

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 5 月 26 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25410118

研究課題名(和文) エーテル環構築を伴うセグメント連結法を用いた生理活性天然物の収束的合成

研究課題名(英文) Convergent Synthesis of Biologically Active Natural Products via Segment Coupling Involving Ether Ring Formation

研究代表者

門田 功 (KADOTA, Isao)

岡山大学・自然科学研究科・教授

研究者番号：30250666

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：海洋生物が生産する二次代謝物は、強力な生理活性を有することから医薬品のリード化合物として注目を集めている。しかし、これらの化合物は天然からの入手が極めて困難であり、化学合成による試料供給が求められている。また、その特異な構造は合成化学者にとっても魅力的なターゲットである。本研究では、分子内アリル化を活用した収束的分子構築法を用い、これら海洋産生理活性天然物の合成について検討した。

研究成果の概要(英文)：Secondary metabolites produced by marine organism have been recognized as novel lead compounds for new drug due to their potent bioactivities. However, because of the limited availability from nature, chemical synthesis has been required to obtain sufficient amounts of these compounds. Moreover, the unusual structures are particularly attractive targets for synthetic chemists. In this study, synthesis of these marine natural products was investigated by using convergent synthetic methodology based on intramolecular allylation.

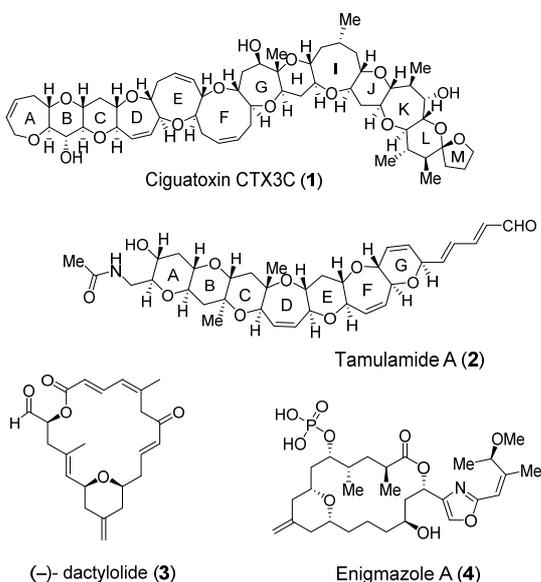
研究分野：有機合成化学

キーワード：全合成 海洋産天然物 ポリ環状エーテル 分子内アリル化 閉環メタセシス

## 1. 研究開始当初の背景

近年、海洋生物が生理活性天然物の宝庫として注目を集めている。中でも渦鞭毛藻類が生産するポリ環状エーテルは、その特異な構造と生理活性から多くの化学者の注目を集めてきた。その一つであるシガトキシン CTX3C (1)は食物連鎖によって食用魚に蓄積され、大規模な食中毒を引き起こす(Figure 1)。一方、類似の構造を有するタムラミド A (2)は、他のポリ環状エーテルの活性を阻害するものの、全く毒性を示さない。これらポリ環状エーテルは神経細胞のイオンチャンネルに作用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、多くは超微量成分であるため、十分な研究が行われていないのが実情である。また、海綿から単離されたマクロライドであるダクチロライド (3)やエニグマゾール A (4)は新規なエキソメチレン THP マクロライド構造を有しているとともに、様々なヒトガン細胞に対して増殖阻害活性を示すことから医薬品リード化合物として興味を持たれている。

Figure 1.



## 2. 研究の目的

本研究の目的は、これら入手困難な海洋産天然物の効率良い合成ルートを確立することにある。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、新規医薬品や治療法開発への応用など、様々な分野への波及効果が期待できる。

## 3. 研究の方法

本申請者は以前よりポリエーテル骨格の合成について研究を行っており、ルイス酸による分子内アリル化反応とグラブス触媒による閉環メタセシスを組み合わせたポリ環状エーテル骨格の収束的合成法を開発している。また、この方法論を応用し、すでにくつかの海洋産ポリ環状エーテル類の全合成に成功している。しかしながら、収率や立体選択性、工程数の多さなど改良すべき点も多く残されており、大型天然物の実用的な量的供給を実現するためには、合成戦略のさらなる検討が必要である。

