

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月29日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究（A）

研究期間：2009～2011

課題番号：21241050

研究課題名（和文）巨大複雑天然物の実践的全合成と機能解析

研究課題名（英文）Total Synthesis and Functional Analysis of Complex Natural Products

研究代表者

佐々木 誠（SASAKI MAKOTO）

東北大学・大学院生命科学研究科・教授

研究者番号：80235267

研究成果の概要（和文）：巨大で複雑な構造を有する生物活性天然物の効率的な全合成研究を行った。強力な抗真菌活性を示すポリエーテル天然物ガンビエル酸Aの世界初の全合成を達成し、先に提唱した改訂立体構造式が正しいことを証明した。致死性海産毒ポリカバノシドAの収束的な全合成ルートを開発し、各種類縁体合成への道を拓いた。細胞骨格タンパク質アクチンに作用するポリエーテルマクロリド、ゴニオドミンAについて、チオエステルのStille型クロスカップリング反応を基盤として全合成に必要なフラグメントの効率的合成法を確立した。

研究成果の概要（英文）：Efficient synthetic routes to architecturally complex natural products with potent biological activities and molecular weights over 500 have been developed for exploring their biological functions. In particular, the first total synthesis and complete stereostructure determination of gambieric acid A have been accomplished. An efficient total synthesis of polycavernoside A has been also achieved in a convergent approach. In addition, efficient synthetic routes to the C1-C16 and C12-C36 fragments of goniodomin A have been developed by exploiting Stille-type coupling of thioesters.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	13,100,000	3,930,000	17,030,000
2010年度	10,600,000	3,180,000	13,780,000
2011年度	10,000,000	3,000,000	13,000,000
年度			
年度			
総計	33,700,000	10,110,000	43,810,000

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：生物分子科学・生物分子科学

キーワード：生物活性分子の設計・合成、天然物全合成

1. 研究開始当初の背景

海洋生物由来の化合物は、陸上生物の代謝産物には見られない特異な化学構造、強力な生物作用と切れ味の鋭さをもつ。中でも、高度に官能基化された巨大ポリエーテル天然物やポリエーテルマクロリド類の示す強力かつ多様な生物活性と作用の特異性は、新たな医薬品開発やケミカルバイオロジー研究の鍵化合物として期待されている。しかし、

天然から極微量しか試料調達できないために、標的タンパク質や詳細な作用機構についてその多くが未解明である。加えて、天然物の構造を化学修飾することが困難であるため、構造活性相関に関する知見も非常に乏しい状況にある。これらの問題を解決するためには、実用的な有機合成による物質供給と新しい生体機能分子の創製を基盤とした機能解析が不可欠である。

2. 研究の目的

本研究では、強力かつ重要な生物活性を示す巨大で複雑な構造をもつ海洋天然物のグラムスケールでの供給と多様な構造類縁体の合成を可能にする高効率かつ実践的な全合成ルートを確認することを第一の目的とした。さらに、構造活性相関の解明、生物活性発現機構の解明のための分子プローブ開発と生体機能解析に貢献することを第二の目的とした。具体的には、強力な抗真菌活性を有するポリエーテル天然物ガンビエル酸 A、強力な致死毒性を有する極微量マクロリド・ポリカバノシド類、細胞骨格タンパク質アクチンに作用するポリエーテルマクロリド・ゴニオドミン A の実践的全合成ルートの開発と機能解析に取り組んだ。

3. 研究の方法

(1) ガンビエル酸類の全合成研究

ガンビエル酸 A (1) の J 環部側鎖は、全合成の終盤で導入することとし、9 環性ポリエーテル骨格を A/BCD 環部 2 と GHIJ 環部 3 の鈴木-宮浦反応による連結、続く EF 環部の構築により合成することを計画した (図 1)。さらに、A/BCD 環部 2 は、A/B 環部 4 とエノールホスフェート 5 から合成することとした。一方、GHIJ 環部 3 の前駆体 6 はアルドール反応によるフラグメント連結と脱水環化を鍵工程として合成することを計画した。

