

平成22年5月10日現在

研究種目：基盤研究（B）
 研究期間：2007～2009
 課題番号：19350027
 研究課題名（和文） 特異な化学構造と顕著な生物活性を有する多環性高次構造天然物の全合成研究
 研究課題名（英文） Studies Toward Total Synthesis of Polycyclic Natural Products with a Complex Chemical Structure and Distinctive Biological Properties
 研究代表者
 宮下 正昭（MIYASHITA MASAOKI）
 工学院大学・工学部・教授
 研究者番号：50006326

研究成果の概要（和文）：近年、特異な化学構造と顕著な生物活性を有する微量の天然有機化合物が次々と発見されており、新規医薬品開発の面から非常に注目されている。本研究は、スナギンチャクの成分で顕著な薬理活性を示すゾアンタミン系アルカロイドの化学合成を研究主題とし、骨粗鬆症治療薬として非常に期待されているノルゾアンタミンの全合成に続き、強力な鎮痛作用を有するゾアンタミンおよび顕著な抗血小板凝集作用を示すゾアンテノールの世界初の化学合成を達成した。

研究成果の概要（英文）： Recently, there have been discovered an extremely small quantity of natural products with novel chemical structures and distinctive biological properties which have drawn much attention inside and outside the country, particularly, in relation to development of a new type of medicines. This research mainly aimed at chemical synthesis of the zoanthamine alkaloids that have exhibited potent biological and pharmacological activities. As a result, we achieved the first chemical syntheses of zoanthamine with powerful analgesic effects, and zoanthenol with potent antiplatelet activities on human platelet aggregation, followed the first total synthesis of norzoanthamine that has been expected as a promising candidate for an antiosteoporotic drug.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	6,300,000	1,890,000	8,190,000
2008年度	4,700,000	1,410,000	6,110,000
2009年度	4,200,000	1,260,000	5,460,000
年度			
年度			
総計	15,200,000	4,560,000	19,760,000

研究分野： 化学

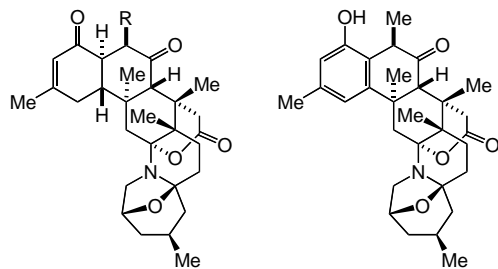
科研費の分科・細目： 基礎化学・有機化学

キーワード： 化学合成・薬理活性天然物・スナギンチャク・ノルゾアンタミン・ゾア
タミン・ゾアンテノール・骨粗鬆症治療薬・鎮痛作用

1. 研究開始当初の背景

(1) 微量分析技術の飛躍的發展により、特異な化学構造ならびに顕著な生物（薬理）活性を有する微量天然物が自然界から次々と発見されている。

(2) スナギンチャクから発見されたノルゾアントアミンは骨粗鬆症治療薬として内外から非常に注目されており、一方ゾアントアミンは強力な鎮痛作用を、またゾアンテノールは顕著な抗血小板凝集作用を示すことから、多くの科学者の注目を集めている。しかし、これらの天然物を自然界から量的に確保することは至難であり、薬理作用の解明ならびに新規医薬品の開発に向け、化学合成による供給が強く望まれている。



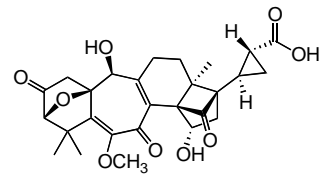
Norzoanthamine R=H

Zoanthamine R=CH₃

Zoanthanol

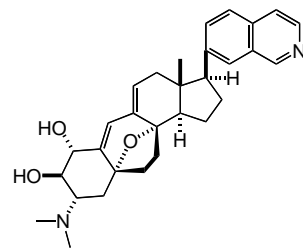
(3) ジャガイモシスト線虫はジャガイモの根に寄生する害虫でその収穫に壊滅的な打撃を与える。またシストと呼ばれる固い殻の中に産卵するため卵は霜や乾燥、昆虫、農薬などから守られ、孵化促進物質がないシスト中で30年間生き続けると言われる。そのため駆除は極めて困難であり、ジャガイモシスト線虫の被害は世界50数カ国に拡大している。近年、その特異な生物活性を逆手に取りジャガイモの収穫後、孵化促進物質（ソラノエクレピン）を化学散布し、幼虫を未熟なまま孵化させ、シスト線虫を根絶する生態的農薬の模索が検討されている。しかし、ソラノエクレピンは超微量物質で天然から入手できないため、化学合成による供給が強く求められているが、複雑な化学構造を有するた

