

アカデミックプログラム [A講演] | 16. 天然物化学・ケミカルバイオロジー：口頭A講演

📅 2025年3月26日(水) 15:55 ~ 17:15 🏢 [A]A305(第3学舎 1号館 [3階] A305)

**[[A]A305-1vn] 16. 天然物化学・ケミカルバイオロジー**

座長：岩崎 有紘、西川 慶祐

## ◆ 英語

15:55 ~ 16:05

[[A]A305-1vn-01]

3Dスフェロイドアッセイ系を用いた抗がん活性海洋天然化合物の探索

○Tse WaiLam<sup>1</sup>、Nakamura Fumiaki<sup>2</sup>、Nakao Yoichi<sup>2</sup> (1. 早大院先進理工、2. 早大理工総研)

## ◆ 日本語

16:05 ~ 16:15

[[A]A305-1vn-02]

スピロメロテルペノイドCryptolaevilactones A-Cの全合成

○西田 智也<sup>1</sup>、三浦 悠太<sup>1</sup>、斎藤 洋平<sup>1</sup>、後藤 (中川) 享子<sup>1,2,3</sup> (1. 金沢大院医薬保、2. 金沢大ナノ生命科研、3. ノースカロライナ大薬)

## ◆ 日本語

16:15 ~ 16:25

[[A]A305-1vn-03]

鳩間島産海洋シアノバクテリア由来新規ジテルペン化合物の単離及び構造決定

○原 駿太<sup>1</sup>、岩崎 有紘<sup>1</sup> (1. 中央大学)

## ◆ 日本語

16:25 ~ 16:35

[[A]A305-1vn-04]

朝鮮五味子由来トリテルペノイドSpiroschincarin Bの合成研究：1-オキサスピロ[6.6]トリデカン構造の構築

○鈴木 哲史<sup>1</sup>、八木田 凌太郎<sup>1</sup>、入江 一浩<sup>1,2</sup>、塚野 千尋<sup>1</sup> (1. 京都大学、2. 同志社大学)

16:35 ~ 16:45

休憩

## ◆ 日本語

16:45 ~ 16:55

[[A]A305-1vn-05]

イソリネアロールの不斉全合成と足糸形成阻害評価

○鶴田 智暉<sup>1</sup>、西川 慶祐<sup>1</sup>、吉野 優季花<sup>1</sup>、長田 大輝<sup>2</sup>、三輪 龍英<sup>2</sup>、二村 和視<sup>3</sup>、鎌田 昂<sup>2</sup>、森本 善樹<sup>1</sup> (1. 大阪公立大学、2. 静岡理工科大学、3. 静岡県水産・海洋技術研究所)

## ◆ 日本語

16:55 ~ 17:05

[[A]A305-1vn-06]

構造-活性相関研究を指向したヒストリオニコトキシン類の不斉全合成

○辻 雄太<sup>1</sup>、西川 慶祐<sup>1</sup>、森本 善樹<sup>1</sup> (1. 大阪公立大学)

## ◆ 日本語

17:05 ~ 17:15

[[A]A305-1vn-07]

ジエポキシドからの3,8-および6,8-DOBCO骨格の一挙構築反応

○渡邊 将由<sup>1</sup>、西川 慶祐<sup>1</sup>、森本 善樹<sup>1</sup> (1. 大阪公立大学)

---

## Search for Anti-cancer Marine Natural Products Using 3D Spheroid System

*(<sup>1</sup>Department of Chemistry and Biochemistry, Graduate School of Advanced Science and Engineering, Waseda University, 3-4-1 Okubo, Shinjuku-ku, Tokyo 169-8555, Japan)*

*(<sup>2</sup>Research Institute for Science and Engineering, Waseda University, 3-4-1 Okubo, Shinjuku-ku, Tokyo 169-8555, Japan)*

○Wai Lam Tse<sup>1</sup>, Fumiaki Nakamura<sup>2</sup>, Yoichi Nakao<sup>1,2</sup>

**Keywords:** Spheroid; Pancreatic cancer; Marine sponge

Conventional anticancer drug screening often relies on 2D cell culture models. While effective for high-throughput testing, these models do not reflect the complex in vivo tumor microenvironment, where cells are affected by three dimensional interactions and nutrient gradients.