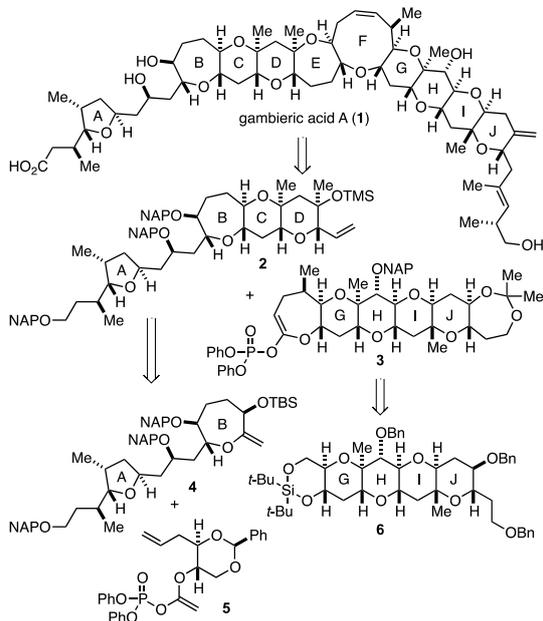


図 1 ガンビエル酸 A の合成計画

(2) ポリカバノシド類の全合成研究

既知化合物 7 を鍵中間体として設定し、マクロリド骨格を C1-C8 フラグメント 9 と C9-C16 フラグメント 10 の鈴木-宮浦反応による連結により合成することを計画した (図

2)。

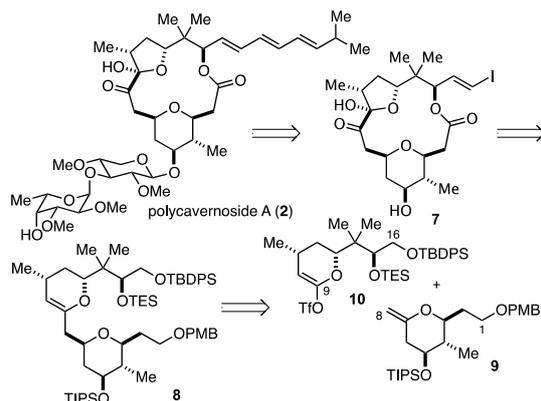


図 2 ポリカバノシド A の合成計画

(3) ゴニオドミン A の全合成研究

多様な構造類縁体の合成を視野に入れた柔軟性の高い全合成ルートとして、3 つのフラグメント 11~13 を連結して分子を組み上げる収束的合成を計画した (図 3)。

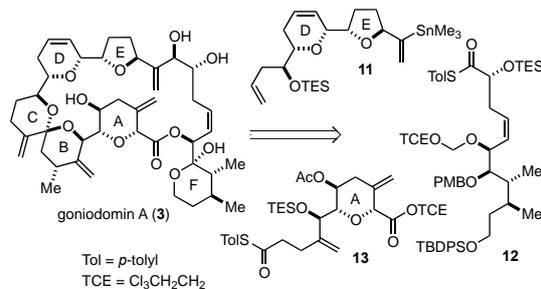


図 3 ゴニオドミン A の合成計画

4. 研究成果

(1) ガンビエル酸類の全合成研究

① ガンビエル酸 B の A/BC 環部モデル化合物 14 (図 4) を合成し、天然物の当該部分と NMR データを比較することにより、ガンビエル酸類のポリエーテル骨格の絶対立体配置は提出構造式と逆であると結論した。

② 既に報告したガンビエル酸類の 9 環性ポリエーテル骨格の合成法では、C25 位の立体制御が困難であり、解決すべき課題として残されていた。本研究では、7 員環エーテル構造の立体化学的特性を活用して C25 位の立体制御を行うことにより、分子中央部 DEFG 環部 15 (図 4) の立体選択的合成法を開発した。

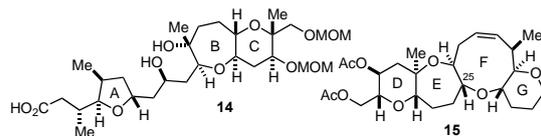


図 4 A/BC 環及び DEFG 環部モデル化合物

③ 2 回の鈴木-宮浦反応と閉環メタセシスを鍵工程として、A/BCD 環部フラグメント 2 の

収束的合成法を確立した。また、アルドール反応による G 環と J 環の連結、脱水環化による H 環の構築、還元的エーテル化による I 環構築を鍵工程とする GHJI 環部フラグメント **6** のグラムスケールでの収束的合成法を開発した。さらに、 CeCl_3 を用いる改良 Julia-Kocienski 反応による J 環側鎖の構築法を開発した。

