

合成的アプローチによる、足糸形成阻害タイプ天然物からの環境対応型防汚塗料の開発

所属：大阪公立大学 大学院理学研究科 化学専攻

助成対象者：西川 慶祐

共同研究者：鎌田 昂、森本 善樹

概要

過去にフジツボやイガイなどの貝類の着生を防ぐことを目的に、有機スズ化合物が船底塗料中に広く使用された。しかしながら有機スズは強力な毒性のため世界的にその使用が禁止され、SDGs の観点でも環境に配慮した新たな防除剤の開発が求められている。そこでイガイの足糸形成を阻害する、海藻由来のテルペノイド類の合成的アプローチを通して、SDGs 対応型の『足糸形成阻害剤』開発を目指した。今回、ペルナイガイに対して強い足糸形成阻害活性をもつ、褐藻由来のジテルペノイドの一つ、イソリネアロールに着目し、その化学合成法を確立した。また、その天然物の複数の類縁体を含めた合成品の足糸形成阻害活性を評価し、天然物特有のケトン側鎖を省略するなど、天然物の化学構造を簡略化した類縁体でも、低毒性かつ高い阻害活性を保持することを見出した。

abstract

Organic tin compounds have been widely used as fouling inhibitors on ships hulls and fishing nets. However, due to their toxicity, they have caused significant harm to the marine environment. Since the use of organotin compounds was banned all over the world in 2008, there is a growing need, from the perspective of the SDGs, to develop new environmentally friendly antifouling agents. In this study, we developed a synthetic method for isolinearol, a *secodolastane*-type diterpenoid that inhibits byssal thread formation in mussels, with the aim of

creating a novel inhibitor of byssal thread formation. Using synthetic samples, we evaluated their biological activities and discovered new inhibitory molecules with simplified structures that exhibit strong byssus formation inhibition and low toxicity.

研究内容

【背景】

過去にフジツボや、イガイなどの貝類の着生を防ぐことを目的として、有機スズ化合物が船底塗料中に広く使用された。しかし有機スズは、非常に強力な毒性を有しており、極微量で貝類をオス化させる生殖器異常、殻の奇形化、成長阻害を引き起こす環境ホルモン様活性があることが明らかとなった。そのため深刻な海洋環境の汚染を引き起こし、その使用が国際的に禁止された。このような背景から、持続可能な開発目標、すなわち SDGs の観点でも、環境に配慮した新たな防除剤の開発が求められている。

【目的】

以上の研究背景を受けて助成対象者は、イガイの足糸形成を阻害する海藻由来のジテルペノイド類に注目した。本研究の目的は、海洋天然物の合成的アプローチを通して、SDGs 対応型の『足糸形成阻害剤』を開発することにある。イガイの足糸形成阻害活性に関する研究は、他グループによるフジツボ幼生のセメント分泌型の着生に関する研究に比べ、合成的アプローチによる活性発現の重要な化学構造を調査した例が少なく、新たな知見を与える可能性が期待できる。1986 年 Kelecom らは褐藻 *Canistrocarpus cervicornis* から、ドラスタンジテルペノイド類 1 および 2 と共に、セコドラスタンジテルペノイド類の一つ、イソリネアロール (3) を単離した (図 1)¹⁾。これらジテルペノイド類は、ペルナイガイを殺生せず足糸形成を阻害することが報告されていることから²⁾、これらの化学合成を通して、活性を保持した化学構造を簡略化した類縁体を合成すれば、海洋環境にやさしい新規防汚剤の開発へと応用できる。

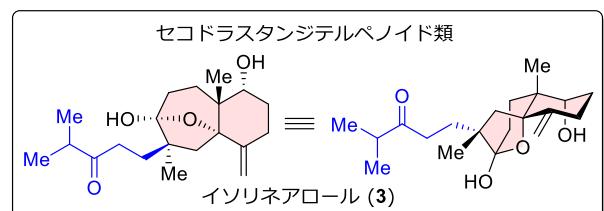
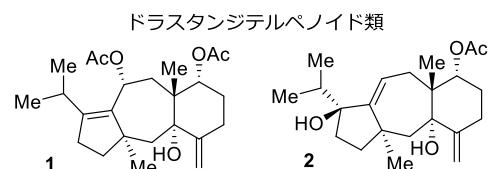