3D spheroid assay has been developed to overcome the limitations of traditional 2D cell culture models. In this study, a co-culture system with red fluorescently labeled pancreatic cancer cells PANC-1 and green fluorescently labeled mesenchymal stem cells UE7T-13 were applied, enabling observation of dynamic cellular interactions. By mimicking the tumor microenvironment, this assay system provides a physiologically relevant platform for evaluating potential in vivo anticancer activity.

Using this assay, a library of 5,699 marine-derived samples was screened to identify potential anticancer agents. Among these, the sponge S09448, collected in the Federated States of Micronesia, was found to reduce the number of PANC-1 cells. Bioassay-guided fractionation of the sponge extract yielded five active compounds. Structural analysis of these compounds revealed that four (**1**—**4**) out of five were novel.

Compounds **1** and **2** demonstrated potent cytotoxicity against PANC-1 cells. Compound **2** was particularly notable for its selective activity against PANC-1 cells in the 3D spheroid model.

## スピロメロテルペノイド Cryptolaevilactones A–C の全合成

(金沢大院医薬保<sup>1</sup>・金沢大ナノ生命科研<sup>2</sup>・ノースカロライナ大薬<sup>3</sup>) ○西田 智也<sup>1</sup>・三浦 悠太<sup>1</sup>・斎藤 洋平<sup>1</sup>・後藤 (中川) 享子<sup>1,2,3</sup>

Total Synthesis of Spiromeroterpenoids Cryptolaevilactones A–C (<sup>1</sup>*Grad. Sch. Pharm. Sci., Kanazawa Univ.*, <sup>2</sup>*NanoLSI, Kanazawa Univ.*, <sup>3</sup>*UNC-ESOP*) ○Tomoya Nishida,<sup>1</sup> Yuta Miura,<sup>1</sup> Yohei Saito,<sup>1</sup> Kyoko Nakagawa-Goto<sup>1,2,3</sup>

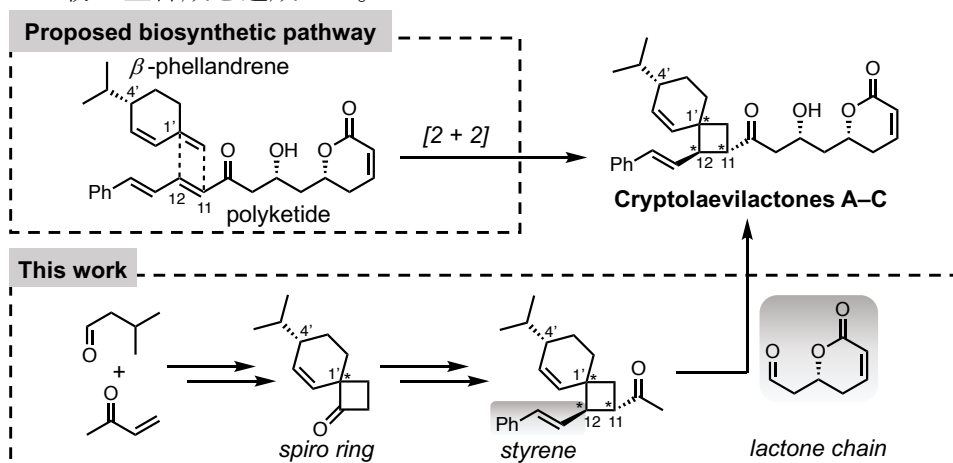
Cryptolaevilactones (CLs) A–C, isolated from *Cryptocarya laevigata*, are meroterpenoids featuring a unique spiro[3.5]nonane moiety.<sup>1,2</sup> These compounds contain six stereocenters, and are diastereomers with different configurations at C-11, C-12, and C-1'.

We previously reported the synthesis of the simplified model compound with two fewer stereocenters around the spiro moiety.<sup>3</sup> Based on this methodology, we have succeeded in the first total synthesis of CLs A–C through the introduction of the styryl group onto the spiro[3.5]nonane core, followed by construction of the lactone chain moiety.