め合成研究は難航している。



Solanoeclepin

(4) 大阪大学の小林らは血管新生阻害に基づく新しい抗癌剤の探索を行い、インドネシアの海綿から顕著な血管新生阻害活性を示す物質コルチスタチン A を発見するとともに、この物質が低濃度で血管内皮細胞に対し選択的増殖抑制を示し、かつ細胞毒性を示さないという注目すべき物質であることを報告した。血管新生阻害に基づく抗癌剤の開発は従来の抗癌剤のように正常細胞に対し毒性を示さないため、最近特に注目されている。しかしコルチスタチンは微量天然物であり、産生する海綿も容易には見つからないため、化学合成による供給が望まれている。



Cortistatin A

2. 研究の目的

微量分析技術の飛躍的發展により、特異な化学構造ならびに顕著な生物活性や薬理活性を示す微量天然物が自然界から次々と発見されている。それらの中には新しい医薬品開発のリード化合物として内外から非常に注目されている化合物も少なくない。一方、これらの物質を自然界から入手することは至難であり、詳しい作用機序の解明や新規医薬品の開発に向け化学合成による供給が強く望まれている。本研究は独自の合成方法論を考案し、以下に示す多環性高

次構造天然物の全合成を達成するとともに、化学合成による効率的な供給ルートを拓き、生物活性試験ならびに作用機序の解明に資することを目的として行なわれた。

(1) 顕著な薬理活性を有するゾアンタミン系アルカロイドの化学合成。

- ① ゾアンタミンの全合成。
- ② ゾアンテノールの全合成。

(2) ジャガイモシスト線虫を駆除するための孵化促進物質ソラノエクレピンの全合成。

(3) 血管新生阻害に基づく新しい抗癌剤として期待されている海産天然物コルチスタチン A の全合成。

3. 研究の方法

(1) ゾアンタミン系アルカロイドの全合成

① 我々はスナギンチャクの成分で骨粗鬆症治療薬として非常に期待されているノルゾアンタミンの化学合成に 2004 年に世界ではじめて成功した。

② ゾアンタミンはノルゾアンタミンの C19 位にメチル基を有する物質なので、ノルゾアンタミンまたはノルゾアンタミンの合成中間体を利用して C19 位にメチル基を導入してゾアンタミンを合成する二通りのルートを立案し、検討した。

③ ゾアンテノールはゾアンタミンの A 環が芳香環に変化した化合物なので、ゾアンタミンおよびゾアンタミンの合成中間体を利用して A 環を芳香環に変える二通りの合成ルートを考案し、検討することにした。

(2) ジャガイモシスト線虫の孵化促進物質ソラノエクレピンの全合成。

ソラノエクレピンは 6 個の環が結合した 7 環性化合物で 3-7 員環全ての炭素環を内包する極めてユニークな天然物である。合成上の最重要課題は 4、5、6 員環が結合した高度の環歪みをもつトリシクロデカン骨格の立体選択的構築である。本研究では以

下に示すソラノエクレピンの収束的合成ルートを考案し、検討した。

- ① オキサビシクロセグメントの合成。
- ② トリシクロデカンセグメントの合成。
- ③ アルドール反応による①、②セグメントの連結。
- ④ ピナコールカップリングによるソラノエクレピンの全合成。

(3) 新しい抗癌剤として期待されているコルチスタチン A の全合成。

合成上の最重要課題を以下のように解決することを念頭におきながら検討した。

- ① オキサトリシクロドデカジエン骨格 (ABCD 環) をオレフィンメタセシスを鍵反応として構築する。
- ② イソキノリン骨格の導入は鈴木-宮浦カップリングを利用して行なう。

4. 研究成果

(1) 顕著な薬理活性を示すゾアンタミン系アルカロイドの化学合成に取り組み、骨粗鬆症治療薬として非常に期待されているノルゾアンタミンの全合成 (2004 年) に続き、2008 年に強力な鎮痛作用を有するゾアンタミンの最初の化学合成を達成するとともに、2009 年に顕著な抗血小板凝集作用を示すゾアンテノールの世界初の全合成に成功した。