A/BCD 環部フラグメント **2** と GHJI 環部フラグメント **6** から誘導したエノールホスフェート **3** を鈴木-宮浦反応により連結し、エノールエーテル **16** を高収率で得た (図 5)。モデル化合物 **15** の合成で得た知見に基づき、C25 位の立体化学を制御シケトン **17** へと変換し、 α -ヒドロキシケトンへの誘導と 7 員環の酸化開裂を経てエステル **18** へと誘導した。E 環をラクトンとして構築した後、混合チオアセタール **19** へと変換し、立体選択的なアリル化によりジエン **20** を合成した。閉環メタセシスにより F 環を構築し、ガンビエル酸 A の全ポリエーテル骨格 **21** の合成を達成した。さらにメチルケトン **22** へと変換し、スルホン **23** を用いた Julia-Kocienski 反応を CeCl_3 存在下に行い、望みの立体配置を有するオレフィン **24** を得た。最後に、NAP 基の酸化的脱保護、C1 位ヒドロキシ基の官能基選択的酸化を行い、ガンビエル酸 A (**1**) の世界初の全合成に成功した。合成品の各種スペクトルデータは天然物のそれらと完全に一致した。また、合成品の比旋光度は天然物のそれと良い一致を示した。これにより、先に提唱したガンビエル酸類の改訂立体構造が正しいことを証明した。

(2) ポリカバノシド類の全合成研究

C1-C8 フラグメント **9** のテトラヒドロピラン環は、キラルクロム錯体 **27** を用いるアルデヒド **25** とジエン **26** の不斉ヘテロ Diels-Alder 反応により高エナンチオ選択的に合成した (図 6)。一方、C9-C16 フラグメント **10** は、キラルスルホンアミド **31** を用いる不斉プレニル化を鍵反応として合成した。(+)シトロネラルールから誘導したアルデヒド **30** に対してスルホンアミド **31** の存在下でプレニル化を行い、アルコール **32** を単一の立体異性体として得た。末端オレフィンを経たジアステレオ選択的にジヒドロキシ化した後、ラクトン **33** を経てエノールトリフラート **10** へと導いた。

エキソオレフィン **9** のヒドロホウ素化により得られるアルキルボランとエノールトリフラート **10** の鈴木-宮浦反応は、 Cs_2CO_3 水溶液、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})/\text{Ph}_3\text{As}$ 触媒存在下、高収率で進行した (図 7)。エノールエーテル **8** を MeOH 中で *m*CPBA 酸化し、得られたヒドロキシメチルアセタールを酸化してケトン **34** へと誘導した。続く 3 段階でヒドロキシカルボン酸 **35** へと変換し、マクロラクトン環の構築を試