**Keywords** : Spiro[3.5]nonane; Meroterpenoid; Cryptolaevilactone; Total Synthesis

Cryptolaevilactones (CLs) A–C は、当研究室でクスノキ科 *Cryptocarya laevigata* より単離されたメロテルペノイドである<sup>1,2</sup>。CLs は、モノテルペンである  $\beta$ -フェランドレンとポリケチド鎖の[2+2]環化付加により形成されたと考えられるユニークなスピロ[3.5]ノン骨格と、6つの不斉中心を有し、CLs A–C はその内の11位、12位、1'位に起因するジアステレオマーである。

先行研究では、合成過程で複数生成するジアステレオマーによる煩雑化を避ける目的で、1'位、4'位に不斉中心を有さないモデル化合物を設定し、その合成法を報告している<sup>3</sup>。本経路を参考に、CLs A–C をスチレン部、スピロ環部、ラクトン鎖部の3つの部位に分け、それぞれを構築していく手法による全合成を試みた。その結果、4'位の立体制御と1'位に起因したジアステレオマーの分離により、煩雑化を避けつつ CLs A–C の初の全合成を達成した。



1) Tsurumi F, et al., *Org. Lett.* **2018**, 20, 2282. 2) Tsurumi F, et al., *J. Nat. Prod.* **2019**, 82, 2368.

3) Miura Y, et al., *Chem. Pharm. Bull.* **2022**, 70, 740.

## 鳩間島産海洋シアノバクテリア由来新規ジテルペン化合物の単離及び構造決定

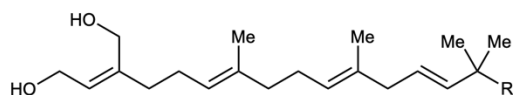
(中大理工) ○原 駿太・岩崎 有紘

Isolation and structure determination of new diterpenes, from a marine cyanobacterium collected at Hatoma Island (*Chuo University*) ○Shunta Hara, Arihiro Iwasaki

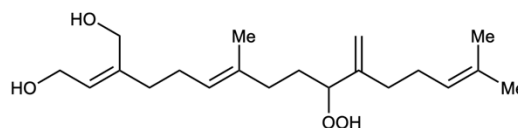
Natural products are known as a group of compounds with unique structures and functional groups. To discover compounds with unique structures, we have investigated secondary metabolites of a marine cyanobacterium collected at Hatoma Island. As a result, we isolated tachibarol A (**1**), a new linear diterpene possessing a hydroperoxide, a relatively rare functional group in natural products. The planar structure of **1** was determined using analysis of several NMR spectra. The geometries of the double bonds were also defined using NMR data and computational chemistry. Further investigations of other fractions provided seven new analogs (tachibarols B (**2**) ~ H (**8**)). The clarification of the absolute configurations of **2**~**8** and the evaluation of biological activities of tachibarols (**1**~**8**) are ongoing.

**Keywords** : marine natural products, cyanobacteria, hydroperoxide

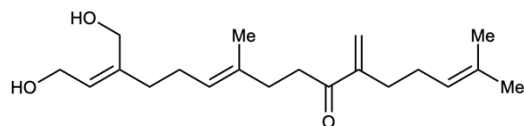
天然物はユニークな構造や官能基をもつ化合物群として知られている。特徴的な構造をもつ化合物の発見を目的として鳩間島産海洋シアノバクテリアのもつ二次代謝産物の探索を行った。その結果、比較的希少な官能基であるヒドロペルオキシドを含む新規ジテルペン化合物 tachibarol A (**1**) を単離した。本化合物の平面構造は、各種 NMR スペクトルの解析により決定した。また、二重結合の幾何配置は NMR と計算化学を用いて決定した。さらに探索を行ったところ、7 種の新規類縁体を単離した (tachibarols B (**2**) ~ H (**8**))。現在、各新規類縁体の絶対立体配置の決定、生物活性の評価を行っている。



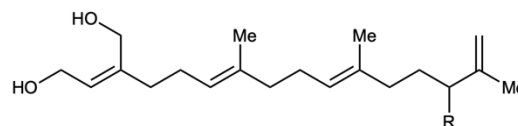
Tachibarol A (**1**) : R = OOH  
Tachibarol B (**2**) : R = OH



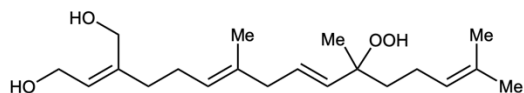
Tachibarol C (**3**)



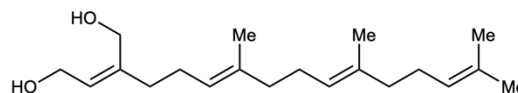
Tachibarol D (**4**)