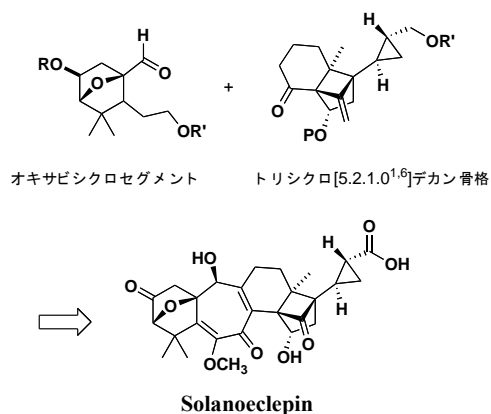
ゾアンタミン系アルカロイドの合成研究は国際的に非常に注目されており、各国で精力的に行なわれているが、7つの環が結合した非常に複雑な分子構造を有するため難航している。ちなみに、我々が 2004 年に達成したノルゾアンタミンの化学合成に、その後、成功したのは 2009 年の東京理科大学の小林進教授のグループだけである。本研究で達成したゾアンタミンおよびゾアンテノールの化学合成もノルゾアンタミンの全合成と同様に内外で大きなインパクトを与え、昨年投稿したゾアンタミン全合成の論文 (発表論文の⑥) は審査委員から最重要論文の一つに選ばれた。

本研究により、顕著な薬理活性を示すゾア

ンタミン系アルカロイドの三つの代表的な化合物、ノルゾアンタミン、ゾアンタミンおよびゾアンテノールの効率的な化学合成の道が拓かれたことになり、今後、薬理作用の解明ならびに新しい医薬品の開発に弾みがつくものと期待される。

(2) ジャガイモシスト線虫を生物学的に駆除するため、シスト線虫の孵化促進物質であるソラノエクレピンの全合成研究に取り組み、以下の成果を得た。

- ① 4-メトキシ-3-ブテンニトリルを用いる新規環化反応を開発。
- ② 光学活性なインデノン誘導体の効率的合成法を確立した。
- ③ エポキシドの転位反応を用いたトランス縮環インダノンの立体選択的合成ならびにエポキシニトリルの分子内アルキル化反応により、ソラノエクレピンの合成上の最重要課題であるトリシクロ[5.2.1.0^{1,6}]デカン骨格の構築に始めて成功した。
- ④ 重要課題であるオキサビシクロセグメントの合成法を開発した。



(3) 顕著な血管新生阻害に基づく新規抗癌剤として期待されているコルチスタチン A の全合成研究に取り組み、以下の成果を得た。

- ① オレフィンメタセシス反応を鍵工程として、最重要課題であるオキサトリシクロドデカジエン骨格 (ABCD 環) の効率的な合成法を確立した。

- ② 合成上の重要課題であるイソキノリン骨格の導入を鈴木-宮浦カップリングを用いて効率的に行なう新手法を開発した。

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 15 件)

- ① Total Synthesis of Furanether B. Construction of a Hydroazulene Skeleton via a Novel [5+2] Cycloaddition Reaction of Silyloxyallene, K. Mitachi, T. Yamamoto, F. Kondo, T. Shimizu, M. Miyashita, K. Tanino, *Tetrahedron Lett.*, 査読有, Vol. 51, **2010**, 印刷中.
- ② Intermolecular [6+2] Cycloaddition Reactions Using Dicobalt Acetylene Complexes, K. Mitachi, T. Shimizu, M. Miyashita, K. Tanino, *Tetrahedron Lett.*, 査読有, Vol. 51, **2010**, 印刷中.
- ③ Stereoselective Synthesis of the C25-C36 Segment of Arenicolide A and B: Determination of the Configuration of the Trisubstituted Epoxide, S. Nagumo, T. Nakano, K. Hata, M. Mizukami, M. Miyashita, *Org. Lett.*, 査読有, Vol. 12, **2009**, pp. 908-911.
- ④ Total Synthesis of Zoanthenol, Y. Takahashi, F. Yoshimura, K. Tanino, M. Miyashita, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 査読有, Vol. 48, **2009**, pp. 8905-8908.
- ⑤ Stereoselective S_N2'-Alkylation Reaction Sequence of the γ,δ -Epoxy α,β -Unsaturated Ester System via γ,δ -Chlorohydrin Intermediates by the Use of a R₃Al-CuCN Reagent, F. Yoshimura, A. Matsui, A. Hirai, K. Tanino, M. Miyashita, *Tetrahedron Lett.*, 査読有, Vol. 50, **2009**, pp. 5126-5129.
- ⑥ Synthetic Studies of the Zoanthamine Alkaloids: The Total Syntheses of Norzoanthamine and Zoanthamine, F. Yoshimura, M. Sasaki, I. Hattori, K. Komatsu, M. Sakai, K. Tanino, M. Miyashita, *Chem. Eur. J.*, 査読有, Vol. 15,

