

平成22年6月1日現在

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2007～2009

課題番号：19350023

研究課題名（和文） 海洋産ポリ環状エーテルの効率的全合成

研究課題名（英文） Efficient Synthesis of Marine Polycyclic Ethers

研究代表者

門田 功 (KADOTA ISAO)

岡山大学・大学院自然科学研究科・教授

研究者番号：30250666

研究成果の概要（和文）：近年、海洋産の生理活性天然物が多く注目を集めている。中でも、渦鞭毛藻が生産するポリ環状エーテル類は、その特異な構造と強力な生理活性から魅力的かつチャレンジングな合成ターゲットとして興味を持たれている。また、これらの化合物は天然からは極微量しか得られず、生理活性に関する詳細な研究が行われていないため、化学合成による試料供給が重要な課題となっている。本研究では、分子内アリル化反応と閉環メタセシス反応を基盤とする収束的合成法を利用し、ブレベナルおよびシガトキシン CTX3C の合成研究を行った。

研究成果の概要（英文）：In recent years there has been an explosion of interest in biologically active natural products of marine origin. Due to their structural novelty and toxicity, polycyclic ethers isolated from marine algae are particularly attractive targets for synthetic chemists. Since further biological studies are hampered by the limited availability from nature, chemical synthesis has been the sole realistic way to obtain sufficient amounts of the polycyclic ethers. In this study, convergent synthesis of brevenal and ciguatoxin CTX3C via the intramolecular allylation followed by ring-closing metathesis were examined.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	7,300,000	2,190,000	9,490,000
2008年度	3,700,000	1,110,000	4,810,000
2009年度	3,700,000	1,110,000	4,810,000
年度			
年度			
総計	14,700,000	4,410,000	19,110,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：合成有機化学・天然有機化合物

1. 研究開始当初の背景

赤潮原因毒ブレベトキシシンBに代表されるポリ環状エーテル類は、海洋産の渦鞭毛藻が生産する神経毒であり、その巨大な分子構造と強力な生理活性は多くの注目を集めている。これらの化合物は、神経細胞のイオンチャンネルに作用して毒性を発現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、現在のところ天然からの入手が極めて困難であるため、生物学的研究が遅れている。

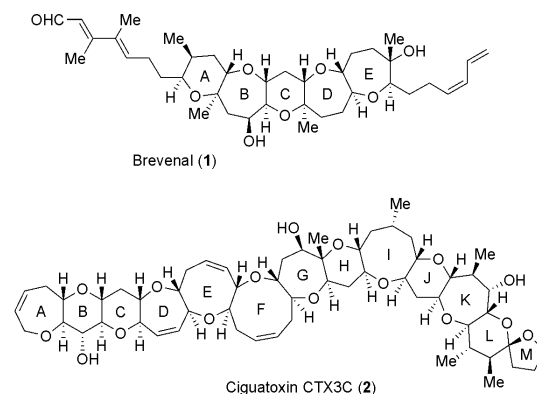
2. 研究の目的

本研究の目的は、これらポリ環状エーテル類の効率良い合成ルートを確認することにある。本研究によって化学合成による試料供給法を確認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することができる。すなわち、分子プローブ創成や天然物の誘導体化により標的タンパク同定および活性発現機構の解明が可能となる。その結果を分子設計にフィードバックすることにより、中毒の予防や治療法の確立、さらにはイオンチャンネルの機能解明やチャンネル性疾患の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

ポリ環状エーテル類は巨大かつ複雑な分子骨格を有しており、効率的な合成を実現するには収束的な分子構築法が必要となる。本研究では、その基本戦略として分子内アリル化反応と閉環メタセシス反応を基盤とする合成法を活用し、ブレベナール(1)およびシガトキシシンCTX3C(2)をターゲットとして全合成研究を行った(Figure 1)。

Figure 1.



