

令和 3 年 6 月 3 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K05456

研究課題名(和文) 特異な生態機構を制御する寄主植物由来超微量多環性天然有機化合物の合成研究

研究課題名(英文) Synthetic study on a bioactive natural product, the most active hatching agent of potato cyst nematodes

研究代表者

安立 昌篤 (Adachi, Masaatsu)

東北大学・薬学研究科・准教授

研究者番号：80432251

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、特異な多環性骨格を効率的に合成し、生理活性の詳細が明らかにされていない希少天然有機化合物の収束的な化学合成と系統的な構造活性相関研究を目的としている。具体的には、植物寄生性農害虫であるジャガイモシスト線虫の孵化機構において重要な因子であり、高度に歪んだシクロブタン骨格を含むソラノエクレピンAの合成研究を行う。この研究は、共役付加によるラジカル環化反応および7員環構築法の確立を機軸として、高度に多官能基化されたシクロブタンを含む特異な架橋型多環性骨格の効率的な合成法を確立する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

申請者は、化学合成によって得られる天然物や中間体等を利用すれば生命現象を分子レベルで詳細に解明できると考え、天然から得ることが困難でその生理活性の詳細が明らかにされていない天然有機化合物を研究材料に取り上げ、その合成研究を行っている。本研究で着目した高度に歪んだシクロブタンを持つソラノエクレピンAは、天然からの単離収率が極めて低く、生合成経路も未だ不明なことから、有機合成による量的供給が必要不可欠である。また、合成難度が極めて高いため、構造活性相関の情報に基づきシスト線虫の孵化促進活性を保持した単純化アナログを開発することが重要であると考えた。

研究成果の概要(英文)：Synthesis of solanoeclepin A, the most active hatching agent of potato cyst nematode isolated from hydroponic potato cultures was examined for the chemical supply of solanoeclepin A. As a result, a tricyclic compound possessing a DEF ring of the right-hand nucleus of solanoeclepin A was synthesized from Hajos-Parrish ketone through introduction of a hydroxy group at the C-15 position and construction of the highly strained cyclobutane by samarium(II)-mediated 4-exo-trig radical cyclization.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機化学 合成化学 天然物化学

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本研究では、特異な多環性骨格を効率的に合成し、生理活性の詳細が明らかにされていない希少天然有機化合物ソラノエクレピン A の化学合成を目的としている。ソラノエクレピン A は、1986 年 Mulder らによってジャガイモ水耕栽培液からジャガイモシスト線虫に対する強力な孵化活性を持つ化合物として単離され、さらに 1999 年 Schenk らにより X 線結晶構造解析によって決定された。このようなジャガイモシスト線虫に対する強力な孵化活性を利用して、宿主であるジャガイモが存在しない時期にソラノエクレピン A を利用してシスト線虫を孵化させ、駆除する方法には大きな期待が寄せられている。しかし、天然から極微量しか得ることができないため、詳細な生理活性やジャガイモシスト線虫の特異な生態機能に関する研究は現在も進展していない。そのため、化学合成によりソラノエクレピン A を合成して、孵化機構解明のための量的供給が必要不可欠であった。