Tachibarol E (**5**) : R = OOH  
Tachibarol F (**6**) : R = OH



Tachibarol G (**7**)



Tachibarol H (**8**)

## 朝鮮五味子由来トリテルペノイド Spiroschincarin B の合成研究：1-オキサスピロ[6.6]トリデカン構造の構築

(京大院農<sup>1</sup>・同志社大<sup>2</sup>) ○鈴木 哲史<sup>1</sup>・八木田 凌太郎<sup>1</sup>・入江 一浩<sup>1,2</sup>・塚野 千尋<sup>1</sup>  
 Synthetic Study on Spiroschincarin B, a Triterpenoid from *Schisandra Chinensis*: Construction of 1-Oxaspiro[6.6]tridecane Structure (<sup>1</sup>Graduate School of Agriculture, Kyoto University, <sup>2</sup>Doshisha University) ○Tetsushi Suzuki,<sup>1</sup> Ryotaro Yagita,<sup>1</sup> Kazuhiro Irie,<sup>1,2</sup> Chihiro Tsukano<sup>1</sup>

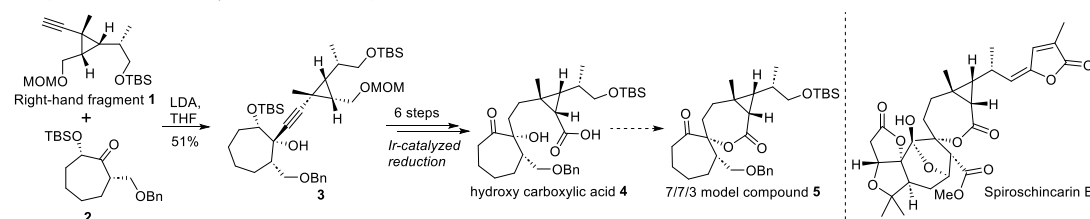
Spiroschincarin B was isolated from *Schisandra incarnata* by Song *et al.*<sup>1)</sup> Its structure was determined by HR-ESI-MS, extensive NMR analysis and X-ray crystallography. The structure is characterized by a 5/5/7/7/3-membered ring fused pentacyclic and highly oxygenated skeleton, a spirocyclic lactone and an all-*cis* substituted cyclopropane.

Based on our synthesis of a common structure of schisandranortriterpenoid (SNT) including all-*cis* substituted cyclopropane, we planned a synthesis of a 7/7/3-membered ring spirolactone model compound **5**, which would be difficult to construct toward a total synthesis of spiroshincarin B.<sup>2)</sup> The synthesis of 7/7/3-membered ring spirolactone **5** was investigated by coupling of **1** and **2** via acetylide, Ir-catalyzed reduction of alkyne **3**, removal of protecting groups, and oxidation of hydroxy groups.

**Keywords:** convergent synthesis; Triterpenoid; all-*cis* substituted cyclopropane; natural product

マツブサ属の朝鮮五味子 (*Schisandra chinensis*) から単離されたトリテルペノイドは schisandranortriterpenoid (SNT) と呼ばれ、抗 HIV 活性、細胞毒性を含む様々な生物活性が報告されている。また、その複雑な縮環構造からも近年注目を集めている。Spiroschincarin B は 2017 年に Song らにより単離、構造決定がなされた SNT である。<sup>1)</sup> その構造は 5/5/7/7/3 員環が縮環した 5 環性骨格で、高度に酸素官能基化されている。さらに、9 位炭素を中心としたスピロラクトン、全ての置換基が同方向を向く all-*cis* 置換シクロプロパン骨格を有する点が特徴である。未だ spiroshincarin 類の全合成は報告されていない。

今回我々は、当研究室で確立された all-*cis* 置換シクロプロパンを含む SNT 類の部分構造の合成法<sup>2)</sup>を基に、spiroshincarin B の収束的合成を目指し、右側 3 員環フラグメント **1** から構築が困難と予想された 7/7/3 員環構造のモデル基質 **4** の合成を検討した。種々検討の結果、**1** のアセチリドと **2** を連結しカップリング体 **3** を得ることに成功した。**3** からイリジウム触媒によるアルキンの還元、保護基の除去および酸化によってヒドロキシカルボン酸 **4** を合成した。現在、7/7/3 員環スピロラクトン **5** の構築を検討しており、これらの検討を合わせて合成の詳細を報告する。



- 1) J. Song, Y. Liu, M. Zhou, H. Cao, X. Peng, X. Zhao, M. Xiang, H. Ruan, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1196.
- 2) R. Yagita, K. Irie, C. Tsukano, *Synlett*, **2024**, *35*, 423.

