

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 25 年 4 月 25 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22550036

研究課題名（和文）

分子内アリル化を基盤とする海産毒シガトキシンおよびブレビスシンの合成研究

研究課題名（英文）

Synthetic Study of Ciguatoxin and Brevisin Based on Intramolecular Allylation

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）：海洋産の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用いたポリ環状エーテルの収束的合成について検討を行った。

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 polycyclic ethers via the intramolecular allylation and 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
2010年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012年度	1,100,000	330,000	1,430,000
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

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

海洋産の渦鞭毛藻が生産するポリ環状エーテル類は、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。これらの化合物の多くは、神経細胞のイオンチャンネルに作用して強力な神経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、イオン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、生物学的研究が非常に遅れている。

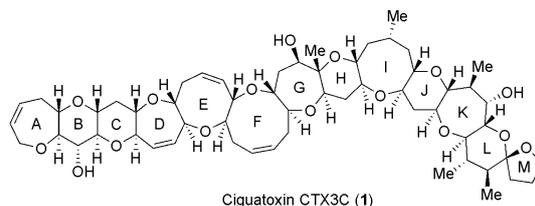
2. 研究の目的

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立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、その合成には収束的な分子構築法が必要となる。本研究では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、まずシガトキシン CTX3C (1) をターゲットとして全合成研究を行った(Figure 1)。

Figure 1.



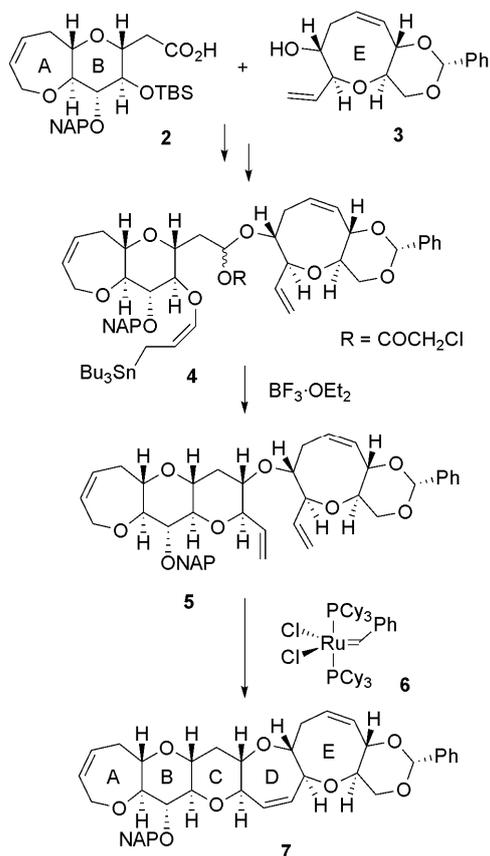
4. 研究成果

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(1)の収束的合成について検討した。

CTX3C(1)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。そこでまず、Scheme 1に示すように、A-E環部の合成を行った。AB環部カルボン酸2とE環部アルコール3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4を合成した。この4に対してルイス酸を作用させたと

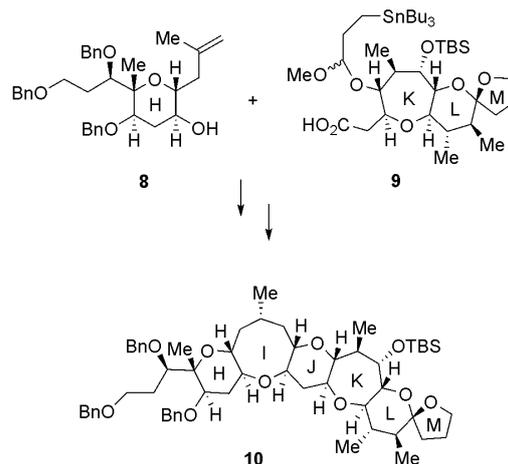
ころ、分子内アリル化反応が進行し、目的の環化体 **5** が単一物として得られてきた。得られた化合物 **5** に対し、Grubbs 触媒 **6** を用いた閉環メタセシスを行い、分子右側に相当する A-E 環フラグメント **7** を合成した。