本研究では、鍵段階である分子内アリル化の収率および立体選択性のさらなる向上について検討を行った。また、新たに開発した分子間 - 分子内ダブルアリル化反応の一般性を確立するとともに、この反応を活用し、抗腫瘍化合物ダクチロライドおよびエニグマゾールの収束的合成について検討した。

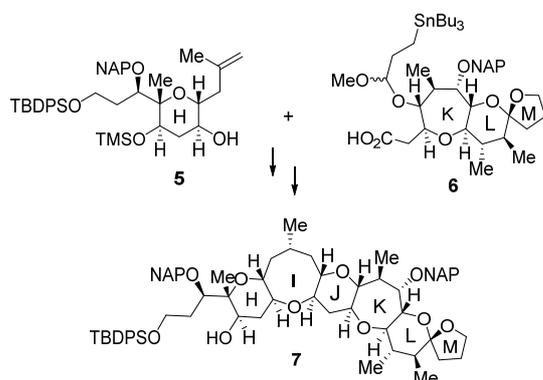
## 4. 研究成果

### ポリ環状エーテルの合成研究

まず、シガトキシン CTX3 (1)の H-M 環部の合成を行った。このセグメントについては、

これまでの研究によりアルコールフラグメント **5** およびカルボン酸フラグメント **6** からの合成を完了しているが、収率の点で改善の余地が残されていた。特に KLM 環セグメント **6** に含まれるアリルスズ前駆体部分の導入が低収率であったため、その改善を目指して様々な手法を検討した(Scheme 1)。その結果、有機スズ部分をエステル縮合によって導入した後、還元アセチル化およびルイス酸存在下でのメタノールとの反応を行うことによって混合アセタールを収率良く得ることに成功した。さらに数段階の変換を経てカルボン酸フラグメント **6** とした後、これまでと同様の操作を行い、**7** へと変換した。これによって H-M 環部セグメントの効率的な合成ルートを確認することができた。

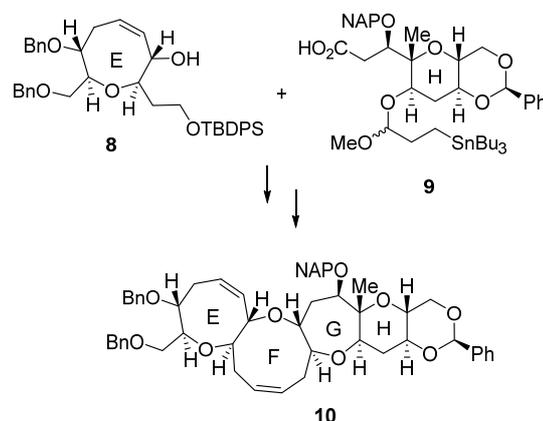
Scheme 1



次に、合成した A-E 環部および H-M 環部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 **8** と H 環部カルボン酸 **9** から EFGH 環部 **10** を収束的に合成することを検討した(Scheme 2)。基本的な合成戦略はこれまでと同様の手法を用い、目的の EFGH 環部を立体選択的に合成することができた。カルボン酸フラグメントへのアリルスズ前駆体の導入は、前述の混合アセタールを経由する方法を用いることにより、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を

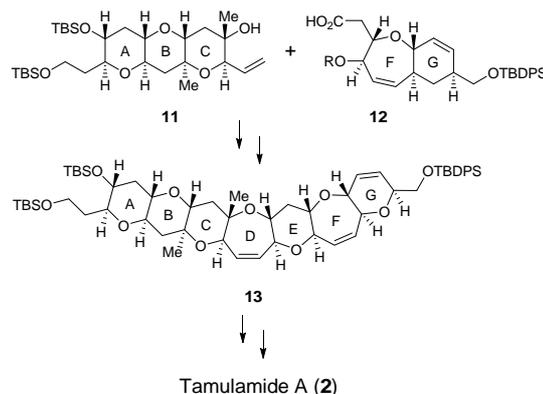
効率よく連結できるものと期待される。

Scheme 2



次にタムラミド A (**2**)の合成を検討した(Scheme 3)。別途合成した ABC 環セグメント **11** と FG 環セグメント **12** を分子内アリル化-閉環メタセシスによって連結し、7 環性の化合物 **13** を得ることができた。さらに数段階の変換を経て、タムラミド A (**2**)の全合成を完了した。