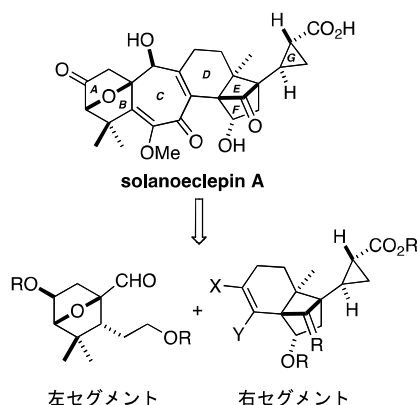
2. 研究の目的

本研究では、生理活性の詳細が明らかにされていないソラノエクレピン A に着目して、高度に歪んだシクロブタン骨格の構築法の開発とソラノエクレピン A の合成を行う目的とした。ソラノエクレピン A は三員環から七員環までの全ての炭素環から構成された非常に特異な化学構造を有している。特に、生理活性発現に必須であると考えられる右側部分は、連続する不斉四級炭素を含み高度に歪んだシクロブタンからなるトリシクロ[5.2.1.0^{1,6}]デカン(DEF 環)であるため、その合成は極めてチャレンジングである。既に我々は、ソラノエクレピン A の合成において最も困難であると予想されるシクロブタン骨格構築に焦点を絞り種々検討した結果、Hajos-Parrish ケトンから四段階で合成したアルデヒドに対して、SmI₂ を作用させると 4-*exo-trig* 型ラジカル共役付加反応が速やかに進行し、トリシクロ[5.2.1.0^{1,6}]デカン骨格の構築に成功している (*Chem. Lett.* 2012, 41, 287)。本研究では、申請者が独自に確立した共役付加による 4-*exo-trig* 型ラジカル環化反応および橋頭位のラジカルによる炭素-炭素結合反応を組み合わせることで、高度に多官能基化されたシクロブタンを含む特異な架橋型多環性骨格の効率的な合成法を確立すると同時に、収束的な合成経路の開発によってソラノエクレピン A およびその関連化合物(構造単純アナログ)の化学合成による供給を目的としている。

3. 研究の方法

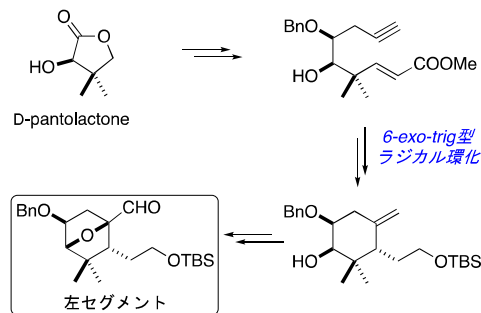
(1) ソラノエクレピン A の合成計画

ソラノエクレピン A とその類縁体の効率的合成を可能にするため、ソラノエクレピン A の左右セグメントを個別に合成し、合成の最終段階で七員環(C 環)を構築する収束的な合成ルートを開発する。

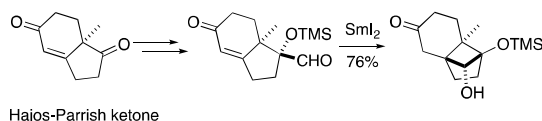


(2) 左右セグメントの合成

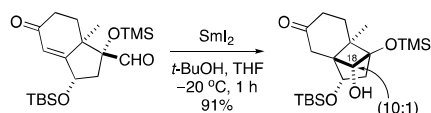
既に、ラジカル反応の中性条件かつ高い反応性を利用して、オキサビシクロ骨格(AB 環)を持つ左セグメントの合成に成功している。D-パントラクトンから不飽和エステルを合成し、Bu₃SnH と AIBN による 6-*exo-trig* 型ラジカル環化反応とヨードエーテル化反応を経ることで、オキサビシクロ骨格(AB 環)を持つ左セグメントの合成に成功している (*Synlett* 2015, 965)。



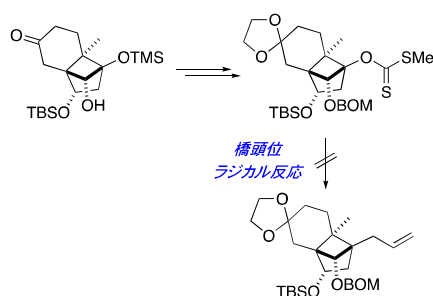
右セグメントは、光学活性な Hajos-Parrish ケトンから四段階で合成したアルデヒド **14** に対して、 SmI_2 でケチニルラジカルを発生させたところ速やかに環化反応が進行して、望むトリシクロデカンを 76% の収率で合成することに成功した。これによって、ラジカル環化によるシクロブタンの構築を鍵反応とする独自の合成法を見出すことができ、高度に歪んだシクロブタンを持つトリシクロ[5.2.1.0^{1,6}]デカン骨格の構築法を確立した (*Chem. Lett.* **2012**, 41, 287-289)。



さらに、確立された方法に従い、ヨウ化サマリウムを用いたラジカル環化反応を検討した。エノンに対して、4 当量のヨウ化サマリウムを $-20\text{ }^\circ\text{C}$ で作用させると、ラジカル環化反応は速やかに進行したが、トリシクロデカンが中程度の収率かつ 10:1 の比で得られた。そこで、収率の向上を目的として添加剤の効果を検討した。HMPA 用いた場合、原料は完全に消費したが収率改善には至らなかったが、 $t\text{BuOH}$ を用いると他の化合物を副生することなくトリシクロデカンが高収率で得られた。