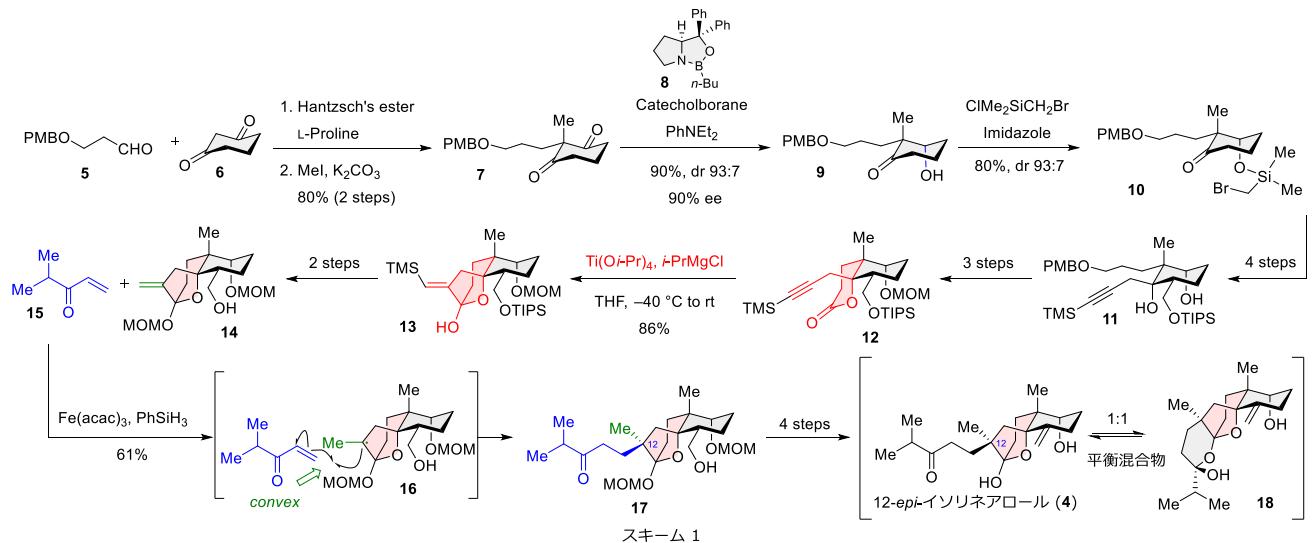
図 1

【結果】

構造－活性相関研究を指向した、これらジテルペノイド類の網羅的合成法の確立を目指し、まずは天然物 3 の合成研究に着手した。さらに、3 がもつケトン側鎖 (図 1、青

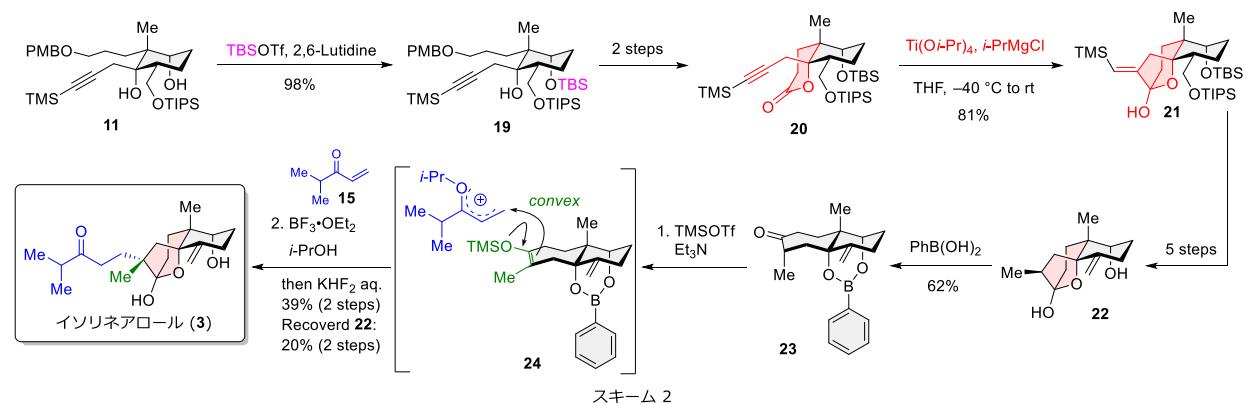
色)がヘミケタール骨格(図1、赤色)のconvex面に位置すれば側鎖と骨格部位が離れる。助成対象者はケトン側鎖の立体化学の阻害活性への影響に興味を持ち、天然の3だけでなくC12位の立体化学が反転した非天然体4も合成した。今回、対象者は3の不齊全合成を達成し、合成した非天然型4と共にイガイに対する足糸形成阻害活性とブラインシュリンプ致死率を評価した。