Scheme 1



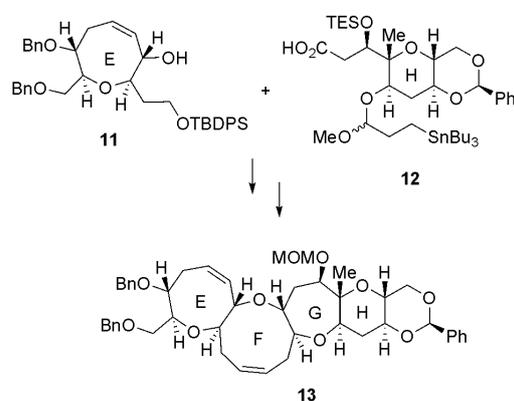
次に分子左側の H-M 環部の合成を行った (Scheme 2)。まず、H 環部アルコール **8** および KLM 環部に相当するカルボン酸 **9** をそれぞれ合成した。その後、先ほどと同様の手法、すなわち、エステル縮合、環化前駆体への変換、Lewis 酸による分子内アリル化、および閉環メタセシスを経て H-M 環部 **10** を得ることができた。これによって、シガトキシン CTX3C(**1**)の全合成に必要な 2 大フラグメントである A-E 環部 **7** および H-M 環部 **10** の合成ルートを確認することができた。

Scheme 2



次に、合成した左右フラグメントの連結による全合成を念頭に、その予備実験を行った。ここでは、E 環部アルコール **11** と H 環部カルボン酸 **12** から EFGH 環部を収束的に合成することを検討した。基本的な合成戦略はこれまでと同様であり、目的の EFGH 環部を立体選択的に合成することができた。さらに今回はカルボン酸フラグメントにあらかじめアリルスズ前駆体を導入しておくことによって、エステル縮合後の反応操作を短縮し、合成ルートをより効率的なものとすることができた。この手法を用いれば、シガトキシン CTX3C の左右二大フラグメントである A-E 環部と H-M 環部を効率よく連結できるものと期待される。

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収束的分子構築法を活用することで、さらにシガトキシン CTX3C の左右フラグメントの合成を達成し、さらに両フラグメントの連結法を確立することができた。これによって化学合成による試料供給への道が開かれ、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展開が期待できる。

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 10 件)

1. “Total Synthesis of Two Possible Diastereomers of (+)-Sarcophytonolide C and Its Structural Elucidation” Takamura, H.; Iwamoto, K, Nakao, E.; Kadota, I. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1108-1111. 10.1021/ol400157s. 査読有
2. “Total Synthesis, Structural Elucidation, and Structure-Cytotoxic Activity Relationship of (-)-Gummiferol” Takamura, H.; Wada, H.; Lu, N.; Osamu Ohno, O.; Kiyotake Suenaga, K.; Kadota, I. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2443-2454. 10.1021/jo302665c. 査読有
3. “Stereoselective Synthesis of the C94-C104 Fragment of Symbiodinolide” Takamura, H.; Tsuda, K.; Kawakubo, Y.; Kadota, I.; Uemura, D. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4317-4319. 10.1016/j.tetlet.2012.06.005. 査読有
4. “A Convergent Synthesis of the Right-hand Fragment of Ciguatoxin CTX3C” Takamura, H.; Abe, T.; Nishiuma, N.; Fujiwara, R.; Tsukeshiba, T.; Kadota, I. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2245-2260. 10.1016/j.tet.2012.01.071. 査読有
5. “Convergent Synthesis of the HIJKLM Ring System of Ciguatoxin CTX3C” Takamura, H.; Nishiuma, N.; Abe, T.; Kadota, I. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4704-4707. 10.1021/ol2019136. 査読有
6. “Total Synthesis and Absolute Configuration

of (-)-Gummiferol” Takamura, H.; Wada, H.; Lu, N.; Kadota, I. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3644-3647. 10.1021/ol201301b. 査読有