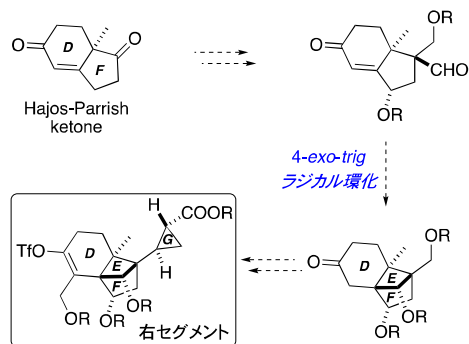


ラジカル環化で得られたトリシクロデカンを用いた Keck アリル化反応を検討した。環化体を 5 段階の変換によって、キサンテートに変換した。得られたに対し、ラジカル開始剤である AIBN または Et_3B とアリルトリブチルスズを用いて Keck アリル化反応を試みたが、アリル基の導入には至らなかった。

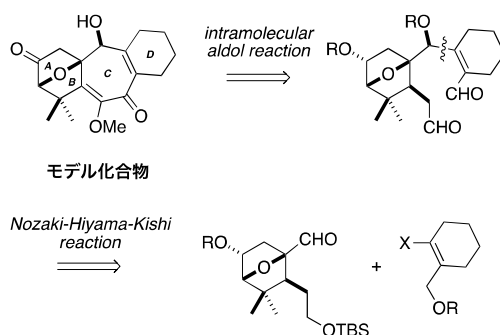


(3) 本研究での合成計画

新たな右セグメントの合成を計画した。Hajos-Parrish ケトンを出発原料として、予め 17 位に側鎖が導入された環化前駆体を合成した後、ヨウ化サマリウムを用いたラジカル環化反応を行う。その後、変換によって、高度に官能基化された右セグメントを合成する計画である。



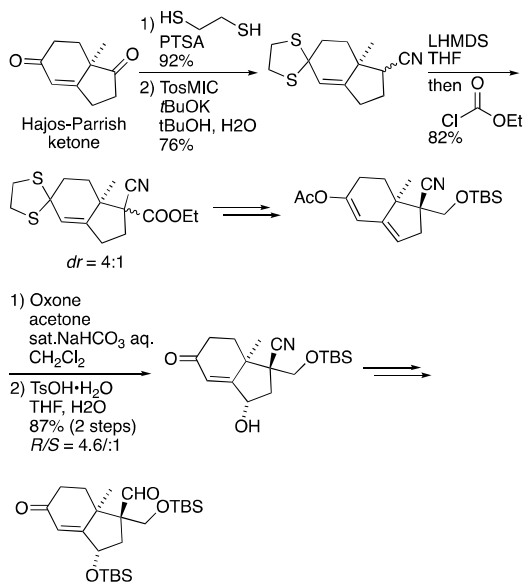
また、先述したように収束的な方法での合成を計画しているが、左右のセグメントを合成終盤で連結し、7員環(C環)を構築する方法はまだ確立していない。そこで、我々は左右のセグメントの連結法とC環構築法を開発するため、ソラノエクレピンAのABCD環を有する四環性モデル化合物を設計し、この合成を目指すこととした。C環構築は、ジアルデヒドの分子内アルドール反応によって達成できると考え、また環化前駆体であるジアルデヒドは、左セグメントとD環セグメントをNHK反応によって連結して、得られる生成物から合成できると考えた。



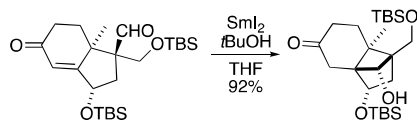
4. 研究成果

(1) 右セグメントの合成

環化前駆体の合成を検討した。Hajos-Parrish ケトン をジチオアセタールで選択的に保護した後、TosMIC によって一段階でニトリルを導入した。次に、LHMDS とクロロギ酸エチルによって側鎖を導入して、エステルを得た。15 位水酸基を導入するために、ジエノールアセテートへ変換した後、DMDO によるエポキシ化と続く加水分解によって、ヒドロキシエノンを高収率で得た。さらに、数段階の官能基変換によって、環化前駆体を合成した。



確立された方法に従い、ヨウ化サマリウムを用いたラジカル環化反応を検討した。エノンに対して、ヨウ化サマリウムと t BuOH を $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ で作用させると、ラジカル環化反応は速やかに進行し、トリシクロデカンが高収率で得られた。