## イソリネアロールの不斉全合成と足系形成阻害評価

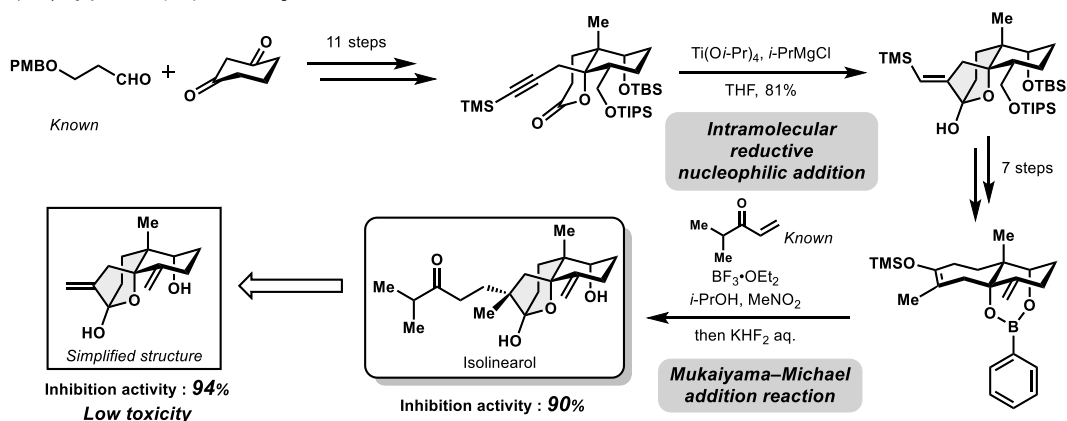
( 阪公大院理<sup>1</sup>、静岡工大理工<sup>2</sup>、静岡水技研<sup>3</sup> ) ○鶴田 智暉<sup>1</sup>、西川 慶祐<sup>1</sup>、吉野 優季花<sup>1</sup>、長田 大輝<sup>2</sup>、三輪 龍英<sup>2</sup>、二村 和視<sup>3</sup>、鎌田 昂<sup>2</sup>、森本 善樹<sup>1</sup>

Asymmetric Total Synthesis of Isolinearol and Its Inhibition Activity Evaluation against Mussel Byssus Formation (<sup>1</sup>Graduate School of Science, Osaka Metropolitan University, <sup>2</sup>Faculty of Science and Technology, Shizuoka Institute of Science and Technology, <sup>3</sup>Shizuoka Prefectural Research Institute of Fishery and Ocean) ○Tomoki Tsuruta,<sup>1</sup> Keisuke Nishikawa,<sup>1</sup> Yukika Yoshino,<sup>1</sup> Daiki Osada,<sup>2</sup> Tatsuhide Miwa,<sup>2</sup> Kazumi Nimura,<sup>3</sup> Takashi Kamada,<sup>2</sup> and Yoshiaki Morimoto<sup>1</sup>

Isolinearol, a *seco*-dolastane-type diterpenoid isolated from the brown alga, inhibits byssal thread formation against mussels. Its bioactivity could be expected to be applicable to the development of environment-friendly alternative antifoulings. We have accomplished the asymmetric total synthesis of isolinearol through an intramolecular reductive nucleophilic addition for the construction of a hemiketal skeleton and a direct introduction of a ketone side chain. Further, we evaluated the inhibition activities of byssal thread formation and toxicities to brine shrimps using the synthetic isolinearol and the synthetic intermediates. As a result, we found the novel inhibitory molecules with a simplified structure, which exhibit a high inhibition activity against byssal thread formation and a low toxicity.

