

平成 22 年 6 月 28 日現在

研究種目：基盤研究（A）
 研究期間：2006～2009
 課題番号：18209002
 研究課題名（和文） 生体機能分子の独創的高効率合成と創薬研究
 研究課題名（英文） Creative and Highly Efficient Synthesis of Biologically Functional Molecules and Its Application in Drug Development Study
 研究代表者
 北 泰行（KITA YASUYUKI）
 立命館大学・薬学部・教授
 研究者番号：00028862

研究成果の概要（和文）：興味深い生物活性を有するが微量しか得られず、複雑な高次構造を有する数種の天然物、生体機能分子、またその鍵骨格の構築のための、環境にやさしい独創的な合成法を確立した。これらの得られた新規化合物群を基に、独自の薬物評価系を持つ他研究者や研究科と共同研究の下、新しい作用機作を有する新規医薬品候補化合物の創生に向けた創薬研究を推進した。

研究成果の概要（英文）：Creative and environmentally friendly synthetic methods have been established for the purpose of obtaining a series of natural products which have complicated and high dimensional structures showing interesting biological activities but occurring only in small amounts in nature, living body-functioned molecules, and for construction of their key structures. Based on these groups of new compounds synthesized, a drug development study toward a creation of novel medicinal targets that show new mechanisms has been advanced in collaboration with other research groups and institutes having original drug evaluation systems.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	12,500,000円	3,750,000円	16,250,000円
2007年度	11,000,000円	3,300,000円	14,300,000円
2008年度	9,500,000円	2,850,000円	12,350,000円
2009年度	0円	0円	0円
総計	33,000,000円	9,900,000円	42,900,000円

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：(A)有機化学、(B)合成化学、(C)生体関連物質、(D)生薬・天然物化学、
 (E)有機反応学、(F)ヘテロ環化学、(G)不斉合成

1. 研究開始当初の背景

化学物質による環境汚染が世界的な問題として認識されるようになった現在では、有機合成においても、持続可能な社会構築に資する科学技術として環境にやさしい化学技術（グリーン・サステナブルケミストリー）を推進する反応の開発や合理的な合成経路

の立案が強く求められている。特に医薬品関連物質の合成やその創薬研究への展開に際しては、有機化学的アプローチに基づく環境にやさしい合成技術の発展が不可欠である。

2. 研究の目的

有機化学的アプローチによる生体機能分子

の分子設計を目標に、優れた生物活性を有するが微量しか得られず、複雑な高次構造を有する生物活性天然物や生体機能物質を、実用性や環境調和に重点を置きながら独創的かつ高効率に合成し、これらを創薬リード化合物とする創薬研究へと展開する。

3. 研究の方法

これまでに申請者が見出した独創的な基盤合成技術を駆使して、優れた生物活性を有するが微量しか得られず、複雑な高次構造を有する生物活性天然物の全合成と生体機能物質の合成ルートを確認する。実用性や環境調和に重点を置きながら複雑な構造を有する生体機能分子や天然物群の全合成および簡便・大量合成を達成するとともに、他研究所や研究科の独自に薬物評価系を開発している基礎医学研究者と連携して創薬研究を推進する。コンピューター支援による薬物解析と設計を行い合目的な創薬研究へ展開し、本研究の完成を期す。

4. 研究成果

当初目標としていた γ -ルプロマイシン、スキホスタチン、タニコライド類やルブレノリド類などのターゲット天然物の全合成を達成した。これら得られた化合物は、他研究所や研究科と共同研究の下、構造活性相関研究を行っており、新しい作用機作を有する新規医薬候補化合物として興味深い成果が得られつつある。

環境にやさしく医薬品関連物質の合成研究に役立つ合成法として、超原子価ヨウ素反応剤を用いる新規基盤反応を開発し、ディスコハブディン類など合成目標とした天然物やいくつかの生物活性天然物の鍵骨格の構築を達成した。これらの合成ルートは、独自に開発したりサイクルや触媒的利用法へと組み込むことで、実用性や環境調和に重点を置いた合成手法へと改良している。