7. “Stereo-controlled Synthesis and Structural Confirmation of the C14-C24 Degraded Fragment of Symbiodinolide” Takamura, H.; Kadonaga, Y.; Kadota, I.; Uemura, D. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7569-7576. 10.1016/j.tet.2010.07.045. 査読有
8. “A New Method for the Stereoselective Construction of Angular Methyl Group of Fused Cyclic Ethers” Kadota, I.; Kishi, T.; Fujisawa, Y.; Yamagami, Y.; Takamura, H., *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3960-3961. 10.1016/j.tetlet.2010.05.109. 査読有
9. “Total Synthesis of Brevenal” Takamura, H.; Yamagami, Y.; Kishi, T.; Kikuchi, S.; Nakamura, Y.; Kadota, I.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5329-5344. 10.1016/j.tet.2010.05.069. 査読有
10. “Stereoselective Synthesis of the C14-C24 Degraded Fragment of Symbiodinolide” Takamura, H.; Kadonaga, Y.; Kadota, I.; Uemura, D., *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2603-2605. 10.1016/j.tetlet.2010.03.014. 査読有

[学会発表] (計 21 件)

1. 藤原敬之、シンビオジノライド C79-C104 フラグメントの合成、日本化学会第 93 春季年会、2013 年 3 月 23 日、草津
2. 和田寛子、シンビオジノライド C1-C13 フラグメントの合成研究、日本化学会第 93 春季年会、2013 年 3 月 23 日、草津
3. 原 翔輝、タムラミドの合成研究 (1)、日本化学会第 93 春季年会、2013 年 3 月 23 日、草津
4. 岸 敬之、タムラミドの合成研究 (2)、日本化学会第 93 春季年会、2013 年 3 月 23 日、草津

5. 岩本浩平、サルコフィトノライドCの全合成および立体構造決定、日本化学会第93春季年会、2013年3月25日、草津
6. 森下諒平、スカプロライドFの合成研究、日本化学会第93春季年会、2013年3月25日、草津
7. 門田 功、分子内アリル化を基盤とする海洋産ポリ環状エーテルの全合成、静岡大学理学部化学セミナー（招待講演）、2012年9月26日、静岡
8. 門田 功、分子内アリル化を基盤とする海洋産ポリ環状エーテルの全合成、近畿大学理工学部化学セミナー（招待講演）、2012年7月20日、静岡
9. 岩本浩平、サルコフィトノライドCの合成研究、日本化学会第92春季年会、2012年3月26日、横浜
10. 和田寛子、(-)-グンミフェロールの全合成と絶対立体配置決定、日本化学会第92春季年会、2012年3月27日、横浜
11. 岸 敬之、エニグマゾールAの合成研究、日本化学会第92春季年会、2012年3月27日、横浜
12. 藤原敬之、シンピオジノライドC79-C97フラグメントの合成、日本化学会第92春季年会、2012年3月27日、横浜
13. 門田 功、分子内アリル化を基盤とする海洋産ポリ環状エーテルの全合成、住友化学株式会社健康・農業関連事業研究所セミナー（招待講演）、2011年9月13日、大阪
14. 門田 功、Total Synthesis of Marine Polycyclic Ethers、The 14th Asian Chemical Congress（招待講演）、2011年9月8日、Bangkok
15. 門田 功、分子内アリル化を基盤とするポリ環状エーテル類の全合成、IMT&統合的バイオイメーシング合同シンポジウム「天然物化学の新たな展開」（招待講演）、2011年7月1日、高知
16. 和田寛子、構造解明を指向したグンミフェロー

ルの合成研究、日本化学会第91春季年会、2011年3月27日、横浜

17. 城間賢悟、シガトキシンCTX3CのABCDE環部の改良合成、日本化学会第91春季年会、2011年3月28日、横浜

18. 西馬直希、シガトキシンCTX3CのHIJKLM環部の合成研究、日本化学会第91春季年会、2011年3月28日、横浜

19. 岸 敬之、タムラミドBの合成研究（1）、日本化学会第91春季年会、2011年3月28日、横浜

20. 山神雄司、タムラミドBの合成研究（2）、日本化学会第91春季年会、2011年3月28日、横浜

21. 門田 功、分子内アリル化を基盤とするポリ環状エーテル類の全合成、有機合成化学協会関西支部セミナー（招待講演）、2011年2月3日、京都

〔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

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

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