

平成 22 年 4 月 14 日現在

研究種目：基盤研究 (A)

研究期間：2007～2009

課題番号：19209001

研究課題名 (和文) 特異な細胞機能制御活性を有する創薬リード天然物の高効率合成

研究課題名 (英文) Efficient Synthesis of Natural Products Having Intriguing Biological Activities Useful for Drug Discovery

研究代表者

畑山 範 (HATAKEYAMA SUSUMI)

長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号：20143000

研究代表者の専門分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：有機合成化学、全合成、天然物、創薬リード

1. 研究計画の概要

(1) 背景：受容体や酵素などを介して細胞の機能を制御する細胞機能制御分子の探索が天然物を中心に世界中で活発に行われている。しかし、たとえ有望な活性を示す化合物が見いだされたとしても、微量成分であったり、類似した化合物の混合物であったりなどの理由から、天然からの化合物の獲得が極めて困難な場合がある。また、多くの場合、毒性や化学的不安定性などの理由から、それらの軽減やさらには作用増強のための構造改変が求められる。そのような場合、全合成研究をとおしての効率的合成法の確立が極めて重要となる。

(2) 目的：本研究では、グルタミン酸受容体アゴニストやアンタゴニスト活性、PP2A 阻害活性、および抗腫瘍活性等の特異的な細胞機能制御活性をもち医薬開発リードや生物学研究のツールとして有望視されながら天然から純粋な形で供給が困難な状況にあるダイシハーベインとカイトセファリン、ホスラクトマイシン類天然物、およびオキサゾロマイシン類天然物を研究対象として取り上げ、全合成研究をとおしてその量的供給を可能にする効率的合成法を確立することを目的としている。また、多様な誘導体を合成することによって、活性に関わる構造情報を引き出し、これら化合物が関わる受容体や酵素などを介した細胞機能の分子レベルでの解明に貢献することも目的としている。

(3) 方法：それぞれの標的天然物について、高度な反応制御下に合成を行う。すなわち、

ダイシハーベインに関しては、ピラン環部の官能基化、グルタミン酸単位をもつテトラヒドロフラン環の立体選択的構築を経て、全合成を達成する。カイトセファリンに関しては、右側ピロリジンコア部の立体制御合成法を開発し、アラニン側鎖の導入を経て、全合成を達成する。ホスラクトマイシン類天然物に関しては、不飽和ラクトン部の構築、C8 と C9 位水酸基ならびに C8 位アミノエチル単位の導入、および (Z,Z)-4-シクロヘキサジエニル単位の構築を経て、全合成を達成する。オキサゾロマイシン類天然物の合成に関しては、高度置換ピロリジンコア部を含む右セグメントの合成、オキサゾール部を含む左セグメントの合成を経て、全合成を達成する。

2. 研究の進捗状況

(1) ダイシハーベイン：アミノヒドロキシル化、アルケニルトリフラートとヨードアラニン由来の有機亜鉛化合物とのクロスカップリング、不斉エポキシ化、および 5-exo-tet 環化を経て、量的供給を可能にする効率的な全合成を達成した (*CC*, 2007, 4158)。

(2) カイトセファリン：Pd(0)を触媒とするオキシラニルアクリラートの環化反応を基盤とする右側ピロリジンコア部の立体制御合成法を開発した (*Synlett* 2008, 671)。

(3) ホスラクトマイシン類天然物：不斉ペンテニル化、閉環メタセシス、不斉ジヒドロキシル化、鈴木-宮浦カップリング、Stille カップリングを経て、ホストリエシン B の全合成を達成した (*OL*, 2008, 10, 2139, *Synthesis* 2009, 2935)。また、 β -ICD を触媒とする不斉 Baylis-Hillman 反応に基づくホスラクトマイシン類天然物の一般合成法

を開発した (CC. 2009, 5907)。

(4) オキサゾロマイシン類天然物：分子内ヒドロシリル化-ヨウ素化、Pd(0)触媒下のピロリジノン形成に基づく右セグメントの合成、オキサゾール部を含む左セグメントの合成、および両セグメントの連結を経て、ネオオキサゾロマイシンの全合成を達成した (ACIE. 2007, 46, 6703)。また、In(III)を触媒とするアルキニルアミノマロン酸エステルの環化に基づく新たな複素環合成法を開発し、オキサゾロマイシン類天然物の鍵中間体の効率的合成に成功した (Pure Appl. Chem. 2009, 81, 217)。さらに、この方法論に基づき、プロテアソーム阻害活性化合物サリノスポラミドAの全合成に成功した (ACIE. 2008, 47, 6244)。