12-*epi*-イソリネアロール(4)の合成:既知の5³⁾を出発原料として、低原子価チタン⁴⁾を用いた分子内還元的求核付加によるヘミケタール骨格の構築と、オレフィンクロスカップリング⁵⁾によるケトン側鎖の一挙導入を経て12-*epi*-イソリネアロール(4)を合成した(スキーム1)。ハンチュエステルを用いて5と市販品6を還元的クネーフェナーゲル縮合で連結し、続くメチル化を経てジケトン7を得た。キラルオキサザボロリジン触媒8を用いた7の不齊非対称化によって光学活性体の9を合成した(90% ee)。得られた9をシリル化し10へ変換した後、四工程でプロパルギル基を立体選択的に導入することで11へと誘導した。続いて三工程を経てラクトン12を得た後、系中で調製した低原子価チタンを12に作用させることで、所望のヘミケタール骨格誘導体13を合成した。TMS保護したアルキンのラクトン部位への還元的求核付加は、本反応が初めての例である。次に二工程で14に変換した後に、Fe(acac)₃およびPhSiH₃で14と既知の不飽和ケトン15を処理すると、14のオレフィン部位への水素ラジカルの付加によって生じた三級ラジカル16のconvex面側から15へのラジカル付加反応が進行し、17を立体選択的に得た。合成した17からエキソオレフィンの構築を含む四工程を経て、4を四環性化合物18との平衡混合物として得た。



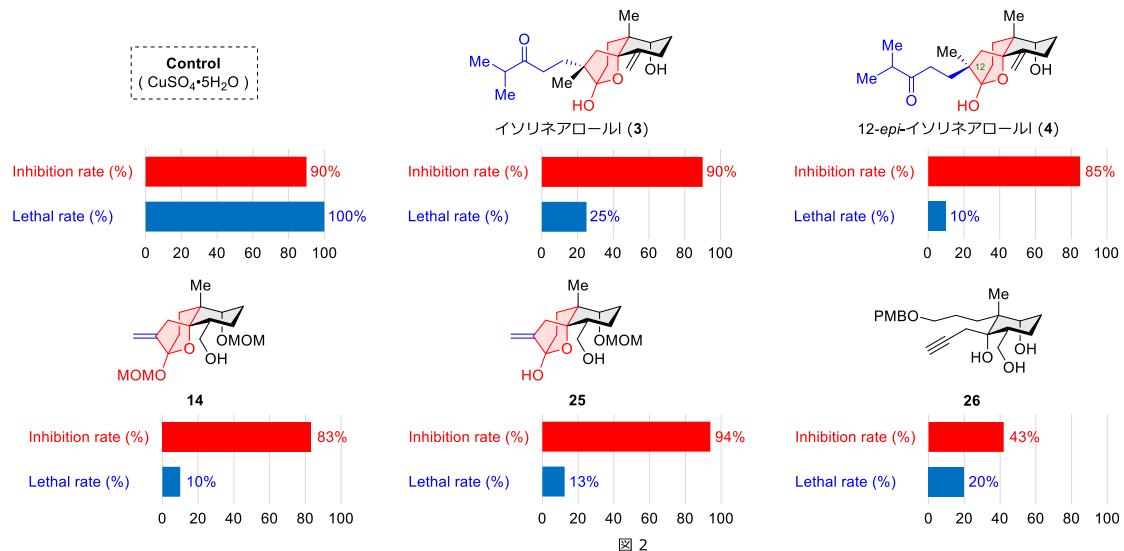
イソリネアロール(3)の不齊全合成: 化合物11から、向山-マイケル付加反応⁶⁾を用

いた 3 の合成法を確立した（スキーム 2）。ヘミケタール骨格 13 の MOM 基は除去が困難だったため、より脱保護が容易な TBS 基へと変更した。すなわち 11 を TBS 保護して 19 に誘導した後、二工程でラクトン 20 に変換し、続く分子内還元的求核付加反応でヘミケタール骨格誘導体 21 を合成した。得られた 21 から五工程で 22 へ誘導し、続く $\text{PhB}(\text{OH})_2$ を用いた架橋反応で 23 を得た。最後にシリルエノールエーテル 24 の向山-マイケル付加反応を行い、続くボロン酸エステルの除去を経て 3 の不斉全合成を達成した。オレフィンクロスカップリングの立体選択性とは異なる本付加反応の選択性は、22 のヘミケタール開環によって新たに形成したボロン酸エステルの convex 面から不飽和ケトン 15 から生じたカルボカチオン中間体への付加反応が進行したことによって説明できる。