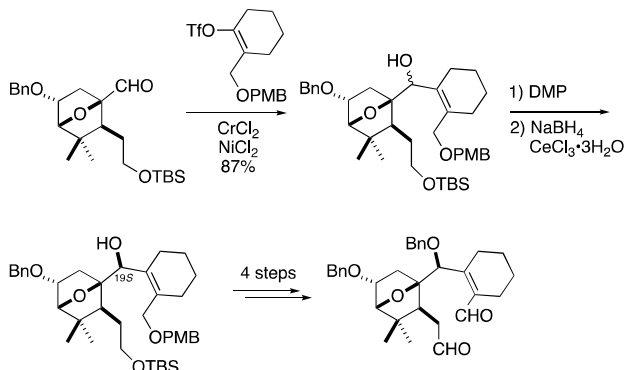


さらに、シクロプロパン化にも成功し、連続する不斉四級炭素を含み高度に歪んだトリシクロ[5.2.1.0^{1,6}]デカンの合成的基盤を確立した。

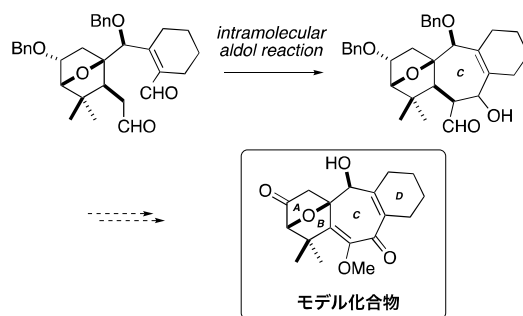
(2)7員環合成

まず、NHK 反応による左セグメントとD環セグメントの連結を試みた。まず、左セグメントであるアルケニルプロミドに対して、DMF溶媒中触媒量の NiCl_2 存在下 CrCl_2 を作用させたところ、望む付加体および副生成物が得られた。溶媒や試薬の当量を検討したが、副生成物を抑えることはできなかった。そこで、より反応性が高いと考えられるアルケニルトリフラートをを用いた場合、副生成物の生成が抑えられ、望む付加体を高収率で合成することに成功した。

生じる19位水酸基にジアステレオ選択性は発現しなかった。そこで、酸化と還元によって19位水酸基の立体配置を整えることとした。検討の結果、付加体の水酸基を Dess-Martin 酸化することで得られるエノンに対し、Luche 還元を行うことで、19位水酸基がソラノエクレピン A の立体配置と同一である(19*S*)-付加体を単一のジアステレオマーとして得ることに成功した。



ジアルデヒドに対して、L-プロリンを作用させると、副生成物が生成し望む7員環を得ることはできなかった。そこで、溶媒の種類や添加剤を検討したが、副生成物が主生成物として得られた。一方、DMSO 溶媒中 L-バリンや L-ヒスチジンをを用いた場合 望む7員環の合成に成功した。する。



以上のように、本研究ではソラノエクレピン A の右側部分に相当するシクロブタンを含むトリシクロ[5.2.1.0^{1,6}]デカンの合成法の確立を目的として研究を行った。光学活性な Hajos-Parrish ケトンから、予め17位に側鎖が導入された環化前駆体を合成した後、ヨウ化サマリウムを用いたラジカル環化反応を検討した結果、望むトリシクロ[5.2.1.0^{1,6}]デカンが得られた。シクロプロパン化によるG環形成も達成し、連続する不斉四級炭素を含み高度に歪んだシクロブタンから構成されるトリシクロ[5.2.1.0^{1,6}]デカン構造の効率的な合成法を確立した。