また、癌の自然転移を抑制する新規オレアミド誘導体は、現在では生物学的研究試薬として市販化するに至った。

以上の研究成果は当初3年間に予定した研究計画に十分に合ったもので、目標は予想以上に達成出来ていると考えている。

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55件)

(1) 著者名: Y. Kita, T. Dohi et al.
論文標題: Metal-free oxidative cross-coupling of unfunctionalized aromatic compounds
雑誌名: *J. Am. Chem. Soc.*
巻: 131

発行年: 2009
ページ: 1668-1669

(2) 著者名: Y. Kita et al.
論文標題: The first total synthesis of prianosin B
雑誌名: *Tetrahedron*
巻: 65
発行年: 2009
ページ: 1059-1062

(3) 著者名: S. Akai, Y. Kita et al.
論文標題: Synthesis of biaryl compounds through three-component assembly: ambident effect of the *tert*-butyldimethylsilyl group for regioselective Diels-Alder and Hiyama coupling reactions
雑誌名: *Angew. Chem., Int. Ed.*
巻: 47
発行年: 2008
ページ: 7673-7676

(4) 著者名: T. Dohi, Y. Kita et al.
論文標題: A chiral hypervalent iodine(III) reagent for enantioselective dearomatization of phenols
雑誌名: *Angew. Chem., Int. Ed.*
巻: 47
発行年: 2008
ページ: 3787-3790

(5) 著者名: T. Dohi, Y. Kita et al.
論文標題: Oxidative cross-coupling of arenes induced by single-electron transfer leading to biaryls by use of organoiodine(III) oxidants
雑誌名: *Angew. Chem., Int. Ed.*
巻: 47
発行年: 2008
ページ: 1301-1304

(6) 著者名: T. Dohi, Y. Kita et al.
論文標題: First hypervalent iodine(III)-catalyzed C-N bond forming reaction: catalytic spirocyclization of amides to N-fused spiro lactams
雑誌名: *Chem. Commun.*
巻: -
発行年: 2007
ページ: 1224-1226

(7) 著者名: Y. Kita et al.
論文標題: Synthesis of N-functionalized oleamide derivatives
雑誌名: *Tetrahedron*
巻: 63
発行年: 2007
ページ: 3754-3761

- (8) 著者名: H. Fujioka, Y. Kita
論文標題: Enantioselective constructions of quaternary carbons and their application to the total syntheses of fredericamycin A and discorhabdin A
雑誌名: *Pure. Appl. Chem.*
巻: 79
発行年: 2007
ページ: 701-713
- (9) 著者名: H. Fujioka, Y. Kita et al.
論文標題: Efficient synthesis of lactols by a domino reaction of 2,3-epoxy alcohols with a hypervalent iodine(III) reagent and its application to the synthesis of lactones and the asymmetric synthesis of (+)-tanikolide
雑誌名: *Chem. -Eur. J.*
巻: 13
発行年: 2007
ページ: 5238-5248
- (10) 著者名: T. Dohi, Y. Kita et al.
論文標題: Versatile direct dehydrative approach for diaryliodonium(III) salts in fluoroalcohol media
雑誌名: *Chem. Commun.*
巻: -
発行年: 2007
ページ: 4152-4154
- (11) 著者名: S. Akai, T. Dohi, Y. Kita et al.
論文標題: The first total synthesis of (±)-γ-rubromycin via double aromatic Pummerer-type reactions
雑誌名: *Angew. Chem., Int. Ed.*
巻: 46
発行年: 2007
ページ: 7458-7561
- (12) 著者名: Y. Ohba, Y. Kita, H. Nojima et al.
論文標題: Oleamide derivative suppress both tumor growth and spontaneous metastasis by inhibiting Connexin 26
雑誌名: *Int. J. Can.*
巻: 121
発行年: 2007
ページ: 47-54
- (13) 著者名: H. Fujioka, Y. Kita et al.
論文標題: Concise asymmetric total synthesis of scyphostatin, a potent inhibitor of neutral sphingomyelinase
雑誌名: *Chem. - Eur. J.*
巻: 13
発行年: 2007
ページ: 10225-10238
- (14) 著者名: S. Akai, Y. Kita et al.