イガイの足糸形成に対する阻害活性評価およびブラインシュリンプ致死率の評価： 合成したイソリネアロール（3）、12-*epi*-イソリネアロール（4）、そして合成中間体を用いてイガイに対する足糸形成阻害活性を評価した（図 2）⁷⁾。また 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度でブラインシュリンプ致死率アッセイにより毒性を評価した。まずポジティブコントロールとして用いた硫酸銅五水和物の足糸形成阻害率は 90% で、ブラインシュリンプの致死率は 100% だった。そして 3 の阻害率は 90% と硫酸銅五水和物に匹敵し、なおかつ毒性は低い値であった。12-エピマー 4 の阻害率は 85% と 3 と同等の活性を示したが、毒性は 4 の方が低いことが示唆された。興味深いことに、ケトン側鎖が欠損した化合物 14 および 25 でも阻害率は保持され、25 の阻害率は 94% と最も高い値だった。ヘミケタール骨格が欠損した 26 では、阻害率が大きく低下した（43%）。これらの結果から、ヘミケタール骨格をもつ化合物は高い足糸形成阻害率を示す傾向にあることが判明した。合成した 3 を除く全ての合成品は、ブラインシュリンプに対する毒性は低いことが示された。さらに本試験によって、天然物のイソリネアロールよりも化学構造が簡略化され、なおかつ高活

性・低毒性である新規足糸形成阻害分子の発見につながった。



【 ここまで の結論と今後 】

褐藻由来のセコドラスタンジテルペノイド類の一つ、イソリネアロールに着目し、その化学合成法を確立した。また、その天然物の複数の類縁体を含めた、合成品の足糸形成阻害活性の評価も実施し、足糸阻害活性の重要構造部位は、ヘミアセタール骨格を含む、炭素 6 および 7 員環が縮環したビシクロ骨格部位であることが明らかとなった。また、天然物特有のケトン側鎖を省略するなど、天然物の化学構造を簡略化した類縁体でも、高い足糸形成阻害活性を保持することを見出した。合成的アプローチから取得した知見より、生物機能を保持しつつ複雑なオリジナルの化学構造を簡略化することに成功した。今後の展開として、1 および 2 のような骨格構造が異なるトリテルペノイド類を含めた幅広い分子群の構造-活性相關研究へと発展させる。またケミカルバイオロジー研究への展開のため、今回合成法を確立した分子のプローブ化を進める。得られた知見を足掛かりに、より優れた足糸形成阻害剤の開発を目指す。

引用文献: 1) A. Kelecom et al. *J. Nat. Prod.* **1986**, *49*, 570; 2) C. Pereira et al. *J. Appl. Phycol.* **2009**, *21*, 341; 3) D. A. Evans et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7001; 4) F. Sato et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2208; 5) P. S. Baran et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2484; 6) P. Duhamel et al. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1992**, 387; 7) a) T. Kamada et al. *Chem. Biodiversity* **2023**, *20*, e202300888; b) T. Kamada, T. Ishii et al. *Chem. Biodiversity* **2024**, *21*, e202400436.

本助成に関わる成果物
[論文発表] * は責任著者

下線二重線は助成対象者、下線は共同研究者

- 1) T. Tsuruta, K. Nishikawa, * Y. Yoshino, D. Osada, T. Miwa, K. Nimura, T. Kamada, and Y. Morimoto, * “Asymmetric Total Synthesis of Isolinearol Using Low-Valence Titanium and Evaluation of Its Inhibitory Activity against Mussel Byssal Thread Formation” *Org. Lett.* **2025**, *27*, 3489–3494; Selected as Front Cover.

- 2) T. Miwa, T. Tsuruta, C. Nozue, R. Nakagawa, R. Fukada, K. Nishikawa, * Y. Morimoto, M. Kumagai, R. Nakamura, T. Hamada, Y. Yamagishi, and T. Kamada, * “Enshuol Epoxide, an Unusual Squalene-Derived Bromotriterpene from *Laurencia omaezakiana* and Its Biological Evaluation” *Tetrahedron* **2025**, *181*, 134686.