- 2009, pp. 6626-6644.
- ⑦ An Efficient Synthetic Method for 3-Bromo-furan Derivatives via Stereoselective Cyclization of γ,δ -Epoxy-(*E*)- α -bromo-acrylates,
F. Yoshimura, M. Takahashi, K. Tanino, M. Miyashita, *HETEROCYCLES*, 査読有, Vol. 77, 2009, pp. 201-206.
- ⑧ 挑戦者からのメッセージ、宮下正昭、*ファルマシア*、査読有、45 巻、10 号、2009、959-963.
- ⑨ Stereospecific Interconversion of *cis*- and *trans*- γ,δ -Epoxy α,β -Unsaturated Ester Systems,
X.-Q. Yu, F. Yoshimura, K. Tanino, M. Miyashita, *Tetrahedron Lett.*, 2008, 査読有, Vol. 49, pp. 7442-7445.
- ⑩ Stereospecific Epoxide-Opening Reactions of 1,1-Dibromo-3,4-epoxy-1-alkenes with Carbon Nucleophiles,
F. Yoshimura, M. Takahashi, K. Tanino, M. Miyashita, *Tetrahedron Lett.*, 査読有, Vol. 49, 2008, pp. 6991-6994.
- ⑪ Palladium-catalyzed Stereospecific Substitution of α,β -Unsaturated γ,δ -Epoxy Esters by Alcohols with Double Inversion of Configuration: Synthesis of 4-Alkoxy-5-hydroxy-2-pentenoates,
X-Q. Yu, F. Yoshimura, F. Ito, M. Sasaki, A. Hirai, K. Tanino, M. Miyashita, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 査読有, Vol. 47, 2008, pp. 750-754.
- ⑫ 顕著な生物活性を有する高次構造天然物の全合成研究—特異な二量体マクロライド構造を有するレプランシンおよび強力な抗癌作用を有する海産天然物コルチスタチン A の全合成研究—、宮下正昭、谷野圭持、南雲紳史、工学院大学総合研究所年報、第 16 巻、2008 年、139-143.
- ⑬ Novel Construction of Hydro-2-benzazepines Based on 7-*Endo*-selective Friedel-Crafts-type Reaction of Vinyloxiranes,
S. Nagumo, M. Mizukami, K. Wada, T. Miura, H. Bando, N. Kawahara, Y. Hashimoto, M. Miyashita, H. Akita, *Tetrahedron Lett.*, 査読有, Vol. 48, 2007, pp. 8558-8561.
- ⑭ Recent Progress in the Synthesis of Bioactive Polycyclic Natural Products,
M. Miyashita, *Pure and Applied Chemistry*, 査読有, Vol. 79, 2007, pp. 651-665.
- ⑮ 特異な化学構造と顕著な生物活性を有する多環性高次構造天然物の全合成研究—顕著な生物活性を有するゾアンタミン系アルカロイドの全合成—、宮下正昭、谷野圭持、南雲紳史、工学院大学総合研究所年報、第 15 巻、2007 年、171-174.

[学会発表] (計 20 件)