**Keywords :** Total Synthesis; Diterpenoid; Byssal Thread Formation Inhibition; Intramolecular Reductive Nucleophilic Addition; Structure-Activity Relationship Study

イソリネアロールはイガいの足糸形成を阻害する、褐藻由来セコドラスタン型ジテルペノイドであり<sup>1,2</sup>、海洋環境にやさしい新規防汚剤の開発への応用が期待できる。しかし天然からの供給は極微量であり、また合成例は一例のみに留まるため<sup>3</sup>、詳細な生物機能の解析は実施されていない。そこで講演者らは構造-活性相関研究を指向したイソリネアロールの合成研究に着手した。今回、既知化合物から調製したラクトンに対し、低原子価チタンを用いた分子内還元的求核付加を行うことでヘミケタール骨格を構築した。そして向山-マイケル付加によって天然物がもつケトン側鎖部位を一挙導入することで、イソリネアロールの不斉全合成を達成した。さらに合成したイソリネアロールや合成中間体を用いて足糸形成阻害活性やブラインシュリンプに対する毒性を評価した結果<sup>4</sup>、天然物よりも構造が簡略化された、低毒性の新規足糸形成阻害分子を発見した。



1) A. Kelecom et al. *J. Nat. Prod.* **1986**, 49, 570. 2) R. C. Pereira et al. *J. Appl. Phycol.* **2009**, 21, 341. 3) H. Ito et al. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, 18, 7316. 4) T. Kamada, T. Ishii et al. *Biofouling* **2025**, 41, 103.

## 構造-活性相関研究を指向したヒストリオニコトキシン類の不斉全合成

(阪公大院理) ○辻 雄太・西川 慶祐・森本 善樹

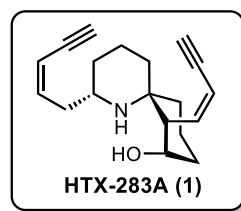
Asymmetric Total Synthesis of Histrionicotoxins towards Structure-Activity Relationship Studies  
(Graduate School of Science, Osaka Metropolitan University) ○ Yuta Tsuji, Keisuke Nishikawa, and Yoshiki Morimoto

Histrionicotoxin 283A (HTX-283A, **1**), one of azaspirocyclic alkaloids isolated from Colombian ‘poison arrow’ frog *Dendrobates histrionicus*, exhibits intent selective inhibition of nicotinic acetylcholine receptors.<sup>1)</sup> The other members of this alkaloid family including HTX-235A (**2**) have also been identified. In this presentation, we report the total synthesis of HTXs utilizing a cyclization reaction to directly construct the nitrogen-containing spirocyclic product from the linear substrate developed by our laboratory.<sup>2)</sup>

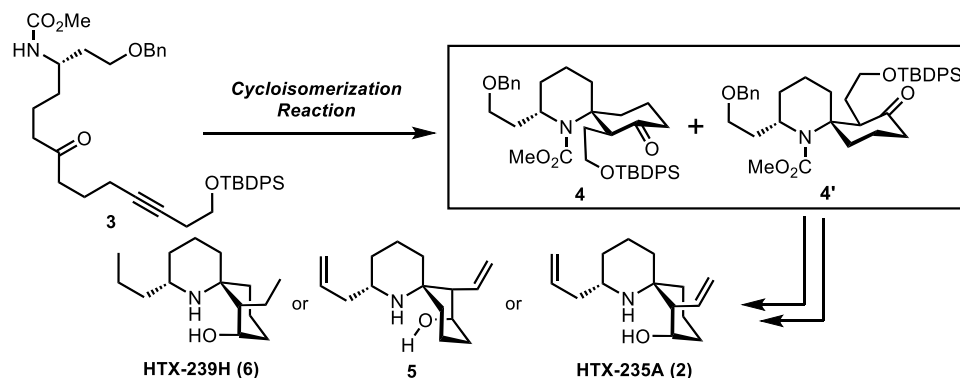
The Hg(OTf)<sub>2</sub>-catalyzed cycloisomerization reaction of alkyne **3** afforded the azaspirocyclic compounds **4** and **4'**. Finally, we have achieved the asymmetric total synthesis of **2** and its analogues through the conversion of two side-chain moieties.