また、左セグメント(AB環)と右セグメント(D環)を連結し、分子内アルドール反応によって七員環(C環)の構築にも成功した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11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 Jiang, Y.; Ozaki, T.; Harada, M.; Miyasaka, T.; Sato, H.; Miyamoto, K.; Kanazawa, J.; Liu, C.; Maruyama, J.; Adachi, M.; Nakazaki, A.; Nishikawa, T.; Uchiyama, M.; Minami, A.; Oikawa, H.	4. 巻 59
2. 論文標題 Biosynthesis of Indole Diterpene Lolitrems: Radical-Induced Cyclization of an Epoxyalcohol Affording a Characteristic Lolitremane Skeleton.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Angew. Chem. Int. Ed.	6. 最初と最後の頁 17996-18002
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202007280	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 Uenoyama, R.; Miyazaki, T.; Hurst, J. L.; Beynon, R. J.; Adachi, M.; Murooka, T.; Onoda, I.; Miyazawa, Y.; Katayama, R.; Yamashita, T.; Kaneko, S.; Nishikawa, T.; Masao Miyazaki, M.	4. 巻 7
2. 論文標題 The characteristic response of domestic cats to plant iridoids allows them to gain chemical defense against mosquitoes.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci. Adv.	6. 最初と最後の頁 eabd9135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.abd9135	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 Suo, R.; Kashitani, M.; Oyama, H.; Adachi, M.; Nakahigashi, R.; Sakakibara, R.; Nishikawa, T.; Sugita, H.; Itoi, S.	4. 巻 19
2. 論文標題 First Detection of Tetrodotoxins in the Cotylean Flatworm Prosthionostomum trilineatum.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mur. Drug.	6. 最初と最後の頁 40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/md19010040	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 Jiang, Y.; Ozaki, T.; Harada, M.; Miyasaka, T.; Sato, H.; Miyamoto, K.; Kanazawa, J.; Liu, C.; Maruyama, J.; Adachi, M.; Nakazaki, A.; Nishikawa, T.; Uchiyama, M.; Minami, A.; Oikawa, H.	4. 巻 59
2. 論文標題 Biosynthesis of Indole Diterpene Lolitrems: Radical-Induced Cyclization of an Epoxyalcohol Affording a Characteristic Lolitremane Skeleton.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Angew. Chem. Int. Ed.	6. 最初と最後の頁 17996-18002
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202007280	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 Uenoyama, R.; Miyazaki, T.; Hurst, J. L.; Beynon, R. J.; Adachi, M.; Murooka, T.; Onoda, I.; Miyazawa, Y.; Katayama, R.; Yamashita, T.; Kaneko, S.; Nishikawa, T.; Masao Miyazaki, M.	4. 巻 7
2. 論文標題 The characteristic response of domestic cats to plant iridoids allows them to gain chemical defense against mosquitoes.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci. Adv.	6. 最初と最後の頁 eabd9135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.abd9135	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 Suo, R.; Kashitani, M.; Oyama, H.; Adachi, M.; Nakahigashi, R.; Sakakibara, R.; Nishikawa, T.; Sugita, H.; Itoi, S.	4. 巻 19
2. 論文標題 First Detection of Tetrodotoxins in the Cotylean Flatworm Prosthlostomum trilineatum.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mur. Drug.	6. 最初と最後の頁 40-49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/md19010040	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 Adachi, M.; Miyasaka, T.; Kudo, Y.; Sugimoto, K.; Yotsu-Yamashita, M.; Nishikawa, T.	4. 巻 21
2. 論文標題 Total Syntheses and Determination of Absolute Configurations of Cep-212 and Cep-210, Predicted Biosynthetic Intermediates of Tetrodotoxin Isolated from Toxic Newt.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Org. Lett.	6. 最初と最後の頁 780-784
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.8b04043	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 Ushida, N.; Nagai, N.; Adachi, M.; Nishikawa, T.	4. 巻 30
2. 論文標題 A Concise Stereocontrolled Synthesis of an α -Carbagalactose Segment of RCAI-56, a Candidate of Anticancer Agent.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 977-981