- ① 山田春樹、南雲紳史、宮下正昭、Arenicolide C の合成研究、第53回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会、2009年11月8日、奈良先端科学技術大学院大学。
- ② 中野妙子、畑響美、南雲紳史、宮下正昭、Arenicolide Aの合成研究、第53回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会、2009年11月8日、奈良先端科学技術大学院大学。
- ③ 田所真介、高沢祥平、南雲紳史、宮下正昭、水上徳美、斉藤寛、アセチレンジコバルト錯体を用いたMannich型中員環形成反応、第39回複素環化学討論会、2009年10月14日、さわやかちば県民プラザ。
- ④ Masaaki Miyashita, Total Synthesis of the Zoanthamine Alkaloids, *The Paul A. Grieco Symposium*, Invited Lecture, 2009年9月25-26日, Montana State University.
- ⑤ Masaaki Miyashita, Total Synthesis of the Zoanthamine Alkaloids, Norzoanthamine, Zoanthamine, and Zoanthenol, *Special Lecture*, 2009年9月22日, University of Pittsburgh.
- ⑥ 高田久嗣、南雲紳史、宮下正昭、Lepranthin の合成研究、第 57 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2009年5月9日、早稲田大学。
- ⑦ 寺山直樹、田中肇、南雲紳史、宮下正昭、Sekothrixide の合成研究、第 57 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2009年5月9日、早稲田大学。
- ⑧ 佐々木直里、南雲紳史、宮下正昭、水上徳美、Cripowellin Aの合成研究、第 57 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2009年5月9日、早稲田大学。
- ⑨ 山田春樹、畑 響美、中野妙子、南雲紳史、宮下正昭、Arenicolide Aの合成研

- 究、第57回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2009年5月9日、早稲田大学。
- ⑩ 古川諒一、小林優太、坂田樹理、南雲紳史、宮下正昭、Cortistatin Aの合成研究、第57回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2009年5月9日、早稲田大学。
- ⑪ 畑響美、中野妙子、山田春樹、南雲紳史、宮下正昭、Arenicolide Aの合成研究、日本薬学会第129年会、2009年3月27日、国立京都国際会館。
- ⑫ 古川諒一、小林優太、坂田樹理、南雲紳史、宮下正昭、Cortistatin Aの合成研究、日本薬学会第129年会、2009年3月26日、国立京都国際会館。
- ⑬ 土田晃一郎、長谷川将司、谷野圭持、宮下正昭、高次付加環化反応を基軸とするPolyanthellin Aの全合成研究、第52回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会、2008年10月26日、東洋大学。
- ⑭ 戸倉引嗣、椎名康裕、谷野圭持、宮下正昭、ソラノエクレピンAの全合成研究、第52回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会、2008年10月26日、東洋大学。
- ⑮ 逢坂修平、中川大輔、谷野圭持、宮下正昭、アザジラクチンのEFG環部の合成研究、第52回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会、2008年10月26日、東洋大学。
- ⑯ 小林優太、古川諒一、坂田樹理、南雲紳史、宮下正昭、Cortistatin Aの合成研究、第52回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会、2008年10月26日、東洋大学。
- ⑰ 椎名康裕、遠又慶英、谷野圭持、宮下正昭、グリシノエクレピンAおよびBの不斉全合成、第50回天然有機化合物討論会2008年10月2日、福岡国際会議場。
- ⑱ 高田久嗣、南雲紳史、宮下正昭、Lepanthinの合成研究、日本薬学会第128年会、2008年3月26日、パシフィコ横浜。
- ⑲ 寺山直樹、南雲紳史、宮下正昭、Secothrixideの全合成研究、日本薬学会第128年会、2008年3月26日、パシフィコ横浜。
- ⑳ 神田紘一、井上貴章、南雲紳史、宮下正昭、Tedanolideの合成研究、日本薬学会第128年会、2008年3月26日、パシフィコ横浜。

〔図書〕(計2件)

- ① 宮下正昭、アイピーシー出版、*天然物化学 -海洋生物編-*、山村庄亮、長谷川宏司、木越英夫 編、2008、第3章5節ゾアンタミン系アルカロイドの合成、275-292。
- ② 宮下正昭、谷野圭持、吉村文彦、シーエムシー出版、*天然物全合成の最新動向*、北 泰行 監修、2009、第13章ゾアンタミン系アルカロイドの全合成、191-212。

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 件)

名称：
 発明者：
 権利者：
 種類：
 番号：
 出願年月日：
 国内外の別：

○取得状況 (計◇件)

名称：
 発明者：
 権利者：
 種類：
 番号：
 取得年月日：
 国内外の別：

6. 研究組織

(1) 研究代表者

宮下 正昭 (MIYASHITA MASAOKI)
 工学院大学 工学部 教授
 研究者番号：50006326

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

谷野 圭持 (TANINO KEIJI)
 北海道大学 理学研究院 教授
 研究者番号：40217146

南雲 紳史 (NAGUMO SHINJI)

工学院大学 工学部 准教授
 研究者番号：40246765