[口頭発表]

1. R. Fukada, K. Nishikawa, K. Nimura, I. Oshima, M. Kirihiara, S. Takizawa, Y. Morimoto, Y. Yamagishi, N. Kikuchi, T. Ishii, and T. Kamada “New Antifouling Brominated Diterpenes from Japanese Red Alga Genus *Laurencia*” *The 9th Asian Pacific Phycological Forum*, 2024 年 4 月
2. S. Ishigami, R. Fukada, G. Nagasaka, T. Tsuruta, K. Nishikawa, Y. Sasaki, K. Nimura, I. Oshima, Y. Yamagishi, Y. Morimoto, T. Kamada, and T. Ishii “New Halogenated Cyclic Monoterpenoid with Anti-Biofouling Activity from Japanese Red Alga *Portieria hornemannii*” *The 9th Asian Pacific Phycological Forum*, 2024 年 4 月
3. 【招待講演】西川慶祐, “「リングサイズ発散」合成法の確立と、それを応用した天然物合成” 第 96 回白鷺セミナー、2024 年 5 月
4. 鶴田智暉、西川慶祐、吉野優季花、三輪龍英、鎌田昂、二村和視、森本善樹 “イガイの足糸形成を阻害する褐藻由来ジテルペノイド類の不斉全合成” 第 66 回天然有機化合物討論会、2024 年 9 月
5. 吉野優季花、西川慶祐、鶴田智暉、三輪龍英、鎌田昂、二村和視、森本善樹 “イガイの足糸形成を阻害する三環性ジテルペノイド類の不斉全合成研究” 第 68 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会、2024 年 10 月、ベストプレゼンテーション賞受賞
6. 谷和樹、鶴田智暉、吉野優季花、福重綾花、土江松美、三宅弘之、森本善樹、橋本勝、西川慶祐、石井貴広 “喜界島産軟体サンゴ *Sinularia* sp. が生産する特異な骨格を持つ新規テルペノイド” 第 68 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会、2024 年 10 月
7. 三輪龍英、深田峻介、横島昂汰、鶴田智暉、西川慶祐、森本善樹、二村和視、山岸幸正、石井貴広、鎌田昂 “沖縄県産紅藻ソゾ由来の新規含ハロゲンジテルペンの絶対立体化学” 第 68 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会、2024 年 10 月
8. 鶴田智暉、西川慶祐、吉野優季花、三輪龍英、鎌田昂、二村和視、森本善樹 “イガイの足糸形成を阻害する褐藻由来ジテルペノイド類の不斉全合成” 第 125 回有機合成シンポジウム、2024 年 11 月
9. 三輪龍英、鶴田智暉、野末睦人、西川慶祐、森本善樹、濱田季之、山岸幸正、鎌田昂 “紅藻エンシュウソゾ由来の新規含臭素トリテルペン” 日本藻類学会第 49 回大会、2025 年 3 月
10. 深田峻介、西川慶祐、二村和視、滝澤忍、桐原正之、森本善樹、山岸幸正、菊地則雄、鎌田昂、石井貴広 “日本産紅藻ソゾ由来の新規含臭素ジテルペンの構造決定と足糸形成活性評価” 日本藻類学会第 49 回大会、2025 年 3 月
11. 鶴田智暉、西川慶祐、吉野優季花、長田大輝、三輪龍英、二村和視、鎌田昂、森本善樹 “イソリネアロールの不斉全合成と足糸形成阻害評価” 日本化学会第 105 春季年会、2025 年 3 月

[ポスター発表]

1. 吉野優季花、西川慶祐、鶴田智暉、三輪龍英、鎌田昂、二村和視、森本善樹 “イガイの足糸形成を阻害する三環性ジテルペノイド類の不斉全合成研究” 第 44 回有機合成若手セミナー「明日の有機合成を担う人のために」、2024 年 8 月

[その他]

1. K. Nishikawa, and Y. Morimoto, “Total Synthesis of a Marine Bromotriterpenoid Isodehydrothyrsiferol” in “Modern Natural Product Synthesis—Overcoming Difficulties” Eds. M. Nakada, K. Tanino, K. Nagasawa, and S. Yokoshima; Springer Nature: Singapore, 2024, 479–502.