みた。種々反応条件の検討の結果、改良 Keck

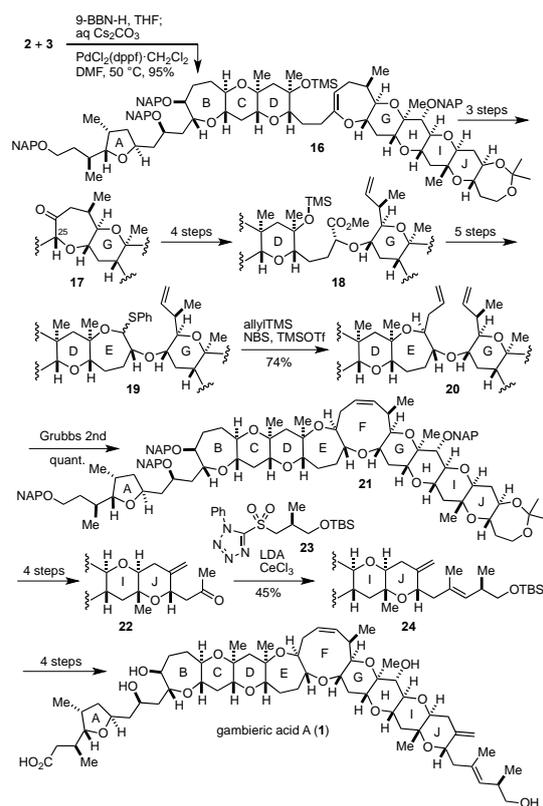


図 5 ガンビエル酸 A の全合成

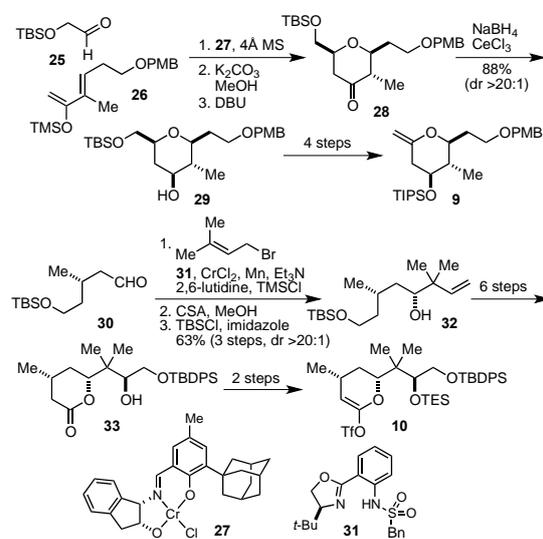


図 6 フラグメントの合成

法により望みのマクロリド **36** がほぼ定量的に得られることを見出した。さらに 4 段階の反応を経て鍵中間体 **7** へと誘導した。

2 糖部チオグリコシド **37** によるグリコシル化、ビニルスズ **38** との Stille 反応によるトリエン側鎖の導入を行ってポリカバノシド A (**2**) の全合成を達成した。

(3) ゴニオドミン A の全合成研究
チオエステルとビニルスズの Stille 型クロ

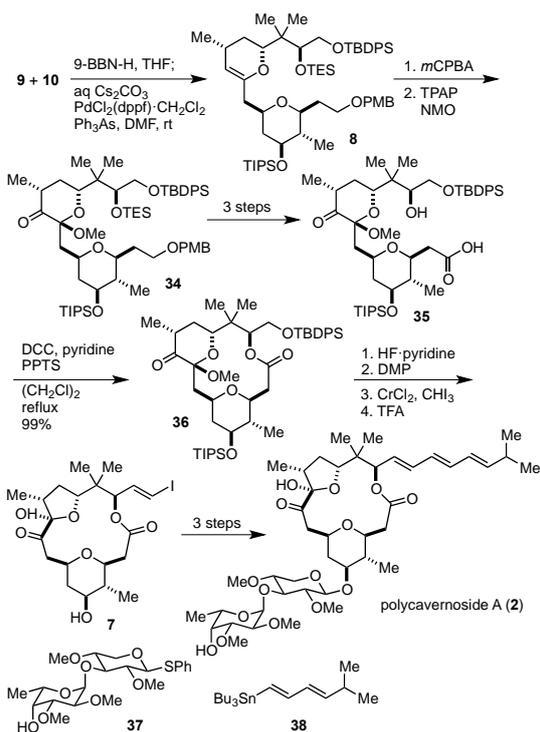


図7 ポリカバノシド A の全合成

スカップリング反応によるフラグメント連結を基本戦略として、BC 環スピロアセタールを含む C1-C16 フラグメント **39** の収束的合成を達成した (図 8)。

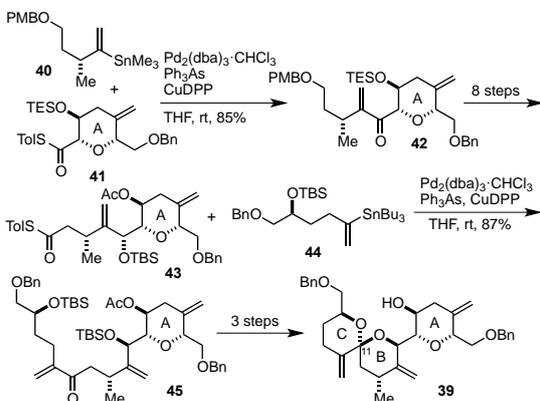


図8 C1-C16 フラグメントの合成

市販の **46** を出発原料として、アリルアルコール **47** の不斉エポキシ化/5-*exo* 環化による E 環構築を経てアルデヒド **49** を合成した。さらに、ホスホニウム塩 **50** を用いた Wittig 反応と還元的エーテル化を経て D/E 環部 **53** を立体選択的かつ収束的に合成した。さらに、キレーション制御のアリル化を経てビニルスズ **11** の合成を行った (図 9)。