Scheme 3

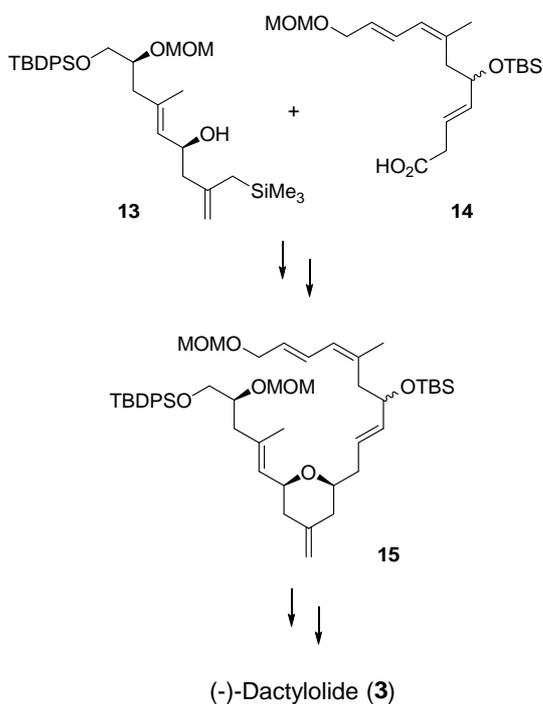


## エキソメチレン THP マクロライドの合成研究

(-)-ダクチロライド(**2**)は、抗腫瘍性マクロライドであるザンパノライドの合成前駆体であるとともに、その鏡像異性体が天然物として知られている興味深い化合物である。本研究では、新たに開発した THP 環の合成法を用いたダクチロライドの全合成について検

討した。まず、アルコールセグメント **13** とカルボン酸セグメント **14** から出発し、エステル縮合と還元的アセチル化を行うことで環化前駆体を合成した後、ルイス酸による分子内アリル化を行うことで両セグメントを連結し、**15** を立体選択的に合成した(Scheme 4)。ここから数段階の変換を経てダクチロライド(**3**)の全合成を完了した。

**Scheme 4**



以上のように、分子内アリル化反応を用いることでタムラミドAおよびダクチロライドの全合成に成功するとともに、シガトキシン CTX3C の H-M 環部の効率的合成ルートを確認することができた。これらの成果によって、希少天然物に関する試料供給の問題が解決され、医薬シーズとしての有効活用されていくことが期待できる。

#### 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 8 件)

1. “Stereodivergent Synthesis and Relative Stereostructure of the C1–C13 Fragment of Symbiodinolide” Takamura, H.; Wada, H.; Ogino, M.; Kikuchi, T.; Kadota, I.; Uemura, D. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3111–3123. DOI 10.1021/acs.joc.5b00027
2. “Convergent Synthesis of the EFGH Ring System of Ciguatoxin CTX3C” Kadota, I.; Sato, Y.; Fujita, N.; Takamura, H.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 6547–6558. DOI 10.1016/j.tet.2015.04.106
3. “Improved Synthesis of the A–E Ring Segment of Ciguatoxin CTX3C” Shiroma, K.; Asakura, H.; Tanaka, T.; Takamura, H.; Kadota, I. *Heterocycles* **2014**, *88*, 969–973. DOI 10.3987/COM-13-S(S)106
4. “Stereocontrolled Synthesis of the C1–C17 Fragment of Enigmazole A” Kishi, T.; Fujisawa, Y.; Takamura, H.; Kadota, I. *Heterocycles* **2014**, *89*, 515–522. DOI 10.3987/COM-13-12905
5. 構造解明を指向したポリオール天然物シンビオジノライドの合成研究, 高村浩由, 門田功, 上村大輔, 有機合成化学協会誌 **2014**, *72*, 2–13.
6. “Total Synthesis, Structural Elucidation, and Structure–Cytotoxic Activity Relationship of (–)-Gummiferol” Takamura, H.; Wada, H.; Lu, N.; Ohno, O.; Suenaga, K.; Kadota, I. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2443–2454. DOI 10.1021/jo302665c
7. “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. DOI 10.1021/ol400157s
8. “Stereoselective Synthesis of the C79–C97 Fragment of Symbiodinolide” Takamura, H.; Fujiwara, T.; Kadota, I.; Uemura, D. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1931–1935. DOI 10.3762/bjoc.9.228

