 環構築工程の 3 工程を含む。最初の保護基導入工程は、前述と同様の向山らの方法を利用した。4 炭素ユニット導入では、ユニットとしてブタン-2-エン酸誘導体を立体選択的に導入する必要があった。種々検討の時間を要したが、最終的に細川による不斉ビニロガス向山反応を採用した。しかし、本研究の合成基質の構造のためか、報告と逆の立体選択性が発現するなど課題が生じた。そのため、条件を最適化して、目的に合う構造を構築することができた。最後の工程は、当初単純なヘテロ Michael 反応を検討していたが、立体選択性が低いため別法を採用した。即ち、遷移金属触媒による環化を種々の条件で検討し、好適な反応条件を見出すことができた。この 3 工程により、比較的短段階で THP 環部の合成に成功した。

(4)上側部分と THP 環部の連結からマクロラクトン構築までの過程は、以前の本著者の方法を利用すると実現できるため、ポリカバノシド D の合成の目処が付いた。本研究で得られた知見は、ポリカバノシド類の簡便供給に重要な意味を持つと考えられる。現在、その実証と物質供給の実現のため、ポリカバノシド類の合成検討を継続している。

<引用文献>

- M. Yotsu-Yamashita, R. L. Haddock, T. Yasumoto *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1147-1148.
- G. Navarro, S. Cummings, J. Lee, N. Moss, E. Glukhov, F. A. Valeriotte, L. Gerwick, W. H. Gerwick *Environ. Sci. Technol. Lett.* **2015**, *2*, 166-170.
- E. Cagide, M. C. Louzao, I. R. Ares, M. R. Vieytes, M. Yotsu-Yamashita, L. A. Paquette, T. Yasumoto, L. M. Botana *Cell. Physiol. Biochem.* **2007**, *19*, 185-194.
- K. Fujiwara, A. Murai, M. Yotsu-Yamashita, T. Yasumoto *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10770-10771.
- L. A. Paquette, L. Barriault, D. Pissarnitski *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4542-4543.
- J. D. White, P. R. Blakemore, C. C. Browder, J. Hong, C. M. Lincoln, P. A. Nagorny, L. A. Robarge, D. J. Wardrop *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8593-8595.
- S. K. Woo, E. Lee *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4564-4565.
- Y. Kasai, T. Ito, M. Sasaki *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3186-3189.
- L. Brewitz, J. Llaveria, A. Yada, A. Fürstner *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4532-4537.
- K. Iwasaki, S. Sasaki, Y. Kasai, Y. Kawashima, S. Sasaki, T. Ito, M. Yotsu-Yamashita, M. Sasaki *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 13204-13219.
- I. Shiina, J. Shibata, R. Ibuka, Y. Imai, T. Mukaiyama *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, *74*, 113-122.
- N. Sagawa, H. Sato, S. Hosokawa *Org. Lett.* **2017**, *19*, 198-201.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4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 D. Sato, K. Fujiwara, Y. Kondo, U. Akiba, T. Tokiwano	4. 巻 101
2. 論文標題 AN APPROACH TO A 2-HYDROXY-3-PHENYLDIBENZOFURAN SKEL-ETON BASED ON Rh(PPh ₃) ₃ Cl-CATALYZED [2+2+2] CYCLOADDITION BETWEEN A 1-ETHYNYL-2-(ETHYNYLOXY)BENZENE AND AN (ALKOXYETHYNYL)BENZENE.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Heterocycles	6. 最初と最後の頁 417-422
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-19-S(F)34	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 K. Fujiwara, T. Itagaki, Y. Kondo, U. Akiba, T. Tokiwano	4. 巻 61
2. 論文標題 Total synthesis of selaginellin S	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 152031
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2020.152031	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 T. Saito, K. Fujiwara, Y. Kondo, U. Akiba, T. Suzuki	4. 巻 60
2. 論文標題 Synthesis of the cyclohexene segment of portimine	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 386 ~ 389
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2018.12.063	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 K. Fujiwara, R. Motousu, D. Sato, Y. Kondo, U. Akiba, T. Suzuki, T. Tokiwano	4. 巻 60
2. 論文標題 Total synthesis of kekokorins A and B	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 1299-1301
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2019.04.011	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3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 齋藤崇史, 藤原憲秀, 近藤良彦, 秋葉宇一, 鈴木孝紀
2. 発表標題 海産天然物ポーチミンのシクロヘキセンセグメントの合成
3. 学会等名 日本化学会第99回春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 下出泰佑, 藤原憲秀
2. 発表標題 ポリカバノシドDのテトラヒドロピラン環部の合成研究
3. 学会等名 日本化学会北海道支部2021年夏季研究発表会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長野雅弘, 佐藤大介, 藤原憲秀
2. 発表標題 ポリカバノシドDのC10-C16セグメントの合成とセグメント連結法の検討
3. 学会等名 日本化学会北海道支部2021年夏季研究発表会
4. 発表年 2021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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------