次に、D-リンゴ酸 (**54**) を出発原料に用い、その不斉中心を利用した基質制御により、ア

ルデヒド **55** を立体選択的に合成した。さらに、ヨウ化アルキニル **56** との野崎-檜山-岸

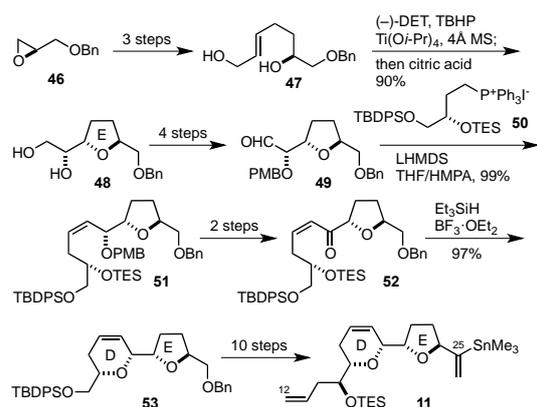


図9 C12-C25 フラグメントの合成

反応によるカップリングを経て、チオエステル **12** のグラムスケールでの合成を達成した。ビニルスズ **11** とチオエステル **12** の Stille 型クロスカップリングは高収率でエノン **59** を与え、さらに Luche 還元による C26 位ケトンの立体選択的還元、末端オレフィンの選択的ヒドロホウ素化を含む 8 段階の反応により C12-C36 フラグメント **60** の立体選択的合成を達成した (図 10)。

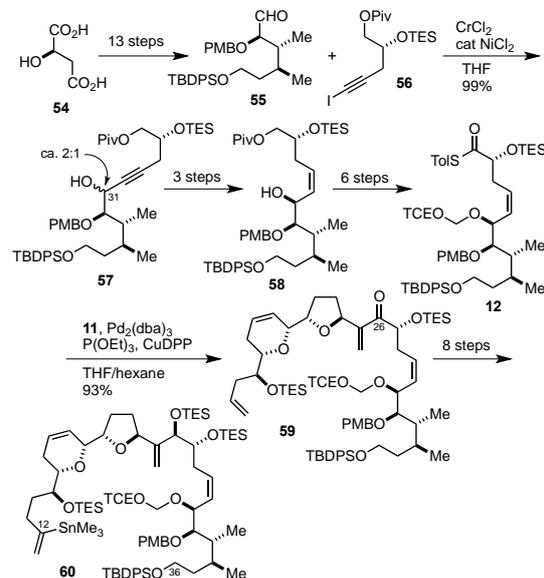


図10 C12-C36 フラグメントの合成

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 38 件)

1. Yusuke Kasai, Takanori Ito, Makoto Sasaki, Total synthesis of (-)-polycavernoside A: Suzuki-Miyaura coupling approach, *Org. Lett.*, **14**, in press (2012), 査読有。