- 論文標題: A dynamic kinetic resolution of allyl alcohols by the combined use of lipases and [VO(OSiPh₃)₃]
雑誌名: *Angew. Chem., Int. Ed.*
巻: 45
発行年: 2006
ページ: 2592-2595
- (15) 著者名: T. Dohi, Y. Kita et al.
論文標題: Direct synthesis of bipyrrroles using phenyliodine(III) bis(trifluoroacetate) with bromotrimethylsilane
雑誌名: *Org. Lett.*
巻: 8
発行年: 2006
ページ: 2007-2010
- (16) 著者名: H. Fujioka, Y. Kita et al.
論文標題: Reaction of the acetals with TESOTf-base combination
雑誌名: *J. Am. Chem. Soc.*
巻: 128
発行年: 2006
ページ: 5930-5938
- (17) 著者名: Y. Kita et al.
論文標題: The efficient direct synthesis of N,O-acetal compounds as key intermediates of discorhabdin A
雑誌名: *Chem. -Eur. J.*
巻: 12
発行年: 2006
ページ: 4893-4899
- 〔学会発表〕(計 100 件以上)
- (1) 発表者名: 藤岡弘道, 北 泰行 他
演題: 光学活性 rubromycin 類の全合成研究
学会名: 日本薬学会 第 129 年会
発表年月日: 2009 年 3 月 28 日
発表場所: 京都
- (2) 発表者名: 土肥寿文
演題: レアメタル代替を目的とする新規ヨウ素反応剤を用いる合成法の開発
(平成 21 年度日本薬学会奨励賞 受賞講演)
学会名: 日本薬学会 第 129 年会
発表年月日: 2009 年 3 月 26 日
発表場所: 京都
- (3) 発表者名: 藤岡弘道
演題: 光学活性ジエンアセタール類の分子内ハロエーテル化反応を利用する不斉誘導法の開発とその応用
学会名: 日本薬学会 第 129 年会
発表年月日: 2009 年 3 月 26 日
発表場所: 京都

(4) 発表者名：北 泰行
演題：Organic synthesis using environmentally benign hypervalent iodine reagents: synthesis of biologically important natural products
学会名：The 23rd Royal Australian Chemical Institute Organic Chemistry Division Conference (23 RACIOC)
発表年月日：2008年12月7日
発表場所：Hobart Tasmania (Australia)

(5) 発表者名：北 泰行, 藤岡弘道 他
演題：抗腫瘍活性化化合物discorhabdin類の生物活性と構造活性相関
学会名：第27回 メディシナルケミストリーシンポジウム
発表年月日：2008年11月27日
発表場所：大阪

(6) 発表者名：土肥寿文, 北 泰行 他
演題：官能基化を必要としない新規酸化的ピアールカップリング反応の開発
学会名：第34回 反応と合成の進歩シンポジウム
発表年月日：2008年11月5日
発表場所：京都

(7) 発表者名：北 泰行
演題：創薬を志向する有機合成
学会名：平成20年度前期(春季)有機合成化学協会講習会
発表年月日：2008年6月18日
発表場所：東京

(8) 発表者名：北 泰行
演題：Recent progress in hypervalent iodine chemistry for environmentally benign oxidation reactions
学会名：3rd International Conference on Advanced Organic Synthesis Directed toward the Ultimate Efficiency and Practicability
発表年月日：2008年5月26日
発表場所：大津

(9) 発表者名：北 泰行
演題：超原子価ヨウ素反応剤を用いる有機合成の新展開
学会名：第16回ファインケミカルズ研究会
発表年月日：2008年5月15日
発表場所：大津

(10) 発表者名：北 泰行
演題：創薬を志向する合成反応の開発と応用 - グリーンケミストリーを考慮して -
学会名：日本薬学会東海支部特別講演会
発表年月日：2008年1月23日
発表場所：名古屋

(11) 発表者名：北 泰行
演題：創薬を志向する合成反応の開発と応用
学会名：有機合成化学協会新春講演会
発表年月日：2008年1月22日
発表場所：大阪

(12) 発表者名：北 泰行
演題：反応を開発し、生物活性天然物の全合成完成を目指す
学会名：有機合成化学協会関東支部新潟シンポジウム
発表年月日：2007年12月1日
発表場所：新潟