**Keywords** : Total Synthesis; Alkaloid; Histrionicotoxin; Cycloisomerization Reaction; Acetylcholine Receptor

ヒストリオニコトキシン 283A (HTX-283A, **1**) は南米原産ヤドクガエル由来のアルカロイドであり、アセチルコリン受容体を非競合的に阻害する神経毒として知られている<sup>1)</sup>。また **1** には、HTX-235A (**2**) を含む側鎖が異なる類縁体が多数存在する。今回、HTX 類の分子レベルでのさらなる生物機能解明を目指し、所属研究室で開発した含窒素スピロ環を一挙構築する環化反応を用いて、HTX 類縁体の合成研究に着手した。



具体的には、鎖状基質 **3** に対し、水銀触媒を用いた環化異性化反応<sup>2)</sup>を行うことで、アザスピロ環誘導体 **4** および **4'** を合成した。その後、数工程でそれぞれを HTX-235A (**2**)、**2** のジアステレオマー **5**、**2** の側鎖部の還元体である HTX-239H (**6**) へ誘導した。



1) Stockman, R. A. *et al. Nat. Prod. Rep.* **2007**, 24, 298. 2) Morimoto, Y.; Nishikawa, K. *et al. RSC Adv.* **2018**, 8, 11296; *Chem. - Asian J.* **2021**, 16, 1882; *J. Org. Chem.* **2024**, 89, 4128.



## ジエポキシドからの 3,8-および 6,8-DOBCO 骨格の一挙構築反応

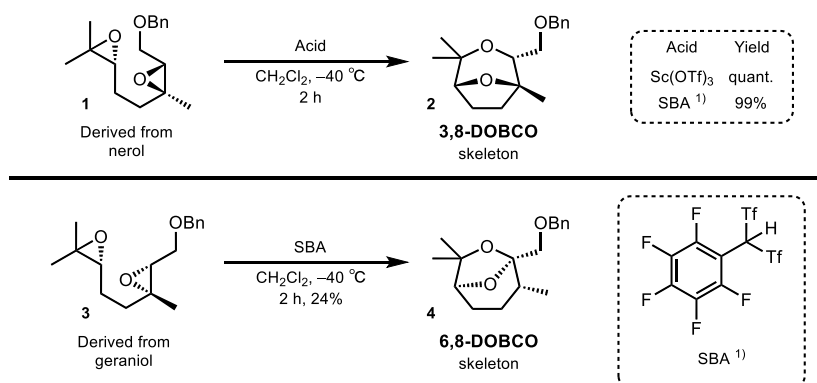
(阪公大院理) ○渡邊将由・西川慶祐・森本善樹

One-step construction reaction of 3,8- and 6,8-DOBCO skeletons from diepoxides (*Graduate School of Science, Osaka Metropolitan University*) ○Masayoshi Watanabe, Keisuke Nishikawa, and Yoshiki Morimoto

Our research group has developed the one-step construction reaction of 3,8-dioxabicyclo[3.2.1]octane (3,8-DOBCO) skeletons using Lewis acid from nerol-derived diepoxides. In this study, we improved the yield of the desired cyclization product, discussed its reaction mechanism, and investigated its scope and limitations. To date, we have succeeded in improving the yield of the desired 3,8-DOBCO products in the one-step construction and also constructing unexpected 6,8-DOBCO skeletons from geraniol-derived diepoxides under the same conditions. For example, the 3,8-DOBCO product **2** was quantitatively produced by the action of  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  on the nerol-derived diepoxide **1** and in 99% yield when Super Brønsted Acid <sup>1)</sup> was used. The 6,8-DOBCO product **4** was also obtained in 24% yield when the geraniol-derived diepoxide **3** was used under the same conditions.

**Keywords :** Epoxide-opening cascade cyclization; DOBCO skeleton; Diepoxide; One-step construction; Ether ring

所属研究室では、ネロール由来のジエポキシドを原料として、ルイス酸を用いた 3,8-ジオキサビシクロ[3.2.1]オクタン(3,8-DOBCO) 骨格の一挙構築反応を開発した。今回、本反応の収率改善および反応メカニズムの考察、基質適応範囲の調査を行った。そして我々は 3,8-DOBCO 骨格の一挙構築反応の収率改善を達成し、ゲラニオール由来のジエポキシドから同条件下で、予期せぬ 6,8-DOBCO 骨格の一挙構築にも成功した。例えば、ネロール由来のジエポキシド **1** に  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  を作用させることで、定量的に 3,8-DOBCO 環誘導体 **2** が生成し、Super Brønsted Acid (SBA) <sup>1)</sup> を作用させても収率 99%で目的の **2** が生成した。また、同条件でゲラニオール由来のジエポキシド **3** を用いると、3,8-DOBCO 環誘導体の生成と同時に、6,8-DOBCO 環誘導体 **4** も生成した。



1) H. Yamamoto et al. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 4077.