2. Haruhiko Fuwa, Naoki Ichinokawa, Kenkichi Noto, Makoto Sasaki, Stereoselective synthesis of 2,6-*cis*-substituted tetrahydropyrans: Brønsted acid-catalyzed intramolecular oxa-conjugate cyclization of α,β -unsaturated ester surrogates, *J. Org. Chem.*, **77**, 2558–2607 (2012), 査読有.
3. Haruhiko Fuwa, Makoto Ebine, Makoto Sasaki, Recent applications of Suzuki–Miyaura cross-coupling to complex polycyclic ether synthesis, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* (Special Issue in English), **69**, 1251–1262 (2011), 査読有.
4. Koichi Tsubone, Keisuke Hashizume, Haruhiko Fuwa, Makoto Sasaki, Studies toward the total synthesis of gambieric acids, potent antifungal polycyclic ethers: convergent synthesis of a fully elaborated GHIJ-ring fragment, *Tetrahedron*, **67**, 6600–6615 (2011), 査読有.
5. Haruhiko Fuwa, Kenkichi Noto, Makoto Sasaki, Biosynthesis-inspired intramolecular oxa-conjugate cyclization of α,β -unsaturated thioesters: Stereoselective synthesis of 2,6-*cis*-substituted tetrahydropyrans, *Org. Lett.*, **13**, 1820–1823 (2011), 査読有.
6. Haruhiko Fuwa, Motohiro Nakajima, Jinglu Shi, Yoshiyuki Takeda, Tomoyuki Saito, Makoto Sasaki, A convergent synthesis of the C1–C16 segment of goniodomin A via palladium-catalyzed organostannane-thioester coupling, *Org. Lett.*, **13**, 1106–1109 (2011), 査読有.
7. Koichi Tsubone, Keisuke Hashizume, Haruhiko Fuwa, Makoto Sasaki, Studies toward the total synthesis of gambieric acids: Convergent synthesis of the GHIJ-ring fragment having a side chain, *Tetrahedron Lett.*, **51**, 548–551 (2011), 査読有.
8. Tomoyuki Saito, Haruhiko Fuwa, Makoto Sasaki, Synthetic studies on goniodomin A: Convergent synthesis of the C15–C36 segment via palladium-catalyzed organostannane-thioester coupling, *Tetrahedron*, **66**, 429–445 (2011), 査読有.
9. Haruhiko Fuwa, Sayaka Noji, Makoto Sasaki, Studies toward the total synthesis of gambieric acids: Stereocontrolled synthesis of a DEFG-ring model compound, *J. Org. Chem.*, **75**, 5072–5082 (2010), 査読有.
10. Haruhiko Fuwa, Kenkichi Noto, Makoto Sasaki, Stereoselective synthesis of substituted tetrahydropyrans via domino olefin cross-metathesis/intramolecular oxa-conjugate cyclization, *Org. Lett.*, **12**, 1636–1639 (2010), 査読有.
11. Makoto Ebine, Yuto Suga, Haruhiko Fuwa, Makoto Sasaki, Highly efficient synthesis of medium-sized lactones via oxidative lactonization: Concise total synthesis of isolaurepan, *Org. Biomol. Chem.*, **8**, 39–42 (2010), 査読有.
12. Tomoyuki Saito, Haruhiko Fuwa, Makoto Sasaki, Toward the total synthesis of goniodomin a, an actin-targeting marine polyether macrolide: convergent synthesis of the C15–C36 segment, *Org. Lett.*, **11**, 5274–5277 (2009), 査読有.
13. Haruhiko Fuwa, Sayaka Noji, Makoto Sasaki, Stereocontrolled synthesis of the DEFG-ring skeleton of gambieric acids, *Chem. Lett.*, **38**, 866–867 (2009), 査読有.
14. Haruhiko Fuwa, Kazuya Ishigai, Tomomi Goto, Akihiro Suzuki, Makoto Sasaki, Synthetic studies on gambieric acids, potent antifungal polycyclic ether natural products: Reassignment of the absolute configuration of the nonacyclic polyether core by NMR analysis of model compounds, *J. Org. Chem.*, **74**, 4024–4040 (2009), 査読有.

[学会発表] (計 70 件)

1. 葛西祐介、伊藤崇則、佐々木誠、海産毒ポリカバノシドAの全合成研究、日本化学会第92春季年会、2012年3月27日、横浜
2. 石貝和也、橋詰圭祐、不破春彦、佐々木誠、ガンビエル酸Aの全合成研究、日本化学会第92春季年会、2012年3月27日、横浜
3. 中島基博、不破春彦、佐々木誠、ゴニオドミンAのC1–C16フラグメントの立体選択的合成、日本化学会第92春季年会、2012年3月27日、横浜
4. 松木田聖士、齋藤智之、不破春彦、佐々木誠、ゴニオドミンAのC12–C36フラグメントの収束的合成、日本化学会第92春季年会、2012年3月27日、横浜
5. 佐々木誠、鈴木-宮浦クロスカップリング反応を活用した天然物の全合成、平成23年度有機合成化学前期講習会、2011年6月22日、東京
6. 葛西祐介、伊藤崇則、佐々木誠、海産毒ポリカバノシドAの全合成研究、日本化学会第91春季年会、2011年3月28日、横浜
7. 局興一、橋詰圭祐、不破春彦、佐々木誠、ガンビエル酸類GHIJ環部フラグメント立体選択的合成とJ環側鎖導入法の開発、日本化学会第91春季年会、2011年3月28日、横浜
8. 中島基博、師環璐、武田善行、齋藤智之、不破春彦、佐々木誠、ゴニオドミンAの全合成研究：C1–C16セグメントの合成、日