[学会発表](計 38 件)

1. 田中睦大, (–)-ダクチロライドの全合成, 日本化学会第 96 春季年会, 同志社大学 京田辺キャンパス, 京田辺, 2016 年 3 月 24–27 日
2. 菊地崇浩, イソサルコフィトノライド D の全合成と構造改訂, 日本化学会第 96 春季年会, 同志社大学 京田辺キャンパス, 京田辺, 2016 年 3 月 24–27 日

3. 門田功(招待講演), Convergent Approach to the Synthesis of Ciguatoxin CTX3C, 5th Annual Basic Science International Conference (BaSIC 2015), Malang, Indonesia, February 11–12, 2015
4. 門田功(招待講演), 海洋産ポリ環状エーテルの収束的合成、第1回桜花城北セミナー, 大阪工業大学, 大阪, 2015年11月17日
5. 門田功(招待講演), Convergent Approach to the Synthesis of Ciguatoxin CTX3C, PACIFICHEM 2015, Honolulu, Hawaii, USA, December 15–20, 2015
6. 高村浩由(招待講演), 天然物の構造解明に向けた合成化学的アプローチ, 岡山大学と慶應義塾大学の若手交流シンポジウム - 化学と生物学の融合を目指して - 慶應義塾大学矢上キャンパス, 横浜, 2015年6月26日
7. 高村浩由, Unified Total Synthesis and Biological Activity of Sarcophytonolides, PACIFICHEM 2015, Honolulu, Hawaii, USA, December 15–20, 2015
8. 田中睦大, Synthetic Study of (-)-Dactyloride, PACIFICHEM 2015, Honolulu, Hawaii, USA, December 15–20, 2015
9. 菊地崇浩, Total Synthesis and Biological Activity of Sarcophytonolide H, PACIFICHEM 2015, Honolulu, Hawaii, USA, December 15–20, 2015
10. 村井勇斗, Synthetic Study of Enigmazole A, PACIFICHEM 2015, Honolulu, Hawaii, USA, December 15–20, 2015
11. 木元琢, Convergent Synthesis of the HIJKLM Ring Segment of Ciguatoxin CTX3C, PACIFICHEM 2015, Honolulu, Hawaii, USA, December 15–20, 2015
12. 田中睦大, (-)-Dactyloride の合成研究, 2015年日本化学会中国四国支部大会, 岡山大学津島キャンパス, 岡山, 2015年11月14–15日
13. 菊地崇浩, サルコフィトノライドHとイソサルコフィトノライドDの全合成, 2015年日本化学会中国四国支部大会, 岡山大学津島キャンパス, 岡山, 2015年11月14–15日
14. 村井勇斗, エニグマゾールAの収束的合成研究, 2015年日本化学会中国四国支部大会, 岡山大学津島キャンパス, 岡山, 2015年11月14–15日
15. 木元琢, シガトキシン CTX3C の HIJKLM環部の合成研究, 2015年日本化学会中国四国支部大会, 岡山大学津島キャンパス, 岡山, 2015年11月14–15日
16. 勝部友哉, スカプロライドFの合成研究, 2015年日本化学会中国四国支部大会, 岡山大学津島キャンパス, 岡山, 2015年11月14–15日
17. 熊本健太郎, シガトキシン CTX3C の EFGH環部の収束的合成研究, 2015年日本化学会中国四国支部大会, 岡山大学津島キャンパス, 岡山, 2015年11月14–15日
18. 高村浩由, サルコフィトノライド類の統一的合成と構造活性相関に関する研究, 第57回天然有機化合物討論会, 神奈川県民ホール, 横浜, 2015年9月9–11日
19. 高村浩由(招待講演), 天然物の構造解明に向けた合成化学的アプローチ, 岡山大学と慶應義塾大学の若手交流シンポジウム - 化学と生物学の融合を目指して - 慶應義塾大学矢上キャンパス, 2015年6月26日
20. 高村浩由, サルコフィトノライド類の統一的全合成と生物活性, 第107回有機合成シンポジウム, 慶應義塾大学薬学部, 東京, 2015年6月9–10日
21. 岡本和樹, 立体構造決定を目的とした6-クロロテトラヒドロフランアセトゲニンの合成研究, 日本化学会第95春季年会, 日本大学 船橋キャンパス, 船橋, 2015年3月26–29日
22. 田中睦大, (-)-ダクチロライドの合成研究, 日本化学会第95春季年会, 日本大学 船橋キャンパス, 船橋, 2015年3月26–29日
23. 菊地崇浩, サルコフィトノライドHの全合成, 日本化学会第95春季年会, 日本大学 船橋キャンパス, 船橋, 2015年3月26–29日
24. 門田功(招待講演), Synthetic Study of Ciguatoxin CTX3C, 18th Malaysian International Chemical Congress, November 3–5, 2014, Kuala Lumpur, Malaysia
25. 門田功(招待講演), Synthetic Study of Tamulamide A, Vietnam Malaysia International Chemical Congress, November 7–10, 2014, Hanoi, Vietnam
26. 高村浩由(招待講演), 合成化学的手法を用いた立体構造未解明天然物の構造決定, 2014年日本化学会中国四国支部大会, 山口大学吉田キャンパス, 2014年11月8–9日
27. 岸敬之, タムラミドAの全合成, 日本化