4. 研究成果

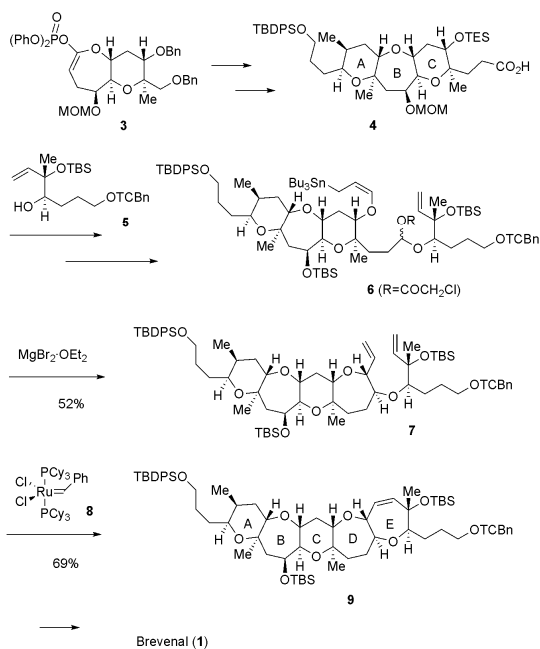
(1)ブレベナールの全合成

ブレベナール(1)は、赤潮の原因となる渦鞭毛藻から単離、構造決定された五環性の化合物である。この化合物は、赤潮原因毒であるブレベトキシシンBの、電位依存性ナトリウムチャンネルへの結合を競争的に阻害することが知られている。しかし他のポリ環状エーテルとは異なり、毒性を示さないため、イオンチャンネル研究のための無毒な分子プローブとして注目されている。また最近では、気管支粘液除去作用があることも報告されており、ぜんそくの治療薬としての可能性が注目されている。他のポリ環状エーテルに類似した構造を有していながら、なぜこのような生理活性を示すのかが大変興味を持たれるところであるが、試料の入手が困難であり、活性発現機構については明らかになっていない。本研究では、ブレベナールの効率的な全合成を目指し、収束的な合成ルートについて検討した。

まず、デオキシリボースから合成したエノールホスフェート3に対し、鈴木-宮浦カップリングなどを行いABC環部に相当するカルボン酸4合成した。この4とE環部前駆体となるアルコール5をエステル縮合反応によって連結した後、数段階の変換を経て環化前

駆体である α -アセトキシエーテル **6** を合成した。この **6** に対してルイス酸を作用させたところ、分子内アリル化反応が進行し、目的の環化体 **7** が単一物として得られてきた。得られたジエン **7** に対して Grubbs 触媒 **8** による閉環メタセシスを行い、5 環性化合物 **9** を合成した (Scheme 1)。さらに数段階の操作によって左右の側鎖を導入し、ブレベナール (**1**) の全合成を達成した。合成した **1** の各種スペクトルデータは天然物のものと完全に一致した。本合成での最長直線工程数は 57 段階、総収率は 1.2% であった。

Scheme 1



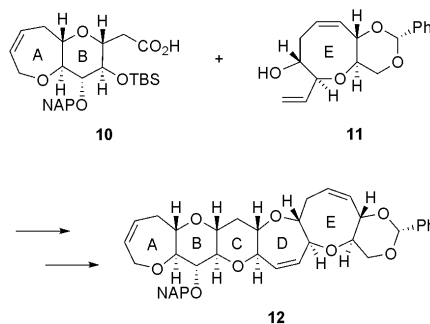
(2) シガトキシン CTX3C の合成研究

珊瑚礁海域では食用の魚介類が突然毒化し、大規模な食中毒を引き起こすため深刻な問題となっている。これはシガテラ中毒と呼ばれ、その患者数は年間二万人以上と推定されている。その原因物質はポリ環状エーテル構造を有するシガトキシン類である。シガトキシン類は食物連鎖によって魚介類に蓄積されるため、毒魚の特定が困難である。流通

手段の発達により、最近では日本国内での中毒例も報告されるようになってきている。シガテラ中毒の予防や治療法開発に向けた研究を行うためには、原因毒であるシガトキシン類の入手が不可欠であるが、現在のところ、天然からの入手がほぼ不可能であり、化学合成による供給が重要な課題となっている。本研究では、シガトキシン類の実用的供給法確立を目的とし、類縁体の一つであるシガトキシン CTX3C (**2**) の収束的合成について検討した。

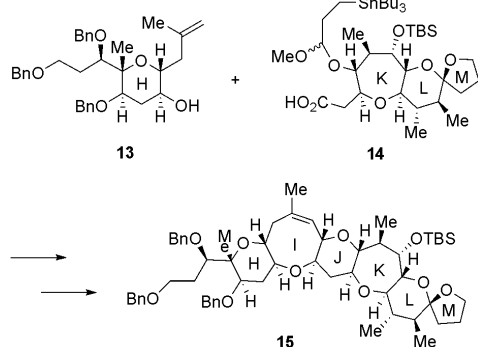
CTX3C (**2**) は 13 個のエーテル環からなる巨大な構造を有しているため、その合成に当たっては高度に収束的な合成ルートが必要となる。そこで、分子を大きく 2 つのフラグメントに分割して合成し、連結することとした。まず、Scheme 2 に示すように、AB 環部カルボン酸 **10** と E 環部アルコール **11** を分子内アリル化と閉環メタセシスを基盤とする手法により連結し、分子右側に相当する A-E 環フラグメント **12** を合成した。

Scheme 2



次に分子左側の H-M 環部の合成を行った。H 環部アルコール **13** と、KLM 環部に相当するカルボン酸 **14** を連結した後、これまでと同様の手法を用いて IJ 環部を構築し、H-M 環部 **15** を得ることができた。これによって、シガトキシン CTX3C (**2**) の全合成に必要な 2 大フラグメント、A-E 環部 **12** および H-M 環部 **15** の合成ルートを確立することができた。

Scheme 3



以上のように、分子内アリル化と閉環メタセシスを基盤とする主食的分子構築法を活用することで、ブレベナールの全合成を達成し、さらにシガトキシン CTX3C の左右フラグメントの合成ルートを確認することができた。これによって化学合成による試料供給が可能となり、ポリ環状エーテル類の活性発現機構の解明や標的タンパク同定などへの道が開けたといえる。