- 本化学会第91春季年会、2011年3月28日、横浜
9. 松木田聖士、不破春彦、佐々木誠、ゴニオドミンAの全合成研究：C26-C36セグメントの改良合成法の開発、日本化学会第91春季年会、2011年3月28日、横浜
 10. 佐々木誠、複雑な海洋天然物の全合成（招待講演）、第13回生命化学研究会「分子で拓く生命化学」2011年1月8日、秋保
 11. Yusuke Kasai, Makoto Sasaki, Synthetic studies on polycavernoside A, The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, 2010.12.19, Honolulu, USA
 12. Tomoyuki Saito, Haruhiko Fuwa, Makoto Sasaki, Studies toward the total synthesis of goniodymin A: Convergent synthesis of the C12-C36 fragment, The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, 2010.12.19, Honolulu, USA
 13. Koichi Tsubone, Keisuke Hashizume, Haruhiko Fuwa, Makoto Sasaki, Convergent synthesis of the GHIJ-ring fragment of gambieric acids, The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, 2010.12.19, Honolulu, USA
 14. Kazuya Ishigai, Haruhiko Fuwa, Makoto Sasaki, Convergent synthesis of the A/BCD-ring fragment of gambieric acid A, The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, 2010.12.19, Honolulu, USA
 15. 齋藤智之、不破春彦、佐々木誠、ゴニオドミンAの全合成研究、第98回有機合成シンポジウム、2010年11月6日、東京
 16. 橋詰佳祐、局興一、石貝和也、不破春彦、佐々木誠、ガンビエル酸の全合成研究、平成22年度化学系学協会東北大会、2010年9月25日、盛岡
 17. 佐々木誠、環状エーテル構造を含む海洋天然物の全合成、第27回有機合成化学セミナー、2010年9月3日、神戸
 18. 葛西祐介、佐々木誠、ポリカバノシドの全合成研究、日本化学会第90春季年会、2010年3月28日、東大阪
 19. 石貝和也、不破春彦、佐々木誠、ガンビエル酸AのA/BCD環部の合成研究、日本化学会第90春季年会、2010年3月28日、東大阪
 20. 局興一、橋詰佳祐、不破春彦、佐々木誠、ガンビエル酸類のGHIJ環部の合成研究、日本化学会第90春季年会、2010年3月28日、東大阪
 21. 齋藤智之、不破春彦、佐々木誠、ゴニオドミンAのC15-C36セグメントの収束的合成、第90回日本化学会春季年会、2010年3月27日、東大阪
 22. 不破春彦、石貝和也、野地沙也加、局興一、橋詰佳祐、佐々木誠、ガンビエル酸Aの全合成研究、第51回天然有機化合物討論会、2009年10月7日、名古屋
 23. 野地沙也加、不破春彦、佐々木誠、ガンビエル酸DEFG環部の収束的合成、平成21年度化学系学協会東北大会、2009年9月20日、郡山
 24. 菅悠人、海老根真琴、不破春彦、佐々木誠、酸化的ラクトン化による中員環ラクトン合成法の開発、平成21年度化学系学協会東北大会、2009年9月20日、郡山
 25. 佐々木誠、鈴木-宮浦反応を活用した海洋天然物の全合成（招待講演）、第19回万有福岡シンポジウム、2009年5月23日、福岡
- 〔図書〕（計5件）
1. 佐々木誠、東京化学同人、トップドラッグから学ぶ創薬化学、2012、p. 140、pp. 158-159
 2. 佐々木誠、不破春彦、化学同人、天然物合成で活躍した反応 実験のコツとポイント、2011、pp. 48-49
 3. 村田道雄、石橋正巳、木越英夫、佐々木誠監訳、東京化学同人、ソレル有機化学（上/下）、2009、854 ページ
 4. 佐々木誠、塚野千尋、シーエムシー出版、巨大ポリエーテル天然物・ギムノシン-Aの全合成、天然物全合成の最新動向、2009、pp. 228-243
 5. 佐々木誠、化学同人、天然物の全合成 2000~2008（日本）、2009、p. 55、pp. 85-88、pp. 154-155
- 〔その他〕
ホームページ等
<http://www.agri.tohoku.ac.jp/kanshoku/>
6. 研究組織
 - (1) 研究代表者
佐々木 誠 (SASAKI MAKOTO)
東北大学・大学院生命科学研究所・教授
研究者番号：80235267
 - (2) 研究分担者
不破 春彦 (FUWA HARUHIKO)
東北大学・大学院生命科学研究所・准教授
研究者番号：90359638
此木 敬一 (KONOKI KEIICHI)
東北大学・大学院農学研究科・准教授
研究者番号：40292825
 - (3) 連携研究者
なし