- 学会第 94 春季年会, 名古屋大学 東山キャンパス, 2014 年 3 月 27-30 日
28. 城間賢悟, シガトキシン CTX3C の ABCDE 環部及び EFGH 環部の合成, 日本化学会第 94 春季年会, 名古屋大学 東山キャンパス, 2014 年 3 月 27-30 日
29. 川久保陽平, シンピオジノライド C94-C104 フラグメントの立体発散的合成, 日本化学会第 94 春季年会, 名古屋大学 東山キャンパス, 2014 年 3 月 27-30 日
30. 仲尾英史, サルコフィトノライド F の全合成, 日本化学会第 94 春季年会, 名古屋大学 東山キャンパス, 2014 年 3 月 27-30 日
31. 原翔輝, シガトキシン CTX3C の HIJKLM 環部の合成, 日本化学会第 94 春季年会, 名古屋大学 東山キャンパス, 2014 年 3 月 27-30 日
32. 森下諒平, スカプロライド F の合成研究, 日本化学会第 94 春季年会, 名古屋大学 東山キャンパス, 2014 年 3 月 27-30 日
33. 荻野真生, シンピオジノライド C1-C13 フラグメントの立体発散的合成, 日本化学会第 94 春季年会, 名古屋大学 東山キャンパス, 2014 年 3 月 27-30 日
34. 田中睦大, (-)-Dactyloide の合成研究, 日本化学会第 94 春季年会, 名古屋大学 東山キャンパス, 2014 年 3 月 27-30 日
35. 岸敬之, Synthetic Study of Tamulamide A, The 1st Japan-Korea Joint Symposium and Autumn Seminar on Advanced Chemistry, Okayama University, Okayama, Nov. 30-Dec. 1, 2013
36. 高村浩由 (受賞講演), 生物活性を有する天然有機化合物の全合成と構造解明, 第 36 回有機合成化学協会中国四国支部奨励賞受賞講演会, 広島大学東広島キャンパス, 2013 年 11 月 16 日
37. 高村浩由, (-)-グンミフェロールの全合成・構造決定・構造活性相関, 第 104 回有機合成シンポジウム 早稲田大学国際会議場 2013 年 11 月 6-7 日
38. 高村浩由, 分子内アリル化を基盤としたシガトキシン CTX3C の合成研究, 第 103 回有機合成シンポジウム, 慶應義塾大学薬学部, 2013 年 6 月 5-6 日

〔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

(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