3. 現在までの達成度

①当初の計画以上に進展している。

(理由)

(1) 当初計画した細胞機能制御活性天然物に関して、ダイハーベイン、ホスラクトマイシン B、およびネオオキサゾロマイシンの効率的な合成法の開発に成功した。

(2) 当初の計画以外に、オオキサゾロマイシンの全合成研究の途上に In(III)を触媒とする新たな複素環合成法を開発すると共に、プロテアソーム阻害活性天然物サリノスポラミドAの全合成にも成功した。

4. 今後の研究の推進方策

本基盤研究に見出した In(III)を触媒とする複素環合成法を進展させ、オキサゾロマイシンAの最初の全合成を目指す。また、カイトセファリンに関しては、右コア部の高立体選択的構築には成功したものの、未だ効率的な合成法の開発には至っていない。そこで、新たな合成戦略を提起し、全合成を完成する。同時に、誘導體合成等を通して、活性に関わる構造情報を引き出す。

5. 代表的な研究成果

(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 17 件)

(1) Enantio- and Stereoselective Route to the Phoslactomycin Family of Antibiotics: Formal Synthesis of (+)-Fostriecin and (+)-Phoslactomycin B, S. M. Sarkar, E. N. Wanzala, S. Shibahara, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Chem. Commun.* **2009**, 5907-5909. 査読有り

(2) Entry to Heterocycles Based on Indium-Catalyzed Conia-Ene Reactions: Asymmetric Synthesis of (-)-Salinosporamide A, K. Takahashi, M. Midori, K. Kawano, J.

Ishihara, S. Hatakeyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6244-6246. 査読有り

(3) Asymmetric Total Synthesis of (+)-Phoslactomycin B, S. Shibahara, M. Fujino, M. Tashiro, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Org. Lett.* **2008**, 10, 2139-2142. 査読有り

(4) A Highly Stereocontrolled Total Synthesis of Dysiherbaine, K. Takahashi, T. Matsumura, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Chem. Commun.* **2007**, 4158-4160. 査読有り

(5) Total Synthesis of Neooxazolomycin, E. O. Onyango, J. Tsurumoto, N. Imai, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 6703-6705. 査読有り

[学会発表] (計 49 件)

(1) Shaheen M. Sarkar, Everlyne N. Wanzala, Setsuya Shibahara, Keisuske Takahashi, Jun Ishihara, Susumi Hatakeyama, Enantio- and Stereoselective Route to the Phoslactomycin Family of Antibiotics: Synthesis of (+)-Fostriecin and (+)-Phoslactomycin B, The 11th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry, Kyoto (Japan), November 11 (2009).

(2) Susumi Hatakeyama, New Approach To Heterocycles via Conia-Ene Type Reactions: Synthesis of Salinosporamide A and Neooxazolomycin, The 20th French and Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry, Bordeaux (France), September 9 (2008).

(3) Susumi Hatakeyama, Indium-catalyzed Conia-Ene Reaction for Alkaloid Synthesis, IUPAC 17th International Conference on Organic Synthesis, Daejeon (Korea), June 26 (2008).

(4) 芝原攝也, 藤野正堂, 田代泰理, 高橋圭介, 石原 淳, 畑山 範, PP2A 阻害活性天然物 Phoslactomycin B の全合成, 第 50 回天然有機化合物討論会, 福岡, 2008 年 10 月 1 日.

(5) 高橋圭介, 緑 美智子, 石原 淳, 畑山 範, Conia-ene 型反応に基づく新規ラクタム構築法: Salinosporamide A と Neooxazolomycin の合成, 第 49 回天然有機化合物討論会, 札幌, 2007 年 9 月 20 日.

[図書] (計 3 件)

(1) 畑山 範, 天然物の全合成 2000-2008 (有機合成化学協会 編), 化学同人, pp 53-54, p 148, pp 152-153, p 250 (2009).

(2) 畑山 範, 進化を続ける有機触媒 (有機合成を革新する第三の触媒) (丸岡啓二 編), 7 章シンコナルカロイド触媒を用いた不斉炭素-炭素結合形成反応, 化学同人, pp 87-94 (2009).