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0037-1611806	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 Ono, Y.; Nakazaki, A.; Ueki, K.; Higuchi, K.; Sriphana, U.; Adachi, M.; Nishikawa, T.	4. 巻 84
2. 論文標題 Asymmetric Synthesis of the Aromatic Fragment of Suspendole.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 9750-9757
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.9b01597	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 Dammjanovic, J.; Matsunaga, N.; Adachi, M.; Nakano, H.; Iwasaki, Y.	4. 巻 120
2. 論文標題 Facile Enzymatic Synthesis of Phosphatidylthreonine Using an Engineered Phospholipase D.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Eur. J. Lipid Sci. Technol.	6. 最初と最後の頁 1800089
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejlt.201800089	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 Adachi, M.; Miyasaka, T.; Kudo, Y.; Sugimoto, K.; Yotsu-Yamashita, M.; Nishikawa, T.	4. 巻 21
2. 論文標題 Total Syntheses and Determination of Absolute Configurations of Cep-212 and Cep-210, Predicted Biosynthetic Intermediates of Tetrodotoxin Isolated from Toxic Newt.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Org. Lett.	6. 最初と最後の頁 780-784
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.8b04043	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14件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 安立 昌篤、川平浩希、土井 隆行
2. 発表標題 Solid Phase Synthesis of Heterocyclic Compounds by Suzuki-Miyaura Cross Coupling Reaction
3. 学会等名 令和2年度化学系学協会東北大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 安立 昌篤、柳 誠人、幸木 謙典、宮澤 悠、駒田 武馬、西川 俊夫、土井 隆行
2. 発表標題 Synthetic Studies on Right Segment of Solanoclepin A, a Hatching Agent of Potato Cyst Nematode
3. 学会等名 令和2年度化学系学協会東北大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 安立 昌篤、柳 誠人、幸木 謙典、宮澤 悠、駒田 武馬、西川 俊夫、土井 隆行
2. 発表標題 ジャガイモシスト線虫孵化促進物質ソラノエクレピン A の右側部分の合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮坂 忠親、安立 昌篤、工藤 雄大、杉本 敬太、山下 まり、西川 俊夫
2. 発表標題 テトロドトキシン推定生合成中間体Cep-212とCep-210の全合成と絶対立体配置の決定
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 宮坂忠親、安立昌篤、西川俊夫
2. 発表標題 テトロドトキシンの推定生合成中間体の合成研究
3. 学会等名 日本農芸化学会2020年度大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 立松怜史、安立昌篤、西川俊夫
2. 発表標題 ジャガイモシスト線虫孵化促進物質ソラノエクレピンAのA B C D環部分の合成研究
3. 学会等名 日本農芸化学会2020年度大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柴田将貴、西川俊夫、安立昌篤
2. 発表標題 ブルミスクレリンAの合成研究
3. 学会等名 日本農芸化学会2020年度大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮坂忠親、安立昌篤、杉本敬太、山下まり、西川俊夫
2. 発表標題 テトロドトキシン推定生成中間体の合成研究
3. 学会等名 第113回有機合成シンポジウム2018年
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 塚本匡顕、千葉雪絵、角替俊輔、山田智士、若森 実、日高 将文、長 由扶子、安立昌篤、榊原 良、所 聖太、今津拓也、佐竹佳樹、西川俊夫、山下まり、此木敬一
2. 発表標題 テトロドトキシン類縁体に対する電位依存性ナトリウムチャネルの感受性評価
3. 学会等名 第60回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名	Tadaaki Tsukamoto, Yukie Chiba, Shunsuke Tsunogae, Tomoshi Yamada, Yuko Cho, Ryo Sakakibara, Takuya Imazu, Shouta Tokoro, Yoshiki Satake, Yuki Ishikawa, Yoshiki Nakane, Masaatsu Adachi, Atsuo Nakazaki, Toshio Nishikawa, Minoru Wakamori, Mari Yotsu-Yamashita, Keiichi Konoki
2. 発表標題	Sensitivity of the voltage-gated sodium channel subtypes, Nav1.1 to Nav1.7, against guanidine-containing natural products and their analogues
3. 学会等名	The 1st International Symposium on Chemical Communication (ISCC2019)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	宮坂忠親、安立昌篤、工藤雄大、杉本敬太、山下まり、西川俊夫
2. 発表標題	テトロドトキシンの推定生合成中間体の全合成と絶対立体配置の決定
3. 学会等名	日本農芸化学会2019年度大会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	立松怜史、安立昌篤、西川俊夫
2. 発表標題	ジャガイモシスト線虫孵化促進物質ソラノエクレピンA左側部分の合成研究
3. 学会等名	日本農芸化学会2019年度大会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	杉本敬太、工藤雄大、宮坂忠親、安立昌篤、長 由扶子、此木敬一、千葉親文、西川俊夫、山下まり
2. 発表標題	テトロドトキシンの推定生合成中間体のテトロドトキシン含有生物への投与
3. 学会等名	日本農芸化学会2019年度大会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名 西川俊夫、中崎敦夫、安立昌篤
2. 発表標題 天然物の網羅的合成と新生物機能の解明
3. 学会等名 日本農芸化学会2019年度大会シンポジウム「農芸化学における有機合成の力 その視点と未来」
4. 発表年 2019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