(13) 発表者名：藤岡弘道, 北 泰行 他
演題：N-SMase阻害活性を持つスキホスタチンの改良合成法の開発
学会名：第26回 メディシナルケミストリーシンポジウム
発表年月日：2007年11月28日
発表場所：相模大野

(14) 発表者名：北 泰行
演題：超原子価ヨウ素化学の新展開とグリーンケミストリー
(第1回ヨウ素学会賞 受賞講演)
学会名：第10回 ヨウ素学会シンポジウム
発表年月日：2007年11月17日
発表場所：千葉

(15) 発表者名：北 泰行 他
演題：抗腫瘍活性アルカロイドdiacorhabdin類の合成研究
学会名：第33回 反応と合成の進歩シンポジウム
発表年月日：2007年11月5日
発表場所：長崎

(16) 発表者名：北 泰行
演題：創薬を志向する新反応の開発と天然物合成への応用 グリーンケミストリーを志向して -
学会名：日本薬学会北陸支部特別講演会
発表年月日：2007年10月5日
発表場所：富山

(16) 発表者名：北 泰行
演題：超原子価ヨウ素化学の新展開
学会名：有機合成化学関西支部シンポジウム特別講演、有機合成夏季セミナー「明日の有機化学」
発表年月日：2007年8月10日
発表場所：大阪

(17) 発表者名：北 泰行
演題：Total synthesis of γ -rubromycin
学会名：21st International Congress for Heterocyclic Chemistry
発表年月日：2007年7月18日
発表場所：Sydney

(18) 発表者名：土肥寿文、北 泰行 他
演題：On the development of recyclable hypervalent iodine(III) reagents based on the tetrahedron structures
学会名：21st International Congress for Heterocyclic Chemistry
発表年月日：2007年7月17日
発表場所：Sydney

(19) 発表者名：北 泰行 他
演題：Total synthesis of discorhabdin F, prianosin B, and related oxa analogues by dehydrogenation and detosylation reaction
学会名：21st International Congress for Heterocyclic Chemistry
発表年月日：2007年7月17日
発表場所：Sydney

〔図書〕(計12件)

(1) 著者名：土肥寿文、北 泰行(分担)
出版社：化学同人
書名：化学フロンティアシリーズ, 進化を続ける有機触媒
発行年：2009年
総ページ数：10ページ

(2) 著者名：北 泰行、藤岡弘道 他(分担)
出版社：Springer
書名：Synthesis of anthracyclines and frederiamycin A via strong base-induced cycloaddition reaction of homophthalic anhydrides (*Top. Curr. Chem.*)
発行年：2008年
総ページ数：21ページ

(3) 著者名：北 泰行 他(分担)
出版社：アイピーシー出版社
書名：天然物化学, 植物編, マリチジン、ガラントミンおよび関連アルカロイド
発行年：2007年
総ページ数：12ページ

(4) 著者名：北 泰行 他(分担)
出版社：Wiley John Wiley & Sons Ltd
書名：Encyclopedia of reagents for organic synthesis
発行年：2006年
総ページ数：3ページ

〔産業財産権〕

出願状況(計5件)

(1) 名称：アルコール酸化物の製造方法
発明者：土肥寿文 他
権利者：土肥寿文 他
番号：C07G41/06
出願年月日：平成21年3月31日
国内外の別：国内

(2) 名称：ヨウ化物と、それを用いた酸化的不斉スピロ環形成法
発明者：土肥寿文、北 泰行 他
権利者：大阪大学
番号：C12Q1/42,2007-329154
出願年月日：平成19年12月20日
国内外の別：国内

取得状況(計2件)

〔その他〕
特記事項なし。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

北 泰行 (KITA YASUYUKI)
立命館大学・薬学部・教授
研究者番号：00028862

(2) 研究分担者

藤岡 弘道 (FUJIOKA HIROMICHI)
大阪大学・薬学研究科・教授
研究者番号：10173410

研究分担者

土肥 寿文 (DOHI TOSHIFUMI)
立命館大学・薬学部・助教
研究者番号：50423116