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 12 件)

1. Takamura, H.; Kadonaga, Y.; Kadota, I.; Uemura, D., Stereoselective synthesis of the C14-C24 degraded fragment of symbiodinolide. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, (19), 2603-2605.
2. Kadota, I.; Abe, T.; Uni, M.; Takamura, H.; Yamamoto, Y., Convergent synthesis of the A-E ring segment of ciguatoxin CTX3C. *Tetrahedron* **2009**, 65, (37), 7784-7789.
3. Takamura, H.; Kadonaga, Y.; Yamano, Y.; Han, C.; Kadota, I.; Uemura, D., Stereoselective synthesis and absolute configuration of the C33-C42 fragment of symbiodinolide. *Tetrahedron* **2009**, 65, (36), 7449-7456.
4. Takamura, H.; Murata, T.; Asai, T.; Kadota, I.; Uemura, D., Stereoselective Synthesis and Absolute Configuration of the C1'-C25' Fragment of Symbiodinolide. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, (17), 6658-6666.
5. Kadota, I.; Yamagami, Y.; Fujita, N.;

Takamura, H., Selective cleavage of primary MPM ethers with TMSI/Et₃N. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, (31), 4552-4553.

6. Murata, T.; Sano, M.; Takamura, H.; Kadota, I.; Uemura, D., Synthesis and Structural Revision of Symbiodinolide C23-C34 Fragment. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, (13), 4797-4803.
7. Takamura, H.; Kikuchi, S.; Nakamura, Y.; Yamagami, Y.; Kishi, T.; Kadota, I.; Yamamoto, Y., Total Synthesis of Brevenal. *Org. Lett.* **2009**, 11, (12), 2531-2534.
8. Takamura, H.; Yamagami, Y.; Ito, T.; Ito, M.; Arimoto, H.; Kadota, I.; Uemura, D., A transannular Diels-Alder strategy for the construction of the CDE ring system of nakiterpiosin. *Heterocycles* **2009**, 77, (1), 351-364.
9. Takamura, H.; Kadonaga, Y.; Yamano, Y.; Han, C.; Aoyama, Y.; Kadota, I.; Uemura, D., Synthesis and structural determination of the C33-C42 fragment of symbiodinolide. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, (8), 863-866.
10. Takamura, H.; Ando, J.; Abe, T.; Murata, T.; Kadota, I.; Uemura, D., Stereocontrolled synthesis of the C79-C96 fragment of symbiodinolide. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, (31), 4626-4629.
11. Kadota, I.; Abe, T.; Uni, M.; Takamura, H.; Yamamoto, Y., A cross-metathesis approach to the stereocontrolled synthesis of the AB ring segment of ciguatoxin. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, (22), 3643-3647.
12. Gridnev, I. D.; Kikuchi, S.; Touchy, A. S.; Kadota, I.; Yamamoto, Y., Solvent-Controlled Stereoselective Formation of a Cyclic Ether in the Lewis Acid-Mediated Allylation of an α -Chloroacetoxy Acyclic Ether. Very High Stereoselectivity in CH₃CN vs Low Stereoselectivity in CH₂Cl₂. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, (22), 8371-8375.

[学会発表] (計 22 件)

1. 阿部享史、シガトキシン CTX3C の HIJKLM 環部の合成研究、日本化学会第 90 春期年会、2010 年 3 月 28 日、大阪
2. 藤田直弥、シガトキシン CTX3C の EFGH 環部の合成研究、日本化学会第 90 春期年会、2010 年 3 月 28 日、大阪
3. 門田 功、海洋産天然物ブレベナールの全合成 (招待講演)、2009 年日本化学会西日本大会、2009 年 11 月 7 日、松山
4. 山神雄司、ブレベナールの全合成、第 51 回天然有機化合物討論会、2009 年 10 月 9 日、名古屋
5. 山神雄司、ブレベナールの全合成、日本

- 化学会第 89 春季年会、2009 年 3 月 29 日、船橋
6. 門田 功、海洋産ポリ環状エーテルの合成戦略（招待講演）、第 24 回若手化学者のための化学道場、2008 年 9 月 11 日、徳島
 7. 門田 功、Convergent Synthesis of Marine Polycyclic Ethers（招待講演）、5th International Symposium on Integrated Synthesis、2008 年 9 月 5 日、神戸
 8. 阿部享史、シガトキシン CTX3C の A-E 環部の合成研究、日本化学会第 88 春季年会、2008 年 3 月 28 日、東京

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

<http://chem.okayama-u.ac.jp/~organic/homejpn.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

門田 功 (KADOTA ISAO)

岡山大学・大学院自然科学研究科・教授

研究者番号：30250666

(2) 研究分担者

高村 浩由 (TAKAMURA HIROYOSHI)

岡山大学・大学院自然科学研究科・助教

研究者番号：70422798